



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ



## RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

# Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2

Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »

**ARGUMENTAIRE**

**Janvier 2013**

Les recommandations de bonne pratique (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données.

Les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné, décrites dans l'argumentaire scientifique. Elles ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans sa prise en charge du patient, qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations.

Cette recommandation de bonne pratique a été élaborée selon la méthode résumée en annexes 1 et 2. Elle est précisément décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site :

[Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »](#)

**Grade des recommandations**

	<b>Preuve scientifique établie</b>
<b>A</b>	Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
<b>B</b>	<b>Présomption scientifique</b> Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
<b>C</b>	<b>Faible niveau de preuve</b> Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
<b>AE</b>	<b>Accord d'experts</b> En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Les recommandations et synthèse des recommandations sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Haute Autorité de Santé  
Service Documentation – Information des publics  
2, avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Ce document a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en janvier 2013  
© Haute Autorité de Santé – 2013.

# Sommaire

**Abréviations .....10**

**Argumentaire .....11**

**1 Introduction .....11**

1.1 Objectifs .....11

1.2 Population concernée.....12

1.3 Professionnels concernés .....12

1.4 Une recommandation fondée sur un critère d'efficience.....12

**Épidémiologie et coût du diabète de type 2 en France.....14**

**1 Présentation de l'étude ENTRED .....14**

1.1 Méthode .....14

1.2 Résultats .....15

**2 Prévalence du diabète .....15**

**3 Caractéristiques des patients diabétiques .....16**

**4 Prise en charge du diabète .....17**

4.1 Suivi du diabète .....17

4.2 Traitement médicamenteux.....18

4.2.1 Données de l'étude ENTRED.....18

4.2.2 Données de la base LPD Cegedim Strategic Data .....19

4.2.3 Autres études publiées .....21

**5 Données chez les diabétiques de 65 ans et plus .....21**

**6 Qualité de vie des diabétiques .....22**

**7 Coût des soins du diabète .....22**

7.1 Étude ENTRED .....22

7.2 Données de l'Assurance maladie.....23

7.3 Rapports de l'Inspection générale des affaires sociales.....23

**Quels objectifs glycémiques cibles ? .....24**

**1 Chez le patient diabétique de type 2 .....24**

1.1 Recommandations internationales .....24

1.1.1 NICE .....24

1.1.2 SIGN.....24

1.1.3 Recommandations de l'ADA 2012 .....25

1.2 Synthèse des données NICE et SIGN .....25

1.2.1 Présentation des principales études .....25

1.2.2 Résultats de ces principales études.....26

1.3 Données nouvelles.....30

1.3.1 Sur la mortalité .....30

1.3.2 Sur les événements cardio-vasculaires.....32

1.3.3 Sur la survenue d'événements microvasculaires.....33

1.3.4 Sur les hypoglycémies .....33

1.4 Conclusion.....34

1.5 Avis du groupe de travail.....34

1.6 Recommandations .....34

<b>2</b>	<b>Chez les patients âgés</b>	<b>35</b>
2.1	Définitions	35
2.2	Recommandations	36
2.2.1	ADA 2012	36
2.2.2	Groupe francophone « Diabéto-Gériatrie »	36
2.3	Données nouvelles	36
2.4	Conclusion	37
2.5	Avis du groupe de travail	37
2.6	Recommandations	37
<b>3</b>	<b>Patients présentant des antécédents cardio-vasculaires</b>	<b>38</b>
3.1	Recommandations existantes	38
3.2	Études	38
3.2.1	Patients insuffisants coronariens stables	38
3.2.2	Patients insuffisants coronariens aigus	38
3.3	Avis du groupe de travail	39
3.4	Recommandations	39
<b>4</b>	<b>Patients insuffisants rénaux chroniques</b>	<b>39</b>
4.1	Recommandations existantes	40
4.1.1	Synthèse des données de SIGN	40
4.2	Données nouvelles	40
4.2.1	Patients insuffisants rénaux non dialysés	40
4.2.2	Patients insuffisants rénaux hémodialysés	40
4.3	Conclusion	41
4.4	Avis du groupe de travail	41
4.5	Recommandations	41
<b>5</b>	<b>Patientes enceintes présentant un diabète de type 2</b>	<b>42</b>
5.1	Recommandations internationales	42
5.1.1	SIGN	42
5.1.2	Nice	42
5.1.3	ADA 2012	42
5.1.4	Idf	43
5.2	Synthèse des données de SIGN et de Nice	43
5.2.1	Programmation de la grossesse et contraception	43
5.2.2	Objectifs glycémiques durant la grossesse	43
5.2.3	Concernant le risque de malformations congénitales	44
5.2.4	Concernant le risque de fausses couches	44
5.2.5	Macrosomie fœtale, accouchement prématuré, mort <i>in utero</i> et néonatale	44
5.3	Données nouvelles	44
5.4	Conclusion	45
5.5	Avis du groupe de travail	45
5.6	Recommandations	46
	<b>Traitement médicamenteux du contrôle glycémique</b>	<b>47</b>
	<b>Efficacité et tolérance des différentes molécules en monothérapie</b>	<b>50</b>
<b>1</b>	<b>Metformine</b>	<b>50</b>
1.1	Efficacité et tolérance de la metformine contre placebo	50
1.1.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009	50
1.1.2	Données nouvelles sur la metformine contre placebo	51
1.2	Comparaison de la metformine avec les molécules dans la même classe	53
1.3	Comparaison de la metformine avec les molécules de classes différentes	53

1.3.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	53
1.3.2	Données nouvelles sur la metformine comparée avec les molécules de classe différente .....	54
<b>2</b>	<b>Sulfamides hypoglycémiants .....</b>	<b>57</b>
2.1	Efficacité et tolérance des sulfamides hypoglycémiants contre placebo .....	58
2.1.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	58
2.1.2	Données nouvelles sur les sulfamides hypoglycémiants contre placebo .....	58
2.2	Comparaison des sulfamides hypoglycémiants avec les molécules dans la même classe .....	58
2.2.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	58
2.2.2	Données nouvelles comparant les sulfamides hypoglycémiants avec les molécules dans la même classe .....	59
2.3	Comparaison des sulfamides hypoglycémiants avec les molécules de classes différentes .....	59
2.3.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	59
2.3.2	Données nouvelles sur les sulfamides hypoglycémiants comparés aux molécules de classes différentes .....	60
<b>3</b>	<b>Glinides (Méglinides) .....</b>	<b>60</b>
3.1	Efficacité et tolérance des glinides contre placebo .....	61
3.1.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	61
3.1.2	Données nouvelles sur les glinides contre placebo .....	61
3.2	Comparaison des glinides avec les molécules dans la même classe .....	61
3.3	Comparaison des glinides avec les molécules de classes différentes .....	62
3.3.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	62
3.3.2	Données nouvelles sur les glinides comparés aux molécules de classes différentes.....	62
<b>4</b>	<b>Inhibiteurs des alpha-glucosidases .....</b>	<b>62</b>
4.1	Efficacité et tolérance des inhibiteurs des alpha-glucosidases contre placebo .....	63
4.1.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	63
4.1.2	Données nouvelles sur les Inhibiteurs des alphaglucohydrolases contre placebo .....	63
4.2	Comparaison des inhibiteurs des alpha-glucosidases avec les molécules dans la même classe ..	63
4.3	Comparaison des inhibiteurs des alpha-glucosidases avec les molécules de classes différentes ..	64
4.3.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	64
4.3.2	Données nouvelles sur les inhibiteurs des alpha-glucosidases comparés aux molécules de classes différentes.....	64
<b>5</b>	<b>Pioglitazone .....</b>	<b>65</b>
<b>6</b>	<b>Inhibiteurs de DPP-4 .....</b>	<b>65</b>
6.1	Efficacité et tolérance des inhibiteurs de DPP-4 contre placebo .....	68
6.1.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	68
6.1.2	Données nouvelles sur les inhibiteurs de DPP-4 contre placebo .....	69
6.2	Comparaison des inhibiteurs de DPP-4 avec les molécules dans la même classe .....	72
6.2.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	72
6.2.2	Données nouvelles sur les inhibiteurs de DPP-4 comparés aux molécules dans la même classe.....	72
6.3	Comparaison des inhibiteurs de DPP-4 avec les molécules de classes différentes .....	72



6.3.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	72
6.3.2	Données nouvelles sur les inhibiteurs de DPP-4 comparés aux molécules de classes différentes	73
<b>7</b>	<b>Analogues du GLP-1 .....</b>	<b>84</b>
7.1	Efficacité et tolérance des analogues du GLP-1 contre placebo .....	85
7.1.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	85
7.1.2	Données nouvelles sur les analogues du GLP-1 contre placebo .....	86
7.2	Comparaison des analogues du GLP-1 avec les molécules dans la même classe .....	93
7.2.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	93
7.2.2	Données nouvelles sur les analogues du GLP-1 comparées aux molécules dans la même classe .....	93
7.3	Comparaison des analogues du GLP-1 avec les molécules de classes différentes .....	94
7.3.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	94
7.3.2	Données nouvelles sur les analogues du GLP-1 comparées aux molécules de classes différentes .....	94
<b>8</b>	<b>Insulines .....</b>	<b>97</b>
8.1	Efficacité et tolérance des insulines contre placebo .....	98
8.1.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	98
8.1.2	Données nouvelles sur les insulines comparées au placebo .....	98
8.2	Comparaison des insulines avec les molécules dans la même classe .....	98
8.2.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	98
8.2.2	Données nouvelles sur les insulines comparées aux molécules dans la même classe ..	99
8.3	Comparaison des insulines avec les molécules de classes différentes .....	102
8.3.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	102
8.3.2	Données nouvelles sur des insulines comparées aux molécules de classes différentes	102
	<b>Efficacité et tolérance des associations médicamenteuses .....</b>	<b>103</b>
<b>1</b>	<b>Bithérapies.....</b>	<b>103</b>
1.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	103
1.1.1	Association de la metformine avec d'autres antidiabétiques .....	103
1.1.2	Association des sulfamides hypoglycémiants (SU) avec d'autres antidiabétiques.....	104
1.1.3	Association des inhibiteurs de DPP-4 avec d'autres antidiabétiques .....	104
1.1.4	Association des agonistes de GLP-1 avec d'autres antidiabétiques .....	105
1.1.5	Association des insulines avec d'autres antidiabétiques .....	105
1.2	Données nouvelles sur les associations médicamenteuses en bithérapie.....	106
1.2.1	Méta-analyse et revue systématique.....	106
1.2.2	Études contrôlées randomisées sur les associations de médicaments en bithérapie.....	112
<b>2</b>	<b>Trithérapies.....</b>	<b>151</b>
2.1	Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009 .....	152
2.2	Données nouvelles sur les associations de médicaments en trithérapie .....	153
2.2.1	Association de la metformine et des sulfamides hypoglycémiants avec d'autres antidiabétiques.....	153
2.2.2	Association des inhibiteurs de DPP-4 avec d'autres antidiabétiques .....	154
2.2.3	Association des agonistes du GLP-1 avec d'autres antidiabétiques .....	155
2.2.4	Association de l'insuline avec d'autres antidiabétiques .....	160

2.2.5	Intensification du traitement .....	179
<b>Effizienz, préférences, qualité de vie et coût associés aux traitements médicamenteux de l’hyperglycémie du diabète de type 2.....</b>		<b>184</b>
<b>1 Analyse de la littérature économique relative à l’effizienz des traitements médicamenteux de l’hyperglycémie du diabète de type 2.....</b>		<b>184</b>
1.1	Données par classe thérapeutique .....	186
1.1.1	Metformine.....	186
1.1.2	Inhibiteurs de l’alpha-glucosidase .....	186
1.1.3	Sulfamides et glinides .....	186
1.1.4	Inhibiteurs de la DPP-4 .....	187
1.1.5	Analogues du GLP-1 .....	187
1.1.6	Insuline .....	189
1.2	Données par stade de traitement.....	190
1.2.1	Bithérapie .....	191
1.2.2	Trithérapie .....	191
1.2.3	Limites des modélisations de la CADTH.....	191
1.3	Traitements séquentiels .....	192
1.4	Conclusion de l’analyse de la littérature.....	192
1.4.1	Enseignements issus des études.....	192
1.4.2	Recommandations fondées sur un critère d’effizienz .....	193
<b>2 Analyse de la littérature portant sur les préférences des patients et sur la qualité de vie associées aux traitements médicamenteux de l’hyperglycémie du diabète de type 2 .....</b>		<b>212</b>
2.1	Évaluation des préférences des patients .....	212
2.2	Évaluation de la qualité de vie et de la satisfaction des patients.....	212
<b>3 Coût des traitements pharmacologiques .....</b>		<b>217</b>
3.1	Calcul de coût journalier par présentation .....	217
3.2	Calcul de coût journalier par molécule .....	217
3.3	Calcul de coût journalier par classe .....	217
<b>Synthèse des données.....</b>		<b>222</b>
1	<b>Metformine.....</b>	<b>222</b>
2	<b>Sulfamides hypoglycémiantes .....</b>	<b>223</b>
3	<b>Repaglinide.....</b>	<b>224</b>
4	<b>Inhibiteurs des alphaglucosidases .....</b>	<b>225</b>
5	<b>Pioglitazone.....</b>	<b>225</b>
6	<b>Inhibiteurs de la DPP-4 .....</b>	<b>226</b>
7	<b>Analogues du GLP1 .....</b>	<b>228</b>
8	<b>Insuline .....</b>	<b>229</b>
<b>Effizienz et tolérance des médicaments dans les sous-groupes de patients.....</b>		<b>230</b>
1	<b>Patients âgés (&gt; 75 ans).....</b>	<b>230</b>

- 2 Patients présentant des antécédents cardio-vasculaires .....232
- 3 Patients insuffisants rénaux chroniques.....242
- 4 Patientes atteintes d'un diabète de type 2 et enceintes .....246
  - 4.1 Recommandations internationales.....246
  - 4.2 Recommandations françaises.....248
    - 4.2.1 CNGOF sur le diabète gestationnel (2010) .....248
    - 4.2.2 Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1 (référentiel de la société francophone de diabétologie) (2010) .....248
  - 4.3 Données nouvelles.....249
- Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du patient diabétique de type 2 .....250
- 1 Méthode d'élaboration de la stratégie .....250
  - 1.1 Contexte .....250
  - 1.2 Objectif .....250
  - 1.3 Constats .....250
  - 1.4 Évaluation envisagée .....251
  - 1.5 Évaluation réalisée .....251
  - 1.6 Avis du groupe de travail.....252
  - 1.7 Position des experts ADA/EASD 2012.....252
- 2 Patients présentant un diabète de type 2 (cas général) .....253
  - 2.1 Monothérapie .....254
  - 2.2 Bithérapie .....255
  - 2.3 Trithérapie .....256
  - 2.4 L'insulinothérapie .....257
- 3 Patients de plus de 75 ans.....258
- 4 Patients ayant un antécédent cardio-vasculaire .....259
- 5 Patients ayant une insuffisance rénale chronique.....260
- 6 Patientes enceintes ou envisageant de l'être.....262
- 7 Efficience des recommandations sur le traitement médicamenteux de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 .....263
  - 7.1 Données de la littérature .....263
  - 7.2 Rapport de l'Inspection générale des affaires sociales.....270
- Place de l'autosurveillance glycémique chez le diabétique de type 2.....271
- 1 Recommandations internationales .....271
  - 1.1 SIGN.....271
  - 1.2 NICE .....271
  - 1.3 Synthèse de l'argumentaire de SIGN et NICE.....272
    - 1.3.1 Données des méta-analyses et revues systématiques.....272
    - 1.3.2 Données des essais randomisés .....273
- 2 Données nouvelles.....273
  - 2.1 Données des méta-analyses et revues systématiques.....273
  - 2.2 Données des essais randomisés .....279
- 3 Conclusion.....283



**4 Analyse de la littérature économique et de qualité de vie, relative à l'autosurveillance glycémique associée aux traitements médicamenteux de l'hyperglycémie du diabète de type 2 .....283**

4.1 Synthèse du rapport d'évaluation.....283

4.2 Données nouvelles.....284

4.2.1 Études de coût.....284

4.2.2 Qualité de vie.....285

4.2.3 Efficience .....285

**5 Avis du groupe de travail.....289**

**6 Recommandations .....289**

**Annexe 1. Méthode de travail .....292**

**Annexe 2. Gestion des conflits d'intérêts et modalités de composition du groupe de travail .....295**

**Annexe 3. Recherche documentaire .....296**

**Annexe 4. Actions ou recherches futures .....306**

**Annexe 5. Correspondance glycémies/HbA1c .....307**

**Annexe 6. Méthodologie des études de mesure des préférences et de la qualité de vie..308**

**Annexe 7. Extrait de l'avis de la Commission de la transparence de trajenta® du 20 juin 2012 .....310**

**Références bibliographiques .....311**

**Participants.....329**

**Fiche descriptive .....331**

## Abréviations

En vue de faciliter la lecture du texte, les abréviations et acronymes utilisés sont explicités ci-dessous (tableau 1).

Tableau 1. Abréviations les plus courantes

Abréviation	Libellé
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADO	Antidiabétique oral
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASG	Autosurveillance glycémique
ASMR	Amélioration du service médical rendu
DMS	Différence moyenne standardisée
DMP	Différence moyenne pondérée
ECR	Essai contrôlé randomisé
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de confiance
IMC	Indice de masse corporelle
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NS	Non significatif
RR	Risque relatif
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SH	Sulfamides hypoglycémiants
SMR	Service médical rendu
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>

# Argumentaire

## 1 Introduction

La HAS a inscrit à son programme de travail 2009 l'élaboration de recommandations de bonne pratique sur la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, en intégrant un critère d'efficience sur saisine de la Direction de la Sécurité Sociale (DSS) et la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CnamTS). La Société Francophone de Diabétologie (SFD, ex-ALFEDIAM) avait également saisi la HAS sur la surveillance et le traitement du diabète du sujet âgé de plus de 65 ans. La définition de nouvelles recommandations est devenue nécessaire du fait de l'apparition de nouvelles molécules (inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 et analogues du GLP1), du retrait du marché de la rosiglitazone (Avandia<sup>®</sup>, Avandamet<sup>®</sup>) et de la publication des essais cliniques d'intensification du contrôle glycémique (ACCORD, ADVANCE, VADT).

Le diabète est une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie chronique liée à une déficience soit de l'action de l'insuline (insulinorésistance), soit de la sécrétion d'insuline, soit des deux.

Le diabète est défini par :

- une glycémie supérieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/L) ;
- ou une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (critères proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé).

Le diabète de type 2 provoque des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macrovasculaires (infarctus du myocarde, artérite et accident vasculaire cérébral). L'objectif du traitement du patient atteint d'un diabète de type 2 est de réduire la morbi-mortalité.

### 1.1 Objectifs

L'objectif de ce travail est d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients adultes atteints d'un diabète de type 2 ; seul le contrôle glycémique est abordé dans cette recommandation.

Cette recommandation vise à définir :

- des objectifs glycémiques cibles ;
- une stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique ;
- la place de l'autosurveillance glycémique.

Les recommandations répondent aux deux premières questions chez le patient diabétique de type 2 et chez des sous-groupes particuliers de patients :

- patients âgés (> 75 ans) ;
- patients à haut risque cardio-vasculaire ;
- patients insuffisants rénaux chroniques ;
- patientes atteintes d'un diabète de type 2 et enceintes.

La recommandation élaborée est fondée sur les recommandations du NICE de 2008, sur la prise en charge du diabète (1) complétée par celles sur les nouveaux agents thérapeutiques de 2009 (2) et celles du SIGN de 2010 (3). Une recherche documentaire complémentaire de 2009 (date de la fin de recherche documentaire de la recommandation du SIGN) à 2011 a été réalisée.

## 1.2 Population concernée

Ces recommandations concernent les patients adultes atteints d'un diabète de type 2, y compris la femme enceinte qui avait un diabète de type 2 au préalable. Cette RBP n'abordera pas :

- le diabète gestationnel ;
- le traitement préventif du diabète de type 2 ;
- le traitement des facteurs de risque associés ;
- le traitement des complications du diabète de type 2 ;
- l'éducation thérapeutique du patient et les règles hygiéno-diététiques ;
- le cas du patient diabétique devant être ponté/subir une chirurgie.

## 1.3 Professionnels concernés

Ces recommandations sont destinées aux médecins généralistes, aux diabétologues/endocrinologues, gériatres, infirmières et autres professionnels de santé prenant en charge les patients atteints d'un diabète de type 2.

## 1.4 Une recommandation fondée sur un critère d'efficience

L'efficience correspond à la mise en regard des résultats de santé obtenus avec les moyens mobilisés pour y parvenir. Des interventions sont évaluées selon un critère d'efficience lorsque l'on compare les résultats de santé et les coûts de chaque intervention.

Les stratégies sont ensuite classées selon leur efficience, de façon à favoriser la stratégie qui permet d'obtenir le résultat de santé le plus important pour un coût donné ou qui permet de consacrer le coût le plus faible pour obtenir un résultat de santé attendu.

Le diabète est une maladie chronique, dont les complications à moyen et long terme altèrent la qualité de vie et réduisent la durée de vie, une évaluation économique doit donc être menée en retenant comme critère de jugement le coût/QALY, dans lequel le QALY est la pondération de la durée de vie par un score de préférence<sup>1</sup>, conformément au document « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS » (4).

Le diabète est une maladie chronique dont le traitement à un moment donné vise à prévenir la survenue de complications à long terme ; l'observation directe de l'effet du traitement sur le critère final de morbi-mortalité est difficile, car il supposerait une observation longue d'un nombre important de patients. Le contrôle de l'HbA1c constitue un indicateur intermédiaire prédictif de la survenue des complications, que le traitement évalué vise à améliorer à court et moyen terme. Compte tenu de ces éléments, le recours à la modélisation est nécessaire pour extrapoler les coûts de prise en charge et l'effet du traitement sur la morbi-mortalité de différentes stratégies thérapeutiques à partir de données comparatives de plus court terme.

---

<sup>1</sup> La pondération par le score de préférence permet de réduire le poids d'une année de vie lorsque celle-ci est passée dans un moins bon état de santé ; le coefficient de pondération correspond à l'appréciation d'une population générale (non malade) de la dégradation de qualité de vie dans un état de santé donné (par exemple en cas de complication du diabète ou lors d'un épisode d'hypoglycémie). La pondération est appliquée à toute la période au cours de laquelle l'état de santé est dégradé.

De façon schématique, une modélisation simule et décompte, pour chaque intervention évaluée, année après année, d'une part les résultats de santé, sous forme d'années de vie, pondérées par la qualité de vie (QALYs/*Quality Adjusted Life Years*) pendant la période<sup>2</sup> et, d'autre part, les ressources consommées – les coûts – pour obtenir cet état de santé.

Ainsi, les résultats de santé intègrent la survenue des événements et leurs conséquences (complications du diabète ou effets indésirables des traitements), qui se manifestent par un poids moins important de la durée de vie lorsque celle-ci est vécue en moins bonne santé ou par un nombre d'années de vie moins important en cas de décès.

Tous les coûts de la prise en charge sont intégrés dans l'évaluation : ceux du traitement du diabète, ceux de la prise en charge des complications, ceux de la prise en charge des effets indésirables du traitement.

Les résultats de santé et les coûts sont cumulés pour chaque stratégie sur la période considérée (en général, jusqu'à la fin de la vie des diabétiques).

Les stratégies qui sont plus coûteuses et moins efficaces que d'autres stratégies sont dites « dominées ». Pour les stratégies non dominées, des ratios sont calculés pour mesurer le « coût/QALY », c'est-à-dire la quantité de ressources nécessaires pour obtenir l'équivalent d'une année de vie en bonne santé. Les stratégies sont classées selon leur rapport coût par résultat de santé.

Lorsqu'une recommandation est fondée sur un critère d'efficience, les stratégies dominées ne sont pas recommandées, car elles sont plus coûteuses et génèrent un résultat de santé inférieur à d'autres stratégies. Dans les pays dans lesquels il existe un seuil d'acceptabilité, les stratégies dont le coût par QALY est au-delà du seuil (c'est-à-dire pour lesquelles il faut dépenser une somme jugée excessive, non acceptable, pour gagner l'équivalent d'une année de vie en bonne santé) ne sont pas recommandées.

Une telle simulation nécessite d'une part d'être capable de représenter l'histoire naturelle de la maladie, c'est-à-dire la survenue des événements en fonction des caractéristiques du patient (âge, sexe, taux d'HbA1c, facteurs de risque, etc.) et, d'autre part, de simuler l'effet d'un traitement sur l'histoire naturelle de la maladie (par exemple, un traitement qui diminue le taux d'HbA1c de x % va réduire l'incidence annuelle de chacune des complications de y %).

Une fois cette première difficulté surmontée, le modèle doit également pouvoir tenir compte techniquement des effets parfois fins des traitements à l'échelle du modèle (par exemple, la survenue d'une hypoglycémie ponctuelle suite à la prise d'un traitement particulier).

Enfin, les paramètres du modèle doivent pouvoir être documentés afin d'estimer au mieux les conséquences des stratégies (ex. : caractéristiques des patients, incidence des événements en fonction des caractéristiques des patients et des traitements mis en œuvre, pondération des durées de vie en fonction des états de santé et documentation des coûts).

---

<sup>2</sup> La pondération peut être ajustée pour tenir compte d'événements de courte durée (ex. : une hypoglycémie), ou d'états de santé permanents (ex. : la cécité).



# Épidémiologie et coût du diabète de type 2 en France

Cette partie a pour objectif de situer les recommandations dans leur contexte, et n'est pas mobilisée en tant que telle pour établir les recommandations. Cette présentation générale ne s'appuie pas sur une analyse exhaustive de la littérature et, seuls les principaux résultats des articles analysés sont présentés. Le lecteur est invité à consulter les publications citées, en accès libre, pour plus de détails.

Sauf mention contraire, notamment pour la mesure de la prévalence, les données de ce chapitre sont issues de l'étude ENTRED (« Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques ») 2007–2010<sup>3</sup>.

## 1 Présentation de l'étude ENTRED

### 1.1 Méthode

Cette étude fait suite à une première étude menée en 2001–2003 selon la même méthodologie.

Les objectifs de cette étude sont de décrire :

- l'état de santé de personnes diabétiques, traitées par médicaments pour le diabète ;
- leur parcours de soins (consultations médicales de généralistes et/ou spécialistes, consultations paramédicales, hospitalisations) ;
- la qualité des soins qu'elles reçoivent ;
- les démarches éducatives entreprises (conseils/formations concernant le diabète en général ou la nutrition, l'activité physique, l'autosurveillance glycémique, etc.) ;
- leur vécu et leurs besoins en matière d'information et d'éducation ;
- leur qualité de vie ;
- leurs caractéristiques socio-économiques ;
- le coût du diabète.

L'étude ENTRED 2007-2010 porte sur un échantillon aléatoire de 10 705 personnes diabétiques traitées par médicaments antidiabétiques, composé d'adultes diabétiques vivant en métropole ou domiciliés à l'île de la Réunion, en Martinique, en Guadeloupe ou en Guyane, ainsi que des enfants diabétiques âgés de moins de 18 ans domiciliés en métropole ou dans ces mêmes départements d'outre-mer.

L'étude ENTRED Métropole porte sur environ 9 000 adultes bénéficiaires de la Cnamts ou du RSI et ayant bénéficié d'au moins trois remboursements de médicaments antidiabétiques et/ou d'insuline au cours des 12 derniers mois<sup>4</sup> (5). Les personnes tirées au sort sont sollicitées par le médecin conseil qui présente l'enquête, et recueille l'accord des participants et éventuellement les caractéristiques des non-participants. Les participants à l'enquête reçoivent ensuite un auto-questionnaire détaillé dans lequel sont notamment demandées les coordonnées de leur médecin-soignant (médecin généraliste ou diabétologue). Les médecins soignants identifiés sont ensuite contactés pour remplir également un questionnaire. Une analyse de la consommation de soins, des hospitalisations et de la mortalité est menée en parallèle pour chaque participant à l'étude. Le recueil des données

---

<sup>3</sup> <http://www.invs.sante.fr/entred/> consulté le 14 février 2011. Une publication présentant la méthode de l'étude ENTRED est annoncée sur le site de l'INVS.

<sup>4</sup> Ce critère constitue la définition du patient diabétique traité dans l'étude ENTRED ; les patients traités par mesures hygiéno-diététiques seules ou non traités sont donc exclus de l'étude.

de l'étude a débuté en septembre 2007 pour une durée de 3 ans, et les analyses, notamment concernant la mortalité, sont poursuivies au-delà de la période d'étude.

## 1.2 Résultats

L'étude ENTRED a finalement porté sur 9 781 adultes dont 8 926 domiciliés en métropole, parmi lesquels 7 989 étaient affiliés à la CNAMTS et 937 au RSI (317 commerçants, 298 artisans et 322 libéraux) (6). Le taux de participation a été de 47 % pour l'enquête téléphonique, de 48 % pour l'enquête postale et de 38 % pour les deux enquêtes. Un questionnaire médecin-soignant était disponible pour 28 % de l'échantillon total. Les caractéristiques des patients et médecins non répondants peuvent être consultées dans la publication originale. Le diabète de type 1 était défini par un diagnostic avant 45 ans et un traitement par insuline dans les deux années suivant le diagnostic.

## 2 Prévalence du diabète

Une analyse de l'exhaustivité des remboursements de soins du régime général d'assurance maladie en 2007, extrapolée à la population de la France entière au 1<sup>er</sup> janvier 2008, a permis de mesurer la prévalence du diabète traité, selon la définition retenue pour l'étude ENTRED (7)<sup>5</sup>. Selon cette étude, la prévalence du diabète traité était en 2007 de 3,95 %, soit 2,5 millions de patients diabétiques traités. L'âge moyen des personnes traitées était de 64,8 ans (écart-type : 13,8 ans). La prévalence était très variable selon l'âge : 0,4 % avant 45 ans, 5,8 % entre 45 et 64 ans, 13,3 % entre 65 et 74 ans et 13,4 % à partir de 75 ans, et à âge égal, selon le sexe : 4,7 % pour les hommes et 3,3 % pour les femmes.

Les régions d'outre-mer se distinguent de la métropole d'une part par une prévalence plus élevée, supérieure à 6 % dans tous les départements, et d'autre part par un sur-risque féminin, avec une prévalence systématiquement plus forte pour les femmes que pour les hommes.

En métropole, les prévalences les plus élevées sont constatées dans le Nord et le Nord-Est, alors que l'Ouest, et dans une moindre mesure le Sud-Ouest, présentent les prévalences les plus faibles. Les prévalences intrarégionales sont relativement homogènes, à l'exception de l'Île-de-France et de la région Paca, dans lesquelles la Seine-Saint-Denis (5,1 %), le Val-d'Oise (4,5 %) et les Bouches-du-Rhône (4,3 %) présentent une prévalence nettement plus forte que les autres départements de la région.

Bien que les études de prévalence précédentes aient été menées selon des méthodes légèrement différentes, les auteurs estiment que la prévalence du diabète a augmenté de façon plus rapide que prévue ces dernières années, en particulier dans les départements à forte prévalence ; cette évolution serait la conséquence d'une augmentation du surpoids et de l'obésité. Les auteurs estiment également que la prise en compte des diabétiques non traités (diabète connu non traité par médicament ou diabète méconnu) pourrait augmenter jusqu'à 40 % la prévalence du diabète chez les 18-74 ans.

Une analyse des mêmes données pour l'année 2009 (8) a porté la prévalence du diabète traité de 3,95 % à 4,4 % en 2009, soit 2,9 millions de personnes, avec une répartition comparable à 2007 selon l'âge : prévalence de 0,4 % avant 45 ans, 6,3 % entre 45 et 64 ans 14,2 % entre 65 et 74 ans et 14,8 % à partir de 75 ans, et le sexe : prévalence de 6,3 % pour les hommes et 4,5 % pour les femmes.

Les données de 2009 confirment également les disparités géographiques identifiées en 2007.

---

<sup>5</sup> Cette définition ne permet pas de distinguer le diabète de type 1 du diabète de type 2, en l'absence d'informations complémentaires.

Selon l'Étude Nationale Nutrition Santé réalisée en 2006 sur 3 115 adultes<sup>6</sup> en France métropolitaine, la prévalence chez les adultes de 18 à 74 ans de l'hyperglycémie à jeun et/ou des traitements antidiabétiques (oraux ou insuline), s'élevait à 4,7 % [3,4-6,0], sans différence statistiquement significative entre les hommes et les femmes (9).

Parmi les adultes de 18 à 74 ans, 1,3 % [0,7-2,0] avaient une hyperglycémie à jeun et n'étaient pas traités par traitement antidiabétique.

### 3 Caractéristiques des patients diabétiques

Selon les résultats de l'étude ENTRED, l'âge moyen des diabétiques traités était de 65 ans en 2007, 26 % des patients avaient 75 ans ou plus, et les hommes représentaient 54 % des patients traités (6). Pour 84 % des patients, les soins étaient pris en charge à 100 % dans le cadre de l'ALD et 6 % des patients étaient assurés par la couverture maladie universelle (CMU). Les revenus des diabétiques étaient inférieurs à ceux de la population générale, quel que soit l'âge avant 75 ans.

Le diabète de type 2 touchait 91,9 % des patients soit 2,2 millions de personnes ; 5,6 % des patients avaient un diabète de type 1 et 2,5 % avaient un autre type de diabète ou un diabète non classé. Pour le diabète de type 2, l'ancienneté moyenne de la maladie était de 11 ans ; pour 67 % des diabétiques, le diabète avait été découvert à l'occasion d'un dépistage (suite à des symptômes évocateurs pour 18 % d'entre eux et à l'occasion d'une complication pour 15 % d'entre eux).

À partir des données déclarées par les patients, l'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de 29,5 kg/m<sup>2</sup> ; 39 % des diabétiques avaient un IMC compris entre 25 et 29 kg/m<sup>2</sup> et 41 % avaient un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup> ; la part des diabétiques en surpoids ou obèses a augmenté entre les études ENTRED 2001 et 2007.

Selon les données déclarées par les médecins, le niveau moyen d'HbA1c était de 7,1 % dans le diabète de type 2 ; 41 % des patients avaient une HbA1c supérieure à 7 % et 15 % des patients avaient un taux supérieur à 8 %.

Chez les diabétiques de type 2, la pression artérielle moyenne était de 134/77 mmHg (sd = 0,3/0,2) et 14 % des diabétiques de type 2 se situaient sous le seuil de 130/80 mmHg ; le taux moyen de cholestérol LDL était estimé à 1,06 g/l (sd = 0,01), celui du cholestérol HDL à 0,52 g/l (sd = 0,004) et des triglycérides à 1,52 g/l (sd = 0,02) ; le risque cardio-vasculaire global était très élevé pour 59 % des patients, élevé pour 26 % d'entre eux, modéré pour 14 % d'entre eux et faible pour 1 % d'entre eux ; 13 % des diabétiques de type 2 déclaraient fumer actuellement.

D'après les données déclarées par les patients, 16,7 % d'entre eux avaient eu un angor ou un infarctus du myocarde et 13,9 % une revascularisation coronaire, 3,9 % avaient perdu la vue d'un œil et 16,6 % avaient reçu un traitement ophtalmologique par laser, 9,9 % souffraient de mal perforant plantaire et 1,5 % avaient été amputés, 3,0 % étaient traités par dialyse ou avait reçu une greffe rénale.

D'après les données déclarées par les médecins, 6,3 % des patients souffraient d'insuffisance cardiaque, et 5,0 % avaient eu un accident vasculaire cérébral.

---

<sup>6</sup> D'après le rapport de l'étude présenté en 2007, les analyses biologiques permettant l'identification d'une hyperglycémie à jeun ont été réalisées pour les trois quarts des adultes constituant l'échantillon.

## 4 Prise en charge du diabète

### 4.1 Suivi du diabète

Une publication d'ENTRED a analysé les données 2007 de prise en charge des patients adultes diabétiques de type 2 affiliés au régime général (n = 3 467) (10).

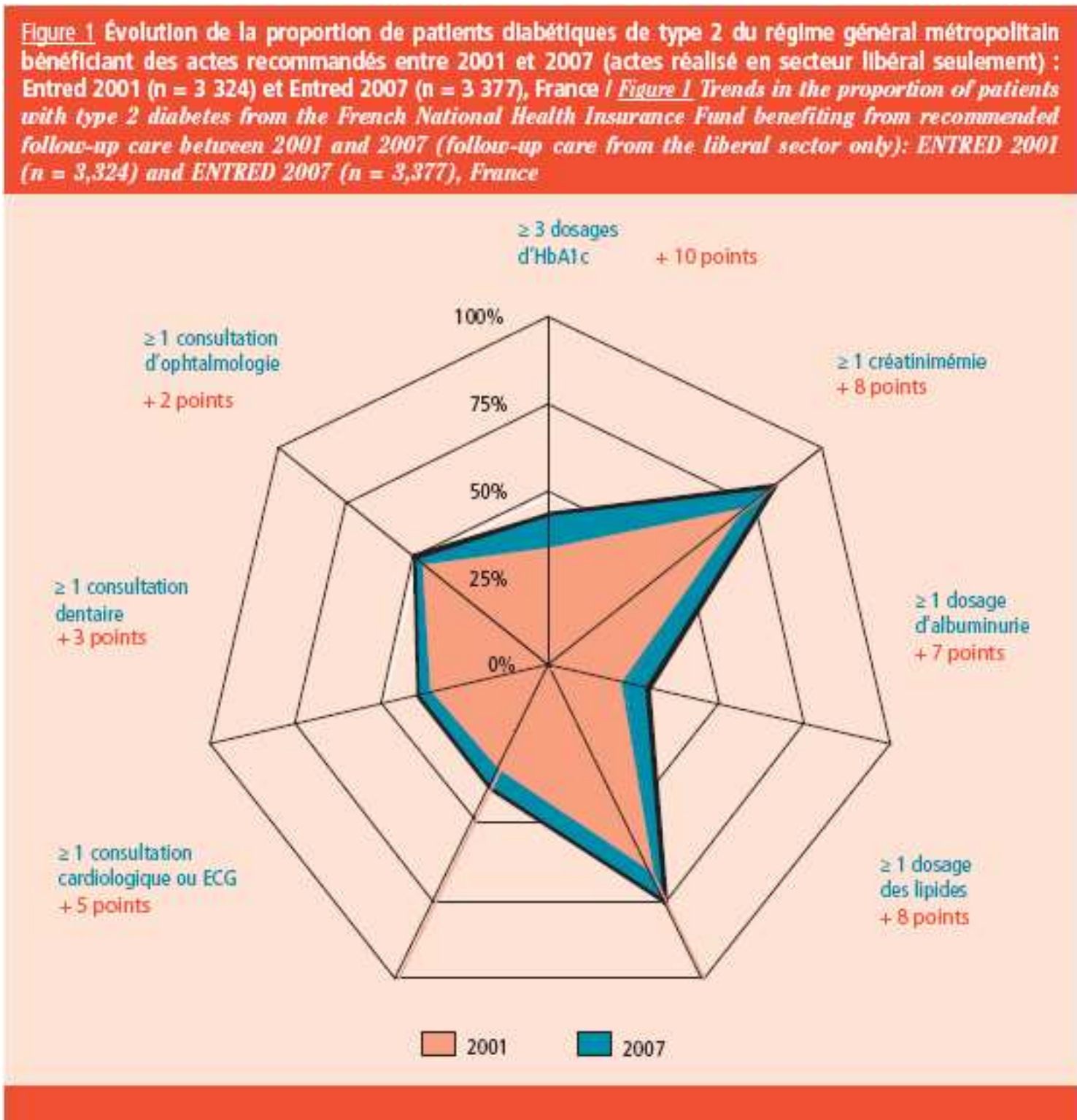
En moyenne, les patients ont été vus neuf fois dans l'année par le médecin généraliste et 67 % d'entre eux ont vu leur médecin au moins six fois. À l'inverse, 10 % des patients ont vu un endocrinologue ; ce taux passe à 12 % si l'on tient compte des séjours hospitaliers (dans les services d'endocrinologie, diabétologie, nutrition) (10).

D'après les données déclarées par les patients, 20 % d'entre eux ont eu une consultation de diététique au cours de l'année, et 23 % une consultation par un podologue/pédicure ; 2,5 % des patients ont déclaré faire partie d'un réseau de santé.

D'après les données de remboursement, 44 % des patients ont réalisé les trois dosages de l'HbA1c recommandés dans l'année (hors hospitalisation), et 90 % des patients ont eu au moins un dosage dans l'année (96 % des patients si l'on considère deux années consécutives). Un dosage des lipides a été réalisé chez 76 % des patients (72 % pour le LDL-cholestérol). Le dosage de la créatininémie a été réalisé chez 83 % des patients ; 39 % des patients ont eu un électrocardiogramme ou une consultation de cardiologie ; environ 50 % une consultation d'ophtalmologie (55 % si l'on considère tous les actes ophtalmologiques), et 38 % des soins dentaires. Environ 2 % des patients ont bénéficié de tous les examens de suivi recommandés, et un peu plus de 12 % ont eu les trois dosages de l'HbA1c, la consultation ophtalmologique et l'électrocardiogramme ou la consultation de cardiologie dans l'année.

Le suivi des patients diabétiques est meilleur en 2007 qu'il n'était en 2001-2003, ce qui est illustré par la figure ci-dessous (10).





Source : Robert J, Roudier C, Poutignat N, Fagot-Campagna A, Weill A, Rudnichi A, *et al.* Prise en charge des personnes diabétiques de type 2 en France en 2007 et tendances par rapport à 2001. BEH 2009;(42-43):455-60

## 4.2 Traitement médicamenteux

### 4.2.1 Données de l'étude ENTRED

Cette même publication a analysé le traitement pharmacologique des diabétiques au cours du dernier trimestre de l'étude<sup>7</sup> (10).

Concernant le contrôle glycémique par antidiabétique oral, 41 % des patients étaient traités par monothérapie, 32 % par bithérapie et 8 % par trois ou plus antidiabétiques oraux. L'insuline était prescrite chez un peu plus de 19 % des patients (pour 11 % des patients en association avec un traitement oral et pour 9 % seule). Concernant les classes thérapeutiques, 62 % ont été traités par biguanide, 49 % par sulfamides, 13 % par glitazones, 9 % par inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et 8 % par glinides.

<sup>7</sup> Ces données ne concernent que les patients traités pharmacologiquement pour le diabète, l'étude exclut les diabétiques non traités par médicament.



Par ailleurs, 75 % des patients ont été remboursés d'un traitement antihypertenseur, 59 % d'un traitement hypolipémiant et 40 % d'un traitement antithrombotique (78 % des patients ayant des antécédents de complication cardio-vasculaire).

Une étude complémentaire, menée sur les données 2009 du seul régime général de l'assurance maladie (8) indique que 25,1 % des patients traités l'ont été par insuline (25,2 % en 2007). Respectivement 76,1 %, 51,6 % et 35,4 % ont été traités par médicaments de l'hypertension artérielle, statines et antiagrégants plaquettaires (respectivement 75,2 %, 47,1 % et 33,1 % en 2007).

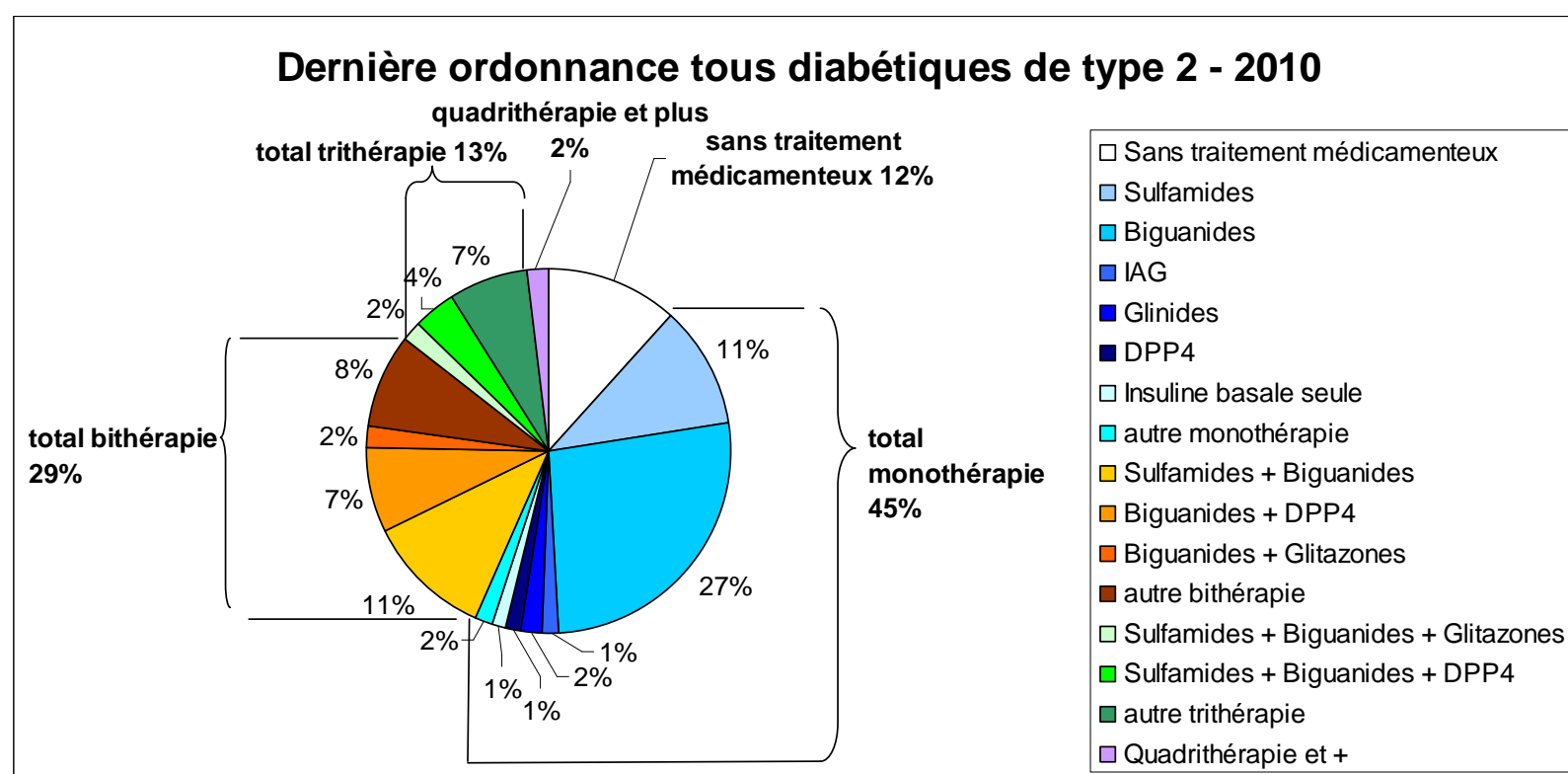
#### 4.2.2 Données de la base LPD Cegedim Strategic Data

Afin de documenter le contexte du projet, une analyse des pratiques de prescription en médecine générale chez les patients diabétiques de type 2 sur la période 2009-2010 a été réalisée.

Les données présentées ont été extrapolées à partir du panel Longitudinal Patient Data - Cegedim Strategic Data (CSD) en médecine générale : elles permettent de suivre une cohorte de patients. L'observatoire des médecins constituant le panel CSD, télétransmet de façon volontaire *via* un logiciel *ad hoc* un extrait anonyme et codé des dossiers médicaux des patients venus en consultation. Cet observatoire est constitué de 1 200 médecins généralistes (MG). Cela permet de recueillir et d'analyser longitudinalement une cohorte de 2,6 millions de patients. La représentativité des médecins de l'observatoire permet de procéder à des extrapolations nationales.

##### ► Traitement en cours

Pour l'année 2010, la répartition des traitements de l'ensemble des patients diabétiques de type 2 est indiquée dans le graphique ci-dessous.



Par rapport aux mêmes données en 2009, on constate :

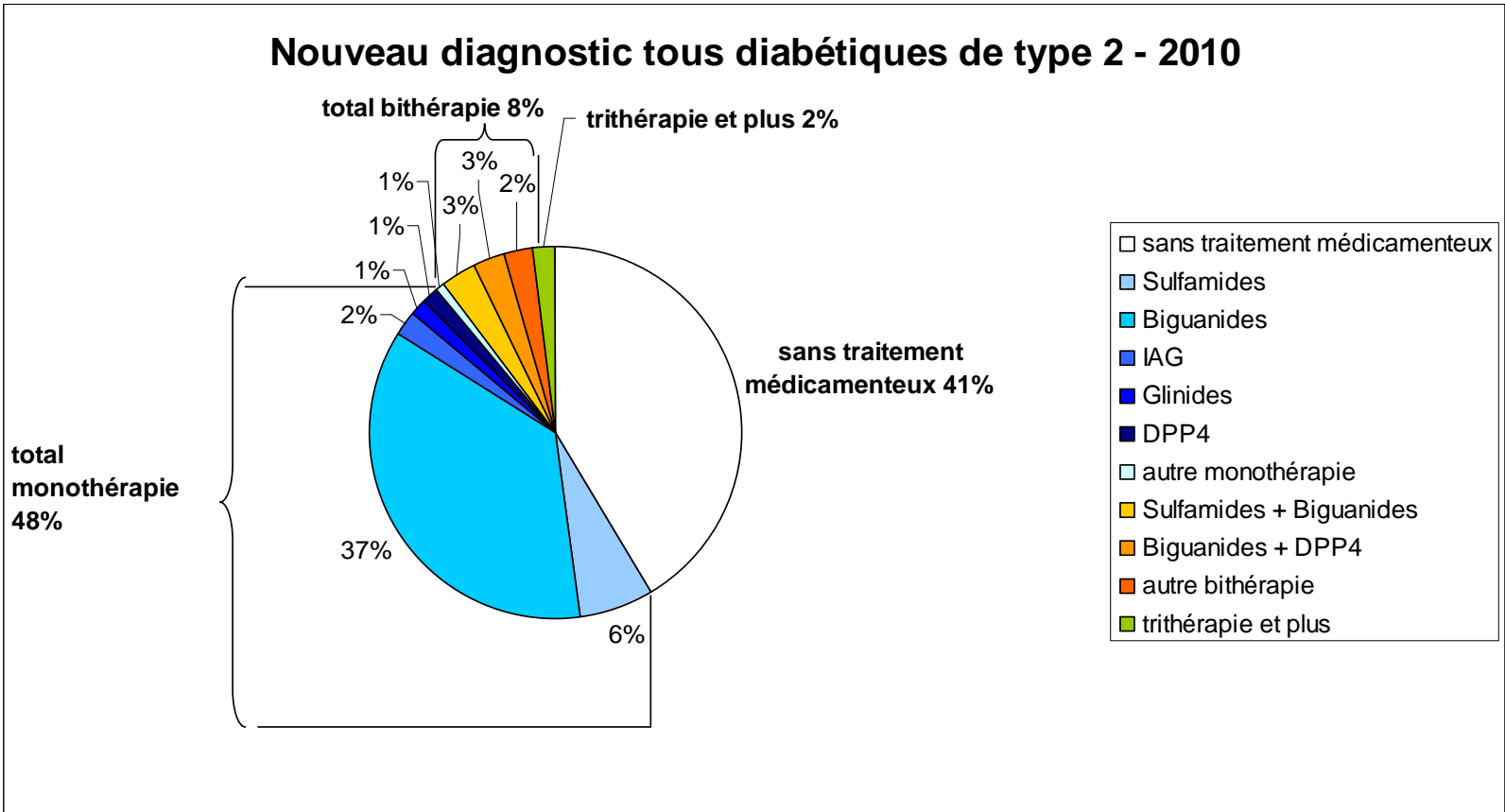
- une croissance très forte des inhibiteurs de la DPP-4, en monothérapie (non remboursable), en bithérapie, en association à la metformine et en trithérapie et une croissance modérée des traitements en monothérapie par metformine ;
- une réduction du nombre de patients sans traitement médicamenteux, des monothérapies par sulfamides et des bithérapies metformine + sulfamides ;
- la réduction de la part des glitazones, expliquée par le retrait du marché au cours de l'année 2010.

Dernière ordonnance tous DT2	2009		2010	
Sans traitement médicamenteux	388 999	12,94 %	373 032	11,76 %
Sulfamides	373 644	12,43 %	343 547	10,83 %
Biguanides	780 023	25,94 %	839 369	26,46 %
IAG	48 278	1,61 %	46 629	1,47 %
Glinides	64 574	2,15 %	65 092	2,05 %
DPP4	20 300	0,68 %	43 568	1,37 %
Insuline basale seule	28 448	0,95 %	30 756	0,97 %
Autre monothérapie	52 658	1,75 %	51 811	1,63 %
Sulfamides + Biguanides	404 071	13,44 %	360 692	11,37 %
Biguanides + DPP4	112 852	3,75 %	233 192	7,35 %
Biguanides + Glitazones	97 638	3,25 %	60 995	1,92 %
autre bithérapie	255 423	8,50 %	261 593	8,25 %
Sulfamides + Biguanides + Glitazones	81 012	2,69 %	53 930	1,70 %
Sulfamides + Biguanides + DPP4	56 850	1,89 %	129 478	4,08 %
Autre trithérapie	196 454	6,53 %	218 732	6,89 %
Quadrithérapie et +	45 452	1,51 %	60 005	1,89 %
	3 006 676	100,00 %	3 172 422	100,00 %

Les thérapies représentant moins de 1 % des ordonnances ont été regroupées par ligne de traitement (mono, bi ou trithérapies).

► Initiation de traitement

Une analyse spécifique a été réalisée chez les patients diabétiques nouvellement diagnostiqués. L'initiation de traitement était réalisée en 2010, selon la répartition décrite dans le schéma ci-dessous.



- Par rapport aux mêmes données en 2009, on constate :
- une croissance très forte des inhibiteurs de la DPP-4 en monothérapie (non remboursable), et en bithérapie, et une croissance modérée des traitements en monothérapie par metformine ;
  - une réduction du nombre de patients sans traitement médicamenteux et des monothérapies par sulfamides.

Ordonnance nouveaux diagnostics DT2	2009		2010	
Sans traitement médicamenteux	160 517	45,37 %	157 314	41,45 %
Sulfamides	25 340	7,16 %	24 021	6,33 %
Biguanides	123 496	34,91 %	137 297	36,18 %
IAG	9 279	2,62 %	8 054	2,12 %
Glinides	4 239	1,20 %	4 993	1,32 %
DPP4	1 931	0,55 %	5 275	1,39 %
Autre monothérapie	3 061	0,87 %	4 003	1,05 %
Sulfamides + Biguanides	10 362	2,93 %	11 257	2,97 %
Biguanides + DPP4	3 627	1,03 %	10 739	2,83 %
Autre bithérapie	7 583	2,14 %	9 185	2,42 %
Trithérapie et plus	4 333	1,22 %	7 348	1,94 %
	353 768	100,00 %	379 485	100,00 %

Les thérapies représentant moins de 1 % des ordonnances ont été regroupées par ligne de traitement (mono, bi ou trithérapies).

4.2.3 Autres études publiées

L'étude DIAttitude, réalisée en partenariat par la Société francophone du diabète et financée par Bristol-Myers Squibb et AstraZeneca, a analysé les pratiques d'intensification du traitement en cas d'écart à l'objectif des patients diabétiques, à partir des données du panel de médecins généralistes CSD LPD (CEGEDIM) (11,12). L'écart à l'objectif était défini par deux dosages successifs du taux d'HbA1c supérieurs à la valeur recommandée par la HAS et l'Afssaps en 2006<sup>8</sup>. Dans la première partie de l'étude, parmi les 3 118 patients du panel requérant une intensification (18 % des patients), respectivement 65 %, 31 % et 4 % étaient en monothérapie, bithérapie et trithérapie ; le traitement de 1 212 (39 %) des patients a été intensifié après le second dosage élevé, en augmentant la posologie (57 %), augmentant le nombre de médicaments (35 %) ou en changeant de traitement d'une autre façon (8 %). À 12 mois après le deuxième dosage d'HbA1c supérieur à l'objectif recommandé, le traitement avait été intensifié pour 59 % des patients. Les auteurs ont identifié que l'intensification était d'autant plus réalisée que le patient était jeune ou avec un taux d'HbA1c élevé (supérieur à 9 %). Le détail des traitements utilisés et les taux d'HbA1c successifs n'étaient pas décrits dans la publication, ce qui en limite l'interprétation (11). Dans la seconde partie de l'étude, qui ne portait pas sur le même échantillon mais sur un échantillon de patients proche de celui d'ENTRED selon les auteurs, les médecins généralistes ont été interrogés sur les motifs de non-intensification malgré un écart à l'objectif. Les arguments avancés étaient : un taux d'HbA1c satisfaisant (53 %), une priorité donnée au renforcement des mesures hygiéno-diététiques (20 %), le report du changement de traitement à la visite suivante (11 %), une réduction du taux d'HbA1c (7 %) ou une priorité médicale autre que le diabète (6 %) (12).

5 Données chez les diabétiques de 65 ans et plus

Une analyse d'ENTRED a été réalisée chez les diabétiques de type 2 de 65 ans et plus, sur les données 2001 et 2007<sup>9</sup> (13). Dans cette étude, 55 % des patients étaient des hommes (63 % pour les 65-69 ans et 49 % pour les 80 ans et plus). Le niveau moyen de l'HbA1C était de 7,1 %, et la pression artérielle moyenne était de 135/76 mmHg ; plus des trois quarts des patients étaient en surpoids ou obèses. Au cours de l'année écoulée, 47 % des patients avaient eu au moins trois dosages de l'HbA1C, 75 % avaient réalisé un dosage des lipides et 87 % avaient réalisé un dosage de la créatininémie ; 44 % des patients avaient eu une

<sup>8</sup> Les situations de traitement en cours d'ajustement ou d'intensification étaient exclues.

<sup>9</sup> Sauf mention contraire, les données de 2007 sont présentées ici.

consultation par un cardiologue ou un électrocardiogramme, 54 % une consultation ophtalmologique et 29 % une consultation podologique.

Au cours des trois derniers mois, 44 % des patients avaient été traités par un seul antidiabétique oral, 34 % par au moins deux antidiabétiques oraux, 10 % par antidiabétique(s) oral(aux) et insuline, et 10 % par insuline seule ; 83 % des patients prenaient un traitement antihypertenseur, 49 % un traitement antithrombotique et 40 % un antiagrégant plaquettaire.

## 6 Qualité de vie des diabétiques

Une publication d'ENTRED a analysé la qualité de vie des patients diabétiques de type 2, adultes en France métropolitaine en 2007, à l'aide de l'échelle générique SF-12 (14). La dimension physique (fonctionnement et limitations physiques, douleur physique) et la dimension mentale (limitation émotionnelle, santé mentale, vitalité, fonctionnement social et perception) ont été analysées pour 2 832 adultes, et une analyse multivariée a été réalisée afin d'identifier les facteurs associés à la qualité de vie. Le détail de la méthodologie peut être consulté dans la publication originale. Pour des scores variant théoriquement de 0 (qualité de vie la pire) à 100 (qualité de vie la meilleure), le score mental moyen était 42,9 [42,5-43,3], et le score physique moyen de 40,9 [40,5-41,3]. Les scores étaient plus faibles pour les femmes que pour les hommes ; le score mental n'était pas modifié avec l'âge tandis que le score physique diminuait avec l'âge. Un score mental faible était associé de façon indépendante avec un revenu jugé insuffisant, l'existence d'une complication macrovasculaire, la survenue d'hypoglycémies sévères, la dépendance pour les activités instrumentales, le soutien social perçu comme insuffisant et une HbA1c comprise entre 8 et 10 %. Un score physique faible était associé de façon indépendante à un revenu jugé insuffisant, l'obésité, l'existence d'une complication macrovasculaire, la dépendance pour les activités instrumentales, une hospitalisation au cours de l'année précédente et le soutien social perçu comme insuffisant<sup>10</sup> (14). Selon les auteurs, les scores de qualité de vie des diabétiques étaient inférieurs à ceux mesurés avec les mêmes outils en population générale.

## 7 Coût des soins du diabète

### 7.1 Étude ENTRED

Le coût des soins du diabète a été estimé à partir des données d'ENTRED, sur l'échantillon des adultes diabétiques de type 2 vivant en métropole, ayant accepté l'analyse de leurs données d'hospitalisation et pour lesquels le questionnaire médecin était disponible (n = 2 901) (15). Les coûts portaient sur le remboursement des soins ambulatoires (honoraires médicaux, kinésithérapie, soins infirmiers, biologie, pharmacie, dispositifs médicaux, transport et autres dépenses de médecine de ville) et des soins hospitaliers (hospitalisation en établissement publics ou privés anciennement sous dotation globale et établissements privés, y compris les honoraires). La méthodologie détaillée peut être consultée dans la publication originale.

Tous diabétiques confondus, le remboursement moyen annuel était estimé en 2007 à 5 300 euros par personne (4 890 euros pour les diabétiques de type 2) ; 10 % des patients concentraient 50 % des remboursements et un tiers concentraient 80 % des remboursements, ce qui correspond à un remboursement moyen inférieur à 600 euros pour le 1<sup>er</sup> décile et respectivement de 9 300 et 25 000 euros pour les 9<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> déciles. Le

---

<sup>10</sup> La valeur de la dernière HbA1c n'était pas corrélée au score de qualité de vie de la dimension physique.



montant des remboursements augmentait avec l'âge, atteignant 8 700 euros chez les personnes de 85 ans et plus.

Le montant total extrapolé à tous les régimes de l'Assurance maladie et à la France entière des remboursements aux personnes diabétiques traitées pharmacologiquement était estimé à 12,5 milliards d'euros en 2007.

L'hôpital représentait le plus gros poste de dépenses, soit 37 % des dépenses totales (4,7 milliards d'euros en 2007). Les médicaments représentaient 27 % des dépenses totales (3,4 milliards d'euros), suivis des soins infirmiers (8,4 %), des honoraires médicaux (7,8 %), des dispositifs médicaux (7,7 %), des transports (2,9 %), de la biologie (2,8 %) et des dentistes (1,0 %).

Une analyse multivariée a montré un montant de remboursement plus élevé pour les patients les plus âgés, dont le diabète était ancien, avec des complications micro ou macrovasculaires, avec des comorbidités majeures ou traités par insuline.

## 7.2 Données de l'Assurance maladie

Une publication de l'assurance maladie (16) présente un état des lieux sur les médicaments remboursables en 2009. Cette publication est fondée sur les données du régime général en France métropolitaine hors sections locales mutualistes, soit environ 80 % des médicaments remboursés. Concernant le traitement médicamenteux du diabète, le montant remboursé des antidiabétiques a augmenté de 5,9 % en 2009 par rapport à 2008 pour atteindre 716,9 millions d'euros. La croissance du nombre de prescriptions (+4,9 %) correspond d'une part à l'évolution de la maladie et d'autre part à un effet de structure<sup>11</sup> très élevé (+7,7 %), partiellement compensé par des baisses de prix (-4,5 %), le développement des génériques (-1,6 %) et les conditionnements trimestriels (-1, %).

L'effet structure est principalement lié au développement des analogues du GLP-1, des inhibiteurs de la DPP-4 et des associations fixes à base de ces classes thérapeutiques. Parmi les insulines, le développement des analogues lents de l'insuline explique également la croissance des dépenses.

## 7.3 Rapports de l'Inspection générale des affaires sociales

Dans un rapport sur l'« Évaluation de la prise en charge du diabète » publié en avril 2012, l'Inspection générale des affaires sociales estime que les nouveaux médicaments antidiabétiques (glitazones, inhibiteurs de la DPP-4 et analogues du GLP-1) représentent 15 % des traitements prescrits (données CNAMTS au 30 septembre 2011) et environ 50 % des dépenses d'assurance maladie de médicaments antidiabétiques hors insuline<sup>12</sup> (17). Le rapport décrit la forte progression des nouvelles molécules au détriment des anciennes molécules génériques et caractéristique d'un attrait plus important pour la nouveauté des prescripteurs en France par rapport à la plupart des autres pays européens.

Dans un rapport de l'Inspection générale des affaires sociales sur « Évolution et maîtrise de la dépense des dispositifs médicaux » (18) publié en novembre 2010, les montants remboursés en 2009, pour respectivement les consommables d'auto-contrôle du diabète et les matériels d'auto-contrôle du diabète dont les lecteurs de glycémie, étaient de 334,2 millions d'euros (+ 23,1 % par rapport à 2006) et de 27,9 millions d'euros (+22,0 %). Le poids important des consommables s'explique par le coût des bandelettes (0,39 € l'unité), utilisées plusieurs fois par jour ; 1 003 821 patients diabétiques ont été remboursés d'un dispositif d'auto-mesure de la glycémie en 2009.

---

<sup>11</sup> L'effet structure correspond au déplacement de la prescription vers des traitements plus coûteux.

<sup>12</sup> Dont 4/5<sup>e</sup> pour les inhibiteurs de la DPP-4.



## Quels objectifs glycémiques cibles ?

Cette section aborde les objectifs glycémiques optimaux pour prévenir les risques liés à l'hyperglycémie et aux effets indésirables des traitements chez les patients diabétiques de type 2 et dans les sous-populations particulières des sujets âgés, des personnes ayant présenté des antécédents cardio-vasculaires, des insuffisants rénaux chroniques et des femmes enceintes. Pour ces derniers groupes, la recherche documentaire a été élargie (depuis 2000), les objectifs selon les sous-groupes n'ayant pas été abordés dans les recommandations SIGN et NICE.

Le diabète de type 2 est un facteur de risque établi pour les maladies cardio-vasculaires, et une méta-analyse d'études observationnelles a établi clairement le lien entre contrôle glycémique et complications micro ou macrovasculaires et décès (19).

L'objectif, à court terme de diminution de l'hyperglycémie, est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire). L'objectif à plus long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artérite périphérique des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

Il est rappelé que le traitement des autres facteurs de risque cardio-vasculaires et des complications du diabète est essentiel à la prise en charge du patient diabétique.

## 1 Chez le patient diabétique de type 2

### 1.1 Recommandations internationales

#### 1.1.1 NICE<sup>13</sup>

Quand on fixe un objectif d'HbA1c ; il convient :

- d'impliquer la personne sur les décisions concernant sa cible thérapeutique d'HbA1c ; celle-ci pouvant être au-dessus de 6,5 % pour la population générale des diabétiques de type 2 ;
- d'encourager la personne à maintenir son objectif individualisé, sauf si les effets secondaires (dont les hypoglycémies) ou les efforts fournis altèrent la qualité de vie ;
- d'offrir les moyens thérapeutiques permettant l'obtention de la cible thérapeutique d'HbA1c ;
- d'informer la personne ayant une HbA1c au-delà de l'objectif fixé que toute diminution d'HbA1c vers la cible thérapeutique s'accompagne de bénéfices futurs pour la santé ;
- d'éviter une intensification thérapeutique en-deçà de 6,5 % d'HbA1c (20).

#### 1.1.2 SIGN

Un objectif d'HbA1c à 7 % est raisonnable pour réduire le risque micro et macrovasculaire des diabétiques de type 2. Un objectif à 6,5 % peut être approprié au moment du diagnostic. Les objectifs thérapeutiques sont à individualiser afin de contrebalancer les risques, en particulier d'hypoglycémie et de prise de poids (grade A) (3).

---

<sup>13</sup> Il est à noter que cette recommandation ne prend pas en compte les études d'intensification du contrôle glycémique.

### 1.1.3 Recommandations de l'ADA 2012

Un objectif d'HbA1c inférieur ou proche de 7 % est raisonnable chez la plupart des adultes. En effet, cette cible est associée à une diminution des complications microvasculaires et, si elle est mise en place rapidement après le diagnostic, elle réduit le risque ultérieur de maladies cardio-vasculaires.

Chez les sujets diagnostiqués depuis peu, avec une longue espérance de vie et sans maladie cardio-vasculaire, une HbA1c inférieure à 6,5 % peut être souhaitée en l'absence d'hypoglycémie significative ou d'autres effets secondaires notables.

À l'inverse, une HbA1c moins stricte, inférieure à 8 % peut être appropriée chez des patients aux antécédents d'hypoglycémies sévères, présentant une espérance de vie limitée, ayant des complications micro ou macrovasculaires évoluées, une comorbidité grave avérée et ceux ayant une longue durée d'évolution du diabète pour lesquels la cible d'HbA1c est difficile à atteindre, malgré une éducation thérapeutique, autosurveillance glycémique appropriée et des doses efficaces d'hypoglycémiant incluant l'insuline.

La cible glycémique correspond à une HbA1c < 7 % et une glycémie capillaire préprandiale comprise entre 100 et 130 g/L (3,9-7,2 mmol/L) (21).

## 1.2 Synthèse des données NICE et SIGN

Les études, qui n'ont pas été initialement conçues pour comparer une stratégie de contrôle glycémique intensif *versus* conventionnel, n'ont pas été considérées comme ayant un niveau de preuve suffisant pour établir un objectif glycémique optimal.

### 1.2.1 Présentation des principales études

L'étude *United Kingdom Prospective Diabetes Study 33* (22) a évalué les effets de sulfamides ou de l'insuline comparativement aux règles hygiéno-diététiques, chez des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués et sur un suivi médian de 10 ans. En fin d'étude, l'HbA1c moyenne était de 7 % dans le bras intensif *versus* 7,9 % dans le bras conventionnel. Dans l'UKPDS 34, portant sur un sous-groupe de patients diabétiques en surpoids, la comparaison était effectuée entre la metformine et les règles hygiéno-diététiques, avec des HbA1c en fin d'étude de 7,4 % pour le groupe intensif *versus* 8 % pour le groupe conventionnel (23). La plupart des patients ont continué à être suivis pendant 10 ans, sans consigne de traitement, le suivi médian total était d'environ 17 ans, et l'HbA1c en fin de suivi était similaire quels que soient les groupes initiaux, d'environ 8 % (24).

L'étude *Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE)* a évalué un traitement par gliclazide à libération modifiée auquel était adjoint si nécessaire à doses croissantes de la metformine, une thiazolidinedione, de l'acarbose et de l'insuline en vue d'obtenir une HbA1c inférieure à 6,5 % comparativement à une prise en charge standard selon les recommandations locales (25). L'ancienneté du diabète était en moyenne de 7,9 ans. Le groupe intensif obtenait après un suivi médian de 5 ans une HbA1c à 6,5 % comparativement à 7,3 % dans le groupe conventionnel.

L'étude *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)* a évalué toutes les thérapies disponibles dans le diabète de type 2 (sulfamides, metformine, thiazolidinediones, insulines, inhibiteurs des DPP-4 et exenatide), afin de réduire rapidement la valeur d'HbA1c en-deçà de 6 %, comparativement à un groupe standard dont les objectifs d'HbA1c étaient compris entre 7 et 7,9 % (26). L'étude a portée sur 10 251 diabétiques de type 2, âgés en moyenne de 62 ans, et dont l'ancienneté du diabète était en moyenne de 10 ans. L'HbA1c obtenue dans le groupe intensif était de 6,4 % en moyenne *versus* 7,5 % dans le groupe standard. Le suivi de l'étude a été en moyenne de 3,5 ans (26).

L'étude *Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)* comparait un traitement intensif comprenant les doses maximales de metformine ou de sulfamide en fonction de l'IMC, avec adjonction

d'insuline si l'HbA1c était supérieure à 6 %, à un traitement standard avec demi-doses des même antidiabétiques oraux et adjonction d'insuline si l'HbA1c dépassait 9 % (27). Cette étude portait essentiellement sur des hommes, l'ancienneté moyenne du diabète était de 11,5 années et le suivi médian a été de 5,6 ans. L'HbA1c était de 6,9 % dans le groupe intensif *versus* 8,4 % dans le groupe standard (27).

## 1.2.2 Résultats de ces principales études

### ► Résultats sur la mortalité

Dans l'étude UKPDS 34, la prescription de metformine était associée à une diminution de 42 % ( $p = 0,017$ ) de la mortalité due au diabète et de 36 % ( $p = 0,011$ ) de la mortalité toute cause (23). À 10 ans, le suivi postétude de l'UKPDS retrouvait une diminution de la mortalité toute cause de 13 % ( $p = 0,007$ ) dans le groupe initialement assigné aux sulfamides ou à l'insuline et de 27 % ( $p = 0,005$ ) dans le groupe initialement assigné à la metformine (24). Dans l'étude ACCORD, l'étude a été précocement interrompue compte tenu d'une augmentation de la mortalité dans le groupe intensif, avec un risque relatif de 1,22 (5 % vs 4 %,  $p = 0,04$ ) de mortalité toute cause et de 1,35 de mortalité cardio-vasculaire (2,6 % vs 1,8 %,  $p = 0,02$ ) (26). Cet excès de mortalité dans le groupe intensif n'a pas été constaté dans les études ADVANCE et VADT.

### ► Résultats sur les événements cardio-vasculaires

L'étude à 10 ans de l'UKPDS atteste d'une diminution du risque d'infarctus du myocarde dans les groupes intensifs que les patients soient traités par metformine, insuline ou sulfamides (24). Les études ADVANCE, ACCORD et VADT ne retrouvent pas de diminution du nombre d'événements cardio-vasculaires (25-27). L'étude ACCORD retrouve une diminution du nombre d'infarctus non fatals dans le groupe intensif (3,6 % vs 4,6 %,  $RR = 0,76$  ; 95 % IC, 0,62 à 0,92,  $p = 0,004$ ). On ne dispose pas d'éléments permettant de savoir si un suivi à plus long terme est nécessaire pour mettre en évidence un bénéfice cardio-vasculaire, ou s'il s'agit d'autres paramètres tels que la nécessité d'un bon contrôle glycémique dès le début du diabète.

### ► Résultats sur les événements microvasculaires

La plupart des études retrouvent un bénéfice microvasculaire à intensifier le contrôle du diabète. L'étude UKPDS 33 retrouve ainsi une diminution de 25 % des complications microvasculaires ( $p = 0,0099$ ) dans le groupe intensif traité par sulfamides ou insuline (22). L'étude ADVANCE retrouve une diminution de l'incidence de la néphropathie avec un risque relatif de 0,79 (4,1 % dans le groupe intensif vs 5,2 %,  $p = 0,006$ ) (25). L'étude VADT retrouve une aggravation de l'excrétion urinaire d'albumine ( $p = 0,01$ ) et de la progression vers la protéinurie ( $p = 0,04$ ) dans le groupe de traitement standard *versus* intensif (27).

### ► Effets indésirables

#### Les hypoglycémies

Toutes les études rapportent une augmentation des hypoglycémies dans le bras intensif. Dans l'UKPDS 33, le taux d'hypoglycémie majeure est de 1,8 % sous insuline, 1 % sous chlorpropamide, 1,4 % sous glibenclamide comparativement à 0,7 % sous régime seul (22). Comparativement au groupe conventionnel le risque d'hypoglycémie sévère est un risque relatif de 1,86 ( $p < 0,001$ ) dans l'étude ADVANCE (25), de 16,2 % vs 5,1 % ( $p < 0,001$ ) dans l'étude ACCORD (26), et les hypoglycémies totales sont de 24,1 % vs 17,6 % dans VADT (27).

### **Le poids**

Les patients assignés à des groupes de traitements intensifs prennent plus de poids : de 1 à 4,1 kg selon les études ADVANCE, ACCORD, UKPDS et VADT (22,25,27,28).

Le tableau 2, page suivante, synthétise les principales caractéristiques des études présentées.

Tableau 2. Principaux résultats des études d'intensification du contrôle glycémique

Études	Cibles thérapeutique des groupes Intensifs (I) et Contrôle (C)	Ancienneté du diabète (ans)	Durée de l'étude (ans)	HbA1c (%) au début et à la fin de l'étude des groupes Intensifs (I) et contrôle (C)	Mortalité toutes causes et cardio-vasculaire	Complications microvasculaires (micro) et macrovasculaires (macro)	Effets indésirables : hypoglycémies et poids
<b>UKPDS 33</b> (22)	I : Glycémie à jeun < 6 mmol/L, si insuline entre 4 et 7 mmol/L. C : Glycémie à jeun < 15 mmol/L et absence de symptômes d'hyperglycémie	0	10	I : 7,1/7,0 C : 7,1/7,9	Absence d'effet.	Micro : réduction du RR de 25 %, IC 95 % [7 % – 40 %] Macro : pas d'effet	Augmentation du risque d'hypoglycémies et du poids (de 1,7 à 4 kg) dans les groupes intensifs
<b>UKPDS 34</b> (23)	I : Glycémie à jeun < 6 mmol/L. C : Glycémie à jeun < 15 mmol/L et absence de symptômes d'hyperglycémie	0	10,7	I : 7,3/7,4 C : 7,1/8	Diminution de mortalité toute cause (réduction du RR de 36 %, IC 95 % [9 % – 55 %]) dans le groupe de traitement intensif/metformine	Diminution du risque pour complications dues au diabète (critère composite macro et micro) de 32 %, IC 95 % [13 % – 47 %] en faveur du groupe intensif/metformine	Pas de différence entre les groupes pour le nombre d'hypoglycémies et la prise de poids
<b>ADVANCE</b> (25)	I : HbA1c < 6,5 % C : cibles correspondant aux recommandations locales	8	5	I : 7,5/6,5 C : 7,5/7,2	Absence d'effet sur la mortalité.	Micro : réduction du RR de 14 %, IC 95 % de 3 % à 23 % dans le groupe intensif (essentiellement la néphropathie) Macro : pas d'effet	Augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères dans le groupe intensif Pas de différence de poids entre les 2 groupes



<b>ACCORD</b> (26)	I : HbA1c < 6 %, Glycémie à jeun < 5,6 mmol/L (100 mg/dl) ou glycémie postprandiale 2 h < 7,8 mmol/L (140 mg/dl) C : Hba1c entre 7 et 7,9 %, Glycémie à jeun > 5 mmol/L (90 mg/dl)	10	3,5	I : 8,3/6,4 C : 8,3/7,5	Augmentation de la mortalité toute cause (HR 1,14 IC 95 % [1,01 – 1,46]) et cardio-vasculaire (HR 1,35 IC 95 % [1,04 – 1,76]) dans le groupe intensif	Macro : pas d'effet sauf pour les infarctus du myocarde non fatals (HR 0,76, IC 95 % [0,62 – 0,92])	Augmentation du nombre d'hypoglycémies et du poids dans le groupe intensif
<b>VADT</b> (27)	I : HbA1c < 6 % sans hypoglycémie. C : HbA1c entre 8 et 9 % sans symptôme. I <i>versus</i> C : Diminution de l'HbA1c de 1,5 %	11,5	5,6	I : 9,4/6,9 C : 9,4/8,4	Pas d'effet sur la mortalité	Micro : moindre progression du taux d'albuminurie dans le groupe intensif	Augmentation du nombre d'hypoglycémies et du poids dans le groupe intensif

## 1.3 Données nouvelles

### 1.3.1 Sur la mortalité

Une étude Cochrane récemment publiée a évalué les effets d'un contrôle glycémique intensif *versus* conventionnel (29). L'étude porte sur 20 essais comprenant 16 106 patients diabétiques de type 2 (d'âge moyen de 62,1 ans) dans un groupe intensif et 13 880 dans un groupe contrôle. Les auteurs concluent qu'une stratégie de contrôle glycémique intensif ne modifie pas le taux de la mortalité toute cause ou cardio-vasculaire comparativement à un contrôle glycémique conventionnel (niveau de preuve 1).

L'étude ACCORD a établi que les patients indemnes d'antécédents cardio-vasculaires et ceux ayant une HbA1c inférieure ou égale à 8 % ont présenté moins d'événements cardio-vasculaires fatals ou non fatals dans le groupe intensif (26) (niveau de preuve 2).

Des études complémentaires ont été menées *a posteriori* pour identifier l'origine de la surmortalité dans le groupe intensif de l'étude ACCORD.

Ces études ont établi que l'excès de mortalité dans le groupe intensif était favorisé par :

- À l'inclusion : une HbA1c supérieure à 8,5 % (HR = 1,64, IC 95 %, 1,22-2,22, p pour l'interaction = 0,04), la prise d'aspirine (HR = 1,45, IC 95 %, 1,13-1,85, p pour l'interaction = 0,03) et l'auto-déclaration de l'existence d'une neuropathie (HR = 1,95, IC 95 %, 1,41-2,69, p pour l'interaction = 0,0008), comparativement au groupe standard (30) (niveau de preuve 4).
- Lors de l'étude : la minorité de sujets dont l'HbA1c est restée supérieure à 7 % dans le groupe intensif explique la surmortalité constatée dans ce groupe (31). Ainsi les patients qui ont présenté la plus petite diminution de l'HbA1c dans le groupe intensif sont ceux à haut risque de mortalité.

D'autres hypothèses ont été avancées pour expliquer la surmortalité, et n'ont pas pu être validées :

- Les hypoglycémies sévères requérant une assistance médicale sont associées au risque de décès dans le groupe intensif (HR ajusté = 1,28, IC 95 %, 0,88-1,85) et dans le groupe standard (HR ajusté = 2,87, IC 95 %, 1,73-4,76). Cependant, les hypoglycémies sévères n'ont pas expliqué le sur-risque de décès dans le groupe intensif. En effet le risque de décès lié à une hypoglycémie sévère requérant une assistance médicale était inférieur dans le groupe intensif que dans le groupe standard (2,8 % vs 4,9 %, HR = 0,55 ; IC 95 %, 0,31 à 0,99, p = 0,009). Ainsi la survenue d'une hypoglycémie sévère dans le groupe intensif était associée à un moindre risque de décès, comparativement au groupe standard (32). À noter que dans les deux groupes, les hypoglycémies nécessitant assistance étaient plus fréquentes parmi les patients ayant des HbA1c élevées en cours d'étude (31) (niveau de preuve 4).
- Les patients, présentant une neuropathie cardiaque autonome définie par la variabilité du rythme cardiaque et l'index QT, avaient un risque de mortalité accrue sans que ce paramètre n'explique la surmortalité constatée dans le groupe intensif (33) (niveau de preuve 4).

Tableau 3. Récapitulatif des hypothèses envisagées pour expliquer l’excès de mortalité du groupe intensif de l’étude ACCORD

	Hypothèses envisagées	Résultats
Hypothèses testées et retrouvées significatives	Facteurs d’inclusion corrélés avec la mortalité (30)	HbA1c supérieure à 8,5 % (HR = 1,64, IC 95 %, 1,22-2,22, p pour l’interaction = 0,04) Prise d’aspirine (HR = 1,45, IC 95 %, 1,13-1,85, p pour l’interaction = 0,03) Auto-déclaration de l’existence d’une neuropathie (HR = 1,95, IC 95 %, 1,41-2,69, p pour l’interaction = 0,0008).
	Le taux d’HbA1c au cours de l’étude est corrélé à la mortalité (31)	La minorité de sujets, dont l’HbA1c est restée supérieure à 7 % dans le groupe intensif, explique la surmortalité constatée dans ce groupe. Une HbA1C de 1 % de plus en moyenne est associée à une surmortalité (HR = 1,20, p = 0,0002 et 1,22, p = 0,0001 après ajustement).
Hypothèses testées et retrouvées NON significatives	Facteurs d’inclusion corrélés avec la mortalité (30)	Aucune des caractéristiques démographiques ou anthropomorphiques n’ont une interaction significative avec le groupe glycémique assigné et la mortalité. La neuropathie objectivée cliniquement n’est pas corrélée à la surmortalité du groupe intensif. Absence de corrélation pour les antécédents de maladies cardio-vasculaires, l’ancienneté du diabète, la chirurgie de la rétine, le tabagisme, la dépression, la pression artérielle systolique, les données de électrocardiogramme, des antécédents d’amputation préalable. Aucune thérapeutique initiale, antidiabétogène, hypolipémiante ou hypertensive n’était corrélée à la surmortalité du groupe intensif. Absence de lien entre des paramètres biologiques à l’inclusion, excepté l’HbA1c et la surmortalité.
	Le taux d’HbA1c au cours de l’étude est corrélé à la mortalité (31)	La rapidité de la décroissance de l’HbA1c entre le début de l’étude et le 4 <sup>e</sup> mois n’est pas associée au risque de décès du groupe intensif. À l’inverse, une non-diminution de l’HbA1c est associée à un risque accru de décès.
	Les hypoglycémies expliquent la surmortalité du groupe intensif (32)	Le risque de décès lié à une hypoglycémie sévère requérant une assistance médicale était inférieur dans le groupe intensif que dans le groupe standard (2,8 % vs 4,9 %, HR = 0,55 ; IC 95 %, 0,31 à 0,99, p = 0,009).
	Neuropathie cardiaque autonome (33)	La neuropathie cardiaque autonome, définie par la variabilité du rythme cardiaque et l’index QT, avait un risque de mortalité accrue, sans que ce paramètre n’explique la surmortalité constatée dans le groupe intensif.

Les données disponibles dans les études ne permettent pas de répondre à toutes les questions posées sur la surmortalité dans le groupe intensif. Les effets délétères de certaines médications ou association thérapeutique et l’effet de la prise de poids n’ont pas été encore publiés.

Selon les analyses post-hoc d’ACCORD :

- l’hypoglycémie sévère n’a pas expliqué la surmortalité dans le groupe intensif ;
- l’insistance à rechercher un niveau d’HbA1c inférieur à 7 % chez certains patients pour lesquels l’objectif n’a pas été obtenu a entraîné une surmortalité dans le groupe intensif.

Un essai clinique portant sur 97 sujets diabétique de type 2 de plus de 55 ans randomisés dans un groupe intensif ciblant un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 6,5 % ou standard selon les recommandations locales (34). À la fin des 5 ans de suivi, l'HbA1c dans le groupe intensif était plus basse que dans le groupe standard ( $6,32 \pm 0,65\%$  vs  $7,02 \pm 0,66\%$ ,  $p > 0,01$ ). La mortalité n'était pas statistiquement différente dans les deux groupes ; cependant, il s'agit d'une étude de faible effectif.

Une étude de cohorte anglaise (35) confirme le lien entre mortalité et valeur basse d'HbA1c, pour les patients sous bithérapie ou insuline. Il existe une surmortalité liée à une HbA1c dans le premier décile (6,1-6,6 %, médiane à 6,4 %) avec un Hasard ratio de 1,52 (IC 95 %, 1,32-1,76) et le décile d'HbA1c le plus haut (10,1-11,2 %, médiane 10,5 %) avec un Hasard ratio de 1,79 (IC 95 %, 1,56-2,06). À l'inverse le risque relatif de décès est le plus bas pour une HbA1c médiane de 7,5 %. Ces résultats attestent d'une relation de l'HbA1c et de la mortalité décrivant une courbe en U (niveau de preuve 4).

### 1.3.2 Sur les événements cardio-vasculaires

L'étude Cochrane retrouve une diminution des infarctus du myocarde non fatal dans le groupe assigné à un contrôle glycémique intensif avec un modèle à effets fixes (RR = 0,86, IC 95 %, 0,78-0,96,  $p = 0,006$ ,  $I^2 = 28\%$ , 29 174 participants sur 12 essais) (29). Dans cette étude, un contrôle glycémique intensif réduit le risque d'amputation (RR = 0,64, IC 95 %, 0,43-0,95 ;  $p = 0,03$ , 60 participants, 8 essais), avec cependant une hétérogénéité entre les études.

Les données récentes de sept méta-analyses (36-42) retrouvent une diminution modeste (d'environ 10 %) des événements cardio-vasculaires majeurs dans les groupes comprenant une stratégie intensive de diminution de l'HbA1c, sans effet sur la mortalité. À signaler cependant que la majorité des patients provenant de ces 7 méta-analyses sont issus des principales études suscitées (ADVANCE, ACCORD, UKPDS et VADT) (niveau de preuve 1). La méta-analyse de Turnbull *et al.* (36) retrouve un bénéfice plus marqué pour un contrôle glycémique intensif pour les patients ne présentant pas d'antécédent cardio-vasculaire (HR 0,84, IC 95 % 0,74-0,94 vs HR 1, IC 95 % 0,89-1,13,  $p = 0,04$ ). Une autre méta-analyse a porté sur plus d'études, et a stratifié les bénéfices éventuels d'un bon contrôle glycémique en fonction de la cible d'HbA1c (43). Dans cette méta-analyse, les patients ayant une HbA1c inférieure à 7 % ne présentaient pas de bénéfices microvasculaires et macrovasculaires, mais une augmentation des hypoglycémies ( $p < 0,00001$ ). Pour des HbA1c entre 7 et 7,9 %, le bon contrôle glycémique diminuait les risques microvasculaires ( $p < 0,05$ ), sans risque d'hypoglycémie ou de complications macrovasculaires.

Les données à 5 ans de l'étude ACCORD confirme qu'une stratégie intensive durant les 3,7 premières années diminue l'incidence des infarctus du myocarde non fatal, (1,08 % vs 1,35 %, HR = 0,79, IC 95 %, 0,66-0,95 ;  $p = 0,01$ ), mais augmente la mortalité (1,53 vs 1,27 IC 95 %, 1,03-1,38 ;  $p = 0,02$ ) (44). Dans cette étude, les taux d'HbA1c médiane de fin d'étude étaient de 7,2 % dans le groupe initialement traité intensivement et de 7,6 % dans le groupe standard. De ce fait, les auteurs ne recommandent pas une stratégie de contrôle glycémique intensif chez les patients diabétiques de type 2 anciens à haut risque cardio-vasculaire.

Dans l'étude VADT des analyse complémentaires, retrouve un bénéfice à un contrôle intensif de la glycémie sur le risque cardio-vasculaire pour les sujets présentant un diabète depuis moins de 15 ans (HR = 0,737 ; IC 0,593-0,916,  $p = 0,006$ ), et l'augmente pour une durée supérieure à 21 ans (HR = 1,977, IC 1,77-3,320,  $p < 0,01$ ) (45).

L'essai clinique de faible effectif (34) ne retrouve pas de différence statistiquement significative sur la survenue d'événements cardio-vasculaires.

L'étude de la cohorte anglaise (35) retrouve un lien entre HbA1c et les événements cardio-vasculaires. Le sur-risque était de 1,54 pour le décile bas d'HbA1c (IC 95 %, 1,28-1,84) et 1,36 pour le plus haut (IC 95 %, 1,14-1,61). La courbe en U de la relation entre HbA1c et survie retrouve le risque le plus bas pour une HbA1c à 7,5 %.



Une étude observationnelle longitudinale portant sur 2 613 patients diabétiques de type 2, retrouve un moindre taux d'événement cardio-vasculaire lié à une HbA1c inférieure à 6,5 % dans le sous-groupe de patients présentant peu de comorbidités, alors même que cet effet bénéfique n'est pas constaté dans le sous-groupe de patients présentant plusieurs comorbidités (46).

Une étude rétrospective portant sur des sujets diabétiques de type 2 a évalué le lien entre les niveaux d'HbA1c et le risque de présenter un événement cardio-vasculaire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou décès d'origine cardio-vasculaire). Dans cette étude comportant de nombreux biais, les patients présentant une HbA1c inférieure à 6 % et ceux ayant une HbA1c supérieure à 8 % avaient un risque accru de présenter un événement cardio-vasculaire comparativement à ceux ayant une HbA1c entre 6-8 % (un risque supplémentaire de respectivement 20 % ( $p < 0,0001$ ) et 16 % ( $p < 0,0001$ )) (47).

### 1.3.3 Sur la survenue d'événements microvasculaires

L'étude Cochrane retrouve une diminution de la survenue des complications microvasculaires (RR = 0,89, IC 95 %, 0,83-0,95 ;  $p = 0,0006$  ; 25 760 participants, 4 essais), de la rétinopathie (RR = 0,79, IC 95 %, 0,68-0,92 ;  $p = 0,002$  ; 10 986 participants, 8 essais), de la panphoto-coagulation (RR = 0,77, IC 95 %, 0,61-0,97 ;  $p = 0,03$  ; 11 142 participants, 7 essais) et de la néphropathie (RR = 0,78, IC 95 %, 0,61-0,99 ;  $p = 0,04$  ; 27 929 participants, 9 essais) dans le groupe assigné à un contrôle glycémique intensif avec un modèle à effets fixes (RR = 0,86, IC 95 %, 0,78-0,96,  $p = 0,006$ ,  $I^2 = 28$  %, 29 174 participants sur 12 essais) (29). Une méta-analyse récente confirme la moindre apparition d'une micro-albuminurie sous traitement intensif (RR = 0,90, IC 95 %, 0,85-0,96,  $p < 0,001$ ), (42).

L'étude ACCORD a préspecifié l'analyse des mesures de la fonction rénale, des complications oculaires et de la neuropathie périphérique. Dans l'étude ACCORD, un traitement intensif n'a pas permis de réduire le risque de complications microvasculaires majeures (48). Cependant un traitement intensif a permis de retarder l'apparition d'une microalbuminurie pathologique, l'opération de la cataracte et l'aggravation d'une neuropathie (48). Cette étude ne permet pas de connaître le bénéfice d'un bon contrôle glycémique sur les complications microvasculaires à plus long terme. Une autre étude a porté sur l'évaluation ophtalmologique par rétinographe d'un sous-groupe de 2 856 participants de l'étude ACCORD. Les caractéristiques des patients à l'inclusion de ce sous-groupe de patients ne différaient pas dans le bras intensif ou standard. Le contrôle glycémique intensif a montré un taux de progression de la rétinopathie de 7,3 % pour le groupe intensif et 10,4 % pour le groupe standard (OR = 0,67, IC 95 %, 0,51-0,87,  $p = 0,006$ ) (49).

Dans l'étude ADVANCE (25), dans le groupe intensif, les événements microvasculaires sont moins nombreux, essentiellement du fait d'une moindre incidence de la néphropathie (4,1 % *versus* 5,2 %, RR = 0,79 ; 95 % IC 0,66 à 0,93,  $p = 0,006$ ) et une moindre apparition de micro-albumine (RR = 0,91 ; 95 % IC 0,85 à 0,98,  $p = 0,02$ ).

Dans l'analyse des données rénales de l'étude VADT, l'allocation au groupe de traitement intensif ne s'accompagnait pas d'une amélioration de la progression de la maladie rénale, mais seulement d'une diminution de la progression de l'excrétion urinaire d'albumine (50).

L'essai clinique de faible effectif (34) retrouve une moindre apparition de la microalbuminurie dans le groupe intensif (7 patients, *vs* 16,  $p < 0,05$ ).

### 1.3.4 Sur les hypoglycémies

L'étude Cochrane confirme la survenue plus fréquente d'hypoglycémies légères et sévères chez les patients assignés à un contrôle glycémique intensif (29).

Les données des récentes méta-analyses (36-42) retrouvent une nette augmentation des hypoglycémies majeures dans les groupes comprenant une stratégie intensive de diminution de l'HbA1c.

L'essai clinique de faible effectif (34) suggère la plus grande fréquence des hypoglycémies légères et sévères dans le groupe intensif ( $p < 0,05$ ). Ces hypoglycémies sont responsables

d'une plus grande anxiété. Ainsi 74 % des patients présentant des hypoglycémies rapportent une anxiété patente contre 35 % chez ceux n'en présentant pas ( $p < 0,05$ ).

### 1.4 Conclusion

D'après les données analysées, l'atteinte d'une HbA1c inférieure à 7 % n'a pas montré de bénéfice sur la mortalité toutes causes et sur la survenue de complications macrovasculaires. Les études retrouvent un bénéfice en termes de diminution du risque microvasculaire à diminuer l'HbA1c en-deçà de 7 %. Ce bénéfice est à pondérer avec un risque accru d'hypoglycémie et de prise de poids.

De plus une stratégie thérapeutique intensive (visant une HbA1c inférieure à 6 %) comprenant des thérapeutiques multiples chez des patients diabétiques de longue date est susceptible d'augmenter la mortalité toutes causes.

On ne dispose pas d'éléments permettant de savoir si un suivi à plus long terme des patients dans les études permettrait de mettre en évidence un bénéfice cardio-vasculaire, ou si d'autres paramètres devraient être étudiés tels que la nécessité d'un bon contrôle glycémique dès le début du diabète.

L'intérêt d'obtenir une HbA1c inférieure à 7 % dès le diagnostic n'a pas été étudié.

### 1.5 Avis du groupe de travail

Le groupe de patients pouvant bénéficier d'une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 6,5 % a été extrapolé à partir des sous-groupes des études ACCORD, ADVANCE et VADT pour lesquels cette cible s'est accompagnée d'un bénéfice microvasculaire.

### 1.6 Recommandations

#### Recommandation 1

AE	<p>L'objectif du contrôle glycémique doit être individualisé selon le profil du patient. Il convient :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• d'expliquer le choix de l'objectif et de s'accorder avec le patient dans le cadre d'une éducation thérapeutique ;</li><li>• d'encourager la personne à atteindre et maintenir son objectif individualisé ;</li><li>• de mobiliser les moyens thérapeutiques recommandés pour atteindre la cible d'HbA1c, notamment les mesures hygiéno-diététiques ;</li><li>• de réévaluer l'objectif et/ou les moyens :<ul style="list-style-type: none"><li>▸ si les effets secondaires (dont les hypoglycémies et la prise de poids) ou les efforts fournis altèrent sensiblement la qualité de vie,</li><li>▸ si le profil clinique du patient se modifie ;</li></ul></li><li>• d'informer la personne ayant une HbA1c au-delà de l'objectif fixé qu'une diminution de l'HbA1c vers sa cible thérapeutique s'accompagne de bénéfices pour sa santé.</li></ul> <p>En cas de difficulté sur la définition de l'objectif glycémique, un avis spécialisé (endocrinologue, gériatre, etc.) devrait être demandé.</p> <p>Les données de la littérature ne permettent pas de définir une borne inférieure pour l'objectif d'HbA1c. Une fois l'objectif atteint, le traitement sera ajusté au cas par cas.</p>
----	--

#### Recommandation 2a

B	<p>Pour la plupart des patients diabétiques de type 2 :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7 %.</li></ul>
---	--

Recommandation 2b

AE	Pour les patients diabétiques de type 2 : <ul style="list-style-type: none"><li>• dont le diabète est nouvellement diagnostiqué ;</li><li>• ET dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans ;</li><li>• ET sans antécédent cardio-vasculaire,</li></ul> un objectif inférieur ou égal à 6,5 % est recommandé, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (cf. recommandation n°15).
----	--

Recommandation 2c

AE	Pour les patients diabétiques de type 2 : <ul style="list-style-type: none"><li>• avec une comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (&lt; 5 ans) ;</li><li>• OU avec des complications macrovasculaires évoluées ;</li><li>• OU ayant une longue durée d'évolution du diabète (&gt; 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères.</li></ul> Une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8 % est recommandée.
----	---

Pour les correspondances entre le taux d'HbA1c et la glycémie, se reporter au tableau en annexe 5.

2 Chez les patients âgés

2.1 Définitions

L'OMS a choisi arbitrairement l'âge du départ à la retraite dans les pays développés en 1950, soit 65 ans, comme limite pour définir les personnes âgées. Cependant, actuellement, il est usuel en médecine et en gériatrie de considérer une personne âgée à partir de 75 ans. Par ailleurs, le vieillissement, qu'il soit physiologique ou pathologique, est un processus qui modifie l'état de santé d'un individu. Il aboutit à l'échelle d'une population à la formation d'un groupe hétérogène d'un point de vue médical et fonctionnel. Schématiquement, trois catégories de personnes âgées peuvent être individualisées en fonction de leur état de santé après 75 ans (51) :

- les personnes dites « vigoureuses » : en bon état de santé, indépendantes et bien intégrées socialement, c'est-à-dire autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel qui sont assimilables aux adultes plus jeunes ;
- les personnes dites « malades » : dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social ;
- les personnes dites « fragiles » : à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades. Elles sont décrites comme une population vulnérable, avec des limitations fonctionnelles motrices et cognitives et une baisse des capacités d'adaptation.

## 2.2 Recommandations

### 2.2.1 ADA 2012

Les personnes âgées ne présentant pas de troubles cognitifs et présentant une espérance de vie satisfaisante doivent bénéficier des mêmes cibles que les sujets jeunes (grade E).

Pour les autres sujets, les objectifs glycémiques peuvent être plus élevés, en évitant les symptômes d'hyperglycémie ou les risque de complications hyperglycémiques aiguës (grade E) (21).

### 2.2.2 Groupe francophone « Diabéto-Gériatrie »

Les objectifs glycémiques chez le sujet âgé (à partir de 65 ans) en bonne santé, visent une glycémie à jeun entre 0,90 et 1,26 g/L et une HbA1c entre 6,5 et 7,5 %.

Les objectifs glycémiques chez le sujet âgé fragile visent une glycémie à jeun entre 1,26 et 1,60 g/L et une HbA1c entre 7,5 et 8,5 % (52).

## 2.3 Données nouvelles

Il existe peu de données d'études cliniques concernant cette population. Elle se caractérise cependant par des comorbidités (avec en particulier un déclin de la fonction rénale et perte visuelle), des polymédications, un risque de dénutrition, d'hypoglycémie, de coma hyperosmolaire, de chutes, d'altération des fonctions cognitives et une espérance de vie plus brève (52).

L'intérêt d'un bon contrôle glycémique réside dans la prévention des complications chroniques pour les personnes âgées ayant une bonne espérance de vie et dans le maintien d'un bon statut nutritionnel en évitant la glycosurie. Un bon contrôle glycémique pourrait aussi prévenir les syndromes gériatriques et favoriser un vieillissement réussi (53).

Les préoccupations concernant un équilibre glycémique strict résident dans le risque d'hypoglycémies et le risque de chute, dont le lien avec les fonctions cognitives n'est pas clairement établi (53).

Ainsi, dans une petite étude de cohorte portant sur des patients de plus de 60 ans, dont 67 présentaient un diabète de type 2 comparés à 48 sujets contrôles, un taux bas d'HbA1c était corrélé à l'existence d'une atrophie cérébrale évaluée par scanner (54).

Une étude de cohorte (55) portant sur 16 667 patients de 65 ans en moyenne, atteste que les antécédents d'hypoglycémies sévères sont liés à un risque accru de développer une démence, pour 1 épisode (RR 1,26 ; IC 95 % ; 1,10-1,49), 2 épisodes (RR 1,86 ; IC 95 % ; 1,37-2,36) ou 3 épisodes et plus (RR 1,94 ; IC 95 % ; 1,42-2,64). Ces données sont indépendantes de l'âge, de l'HbA1c et des traitements. Cette étude de cohorte ne permet pas d'établir si les hypoglycémies sont favorisées par des troubles cognitifs préalablement méconnus où s'ils sont responsables de la survenue ultérieure d'une démence. Une autre étude de cohorte avec suivi prospectif conclut que le risque indépendant de faire une hypoglycémie est lié à la démence (HR 3,00, IC 95 % 1,06-8,48) et à l'incapacité de gérer soi-même son traitement (HR 4,17, IC 95 % 1,43-12,13) (56). Dans cette cohorte, les hypoglycémies ne semblent pas responsables de la survenue ultérieure d'une démence.

Une autre cohorte évaluant le lien entre HbA1c et chute portant sur 446 patients diabétiques de type 2 âgés retrouve un risque de chute augmenté chez les personnes insulino-traitées présentant une HbA1c inférieure à 6 % (OR = 4,36, IC 95 % ; 1,32-14,46) (57). Cette étude confirme les résultats d'une autre étude rétrospective de cohorte portant sur 111 sujets âgés de plus de 75 ans et présentant un diabète de type 2 retrouvant un risque accru de chute pour une HbA1c inférieure à 7 % (OR 2,71, IC 95 %, 1,10-6,67,  $p > 0,05$ ) (58).

Une étude de cohorte portant sur 71 092 patients diabétiques de type 2 âgés (âge moyen de  $71 \pm 7,4$  ans) retrouve, comme pour l'étude de cohorte récente effectuée dans la population générale (35), une relation en U entre l'HbA1c et la mortalité. Le risque de complication non



fatale étant le plus bas pour une HbA1c entre 6 et 8,9 % comparativement à une HbA1c inférieure à 6 % (59).

Une étude récente a porté sur les bénéfices projetés d'un bon contrôle glycémique dans une population âgée de plus de 60 ans se fondant sur une modélisation mathématique des données de la littérature (60). Une espérance de vie de moins de 5 ans semble être un seuil acceptable pour identifier les sujets âgés ne tirant pas bénéfice d'un contrôle glycémique strict.

Une étude de cohorte prospective de 374 sujets de plus de 75 ans a évalué si la relation entre les niveaux d'HbA1c et la mortalité dépendait de l'ancienneté du diabète (61). Après un suivi de 10 ans, 81 % des sujets de la cohorte étaient décédés, principalement de cause cardio-vasculaire. Cette cohorte retrouve une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire de 26 % pour chaque élévation de l'HbA1c de 1 % (IC 95 % ; 6-49 %). En stratifiant l'analyse à l'ancienneté du diabète, si la durée est inférieure à 5 ans, l'HbA1c est positivement corrélé à la mortalité toute cause et par maladie cardio-vasculaire, ce qui n'est pas retrouvé dans le groupe de patient dont l'ancienneté du diabète est supérieure à 5 ans.

## 2.4 Conclusion

Les préoccupations de prise en charge sont en partie liées aux risques d'hypoglycémies sévères, en particulier chez les personnes âgées. Le risque d'hypoglycémie peut être majoré par les troubles cognitifs, une mauvaise alimentation et la clairance pharmacologique diminuée.

De plus, le bénéfice d'un contrôle glycémique strict est pondéré par l'espérance de vie plus brève.

## 2.5 Avis du groupe de travail

En l'absence de données spécifiques chez les personnes âgées, il a été considéré qu'une HbA1c supérieure à 8 % (glycosurie si glycémie supérieure à 1,8 g/L) pouvait exposer les patients à des complications aiguës (coma hyperosmolaire, infections) et au risque de dénutrition.

## 2.6 Recommandations

### Recommandation 3a

<b>AE</b>	Les personnes âgées dites « vigoureuses », et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante, peuvent bénéficier des mêmes cibles que les sujets plus jeunes.
-----------	--

### Recommandation 3b

<b>AE</b>	Pour les personnes âgées dites « fragiles », une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8 % est recommandée.
-----------	---

### Recommandation 3c

<b>AE</b>	Pour les personnes âgées dites « malades », la priorité est d'éviter les complications aiguës dues au diabète (déshydratation, coma hypersomolaire) et les hypoglycémies ; des glycémies capillaires préprandiales comprises entre 1 et 2 g/L et/ou un taux d'HbA1c inférieur à 9 % sont recommandés.
-----------	---

### 3 Patients présentant des antécédents cardio-vasculaires

Les patients diabétiques de type 2 ont une morbi-mortalité cardio-vasculaire deux à cinq fois supérieure à celle des patients normo-glycémiques (3).

Certains traitements du diabète peuvent induire des hypoglycémies, qui peuvent altérer le système autonome cardiaque (62).

#### 3.1 Recommandations existantes

Selon le HEALTH CARE GUIDELINE (63), chez les patients diabétiques de type 2 à haut risque cardio-vasculaire ou ayant présenté un événement cardio-vasculaire, un objectif d'HbA1c de moins de 8 % serait plus approprié qu'un objectif à moins de 7 %.

#### 3.2 Études

##### 3.2.1 Patients insuffisants coronariens stables

Lors de l'étude VADT le score calcique, estimé par scanographie, a été mesuré dans un sous-groupe de 301 participants tirés au sort dans l'échantillon initial (64). Ces 301 patients ont été classés en fonction de leur score calcique, marqueur du risque cardio-vasculaire. Après un suivi moyen de 5,2 années, le traitement intensif ne diminuait pas le taux d'événements cardio-vasculaires, de façon similaire aux résultats de l'ensemble de la cohorte. Cependant, les sujets présentant un score calcique d'Agaston inférieur à 100 au début de l'étude présentaient moins d'événements cardio-vasculaires dans le bras du traitement intensif, risque relatif de 0,08 (IC 95 %, 0,008-0,77,  $p = 0,03$ ). Ce résultat laisse présager que les patients ne présentant pas une cardiopathie ischémique évoluée bénéficieraient plus d'une stratégie thérapeutique glycémique intensive par rapport aux patients avec cardiopathie ischémique probable, définie par le score calcique. Cette hypothèse est corroborée par la méta-analyse de Turnbull *et al.* (36). En effet dans cette étude le seul sous-groupe de patients qui bénéficierait le plus d'un traitement intensif serait celui où les sujets ne présentaient pas d'antécédent cardio-vasculaire avant randomisation (test pour l'homogénéité,  $p = 0,04$ ).

##### 3.2.2 Patients insuffisants coronariens aigus

L'hyperglycémie, à l'admission d'un patient présentant un syndrome coronarien, est un marqueur de mauvais pronostic. L'étude DIGAMI1, portant sur 620 diabétiques (dont 516 diabétique de type 2 connus) à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde, a démontré qu'un traitement par insuline intraveineuse visant la normoglycémie diminuait la mortalité à 1 an, comparativement à une stratégie respectant des glycémies supérieures à 11 mmol/l (19 % vs 26 %) (65). Il semblerait cependant que cet effet soit davantage dû à l'amélioration du contrôle glycémique qu'à l'insuline. En effet, dans l'étude DIGAMI2 portant sur 1 253 diabétiques de type 2, l'insuline n'était pas supérieure aux autres traitements, et était même associée à un risque accru d'événements cardio-vasculaires non fatals après un suivi médian de 4,1 ans (OR 1,89, CI 95 %, 1,35-2,63 ;  $p = 0,0002$ ) (66).

Aucune autre donnée n'a été identifiée.

### 3.3 Avis du groupe de travail

Les antécédents de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée sont :

- IDM avec insuffisance cardiaque connue ;
- Atteinte coronaire sévère connue (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) ;
- Atteinte polyartérielle connue (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ;
- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ;
- Accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).

En l'absence de données dans la littérature, le groupe de travail extrapole aux patients, avec antécédent d'accident vasculaire cérébral et/ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, les recommandations applicables aux patients ayant présenté un événement coronarien.

### 3.4 Recommandations

Recommandation 4a

AE	Pour les patients avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée, un objectif inférieur ou égal à 7 % est recommandé.
----	--

Recommandation 4b

AE	Pour les patients avec un antécédent de complication macrovasculaire considérée comme évoluée, un objectif inférieur ou égal à 8 % est recommandé.
----	--

## 4 Patients insuffisants rénaux chroniques

Selon le guide de parcours de soin « maladie rénale chronique de l'adulte » (67) de la HAS, la maladie rénale chronique est définie indépendamment de sa cause par la présence pendant plus de 3 mois de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire estimé (DFG estimé) au-dessous de 60 ml/min/1,73 m².

Le stade de maladie rénale chronique est défini à partir du DFG estimé et de la présence de marqueurs d'atteinte rénale. Le stade 3 d'insuffisance rénale modérée intègre deux niveaux de sévérité (stade 3A et 3B).

La classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4. Classification des stades d’évolution de la maladie rénale chronique

Stades	Définitions	DFG (ml/min/1,73 m2)
1	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté	≥ 90
2	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué	entre 60 et 89
3	Insuffisance rénale modérée	Stade 3A : entre 45 et 59
		Stade 3B : entre 30 et 44
4	Insuffisance rénale sévère	entre 15 et 29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15

\* avec marqueurs d’atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie ou anomalies morphologiques ou histologiques ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).

L'atteinte néphrologique est associée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité cardio-vasculaires et de décès chez le patient diabétique de type 2. Ce sur-risque est significatif dès les stades précoces de la maladie, et s'accroissent en fonction de sa sévérité (68).

4.1 Recommandations existantes

4.1.1 Synthèse des données de SIGN

Le bon équilibre glycémique permet de prévenir la survenue d’une néphropathie. Il n’existe pas d’essai clinique démontrant que le contrôle glycémique intensif diminue la progression de la néphropathie, une fois que la protéinurie est présente ou la fonction rénale diminuée (3).

4.2 Données nouvelles

4.2.1 Patients insuffisants rénaux non dialysés

Le bon équilibre glycémique permet de prévenir la survenue d’une néphropathie avérée (22) et ce bénéfice persiste 10 ans plus tard (24). Il existe cependant peu de données concernant l’intérêt d’un bon contrôle glycémique chez les patients présentant une insuffisance rénale établie. Des études observationnelles rapportent un taux de progression de l’insuffisance rénale plus marqué chez les patients ayant une HbA1c élevée (69). L’étude de Yokoyama *et al.* a étudié de façon prospective 182 sujets diabétiques de type 2 ayant une rétinopathie proliférative. La clairance de la créatinine était au début de l’étude à 41,3 ml/L, et l’HbA1c à 8,3 % (70). Au cours du suivi, 59 % des sujets ont développé une insuffisance rénale requérant une dialyse, mais les taux d’HbA1c n’étaient pas prédictifs de la survenue de la dégradation de la fonction rénale. Il n’existe pas d’étude contrôlée attestant qu’un bon contrôle glycémique prévient la dégradation de la fonction rénale en cas de protéinurie ou d’insuffisance rénale préexistante.

4.2.2 Patients insuffisants rénaux hémodialysés

L’intérêt d’un bon contrôle glycémique dans cette population avec un pronostic vital menacé n’est pas démontré. Récemment, plusieurs études observationnelles ont évalué le lien entre HbA1c et survenue d’événements liés au diabète ou de décès dans cette population. Il existe deux grandes études observationnelles. Dans l’une, portant sur 24 875 patients dont 94,5 %



présentaient un diabète de type 2, des hyperglycémies extrêmes et prolongées n'étaient que faiblement associées à une diminution de l'espérance de vie après 3 ans de suivi (71). Une autre étude, portant sur 23 618 diabétiques hémodialysés, retrouve un moindre risque de décès lié aux valeurs hautes d'HbA1c en analyse de survie non ajustée (72). Cependant, après ajustement sur de potentiels facteurs confondants, les valeurs hautes d'HbA1C étaient alors liées de façon incrémentale avec le risque de décès. Ainsi, comparativement aux patients ayant une HbA1c entre 5 et 6 %, ceux ayant une HbA1c supérieure à 10 % présentaient un sur risque de mortalité toutes causes confondues (HR 1,41, IC 95 %, 1,25-1,60, p<0,001) et cardio-vasculaires (HR 1,73, IC 95 %, 1,44-2,08, p < 0,001). D'autres études observationnelles récentes de plus faible effectif retrouvent une association entre des valeurs hautes d'HbA1c et un risque d'événements indésirables. Une étude de cohorte, portant sur 134 diabétiques hémodialysés âgés en moyenne de 63 ans et suivis prospectivement pendant 5 ans, retrouvait un risque accru d'événements cardio-vasculaires dans le groupe de patients ayant une HbA1c supérieure à 7 % comparativement au groupe mieux contrôlé (HbA1c < 7 %) (RR 1,828, CI 95 %, 1,0008-3,314, p = 0,0470) (73). Dans une étude observationnelle portant sur 1 255 patients diabétiques de type 2 hémodialysés et suivis pendant 4 ans, le risque de mort subite était deux fois supérieur chez les sujets ayant une HbA1c supérieure à 8 % *versus* ceux ayant une HbA1c inférieure à 6 % (74). Il existe d'autres études de cohorte plus anciennes, de faibles effectifs, et rapportant des résultats divergents (75,76).

### 4.3 Conclusion

L'intérêt d'un bon contrôle glycémique chez les patients présentant une insuffisance rénale pour préserver la fonction rénale n'est pas établi. Des études observationnelles retrouvent un taux de survenue d'événements cardio-vasculaires ou de décès plus élevé dans les groupes de patients ayant des HbA1c plus élevées.

### 4.4 Avis du groupe de travail

Le GT définit 2 sous-groupes parmi les insuffisants rénaux chroniques :

- IRC modérée (entre 60-30 ml/min/1,73m²) ;
- IRC sévère (< 30 ml/min/1,73m²).

### 4.5 Recommandations

Recommandation 5a

<b>AE</b>	Pour les patients avec une insuffisance rénale chronique modérée (stades 3A et 3B), une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7 % est recommandée.
-----------	--

Recommandation 5b

<b>AE</b>	Pour les patients avec une insuffisance rénale chronique sévère ou terminale (stades 4 et 5), une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8 % est recommandée.
-----------	--

## 5 Patientes enceintes présentant un diabète de type 2

### 5.1 Recommandations internationales

#### 5.1.1 SIGN

Une prise en charge préconceptionnelle par une équipe multidisciplinaire est fortement recommandée chez les femmes diabétiques (Grade C) (3).

#### 5.1.2 Nice

##### ► En préconception

Les femmes envisageant une grossesse doivent être informées qu'un bon contrôle glycémique, préalablement à la conception et durant la grossesse, diminue les risques de fausse couche, de malformations congénitales, de mort *in utero* et néonatale. Il est important d'expliquer que les risques peuvent être diminués mais non supprimés.

Si cela peut être obtenu sans risque, les femmes souhaitant une grossesse doivent viser et maintenir une HbA1c inférieure à 6,1 %.

Les femmes ayant une HbA1c supérieure à 10 % doivent être fortement incitées à éviter une grossesse (77).

##### ► Durant la grossesse

Si cela peut être obtenu sans dommage, les femmes diabétiques doivent maintenir durant leur grossesse des glycémies préprandiale de 3,5-5,9 mmol/L et postprandiale à 1 heure inférieure à 7,8 mmol/L.

L'HbA1c ne doit pas être utilisée systématiquement pour évaluer le contrôle glycémique au second et au troisième trimestre de grossesse.

Les femmes avec un diabète insulino-traité doivent être informées du risque d'hypoglycémie et de mauvaise perception de ces hypoglycémies en particulier lors du premier trimestre de grossesse.

##### ► Durant le travail et l'accouchement

Les glycémies capillaires vérifiées toutes les heures doivent être comprises entre 4 et 7 mol/L.

#### 5.1.3 ADA 2012

##### ► Durant la grossesse

Les objectifs glycémiques suivants sont recommandés, s'ils peuvent être obtenus sans hypoglycémies excessives (21).

- Glycémies préprandiales, au coucher et dans la nuit : 3,3-5,4 mmol/L (60-99 mg/dl) ;
- Glycémies lors du pic postprandial : 5,4-7,1 mmol/L (100-129 mg/dl) ;
- HbA1c < 6 %.

##### ► En préconception

Une HbA1c doit être aussi proche de la normale que possible (< 7 %), chez une patiente avant d'envisager la conception (grade B).

Dès la puberté, le conseil préconceptionnel doit être inclus dans les consultations médicales habituelles pour toutes les femmes en âge de procréer (Grade C) (21).

#### 5.1.4 Idf

##### ► Conseil préconceptionnel

Conseiller une optimisation du contrôle glycémique avec une HbA1c < à 6,5 %, voire 7 % si insulinothérapie, et des glycémies capillaires < 5,5 mmol/L (100 mg/dl) avant les repas et < 8 mmol/L (145 mg/dl) après les repas. Décourager activement les femmes ayant une HbA1c > 8 % de débuter une grossesse (78).

##### ► Durant la grossesse

L'objectif est une HbA1c inférieure à 6 % si c'est faisable et prudent.

## 5.2 Synthèse des données de SIGN et de Nice

La survenue d'une grossesse chez une femme ayant un diabète comporte potentiellement de nombreux risques pour la mère et l'enfant. Il est établi qu'une prise en charge optimisée, dès avant la conception et pendant toute la durée de la grossesse, permet de diminuer ces risques. Chez les femmes diabétiques, la grossesse peut favoriser la survenue d'hypoglycémies sévères et la progression des complications dégénératives microvasculaires. Les risques pour le fœtus sont liés à la fois aux facteurs métaboliques et vasculaires. « L'embryo-fœtopathie diabétique » concerne aussi bien l'organogénèse que la croissance et la vitalité fœtale, telles les malformations congénitales, la mort intra-utérine, la souffrance néonatale, les hypoglycémies, l'hyperbilirubinémie, la détresse respiratoire, la macrosomie. Les risques obstétricaux comprennent les fausses couches, les infections, la prééclampsie, l'accouchement prématuré, l'hydramnios. La prévalence du diabète de type 2 chez les femmes en âge de procréer est croissante, et le pronostic est équivalent ou pire que pour celles présentant un diabète de type 1. De ce fait, la prise en charge préalablement et durant la grossesse doit suivre les mêmes règles de prise en charge métabolique intensive et de supervision de la grossesse et de l'enfant.

La grossesse doit être programmée avec une contraception efficace et un conseil préconceptionnel.

Une équipe multidisciplinaire, guidée par un obstétricien et par un médecin ayant des compétences en diabétologie, comprenant des infirmières spécialisées, des sages-femmes spécialisées en diabétologie et des diététiciens doivent prendre en charge médicalement les femmes de la période pré à post-conceptionnelle.

### 5.2.1 Programmation de la grossesse et contraception

C'est bien en amont du projet de grossesse qu'un effort d'information des femmes diabétiques doit être fait, la prévention du risque malformatif embryonnaire se situant avant la 6<sup>e</sup> semaine de grossesse (soit 8 SA). L'absence de prise en charge préconceptionnelle est associée à un mauvais pronostic obstétrical. Ainsi les femmes diabétiques envisageant une grossesse doivent être encouragées à utiliser une contraception adaptée, tant qu'un bon équilibre glycémique (évalué par l'HbA1c) n'est pas obtenu. La contraception doit être abordée individuellement avec chaque femme diabétique en âge de procréer. Il existe peu de preuve étayant le choix d'une méthode contraceptive spécifique pour ces femmes. En général, la contraception pour une femme diabétique peut être la même que pour la population générale. Une contraception par pilule œstro-progestative est contre-indiquée chez les femmes diabétiques présentant des complications sévères du diabète et/ou des facteurs de risques cardio-vasculaires.

### 5.2.2 Objectifs glycémiques durant la grossesse

Les complications du diabète chez la mère sont associées avec un pronostic obstétrical moins favorable (79). Cependant, l'existence d'une néphropathie, d'hypoglycémies récurrentes ou d'hypoglycémies sévères durant la grossesse n'est pas associée à un

pronostic obstétrical défavorable. À signaler que la grossesse augmente le risque d'hypoglycémie et de diminution du seuil de perception des hypoglycémies.

De nombreuses études observationnelles mettent en évidence une association entre l'hyperglycémie maternelle et les malformations congénitales ou les fausses couches. Le risque de malformation congénitale chez les enfants est directement lié de façon continue au niveau d'HbA1c, sans qu'un seuil n'ait été identifié. Chez les patientes diabétiques, le contrôle glycémique et le risque d'une complication obstétricale sont bien évalués en préconceptionnel (OR 3,9 IC 95 %, 2,2-7), au premier trimestre (OR 3,4 IC 95 %, 2,1-5,7) et après le premier trimestre (OR 5,2 IC 95 %, 3,3-8,2) (79).

### 5.2.3 Concernant le risque de malformations congénitales

La plupart des études portent sur des patientes présentant un diabète de type 1. Une étude de cohorte portant sur 435 femmes enceintes (289 avec un diabète de type 1 et 146 de type 2) compare les femmes présentant une HbA1c inférieure à 8 % au premier trimestre, *versus* celles ayant une HbA1c supérieure à 8 % (80). Les femmes ayant une HbA1c supérieure à 8 % présentaient un taux accru de malformations congénitales (8,3 % *versus* 2,5 %, OR 3,5 ; IC 95 %, 1,3-8,9,  $p < 0,01$ ).

Une autre étude de cohorte portant sur 83 femmes enceintes (63 avec un diabète de type 1 et 20 de type 2) rapportait la survenue de 9 malformations congénitales (81). Les 9 malformations survenaient chez des femmes dont l'HbA1c était supérieure à 9,5 % au premier trimestre de grossesse, supérieure à 11,5 % pour 7 d'entre elles et supérieure à 13,5 pour 6 d'entre elles.

### 5.2.4 Concernant le risque de fausses couches

La plupart des données sont établies à partir d'études portant sur des femmes présentant un diabète de type 1. Une étude de cohorte portant sur 83 femmes enceintes (63 avec un diabète de type 1 et 20 de type 2) (81) retrouve une fausse couche dans 22 grossesses (26,5 %). Aucune fausse couche n'était survenue chez les patientes présentant une HbA1c inférieure à 7,5 %, et 19 étaient survenues chez les patientes ayant une HbA1c supérieure à 13,5 %.

### 5.2.5 Macrosomie fœtale, accouchement prématuré, mort *in utero* et néonatale

Les études rapportées concernent essentiellement les patientes présentant un diabète de type 1 ou gestationnel. Des taux élevés de glucose dans ces populations sont associés à la macrosomie et à la morbidité fœtale. Les taux de glucose postprandiaux ont une plus forte association avec la macrosomie que les taux d'HbA1c. Ainsi les cibles glycémiques doivent être définies individuellement, et prendre en compte le risque d'hypoglycémie. Le taux d'HbA1c diminue physiologiquement au second et troisième trimestre de grossesse chez la femme non diabétique. De ce fait, une diminution du taux de l'HbA1c durant le deuxième et troisième trimestre ne signifie pas nécessairement une amélioration du contrôle glycémique. Ainsi, le NICE ne recommande pas son utilisation aux deuxième et troisième trimestres de grossesse afin que les résultats ne soient pas faussement interprétés.

## 5.3 Données nouvelles

Les données chez les femmes enceintes diabétiques de type 2 sont peu nombreuses. Les recommandations s'appuient donc sur des données établies pour la plupart chez des patientes de type 1 enceintes. On peut émettre l'hypothèse que les conséquences de l'hyperglycémie chez les femmes enceintes sont similaires, qu'elles présentent un diabète de type 1 ou 2. Cependant, les patientes diabétiques de type 2 enceintes présentent des caractéristiques particulières telles que l'insulino-résistance, les facteurs de risque associés justifiant des études sur leur groupe de population afin de définir des recommandations spécifiques.



La plupart des grossesses ne sont pas programmées, et le diabète est souvent méconnu soulignant l'importance du dépistage précoce chez les femmes à risque, dès le premier trimestre de grossesse, à l'aide d'une glycémie à jeun (82). Les grossesses chez les patientes présentant un diabète de type 2 sont possiblement plus à risque que pour les patientes présentant un diabète de type 1 (83), avec une mortalité périnatale accrue selon une récente méta-analyse (OR 1,50, IC 95 %, 1,15-1,96) (84).

Une étude récente portant sur un faible effectif de patientes présentant un diabète de type 2, comparées à celle présentant un diabète de type 1, retrouve une HbA1c au premier trimestre plus basse (6,2 % vs 7,0,  $p = 0,003$ ), une moindre prise de poids durant la grossesse (9,9 Kg en moyenne vs 14,1,  $p < 0,0001$ ), le pourcentage d'enfants macrosomes, de mort néonatales ou de malformations congénitales ne diffèrent pas selon le type de diabète maternel (85).

Un contrôle glycémique optimal pendant la grossesse réduit le risque de macrosomie, de détresse respiratoire et d'hypoglycémie néonatale. Les protocoles de prise en charge du diabète gestationnel, ciblant les glycémies postprandiales ont démontré une diminution de la macrosomie et de la morbidité néonatale (86). L'HbA1c ne reflète que partiellement le contrôle métabolique, étant donné qu'elle diminue physiologiquement pendant la grossesse. À ce jour, nous ne disposons pas d'étude randomisée évaluant les conséquences de stratégies portant sur des objectifs glycémiques différents dans le diabète de type 2 (86). L'étude Cochrane retrouve 3 articles portant chez 223 des femmes diabétique de type 1 et ayant évalué l'impact de stratégies visant des objectifs glycémiques différents (87-89). Ces études de faible effectif et comprenant de nombreux biais retrouvent peu de différence entre un contrôle glycémique optimal, défini par des glycémies préprandiales entre 0,60 et 0,90 g/L, et modéré, défini par des glycémies préprandiales entre 0,80 et 1,15 g/L. Cependant, la fréquence des hypoglycémies et les durées d'hospitalisation étaient plus importantes dans les groupes visant des objectifs glycémiques optimaux (86). Seule une étude évaluait un contrôle glycémique visant des glycémies préprandiales entre 1,20 et 1,60 g/L ; dans ce groupe les mères présentaient plus de prééclampsie, de césarienne, et les enfants étaient plus macrosomes. Chez les patientes présentant un diabète gestationnel, des objectifs thérapeutiques ciblant les glycémies postprandiales s'accompagnent d'une diminution de la macrosomie et de la morbidité périnatale. Une étude, portant sur 61 femmes diabétiques de type 1, atteste qu'une stratégie ciblant les glycémies postprandiales s'accompagnait d'une diminution de l'incidence de prééclampsie.

## 5.4 Conclusion

La plupart des données chez la femme diabétique ont été établies à partir d'études portant sur des diabétiques de type 1. Il est établi qu'un bon contrôle glycémique en préconceptionnel et durant la grossesse améliore le pronostic obstétrical sans qu'un seuil ne puisse être défini.

## 5.5 Avis du groupe de travail

L'HbA1c peut être sous-évaluée pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse, compte tenu de l'hémodilution ; ceci doit être pris en compte dans l'interprétation du résultat. Il importe de suivre la glycémie pré et postprandiale (à 2 heures).

## 5.6 Recommandations

### Recommandation 6

<b>AE</b>	Les femmes en âge de procréer doivent être informées de l'intérêt d'un bon contrôle glycémique avant et durant la grossesse afin d'améliorer le pronostic obstétrical.
-----------	--

### Recommandation 7a

<b>AE</b>	Une cible d'HbA1c si possible inférieure à 6,5 %, est recommandée avant d'envisager la grossesse.
-----------	---

### Recommandation 7b

<b>AE</b>	Durant la grossesse, l'équilibre glycémique doit être évalué par des glycémies capillaires pluriquotidiennes. Des glycémies inférieures à 0,95 g/L à jeun et 1,20 g/L en postprandial à 2 heures et un taux d'HbA1c inférieur à 6,5 %, sous réserve d'être atteints sans hypoglycémie sévère, sont recommandés.
-----------	---

## Traitement médicamenteux du contrôle glycémique

Molécules	Mecanisme d'action
Metformine	<ul style="list-style-type: none"><li>agit sur l'insulinorésistance ;</li><li>réduit la libération hépatique de glucose en agissant principalement sur la voie de la néoglucogenèse ;</li><li>a un effet antilipolytique, avec comme conséquence une diminution des acides gras libres et améliore ainsi l'action de l'insuline sur le foie et le muscle.</li></ul>
Sulfamides hypoglycémiants	<ul style="list-style-type: none"><li>sont des insulinosécréteurs. Ils stimulent la libération de l'insuline par le pancréas sans influencer sa synthèse ;</li><li>se lient à un récepteur spécifique présent sur la membrane des cellules bêta-pancréatiques, le récepteur SUR.</li></ul>
Glinides (Méglinides)	<ul style="list-style-type: none"><li>sont également des insulinosécréteurs ;</li><li>mais avec une rapidité d'action par rapport aux sulfamides hypoglycémiants ;</li><li>leur liaison s'effectue sur un site différent (sur la protéine Kir).</li></ul>
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	<ul style="list-style-type: none"><li>retardent l'absorption de glucose en réduisant la vitesse de digestion des polysaccharides dans l'intestin proximal ;</li><li>réduisent donc l'hyperglycémie postprandiale.</li></ul>
Inhibiteurs des DPP-4	<ul style="list-style-type: none"><li>favorisent le maintien de l'équilibre du glucose, en empêchant la dégradation de l'hormone GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et de l'hormone peptide insulinothropique glucose-dépendant (GIP) ;</li><li>les hormones GLP-1 et GIP régulent les glycémies à jeun et postprandiale, en stimulant la sécrétion de l'insuline et en diminuant la sécrétion du glucagon par les cellules alpha-pancréatiques pour faire diminuer la production de glucose par le foie.</li></ul>
Analogues de GLP-1	<ul style="list-style-type: none"><li>ils augmentent de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline par les cellules bêta-pancréatiques, et inhibe la sécrétion de glucagon ;</li><li>ralentit la vidange gastrique et augmente la sensation de satiété ;</li><li>la liraglutide reste couplé à un acide gras qui lui permet de se lier à l'albumine, et sa dégradation par la DPP-4 est diminuée ainsi que sa vitesse d'élimination par le rein.</li></ul>
Insulines : insulines humaines et analogues de l'insuline	<ul style="list-style-type: none"><li>l'insuline peut être d'action rapide et/ou intermédiaire ou lente ;</li><li>les analogues lents ont pour différence pharmacocinétique avec l'insuline NPH une courbe d'insulinémie plus plate. Administrées en sous-cutanée, elles sont libérées de façon prolongée dans le sang. Son action se rapproche de celle de l'insuline basale naturelle.</li></ul>

Dans cette partie, les articles étaient sélectionnés selon les critères suivants :

- essai contrôlé randomisé (ECR), en groupe parallèle ;
- d'au moins 12 semaines ;
- d'au moins 100 personnes sauf s'il n'y a pas d'étude plus importante ;
- pour les ECR comprenant des thiazolidinediones (rosiglitazone et pioglitazone), seuls ceux avec au moins deux bras sans thiazolidinediones étaient pris en compte.

Les études publiées sur les médicaments présentent des caractéristiques communes :

- durée limitée (de 12 semaines à 52 semaines) ;
- population incluse stricte (âge, pathologies associées), exclusion des patients âgés (> 75 ans), des patients avec des insuffisances rénales, hépatiques, cardiaques (classe III/IV de la NYHA) ou patients ayant un antécédent d'événement cardio-vasculaire ;
- études très souvent financées par les laboratoires pharmaceutiques.

La majorité des études, évaluant l'efficacité des médicaments antidiabétiques, est réalisée sur un critère intermédiaire (le taux d'HbA1c) comme critère de jugement principal et non sur un critère final (mortalité ou morbidité).

Les études, publiées entre 2009 et 2011, étaient analysées. Lors de l'interprétation des résultats, il faut tenir compte du fait que les critères d'inclusion et d'exclusion des sujets dans ces études sont éloignés des caractéristiques de la population effectivement traitée.

La revue des études observationnelles n'a cherché à identifier que les risques potentiels liés aux molécules.

Les résultats d'efficacité sont présentés en valeur absolue du taux d'HbA1c. Par exemple, une baisse de 1,1 % conduit une HbA1c de 8,8 % à 7,7 %.

### Méthodologie des essais de non-infériorité (90,91)

- Quand est-il légitime de faire un essai de non-infériorité ?

Pour mesurer la bioéquivalence : génériques, nouvelles formes pharmaceutiques, forme industrielle/expérimentale.

Pour un nouveau médicament dans une classe pour lequel on ne cherche pas une plus grande efficacité, mais un avantage tangible sur sécurité, facilité d'emploi, prix.

MAIS PAS : transformation secondaire d'un essai de supériorité.

- Choix du seuil de non-infériorité.

C'est la **quantité d'efficacité que l'on peut consentir à perdre**, en contrepartie des autres avantages du nouveau traitement.

Il faut que :

1. la perte d'efficacité potentielle soit **sans importance clinique** par rapport aux avantages ;
2. il persiste un effet par rapport au placebo (réel -essai à 3 bras- ou « putatif »).

Comment déterminer le seuil ?

- à partir du résultat de la comparaison référence *versus* placebo (méta-analyse ou essai) ;
- on considère la borne péjorative de l'intervalle de confiance (= effet minimum par rapport au placebo) ;
- on accepte de perdre la moitié de cet effet (si cliniquement c'est sans incidence).

Exemple : liraglutide vs sitagliptine.

- Résultat de la MA Cochrane sitagliptine vs placebo : -0,75 [-0,86 ; -0,63].
  - Si on accepte 50 % de perte par rapport à la borne supérieure :  $0,63/2 = 0,315$ .
  - Risquer 0,315 % de perte d'efficacité sur HbA1c, est-ce sans importance clinique ?
- L'essai de non-infériorité est très sensible à la méthodologie, tout ce qui contribue à diminuer la différence entre les groupes est un biais potentiel.

Dose plus basse que la dose recommandée/nombreux traitements de secours en cas d'échec.

Mauvaise observance.

Utilisation de traitements concomitants différents de lors de l'évaluation vs placebo.

Population peu sensible au traitement.

Effet placebo important.

- Analyse.

### En intention de traiter :

Biaisée si beaucoup de perdus de vue/valeurs manquantes/mauvaise observance.

**Analyse per protocole est** nécessairement biaisée.



Conclusion

- Faire deux analyses.
- Privilégier l'analyse per protocole.
- Interpréter selon le point de vue adopté (phase).

***Interpréter un essai de non-inferiorité comme un essai de superiorité***

- Ne pose pas de problème de multiplicité, si analyse en ITT.

- Conclusion

L'absence de différence ne permet pas de conclure à l'équivalence.

Les essais d'équivalence doivent être d'une grande qualité et sont consommateurs en patients.

En non-infériorité ou équivalence, on admet que le nouveau traitement puisse être moins efficace que le traitement de référence d'une quantité D (limite de non-infériorité) définie et faible.

La perte d'efficacité consentie en non-infériorité ne se justifie qu'en échange d'un avantage dans un autre domaine.

# Efficacité et tolérance des différentes molécules en monothérapie

Recommandations du Nice et du Sign

NICE	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Considère la metformine comme une option pour la 1<sup>re</sup> ligne pour les patients en surpoids/obèse et pour ceux qui ne sont pas en surpoids.</li><li>▪ Considère les sulfamides hypoglycémiants comme une option pour la 1<sup>re</sup> ligne :<ul style="list-style-type: none"><li>– si la personne n’est pas en surpoids ;</li><li>– si une réponse rapide au traitement est requise à cause de symptômes hyperglycémiques.</li></ul></li><li>▪ Considère que le repaglinide est possible chez les patients au style de vie erratique.</li><li>▪ Considère l’acarbose pour une personne incapable d’utiliser les autres médicaments.</li></ul>
SIGN	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ La metformine devrait être considérée comme la 1<sup>re</sup> ligne de traitement chez les patients en surpoids.</li><li>▪ Les sulfamides hypoglycémiants peuvent être considérées comme la 1<sup>re</sup> ligne de traitement chez les patients qui ne sont pas en surpoids ou qui sont intolérants à la metformine ou qui ont des contre-indications à la metformine.</li><li>▪ Les inhibiteurs des alphaglucosidases peuvent être considérés en 1<sup>re</sup> ligne s’ils sont tolérés.</li></ul>

## 1 Metformine

La metformine (dimethylbiguanide) est un biguanide qui agit sur l'insulinorésistance. Son action est de réduire la libération hépatique de glucose, en agissant principalement sur la voie de la néoglucogenèse bien plus que de stimuler l'utilisation de glucose au niveau des tissus périphériques. La metformine a également un effet antilypolytique, avec comme conséquence une diminution des acides gras libres, et améliore ainsi l'action de l'insuline sur le foie et le muscle (92,93). Les autres biguanides (phenformine) ne sont plus commercialisés.

- Indication d'autorisation de mise sur le marché  
L’indication de l’autorisation de mise sur le marché des spécialités à base de metformine est le traitement du diabète de type 2, en particulier en cas de surcharge pondérale, lorsque le régime alimentaire et l'exercice physique ne sont pas suffisants pour rétablir l'équilibre glycémique. Chez l'adulte, peut être utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques oraux ou avec l'insuline.
- Avis de la Commission de la transparence  
L’avis du 21 juillet 2010 de la Commission de la transparence indique que le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l’AMM. Pas d’ASMR

### 1.1 Efficacité et tolérance de la metformine contre placebo

#### 1.1.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009

SIGN et NICE	Metformine vs placebo
HbA1c (%) Différence moyenne standardisée (DMS) [IC 95 %]	-0,97 % [-1,25 ; -0,69] En faveur de la metformine
Glycémie à jeun (mmol/l) Différence moyenne standardisée (DMS) [IC 95 %]	-0,87 mmol/l [-1,13 ; -0,61] En faveur de la metformine
Poids ou IMC	IMC : Pas de différence significative
Hypoglycémie	Pas de différence significative
Autres effets indésirables	Principal EI de la metformine : diarrhée RR 3,09 [1,58 ; 6,07]
	0 cas d'acidose lactique létale ou non létale avec 59 321 patients-années sous metformine (donnée revue systématique de littérature)

1.1.2 Données nouvelles sur la metformine contre placebo

► Méta-analyse et revues

Une revue Cochrane avait pour objectif de comparer l'incidence d'acidose lactique létale ou non chez les patients atteints de diabète de type 2 sous metformine *versus* ceux sous placebo ou autres traitements hypoglycémiants ainsi que d'évaluer le taux de lactate sanguin chez ces patients (94) (niveau de preuve 1).

Ainsi, 209 études comparatives prospectives, 125 cohortes prospectives, 13 cohortes rétrospectives ont été étudiées. Les patients inclus avaient 57 ans en moyenne, mais un tiers des patients inclus avaient plus de 65 ans ; 61 % de sujets étaient de sexe masculin, la durée moyenne des études étaient de 1,3 ans (minimum 0,1 an, maximum 10,7 ans). En moyenne, 9,2 % de la population totale était sortie prématurément de l'étude.

Il n'y avait aucun cas d'acidose lactique fatale ou non fatale dans le groupe sous metformine avec un total de 70 490 patients-années ni dans le groupe qui n'est pas sous metformine avec 55 451 patients-années.

Entre le groupe metformine et le groupe placebo ou celui avec des traitements non-biguanides, il n'y avait pas de différence significative du taux sanguin de lactate (0,12 mmol/L, IC 95 % -0,01 à 0,25).

Les auteurs concluaient à l'absence d'association entre metformine et augmentation du risque d'acidose lactique par rapport aux autres traitements hypoglycémiants.

Les résultats retrouvés dans cette revue sont cohérents avec ceux retrouvés dans les études antérieures, n'identifiant aucune différence significative du taux de lactate sanguin pour les patients diabétiques de type 2 sous metformine. Cependant, l'évaluation d'un effet indésirable rare comme l'acidose lactique nécessiterait plus de patients que les 70 000 patients-années retrouvés dans cette méta-analyse.

Selon l'ANSM, « une augmentation de la notification des acidoses lactiques sous metformine est observée depuis 2006 dans la base de données de la pharmacovigilance française. Alors qu'une dizaine de cas annuels était précédemment observée jusqu'en 2005, plus de 60 cas par an depuis 3 ans sont déclarés (notamment 39 décès). L'incidence de l'acidose lactique à partir de la notification spontanée est relativement faible (2,3 à 6,8 cas/100 000 patients-années pour 2009).

Néanmoins, cette incidence doit être mise en perspective avec la sous-notification des effets indésirables des médicaments en règle générale. L'estimation de la sous-notification des cas d'acidose lactique est de 24 % du nombre de cas réels au CHU de Grenoble.

L'analyse des cas pour la période 2009-2010 montre que le tableau clinique de cet effet indésirable est sévère, nécessitant le plus souvent une prise en charge en réanimation et une épuration extra-rénale. La mortalité étant de 21 %.

Le principal mécanisme déclenchant est une pathologie et/ou un événement intercurrents induisant une insuffisance rénale aiguë, le plus souvent fonctionnelle survenant chez un sujet ayant déjà généralement une altération de la fonction rénale et traité par diurétique et/ou inhibiteur de l'enzyme de conversion et/ou antagoniste de l'angiotensine II.

Les pathologies ou les événements induisant l'insuffisance rénale aiguë observés sont principalement : d'une part la déshydratation secondaire notamment à des états infectieux ou des troubles digestifs, d'autre part l'introduction d'un anti-inflammatoire non-stéroïdien, ces 2 événements étant à l'origine d'une hypoperfusion rénale.

Par ailleurs, un mésusage de la metformine est clairement identifié, que ce soit dans le non-respect des contre-indications ou dans la non-prise en compte des mises en garde du RCP. Ainsi, **une majorité des cas d'acidose lactique pourrait être évitée** en respectant les recommandations suivantes :

- Le débit de filtration glomérulaire doit être évalué avant la mise en place du traitement, et contrôlé ensuite régulièrement : au moins une fois par an chez les sujets présentant une fonction rénale normale, et au moins deux à quatre fois par an chez les patients dont la clairance de la créatinine est à la limite inférieure de la normale, ainsi que chez les patients âgés.

La metformine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale ou d'altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/min selon Cockcroft). La pratique de nombreux experts montre, malgré l'absence d'étude rigoureuse, que l'utilisation de la metformine à dose réduite ( $\leq 1\,500$  mg/j) est, le plus souvent, suffisante en termes de contrôle glycémique. Il est donc recommandé de ne pas dépasser 1 500 mg de metformine par jour chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Compte tenu du risque élevé de mortalité associé à la survenue d'une acidose lactique, l'utilisation de la metformine chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> impose un renforcement de la surveillance de la fonction rénale, au moins tous les 3 mois, mais aussi en cas de survenue d'événements susceptibles d'altérer la fonction rénale.

- Des précautions particulières doivent être observées lorsque la fonction rénale est susceptible de s'altérer, comme par exemple lors de la mise en place d'un traitement antihypertenseur ou diurétique, ainsi qu'au début d'un traitement par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).
- La metformine est contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque ou respiratoire, d'infarctus du myocarde récent, de choc, d'insuffisance hépatocellulaire, d'intoxication alcoolique aiguë ou d'alcoolisme chronique.
- La metformine doit être interrompue 48 heures avant une intervention chirurgicale programmée avec anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Le traitement ne pourra être réintroduit que 48 heures après l'intervention ou la reprise de l'alimentation par voie orale, et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.
- La metformine doit être arrêtée avant ou au moment d'un examen nécessitant l'administration de produits de contraste iodés, pour n'être réintroduite que 48 heures après, et seulement après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale.



Enfin, en raison de la multiplication des associations médicamenteuses contenant de la metformine, des cas de surdosage involontaire associant une combinaison et la prise de metformine seule ont été observés.

L’acidose lactique doit être systématiquement évoquée face à des signes non spécifiques tels que des troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, etc.), une dyspnée, des crampes musculaires, une asthénie sévère ou une anorexie.

Si de tels signes apparaissent au cours d’un traitement par metformine jusque-là bien toléré, il doit être recommandé d’arrêter le traitement, au moins de façon temporaire, afin de s’assurer qu’il ne s’agit pas d’une acidose lactique. L’éventuelle reprise du traitement doit être extrêmement prudente, et ne peut être entreprise qu’après s’être assuré de la normalité de la fonction rénale et de l’absence de persistance d’un facteur favorisant l’acidose lactique. »

► **Études contrôlées randomisées contre placebo**

Aucune étude randomisée contrôlée comparant la metformine contre placebo n’était identifiée.

**1.2 Comparaison de la metformine avec les molécules dans la même classe**

Il n'y a pas d'autres médicaments disponibles dans la même classe. Les autres biguanides (phenformine) ne sont plus commercialisés.

**1.3 Comparaison de la metformine avec les molécules de classes différentes**

**1.3.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009**

SIGN et NICE	Metformine vs Sulfamides hypoglycémiants	Metformine vs Meglitinides	Metformine vs Inhibiteurs alpha- glucosidases	Metformine vs Insuline
HbA1c (%) Différence moyenne standardisée (DMS) [IC 95 %]	DMS -0,14 % [-0,28 à -0,01] En faveur de la metformine	Pas de différence significative		
	vs sulfamides de deuxième génération DMS -0,09 % [-0,30 à 0,10] (NS)	Pas de données		
Glycémie à jeun (mmol/l) Différence moyenne standardisée (DMS) [IC 95 %]	-0,16 mmol/l [-0,27 à -0,05]	DMS -0,31 mmol/l [-0,51 à -0,12] en faveur des meglitinides	Pas de données	
Poids ou IMC	Diminution significative de l'IMC par rapport au glimépiride seul (p < 0,001)	Pas de données		IMC : -0,91 [-1,44 à -0,37]
Hypoglycémie	épisodes plus fréquents avec les sulfamides hypoglycémiants	Pas de données		

SIGN et NICE	Metformine vs Sulfamides hypoglycémiants	Metformine vs Meglitinides	Metformine vs Inhibiteurs alpha- glucosidases	Metformine vs Insuline
Autres effets indésirables	diarrhée : plus importante sous metformine, semble être dose-dépendant			

► **Morbi-mortalité**

Dans l'étude UKPDS 34, les patients étaient suivis en moyenne pendant un peu plus de 10 ans, et environ la moitié des patients étaient obèses. L'objectif était de comparer les patients sous traitement conventionnel (mesures hygiéno-diététiques avec sulfamides hypoglycémiants et glycémie à jeun > 15 mmol/L), et les patients avec une stratégie pour obtenir un contrôle glycémique intensif (incluant les metformines, sulfamides hypoglycémiants et les insulines).

Dans le groupe contrôle glycémique intensif, 342 patients étaient sous metformine et 951 sous chlorpropamide, glibenclamide ou insuline, tandis que 411 patients étaient sous traitement conventionnel. Comparé à ce groupe conventionnel, une différence significative était trouvée chez les patients en surpoids sous metformine avec amélioration des complications liées au diabète (morbidité) (RR 0,68, IC 95 % 0,53 à 0,87) ainsi que la mortalité liée au diabète (RR 0,58, IC 95 % 0,37 à 0,91) et la mortalité toute cause (RR 0,64, IC 95 % 0,45 à 0,91). La metformine diminuait également le risque d'infarctus du myocarde (RR 0,61, IC 95 % 0,41 à 0,89) mais aucune différence n'était identifiée sur le risque de survenue d'AVC (RR 0,91, IC 95 % 0,29 à 1,18), de pathologies vasculaires périphériques (RR 0,74, IC 95 % 0,26 à 2,09) ni microvasculaires (RR 0,71, IC 95 % 0,43 à 1,19).

Dans le groupe contrôle glycémique intensif (incluant les patients sous metformine, chlorpropamide, glibenclamide ou insuline) et chez les patients en surpoids, la metformine avait montré un bénéfice plus important par rapport au chlorpropamide, au glibenclamide ou à l'insuline sur la morbidité liée au diabète (RR 0,78, IC 95 % 0,65 à 0,94, p = 0,009) et sur le décès toute cause (RR 0,73, IC 95 % 0,55 à 0,97, p = 0,03). Il n'y avait pas de différence significative sur le décès lié au diabète, la survenue d'infarctus du myocarde, d'AVC, de pathologies vasculaires périphériques et microvasculaires.

**1.3.2 Données nouvelles sur la metformine comparée avec les molécules de classe différente**

► **Méta-analyse et revues**

Aucune meta-analyse ou revue systematique de la littérature n'ont été identifiées dans la recherche documentaire.

► **Études contrôlées randomisées**

Une étude contrôlée randomisée avait pour objectif de comparer la sitagliptine en monothérapie avec la metformine en monothérapie. Cette étude est décrite dans la partie concernant les inhibiteurs de DPP-4.

► **Études observationnelles**

Les études contrôlées randomisées sont celles à fort niveaux de preuve. Toutefois, les études observationnelles étaient analysées, car ce sont les seules études qui existent pour étudier les effets indésirables des différentes molécules.

Une étude de cohorte retrospective au Canada avait pour objectif d'étudier la relation entre les antidiabétiques et la survenue de la mortalité liée au cancer chez les patients atteints de diabète de type 2 (95). L'hypothèse était que la metformine est associée à une diminution du

risque de mortalité liée au cancer, tandis que l'insuline est associée à une augmentation dose-dépendante de ce risque. L'analyse principale était d'évaluer le taux de mortalité liée au cancer chez les patients sous metformine ou sous sulfamides hypoglycémiants. Ensuite, chez les patients mis sous insuline après avoir été sous metformine ou sous sulfamides hypoglycémiants, une évaluation du risque de décès liés au cancer était faite en tenant compte de la durée (en année) d'utilisation d'insuline. La durée moyenne de suivi des 10 309 patients inclus était de 5,4 ans (niveau de preuve 4).

Bowker <i>et al.</i> , 2010 (95)	Patients à risque (personne- jour)	Durée utilisation insuline	Proportion patients ayant eu un cancer	Mortalité liée au cancer HR* ajusté [IC 95 %]  (Référence : groupe sous sulfamides hypoglycémiants)
Groupe patients sous metformine et/ou sulfamides hypoglycémiants (groupe de référence : groupe sous sulfamides hypoglycémiants)	38 973	0	3,5 %	0,80 [0,65 ; 0,98] p = 0,03 effet protecteur de la metformine

Bowker <i>et al.</i> , 2010 (95)	Patients à risque (personne- jour)	Durée utilisation insuline	Proportion patients ayant eu un cancer	Mortalité liée au cancer HR ajusté [IC 95 %]  (Référence : groupe n'ayant jamais été sous insuline)
Groupe de patients sous metformine ou sulfamides hypoglycémiants et sous insuline (groupe de référence : groupe n'ayant jamais été sous insuline)	400	< 3 ans	3,8 %	2,22 [0,99 ; 5,00] p = 0,05
	1 543	3-11ans	5,0 %	3,33 [2,26 ; 4,89] p < 0,0001
	1 636	≥ 12 ans	7,0 %	6,40 [4,69 ; 8,73] p < 0,0001

Bowker <i>et al.</i> , 2010 (95)	Patients à risque (personne- jour)	Durée utilisation insuline	Proportion patients ayant eu un cancer	Mortalité liée au cancer HR ajusté [IC 95 %]  (Référence : patients sous insuline < 3 ans)
Groupe de patients sous insuline après avoir été sous metformine ou sulfamides (groupe de référence : patients sous insuline < 3 ans)	1 443	3 à 11 ans	5,0 %	1,35 [0,56 ; 3,28] NS
		≥ 12 ans	7,0 %	2,47 [1,05 ; 5,84] p ≤ 0,05 augmentation du risque avec l'insuline

\*HR : hasard ratio.

Une étude de cohorte prospective était réalisée dans le but d'étudier l'effet de la metformine sur l'incidence de la mortalité liée au cancer chez les patients atteints de diabète de type 2 (96). Au total, 1 353 patients étaient identifiés. Ainsi, 32 % des patients inclus avaient des complications macrovasculaires à l'inclusion. La durée médiane de suivi était de 9,6 ans. Les SMRs (ratio standardisé de mortalité) étaient calculés pour la mortalité toute cause, la mortalité d'origine cardio-vasculaire et la mortalité liée au cancer, avec comme référence le taux de mortalité de la population générale au Pays-Bas. Le SMR était également calculé pour les patients sous metformine et ceux n'ayant pas été traités avec la metformine. Cette étude présente quelques limites. Le décès lié au cancer dépend de la sévérité, du type, de l'agressivité et du traitement du cancer. Toutefois, ces informations n'étaient pas disponibles

chez les patients ayant eu un cancer et qui ne sont pas décédés. Aucun ajustement sur l'historique du cancer n'avait pu être fait (niveau de preuve 3).

Landman <i>et al.</i> , 2010 (96)	Groupe sous metformine	Groupe non traité par la metformine
Effet de la metformine sur l'incidence de la mortalité	SMR* [IC 95 %]	SMR* [IC 95 %]
Mortalité toute cause	2,22 [2,03 ; 2,42]	
Mortalité d'origine cardio-vasculaire	2,45 [2,15 ; 2,79]	
Mortalité liée au cancer	1,47 [1,22 ; 1,76]	
Mortalité liée au cancer dans chaque groupe	0,88 [0,51 ; 1,44] NS	1,62 [1,32 ; 1,96]

\* *Standardised mortality ratio* (ratio standardisé de mortalité).

Landman <i>et al.</i> , 2010 (96)	Mortalité liée au cancer	Mortalité d'origine cardio-vasculaire
Groupe sous metformine HR ajusté* [IC 95 %]	0,43 [0,23 ; 0,80]	2,27 [1,36 ; 3,78]
Groupe sous sulfamides hypoglycémiants HR ajusté* [IC 95 %]	0,69 [0,36 ; 1,70] NS	
Groupe sous insuline HR ajusté* [IC 95 %]	0,70 [0,36 ; 1,34] NS	

\* HR ajusté : hasard ratio ajusté sur plusieurs covariables.

Une étude cas-témoin était réalisée dans le but de vérifier l'hypothèse que le traitement par la metformine des patients atteints de diabète de type 2 réduit le délai d'apparition de cancer (97). Les données de cette étude provenaient du registre de diabète, du registre de cancer et du registre de décès en Écosse. Les cas étaient définis comme étant tout patient traité pour la première fois par la metformine entre janvier 1994 et décembre 2003. La date index correspondait à la date de première prescription de metformine pour chaque patient. Les témoins étaient les patients diabétiques diagnostiqués dans la même année qu'un cas, n'ayant jamais été traité avec la metformine et n'ayant pas présenté un cancer à la date index. Au total, 4 085 patients étaient identifiés dans chaque groupe. Cette étude présente les limites d'une étude rétrospective. Les différences entre les groupes de traitement ne sont pas contrôlées comme dans une étude randomisée. Toutefois, des ajustements sur les facteurs de confusion connus étaient faits lors des analyses. Par ailleurs, un biais de survie est possible. Toutefois, ce biais était limité par la stratification sur la durée de suivi. Au total, le délai médian d'apparition de cancer par rapport à la date index était de 3,6 ans chez les cas et de 2,5 ans chez les témoins (niveau de preuve 4).

Libby <i>et al.</i> , 2009 (97)	Proportion de patients		HRs ajusté*
	Cas (%)	Témoins (%)	
Incidence cancer du colon	1,0	1,9	0,60 [0,38 ; 0 ,94] Effet protecteur
Incidence cancer du poumon	1,9	1,4	0,70 [0,43 ; 1,15]



			NS
Incidence cancer du sein	1,3	2,2	0,60 [0,32 ; 1,10] NS
Mortalité toute cause	14,9	34,8	0,42 [0,38 ; 0,47] Effet protecteur
Mortalité liée au cancer	3,0	6,1	0,63 [0,49 ; 0,81] Effet protecteur

\* HRs ajusté : hasard ratio ajusté sur l'âge, sexe, tabac, IMC, HbA1c, insulinothérapie, sulfamides hypoglycémiants.

\*\* NS : non significatif.

Une revue systématique de la littérature était réalisée pour évaluer l'effet de la metformine sur l'incidence des cancers et sur la mortalité des patients diabétiques de type 2 (98). Onze études étaient incluses dans cette revue, dont 5 évaluant l'association entre la metformine et tout type de cancer et 6 autres évaluant le lien entre la metformine et des types de cancer bien déterminés. Ainsi, 4 042 cas de cancer étaient identifiés, et 529 cas de décès étaient liés au cancer.

Dans cette revue, il existe des biais. Il peut y avoir des biais d'allocation dans les études retrospectives incluses dans cette revue, car les patients étaient à des stades différents de sévérité de diabète. Le risque initial de cancer était donc différent entre les patients inclus. Dans une étude cas-témoins incluse, les patients étaient hospitalisés et n'étaient donc pas représentatifs de la population générale. Enfin, parmi les molécules dans le groupe comparateur (sulfamides hypoglycémiants, insuline, thiazolidinédiones et glinides), l'insuline et les insulinosécréteurs pourraient être associés à une augmentation du risque de cancer. Les études étaient hétérogènes, et une méta-analyse n'avait pas pu être faite avec les données de certaines études.

DeCensi <i>et al.</i> , 2010 (98)	Nombre des études	Incidence de cancer SRR* [IC 95 %]	Mortalité
Tout type de cancer	3	0,68 [0,52 ; 0,88] Réduction d'environ 30 % de survenue de cancer sous metformine	0,70 [0,51 ; 0,96]
Cancer du sein	3	0,64 [0,38 ; 1,08] NS**	
Cancer colorectal	3	0,70 [0,28 ; 1,77] NS**	

\* SRR : *summary relative risk* ou « résumé du risque relatif ».

\*\* NS : non significatif.

2 Sulfamides hypoglycémiants

Le mode d'action des sulfamides hypoglycémiants consiste en la stimulation de la libération d'insuline par le pancréas sans influencer sa synthèse. On distingue les sulfamides de première génération (acétohexamide, chlorpropamide<sup>14</sup>, tolbutamide, tolazamide, carbutamide) de ceux de seconde génération (glipizide, gliclazide, glibenclamide, gliquidone,

<sup>14</sup> AMM abrogée, non commercialisé, données non présentées.

glyclopypyramide, glimépiride). Les sulfamides hypoglycémiants sont métabolisés totalement ou partiellement dans le foie et excrétés principalement dans les urines. De nombreux médicaments interagissent avec les sulfamides hypoglycémiants, et sont capables de potentialiser ou d'antagoniser leur action (93).

- Indication d'autorisation de mise sur le marché  
L'indication de l'autorisation de mise sur le marché des spécialités à base de sulfamides hypoglycémiants est le diabète non insulino-dépendant, en association au régime adapté, lorsque ce régime n'est pas suffisant pour rétablir à lui seul l'équilibre glycémique.
- Avis de la Commission de la transparence  
Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans l'indication de l'AMM.

2.1 Efficacité et tolérance des sulfamides hypoglycémiants contre placebo

2.1.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009

SIGN et NICE	Sulfamides hypoglycémiants vs placebo
HbA1c (%) Différence [IC 95 %]	amélioration significative de l'HbA1c avec glibenclamide (pas de valeur de la différence ni [IC 95 %] dans SIGN et NICE)
Glycémie à jeun (mmol/l) Différence moyenne standardisée (DMS) [IC 95 %]	Pas de données
Poids	Glibenclamide : +1,7 kg Glimepiride : +4,8 kg augmentation significative du poids avec les sulfamides hypoglycémiants
Hypoglycémie	Pas de données
Autres effets indésirables rapportés	Pas de données

2.1.2 Données nouvelles sur les sulfamides hypoglycémiants contre placebo

Aucune revue ni étude contrôlée randomisée n'a été identifiée.

2.2 Comparaison des sulfamides hypoglycémiants avec les molécules dans la même classe

2.2.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009

SIGN et NICE	Gliclazide	Glimepiride
HbA1c et glycémie à jeun	effets du gliclazide et du glimépiride similaires	
Poids ou IMC	Pas de données	
Hypoglycémie confirmée (glycémie < 3 mmol/l)	3,7 %	8,9 %
	OR 2,5 [1,4 ; 4,7] p = 0,003	
Autres effets indésirables	Pas de données	

► Morbi-mortalité

Aucune donnée.

2.2.2 Données nouvelles comparant les sulfamides hypoglycémiants avec les molécules dans la même classe

Aucune revue n'a été identifiée.

2.3 Comparaison des sulfamides hypoglycémiants avec les molécules de classes différentes

2.3.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009

SIGN et NICE	SU* vs Metformine	Glibenclamide vs repaglinide	Glimepiride vs repaglinide	Glipizide vs repaglinide	SU* vs insuline
HbA1c ( %) Différence moyenne standardisée (DMS) [IC 95 %]	Dans une étude (sulfamides de deuxième génération vs metformine): DMS -0,09 % [-0,30 ; 0,10] (NS)	Pas de différence significative		-0,59 % p < 0,05 En faveur de repaglinide	Pas de données
	Dans une autre étude : DMS -0,14 % [-0,28 ; -0,01] En faveur de metformine				
Glycémie à jeun (mmol/l) Différence moyenne standardisée (DMS) [IC 95 %]	Pas de données	Diminution significative plus importante avec glibenclamide p < 0,001		-0,9mmol/l p < 0,05 En faveur de repaglinide	Pas de données
Poids ou IMC	Pas de données	Pas de différence entre les groupes			
Hypoglycémie symptomatique	Pas de données	Nombre d'événements similaire entre SU et meglitinides			Pas de données
Hypoglycémie sévère	Ratio 1/100 (SU) vs 1/2000 (MET**)	Pas de données			Pas de données
Autres effets indésirables	Pas de données				

\*SU : sulfamides hypoglycémiants.

\*\*MET : metformine.

► Morbi-mortalité

Dans une large étude de cohorte rétrospective, comparés à la metformine, les patients sous sulfamides hypoglycémiants avaient 24 à 61 % d'excès de risque de mortalité toute cause. Chez les patients en surpoids d'UKPDS 34, le traitement intensif avec SU ou insuline augmentait le risque, mais de manière non significative, de la mortalité liée au diabète, la mortalité toute cause, l'infarctus du myocarde et l'AVC comparé à un traitement intensif basé sur la metformine. Cependant, dans les comparaisons des stratégies de traitement intensif *versus* traitement conventionnel par les agents utilisés pour les sept résultats de l'étude UKPDS, le seul risque relatif plus élevé que l'unité était pour l'AVC, lorsque le traitement était basé sur les sulfonylurées ou l'insuline (RR 1,14, IC 95 % : 0,70 à 1,84, statistiquement non significative).

Dans l'étude UKPDS 33, le traitement intensif par sulfamides hypoglycémiants ou insuline était comparé au traitement conventionnel chez des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués. Pour le critère de jugement composite lié au diabète (décès subit, décès lié à une hyper ou hypoglycémie, IDM fatal ou non, angor, insuffisance cardiaque, AVC, insuffisance rénale, amputation, hémorragie du vitré, photocoagulation rétinienne, cécité monoculaire ou cataracte), une réduction du risque relatif de 12 % était observée dans le groupe intensif (RR = 0,88, IC 95 % 0,79 ; 0,99, p = 0,029). Cette réduction du risque relatif était due à la réduction de 25 % du critère microvasculaire (RR = 0,75, IC 95 % 0,60 ; 0,93, p = 0,0099).

L'étude ADOPT a rapporté des taux d'événements indésirables cardio-vasculaires sur 4 ans de suivi plus bas avec le glibenclamide qu'avec la metformine ou la rosiglitazone, seule la comparaison glibenclamide/rosiglitazone était statistiquement significative. L'étude n'était pas faite pour examiner la maladie cardio-vasculaire, et il n'y avait pas assez de puissance pour ce critère.

### 2.3.2 Données nouvelles sur les sulfamides hypoglycémiants comparés aux molécules de classes différentes

Aucune revue ni étude randomisée contrôlée n'a été identifiée. Les sulfamides hypoglycémiants étaient comparés à d'autres molécules en association, mais pas en monothérapie.

## 3 Glinides (Méglinides)

Les meglitinides<sup>15</sup> sont des insulinosécréteurs dont l'action est plus rapide par rapport aux sulfamides hypoglycémiants. Ils agissent sur une sous-unité spécifique du récepteur. Deux glinides existent : le repaglinide et le nateglinide. Le repaglinide est métabolisé par le foie et excrété principalement par la bile. La pharmacocinétique du repaglinide est peu modifiée dans l'insuffisance rénale minime ou modérée. La demi-vie d'élimination plasmatique est doublée dans l'insuffisance rénale sévère. Le nateglinide n'est pas commercialisé en France. Nous considérerons uniquement les données sur le repaglinide.

Indication d'autorisation de mise sur le marché (99).

« Le repaglinide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 (Diabète Non InsulinoDépendant [DNID]), lorsque l'hyperglycémie ne peut plus être contrôlée de façon satisfaisante par le régime alimentaire, l'exercice physique et la perte de poids. Le repaglinide est aussi indiqué en association avec la metformine chez les diabétiques de type 2 qui ne sont pas équilibrés de façon satisfaisante par la metformine seule.

Le traitement doit être débuté conjointement à la poursuite du régime et de l'exercice physique afin de diminuer la glycémie en relation avec les repas ».

- Avis de la Commission de la transparence (avis du 21 juillet 2010 du novonorm<sup>®</sup>).  
Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans l'indication de l'AMM.

---

<sup>15</sup> Par commodité de lecture, le terme « glinides » est utilisé dans l'ensemble du texte.



3.1 Efficacité et tolérance des glinides contre placebo

3.1.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009

SIGN et NICE		Meglitinides (repaglinide) vs placebo
HbA1c		-0,99 % p < 0,001 en faveur du repaglinide
Glycémie à jeun		-1,44 mmol/l p < 0,001 en faveur du repaglinide
Poids ou IMC		Différence non significative
Hypoglycémie	mineure	17 % vs 3 % incidence plus élevée sous repaglinide
	sévère	3 cas vs 1 cas
Autres effets indésirables (EI) rapportés		Pas de différence de la fréquence (glinides vs placebo)  EI les plus courants : infections des voies aériennes supérieures sinusite constipation arthralgie céphalée et vomissement

► Morbi-mortalité

Aucune donnée.

3.1.2 Données nouvelles sur les glinides contre placebo

Morbi-mortalité

Il n'existe aucune étude évaluant la morbidité ni la mortalité avec l'utilisation des glinides.

► Études contrôlées randomisées contre placebo

Aucune étude contrôlée randomisée sur les glinides contre placebo n'a été identifiée.

3.2 Comparaison des glinides avec les molécules dans la même classe

Le nateglinide n'étant pas commercialisé en France, il n'y a pas de comparaison de repaglinide avec d'autres molécules dans la même classe.

### 3.3 Comparaison des glinides avec les molécules de classes différentes

#### 3.3.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009

SIGN et NICE	Répaglinide vs Metfomine	Répaglinide vs sulfamides hypoglycémiants	Répaglinide vs insuline
HbA1c	Pas de différence significative	aucune différence significative (vs glimépiride)  aucune différence significative (vs glibenclamide)  -0,78 % vs -0,19 % p < 0,05 (vs glipizide)	Pas de données
Glycémie à jeun		aucune différence significative (vs glimépiride)  réduction plus importante avec glibenclamide vs repaglinide (p < 0,001)  -1,3 mmol/l vs -0,5 mmol/l -0,9 mmol/l (p < 0,05) (vs glipizide)	
Poids	Pas de données	NS (vs glimépiride et glipizide)  Pas de données (vs glibenclamide)	similaire
Hypoglycémie rapportée		Nombre de cas plus élevé sous sulfamides hypoglycémiants	
Autres effets indésirables	Pas de données		

► Morbi-mortalité

Il n'existe aucune étude évaluant la morbidité ni la mortalité avec l'utilisation des glinides.

#### 3.3.2 Données nouvelles sur les glinides comparés aux molécules de classes différentes

Aucune revue ni étude contrôlée randomisée comparant le repaglinide en monothérapie aux autres molécules n'ont été identifiées.

### 4 Inhibiteurs des alpha-glucosidases

Les inhibiteurs des alphaglucosidases retardent l'absorption de glucose en réduisant la vitesse de digestion des polysaccharides dans l'intestin proximal. Ils réduisent donc

l'hyperglycémie postprandiale (93,100). L'acarbose est l'inhibiteur des alphaglucosidases le plus fréquemment utilisé, mais il existe une analogue de l'acarbose qui est le miglitol.

4.1 Efficacité et tolérance des inhibiteurs des alpha-glucosidases contre placebo

4.1.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009

SIGN et NICE	Acarbose vs placebo
HbA1c	-0,77 % [-0,90 ; -0,64] En faveur de l'acarbose
Glycémie à jeun	-1,09 mmol/l [-1,36 ; -0,83] En faveur de l'acarbose
IMC	-0,17 kg/m <sup>2</sup> [-0,25 ; -0,08] En faveur de l'acarbose
Poids	Pas de différence significative
Hypoglycémie	0 cas
Autres effets indésirables (EI)  OR [IC 95 %]	EI les plus courants : gastro-intestinaux avec diarrhées, inconforts gastriques et flatulence OR 3,30 [2,31 ; 4,71]

► Morbi-mortalité

Une revue systématique Cochrane<sup>16</sup> (101) avait montré que les inhibiteurs des alphaglucosidases n'avaient aucun effet statistiquement significatif sur la mortalité et la morbidité.

4.1.2 Données nouvelles sur les Inhibiteurs des alphaglucosidases contre placebo

Aucune donnée nouvelle comparant l'acarbose au placebo n'a été identifiée.

4.2 Comparaison des inhibiteurs des alpha-glucosidases avec les molécules dans la même classe

L'acarbose est l'inhibiteur des alphaglucosidases le plus utilisé en France. Il n'y a pas de comparaison avec d'autres molécules de la même classe.

<sup>16</sup> Cette revue Cochrane est citée dans les recommandations du SIGN et du NICE, mais pas pour les données de morbi/mortalité.

4.3 Comparaison des inhibiteurs des alpha-glucosidases avec les molécules de classes différentes

4.3.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009

Les études comparant les inhibiteurs des alpha-glucosidases avec les autres antidiabétiques ne sont pas nombreuses.

SIGN et NICE	Inh α –glucosidases* vs SU**	Acarbose vs metformine	Acarbose vs glimépiride
HbA1c	Suivant les études : Pas de différence significative (NICE) ou réduction absolue : -0,75 % [-1,02 ; -0,48] en faveur de SU (SIGN)	Pas de différence significative (NICE)	Diminution significative -2,5 % sous glimépiride vs -1,8 % sous acarbose p = 0,014 (NICE)
Glycémie postprandiale	Diminution plus importante sous inhibiteurs α- glucosidases	Pas de données	
Glycémie à jeun	0,69 [0,16 ; 1,23] NS	Pas de différence significative	Suivant les études : Pas de différence significative ou -1,4 ± 2,8 mmol/l sous acarbose vs -2,6 ± 2,6 mmol/l sous glimépiride p = 0,004 (NICE)
Poids ou IMC	Pas de différence entre les groupes		Pas de différence entre les groupes
Hypoglycémie rapportée	Pas de données		1,9 % vs 18 %
Autres effets indésirables (EI)	EI plus fréquents avec acarbose	Pas de différence significative	Pas de données

\* Inhibiteurs des alpha-glucosidases.

\*\* SU : sulfamides hypoglycémiants.

► Morbi-mortalité

Aucune donnée.

4.3.2 Données nouvelles sur les inhibiteurs des alpha-glucosidases comparés aux molécules de classes différentes

Aucune donnée nouvelle comparant l'acarbose en monothérapie à d'autres molécules n'a été identifiée.



## 5 Pioglitazone

La commercialisation de la pioglitazone a été suspendue par l’ANSM le 9 juin 2011. Les données de pharmacovigilance disponibles et les résultats de l’étude réalisée par la CNAMTS confirment que l’utilisation de la pioglitazone entraîne un risque faible de survenue de cancer de la vessie.

La Commission de la transparence, dans son avis du 20 juillet 2011 (102), a estimé que le Service Médical Rendu par les spécialités ACTOS dans leurs indications en monothérapie, bithérapie, trithérapie et en association à l’insuline était **désormais insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des thérapies disponibles. Leurs recommandations :

- Avis défavorable au maintien de l’inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l’usage des collectivités et divers services publics dans les indications et à la posologie de l’AMM.
- Avis favorable à la radiation de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et de la liste des médicaments agréés à l’usage des collectivités et divers services publics.

## 6 Inhibiteurs de DPP-4

Les inhibiteurs de DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4) favorisent le maintien de l’équilibre du glucose en empêchant la dégradation de l’hormone GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et de l’hormone peptide insulino tropique glucose-dépendant (GIP). Ces hormones régulent les glycémies à jeun et postprandiale, en stimulant la sécrétion de l’insuline et en diminuant la sécrétion du glucagon par les cellules alpha-pancréatiques pour faire diminuer la production de glucose par le foie (103). Ce sont des inhibiteurs compétitifs et sélectifs de la DPP-4 permettant une amélioration du profil glycémique, avec une augmentation de la sécrétion d’insuline et une réduction de la sécrétion de glucagon. La biodisponibilité de ces molécules est satisfaisante et non influencée par l’alimentation. (104). Trois inhibiteurs de DPP-4 sont disponibles : la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine. La sitagliptine a obtenu l’AMM en mars 2007, la vildagliptine en septembre 2007 et la saxagliptine en octobre 2009.

Medicament	Indications de l’AMM <sup>17</sup>	Avis de la Commission de la transparence
Sitagliptine  Januvia® Xelevia®	Chez les patients diabétiques adultes de type 2, Januvia est indiqué pour améliorer le contrôle de la glycémie. - <u>En monothérapie</u> : • chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l’exercice physique seuls, et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n’est pas tolérée. - <u>En bithérapie orale</u> : en association à, • la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d’obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ; • un sulfamide hypoglycémiant,	• Avis du 18 juillet 2012 (Xelevia, Januvia). <b>Service médical rendu</b> <u>En monothérapie</u> , la Commission de la transparence, considère que le service médical rendu par la spécialité JANUVIA est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale, en monothérapie, chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l’exercice physique seuls, et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n’est pas tolérée. <u>En bithérapie, en association à l’insuline</u> , la Commission de la transparence, considère que le service médical rendu par la spécialité Januvia est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale, au regard des alternatives existantes, en

<sup>17</sup> Site de l’EMA consulté le 4 septembre 2012  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home\\_Page.jsp&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp&jsenabled=true)

	<p>lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie, et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.</p> <p><u>En trithérapie orale</u>, en association à,</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. Januvia est également indiqué en <u>addition à l'insuline</u> (avec ou sans metformine), lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.</li></ul>	<p>bithérapie, en addition à l'insuline, lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.</p> <p><u>En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine.</u></p> <p>Le service médical rendu par Januvia et Janumet est important en trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine.</p> <p><b>Amélioration du service médical rendu.</b></p> <p>Dans les indications en <u>monothérapie et en bithérapie, en association à l'insuline</u> : sans objet.</p> <p>Dans l'indication en trithérapie :</p> <p><u>En trithérapie, en association à l'insuline et à la metformine à doses stables</u>, chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle adéquat de la glycémie, JANUVIA et JANUMET n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge de ces patients diabétiques de type 2.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Avis du 24 juin 2009 (Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup>).</li></ul> <p><b>Service médical rendu.</b></p> <p><u>En bithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant</u>, le service médical rendu par JANUVIA est faible.</p> <p><u>En trithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la Metformine</u>, le service médical rendu par JANUVIA est important.</p> <p><b>Amélioration du service médical rendu.</b></p> <p>JANUVIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) ni dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à un sulfamide, ni en trithérapie orale, en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Avis du 6 juin 2007 (Januvia<sup>®</sup>)/19 décembre 2007 (Xelevia<sup>®</sup>).</li></ul> <p><b>Service médical rendu.</b></p> <p><u>En bithérapie orale, en association à la metformine</u>, le service médical rendu par JANUVIA est important.</p> <p><b>Amélioration du service médical rendu.</b></p> <p>JANUVIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge du diabète de type 2 chez les patients traités par la metformine en monothérapie, lorsque le régime alimentaire, l'exercice physique et la metformine ne permettent pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Avis du 10 décembre 2008 (Galvus<sup>®</sup>).</li></ul>
Vildagliptine	La vildagliptine est indiquée dans le	

Galvus® Jalra®	<p>traitement du diabète de type 2 :</p> <p><u>En monothérapie</u></p> <p>- chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.</p> <p><u>En bithérapie orale, en association avec</u></p> <p>- la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie,</p> <p>- un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication</p>	<p><b>Service médical rendu.</b></p> <p>En bithérapie orale, le service médical rendu par GALVUS est important.</p> <p><b>Amélioration du service médical rendu.</b></p> <p>GALVUS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.</p> <p>• Avis du 7 septembre 2011 (Jalra®).</p> <p><b>Service médical rendu</b></p> <p>Le service médical rendu par JALRA est important en bithérapie orale, en association à la metformine ou à un sulfamide.</p> <p><b>Amélioration du service médical rendu.</b></p> <p>JALRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.</p>
Saxagliptine Onglyza®	<p>En association, la vildagliptine est indiquée chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie :</p> <p>• <u>en association avec la metformine</u>, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;</p> <p>• <u>en association avec un sulfamide hypoglycémiant</u>, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée ;</p> <p>• <u>en association avec l'insuline (avec ou sans metformine)</u>, lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.</p>	<p>• Avis du 2 décembre 2009</p> <p><b>Service médical rendu.</b></p> <p>Le service médical rendu par ONGLYZA dans ses indications en bithérapie orale est important.</p> <p><b>Amélioration du service médical rendu.</b></p> <p>ONGLYZA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant.</p>

Un nouvel inhibiteur de la DPP4 (linagliptine, Trajenta®) a obtenu son AMM en août 2011, l'avis de la Commission de la transparence a été rendu le 20 juin 2012 (cf. annexe 7), et ce médicament n'est actuellement pas commercialisé. Pour cette raison, il n'a pas été évalué dans cette recommandation.

- Profil de sécurité d'emploi des inhibiteurs de la DPP4<sup>18</sup>.

Des hypoglycémies sont rapportées sous inhibiteurs de la DPP4, notamment en cas d'association aux SU et à l'insuline (une réduction de la posologie de SU ou d'insuline peut être envisagée). De très rares cas d'hypoglycémie sévère ont été rapportés.

Les effets indésirables des inhibiteurs de la DPP-4 les plus fréquents sont les infections respiratoires hautes (les rhinopharyngites), les infections urinaires, les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), les sensations vertigineuses et les céphalées.

Les principaux risques identifiés en post-AMM avec les inhibiteurs DPP-4 sont les réactions d'hypersensibilités (incluant choc anaphylactique et angioœdème, nécessitant l'arrêt de toute gliptine), les éruptions cutanées, les pancréatites aiguës et les troubles musculo-squelettiques (œdème localisé, arthralgie). Les données actuelles ne permettent pas d'exclure une augmentation du risque de néoplasme pancréatique.

D'autres événements ont été plus spécifiquement rapportés :

- avec la sitagliptine : le risque d'altération de la fonction rénale, incluant l'insuffisance rénale aiguë (nécessitant parfois la dialyse) et le risque de neurotoxicité (tremblements, ataxie) ;
- avec la vildagliptine : le risque de dysfonctionnement hépatique (à ne pas utiliser si les taux d'alanine aminotransférase [ALAT] ou d'aspartate aminotransférase [ASAT] sont supérieurs à 3 fois la normale avant traitement) et les réactions cutanées exfoliatives ou bulleuses ;
- avec la saxagliptine : le risque d'altération des tests biologiques (diminution du nombre absolu de lymphocytes, et très rares cas de thrombopénie modérée).

La surveillance de ces molécules se poursuit dans le cadre d'un plan de gestion des risques européen et d'études post-inscription ».

6.1 Efficacité et tolérance des inhibiteurs de DPP-4 contre placebo

6.1.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009

SIGN et NICE	HbA1c	Poids ou IMC	Hypoglycémie	Autres effets indésirables RR [IC 95 %] p
sitagliptine vs placebo	Réduction : 0,7 % en faveur de sitagliptine IC 95 % et p non disponibles	Pas de donnée	0 cas d'hypoglycémie sévère rapporté	RR 1,29 [1,09 ; 1,52] p = 0,003 Plus de risque d'infections sous sitagliptine
vildagliptine vs placebo	Réduction : 0,6 % IC 95 % et p non disponibles			RR 1,04 [0,87 ; 1,24] p = 0,7 (NS) Augmentation non significative des risques d'infection sous vilda

<sup>18</sup> Cette partie a été rédigée par l'ANSM.



saxagliptine vs placebo	0,6 % IC 95 % et p non disponibles			Pas de donnée
-------------------------------	--	--	--	---------------

► Morbi-mortalité

Il n’y a pas d’étude disponible sur les complications micro et macrovasculaires à long terme ni sur la mortalité concernant les patients sous inhibiteurs de DPP-4, car le suivi des patients dans les études actuelles ne dépasse pas les deux ans.

6.1.2 Données nouvelles sur les inhibiteurs de DPP-4 contre placebo

► Revue systématique de la littérature

Une revue systématique de la littérature incluant 23 études a évalué les effets de la sitagliptine et de la vildagliptine comparés au placebo chez des patients âgés en moyenne entre 50 et 63 ans (105). Trente-huit études étaient incluses (8 avec exenatide, 7 avec liraglutide, 12 avec sitagliptine, 11 avec vildagliptine). Le nombre de sujets dans chaque étude était de 100 patients au minimum.

Revue systématique littérature Fakhoury <i>et al.</i> , 2010 (105)	HbA1c (%) Différence [IC 95 %] p	Poids (kg) Différence [IC 95 %] p	Hypoglycémie RR [IC 95 %] p	Autres effets indésirables (EI)
Vildagliptine vs placebo	-0,67 % [-0,83 ; -0,52] p < 0,001 (n = 11 études)	0,56 [0,27 ; 0,84] p < 0,001 augmentation du poids sous vilda	1,52 [0,80 ; 2,88] p = 0,196 NS	Pas de données
Sitagliptine vs placebo	-0,79 % [-0,93 ; -0,65] p < 0,001 (n = 12 études)	0,60 [0,33 ; 0,87] p < 0,001 augmentation du poids sous sita	2,56 [1,23 ; 5,33] p = 0,01 risque plus élevé sous sita	Pas de données

Une autre revue systématique de littérature a étudié l'efficacité et la sécurité des inhibiteurs de DPP-4 comparés au placebo avec une mise à jour des données disponibles (106) ; 41 études étaient incluses dans cette revue (vildagliptine : n = 22, sitagliptine : n = 18, saxagliptine : n = 1).

Revue systématique littérature Monami <i>et al.</i> , 2010 (106)	HbA1c ( %) Différence [IC 95 %] p	IMC (kg/m²) Différence [IC 95 %] p	Hypoglycémie RR [IC 95 %] p
Inhibiteurs de DPP-4 vs placebo	-0,70 % [-0,80 ; -0,59] (dans les études publiées)	+0,2 kg/m² [-0,1 ; 0,6] p = 0,11 (NS)	Hypoglycémie globale : pas de différence significative  Hypoglycémie sévère : 0 cas vs 5 cas
	-0,68 % [-1,57 ; 0,21] (dans les études non publiées)		

Autres effets indésirables

Il n'y avait pas de différence d'incidence de la fréquence des effets indésirables avec sitagliptine et vildagliptine comparée au placebo. L'étude rapportait 2 cas de pancréatites

(1 cas sous vildagliptine, 1 cas sous placebo) et 6 cas d'œdèmes (3 cas sous vildagliptine, 1 cas sous sitagliptine et 3 cas sous placebo) (106).

► **Études contrôlées randomisées**

Une étude japonaise avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la vildagilptine 10 mg, 25 mg et 50 mg, chaque dose administrée deux fois par jour comparées au placebo chez les patients atteints de diabète de type 2 inadéquatement contrôlés avec les mesures hygiéno-diétiétiques (107). La durée de suivi de l'étude était de 12 semaines. Au total, 291 patients étaient inclus. Ils avaient en moyenne 59 ans, un IMC moyen de 24,4 kg/m<sup>2</sup>, un taux moyen d'HbA1c de 7,4 %, une glycémie à jeun à 1,6 g/l et une durée moyenne de diabète de 5,3 ans. La puissance de l'étude reste indéterminée car le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est pas décrite (niveau de preuve 2).

Kikuchi <i>et al.</i> , 2009 (107)	HbA1c Différence p	Poids ou IMC	Hypoglycémie globale (aucun cas d'hypoglycémie sévère)	Autres effets indésirables %
Vildagliptine 10 mg* vs placebo	-0,8 ± 0,10 % p < 0,001	-0,2 kg vs -0,5 kg (NS)	4,2 % vs 1,4 %	proportion similaire dans les groupes vilda et le groupe placebo
Vildagliptine 25 mg* vs placebo	-1,0 ± 0,10 % p < 0,001	+0,2 kg vs -0,5kg (NS)	0 % vs 1,4 %	<i>El le plus courant :</i> rhinopharyngite (19,7 % vilda 10 vs 16,7 % vilda 25 vs 19,7 % vilda 50 vs 25 % sous placebo)
Vildagliptine 50 mg* vs placebo	-1,2 ± 0,10 % p < 0,001	+0,5 kg vs -0,5 kg (NS)	2,6 % vs 1,4 %	<i>El gastro-intestinaux :</i> Pas d'augmentation de risque de nausée ni diarrhée

\* L'AMM en France est de 50 mg deux fois par jour.  
Pas de comparaison statistique entre les groupes sur les hypoglycémies.

Une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle et multicentrique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de sitagliptine en monothérapie chez les patients âgés de plus de 65 ans atteints de diabète de type 2, inadéquatement contrôlés par les mesures hygiéno-diététiques avec un taux d'HbA1c entre 7 et 10 % (108). La durée de l'étude était de 24 semaines. Les 206 patients inclus avaient entre 65 et 96 ans (71,7 ans en moyenne), un IMC moyen de 31 kg/m<sup>2</sup>, une clairance de la créatinine moyenne de 71 ml/min. La durée moyenne de leur diabète était de 7 ans et leur taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen de 7,8 %. Ainsi, 60 % des patients étaient sous antidiabétiques avant l'entrée dans l'étude. Tout traitement était arrêté pendant quelques semaines avant la randomisation. Puis, les patients étaient mis soit sous placebo, soit sous sitagliptine 100 mg une fois par jour si leur clairance de créatinine était entre 50 et 80 ml/min ou 50 mg si leur clairance de créatinine était inférieure à 30 ml/min. L'analyse était stratifiée sur l'âge (> ou ≤ 75 ans) et sur la valeur de la clairance de la créatinine (> ou ≤ 50 ml/min). Au total, environ 61 % des patients ont terminé l'étude (68 % des patients sous sitagliptine vs 54 % du groupe placebo). Cette étude a des limites. La durée de l'étude est trop courte pour pouvoir évaluer les effets indésirables à long et moyen terme liés au traitement. Par ailleurs, les critères d'exclusion étaient très stricts, et les patients inclus dans l'étude ne correspondent pas aux caractéristiques de la population de plus de 65 ans dans la vie réelle à qui les antidiabétiques vont être prescrits (niveau de preuve 2).

Barzilai <i>et al.</i> , 2011 (108)		Sitagliptine 100 mg/j ou 50 mg/ vs placebo
Variation HbA1c Différence (%) [IC 95 %] p		-0,5 % vs 0,2 % -0,7 % [-0,9 ; -0,5] p < 0,001
Variation glycémie à jeun Différence (mg/dl) [IC 95 %] p		-16 mg/dl vs 11 mg/dl -27 mg/dl [-40 ; -14] p < 0,001
Variation du poids p		-1,1 kg vs -1,7 kg p = 0,299 (NS)
Hypoglycémie		0 cas vs 0 cas
Autres effets indésirables (EI) Différence (%) [IC 95 %]	Douleur abdominale	2 % vs 0 % 2 % [-1,9 ; 6,9] NS
	Constipation	4,9 % vs 0 % 4,9 % [0,4 ; 11] NS
	Rhinopharyngite	3,9 % vs 2,9 % 1 % [-4,7 ; 7,1] NS
	Douleur des extrémités	4,9 % vs 2,9 % 2 % [-3,9 ; 8,4] NS
	Sinusite	3,9 % vs 1,9 % 2 % [-3,4 ; 7,9] NS
	Infections des voies respiratoires	2,9 % vs 4,8 % -1,9 % [-8,1 ; 4,1] NS
	Infections urinaires	3,9 % vs 5,8 % -1,8 % [-8,5 ; 4,7] NS

Une étude contrôlée randomisée multicentrique, réalisée sur la population chinoise, indienne et coréenne, a évalué l'utilisation de la sitagliptine en monothérapie dans ces pays (109). La durée de l'étude était de 18 semaines, et 530 patients étaient randomisés pour recevoir soit de la sitagliptine 100 mg par jour, soit du placebo. Les patients avaient en moyenne 51 ans, un IMC moyen de 25 kg/m<sup>2</sup>, un taux d' HbA1c moyen de 8,7 % et une glycémie à jeun moyenne à 10,5 mmol/l. La durée moyenne de diabète était de 2 ans, et 35 % des patients n'ont jamais été traités par des médicaments anti-hypoglycémiants. Les patients, ayant été sous thiazolidinédione ou sous insuline dans les 12 semaines avant l'inclusion, étaient exclus. L'extrapolation des résultats doit se faire avec précaution, en tenant compte des caractéristiques de patients inclus. Les effets du traitement au long cours n'ont pas été étudiés dans cette étude (niveau de preuve 2).

Mohan <i>et al.</i> , 2009 (109)	Sitagliptine vs placebo
HbA1c Différence [IC 95 %] p	-0,7 % vs +0,3 % -1,0 % [-1,2 ; -0,8] p < 0,001 en faveur de sitagliptine

Glycémie à jeun Différence [IC 95 %] p		-1,4mmol/l vs + 0,3mmol/l -1,7 mmol/l [-2,1 ; -1,3] p < 0,001 en faveur de sitagliptine
Variation du poids		+0,6 kg vs 0,0 kg
Hypoglycémie		0 cas rapporté mais définition d'hypoglycémie pas bien décrite
Autres effets indésirables (EI)	Proportions EI	23,3 % vs 15,2 %
	EI gastro-intestinaux	5,1 % vs 0,6 %
	Infections des voies aériennes supérieures	2,8 % vs 2,8 %

6.2 Comparaison des inhibiteurs de DPP-4 avec les molécules dans la même classe

6.2.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009

Aucune donnée de comparaison entre les molécules de la même classe en monothérapie n’a été identifiée.

6.2.2 Données nouvelles sur les inhibiteurs de DPP-4 comparés aux molécules dans la même classe

Aucune donnée de revue Cochrane ni étude contrôlée randomisée sur la comparaison des inhibiteurs de DPP-4 entre eux n'a été identifiée.

6.3 Comparaison des inhibiteurs de DPP-4 avec les molécules de classes différentes

6.3.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009

SIGN et NICE	HbA1c	Poids	Hypoglycémie	Autres effets indésirables (EI)
Comparaison Inh DPP-4* et autres molécules de classes différentes	Pas de données	Pas de données	Pas de données	Proportion similaire des arrêts de traitement à cause des EI : <u>sous sitagliptine</u> risque ratio 0,97 [0,75 ;1,27] (NS)  <u>Sous vildagliptine</u> risque ratio 0,64 [0,64 ; 1,17] (NS)

\* Inhibiteurs de DDP-4.



► **Morbi-mortalité**

Aucune donnée.

**6.3.2 Données nouvelles sur les inhibiteurs de DPP-4 comparés aux molécules de classes différentes**

► **Méta-analyse et revue systématique de la littérature**

Une revue systématique de la littérature était réalisée dans le but d'évaluer l'efficacité et sécurité des inhibiteurs de DPP-4 avec mise à jour des données disponibles (106). Quarante et une études étaient incluses dont 22 évaluant la vildagliptine, 18 sur la sitagliptine et une étude sur la saxagliptine. Cette revue a des limites. La randomisation et le fait d'être une étude réalisée en aveugle, ou pas, étaient insuffisamment ou pas du tout décrits. Dans deux études, les analyses n'étaient pas en intention de traiter. Dans deux autres études, il n'y avait pas de précision sur le type d'analyse. La durée des études et le nombre de sujets inclus ne permettaient pas de faire des conclusions sur la morbi-mortalité. L'hétérogénéité ou pas des études n'était pas précisée. Enfin, dans deux études, le comparateur était la rosiglitazone.

La variation de l'HbA1c sous sitagliptine et vildagliptine, comparée aux autres hypoglycémiants en monothérapie était différente suivant les revues.

Revue	Comparaison	HbA1c différence [IC 95 %] p	Poids ou IMC différence [IC 95 %] p	Hypoglycémie	Autres effets indésirables (EI)
Monami <i>et al.</i> , 2010 (106)	Inhibiteurs de DPP-4 vs thiazolidinediones (TZD)	Pas de différence significative p non disponible	IMC -0,2 kg/m2 [-0,3 ; -0,1] p = 0,008 en faveur des Inh DPP-4		incidence plus élevée avec les inhibiteurs de DPP-4 : 0,64 [0,51 ; 0,80] p < 0,001
	Sitagliptine vs sulfonylurées	Supériorité des sulfonylurées (différence, IC 95 % et p non disponibles)		Fréquence significativement plus importante avec les sulfamides hypoglycémiant	
	Metformine vs inh DPP-4	Supériorité de la metformine (différence, IC 95 % et p non disponibles)			

Une autre revue avait pour objectif d'évaluer la tolérance et la sécurité de la sitagliptine 100 mg par jour en analysant les données de 10 246 patients atteints de diabète de type 2 issus de 19 études randomisées contrôlées. Ces études avaient une durée minimum de 12 semaines, et étudiaient la sitagliptine en monothérapie ou associée à d'autres antidiabétiques (110). Les études dans lesquelles la sitagliptine était prescrite à une dose inférieure à 100 mg étaient exclues (études sur les patients insuffisants rénaux, études réalisées au Japon). Dans deux études incluses dans cette revue, le comparateur était la rosiglitazone et dans cinq autres études la pioglitazone. Les patients inclus avaient entre 19 et 91 ans, avec un âge moyen de 55 ans et 21 % des patients âgés de plus de 65 ans. Le taux d'HbA1c moyen était de 8,4 %, et la durée moyenne de leur diabète à 3,5 ans. Onze pour cent des patients avaient un antécédent d'événements cardio-vasculaires, 82 % présentant des risques cardio-vasculaires tels que hypertension artérielle (55 %), dyslipidémie (50 %). Quarante pour cent des patients étaient des fumeurs. Il n'y avait aucune différence entre les groupes de traitement à l'inclusion. La durée des études incluses était entre douze semaines et deux ans.

Revue de la littérature	Sitagliptine vs non-sitagliptine	Sitagliptine vs non-sitagliptine	Type EI
Groupe effets indésirables (EI) Williams-Herman et al., 2010 (110)	Incidence (événements/100 patients-années)	Différence [IC 95 %] (événements/100 patients-années)	Incidence et/ou différence [IC 95 %] (événements/100 patients-années)
Hypoglycémie symptomatique (73 % Hypoglycémie confirmée)	5,2 vs 12,1	-6,7 [-8,2 ; -5,3] en faveur de la sitagliptine	
EI gastro-intestinaux	26 vs 27,7	-1,2 [-3,7 ; 1,2] (NS)	<u>Diarrhée</u> : 6,9 vs 9,6. Différence -2,3 [-3,6 ; -1,0] Nausée, vomissement et douleur abdominale : pas de différence
Infections (sauf infections urinaires)	49,2 vs 48,1	1,8 [-1,7 ; 5,3] (NS)	<u>Infections voies aériennes supérieures</u> : différence -0,5 [-1,9 ; 0,8] (NS) <u>Bronchite</u> : différence 0,5 [-0,4 ; 1,4] (NS) <u>Pneumonie</u> : différence 0,1 [-0,3 ; 0,5] (NS) <u>Sepsis/ staphylococcies</u> : différence -0,1[-0,6 ; 0,4] (NS)
Infections rénales et urinaires	3,0 vs 3,0	-0,1 [-0,8 ; 0,7] (NS)	<u>Cystite</u> : incidence 4,5 vs 4,8 et différence 0,3 [-1,3 ; 0,6] (NS) <u>Pyélonéphrite</u> : incidence 0,1 vs 0,2 et différence -0,1 [-0,3 ; 0,1] (NS)
Atteinte respiratoire, thoracique ou médiastinale	8,8 vs 8,6	0,2 [-1,2 ; 1,4] (NS)	
Néoplasie (bénigne, maligne et non spécifiée)	2,2 vs 1,7	0,6 [-0,0 ; 1,2] (NS)	<u>Cancer du sein</u> : différence 0,1 [-0,2 ; 0,5] (NS) <u>Cancer de prostate</u> : différence -0,0 [-0,3 ; 0,3] (NS)
Événements cardio-vasculaires	0,6 vs 0,9	-0,3 [-0,7 ; 0,1] (NS)	
Angio-œdème	1,0 vs 1,3		
Atteinte de la fonction hépatique			<u>ALAT ≥ 3N</u> : 0,8 % des patients vs 0,7 % différence : 0,2 % [-0,2 ; 0,5] (NS) <u>ASAT ≥3N</u> : 0,3 % des patients vs 0,3 % différence : -0,0 % [-0,3 ; 0,2] (NS)



Une revue avait pour objectif d'évaluer les effets indésirables sur le foie, le pancréas, le système immunitaire et la peau de la vildagliptine en monothérapie ou en association avec d'autres antidiabétiques (111). Les effets de la vildagliptine sur les patients insuffisants rénaux étaient particulièrement étudiés. Les données de 38 études randomisées contrôlées de phase 2 et de phase 3, comparant la vildagliptine 50 ou 100 mg par jour au placebo ou à des molécules actives étaient analysées ensemble. Le codage des effets indésirables était fait en utilisant le codage, international et validé du MedDRA<sup>19</sup>. Cette harmonisation a permis de limiter les biais. Au total, 2 049 patients étaient sous vildagliptine 50 mg par jour, 6 116 patients sous vildagliptine 50 mg 2 fois par jour et 6 210 patients sous autres molécules ou placebo (groupe comparateur). Les patients avaient en moyenne 56 ans, 31,4 kg/m<sup>2</sup> d'IMC, 8,1 % d'HbA1c et 9,8 mmol/l de glycémie à jeun. Plus de 65 % des patients avaient une clairance de la créatinine normale, 30 % avec une clairance entre 50 et 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et environ 1,5 % avec une clairance entre 35 et 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La durée des études incluses dans cette revue ne dépassait pas les deux ans, et ne permet pas d'avoir assez de recul sur les effets indésirables.

Une autre revue avait pour objectif d'évaluer les effets cardio et cérébro-vasculaires de la vildagliptine  $\geq$  50 mg par jour en monothérapie ou en association avec d'autres molécules hypoglycémiantes (112). Vingt-cinq études contrôlées randomisées en double aveugle de phase 3 étaient incluses dans cette revue avec méta-analyse. Les événements cardio-cérébro-vasculaires étaient classés comme suit : syndrome coronaire aigu, accident ischémique transitoire, accident vasculaire cérébral (AVC), mortalité cardio-vasculaire. Les événements étaient catégorisés par un comité de validation comme « confirmé », « pas un événement » ou « non confirmé car pas suffisamment d'informations ». Concernant les facteurs de risques cardio-vasculaires des patients à l'inclusion, 20 % des patients avaient plus de 65 ans, 54 % avaient un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>, dont 24 % avec un IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>. Entre 16 et 22 % des patients avaient une durée de diabète entre 5 et 10 ans. Trente pour cent des patients avaient une clairance de créatinine inférieure à 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Quinze pour cent des patients étaient classés comme étant à haut risque cardio-vasculaire car ayant déjà eu des antécédents d'événements cardio-cérébro-vasculaires (ischémie cardiaque, insuffisance cardiaque, ischémie cérébro-vasculaire/embolie/thrombose artérielle). Une des limites de cette méta-analyse est l'hétérogénéité des études et de la population incluse. Les sources des études n'étaient pas décrites.

---

<sup>19</sup> Code MedDRA : Code de la pathologie ou de la condition médicale étudiée dans l'essai clinique, établi selon le dictionnaire MedDRA® (Medical Dictionary for Regulatory Activities), créé à l'initiative de l'ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements of Registration of Pharmaceuticals for Human use). (Source : site internet [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) consulté le 20 juin 2011).

Revue systématique de la littérature	Groupe effets indésirables (EI)	Vildagliptine 50 mg/j	Vildagliptine 50 mg x 2/j	Comparateurs des vildagliptine 50 mg/j et vildagliptine 50 mg x 2/j	OR (méthode de PETO) <sup>20</sup> [IC 95 %]
Ligueros-Saylan <i>et al.</i> , 2010 (111)	Hépatique (élévation enzymatique liée au traitement + tous les EI et EIG hépatiques rapportés)	N = 2 049	N = 6 116	N = 1 662 et 4 872	
		2,07 exposition/patient-année	1,16 exposition/patient-année	1,43 exposition/patient-année	
		1,00 %		0,84 %	1,29 [0,61 ; 2,70] NS
			1,36 %	1,72 %	0,87 [0,64 ; 1,19] NS
	EI pancréatiques	0,24 exposition/patient-année	0,10 exposition/patient-année	0,17 exposition/patient-année	
		0,13 %		0,24 %	0,76 [0,15 ; 3,89] NS
			0,11 %	0,18 %	0,70 [0,26 ; 1,88] NS
	Système immunitaire y compris les infections	41,63 exposition/patient-année	29,56 exposition/patient-année	30,92 exposition/patient-année	
		23,1 %		26 %	0,88 [0,75 ; 1,04] NS
			34,3 %	34,8 %	1,04 [0,96 ; 1,13] NS
	Peau	2,07 exposition/patient-année	1,30 exposition/patient-année	1,20 exposition/patient-année	
		1,26 %		0,66 %	1,93 [0,93 ; 3,99] NS
			1,47 %	1,46 %	1,10 [0,80 ; 1,51] NS
	Rénale :				
	EI avec clairance de créatinine > 80 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	N = 1338 58,7 %	N = 4232 68,4 %	N = 4217 68,7 %	

<sup>20</sup> OR Méthode de Peto : méthode de Peto utilisée pour estimer les *Odds Ratio* dans les méta-analyses.

Revue systématique de la littérature	Groupe effets indésirables (EI)	Vildagliptine 50 mg/j	Vildagliptine 50 mg x 2/j	Comparateurs des vildagliptine 50 mg/j et vildagliptine 50 mg x 2/j	OR (méthode de PETO) <sup>20</sup> [IC 95 %]
	EI avec Clairance de créatinine entre $\geq 50$ et $\leq 80\text{ml/min/1,73m}^2$	N = 665 65,6 %	N = 1802 70,3 %	N = 1918 70,1 %	
Schweizer <i>et al.</i> , 2010 (112)	Survenue des événements cardio- cérébro- vasculaires	N = 1393	N = 6116	N = 1555 et 4872	RR [IC 95 %]
		1,46 exposition/patient-année	1,15 exposition/patient-année	1,41 exposition/patient-année	
		0,72 %		0,90 %	0,88 [0,37 ; 2,11] NS
			1,32 %	1,64 %	0,84 [0,62 ; 1,14] NS

N = nombre de patients.

Incidence (exposition/patients-année).

Proportion (%).

OR : *Odds Ratio*.

RR : risque relatif.

NS : non significatif.

► Études contrôlées randomisées

Une étude contrôlée randomisée a comparé l'efficacité et la sécurité de la sitagliptine (100 mg/j) en monothérapie à la metformine (1 000 mg x 2/j) en monothérapie, chez les patients diabétiques de type 2 sans aucun traitement à l'entrée de l'étude (113). La durée de suivi de l'étude était de 24 semaines. Ainsi 1 050 patients étaient inclus. Les patients avaient un âge moyen de 56 ans, un IMC moyen de 30,7 kg/m<sup>2</sup>. Leur taux d'HbA1c était entre 5,7 % et 10,4 % (40 % des patients ayant < 7 % avant inclusion dans les 2 groupes). La durée moyenne de leur diabète était de 2 ans. Le calcul du nombre de sujets nécessaires pour détecter une différence entre les deux groupes n'était décrit. La puissance de l'étude est donc indéterminée (niveau de preuve 2).

Aschner <i>et al.</i> , 2010 (113)		Sitagliptine vs metformine
HbA1c Différence [IC 95 %]		0,14 % [0,06 ; 0,21] En faveur de la metformine
Glycémie à jeun Différence [IC 95 %]		0,08g/l [4,5 ; 11,4] en faveur de la metformine
Poids ou IMC		-0,6kg [-0,9 ; -0,4] vs -1,9kg [-2,2 ; -1,7] p < 0,001
Hypoglycémie		<i>Hypoglycémie rapportée d'intensité moyenne ou modérée :</i> 17 épisodes vs 23 épisodes p = 0,116  <i>Hypoglycémie sévère :</i> 2 cas vs 0 cas
Autres effets indésirables	Proportions EI	37,5 % vs 41 %
	EI gastro- intestinaux	Différence : -9,1 % [-13,6 ; -4,7] significativement moins important avec sitagliptine
	Pancréatite aiguë	Pas d'augmentation du risque associée à sitagliptine en comparaison avec la metformine ou au glyburide

Une étude contrôlée randomisée avait pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité de la vildagliptine 50 mg deux fois par jour en monothérapie au gliclazide à une dose inférieure à 320 mg/j chez les patients diabétiques de type 2 (114). L'étude avait duré deux ans. Au total 1 092 patients étaient inclus. Ces patients avaient un âge moyen de 55 ans, dont 20 % de plus de 65 ans et 55 % de sexe masculin. Leur IMC moyen était de 30,6 kg/m<sup>2</sup> avec 21 % des patients présentant une obésité sévère. Le taux d'HbA1c moyen était de 8,6 %. La durée moyenne de leur diabète était de 2 ans. À l'inclusion, les patients ne devaient pas être sous antidiabétiques oraux depuis au moins 12 semaines avant l'étude ou durant plus de 3 mois consécutifs depuis le diagnostic de diabète. La vildagliptine et le gliclazide étaient à dose fixe pendant toute la durée de l'étude. L'hypothèse de l'étude était que la vildagliptine n'est pas inférieure au gliclazide avec une marge de non-infériorité préétablie de 0,3 %. Le calcul du nombre de sujets nécessaires pour détecter une différence entre les deux groupes n'était pas décrit. La puissance de l'étude est donc indéterminée (niveau de preuve 2).



Foley et Sreenan, 2009 (114)		vildagliptine 50 mg 2x/j vs gliclazide entre 80 et 320 mg/j
HbA1c Différence [IC 95 %]		0,13 % [-0,06 ; 0,33] marge de non-infériorité < 0,3 % dépassée Hypothèse de non-infériorité non prouvée Même tendance des résultats avec l'analyse en ITT*
Glycémie à jeun Différence p		0,5 mmol/l p < 0,025 différence en faveur de gliclazide
Variation poids p		+0,8 kg vs + 1,6 kg p < 0,01
Hypoglycémie	Grade 1 : symptomatique avec glycémie < 3,1 mmol/l	0,7 % vs 1,7 %
	Grade 2 : nécessitant l'aide d'une tierce personne ou asymptomatique avec glycémie < 3,1mmol/l	0 cas
Autres effets indésirables		Pas de données

\* analyse en ITT : analyse en intention de traiter.

Une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle et multicentrique avait pour objectif d’évaluer l’efficacité et la tolérance de la vildagliptine comparée à la metformine chez les patients âgés de plus de 65 ans atteints de diabète de type 2 (115). L’étude avait duré 24 semaines. Il s’agissait d’une étude de non-infériorité avec une marge de non-infériorité préétablie à inférieure à 0,4 %. Le calcul du nombre de sujets nécessaires était bien décrit. Au total, 335 patients étaient inclus. Ils avaient 71 ans en moyenne, avec un IMC moyen de 29,5 kg/m<sup>2</sup>, une durée moyenne de diabète de 3 ans et un taux d’HbA1c moyen de 7,7 %. Soixante pour cent et 54,2 % des patients avaient une insuffisance rénale moyenne (débit de filtration glomérulaire entre 50 et 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) dans le groupe vildagliptine et metformine respectivement, et 2 patients contre 4 patients avaient une insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire entre 30 et 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) dans les deux groupes respectivement. Soixante-dix pour cent des patients avaient une hypertension artérielle, 40 % une dyslipidémie et 33 % ayant eu un dysfonctionnement cardiaque dans l’antécédent.

Aucun ajustement de dose n’était autorisé tout au long de l’étude. En cas d’intolérance, les patients étaient sortis de l’étude. La dose de la metformine était de 1 500 mg par jour. Les critères d’exclusion étaient très stricts alors qu’il s’agissait d’une étude chez les patients de plus de 65 ans (exclusion des patients ayant eu des complications de leur diabète, des insuffisances cardiaques congestives, de l’infarctus du myocarde, de l’angine instable ou un AVC dans les 6 mois précédant l’inclusion, une atteinte hépatique telle que cirrhose ou hépatite chronique active ainsi qu’une atteinte rénale avec créatininémie élevée). Ces données doivent être prises en compte lors de l’interprétation des résultats. Ainsi, 84,2 % des patients ont terminé l’étude (niveau de preuve 2).

Schweizer <i>et al.</i> , 2009 (115) monothérapie	vildagliptine 100 mg /j vs metformine 1 500 mg/j
Variation HbA1c Différence [IC 95 %] p	-0,64 % vs -0,75 % 0,11 % [-0,08 ; 0,29] NS p = 0,258 non-infériorité établie
Variation glycémie à jeun Différence p	-0,78 mmol/l vs -1,27 mmol/l Différence significative (Pas de valeur) p = 0,006
Variation poids Différence p	-0,45 kg vs -1,25 kg Différence significative (Pas de valeur) p = 0,004
Hypoglycémie	Hypoglycémie modérée : 0 % vs 1,2 % 0 cas d'hypoglycémie sévère rapporté.
Autres effets indésirables (EI)	EI globaux : 44,3 % vs 50,3 %  Arrêt étude pour causes d'EI : 4,2 % vs 7,9 %  Diarrhée : 3 % vs 13,3 % Nausée : 3 % vs 5,5 % Rhinopharyngite : 4,8 % vs 5,5 % Vertiges : 4,2 % vs 2,4 %

► Étude rétrospective

De nombreuses études ont cherché à évaluer le lien entre la prise de sitagliptine ou d'exenatide et le risque de pancréatite.

Une étude avait pour objectif d'estimer le risque de pancréatite aiguë chez les patients sous sitagliptine et ceux sous exenatide comparés à ceux sous metformine ou sous glyburide (116). Les données de cette étude provenaient du système de surveillance des effets indésirables des médicaments aux USA. Le critère de jugement principal était le nombre d'événements (pancréatite aiguë) avec calcul des risques relatifs et intervalle de confiance à 95 %. La définition de la pancréatite aiguë était celle provenant du codage international ICD-9 qui a une sensibilité de 93 % et une spécificité correcte de 72 %. Les critères d'inclusion n'étaient pas détaillés. Toutefois, les caractéristiques des patients inclus étaient les suivants : patients diabétiques de type 2 avec un âge compris entre 19 et 60 ans, de toutes races mais à prédominance caucasienne : environ 80 % des patients dans les groupes exenatide et sitagliptine. Les patients, ayant eu un diagnostic avéré de pancréatite dans les 6 mois avant la prise d'exenatide ou de sitagliptine, étaient exclus. Cette étude n'a pas retrouvé de différence de risque entre les groupes sitagliptine (1,0 [0,5 ; 2,0]) ou exenatide (1,0 [0,6 ; 1,7]) comparé au groupe metformine/glyburide. De nombreux biais sont possibles dans cette étude : risque de sous-déclaration des effets indésirables, qualité des déclarations variable et influencée par plusieurs facteurs, délai entre la mise sur le marché des médicaments et la collection des effets indésirables pouvant être court limitant les données recueillies (niveau de preuve 4).

Une étude était effectuée dans le but d'avoir une précision sur les effets indésirables liés aux inhbiteurs de DPP-4 et aux analogues du GLP-1 (117). Les données provenaient du recueil d'effets indésirables de la Food and Drug Administration (FDA adverse event reporting system ou FDA AERS) entre 2004 et 2009. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'association entre l'utilisation de l'exenatide ou de la sitagliptine et la survenue de pancréatite. Les objectifs secondaires étaient d'examiner l'association entre l'apparition de cancer pancréatique, de cancer thyroïdien ou de cancer toute cause chez les patients sous

ces deux médicaments antidiabétiques. Le groupe contrôle était composé par les autres antidiabétiques oraux : la rosiglitazone, le nateglinide, le repaglinide et le glipizide. La metformine n'était pas incluse parmi les médicaments contrôles, car une étude avait rapporté que la metformine diminuait le risque de cancer pancréatique.

Cette étude a retrouvé une augmentation du risque de pancréatite dans le groupe sitagliptine vs groupe contrôle (OR 6,74 [4,61 ; 10,0],  $p < 10^{-16}$ ), une augmentation du risque de cancer pancréatique vs rosiglitazone (OR 2,72,  $p = 9 \times 10^{-5}$ ). Il n'y a pas de différence entre le groupe sitagliptine et le groupe contrôle sur le risque de cancer thyroïdien et le risque de cancer toute cause.

Cette étude a des limites. Il s'agit d'une étude retrospective avec les limites de ce type d'étude. Les données du FDA AERS dépendent de la déclaration spontanée des effets indésirables, et sont sujettes à des biais de déclaration. Par ailleurs, il peut y avoir un biais d'allocation des traitements. Toutes les données sur les patients, qui peuvent être des facteurs de confusion, ne sont pas disponibles. L'influence des choix de traitement pour un patient dépend de son état. Par exemple, l'exenatide est souvent administré chez les patients obèses, car ce médicament entraîne une diminution du poids. Or, les patients obèses ont plus de risque d'avoir une pancréatite aiguë. Le sexe est également un facteur de confusion. Mais une analyse avec stratification sur le sexe était faite, et les résultats ont montré la même tendance que les résultats globaux.

Une étude contrôlée randomisée avec comme objectif l'étude des effets indésirables liés à l'exenatide et la sitagliptine aurait permis d'avoir un niveau de preuve plus élevé. Mais cette étude avait pour objectif d'examiner les données existantes pour décider si une étude spécifique est nécessaire pour évaluer cette association (niveau de preuve 4).

Elashoff <i>et al.</i> , 2011 (117)  Étude rétrospective	Exenatide vs groupe contrôle  Nombre d'événements OR [IC 95 %] p	Sitagliptine vs groupe contrôle  Nombre d'événements OR [IC 95 %] p
Pancréatite	971 cas vs 43 cas OR 10,68 [7,75 ; 15,1] $p < 10^{-16}$ plus de risque avec exenatide	131 cas vs 43 cas OR 6,74 [4,61 ; 10,0] $p < 10^{-16}$ plus de risque avec sitagliptine
Cancer pancréatique  (comparateur : rosiglitazone)	81 cas vs 13 cas OR 2,95 IC 95 % non disponible $p = 9 \times 10^{-5}$ plus de risque avec exenatide	16 cas vs 13 cas OR 2,72 IC 95 % non disponible $p = 0,008$ plus de risque avec sitagliptine
Cancer thyroïdien  (comparateur : rosiglitazone)	30 cas vs 3 cas OR 4,73 IC 95 % non disponible $p = 4 \times 10^{-3}$ plus de risque avec exenatide	2 cas vs 3 cas OR 1,48 IC 95 % non disponible $p = 0,65$ NS
Cancer toute cause	375 cas vs 164 cas OR 1,08 IC 95 % non disponible $p = 0,47$ NS	59 cas vs 164 cas OR 0,8 IC 95 % non disponible $p = 0,2$ NS

## 7 Analogues du GLP-1

Deux agonistes du GLP-1 sont disponibles : l'exenatide (Byetta<sup>®</sup>, injection deux fois par jour avec une demi-vie de quatre heures) et le liraglutide (Victoza<sup>®</sup>, une injection par jour avec une demi-vie de 11 à 13 heures).

L'exenatide a 50 % d'homologie avec le GLP-1 humain, ce qui explique son affinité de liaison aux récepteurs du GLP-1 humain. Il augmente de façon glucose-dépendante la sécrétion d'insuline par les cellules bêta-pancréatiques, et inhibe la sécrétion de glucagon. Il ralentit la vidange gastrique, et augmente la sensation de satiété (104). L'exenatide a obtenu l'AMM en novembre 2006.

Le liraglutide est un analogue du GLP-1 avec 97 % d'homologie avec le GLP-1 humain. Il reste couplé à un acide gras qui lui permet de se lier à l'albumine. Ainsi, sa dégradation par la DPP-4 est diminuée ainsi que sa vitesse d'élimination par le rein (104). La liraglutide a une durée d'action de 24 heures. Le liraglutide a obtenu l'AMM en juin 2009.

Médicament	Indications de l'AMM <sup>21</sup>	Avis de la Commission de la transparence
Exenatide  Byetta <sup>®</sup>	BYETTA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 <u>en association</u> : - à la metformine ; - aux sulfamides hypoglycémiants ; - à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. BYETTA est également indiqué en association à une insuline basale avec ou sans metformine et/ou pioglitazone chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.	<ul style="list-style-type: none"><li>Avis du 28 février 2007</li></ul> <b>Service médical rendu</b> Le service médical rendu par BYETTA est important.  <b>Amélioration du service médical rendu</b> BYETTA apporte une Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge du diabète de type 2, chez les patients traités par l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant et n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements.
Liraglutide  Victoza <sup>®</sup>	Victoza est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique : <u>en association avec</u> : – la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à la dose maximale tolérée ; en association avec : – la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous cette bithérapie.	<ul style="list-style-type: none"><li>Avis du 2 décembre 2009</li></ul> <b>Service médical rendu</b> Le service médical rendu par VICTOZA dans ses indications est important.  <b>Amélioration du service médical rendu</b> La Commission de la Transparence considère que VICTOZA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie et en trithérapie.

<sup>21</sup> Site de l'EMA consulté le 4 septembre 2012.  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home\\_Page.jsp&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp&jsenabled=true)



• Profil de sécurité d'emploi des analogues du GLP 1<sup>22</sup>

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées et ralentissement du transit, voire occlusion avec le liraglutide). Ceux-ci sont particulièrement observés en début de traitement, et une augmentation progressive de la dose initiale est recommandée. Les céphalées, les rhinopharyngites et les réactions au site d'injection sont fréquentes également.

Des hypoglycémies majoritairement mineures ont été rapportées au cours des essais cliniques, en particulier en association avec les sulfamides hypoglycémiants (une réduction de la posologie des sulfamides peut être envisagée). Les hypoglycémies sévères sont rares.

Des anticorps anti-analogues du GLP1 sont retrouvés chez certains patients prenant le traitement, qui auraient tendance à présenter plus de réactions au site d'injection. Des interactions médicamenteuses avec les anticoagulants ont été rapportées.

Les principaux risques identifiés en post-AMM avec les analogues du GLP-1 sont la pancréatite aiguë, l'insuffisance rénale aiguë (notamment chez des patients présentant par ailleurs d'autres conditions pouvant entraîner une déshydratation parmi lesquelles des nausées, des vomissements et/ou des diarrhées et/ou recevant des médicaments connus pour affecter la fonction rénale et l'état d'hydratation), la perte de poids rapide (perte supérieure à 1,5 kg en une semaine) et les réactions d'hypersensibilité (réaction anaphylactique, angio-œdème).

Des risques potentiels de néoplasme pancréatique et thyroïdien ne peuvent être exclus.

La surveillance de ces molécules se poursuit dans le cadre d'un plan de gestion des risques européen et d'études postinscription.

7.1 Efficacité et tolérance des analogues du GLP-1 contre placebo

7.1.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009

SIGN et NICE	HbA1c	Poids différence [IC 95 %]	Hypoglycémie	Autres effets indésirables (EI) OR [IC 95 %] p
exenatide vs placebo	Pas de données	Perte de poids entre -1,6 et -3,1 kg sous agonistes de GLP-1	Fréquence des hypoglycémies d'intensité moyenne ou modérée plus importante sous GLP-1  risque ratio 2,3 [1,1 ; 4,9]	EI gastro-intestinal : vomissement et surtout nausée d'intensité moyenne ou modérée  OR 3,88 [2,79 ; 5,42] p < 0,001
liraglutide vs placebo			Pas de données	

► Morbi-mortalité

Aucune donnée.

<sup>22</sup> Cette partie a été rédigée par l'ANSM.



7.1.2 Données nouvelles sur les analogues du GLP-1 contre placebo

► Méta-analyse et revue systématique de la littérature

Une revue Cochrane (118) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité des analogues de GLP-1 chez les patients atteints de diabète de type 2. Des études contrôlées randomisées d'une durée minimum de 8 semaines, comparant les analogues de GLP-1 avec d'autres antidiabétiques (glimépiride, inhibiteurs de DPP-4 ou insuline glargine) ou avec le placebo étaient incluses dans cette revue. Les patients étaient sous metformine, sous sulfamides hypoglycémiants ou sous l'association de ces deux molécules à l'inclusion. Au total, 17 études étaient incluses dans cette revue, mais nous ne rapportons que les résultats des études avec les molécules ayant l'AMM en France (8 études) avec exclusion des résultats des études sur taspoglutide, albiglutide, exenatide administrée une fois par semaine ainsi que ceux des études dont le comparateur était le rosiglitazone ou la pioglitazone (niveau de preuve 1).

Quelques résultats de cette revue étaient déjà rapportés dans la revue du même auteur effectuée en 2010 (119). Toutefois, la dose d'exenatide utilisée dans les études (4 études) dans cette revue est celle d'administration une fois par semaine dont l'AMM n'existe pas en France. Nous ne rapportons donc pas de résultats sur l'exenatide.

Les auteurs ont conclu que les analogues de GLP-1 peuvent être utilisées en trithérapie, à la place de l'insuline dans le traitement du diabète de type 2. Mais les effets à long terme de ces molécules restent encore inconnus. Les études incluses dans cette revue sont toutes d'une durée inférieure à 30 semaines, et ceci ne permet pas d'évaluer ces effets à long terme sur l'efficacité et sur les effets indésirables (notamment la pancréatite et le carcinome thyroïdien liés à l'administration de la liraglutide).

Des études de meilleurs niveaux de preuve sont indispensables, avec comparaison d'un analogue de GLP-1 avec un autre analogue de GLP-1. Une étude évaluant les effets au long cours devrait également être réalisée, avec comparaison des analogues du GLP-1 avec d'autres molécules actives antidiabétiques.

HbA1c

Intervention	Nombre d'étude	HbA1c (%) Différence moyenne [IC 95 %]
Liraglutide 0,6 mg/j vs placebo	1	-1,06 [-1,34 ; -0,78] en faveur de liraglutide
Liraglutide 0,9 mg/j vs placebo	1	-1,16 [-1,42 ; -0,90] en faveur de liraglutide
Liraglutide 1,2 mg/j vs placebo	3 Méta-analyse I <sup>2</sup> = 32 %	-1,15 [-1,33 ; -0,96] en faveur de liraglutide
Liraglutide 1,8 mg/j vs placebo	4 Méta-analyse I <sup>2</sup> = 37 %	-1,14 [-1,30 ; -0,98] en faveur de liraglutide
liraglutide 1,8 mg/j vs insuline glargine	1	-0,30 [-0,46 ; -0,14] en faveur de liraglutide
liraglutide 1,2 mg/j vs glimépiride 4 mg/j	1	0,01 [-0,18 ; 0,20] NS
liraglutide 1,8 mg/j vs glimépiride 4 mg/j	1	-0,02 [-0,21 ; 0,17] NS
liraglutide 1,8 mg/j vs sitagliptine 100 mg/j	1	-0,60 [-0,78 ; -0,42] en faveur de liraglutide
liraglutide 1,2 mg/j vs	1	-0,34 [-0,53 ; -0,15]

sitagliptine 100 mg/j		en faveur de liraglutide
liraglutide 1,2 mg/j vs liraglutide 1,8 mg/j	4 Méta-analyse I <sup>2</sup> = 29 %	0,10 [-0,03 ; 0,23] NS

Glycémie à jeun

Intervention	Nombre d'étude	Glycémie à jeun (mmol/l) Variation ou Différence moyenne [IC 95 %]
Liraglutide 0,6 mg/j vs placebo	1	-2,3 mmol/l vs -0,64 mmol/l p < 0,0001
Liraglutide 0,9 mg /j vs placebo	1	-2,28 mmol/l vs -0,64 mmol/l p < 0,0001
Liraglutide 1,2 mg vs placebo	3 Méta-analyse	-2,13 mmol/l [-2,59 ; -1,68] en faveur de liraglutide
Liraglutide 1,8 mg vs placebo	4 Méta-analyse	-2,21 mmol/l [-2,49 ; -1,93] en faveur de liraglutide
Liraglutide 1,2 mg/j vs inhibiteurs de DPP-4	1	-1,04 mmol/l [-1,46 ; -0,62]
Liraglutide 1,8 mg/j vs inhibiteurs de DPP-4	1	-1,31 [-1,73 ; -0,89] en faveur de liraglutide
liraglutide 1,8 mg/j vs insuline glargine	1	0,24 [-0,34 ; 0,82] NS

Poids

Intervention	Nombre d'étude	Poids (kg) Variation ou Différence moyenne [IC 95 %]
Liraglutide 0.6 mg /j vs placebo	1	+0,06 kg vs +1,12 kg p < 0,0001
Liraglutide 0.9 mg/j vs placebo	1	+0,37 kg vs +1,12 kg p = 0,0071
liraglutide 1,2 mg/j vs placebo	3 Méta-analyse Études hétérogènes (I <sup>2</sup> = 88 %)	-0,75 [-1,95 ; 0,45] NS
liraglutide 1,8 mg/j vs placebo	4 Méta-analyse Études hétérogènes (I <sup>2</sup> = 86 %)	-1,33 [-2,38 ; -0,27] en faveur de liraglutide
liraglutide 1,8 mg/j vs insuline glargine	1	-3,40 [-4,31 ; -2,49] en faveur de liraglutide
liraglutide 1,2 mg/j vs glimépiride 4 mg/j	1	-3,60 [-4,15 ; -3,05] en faveur de liraglutide
liraglutide 1,8 mg/j vs glimépiride 4 mg/j	1	-3,80 [-4,35 ; -3,25] en faveur de liraglutide
liraglutide 1,8 mg/j vs sitagliptine 100 mg/j	1	-2,42 [-3,17 ; -1,67] en faveur de liraglutide
liraglutide 1,2 mg/j	1	-1,90

vs sitagliptine 100 mg/j		[-2,65 ; -1,15] en faveur de liraglutide
liraglutide 1,2 mg/j vs liraglutide 1,8 mg/j	4 Méta-analyse I <sup>2</sup> = 0 %	0,48 [0,16 ; 0,80] en faveur de liraglutide 1,8 mg/j

Hypoglycémie

Intervention	Hypoglycémie globale	Hypoglycémie sévère
Liraglutide 0,6 mg/j vs placebo	2,17 événements /patient-année vs 1,01	0 cas
Liraglutide 0,9 mg/j vs placebo	1,96 événements /patient-année vs 1,01	0 cas
Liraglutide 1,2 mg/j vs placebo	Risk Ratio 1,54 [0,54 ; 4,42] NS (méta-analyse, 3 études)	-
Liraglutide 1,8 mg/j vs placebo	Risk Ratio 1,66 [1,15 ; 2,40] Moins de risque avec le placebo (méta-analyse, 4 études)	-
Liraglutide vs insulin glargine	Odds Ratio (OR) 0,93 [0,62 ; 1,39] Moins de risque avec liraglutide	-
Liraglutide 1,2 mg/j vs inhibiteurs de DPP-4	Risk Ratio 1,19 [0,52 ; 2,69] NS	1 cas (0,45 %) vs 0 cas
Liraglutide 1,8 mg/j vs inhibiteurs de DPP-4	Risk Ratio 1,11 [0,48 ; 2,55] NS	0 cas rapporté
Liraglutide 1,2 mg vs sulfamides hypoglycémiants	Risk Ratio 0,06 [0,00 ; 1,72] limite de la significativité, en faveur liraglutide (méta-analyse, 2 études)	-

Autres effets indésirables

Nous rapportons les résultats sur les effets indésirables les plus fréquemment observés ou attendus avec les analogues de GLP-1 et les comparateurs.

Intervention	Type effets indésirables (EI)	Fréquence (%) rapportée dans les études
Liraglutide 0,6 mg/j vs placebo	EI globaux EI gastro-intestinaux Pancréatite	76,1 % vs 75 % Pas de différence 0 cas
Liraglutide 0,9 mg/j vs placebo	EI globaux EI gastro-intestinaux Pancréatite	78,4 % vs 75 % Pas de différence 0 cas
Liraglutide 1,2 mg/j vs placebo	EI gastro-intestinaux nausée vomissement diarrhée	40 – 45 % vs 17 % 10,5 – 16 % vs 3 – 4 % 4,4 – 29 % vs 1 % 7 – 8 % vs 4 %

Liraglutide 1,8 mg/j vs placebo	El gastro-intestinaux nausée vomissement diarrhée dyspepsie	44 – 56 % vs 17 % – 19 % 13,9 – 19 % vs 3,5 % 5 – 40 % vs 1 – 3,5 % 10 – 17 % vs 4 % – 5,3 % 6,5 % vs 0,9 %
Liraglutide vs insuline glargine	Nausée vomissement diarrhée dyspepsie	13,9 % vs 1,3 % 6,5 % vs 0,4 % 10, % vs 1,3 % 6,5 % vs 1,7 %
Liraglutide 1,2 mg/j vs inhibiteurs de DPP-4	El globaux Nausée vomissement diarrhée pancréatite	66 % vs 58 % 21 % vs 5 % 8 % vs 4 % 7 % vs 5 % 0 cas
Liraglutide 1,8 mg/j vs inhibiteurs de DPP-4	El globaux Nausée vomissement diarrhée	73 % vs 58 % 27 % vs 5 % 10 % vs 4 % 11 % vs 5 %

Une revue (119) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité des analogues de GLP-1 sur les patients atteints de diabète de type 2 inadéquatement contrôlés par un ou plusieurs antidiabétiques. Vingt-huit études sur l'exenatide, la liraglutide, l'albiglutide et la taspoglutide étaient incluses dans cette revue. Les patients inclus avaient entre 51,8 et 61,3 ans, un taux d'HbA1c moyen entre 7,1 % et 10,3 %. Leur IMC moyen allait de 25 à 35 kg/m<sup>2</sup>. La durée de ces études était entre 8 et 52 semaines (la majorité, de 24 semaines). Nous ne rapportons ici que les résultats des études et méta-analyses sur les molécules qui ont l'AMM en France, avec au total 19 études sur l'exenatide et 7 études sur la liraglutide. Les comparateurs étaient soit le placebo, soit des molécules actives telles que les sulfamides hypoglycémiants, la rosiglitazone, la pioglitazone, la sitagliptine ou l'insuline glargine. Nous ne tiendrons pas compte des résultats des études avec les thiazolidinédiones comme comparateur, ainsi que ceux sur l'exenatide administrée une fois par semaine.

Les résultats ont montré que la diminution de l'HbA1c chez les patients traités avec les analogues de GLP-1 allait de 0,62 à 1,16 % et que la diminution du poids était entre 0,7 et 1,3 kg. Les cas d'hypoglycémie étaient rares.

Cette revue a des limites. Une méta-analyse était faite à chaque fois que c'était possible. Toutefois, la taille de l'effet des analogues de GLP-1 *versus* les comparateurs ne tenaient pas en compte du fait que les analogues de GLP-1 étaient utilisés en bi ou en trithérapie. Par ailleurs, la durée des études n'était pas assez longue (52 semaines maximum) pour pouvoir évaluer les effets à long terme, sur l'efficacité et sur les effets indésirables (insuffisance rénale, pancréatite, carcinome thyroïdien, atteintes cardio-vasculaires). Concernant l'insuline en comparateur, seule l'insuline glargine était utilisée. Aucune comparaison avec l'insuline d'origine humaine NPH n'était retrouvée. Enfin, dans certaines études, le nombre de patients sortis prématurément de l'étude dépassait les 20 % des patients inclus.

HbA1c

Intervention	Nombre d'étude	HbA1c (%) Différence moyenne [IC 95 %]
Exenatide 10µg x 2/j vs placebo	6 Méta-analyse Études hétérogènes (I <sup>2</sup> = 81 %)	-0,92 [-1,14 ; -0,70] en faveur de l'exenatide
Liraglutide 0,6 mg/j vs placebo	1	-1,06 [-1,34 ; -0,78] en faveur de liraglutide
Liraglutide 0,9 mg/j vs placebo	1	-1,16 [-1,42 ; -0,90] en faveur de liraglutide
Liraglutide 1,2 mg/j vs placebo	3 Méta-analyse I <sup>2</sup> = 32 %	-1,15 [-1,33 ; -0,96] en faveur de liraglutide
Liraglutide 1,8 mg/j vs placebo	4 Méta-analyse I <sup>2</sup> = 37 %	-1,14 [-1,30 ; -0,98] en faveur de l'exenatide
Exenatide 10µg x 2/j vs BIAsp 30 x 1/j	1	0,59 [0,21 ; 0,97] en faveur du BIAsp
Exenatide 10 µg x 2/j vs BIAsp 30 x 2/j	2 Méta-analyse Études hétérogènes (I <sup>2</sup> = 96 %)	0,41 [-0,72 ; 1,55] NS
Exenatide 10 µg x 2/j vs insuline glargine	3 Méta-analyse I <sup>2</sup> = 0 %	-0,01 [-0,15 ; 0,14] NS
Exenatide 10 µg x 2/j vs insuline mixte	1	0,40 [-0,4 ; 1,04] NS
Exenatide 10 µg x 2/j vs liraglutide 1,8 mg/j	1	0,33 [0,11 ; 0,55] en faveur de liraglutide
Liraglutide 1,8 mg/j vs insuline glargine	1	-0,30 [-0,46 ; -0,14] en faveur de liraglutide
Liraglutide 1,2 mg/j vs glimépiride 4 mg/j	1	0,01 [-0,18 ; 0,20] NS
Liraglutide 1,8 mg/j vs glimépiride 4 mg/j	1	-0,02 [-0,21 ; 0,17] NS
Liraglutide 1,8 mg/j vs sitagliptine 100 mg/j	1	-0,60 [-0,78 ; -0,42] en faveur de liraglutide
Liraglutide 1,2 mg/j vs sitagliptine 100 mg/j	1	-0,34 [-0,53 ; -0,15] en faveur de liraglutide
Liraglutide 1,2 mg/j vs liraglutide 1,8 mg/j	4 Méta-analyse I <sup>2</sup> = 29 %	0,10 [-0,03 ; 0,23] NS



Glycémie à jeun

Intervention	Nombre d'étude	Glycémie à jeun (mmol/l) Différence moyenne [IC 95 %]
Exenatide 10 µg x 2/j vs insuline glargine	3 Méta-analyse I <sup>2</sup> = 0 %	1,37 [1,01 ; 1,73] en faveur de l'insuline glargine
Liraglutide 1,8 mg/j vs insuline glargine	1	0,24 [-0,34 ; 0,82] NS
Exenatide 10 µg x 2/j vs liraglutide 1,8 mg/j	1	1,01 [0,46 ; 1,56] en faveur de liraglutide

Poids

Intervention	Nombre d'étude	Poids (kg) Différence moyenne [IC 95 %]
Exenatide 10 µg x 2/j vs placebo	7 Méta-analyse I <sup>2</sup> = 51 %	-1,20 [-1,61 ; -0,79] en faveur d'exenatide
Liraglutide 1,2 mg/j vs placebo	3 Méta-analyse Études hétérogènes (I <sup>2</sup> = 88 %)	-0,75 [-1,95 ; 0,45] NS
Liraglutide 1,8 mg/j vs placebo	4 Méta-analyse Études hétérogènes (I <sup>2</sup> = 86 %)	-1,33 [-2,38 ; -0,27] en faveur de liraglutide
Exenatide 10 µg x 2/j vs BIAsp 30 x1/j	1	-4,70 [-5,-2 ; -3,78] en faveur d'exenatide
Exenatide 10 µg x 2/j vs BIAsp 30 x 2/j	2 Méta-analyse I <sup>2</sup> = 0 %	-5,51 [-6,01 ; -5,01] en faveur d'exenatide
Exenatide 10 µg x 2/j vs insuline glargine	3 Méta-analyse Études hétérogènes (I <sup>2</sup> = 81 %)	-4,81 [-6,05 ; -3,58] en faveur d'exenatide
Exenatide 10 µg x 2/j vs insuline mixte	1	-4,70 [-11,46 ; 2,06] NS
Exenatide 10 µg x 2/j vs liraglutide 1,8 mg/j	1	0,37 [-0,55 ; 1,29] NS
Liraglutide 1,8 mg/j vs insuline glargine	1	-3,40 [-4,31 ; -2,49] en faveur de liraglutide
Liraglutide 1,2 mg/j vs glimépiride 4 mg/j	1	-3,60 [-4,15 ; -3,05] en faveur de liraglutide
Liraglutide 1,8 mg/j vs glimépiride 4 mg/j	1	-3,80 [-4,35 ; -3,25] en faveur de liraglutide
Liraglutide 1,8 mg/j vs sitagliptine 100 mg/j	1	-2,42 [-3,17 ; -1,67] en faveur de liraglutide
Liraglutide 1,2 mg/j vs sitagliptine 100 mg/j	1	-1,90 [-2,65 ; -1,15] en faveur de liraglutide

Liraglutide 1,2 mg/j vs liraglutide 1,8 mg/j	4 Méta-analyse I <sup>2</sup> = 0 %	0,48 [0,16 ; 0,80] en faveur de liraglutide 1,8 mg/j
--	---	--

Hypoglycémie

Dans ces études, l’hypoglycémie était définie comme suit :

- Hypoglycémie mineure : épisode que le patient a pu gérer tout seul ;
- Hypoglycémie majeure ou sévère : il faut l’aide d’une tierce personne ou du personnel médical.

Hypoglycémie globale (Incidence)	plus élevée sous exenatide + sulfamides hypoglycémiants	
	insuline glargine vs exenatide	24,2 % vs 8,3 %
Hypoglycémie mineure (Incidence)	glimépiride vs liraglutide	17 % vs 3 %
Hypoglycémie sévère (Incidence)	insuline glargine vs exenatide	0 cas

Autres effets indésirables (EI)

Les EI plus fréquents étaient la nausée, le vomissement et la diarrhée.  
Un cas de pancréatite chez un patient sous exenatide était rapporté, d’évolution favorable après l’arrêt du médicament.  
Un cas de pancréatite aiguë chez un patient sous liraglutide 1,2 mg était également rapporté.  
Un cas de pancréatite chronique chez un patient sous liraglutide 1,8 mg était rapporté, mais les auteurs pensaient que ce cas n’était pas lié au médicament.

Une revue systématique de la littérature avait pour objectif d’évaluer l’efficacité et la sécurité des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 comparés au placebo chez les patients atteints de diabète de type 2 (105). Trente-huit articles étaient retenus dans cette revue (8 exenatide, 7 liraglutide, 12 sitagliptine, 11 vildagliptine). Seules les études publiées étaient incluses. La durée des études était entre 4 et 52 semaines. Les patients avaient en moyenne entre 51 et 63 ans.

Revue systématique littérature Fakhoury <i>et al.</i> , 2010 (105)	HbA1c (%) Différence [IC 95 %] p	Poids (kg) Différence [IC 95 %] p	Hypoglycémie RR [IC 95 %] p	Autres effets indésirables (EI)
Exenatide vs placebo	-0,75 % [-0,83 ; -0,67] p < 0,001 (n = 8 études)	-1,10 [-1,32 ; -0,88] p < 0,001 diminution poids sous exenatide	2,40 [1,39 ; 4,11] p = 0,0002 risque plus élevé sous exenatide	Pas de données
Liraglutide vs placebo	-1,03 % [-1,16 ; -0,90] p<0,001 (n = 7 études)	-0,82 [-1,92 ; 0,27] p = 0,142 NS	1,69 [1,00 ; 2,86] p = 0,050 risque plus élevé sous liraglutide	Pas de données

Une revue systématique de la littérature avait pour objectif de mettre à jour les données disponibles sur l'efficacité et la sécurité des agonistes du GLP-1 (120). Vingt et une études contrôlées randomisées (publiées et non publiées) étaient incluses dans cette revue. La durée des études était d’au moins 12 semaines.

Revue systématique littérature Monami <i>et al.</i> , 2009 (120)	HbA1c Différence [IC 95 %] p	IMC Différence [IC 95 %] p	Hypoglycémie MH-OR [IC 95 %] p	Autres effets indésirables MH-OR [IC 95 %] p
Analogues de GLP-1 vs placebo	<div>-0,95 [-1,11 ; -0,79] p &lt; 0,001 en faveur de GLP-1 (n = 10 études)</div> <div>dans les études publiées : -0,9 [-1,1 ; -0,7] p &lt; 0,001</div> <div>dans les études non publiées : -1,0 [-1,1 ; -0,9] p &lt; 0,001</div>	<div>-0,44 kg/m2 [-0,78 ; -0,10] p = 0,012 en faveur de GLP-1 (n = 11 études)</div>	<div>4,62 [1,89 ; 11,21] p = 0,001 quand GLP-1 associés aux SU</div> <div>1,37 [0,72 ; 2,63] p = 0,34 sans SU (NS)</div>	<div>Événements cardio-vasculaires majeurs : 0,46 [0,18 ; 1,20] p = 0,11 (n = 3 études)</div> <div>Nausée 3,88 [2,79 ; 5,42] p &lt; 0,001 (n = 17 études)</div> <div>Vomissement : 4,23 [2,67 ; 6,13] p &lt; 0,001 (n = 14 études)</div> <div>Diarrhée : 2,36 [1,67 ; 3,33] p &lt; 0,001 (n = 14 études)</div>

► **Études contrôlées randomisées**

Aucune étude comparant l'exenatide en monothérapie au placebo n'a été identifiée.

**7.2 Comparaison des analogues du GLP-1 avec les molécules dans la même classe**

**7.2.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009.**

Dans les argumentaires du NICE et du SIGN, il n’y a pas de données comparant les analogues du GLP1 en monothérapie. Des données existent en trithérapie.

► **Morbi-mortalité**

Aucune donnée.

**7.2.2 Données nouvelles sur les analogues du GLP-1 comparées aux molécules dans la même classe**

► **Méta-analyse et revue systématique de la littérature**

Aucune revue Cochrane ni revue systématique de la littérature n'ont été identifiées.

► **Études contrôlées randomisées**

Aucune étude n'a été identifiée comparant les analogues de GLP-1 en monothérapie entre eux.

**7.3 Comparaison des analogues du GLP-1 avec les molécules de classes différentes**

**7.3.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009**

SIGN et NICE	HbA1c	Poids ou IMC	Hypoglycémie	Autres effets indésirables
Exenatide vs insuline	Pas de donnée sur la comparaison en monothérapie	Réduction significative avec exenatide  (différence et IC 95 % non disponible)	Pas de donnée	Pas de donnée

► **Morbi-mortalité**

Aucune donnée.

**7.3.2 Données nouvelles sur les analogues du GLP-1 comparées aux molécules de classes différentes**

► **Méta-analyse et revue systématique de la littérature**

Aucune revue Cochrane ni revue systématique de la littérature n'a été identifiée.

► **Études contrôlées randomisées**

Une étude a évalué la non-infériorité du liraglutide 0,9 mg/j en monothérapie comparée au glibenclamide 2,5 mg/j en monothérapie (121). Cette étude avait duré 24 semaines, et était réalisée au Japon. Le nombre de patients inclus était de 411 patients. Le nombre de patients sous liraglutide était deux fois plus que ceux sous glibenclamide. Les patients inclus avaient un âge moyen de 58 ans, une durée moyenne de diabète de 8,2 ans, un taux d'HbA1c moyen de 8,8 %, un IMC moyen de 24,5 kg/m<sup>2</sup>. Au total, 56 % d'entre eux étaient sous sulfamides hypoglycémiants en monothérapie. La marge de non-infériorité prédéfinie était de 0,4 %. Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été décrit. La puissance de l'étude est donc indéterminée (niveau de preuve 2).

Une autre étude a comparé deux doses de liraglutide (1,2 mg et 1,8 mg) avec le glimépiride (8 mg/j) chez les patients atteints de diabète de type 2, inadéquatement contrôlés par les mesures hygiéno-diététiques ou les antidiabétiques oraux (ADO) en monothérapie, avec au moins 50 % de la dose maximale habituelle (122). Ces antidiabétiques oraux étaient arrêtés à l'inclusion ; 745 patients étaient inclus. La durée de l'étude était de 52 semaines. Les patients avaient un âge moyen de 52 ans, un IMC moyen de 33 kg/m<sup>2</sup>, une durée moyenne de diabète de 5,3 ans et un taux d'HbA1c moyen de 8,3 % (niveau de preuve 1).

Efficacité

Études (ERC)	Comparaison	HbA1c Différence [IC 95 %]	p
Seino <i>et al.</i> , 2010 (121)	Liraglutide vs glibenclamide	-0,50 % [-0,70 ; -0,30] liraglutide non inférieur au glibenclamide	Non-infériorité (marge prédéfinie de 0,4 %)
Garber <i>et al.</i> , 2009 (122)	Liraglutide 1,2 mg/j vs glimépiride	-0,33 % [-0,53 ; -0,13] en faveur de liraglutide	0,0014
	Liraglutide 1,8 mg/j vs glimépiride	-0,62 % [-0,83 ; -0,42] en faveur de liraglutide	< 0,0001
	Liraglutide 1,8 mg/j vs Liraglutide 1,2 mg/j	-0,29 % [-0,50 ; -0,09] en faveur de liraglutide 1,8 mg/j	0,0046

Effets sur le poids

Études (ERC)	Comparaison	Poids Différence [IC 95 %]	p
Seino <i>et al.</i> , 2010 (121)	Liraglutide vs glibenclamide	-1,91 kg [-2,34 ; -1,48] en faveur liraglutide	0,0001
Garber <i>et al.</i> , 2009 (122)	Liraglutide 1,2 mg vs Liraglutide 1,8 mg vs glimépiride	-2kg vs -2,3 kg vs +1 kg	0,0001

Hypoglycémie

Etudes (ERC)	Comparaison	Hypoglycémie	Hypoglycémie sévère
Seino <i>et al.</i> , 2010 (121)	Liraglutide vs glibenclamide	<i>Hypoglycémie mineure :</i>  0,25 épisodes/pat/an vs 1,58 épisodes/pat/an p < 0,0001	0 cas
Garber <i>et al.</i> , 2009 (122)	Liraglutide 1,8 mg vs Liraglutide 1,2 mg vs glimépiride	<i>Hypoglycémie mineure :</i>  0,30 et 0,25 épisodes/an vs 1,96 épisodes/an p < 0,0001	0 cas

Autres effets indésirables

La proportion des patients ayant eu au moins un effet indésirable était similaire avec le liraglutide et le glibenclamide (73,1 % vs 74,2 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés dans les deux groupes étaient les rhinopharyngites, les diarrhées, les constipations et les infections des voies aériennes supérieures. Aucun cas de pancréatite n'a été rapporté (121).



L'incidence des effets indésirables dans le groupe de patients sous glimépiride était plus importante comparée au groupe de patients sous liraglutide. Ces effets indésirables étaient : nausée, vomissement et diarrhée et étaient parmi les causes de sortie prématurée de l'étude dans le groupe liraglutide. Il a été rapporté deux cas de pancréatite chez les patients sous liraglutide (122).

► **Etude retrospective sur les effets indésirables**

L'étude d'Elashoff *et al.* (117) effectuée sur les bases de données de la FDA recueillant les événements indésirables avait retrouvé une augmentation du risque de pancréatite dans le groupe exenatide vs groupe contrôle (OR 10,68 [7,75 ; 15,1]  $p < 10^{-16}$ ), une augmentation du risque de cancer pancréatique vs rosiglitazone (OR 2,95,  $p = 9 \times 10^{-5}$ ), et du risque de cancer thyroïdien vs rosiglitazone (OR 4,73,  $p = 4 \times 10^{-3}$ ). Il n'y avait pas une augmentation du risque de cancer toute cause. Nous avons déjà précisé les nombreuses limites de cette étude (absence de prise en compte des facteurs de confusion, etc.). Des études contrôlées randomisées prospectives sont nécessaires pour mieux connaître le lien entre ces effets indésirables et l'utilisation de ces molécules (niveau de preuve 4).

## 8 Insulines

Deux types d'insuline sont disponibles : les insulines humaines et les analogues de l'insuline. L'insuline peut être d'action rapide et/ou intermédiaire ou lente (123,124).

### Insulines humaines

On distingue :

- les insulines rapides ou régulières, avec un délai d'action de 30 à 60 minutes et une durée d'action entre 4 et 8 heures ;
- l'insuline intermédiaire (neutral protamine Hagedorn NPH), avec un délai d'action de 2 à 4 heures et une durée d'action entre 10 et 18 heures. Deux schémas d'utilisation sont possibles : deux injections par jour, sauf en cas d'insuffisance rénale et « l'insuline au coucher » (*Bed-time* des auteurs anglo-saxons).

### Analogues de l'insuline

Les analogues d'insuline proviennent d'une modification génétique de l'insuline humaine. Ce ne sont pas des hormones. Ce sont des médicaments avec des effets indésirables potentiels comme tout médicament. On distingue :

- les analogues rapides (lispro, aspart et glulisine), avec un délai d'action de moins de 15 minutes et durée d'action de 3 à 5 heures (plus courtes que celles des insulines rapides). La première insuline aspart a obtenu l'AMM en 1992, puis les suivantes à partir de 2001. L'insuline lispro a eu l'AMM en avril 1996 et l'insuline glulisine en septembre 2004 ;
- les analogues lents (glargine et détémir) : la durée d'action de l'insuline glargine est d'environ 24 heures (une injection par jour) et celle de l'insuline détémir est dose-dépendante, entre 5,7 et 23,2 heures (une ou deux injections par jour). Les analogues lents ont pour différence pharmacocinétique, avec la NPH, une courbe d'insulinémie plus plate. Administrées en sous-cutanée, ces analogues d'insuline de longue durée d'action sont libérées de façon prolongée dans le sang. Son action se rapproche de celle de l'insuline basale naturelle. Elles ne sont pas mélangées avec d'autres insulines. L'insuline glargine a obtenu l'AMM en juin 2000 et l'insuline détémir en juin 2004.

### Mélanges ou premix arrivés sur le marché il y a 50 ans

On distingue :

- les mélanges d'insuline humaine d'action rapide et intermédiaire dans des proportions variables : le nombre figurant, à la fin du nom de spécialité, est le pourcentage d'insuline rapide du mélange (Regular/NPH 70/30 ou 50/50). Leur délai d'action est identique à celui de l'insuline rapide (30 à 60 minutes), et leur durée d'action de 10 à 18 heures ;
- les mélanges d'analogue rapide et d'insuline intermédiaire : le nombre figurant à la fin du nom de spécialité est le pourcentage d'analogue rapide (Aspart protamine 70/30, lispro protamine 75/25, lispro protamine 50/50). Leur délai d'action est identique à celui de l'analogue rapide (< 15 minutes), et leur durée d'action de 10 à 18 heures.

Les caractéristiques physico-chimiques de ces insulines doivent être connues des patients et des prescripteurs : les intermédiaires (NPH) (seules ou mélangées avec une rapide ou analogue rapide) se présentent par exemple sous forme de suspension. Les stylos injecteurs doivent donc être remués avant injection afin d'homogénéiser la suspension. Si cela n'est pas fait, il y a un risque de variabilité pharmacocinétique accrue.

### Les principaux schémas d'administration de l'insuline sont :

- basale : insuline NPH ou insuline glargine ou insuline détémir en une injection par jour (une à deux injections par jour pour détémir) ; insuline pour cibler la glycémie à jeun (production hépatique de glucose) ;

- schéma basal-bolus : administration d'insuline rapide à chaque repas avec de l'insuline basale, proche de la sécrétion physiologique de l'insuline, cible les glycémies à jeun et postprandiale ;
- mixte : insuline analogue rapide et intermédiaire aussi appelée insuline biphasique, ciblant les glycémies à jeun et postprandiale, et permet de réduire le nombre d'injections par rapport au schéma basal-bolus.

L'insuline a un effet mitogène. Elle stimule et régule la croissance et la prolifération de certains types de cellules somatiques. L'insulino-résistance et l'hyperinsulinémie pourraient être des facteurs de risque importants de cancer chez les diabétiques (125).

8.1 Efficacité et tolérance des insulines contre placebo

8.1.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009

Aucune donnée comparant les insulines au placebo dans SIGN et NICE.

8.1.2 Données nouvelles sur les insulines comparées au placebo

Aucune donnée.

8.2 Comparaison des insulines avec les molécules dans la même classe

8.2.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009

► Efficacité et effets sur le poids

Comparaison	HbA1c Différence [IC 95 %]	Poids différence [IC 95 %]
Glargine vs NPH	0,00 % [-0,11 ; 0,10] NS	Réduction significative en faveur glargine (différence et IC 95 % non disponibles)
Détémir vs NPH	0,07 % [-0,03 ; 0,18] NS	-1 kg [-1,69 à -0,23] en faveur détémir
Glargine vs détémir	0,05 % [-0,11 ; 0,21] NS	+3,7 kg vs +2,3 kg -0,8 kg p = 0,03
Insuline analogue biphasique vs insuline humaine biphasique	Pas de différence significative (différence et IC 95 % non disponibles)	Pas de différence significative (différence et IC 95 % non disponibles)
Insuline analogue biphasique vs insuline NPH	Pas de différence significative (différence et IC 95 % non disponibles)	Pas de différence significative (différence et IC 95 % non disponibles)

► Hypoglycémie

En comparant les insulines analogue biphasique et humaine biphasique, il n’y a pas de différence significative de survenue d’hypoglycémie mineure ou nocturne. Mais l’insuline analogue biphasique est associée à moins de risques d’épisodes d’hypoglycémie sévère après deux ans de traitement.

L’incidence de survenue d’hypoglycémie globale est similaire entre l’insuline biphasique et NPH (RR 1,21 IC 95 % 0,77 à 1,90).

Comparées à l'insuline NPH, l'insuline glargine et l'insuline détémir sont associées à un risque moins élevé d'hypoglycémie globale, symptomatique et nocturne, mais il n'y a pas de différence significative de risque d'hypoglycémie sévère entre les deux groupes.

	Glargine vs NPH		Détémir vs NPH		Glargine vs détémir	
	Risque relatif (RR)	IC 95 %	Risque relatif (RR)	IC 95 %	Risque relatif (RR)	IC 95 %
Hypoglycémie globale	0,89	[0,83 ; 0,96]	0,68	[0,54 ; 0,86]	0,94	[0,71 ; 1,25] NS
Hypoglycémie symptomatique	0,80	[0,68 ; 0,93]				
Hypoglycémie nocturne	0,54	[0,43 ; 0,69]	0,54	[0,42 ; 0,68]	1,05	[0,69 ; 1,58] NS
Hypoglycémie sévère	0,82	[0,45 ; 1,49] NS	0,59	[0,15 ; 2,24] NS		

► Autres effets indésirables

L'effet indésirable le plus courant est la réaction au niveau du site d'injection des insulines. Aucune différence significative d'effets indésirables graves ou non n'est retrouvée dans plusieurs études comparant l'insuline NPH avec l'insuline glargine et l'insuline détémir, ainsi que la comparaison entre l’insuline analogue biphasique et l’insuline humaine biphasique.

► Morbi-mortalité

Aucune donnée.

8.2.2 Données nouvelles sur les insulines comparées aux molécules dans la même classe

► Méta-analyse et revue systématique de la littérature

Aucune méta-analyse ou revue systématique n’a été identifiée comparant les insulines dans la même classe en monothérapie.

► Études contrôlées randomisées

Aucune étude contrôlée randomisée n'a été identifiée comparant les insulines dans la même classe en monothérapie.

► Études observationnelles

Les études contrôlées randomisées sont celles ayant le plus fort niveaux de preuve. Les études observationnelles ont été analysées, car ce sont les seules études qui existent pour étudier les effets indésirables des molécules.

Une étude cas-témoin était réalisée dans le but d'évaluer l'association à long terme entre l'incidence de cancer et l'utilisation des différentes insulines analogues (126). C'était une étude retrospective d'une cohorte de 1 340 patients qui avait permis d'évaluer le nombre de cas de cancer incident. Les patients inclus étaient des diabétiques de type 2, sans antécédents d'insulinothérapie dans les 5 ans précédant leur inclusion, et indemnes de toutes pathologies malignes à l'inclusion et avant l'instauration de l'insulinothérapie. Les patients, ayant eu des cancers pendant la durée de suivi, étaient identifiés comme étant les cas. Pour chaque cas, des témoins (jusqu'à 5) étaient tirés au sort parmi les patients de la cohorte qui étaient exposés au même risque pendant la même durée de suivi que les cas. Les cas et les témoins étaient appariés sur l'âge, le sexe et l'IMC. La principale analyse prédéfinie était de comparer les cas avec les témoins pour connaître la proportion de sujets exposés et la dose d'insuline quotidienne

Au total, 112 cas et 370 témoins étaient étudiés. Leur âge moyen était de 68 ans, la durée moyenne de leur diabète de 8 ans pour les cas et de 10 ans pour les témoins. Leur taux d'HbA1c moyen était de 8,5 % et leur IMC moyen de 28,2 kg/m<sup>2</sup>. Les limites de cette étude sont nombreuses. La durée de l'étude (10 ans) ne permet pas de détecter tous les cas de cancers incidents. La faible proportion des patients sous insuline aspart et insuline détémir, apparues plus tardivement sur le marché, rend difficile l'interprétation des résultats. Il n'y avait aucune donnée sur des facteurs de confusion tels que les informations sur la vie reproductive des femmes, ces informations peuvent pourtant avoir une incidence sur la survenue des cancers de sein. Les informations sur les traitements sont basées sur les prescriptions et non sur les doses réelles prises par les patients. Les biais d'allocation sont possibles (prescription d'insuline basale à ceux qui présentent le plus de facteurs de risques de cancer). Le nombre de décès peut être sous-estimé, car les décès ne sont pas obligatoirement signalés comme étant liés à un cancer. Le choix du seuil de l'nsuline (≥ 0,3UI/kg/j) est arbitraire (niveau de preuve 4).

Mannucci <i>et al.</i> , 2010 (126)	HR* [IC 95 %] (risque de cancer associé avec dose d'insuline ≥ 0,3 UI/kg/j)	OR ajusté** [IC 95 %] pour l'incrémentation de 0,1 UI/kg/j d'insuline
Glargine	3,71 [1,32 ; 10,36] p < 0,013	1,35 [1,04 ; 1,76] p = 0,020
Lispro	0,57 [0,24 ; 1,34] p = 0,20 NS	
Aspart	0,29 [0,03 ; 2,52] p = 0,26 NS	
Insuline basale humaine	0,57 [0,22 ; 1,47] p = 0,24 NS	1,04 [0,87 ; 1,29] p = 0,18 NS
Insuline prandiale humaine	1,76 [0,60 ; 5,16] p = 0,30 NS	



\* HR : Hasard ratio ajusté sur comorbidités, exposition à la metformine et doses d'autres types d'insuline.  
\*\* OR ajusté : Odds Ratio sur dose totale d'insuline, comorbidités, exposition à la metformine et tabac.

Une étude rétrospective était réalisée pour explorer l'association entre l'insulinothérapie, l'hyperglycémie et l'incidence de cancer (125). Les données de cette étude provenaient du registre des patients diabétiques de type 2 de Hong Kong. Sur une cohorte de 4 623 patients, 971 cas (patients sous insulinothérapie) et 1 935 témoins (patients non traités par insuline) étaient étudiés. Le cancer était défini suivant le codage international ICD-9. Cette étude a quelques limites. La mesure de l'HbA1c n'est pas standardisée. De plus, cette information n'est pas toujours disponible (étude retrospective). Un biais est donc possible. La durée de suivi de la cohorte est relativement courte (moins de 10 ans) pour pouvoir détecter tous les cas de cancers incidents. Cette étude avait permis aux auteurs de conclure que l'hyperglycémie est associée à un risque élevée de survenue de cancer, et que l'introduction de l'insuline pour traiter le diabète est associée à une diminution du risque de cancer chez ces patients (niveau de preuve 4).

Yang <i>et al.</i> , 2010 (125)	Patients non traités par insuline (témoins) n = 1935	Patients traités par insuline (cas) n = 971	p
Proportion de cancers détectés au cours de l'étude	6,3 %	3,3 %	0,0009
Délai jusqu'au diagnostic de cancer (années)	1,23	3,51	< 0,0001
Incidence de cancer (/1 000 patients-année) [IC 95 %]	49,2 [40,6 ; 57,8]	10,2 [6,7 ; 13,7]	< 0,0001

Un suivi de cohorte prospective était réalisé aux États-Unis dont l'objectif était d'étudier l'association entre le traitement par insuline des patients atteints de diabète de type 2 et le risque de cancer (127). Ce suivi était fait à l'aide de questionnaires de suivi renseignant l'exposition et les nouveaux cas de cancer. Au total, 154 975 sujets étaient inclus. Les hommes (47 % des sujets) avaient un âge moyen de 64 ans et les femmes de 62,5 ans. La proportion des patients ayant eu un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> était de 23 % chez les hommes et de 33 % chez les femmes. Quatre-vingt-quatorze pour cent des patients n'avaient pas d'antécédents familiaux de cancer colorectal. Soixante pour cent des hommes étaient fumeurs contre 34,8 % de femmes. Les types de cancer étaient définis suivant le codage ICD-9 afin d'obtenir une harmonisation des termes utilisés. Cette étude a des limites.

- Il s'agit d'une cohorte prospective avec des questionnaires de suivi tous les 2 ans. Le taux de réponse était supérieur à 89 %. Un biais est possible car les patients qui ne répondent pas sont peut-être ceux qui sont les plus gravement atteints.
- Il n'y a pas de données sur les types et les doses d'insuline ni ceux des autres antidiabétiques oraux.
- Les informations sur le diabète de type 2 et les cancers sont auto-reportées. Toutefois, les données étaient vérifiées et validées à l'aide du registre de cancer ou avec les données cliniques de l'hôpital (niveau de preuve 3).

Campbell <i>et al.</i> , 2010 (127)		K colorectal RR [IC 95 %]	K colon RR [IC 95 %]
Risque de cancer population diabétique quel que soit le traitement vs population non diabétique	Homme	1,24 [1,08 ; 1,44] S	1,23 [1,03 ; 1,45] S
	Femme	1,01 [0,82 ; 1,23] NS	0,94 [0,74 ; 1,18] NS
Risque de cancer chez les patients diabétique sous insuline vs autre traitement	Homme	1,11 [0,82 ; 1,51] NS	1,13 [0,79 ; 1,61] NS
	Femme	0,94 [0,60 ; 1,48] NS	1,04 [0,62 ; 1,73] NS

Des études en cours devraient apporter des réponses sur l’incidence des cas de cancers avec insuline.

8.3 Comparaison des insulines avec les molécules de classes différentes

8.3.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009

Il n’y a pas de donnée comparant l’insuline en monothérapie à des molécules de classes différentes en monothérapie.

8.3.2 Données nouvelles sur des insulines comparées aux molécules de classes différentes

Aucune revue systématique de la littérature ni étude contrôlée randomisée n'a été identifiée comparant les insulines en monothérapie avec les molécules de classes différentes en monothérapie.

## Efficacité et tolérance des associations médicamenteuses

NICE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Continuer la metformine si le contrôle glycémique reste ou devient inadéquate et ajouter un autre médicament hypoglycémiant (usuellement un sulfamide hypoglycémiant).</li> <li>Continuer avec le sulfamide hypoglycémiant si le contrôle glycémique reste ou devient inadéquat et ajouter un autre médicament hypoglycémiant.</li> <li>Envisager l'ajout d'un inhibiteur de la DPP4 à la metformine à la place d'un sulfamide hypoglycémiant si le contrôle glycémique reste ou devient inadéquat et si la personne : <ul style="list-style-type: none"> <li>est à risque d'hypoglycémie ou de leurs conséquences ;</li> <li>ne tolère pas un sulfamide hypoglycémiant ou s'il est contre indiqué.</li> </ul> </li> <li>Envisager l'ajout d'un inhibiteur de la DPP4 à un sulfamide hypoglycémiant si le contrôle glycémique reste ou devient inadéquat si la personne : <ul style="list-style-type: none"> <li>ne tolère pas la metformine ou si elle est contre-indiquée.</li> </ul> </li> </ul>
SIGN	<ul style="list-style-type: none"> <li>L'approche usuelle de la 2<sup>e</sup> ligne pour le SIGN est l'ajout d'un sulfamide hypoglycémiant</li> <li>Un inhibiteur de la DPP4 peut être mis : <ul style="list-style-type: none"> <li>si les hypoglycémies sont une préoccupation ;</li> <li>si le gain de poids est une préoccupation.</li> </ul> </li> </ul>

### 1 Bithérapies

#### 1.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009

##### 1.1.1 Association de la metformine avec d'autres antidiabétiques

Association metformine en bithérapie vs metformine en monothérapie  SIGN et NICE	HbA1c Différence [IC 95 %]	Glycémie à jeun	Poids Différence [IC 95 %]	Hypogly- cémie
Metformine + SU vs metformine + placebo	Amélioration significative par rapport à la metformine en monothérapie	Association plus efficace par rapport à la monothérapie	Pas de données	Pas de données
Metformine + acarbose vs metformine + placebo	Association plus efficace	Augmentation dans les 2 groupes	pas de différence significative	Pas de données
Metformine + insuline biphasique vs insuline biphasique	-0,39 % p = 0,007 association plus efficace	Pas de données	Pas de données	Pas de données

Association metformine en bithérapie avec d'autres molécules actives  SIGN et NICE	HbA1c Différence [IC 95 %]	Poids Différence [IC 95 %]	Hypoglycémie
Metformine + sitagliptine vs metformine + glipizide	-0,01 % [-0,09 ; 0,08] (NS)	-2,5 kg [-3,1 ; -2,0] p < 0,001 en faveur de metformine + sitagliptine	5 % vs 32 %
Metformine + sitagliptine vs metformine + pioglitazone	Pas de données	-1,6 kg [-2,2 ; -1,0] p < 0,001 en faveur de metformine + sitagliptine	Proportion de patients similaires
Metformine + vildagliptine vs metformine + glimépiride	Metformine +vildagliptine non inférieure à metformine + glimépiride	Pas de données	Pas de données
Metformine + vildagliptine vs metformine + pioglitazone	0,10 % [-0,05 ; 0,26] (NS)	Pas de données	Pas de données

► **Autres effets indésirables**

Il n'y a pas de différence significative de l'incidence des autres effets indésirables entre l'association metformine + glimépiride comparée à la metformine seule.

**1.1.2 Association des sulfamides hypoglycémiants (SU) avec d'autres antidiabétiques**

Association avec SU  SIGN et NICE	HbA1c Différence [IC 95 %]	Glycemie à jeun	Poids Différence [IC 95 %]	Hypoglycémie
SU + acarbose vs SU + placebo	-1,05 % [-1,69 ; -0,41] p = 0,0018 Association plus efficace	Pas de différence significative	Pas de différence significative	Pas de données
SU + (exenatide ou liraglutide) vs exenatide ou liraglutide non associés aux SU	Pas de données		Pas de données	cas sévères rapportés si coprescription de SU avec exenatide ou liraglutide.

**1.1.3 Association des inhibiteurs de DPP-4 avec d'autres antidiabétiques**

Association avec Inhibiteurs DPP-4  SIGN et NICE	HbA1c Différence [IC 95 %]	Poids Différence [IC 95 %]	Hypoglycémie
Inh DPP-4 + SU vs inh DPP-4 + metformine	Pas de données	Pas de données	10 fois plus avec SU

1.1.4 Association des agonistes de GLP-1 avec d'autres antidiabétiques

Association avec analogues du GLP1  SIGN et NICE	HbA1c Différence [IC 95 %]	Poids Différence [IC 95 %]	Hypoglycémie
Exenatide 5µg + metformine vs metformine + placebo	-0,48 % p < 0,002 association plus efficace	-1,6 kg vs -0,3 kg Différence : -1,3 kg p<0,001	Hypo moyenne à modérée 4,5 % vs 5,3 %
Exenatide 10µg + metformine vs metformine + placebo	-0,88 % p < 0,002 association plus efficace	-2,8 kg vs -0,3 kg Différence : -2,5 kg p < 0,001	Hypo moyenne à modérée 5,3 % vs 5,3 %
Exenatide + metformine vs exenatide+ placebo		-1,3 kg p < 0,001 en faveur de metformine + exenatide	Pas de données

1.1.5 Association des insulines avec d'autres antidiabétiques

Association avec INSULINE  SIGN et NICE	HbA1c Différence [IC 95 %]
Insuline + acarbose vs insuline monothérapie	-0,69 % [-1,18 ; -0,20] p = 0,008 Association plus efficace
Insuline NPH 1/j + SU vs NPH 1/j monothérapie	0,3 % [0,0 ; 0,6] p = 0,03 Association plus efficace
Insuline 2/j monothérapie vs (NPH 1/j ou insuline mixte 1/j) + ADO	0,4 % [0,1 ; 0,8] p = 0,03 insuline 2/j plus efficace
Insuline NPH 1/j + SU vs NPH 2/j	p < 0,001 Association plus efficace
Insuline NPH (bedtime) + SU vs insuline NPH 2/j vs insuline NPH 30/70 2/j	p < 0,001 Association plus efficace
Insuline mixte 2/j+ MET vs insuline mixte 2/j en monothérapie	0,5 % [0,1 ; 0,9] p = 0,02 Association plus efficace
(Glargine 1/j+ SU) ou (Glargine 1/j+ MET) vs NPH 30/70 2/j	-1,64 % vs -1,31 % p = 0,0003

Combinée avec la metformine ou les sulfamides hypoglycémiants ou la metformine et les sulfamides hypoglycémiants, le besoin en insuline peut diminuer de 46 % (minimum -5 % et maximum -74 %).



► **Autres effets indésirables**

L'effet indésirable le plus fréquent avec la pioglitazone en association avec l'insuline est l'œdème périphérique d'intensité moyenne à modérée.

**1.2 Données nouvelles sur les associations médicamenteuses en bithérapie**

**1.2.1 Méta-analyse et revue systématique**

Une revue Cochrane a été identifiée (128). Le but de cette revue était d'évaluer les effets des analogues des glinides associés à d'autres antidiabétiques chez les patients atteints de diabète de type 2. Quinze études contrôlées randomisées en groupe parallèle étaient analysées, dont 11 en double aveugle et 4 en ouvert. La population incluse dans ces études était sans antécédents de pathologies cardio-vasculaire, ni rénale, ni hépatique, et de type caucasien dans la majorité des cas.

Le nateglinide n'est pas commercialisé en France, nous prendrons en compte uniquement les données sur le repaglinide.

Black <i>et al.</i> , 2007 (128) Association	HbA1c [IC 95 %]	Poids Différence [IC 95 %]	Hypoglycémie	Effets indésirables
Repaglinide + metformine vs placebo + metformine	Différence -1,1 % [-1,7 ; -0,4] Réduction significative avec l'association	+ 3,3 kg [1,9 ; 4,7] Augmentation significative avec l'association	30 épisodes rapportés chez 33 % de patients vs 0 cas	Diarrhée : 29 % vs 19 % p = 0,5
Repaglinide + insuline vs metformine + insuline	Variation -0,4 % vs +0,4 % Aucune analyse statistique de la différence n'était faite	+1,8kg [0,7 ; 2,9] Augmentation de poids sous repaglinide + insuline	0 cas d'hypoglycémie sévère  5 cas d'hypoglycémie nocturne	5 cas rapportés sous repaglinide + insuline : signes gastro- intestinaux, infections respiratoires et urinaires, céphalées

Une revue Cochrane, qui avait pour objectif d'évaluer les effets des inhibiteurs de DPP-4 dans le traitement du diabète de type 2 a montré les résultats de l'association de la sitagliptine et de la vildagliptine avec d'autres hypoglycémifiants (129). Pour rappel, 25 études étaient incluses dans cette revue dont 11 avec sitagliptine (n = 6 743) et 14 avec vildagliptine (n = 6 121). La durée des études incluses étaient de 12 semaines au minimum. Ces études randomisées, contrôlées et en double aveugle étaient multicentriques et multinationales, sauf deux études japonaises. Les allocations des traitements étaient détaillées seulement dans deux études avec la sitagliptine, dans aucune étude avec la vildagliptine. Les facteurs de confusion et covariables âge, sexe, race, adhérence aux traitements, comorbidités et traitements concomitants étaient bien prises en compte. Dans les études avec le sitagliptine, les patients étaient au préalable sous hypoglycémifiants alors que dans la moitié des études sur la vildagliptine, les patients étaient uniquement sous mesures hygiéno-diététiques. Dans le groupe comparateur, les associations d'antidiabétiques oraux étaient composées de thiazolidinédiones (rosiglitazone ou pioglitazone) avec la metformine ou de sulfamides hypoglycémifiants (glimépiride, glipizide) avec la metformine.

Richter <i>et al.</i> , 2008 (129)  Association avec inhibiteurs DPP-4	HbA1c
	Différence [IC 95 %]
Sitagliptine+ autre hypoglycémiant vs autre association d'ADO**	DMP* -0,40 % [-0,47 ; -0,33] en faveur de sita + SU
Vildagliptine+ autre hypoglycémiant vs autre association d'ADO	DMP -0,05 % [-0,10 ; 0,01] (NS)

\* DMP : différence moyenne pondérée.

\*\* ADO : antidiabétiques oraux.

Une revue systématique avec méta-analyse était réalisée dans le but d'étudier l'efficacité de la metformine en évaluant la morbidité cardio-vasculaire et la mortalité toute cause chez les patients atteints de diabète de type 2 (130). Étaient incluses toutes les études évaluant l'effet de la metformine comparée aux mesures hygiéno-diététiques avec ou sans autres traitements, ou comparant la metformine en association avec d'autres traitements hypoglycémiants. Les études évaluant la metformine en monothérapie contre une molécule active en monothérapie étaient exclues. La durée des 13 études contrôlées randomisées incluses allait de 4 mois à 10 ans. Les 13 110 patients (9 560 patients sous metformine et 3 550 sous autres traitements ou sous placebo) étaient en moyenne âgés de 57,7 ans, 50 % de sexe masculin. Ils avaient un IMC moyen de 30 kg/m<sup>2</sup> et une durée moyenne de diabète de 4,8 ans.

La spécificité de cette revue était que le sous-groupe de l'étude UKPDS 34 (b) (metformine associée aux sulfamides hypoglycémiants comparés aux sulfamides hypoglycémiants seuls) était inclus dans la méta-analyse, ce qui n'était pas le cas dans les revues et méta-analyses antérieures d'après les auteurs. Ceci peut expliquer la différence des résultats de cette méta-analyse par rapport à ceux d'autres études. En effet, l'effet positif de la metformine sur la morbi-mortalité n'est pas confirmé.

Cette revue a des limites, et les résultats doivent être interprétés avec précaution, car le nombre des études incluses reste insuffisant et le nombre des événements restreint. Les études étaient hétérogènes. Les études non publiées n'étaient pas incluses dans cette revue. D'autres études supplémentaires sont nécessaires pour clarifier ces divergences dans les résultats.

Boussageon <i>et al.</i> , 2012 (130)	Groupe metformine vs groupe contrôle*	
	RR [IC 95 %]	RR [IC 95 %] en excluant l'étude UKPDS 34
Mortalité toute cause	0,99 [0,75 ; 1,31] NS études hétérogènes I <sup>2</sup> : 41 %	0,98 [0,77 ; 1,24] NS I <sup>2</sup> : 0 %
Mortalité cardio-vasculaire	1,05 [0,67 ; 1,64] NS études hétérogènes I <sup>2</sup> : 59 %	0,95 [0,72 ; 1,26] NS I <sup>2</sup> : 0 %

\* groupe contrôle : avec ou sans traitement.

Une revue de la littérature avec méta-analyse avait pour objectif d'évaluer les effets de la metformine sur l'incidence des événements cardio-vasculaires et de la mortalité (131). Trente-cinq études randomisées contrôlées étaient incluses avec au total 7 171 patients sous metformine et 11 301 patients dans le groupe comparateur qui comprend : les sujets sans traitement, sous placebo, sous acarbose, glipizide, glibenclamide, thiazolidinédiones, sulfamides hypoglycémiants ou sous insuline. La durée médiane des études était de 112 semaines. Le critère de jugement principal était la survenue d'événements cardio-vasculaires fatals et non fatals (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, pathologie artérielle périphérique) et autre mortalité cardio-vasculaire. La mortalité toute cause et l'incidence d'insuffisance cardiaque en tant que effets indésirables graves étaient également évaluées. La méta-analyse était faite sur 12 études ayant décrit les événements cardio-vasculaires. Dans deux de ces études, des sujets non diabétiques étaient inclus. Au total, 451 événements cardio-vasculaires étaient décrits dans le groupe sous metformine *versus* 775 cas dans le groupe comparateur.

La dose de la metformine utilisée dans ces études allait de 500 mg à 3 000 mg par jour. Le nombre de patients inclus allait de 12 à plus de 1 000 patients. Toutefois, les auteurs n'avaient pas trouvé une hétérogénéité importante des 12 études incluses dans la méta-analyse. Aucune étude non publiée n'était incluse. Idéalement, une étude randomisée contrôlée, avec une puissance suffisante pour évaluer les événements cardio-vasculaires devrait être faite pour confirmer ou infirmer l'effet de la metformine sur les patients diabétiques de type 2.

Lamanna <i>et al.</i> , 2011 (131)	Metformine vs groupe comparateur
	(comparateur : pas de traitement, placebo, acarbose, glipizide, glibenclamide, thiazolidinédiones, sulfamides hypoglycémiants et l'insuline)
	MH-OR* [IC 95 %]
Evènements cardio-vasculaires (n = 12 études)	0,937 [0,820 ; 1,070] NS p = 0,339
Mortalité toute cause (n = 10 études)	1,103 [0,804 ; 1,514] NS p = 0,544

\* MH-OR : Mantel-Hanzel Odds Ratio.

Une revue systématique de la littérature était conduite pour comparer les effets de l'insuline glargine et de l'insuline détémir sur le poids en lien avec la réduction de l'HbA1c chez les patients diabétiques de type 2 traités ou pas avec l'insuline (132). Vingt-deux études étaient incluses dans cette revue, dont 18 avec la glargine, 3 avec la détémir et 1 étude évaluant à la fois les données sur l'insuline glargine et sur l'insuline détémir. Au total, 4 091 patients étaient sous glargine et 1 086 sous détémir. Les patients n'étaient pas sous insulinothérapie à l'inclusion sauf dans une étude. À l'inclusion, l'insuline basale était administrée en association avec les antidiabétiques oraux (mono ou bithérapie), sauf dans une étude sur la glargine. La durée des études incluses était entre 20 et 52 semaines. L'insuline glargine et l'insuline détémir étaient administrées une fois par jour, sauf dans une étude où l'administration deux fois par jour était autorisée si l'administration une fois par jour ne suffisait pas.

L'interprétation des résultats est difficile, compte tenu du faible nombre d'étude sur la détémir par rapport à celle sur la glargine.

Dailey <i>et al.</i> , 2010 (132) Bi ou trithérapie	Glargine 1/j	détémir 1/j
HbA1c Minimum et maximum de la variation par rapport à la valeur initiale	-0,30 % à -2,36 %	-0,8 % à -1,8 %
Différence (%) [IC 95 %]	-1,4 % [-0,34 ; 0,38] NS	-1,4 % [-0,34 ; 0,38] NS
Poids Minimum et maximum de la variation par rapport valeur initiale	+1,4 kg à + 3,9 kg	+0,7 kg à + 3 kg
Différence (kg) [IC 95 %]	+2,5 kg [IC 95 %] non disponible	+1,7 kg [IC 95 %] non disponible
Ratio HbA1c/poids (augmentation de poids pour une diminution de 1 % de HbA1c [IC 95 %]	1,8 kg pour glargine vs 1,2 kg pour détémir [-0,08 ; 1,29] NS	
Dose insuline à la fin du traitement (UI/j) Différence [IC 95 %]	38,8 UI/j vs 51,5 UI/j -12,75 [-25,72 ; -1,21]	
Besoin en insuline par kg	0,45 U/kg	0,59 U/kg

Une revue systématique de la littérature avait pour objectif d'évaluer l'efficacité des antidiabétiques en bithérapie chez les patients sous metformine inadéquatement contrôlés (133).

Vingt-sept articles étaient inclus dans cette revue : études contrôlées randomisées comparant les antidiabétiques non insuliniques avec le placebo ou d'autres antidiabétiques associés à la metformine. La durée des études était entre 12 et 52 semaines (durée moyenne de 32 semaines). Au total, 11 198 sujets étaient inclus, âgés de 53 à 62 ans et ayant un taux d'HbA1c entre 6,4 et 9,3 %.

Des comparaisons directes et indirectes entre les traitements étaient faites. Cette revue a des limites. Les études incluses étaient hétérogènes (variation des traitements, populations différentes). Toutefois, les analyses de sensibilité avaient donné des conclusions similaires aux analyses principales. Par ailleurs, la durée de diabète des patients inclus était entre 4,6 et 10,7 ans, pouvant influencer les résultats de l'étude sur l'efficacité des médicaments. Le poids était mal rapporté dans certaines études. Enfin, les effets des autres traitements associés à la metformine peuvent être influencés par la durée de prise de metformine avant l'inclusion. Toutefois, cette durée était mal rapportée, et aucune évaluation n'avait pu être faite.

Aucune méta-analyse n'a été faite sur les inhibiteurs de l'alpha-glucosidases, car les données n'étaient pas suffisantes.

Phung <i>et al.</i> , 2010 (133) Revue systématique de la littérature	HbA1c DMP* [IC 95 %]	Poids Différence [IC 95 %]	Hypoglycémie RR [IC 95 %]
(Groupe autres antidiabétiques + MET vs placebo + MET)			
Tous médicaments	-0,79 % [-0,90 ; -0,68] en faveur des autres antidiabétiques + MET nb études : 20 hétérogénéité des études, I <sup>2</sup> ≥ 75 %	0,14 kg [-1,37 ; 1,65] NS nb études : 12 hétérogénéité des études, I <sup>2</sup> ≥ 75 %	1,43 [0,89 ; 2,30] NS nb études : 19
SU	-0,79 % [-1,15 ; -0,43] en faveur des SU + MET nb études : 3 hétérogénéité des études I <sup>2</sup> ≥ 75 %	1,99 kg [0,86 ; 3,12] Augmentation significative du poids avec SU nb études : 2	2,63 [0,76 ; 9,13] Augmentation significative du risque d'hypoglycémie avec SU nb études : 3 hétérogénéité des études I <sup>2</sup> ≥ 75 %
Glinides	-0,71 % [-1,24 ; -0,18] en faveur de glinides + MET nb études : 2	0,91 kg [0,35 ; 1,46] Augmentation significative du poids avec les glinides nb études : 2	7,92 [1,45 ; 43,21] Augmentation significative du risque d'hypoglycémie avec glinides nb études : 2
Inhibiteurs alpha- glucosidases	-0,65 % [-1,11 ; -0,19] en faveur des inh alpha-glucosidases + MET nb études : 2	-1,80kg [-2,83 ; -0,77] Diminution significative de poids avec les inh alpha-glucosidases nb étude : 1	0,60 [0,08 ; 4,55] NS nb études : 2
Inhibiteurs DPP-4	-0,79 % [-0,94 ; -0,63] en faveur des inh DPP-4 + MET nb etudes : 8 I <sup>2</sup> : 50-75 %	-0,09 kg [-0,47 ; 0,30] Pas de modification du poids avec inhibiteurs de DPP-4. nb études : 4 I <sup>2</sup> : 50-75 %	0,67 [0,30 ; 1,50] NS nb études : 8
Analogues GLP-1	-0,99 % [-1,19 ; -0,78] en faveur des analogues GLP-1 + MET nb études : 2	-1,76 kg [-2,90 ; -0,62] Diminution significative de poids avec les analogues de GLP-1 nb études : 2	0,94 [0,42 ; 2,12] NS nb études : 2

\*DMP : différence moyenne pondérée.



Une revue des données de quelques études suivie de méta-analyse avait pour objectif de comparer les effets de l’insuline glargine chez les patients diabétiques de type 2 traités par 0 ou 1 antidiabétique *versus* 2 antidiabétiques (134). L’autre objectif de cette revue était de comparer le contrôle glycémique chez les patients sous metformine en monothérapie, les patients sous sulfamides hypoglycémiants en monothérapie et chez ceux sous metformine et sulfamides hypoglycémiants, en association après l’adjonction de l’insuline glargine dans leur traitement. Les études incluses dans cette revue étaient des études contrôlées randomisées d’une durée de plus de 24 semaines. Les 2 154 patients, inclus dans la revue étaient âgés en moyenne de 58,6 ans, avaient une durée de diabète d’environ 8,9 ans, un HbA1c de 8,77 % et un poids moyen de 88,5 kg. Au total, 49,9 % d’entre eux étaient sous metformine et sulfamides hypoglycémiants en association, tandis que 36,5 % et 8,5 % étaient sous sulfamides hypoglycémiants seules et sous metformine seule respectivement. Les patients sous d’autres antidiabétiques étaient exclus. Ainsi, 928 patients étaient inclus dans la méta-analyse. Ils étaient âgés en moyenne de 57,1 ans, avec une durée moyenne de diabète de 8,3 ans, un HbA1c de 8,69 % et un poids de 90,8 kg. Le critère de jugement de cette revue était le pourcentage des patients ayant atteint un HbA1c ≤ 7 %, 24 semaines après adjonction de l’insuline glargine pour assurer un contrôle glycémique.

Fonseca <i>et al.</i> , 2011 (134) Revue des données	Glargine + 0 ou 1 ADO vs Glargine + 2 ADO	Glargine + MET seule vs SU seules vs MET + SU
% de patients ayant atteint HbA1c≤ 7 %	54,7 % vs 56,7 %	
Variation HbA1c « p » de la différence	-1,8 % vs -1,7 % p = 0,0198	-2 % vs -1,7 % vs -1,7 % p = 0,0006
Variation poids « p » de la différence	+2,1 kg vs +2 kg p = 0,9547	+1,6 kg vs + 2,3 kg vs + 2 kg p=0,1830
Hypoglycémie symptomatique (événements/ patients-années)	4,05 vs 7,18	1,81 vs 4,88 vs 7,30
Hypoglycémie confirmée (événements/ patients-années)	0,99 vs 1,53	0,67 vs 1,05 vs 1,56
Hypoglycémie sévère (événements/ patients-années)	0,01 vs 0,06	0,00 vs 0,02 vs 0,06

ADO : antidiabétiques oraux ; MET : metformine ; SU : sulfamides hypoglycémiants.

Fonseca <i>et al.</i> , 2011 (134) Méta-analyse	% de patients ayant atteint HbA1c ≤ 7 %  Log OR [IC 95 %] p	Hypoglycémie symptomatique  Log OR [IC 95 %] p
Glargine + 0 ou 1 ADO vs Glargine + 2 ADO	0,261 [-0,057 ; 0,58] NS p = 0,108	-0,546 [-0,860 ; -0,232] p = 0,001
Glargine + MET vs MET + SU	0,738 [0,218 ; 1,258] p = 0,005	-1,260 [-1,751 ; -0,768] p = 0,000
Glargine + MET vs SU	1,016 [0,377 ; 1,656] p = 0,002	-0,987 [-1,594 ; -0,380] p = 0,001
Glargine + SU vs SU+MET	-0,121 [-0,515 ; 0,272] NS p = 0,545	-0,257 [-0,658 ; 0,144] NS p = 0,209

1.2.2 Études contrôlées randomisées sur les associations de médicaments en bithérapie

Dans la majorité des cas, l'extrapolation des résultats des études en pratique clinique est difficile, car les critères d'inclusion et surtout d'exclusion des patients dans les études sont très restrictifs, et ne sont pas représentatifs des caractéristiques des patients à qui les médicaments vont être prescrits dans la vie quotidienne.

► Association de la metformine avec d'autres antidiabétiques

Une étude randomisée, contrôlée, contre placebo, avait pour objectif de vérifier l'existence des bénéfices sur les troubles métaboliques du traitement par l'insuline et metformine des patients diabétiques de type 2 et de la diminution des complications cardio-vasculaires (135). Trois cent quatre-vingt-dix patients étaient inclus. La durée de suivi de l'étude était de 4,3 ans. Le critère de jugement principal était la combinaison des complications macro et microvasculaires. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit de la metformine de 2 000 mg par jour, soit un placebo, en association avec l'insuline. Les bénéfices des traitements semblaient persister à moyen terme (à la fin de l'étude : 4,3 ans) (niveau de preuve 1).

Kooy <i>et al.</i> , 2009 (135)	Metformine + insuline vs Placebo + insuline
Critère de jugement principal (combinaison critères macro et microvasculaires)	HR* 0,92 [0,72 ; 1,18] p = 0,33 NS
HbA1c Différence [IC 95 %] p	-0,40 [-0,55 ; -0,25] p < 0,001
Glycémie à jeun Différence Range (minimum et maximum) p	-5,2 mg/dl -9,2 à -1,3 mg/dl p = 0,01
Poids Différence Range (minimum et maximum) p	-3,07 kg -3,85 à -2,28 kg p < 0,001
Pression artérielle (PAS et PAD)  Différence PAS**  Différence PAD***	Pas de différence significative  -0,51 mmHg p = 0,38  -0,88 mmHg p = 0,46
Cholestérolémie totale Différence Range (minimum et maximum) p	Pas de différence significative -0,77 mg/dl -4,63 à 6,18 mg/dl p = 0,78
Hypoglycémie	Pas de différence significative

\* HR : Hasard Ratio.  
\*\* PAS : Pression artérielle systolique.  
\*\*\* PAD : Pression artérielle diastolique.

► Association des sulfamides hypoglycémiants avec d'autres antidiabétiques

Aucune étude supplémentaire n'a été retrouvée.

► Association des inhibiteurs des alpha-glucosidases avec d'autres antidiabétiques

Une étude contrôlée randomisée avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité du miglitol 50 mg trois fois par jour, juste avant les repas, chez les patients japonais atteints de diabète de type 2 sous insulinothérapie (136). Au total, 207 patients étaient inclus. Ils avaient en moyenne 59,9 ans, un IMC moyen de 24,8 kg/m<sup>2</sup> (population asiatique), et une durée moyenne de diabète de 15,1 ans. Ces patients prenaient des repas de 1 587 kcal par jour. Leur HbA1c moyen était de 7,85 %, leur glycémie à jeun était à 180,1 mg/dl et leur glycémie postprandiale moyenne à 276,9 mg/dl. Pendant toute la durée de l'étude, le type et la dose de l'insuline devaient rester inchangés, mais un ajustement de dose était possible en cas d'hypoglycémie. Le critère de jugement principal était le changement de la glycémie postprandiale après 12 semaines de traitement. Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'était pas décrit. La puissance de l'étude est indéterminée (niveau de preuve 2).

Nemoto <i>et al.</i> , 2011 (136)		Miglitol 50 mg 3 x /j + insuline vs Placebo + insuline
Variation glycémie postprandiale p		60,3 ± 70,1 mg/dl vs -5,1 ± 68,2 mg/dl p < 0,001
Variation HbA1c p		0,37 ± 0,68 % vs -0,04 ± 0,56 % p < 0,001
Nombre de cas d'hypoglycémie	Hypoglycémie globale	39,3 % vs 35,0 %
	Hypoglycémie préprandiale	25 vs 55 p < 0,001
	Hypoglycémie postprandiale	64 vs 7
	Hypoglycémie nocturne	13 vs 29 p < 0,01
Autres effets indésirables		Incidence globale : 78,5 % vs 76,0 % Flatulence : 20,6 % vs 12,0 % Distension abdominale : 15,0 % vs 4,0 % (p < 0,05) Diarrhée : 14,0 % vs 4,0 % (p < 0,05)

► Association des inhibiteurs de DPP-4 avec d'autres antidiabétiques

Indications de l'AMM et avis de la Commission de la transparence sur les inhibiteurs de la DPP-4

La **sitagliptine** (Januvia<sup>®</sup>, xelevia<sup>®</sup>) (137,138) est indiquée en **bithérapie orale**, en association à :

- la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;
- un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.

Januvia<sup>®</sup> est également indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Dans l'avis du 24 juin 2009 de la Commission de la transparence (139) :

- en bithérapie orale, en association à la metformine, le service médical rendu par Januvia<sup>®</sup> est important ;
- en bithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant, le rapport efficacité/effets indésirables de Januvia<sup>®</sup> est moyen compte tenu de l'efficacité très modeste en termes de réduction du taux d'HbA1c. La place de Januvia<sup>®</sup> en bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant est limitée. Le service médical rendu par Januvia<sup>®</sup> est faible.

Januvia<sup>®</sup> n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) ni dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à un sulfamide.

Dans l'avis du 24 juin 2009 de la Commission de la transparence, en bithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant, le rapport efficacité/effets indésirables de Xelevia<sup>®</sup> est moyen compte tenu de l'efficacité très modeste en termes de réduction du taux d'HbA1c. La place de Xelevia<sup>®</sup> en bithérapie orale en association à un sulfamide hypoglycémiant est limitée. Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité. Xelevia<sup>®</sup> a, en bithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant, un service médical rendu faible.

Xelevia<sup>®</sup> n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) ni dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à un sulfamide.

La **vildagliptine** (Galvus<sup>®</sup>) est indiquée en bithérapie orale, en association avec :

- la metformine, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de metformine en monothérapie ;
- un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients dont le contrôle glycémique est insuffisant malgré une dose maximale tolérée de sulfamide hypoglycémiant, et pour lesquels la metformine n'est pas appropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication.

Dans l'avis du 10 décembre 2008 de la Commission de la transparence (140).

Au vu des données disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables de Galvus<sup>®</sup> dans ses indications en bithérapie orale est qualifié de moyen compte tenu :

- de la quantité d'effet observée sur la baisse de l'HbA1c ;
- d'un profil de tolérance, notamment cutanée et cardiaque, mal cerné au vu des caractéristiques peu sévères des patients étudiés et des résultats des études disponibles ;
- des incertitudes portant sur la tolérance hépatique.

Au vu de l'existence de ces alternatives thérapeutiques et de son rapport efficacité/effets indésirables moyen, la place de Galvus<sup>®</sup> dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 est limitée. Le service médical rendu par Galvus<sup>®</sup> est important. Galvus<sup>®</sup> n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.

La **saxagliptine** (Onglyza<sup>®</sup>) est indiquée chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle de la glycémie :

- en association avec la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;
- en association avec un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée.



Dans l'avis du 2 décembre 2009 de la Commission de la transparence (141).  
Au vu des données disponibles et des résultats observés avec les deux autres gliptines, le rapport efficacité/effets indésirables d'Onglyza® en bithérapie orale est important. Le service médical rendu par Onglyza® dans ses indications en bithérapie orale est important. Onglyza® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant.

Méta-analyse et revue systématique

Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse était réalisée dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des inhibiteurs de DPP-4 comparés à la metformine en monothérapie ou comparés aux autres antidiabétiques en association avec la metformine chez les patients atteints de diabète de type 2 (142). Vingt-sept études étaient incluses, dont 15 études contrôlées randomisées, 8 extensions d'études, 3 études (extensions) non publiées et un abstract présenté lors d'une conférence. Au total, 7 136 patients étaient sous inhibiteurs de DPP-4, 6 745 dans le groupe comparateur. Dans ce groupe comparateur, la metformine pouvait être associée aux sulfamides hypoglycémiants, à la pioglitazone ou aux analogues de GLP1 (pas d'association avec l'insuline retrouvée). La sitagliptine et la vildagliptine étaient administrées à la dose de 100 mg par jour dans toutes les études. Dans les études évaluant les traitements en monothérapie, le taux d'HbA1c moyen allait de 7,2 à 9,6 %, et la durée moyenne de diabète des patients de 1 à 4,4 ans. Dans les études évaluant les traitements en association, le taux d'HbA1c moyen allait de 7,3 à 8,6 % et la durée moyenne de diabète de 5 à 7,3 ans.  
Cette revue a des limites, et l'interprétation des résultats doit être faite avec précaution : les études incluses sont hétérogènes, le nombre d'études incluses évaluant les associations de traitement est restreint, aucune des études incluses n'avait comme critère de jugement principal la mortalité toute cause et les effets cardio-vasculaires.

Karagiannis <i>et al.</i> , 2012 (142)	HbA1c (%) Différence moyenne [IC 95 %]	Poids (kg) [IC 95 %]	Hypoglycémie	Autres effets indésirables <i>Risk ratio</i> [IC 95 %]
Inh DPP4 vs metformine (en monothérapie)	0,20 [0,08 ; 0,32] en faveur de la metformine Études hétérogènes I <sup>2</sup> = 60 %	1,50 [0,90 ; 2,11] en faveur de la metformine Études hétérogènes I <sup>2</sup> = 74 %	Hypoglycémie sévère :  Inh DPP-4 : n = 6/6615  met monothérapie : n = 1/164	0,69 [0,51 ; 0,94] moins d'EI avec inh DPP-4 I <sup>2</sup> = 0 %
Inh DPP4 vs sulfamides hypoglycémiants SU (en association avec metformine)	0,07 [0,03 ; 0,11] en faveur de SU + met I <sup>2</sup> = 0 %	-1,92 [-2,34 ; -1,49] en faveur de l'inh DPP-4 Études hétérogènes I <sup>2</sup> = 69 %	SU : n = 51/3873  analogues GLP-1 : n = 1/381	Pas de différence d'incidence d'EI gastro-intestinaux dans les 2 groupes
Inh DPP4 vs analogues GLP-1 (en association avec metformine)	0,49 [0,31 ; 0,76] en faveur d'analogues GLP-1 + met I <sup>2</sup> = 27 %	1,56 [0,94 ; 2,18] en faveur d'analogues GLP-1 + met I <sup>2</sup> = 0 %	Hypoglycémie globale : pas d'analyse regroupée, car définitions différentes suivant étude	0,40 [0,21 ; 0,76] moins d'EI avec inh DPP-4 I <sup>2</sup> = 0 %



Autres effets indésirables inh DPP-4 vs groupe comparateur	<i>Risk ratio</i> [IC 95 %]
Rhinopharyngites	1,06 [0,95 ; 1,19] NS I <sup>2</sup> = 0 %
Infections voies respiratoires	1,00 [0,83 ; 1,22] NS I <sup>2</sup> = 20 %
Infections urinaires	0,86 [0,51 ; 1,45] NS I <sup>2</sup> = 64 %

Étude randomisée contrôlée

Une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, multicentrique, en quatre bras parallèles, internationale était réalisée aux États-Unis dans le but de comparer l'efficacité et la sécurité de la combinaison vildagliptine + metformine à la vildagliptine en monothérapie et metformine en monothérapie chez les patients diabétiques de type 2 n'ayant eu aucun traitement avant l'étude (143). Il s'agissait d'une étude de supériorité, avec comme hypothèse la supériorité de l'association vildagliptine et metformine à dose élevée ou non sur les traitements en monothérapie. Ainsi, 1 179 patients étaient inclus. L'étude avait duré 24 semaines. Les patients inclus avaient un âge moyen de 52,8 ans, un IMC moyen de 31,25 kg/m<sup>2</sup>, un taux d'HbA1c moyen de 8,65 % et une durée moyenne de diabète de 24,34 mois (niveau de preuve 1).

Bosi <i>et al.</i> , 2009 (143) Bithérapie		Vildagliptine 50 mg/j + metformine 1 000 mg x 2/j vs Vildagliptine 50 mg/j + metformine 500 mg x 2/j vs vildagliptine en monothérapie vs metformine en monothérapie
Variation HbA1c p	Vildagliptine 50 mg/j + metformine 1 000 mg x 2/j vs vildagliptine en monothérapie	-1,8 % vs -1,1 % p < 0,001
	Vildagliptine 50 mg/j + metformine 1 000 mg x 2/j vs metformine en monothérapie	-1,8 % vs -1,4 % p < 0,001
	Vildagliptine 50 mg/j + metformine 500 mg x 2/j vs vildagliptine en monothérapie	-1,6 % vs -1,1 % p<0,001
	Vildagliptine 50 mg/j + metformine 500 mg x 2/j vs metformine en monothérapie	-1,6 % vs -1,4 % p = 0,004
Glycémie à jeun		Pas de données
Variation poids Différence [IC 95 %] p		-1,19 kg vs -1,17 kg vs -0,59 kg vs -1,62 kg Différence, IC 95 % et p non disponibles
Hypoglycémie		0 cas avec les associations  2 cas dans les groupes monothérapies  1 cas d'hypoglycémie sévère sous metformine en monothérapie

Autres effets indésirables (EI)	<i>incidence des EI comparables entre les 4 groupes</i>  <i>Proportion de patients avec EI comparables sauf gastro-intestinaux</i>  <u><i>EI les plus fréquents :</i></u> Gastro-intestinaux : 21,9 % vs 19,7 % vs 16,5 % vs 25 % Diarrhée : 6,5 % vs 7,2 % vs 2,4 % vs 11 % Céphalée surtout dans association Rhinopharyngite : 7,5 % vs 5,5 % vs 3,7 vs 4,8 %
---------------------------------	---

Dans une étude, deux doses différentes de vildagliptine (50 mg et 100 mg par jour) étaient comparées au placebo en association avec le glimépiride à 4 mg par jour (144). La durée de suivi des patients était de 24 semaines. Cinq cent-quinze patients obèses, d'âge moyen de 58 ans (27 % avaient plus de 65 ans) et un taux d'HbA1c moyen de 8,5 % étaient inclus (niveau de preuve 1).

Une autre étude a évalué les effets du vildagliptine 50 mg deux fois par jour associée à la pioglitazone ou au glimépiride chez les patients diabétiques de type 2, inadéquatement contrôlés par les mesures hygiéno-diététiques, la pioglitazone à 30 mg/j ou le glimépiride 6 mg/j (145). Les patients inclus avaient un âge moyen de 58,5 ans. La durée moyenne de leur diabète était de 6,5 ans, et leur taux d'HbA1c moyen de 8,3 %. La durée de suivi de l'étude était de 12 mois et 168 patients étaient inclus. Cette étude ne rapporte que les résultats avant et après le traitement à 3, 6, 9 et 12 mois dans chaque groupe et non les résultats de la comparaison entre les 2 groupes. De plus, le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été décrit. La puissance de l'étude reste donc indéterminée (niveau de preuve 2).

Une étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la vildagliptine 50 mg deux fois par jour associée au glimépiride chez les patients japonais diabétiques de type 2 inadéquatement contrôlés par les mesures hygiéno-diététiques et le glimépiride en monothérapie (1 à 6 mg/j) à dose stable depuis au moins 8 semaines avant inclusion (146). L'IMC moyen était de 24,4 kg/m<sup>2</sup> (population asiatique), le taux d'HbA1c moyen de 7,8 %. L'étude avait duré 12 semaines et 202 patients étaient inclus (niveau de preuve 1).

Une étude a évalué l'efficacité et la sécurité du saxagliptine associé à la dose maximale de glyburide chez les diabétiques de type 2 inadéquatement contrôlés par glyburide en monothérapie (147). Cette étude avait duré 24 semaines. Les 768 patients inclus avaient en moyenne 55 ans, un IMC de 29 kg/m<sup>2</sup> et un taux d'HbA1c moyen de 8,4 %. Cette étude a été prolongée de 52 semaines, et les résultats complets de l'étude après 76 semaines de traitement sont rapportés ci-après (148). Ainsi, 557 patients avaient terminé l'étude dont 142 ayant fini l'étude sans rajout d'autres traitements (61 sous saxagliptine 2,5 mg avec glyburide, 55 sous saxagliptine 5 mg avec glyburide et 26 sous placebo avec glyburide).

Une étude a évalué l'efficacité et la sécurité de la vildagliptine 100 mg en une seule prise par jour (matin vs soir) associée à la metformine chez les diabétiques de type 2 inadéquatement contrôlés par la metformine en monothérapie (149). Cette étude était conçue avant l'obtention de l'AMM de vildagliptine 50 mg deux fois par jour. La durée était de 24 semaines. Les 370 patients inclus avaient en moyenne 54,5 ans, un IMC de 31,5 kg/m<sup>2</sup> et 8,5 % de taux d'HbA1c. Le calcul du nombre de sujets nécessaires *a priori* n'a pas été décrit. La puissance de l'étude est indéterminée (niveau de preuve 2).

Une étude dont la durée était de 52 semaines a évalué l'efficacité et la sécurité de la vildagliptine comparée au glimépiride à leur dose maximale efficace chez les patients diabétiques de type 2 inadéquatement contrôlés sous metformine (150). Au total, 2 789 patients étaient inclus. À 24 semaines, l'adjonction de pioglitazone était autorisée si le taux d'HbA1c restait > 8 % avec la dose maximale de glimépiride. L'âge moyen des patients était de 57,5 ans, l'IMC de 31,8 kg/m<sup>2</sup> avec un quart des patients ayant un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>. Les risques cardio-vasculaires étaient similaires dans les 2 groupes, avec 64,6 % des patients ayant eu une hypertension artérielle dans le groupe vildagliptine *versus* 68,5 % dans le groupe glimépiride, une dyslipidémie de 49,3 % *versus* 50 % et une insuffisance rénale modérée (débit de filtration glomérulaire entre 30 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) de 4,7 % *versus* 5 %. Le calcul du nombre de sujets nécessaires *a priori* n'a pas été décrit. La puissance de l'étude est indéterminée (niveau de preuve 2).

Une étude a évalué l'efficacité et la sécurité de la vidagliptine comparée au gliclazide chez les patients diabétiques de type 2, inadéquatement contrôlés par la metformine en monothérapie depuis un an (151). L'étude avait duré un an. Mille sept patients étaient inclus. L'âge moyen des patients était de 59,5 ans dont 38,7 % ayant plus de 65 ans. Leur IMC moyen était de 31 kg/m<sup>2</sup> et leur taux d'HbA1c moyen de 8,5 %. Dans cette étude, les effets indésirables cardio-vasculaires étaient évalués en aveugle et confirmés par un comité indépendant (niveau de preuve 1).

Une étude a rapporté les résultats du suivi pendant 24 semaines de patients atteints de diabète de type 2, inadéquatement contrôlés sous metformine en monothérapie (152). L'objectif était d'étudier l'efficacité et la sécurité de la saxagliptine 2,5 mg, 5 mg et 10 mg associé à la metformine. Sept cent quarante-trois patients étaient inclus, âgés en moyenne de 54,6 ans et ayant un taux d'HbA1c moyen de 8 %. Environ 64 % des patients étaient en surpoids et 59 % hypertendus. La dose de la metformine à l'inclusion était entre 500 et 2 550 mg par jour (niveau de preuve 1).

Une autre étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la combinaison de la saxagliptine avec la metformine à libération retardée comparée à la saxagliptine ou à la metformine en monothérapie chez les patients atteints de diabète de type 2 inadéquatement contrôlés (153). Les 1 306 patients, inclus, n'étaient jamais traités ou traités pendant une période totale de moins d'un mois depuis le diagnostic, et n'ayant jamais eu d'autres traitements hypoglycémiant de plus de trois jours consécutifs ou n'excédant pas sept jours non consécutifs dans les huit semaines avant l'inclusion. L'étude avait duré 24 semaines. Les patients avaient en moyenne un taux d'HbA1c de 9,5 %. La durée de leur diabète était entre 1,4 et 2 ans, l'IMC moyen de 30 kg/m<sup>2</sup>. La durée d'exposition des patients à l'association saxagliptine + metformine était plus élevée par rapport aux patients sous traitement en monothérapie (niveau de preuve 2).

Une étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la saxagliptine comparée au glipizide en association avec la metformine chez les patients diabétiques de type 2, inadéquatement contrôlés avec la metformine en monothérapie à dose stable (≥ 1 500 mg par jour) (103). La durée de suivi était de 52 semaines. Ainsi, 858 patients étaient inclus. La dose de glipizide était ajustée tout au long de l'étude en fonction de la glycémie à jeun. Vingt-cinq pour cent des patients inclus étaient âgés de plus de 65 ans, dont 5 % ayant plus de 75 ans. Leur IMC moyen était de 31,4 kg/m<sup>2</sup>. La durée moyenne de leur diabète était de 5,5 ans, et le taux d'HbA1c de 7,7 % (niveau de preuve 1).

Une étude randomisée, contrôlée, en groupe parallèle, multicentrique et internationale était réalisée dans le but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la sitagliptine comparée au glimépiride chez les patients diabétiques de type 2, inadéquatement contrôlés avec la metformine en monothérapie (154). L'étude avait duré 30 semaines. Au total, 1 035 patients étaient inclus. Ces patients étaient âgés de 56 ans en moyenne, 55 % étaient de sexe

masculin, 57 % d'origine caucasienne et 21 % d'origine asiatique. Leur IMC était en moyenne de 30 kg/m<sup>2</sup>, leur taux d'HbA1c moyen de 7,5 %. La durée moyenne de leur diabète était de 6,7 ans. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité avec une marge de non-infériorité préétablie inférieure ou égale à 0,4 %. Dans cette étude, le calcul du nombre de sujets nécessaires *a priori* n'a pas été décrit. La puissance de l'étude est indéterminée (niveau de preuve 2).

Une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, multicentrique et internationale était conduite, dont l'objectif était de déterminer si la saxagliptine est efficace et non inférieure à la sitagliptine avec une marge de non-infériorité préétablie inférieure à 0,3 % (155). L'étude a duré 18 semaines. Le calcul du nombre de sujets nécessaires était bien décrit. Huit cent un patients étaient inclus avec un âge moyen de 58,4 ans. Environ 29 % de patients avaient plus de 65 ans. Leur IMC était de 31 kg/m<sup>2</sup> en moyenne, le taux d'HbA1c moyen à 7,7 %, la durée moyenne de leur diabète à 6,3 ans. La dose moyenne de la metformine à l'inclusion était de 1 828 mg par jour. La dose de la metformine était gardée stable pendant la durée de l'étude. Plus de 90 % des patients avaient bien terminé l'étude (niveau de preuve 1).



Études (ERC)  Bithérapie	Comparaison	Variation HbA1c Différence (± écart- type) [IC 95 %] p	Glycémie à jeun Variation ou Différence  p	Variation Poids différence (kg) [IC 95 %] p	Hypoglycémie  Proportion de patient (%) ou nombre de cas	Autres effets indésirables (EI)
Garber <i>et al.</i> , 2008 (144)	Vildagliptine 50 mg + glimépiride vs Placebo + glimépiride	Différence moyenne ajustée : -0,64 % (± 0,13 %) p < 0,001 association plus efficace	<u>Différence</u> : -0,5 mmol/l p = 0,118 (NS)	-0,1 kg vs -0,4 kg p = 0,409	Proportion de patients (vilda 50 mg vs vilda 100 mg vs placebo) : 1,2 % vs 3,6 % vs 0,6 %  1 cas d'hypoglycémie sévère dans le groupe placebo	EI les plus fréquents (vilda 50 mg vs vilda 100 mg vs placebo) : <u>Asthénie</u> : 8,2 % vs 5,9 % vs 2,3 % <u>Rhinopharyngite</u> : 4,7 % vs 5,9 % vs 2,3 % <u>Infections des voies aériennes supérieures</u> : 6,5 % vs 5,3 % vs 1,7 %
	Vildagliptine 100 mg + glimépiride vs Placebo + glimépiride	Différence moyenne ajustée : -0,70 % (± 0,13 %) p < 0,001 association plus efficace	<u>Différence</u> : -0,6 mmol/l p = 0,056 (NS)	+1,3 kg vs -0,4 kg p < 0,001		
Kikuchi <i>et al.</i> , 2010 (146)	Vildagliptine + glimépiride vs placebo + glimépiride	-0,95 (± 0,08 %) p < 0,001 association plus efficace	<u>Variation</u> : -20,9 mg/dl vs 6,3 mg/dl  <u>Différence</u> : -27,2 mg/dl p < 0,001	+0,97 kg vs +0,06 kg différence 0,91 kg p < 0,001 cliniquement non significatif	2 % vs 1 % 6 événements vs 1  0 cas d'hypoglycémie sévère	pas de différence 59,8 % vs 57 %  EI les plus fréquents sous vildagliptine : faim, asthénie, tremblement, augmentation de phosphokinase sérique, hyperhidrose. 0 cas de pancréatite.



Études (ERC)	Comparaison	Variation HbA1c Différence (± écart- type) [IC 95 %] p	Glycémie à jeun Variation ou Différence  p	Variation Poids différence (kg) [IC 95 %] p	Hypoglycémie  Proportion de patient (%) ou nombre de cas	Autres effets indésirables (EI)
Bithérapie						
Chacra <i>et al.</i> , 2009 (147)	Saxagliptine 2,5 mg + glyburide (ou glibenclamide) 7,5 mgj en ouvert vs saxagliptine 5 mg + glyburide (ou glibenclamide) 7,5 mgj en ouvert vs placebo + glyburide titré (ou glibenclamide) 2,5 mgj en double aveugle et glyburide 7,5 mgj en ouvert	Différence moyenne ajustée  -0,54 % p < 0,001	-0,4 mmol/l	Différence moyenne ajustée  +0,7 kg (p = 0,02)	Proportion de patients avec hypoglycémie rapportée : 13,3 % vs 14,6 % vs 10,1 % p non disponible  hypoglycémie confirmée : 2,4 % vs 0,8 % vs 0,7 % p non disponible	proportions similaires dans les différents groupes
		-0,64 % p < 0,001	- 0,5 mmol/l	+0,8 kg (p = 0,012)		<u>affections dermato</u> : 8,9 % vs 4,7 % vs 4,9 % 0 cas de syndrome de Stevens-Johnson
		+0,08 % p < 0,001	+0,04 mmol/l	+0,3 kg		<u>œdèmes</u> : 2 cas sous saxagliptine vs 0 cas sous placebo 0 cas d'angio-œdème <u>troubles cardiaques</u> : 2 % vs 4 % vs 3,7 % <u>rhinopharyngites</u> : 5,6 % vs 5,9 % vs 6,7 % <u>infections respiratoires</u> : 4,4 % vs 6,3 % vs 6,7 % <u>infections urinaires</u> : 5,2 % vs 10,7 % vs 8,2 %

Études (ERC) Bithérapie	Comparaison	Variation HbA1c Différence (± écart- type) [IC 95 %] p	Glycémie à jeun Variation ou Différence  p	Variation Poids différence (kg) [IC 95 %] p	Hypoglycémie  Proportion de patient (%) ou nombre de cas	Autres effets indésirables (EI)
Chacra <i>et al.</i> (148)	Saxagliptine 2,5 mg + glyburide (ou glibenclamide) 7,5 mgj en ouvert vs placebo + glyburide titré (ou glibenclamide) 2,5 mgj en double aveugle et glyburide 7,5 mgj en ouvert	-0,59 % (0,14) [-0,86 ; -0,31]	-3,0 mmol/l (6,6) [-15,8 ; 9,9]	Différence moyenne ajustée par rapport à la valeur en début de traitement  Saxa 2,5 mg + glyburide : +0,8 kg [0,5 ; 1,1]	Saxa 2,5 mg + glyburide vs saxa 5 mg +glyburide vs placebo+ glyburide titré  Proportion de patients avec hypoglycémie rapportée : 24,2 % vs 22,9 % vs 20,6 %  Hypoglycémie confirmée : 5,2 % vs 3,2 % vs 3,4 %	saxa 2,5 mg + glyburide vs saxa 5 mg +glyburide vs placebo+ glyburide titré  <u>EI cardio-vasculaires :</u> 2,0 % vs 0,8 % vs 2,6 %  <u>affections dermato :</u> 11,3 % vs 9,5 % vs 7,9 % 0 cas de syndrome de Stevens-Johnson  <u>infections urinaires :</u> 13,3 % vs 16,6 % vs 12,0 %  <u>rhinopharyngites :</u> 8,5 % vs 10,3 % vs 10,9 %  <u>Céphalées :</u> 9,3 % vs 9,9 % vs 8,6 %  <u>infections respiratoires :</u> 6,9 % vs 9,5 % vs 9,4 %

Études (ERC)	Comparaison	Variation HbA1c Différence (± écart- type) [IC 95 %] p	Glycémie à jeun Variation ou Différence  p	Variation Poids différence (kg) [IC 95 %] p	Hypoglycémie  Proportion de patient (%) ou nombre de cas	Autres effets indésirables (EI)
Bithérapie						
	Saxagliptine 5 mg + glyburide (ou glibenclamide) 7,5 mgj en ouvert vs placebo + glyburide titré (ou glibenclamide) 2,5 mgj en double aveugle et glyburide 7,5 mgj en ouvert	-0,67 % (0,14) [-0,94 ; -0,39]	3,7 mmol/l (6,6) [-9,3 ; 16,6]	Différence moyenne ajustée par rapport à la valeur en début de traitement :  Saxa 5 mg + Glyburide : +1 kg [0,7 ; 1,3]  Placebo + Glyburide +0,3 kg [0,0 ; 0,6]		
Goodman <i>et al.</i> , 2009 (149)	Vildagliptine 100 mg le matin vs placebo  + metformine ≥ 1 500 mg/jour	-0,66 % vs 0,17 % -0,83 % p < 0,001 association plus efficace	<u>Variation</u> : -1,02 mmol/l vs 0,08 mmol/l  p < 0,001	Groupe vildagliptine (matin ou soir) vs groupe placebo +0,06 kg vs -	1 cas d'hypoglycémie dans chaque groupe vildagliptine vs 0 cas sous placebo  0 cas d'hypoglycémie sévère	Incidences similaires  30,4 % (matin) vs 39 % (soir) vs 34,4 % (placebo) EI les plus fréquents : (vilda matin) vs (vilda soir) vs (placebo) <u>Vertiges</u> :

Études (ERC) Bithérapie	Comparaison	Variation HbA1c Différence (± écart- type) [IC 95 %] p	Glycémie à jeun Variation ou Différence  p	Variation Poids différence (kg) [IC 95 %] p	Hypoglycémie  Proportion de patient (%) ou nombre de cas	Autres effets indésirables (EI)
	Vildagliptine 100 mg le soir vs placebo  + metformine ≥ 1 500 mg/jour	-0,53 % vs 0,17 % -0,70 % p < 0,001 association plus efficace	<u>Variation :</u> -1,21 mmol/l vs 0,08 mmol/l  p < 0,001	0,69 kg p = 0,017  différence moyenne ajustée entre vildagliptine matin vs vildagliptine soir -0,19 kg vs + 0,32 kg (IC 95 % et p non disponible)		1,6 % vs 4,1 % vs 0,8 % <u>Rhinopharyngites :</u> 1,6 % vs 2,4 % vs 2,5 % <u>Bronchites :</u> 0,8 % vs 1,6 % vs 2,5 % <u>Infections respiratoires :</u> 0 % vs 0,8 % vs 3,3 % <u>Diarrhées :</u> 2,4 % vs 0,8 % vs 4,9 % 1 cas d'EIG lié au vildagliptine : syncope
Ferrannini et al., 2009 (150)	Vildagliptine (100 mg/jour)+ metformine vs glimépiride (≤ 6mg/jour) + metformine.	-0,44 % vs -0,53 % [0,02 % ; 0,16 %] Non-infériorité établie (marge de non- infériorité prédéfinie : 0,3 %)	<u>Variation :</u> -1,01 mmol/l vs -1,14 mmol/l	-0,23 kg vs +1,56 kg -1,79 kg p < 0,001	1,7 % vs 16,2 % Hypoglycémie confirmée : 39 cas vs 544 cas p < 0,01  Hypoglycémie sévère 0 cas vs 10 cas p < 0,01	74,5 % vs 81,1 % Pas de différence  <u>EI les plus fréquents</u> (> 5 % dans chaque groupe) : rhinopharyngite, céphalée, vertiges, grippe, diarrhée, fatigue, mal de dos, hypoglycémie <u>Événements cardio- vasculaires confirmés :</u> 0,9 % vs 1,6 %

Études (ERC)	Comparaison	Variation HbA1c Différence (± écart- type) [IC 95 %] p	Glycémie à jeun Variation ou Différence  p	Variation Poids différence (kg) [IC 95 %] p	Hypoglycémie  Proportion de patient (%) ou nombre de cas	Autres effets indésirables (EI)
Bithérapie						
Filozof et Gautier, 2010 (151)	Vildagliptine 50 mg 2/j + metformine 1 500 mg/j vs gliclazide entre 80 et 320 mg/j + metformine 1 500 mg/j	-0,81 % vs -0,85 %  [-0,11 % ; 0,20 %] Vildagliptine non inférieure à gliclazide (marge de non- infériorité fixée a priori < 0,4 %)	<u>Variation :</u> -1,52 mmol/l vs -1,31 mmol/l p = 0,257  <u>Différence :</u> 0,21 mmol/l [-0,16 ; 0,58]	+0,08 kg vs +1,36 kg p < 0,001	Nombre total des événements pas élevé dans les 2 groupes, mais 2 fois plus avec gliclazide (6 cas vs 11 cas)	61,8 % vs 61,3 % Incidence globale similaire  <u>EI le plus fréquent sous vildagliptine :</u> Rhinopharyngite <u>EI les plus fréquents sous gliclazide :</u> céphalées, douleur, asthénie, bronchite, fatigue, tremblement, hyperhydrose <u>EI cardio-vasculaires :</u> 1,4 % vs 2,4 %
DeFronzo et al., 2009 (152)	Saxagliptine 2,5 mg + met vs placebo + met	-0,73 % [-0,92 ; -0,53] p < 0,0001	<u>Différence :</u> -15,6 mg/dl [-22,5 ; -8,5]	Aucune donnée	Proportion patient (groupe saxagliptine vs placebo) :  Hypoglycémie rapportée 5,7 % vs 5 %  Hypoglycémie confirmée 0,5 % vs 0,6 %	Pourcentage de patients ayant eu au moins un EI (groupe saxagliptine vs placebo) : 74,3 % vs 64,8 %  EI les plus fréquents : <u>Rhinopharyngite :</u> 8,7 % vs 7,8 % <u>Céphalées :</u> 8 % vs 7,3 % <u>Diarrhée :</u> 7,1 % vs 11,2 % <u>Infections voies aériennes supérieures :</u> 6,6 % vs 5 % <u>Infections urinaires :</u> 5,1 % vs 4,5 %
	Saxagliptine 5 mg + met vs placebo + met	-0,83 % [-1,02 ; -0,63] p < 0,0001	<u>Différence :</u> -23,3 mg/dl [-30,3 ; -16,3]			
	Saxagliptine 10 mg + met vs placebo + met	-0,72 % [-0,91 ; -0,52] p < 0,0001	<u>Différence :</u> -21,7 mg/dl [-28,8 ; -14,7]			



Études (ERC)	Comparaison	Variation HbA1c Différence (± écart- type) [IC 95 %] p	Glycémie à jeun Variation ou Différence  p	Variation Poids différence (kg) [IC 95 %] p	Hypoglycémie  Proportion de patient (%) ou nombre de cas	Autres effets indésirables (EI)
Bithérapie						
Jadzinsky <i>et al.</i> , 2009 (153)	Saxagliptine 5 mg + metformine vs Saxagliptine 10 mg + metformine vs Saxagliptine 10 mg vs metformine	-2,5 % vs -2,5 % vs - 1,7 % vs -2 % p < 0,0001 (association vs traitement en monothérapie)	<u>Variation :</u> -60 mg/dl vs -62 mg/dl vs -31 mg/dl vs -47 mg/dl  <u>Différence :</u> Saxa 5 mg +met vs saxa 10 mg : p < 0,0001  Saxa 5 mg +met vs met p = 0,0002  Saxa 10 mg + met vs saxa 10 mg et vs met p < 0,0001	-1,8 kg vs -1,4 kg vs -1,1 kg vs -1,6 kg	Incidence similaire  hypoglycémie rapportée 3,4 % vs 5 % vs 1,5 % vs 4 %  Hypoglycémie confirmée 0 % vs 0,6 % vs 0 % vs 0,3 %	Proportion des patients ayant eu un EI similaire  EI les plus fréquents : <u>Rhinopharyngite :</u> 6,9 % vs 2,5 % vs 4,2 % vs 4 % <u>Céphalées :</u> 7,5 % vs 9,9 % vs 6,3 % vs 5,2 % <u>Diarrhée :</u> 6,9 % vs 9,6 % vs 3 % vs 7,3 % <u>Affections dermato :</u> 3,4 % vs 4,3 % vs 4,2 % vs 2,7 % <u>Pathologies cardiaques :</u> 2,2 % vs 2,5 % vs 3 % vs 4,9 %
Göke <i>et al.</i> , 2010 (103)	Saxagliptine 5mg/j + metformine à dose stable vs glipizide 5 à 20mg/j + metformine à dose stable	0,06 % [-0,05 % ; 0,16]  Non-infériorité établie (marge < 0,4 %)	<u>Variation :</u> -9 mg/dl vs -16 mg/dl  <u>Différence :</u> 6 mg/dl [1,7 ; 1,3]	-1,1 kg vs +1,1 kg  -2,2 kg [-2,7 ; -1,7] p < 0,0001	Proportion patient > 1 épisode 3 % vs 36,3 % (19 événements vs 750) différence -33,2 % [-38,1 ; -28,5] p < 0,0001  <i>Hypoglycémie modérée :</i> 1 patient vs 62 patients <i>Hypoglycémie sévère :</i> 0 cas vs 7 cas	EI les plus fréquents : <u>Rhinopharyngite :</u> 9,6 % vs 8,6 % <u>Diarrhée :</u> 5,1 % vs 3,7 %  EI cardio-vasculaire similaire dans les 2 groupes  0 cas de pancréatite vs 1 cas

Études (ERC) Bithérapie	Comparaison	Variation HbA1c Différence (± écart- type) [IC 95 %] p	Glycémie à jeun Variation ou Différence  p	Variation Poids différence (kg) [IC 95 %] p	Hypoglycémie  Proportion de patient (%) ou nombre de cas	Autres effets indésirables (EI)
Arechavaleta <i>et al.</i> , 2010 (154)	Sitagliptine 100 mg/j + metformine 1 500 mg/j vs Glimepiride 1 à 6 mg/j maxi + metformine 1 500 mg/j	0,07 % [-0,003 ; 0,16] NS non-infériorité établie	0,2 mmol/l [-0,1 ; 0,4] NS	-0,8 kg vs +1,2 kg -2 kg  p < 0,001	Proportion hypoglycémie globale : Différence : -15,0 % [-19,3 ; -10,9] plus d'hypoglycémie avec glimepiride  Hypoglycémie confirmée HR 0,069 [0,030 ; 0,156] p < 0,001 moins de risque avec sitagliptine  Hypoglycémie sévère HR 0,1444 [0,028 ; 0,733] p = 0,02 moins de risque avec sitagliptine	Différence : -8,9 % [-14,9 ; -2,8] plus d'EI avec glimepiride  Arrêt prématuré de l'étude suite aux EI Différence : 1,6 % [0,3 ; 3,3 %] plus d'arrêt des patients sous sitagliptine
Scheen <i>et al.</i> , 2010 (155)	Saxagliptine 5 mg/j + metformine 1 500- 3 000 mg/j vs Sitagliptine 100 mg/j + metformine 1 500- 3 000 mg/j	-0,52 % vs -0,62 % 0,09 % [-0,01 ; 0,20] Non-infériorité établie	-0,60 mmol/l vs -0,90 0,30 mmol/l [0,08 ; 0,53]	-0,4 kg vs -0,4 kg	3,2 % vs 2,8 %	47,1 % vs 47,2 %  EI les plus fréquents : <u>Grippe</u> : 5,7 % vs 5,8 % <u>Infections urinaires</u> : 5,7 % vs 5,3 % <u>Rhinopharyngite</u> : 4 % vs 4 % <u>Céphalées</u> : 2,7 % vs 2,3 % <u>Diarrhée</u> : 2,5 % vs 2,5 % <u>Infections voies respiratoires</u> : 2,2 % vs 1 %

Une analyse de sous-groupes de patients âgés de plus 65 ans inclus dans cinq études contrôlées, randomisées, en double aveugle, contre placebo et multicentriques était réalisée dans le but d’évaluer la sécurité et l’efficacité de la saxagliptine 5 mg une fois par jour (156). La durée des études était de 24 semaines. Les patients étaient sous traitement en monothérapie ou en association avec la metformine, le glyburide ou les thiazolidinediones. Au total, 279 patients atteints de diabète de type 2 inadéquatement contrôlés, âgés de plus de 65 ans, étaient inclus dont 23 patients âgés de plus de 75 ans. Les patients avaient en moyenne un IMC 29,2 kg/m<sup>2</sup>, un taux d’HbA1c de 8 %, une durée de diabète de 7,3 ans. Leur clairance de créatinine était de 80 ml/min. Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec précaution. Le nombre de patients âgés, inclus, est limité (sous-groupe de population des études). De plus, avec les critères d’inclusion et d’exclusion restrictifs de l’étude, ces patients étaient relativement en bon état général et ne correspondaient pas aux caractéristiques de la population réelle à qui les antidiabétiques sont prescrits.

Doucet <i>et al.</i> , 2011 (156) Bithérapie		Patients ≥ 65 ans  Saxagliptine 5 mg ± autres antidiabétiques vs placebo ± autres antidiabétiques	
Variation HbA1c Différence (%) [IC 95 %]		-0,73 % vs -0,17 % -0,55 % [-0,97 ; -0,14] en faveur de saxagliptine	
Glycémie à jeun Différence (mmol/l) [IC 95 %]		-0,33 mmol/l [-1,24 ; 0,58] NS	
Variation Poids (kg)		-0,4 kg vs -0,6 kg	
Hypoglycémie	<i>Hypoglycémie globale</i>	6,3 % vs 8,0 %	
	<i>Hypoglycémie confirmée</i>	0 cas vs 0,7 %	
Autres effets indésirables		69,7 % vs 79,6 %	
		Infections voies respiratoires : 4,2 % vs 7,3 % Infections urinaires : 5,6 % vs 5,8 % Rhinopharyngite : 4,9 % vs 7,3 % Grippe : 2,8 % vs 8,0 % Bronchite : 1,4 % vs 5,1 % Diarrhée : 4,2 % vs 7,3 % Douleurs dorsales : 7,7 % vs 4,4 % Céphalées : 3,5 % vs 6,6 % Vertiges : 2,8 % vs 7,3 % Toux : 2,1 % vs 8,0 %	

## ► Association des analogues de GLP-1 avec d'autres antidiabétiques

### Indications de l'AMM et avis de la transparence

L'exenatide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.

Le liraglutide (Victoza®) est indiqué en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à la dose maximale tolérée.

Dans l'avis de la Commission de la transparence du 2 décembre 2009, le liraglutide (Victoza®) a un rapport efficacité/effets indésirables en bithérapie important. La réduction du taux d'HbA1c est proche de la valeur habituellement constatée avec d'autres antidiabétiques. Cependant, les données de tolérance à long terme sont inconnues notamment en ce qui concerne les risques de pancréatite et les effets indésirables thyroïdiens. Le service médical rendu par Victoza® dans ses indications est important.

La Commission de la transparence considère que Victoza® apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie.

### Méta-analyse et revue systématique

Une revue de la littérature avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité des agonistes de GLP-1 (exenatide et liraglutide) comparés à l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 2, inadéquatement contrôlés par la metformine (157). Le critère de jugement principal était la variation de l'HbA1c. Huit études étaient incluses (2 études avec l'insuline BiAsp, 6 avec l'insuline glardine et 1 étude avec le liraglutide, 7 avec l'exenatide). La durée moyenne de ces études était de 30,2 semaines (minimum de 16 semaines et maximum de 52). Ces études étaient en ouvert, en groupe parallèle et incluant en moyenne 332 patients. Au total, 2 782 patients étaient inclus. Ils avaient en moyenne 57,4 ans, un IMC de 31,6 kg/m<sup>2</sup>, une durée de diabète de 8,9 ans, une valeur de l'HbA1c de 8,6 % et une glycémie à jeun de 10,4 mmol/l. La dose moyenne de l'insuline était de 37,6 UI/jour.

Wang <i>et al.</i> 2011 (157)	HbA1c Différence (%) [IC 95 %] p	Glycémie à jeun Différence (mmol/l) [IC 95 %] p	Poids Différence (kg) [IC 95 %] p	Hypoglycémie M-H OR*	Autres effets indésirables (EI) M-H OR*
Agonistes GLP-1 vs Insuline  (n = 8 études)	-0,14 % [-0,27 ; -0,02] p = 0,03 I <sup>2</sup> = 62 % (études hétérogènes)  En faveur de GLP-1	1,18 mmol/l [0,43 ; 1,93] p < 0,01 I <sup>2</sup> = 96 % (études hétérogènes)  En faveur de GLP-1	-4,40 kg [-5,23 ; -3,56] p < 0,01 I <sup>2</sup> = 89 % (études hétérogènes)  En faveur de GLP-1	<u>Hypoglycémie globale</u>  M-H OR* : 0,45 [0,27 ; 0,76] p<0,01 I <sup>2</sup> = 78 % (études hétérogènes)	M-H OR* : 15,00 [5,44 ; 41,35] p<0,01 I <sup>2</sup> = 93 % (études hétérogènes)  plus de risque avec GLP-1
Exenatide vs insuline  (n = 7 études)	-0,12 % [-0,30 ; 0,06] p = 0,03 I <sup>2</sup> = 69 % (études hétérogènes)  En faveur de GLP-1		-4,65 [-5,78 ; -3,52] I <sup>2</sup> = 91 % (études hétérogènes)  En faveur de GLP-1	moins de risque avec GLP-1  <u>Hypoglycémie sévère</u>  M-H OR* : 0,65 [0,29 ; 1,45] p = 0,29  (NS)	
Agonistes de GLP-1 vs Glargine  (n = 6 études)	-0,08 % [-0,19 ; 0,03] p = 0,14 p = 0,14 I <sup>2</sup> = 28 %  (NS)		-3,95 kg [-4,83 ; -3,07] p < 0,01 I <sup>2</sup> = 86 % (études hétérogènes)  En faveur de GLP-1		

\* M-H OR : Mantel-Haenszel odds ratio.



Essai contrôlé randomisé

Une étude a évalué la non-infériorité puis la supériorité du liraglutide sur la sitagliptine chez les patients diabétiques de type 2 non contrôlés par la metformine en monothérapie (158). Cette étude était réalisée en ouvert, mais l’analyse sur la population en intention de traiter et en per protocole était faite en aveugle pour limiter les biais. La durée de l’étude était de 26 semaines, et 665 patients étaient inclus. Ces patients avaient un âge moyen de 55 ans, un taux d’HbA1c moyen de 8,5 % et un IMC moyen de 32,5 kg/m<sup>2</sup> (niveau de preuve 2).

Pratley <i>et al.</i> , 2010 (158)  Bithérapie	liraglutide SC* 1,2 mg/jour vs sitagliptine per os 100 mg/jour	liraglutide SC 1,8 mg/jour vs sitagliptine per os 100 mg/jour
Variation HbA1c Différence (%) [IC 95 %]	-1,24 % vs -0,90 % -0,34 % [-0,51 ; -0,16] Réduction significative avec liraglutide	-1,50 % vs -0,90 % -0,60 % [-0,77 ; -0,43] Réduction significative avec liraglutide
Variation glycémie à jeun Différence (%) [IC 95 %]	-1,87 mmol/l vs -0,83 mmol/l -1,04 mmol/l [-1,43 ; -0,64] Réduction significative avec liraglutide	-2,14 mmol/l vs -0,83 mmol/l -1,31mmol/l [-1,70 ; -0,91] Réduction significative avec liraglutide
Variation poids Différence (kg) [IC 95 %]	-2,86 kg vs -0,96 kg -1,90 kg [-2,61 ; -1,18] Réduction significative avec liraglutide	-3,38 kg vs -0,96 kg -2,42 kg [-3,14 ; -1,70] Réduction significative avec liraglutide
Hypoglycémie	<i>Hypoglycémie modérée</i> même proportion les 3 groupes  <i>Hypoglycémie sévère</i> 1 cas sous liraglutide (dose non précisée)	
Autres effets indésirables (EI)	Nausée : proportion plus importante avec liraglutide EI et EIG pas très bien décrits	

\*SC : sous-cutanée.

EIG : effets indésirables graves.

Une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle et multicentrique était réalisée dans le but de comparer l'efficacité et la sécurité de l'association du liraglutide (à dose différente) avec le glimépiride (2 à 4 mg par jour) contre placebo ou comparé à la rosiglitazone (159). Il s'agissait d'une étude de supériorité (contre placebo) puis de non-infériorité (contre rosiglitazone, n = 232 patients). La rosiglitazone étant retirée du marché en France, nous ne considérerons que les résultats contre placebo. L'étude avait duré 26 semaines et 1 041 patients étaient inclus (y compris ceux sous rosiglitazone). Ils étaient âgés en moyenne de 56 ans, avaient un taux d'HbA1c moyen de 8,5 % et un IMC moyen de 30 kg/m<sup>2</sup>. La durée moyenne de leur diabète était de 6,5 ans (niveau de preuve 1).

Une étude a comparé la supériorité de l'association du liraglutide 0,6 mg, 1,2 mg et 1,8 mg, avec la metformine comparée à la metformine en monothérapie ou la non-infériorité par rapport à l'association de la metformine et des sulfamides hypoglycémiants (160). Au total, 1 091 patients étaient inclus, et la durée de l'étude était de 26 semaines. Les patients avaient un âge moyen de 57 ans, un IMC moyen de 31 kg/m<sup>2</sup>, la durée moyenne de leur diabète était de 7,5 ans et un taux d'HbA1c moyen de 8,4 %. Soixante-cinq pour cent des patients étaient sous deux antidiabétiques oraux à l'inclusion. Les analyses étaient faites en

intention de traiter. L'association de liraglutide avec la metformine était considérée comme supérieure à la metformine en monothérapie, si la différence entre les deux groupes était inférieure à 0 %. Par ailleurs, la marge de non-infériorité préétablie était inférieure à 0,4 %. La metformine était administrée à la dose de 3 000 mg par jour, le glimépiride à la dose de 4 mg par jour (niveau de preuve 1).

Une autre étude contrôlée, randomisée, en double aveugle et multicentrique a étudié la non-infériorité de l'association du liraglutide avec la metformine par rapport à l'association du glimépiride avec la metformine (161). Il s'agissait d'une étude réalisée sur une population asiatique (Chine, Corée du Sud et Inde). Neuf cent vingt-huit patients étaient inclus et suivis pendant 16 semaines. Ils avaient en moyenne 53,6 ans, un taux d'HbA1c moyen de 8,3 %, un IMC moyen de 25,5 kg/m<sup>2</sup> (population asiatique), et une durée moyenne de diabète de 7,8 ans. La metformine était administrée à une dose de 2 000 mg par jour, mais un ajustement jusqu'à 1 500 mg par jour était possible en cas d'effets indésirables (niveau de preuve 2).

Marre <i>et al.</i> , 2009 (159) Bithérapie	liraglutide 0,6 mg/j + glimépiride vs liraglutide placebo + glimépiride	liraglutide 1,2 mg/jour + glimépiride vs liraglutide placebo + glimépiride	liraglutide 1,8 mg/jour + glimépiride vs liraglutide placebo + glimépiride
HbA1c Différence (%) [IC 95 %]	-0,8 % [-1,1 ; -0,6] En faveur de liraglutide	-1,3 % [-1,5 ; -1,1] En faveur de liraglutide	-1,4 % [-1,6 ; -1,1] En faveur de liraglutide
Glycémie à jeun Différence (mmol/l) p	-1,7 mmol/l p < 0,0001 En faveur de liraglutide	-2,6 mmol/l p < 0,0001 En faveur de liraglutide	-2,6 mmol/l p < 0,0001 En faveur de liraglutide
Poids Différence (kg)	Pas de différence significative du poids (différence, IC 95 % et p non disponible)		
Hypoglycémie	<i>Hypoglycémie modérée</i> incidence plus élevée avec liraglutide 1,2 mg p = 0,048  <i>Hypoglycémie sévère</i> incidence plus élevée avec liraglutide 1,8 mg + glimépiride ajustement de dose de glimépiride		
Autres effets indésirables (EI)	EI fréquents avec liraglutide : gastro-intestinal dont nausée (10 % des patients sous liraglutide 1,2 mg)		

Nauck <i>et al.</i> , 2009 (160)  Bithérapie	liraglutide 0,6 mg/j + metformine vs placebo + metformine	liraglutide 1,2 mg/j + metformine vs placebo + metformine	liraglutide 1,8 mg/j + metformine vs placebo + metformine	Liraglutide 0,6 mg/j + metformine vs glimépiride + metformine	liraglutide 1,2 mg/j + metformine vs glimépiride + metformine	liraglutide 1,8 mg/j + glimépiride vs glimépiride + metformine
HbA1c Différence (%) [IC 95 %]	-0,8 % [-1,0 ; -0,6] en faveur de l'association	-1,1 % [-1,3 ; -0,9] en faveur de l'association	-1,1 % [-1,3 ; -0,9] en faveur de l'association	pas de données	0,0 % [-0,2 ; 0,2] non inferieure	-0,0 % [-0,2 ; 0,2 %] non inferieure
Glycémie à jeun Différence p	-1,1 mmol/l p < 0,0001 en faveur de l'association	-1,6 mmol/l p < 0,0001 en faveur de l'association	-1,7 mmol/l p < 0,0001 en faveur de l'association	-1,3 mmol/l IC 95 % non disponible Les auteurs ont conclu qu'il n'y pas de différence comparée au glimépiride		
Variation poids Différence (kg)	-1,8 kg vs -1,5 kg	-2,6 kg vs -1,5 kg	-2,8 kg vs -1,5 kg	-1,8 kg vs + 1 kg	-2,6 kg vs +1 kg	-2,8 kg vs +1 kg
Hypoglycémie	<i>Hypoglycémie mineure</i> (liraglutide vs glimépiride) 0,03 et 0,14 événements/patients-année sous liraglutide 1,2 et 1,8 mg vs 1,23 événements/patients-années sous glimépiride p < 0,001  <i>Hypoglycémie majeure</i> 0 cas					
Autres effets indésirables (EI)	EI les plus fréquents : nausée, vomissement et diarrhée Pancréatite aiguë : 1 cas sous liraglutide 1,2 mg et 1 cas sous glimépiride (chez des patients avec antécédents de pancréatite)					

Yang <i>et al.</i> , 2011 (161)	Bithérapie	
	liraglutide 1,2 mg/jour + metformine vs glimépiride (4 mg/j) + metformine	liraglutide 1,8 mg/jour + metformine vs glimépiride (4 mg/j) + metformine
HbA1c Différence (%) [IC 95 %]	+0,03 % [-0,14 ; 0,20] Association liraglutide +metformine non inférieure à l'association glimépiride + metformine	-0,06 % [-0,23 ; 0,11] Association liraglutide +metformine non inférieure à l'association glimépiride + metformine
Variation glycémie à jeun	-2,05 mmol/l vs -2,12 mmol/l vs -2,18 mmol/l Différence, IC 95 % et p non disponible Les auteurs ont conclu qu'il y a une variation comparable entre les groupes	
Variation poids Différence (kg)	-2,3 kg vs 0,1 kg p < 0,001	-2,4 kg vs +0,1 kg p < 0,001
Hypoglycémie	<i>Hypoglycémie mineure</i> 0 % et 1,7 % des patients sous liraglutide vs 19 % sous glimépiride (10 fois moins de risque avec liraglutide)  <i>Hypoglycémie sévère</i> 0 cas sous liraglutide vs 2 cas sous glimépiride	
Autres effets indésirables (EI)	EI les plus courants avec liraglutide : gastro-intestinaux diarrhée, nausée, vomissement surtout les 4 premières semaines	



Une étude a comparé l'efficacité et la sécurité du liraglutide avec le placebo en association avec les sulfamides hypoglycémiantes en monothérapie (glibenclamide, gliclazide, glimépiride) (162). Il s'agissait d'une étude randomisée, contre placebo, en double aveugle et multicentrique sur la population japonaise. Les différentes doses de la liraglutide administrées étaient de 0,6 mg et 0,9 mg/j suivant les prescriptions habituelles au Japon. Deux cent soixante-quatre patients étaient inclus. La durée de l'étude était de 24 semaines. Les patients avaient un âge moyen de 59,7 ans, la durée moyenne de leur diabète était de 10,3 ans, le taux d'HbA1c de 8,42 %, un IMC moyen de 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été décrit. La puissance de l'étude pour détecter une différence entre les groupes est donc indéterminée. De plus, le nombre total de patient par bras (n = 88) n'est pas très élevé. Cette étude a été prolongée de 28 semaines pour observer l'efficacité et sécurité à plus long terme (niveau de preuve 3).

Kaku <i>et al.</i> , 2010 (162) Bithérapie	Liraglutide 0,6 mg/jour +SU vs placebo +SU	Liraglutide 0,9 mg/jour +SU vs placebo +SU
HbA1c Différence (%) [IC 95 %] p	-1,00 % [-1,24 ; -0,75] en faveur de liraglutide	-1,27 % [-1,51 ; -1,02] en faveur de liraglutide
Glycémie à jeun	diminution significative (valeur de la différence non disponible) p<0,0001	
Variation poids p	+0,06 kg vs -1,12 kg p < 0,001	-0,37 kg vs -1,12 kg p < 0,001
Hypoglycémie	<i>Hypoglycémie mineure</i> 2,17 épisodes/patient/an (lirag 0,6) vs 1,96 épisodes/patient/an (lirag 0,9) vs 1,01 épisodes/patient/an (placebo)  <i>Hypoglycémie sévère</i> 0 cas	
Autres effets indésirables (EI)	similaire dans les 2 groupes liraglutide et placebo  EI les plus fréquents : rhinopharyngite, diarrhée et constipation	

Une étude randomisée, contrôlée, en ouvert, multicentrique et multinationale avait pour objectif d'évaluer le contrôle glycémique obtenu avec l'exenatide (agoniste de GLP-1), administrée 2 fois par jour, comparé à l'effet de glimépiride chez les patients atteints de diabète de type 2 inadéquatement contrôlés par la metformine seule (163). Au total, 1 029 patients étaient inclus dans cette étude avec 515 patients sous exenatide, et 514 sous glimépiride. La metformine était maintenue à dose fixe tout au long de l'étude (dose médiane de 2 000 mg). Les patients avaient en moyenne 56 ans, un IMC de 32,5 kg/m<sup>2</sup>, une durée de diabète de 5,6 ans et un HbA1c de 7,4 % (valeur de l'HbA1c en dessous de celle émise dans l'hypothèse et qui avait servi pour le calcul de la puissance). Soixante-neuf pour cent des patients sous exenatide et 75 % de ceux sous glimépiride étaient sous traitement antihypertenseurs.

Le critère de jugement principal était le délai d'apparition d'un événement : apparition d'un mauvais contrôle glycémique qui se traduit par une valeur de l'HbA1c > 9 % après 3 mois de traitement ou quand l'HbA1c > 7 % deux fois consécutive après 6 mois de traitement. Vingt-six pour cent des patientes sous exenatide et 24 % de ceux sous glimépiride ont terminé l'étude.

Gallwitz <i>et al.</i> 2012 (163)  Bithérapie	Exenatide (5 ou 10 ug 2x/j) + metformine vs Glimepiride (au début à 1 mg/j jusqu'à obtenir la dose maximale tolérée) + metformine	
Mauvais contrôle glycémique  temps médian HR [IC 95 %] p	180 semaines vs 142,1 semaines 0,748 [0,623 ; 0,899] p = 0,002 en faveur d'exenatide	
HbA1c Différence moyenne jusqu'à l'apparition de mauvais contrôle glycémique	-0,36 % [-0,43 ; -0,30] vs -0,21 % [-0,28 ; -0,14] p = 0,002 en faveur d'exenatide	
Variation poids p	-3,32 kg vs +1,15 kg p < 0,0001 moins de prise de poids avec exenatide	
IMC Différence moyenne après 3 ans de suivi [IC 95 %] p	-1,88 kg/m2 [-2,20 ; -1,57] p < 0,0001 en faveur d'exenatide	
Hypoglycémie globale	Ratio : 0,29 [0,22 ; 0,37] p < 0,0001	
Hypoglycémique symptomatique (glycémie<3,9 mmol/l)	20 % vs 47 % p < 0,0001	
Hypoglycémie nocturne	10 % vs 16 % p = 0,007	
Hypoglycémie sévère	< 1 % vs 0 % p = 0,319	
Autres effets indésirables (EI)	EI graves	14 % vs 13 %
	Nausée	29 % vs 2 %
	Rhinopharyngite	19 % vs 18 %
	Diarrhée	12 % vs 7 %
	Céphalées	11 % vs 9 %
	Grippe	11 % vs 7 %
	Douleur dorsale	10 % vs 11 %
	Vomissement	9 % vs 2 %
	Bronchite	7 % vs 6 %
	Arthralgie	4 % vs 8 %
	Pharyngite	5 % vs 4 %
	Dyspepsie	5 % vs 4 %
	1 cas de pancréatite dans chaque groupe 1 cas de cancer de la thyroïde dans groupe de glimépiride	

► Association des insulines avec d'autres antidiabétiques

Essai contrôlé randomisé

Une étude randomisée, contrôlée, multicentrique de 26 semaines était réalisée en Espagne, pour évaluer l'effet sur le poids de l'insuline détémir, comparé à celui de l'insuline NPH en association avec l'insuline aspart et/ou la metformine chez les patients en surpoids ou obèses atteints de diabète de type 2 (164). Au total, 277 patients étaient inclus. L'âge moyen de ces patients était de 62 ans, l'IMC de 31,5 kg/m<sup>2</sup>, le taux d'HbA1c moyen de 8,9 %, la glycémie à jeun de 10,8 mmol/l. La durée moyenne de leur diabète était de 16,2 ans, et plus de 50 % des patients étaient sous metformine à l'inclusion. Il s'agissait d'une étude en ouvert. Dans ce cas, la randomisation permet de limiter les biais. Dans cette étude, la randomisation était faite à l'aide d'enveloppes scellées placées dans chaque centre que les investigateurs ouvraient à chaque inclusion. Une randomisation centralisée aurait été plus adaptée (niveau de preuve 2).

Montanana <i>et al.</i> , 2008 (164) Bi ou trithérapie		Insuline détémir 1/j + insuline aspart 3/j ± metformine vs Insuline NPH + insuline aspart 3/j ± metformine
Variation de HbA1c Différence (%)		-1,1 % vs -1,0 % Pas de différence significative
Glycémie à jeun Différence (mmol/l)		-2,0 mmol/l vs -1,2 mmol/l Pas de différence significative
Variation du poids Différence (kg) [IC 95 %] p		+0,4 kg vs +1,9 kg 1,5 kg [0,8 ; 2,8] p < 0,0001
Hypoglycémie	Hypoglycémie globale	RR 0,62 en faveur de détémir p < 0,0001
	Hypoglycémie nocturne	RR 0,43 en faveur de détémir p < 0,0001
	Hypoglycémie sévère	0 cas vs 3 cas
Autres effets indésirables	EI global (%) (nombre d'événements)	46,4 % vs 30,8 % 91 vs 73
	EIG (%) (nombre d'événements)	3,2 % vs 2,7 % 6 vs 4

Une étude contrôlée, randomisée, en ouvert et multicentrique, avait pour objectif de comparer l'association d'une insuline basale et un analogue rapide de l'insuline avec l'association de l'insuline NPH et glibenclamide (165). Les patients sous metformine avaient arrêté de prendre cette molécule pendant l'étude. La durée de l'étude était de 24 semaines. Cent trente-cinq patients étaient inclus. Ces patients avaient en moyenne 57 ans, un IMC de 28 kg/m<sup>2</sup>, une durée moyenne de diabète de 9 ans et un taux d'HbA1c moyen assez élevé

de 9,6 %. Les patients étaient sous sulfamides hypoglycémiants durant 6,5 ans en moyenne. Les ajustements de dose d’insuline étaient faits suivant un algorithme en fonction du taux de glycémie à jeun et postprandiale. Le critère de jugement principal était la valeur de la glycémie postprandiale après le petit déjeuner et le dîner à la fin du traitement (niveau de preuve 2).

Milicevic <i>et al.</i> , 2009 (165)		(Insuline lispro 50 % + insuline basale lispro protamine 50 %) ou lispro mixte 50 administrée le matin + (insuline lispro 25 % + insuline basale lispro protamine 75 %) ou lispro mixte 25 administrée le soir vs insuline NPH 1/j + Glibenclamide 2/j
Bithérapie		
Variation glycémie postprandiale p		-1,90 mmol/l vs +1,56 mmol/l p = 0,0001
Variation HbA1c Différence p		-1,3 % vs -0,5 %  p = 0,01
Variation glycémie à jeun Différence p		-0,76 mmol/l vs -0,24 mmol/l  p = 0,417
Variation Poids Différence (kg)		+1,42 kg vs +1,20 kg p = 0,69
Hypoglycémie	<i>Hypoglycémie globale (épisodes/patients/30 jours)</i>	0,37 vs 0,09 p = 0,002
	<i>Hypoglycémie sévère</i>	2 cas vs 0 cas
Autres effets indésirables		Pas de différence significative (données non détaillées)

Une étude randomisée, contrôlée, multicentrique et en ouvert était réalisée au Japon et en Corée (166). Cette étude avait pour objectif d’évaluer l’efficacité et la sécurité de l’insuline glulisine, en association avec d’autres antidiabétiques oraux ou insuline glulisine en monothérapie comparée aux antidiabétiques oraux seuls chez les patients atteints de diabète de type 2 inadéquatement contrôlés sous sulfamides hypoglycémiants. L’étude avait duré 16 semaines. Au total, 393 patients étaient inclus. Les patients avaient 57,4 ans en moyenne, un IMC de 24,3 kg/m<sup>2</sup> (dont 39,5 % ayant un IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>), un taux d’HbA1c moyen de 9,02 %, un âge moyen au diagnostic de 47,3 ans. Ainsi, 76 % des patients étaient sous metformine et sulfamides hypoglycémiants contre 24 % sous sulfamides seules. L’extrapolation des résultats est difficile, car les critères d’exclusion dans cette étude sont trop restrictifs et ne sont pas représentatifs des caractéristiques des patients dans la vie réelle.

Kawamori <i>et al.</i> , 2009 (166)	Insuline glulisine 3/j + ADO* vs ADO* seuls	Insuline glulisine 3/j en monothérapie vs ADO* seuls
Bithérapie		
HbA1c Différence (%) p	-1,46 % p < 0,0001 association plus efficace	-0,64 % p < 0,0001 glulisine en monothérapie plus efficace
Variation Poids Différence (kg)	+1,91 kg vs +1,39 kg vs -0,47 kg	

Hypoglycémie	<i>Hypoglycémie symptomatique (proportion de patients : %)</i>	64,6 % vs 59,8 % vs 14,6 %
	<i>Incidence : (événements/ patients-années)</i>	11,9 vs 8,8 vs 1,7
	<i>Hypoglycémie nocturne</i>	Proportion similaire
	<i>Hypoglycémie sévère</i>	1 cas vs 0 cas vs 0 cas
Autres effets indésirables	<i>Sorties prématurées de l'étude pour EI</i>	1 cas vs 2 cas 0 cas
	<i>EIG</i>	6,9 % vs 2,4 % vs 3,1 %

\* ADO : antidiabétiques oraux.

Une étude était réalisée en Turquie dans le but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'insuline glargine en association avec le répaglinide ou avec l'acarbose chez les patients obèses atteints de diabète de type 2 (167). Il s'agissait d'une étude contrôlée, randomisée, monocentrique, en ouvert qui avait duré 13 semaines et qui avait inclus 40 patients. Les patients inclus avaient 54 ans en moyenne, un taux d'HbA1c de 11 % et un IMC de 30,5 kg/m². La puissance de l'étude pour détecter une différence entre les groupes de traitement est indéterminée, car le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été décrit et le nombre de sujet inclus faible (niveau de preuve 3).

Duran <i>et al.</i> , 2009 (167) Bithérapie		Insuline glargine 1/j + répaglinide 2 mg/j vs Insuline glargine 1/j + acarbose 100 mg 3x/j
Variation HbA1c Différence (%) p		-3,2 % vs -2,9 % Pas de différence significative p = 0,5930
Glycémie à jeun Différence (mmol/l) p		Pas de différence significative p = 0,8510
Variation Poids Différence (kg)		+2,9 kg vs +0,8 kg
Hypoglycémie	<i>Hypoglycémie globale (événements/ mois)</i>	0,68 vs 0,77
	<i>Hypoglycémie sévère</i>	2 cas vs 0 cas
Autres effets indésirables		Flatulence : 3 cas vs 12 cas Diarrhée : 0 cas vs 1 cas. Douleurs sur le site d'injection : 5 cas vs 4 cas

Une étude contrôlée, randomisée, en ouvert était réalisée pour comparer les effets de l'insuline analogue biphasique aspart BIAsp 70, BIAsp 50 et BIAsp 30 en association avec la metformine chez les patients atteints de diabète de type 2 (168). Les autres antidiabétiques oraux étaient arrêtés à l'inclusion. L'étude avait duré 36 semaines et 603 patients étaient inclus. L'hypothèse de l'étude était de montrer la non-infériorité de BIAsp 50 et 70 par rapport à BIAsp 30, et la supériorité de ces deux groupes BIAsp 50 et 70 si la non-infériorité



était établie. La marge de non-infériorité préétablie était inférieure à 0,4 %. Seuls les résultats des analyses de non-infériorité étaient rapportés par les auteurs (pas de résultats d’analyse de supériorité telle que précisée dans les hypothèses) (niveau de preuve 2).

Cucinotta <i>et al.</i> , 2009 (168) Bithérapie		BIAsp 30 + metformine vs BIAsp 50 + metformine	BIAsp 30 + metformine vs BIAsp 70 + metformine
HbA1c Différence (%) [IC 95 %] p		-0,31 % [-0,43 ; -0,18] p < 0,0001 BIAsp 50 non inférieure à BIAsp 30	-0,21 % [-0,33 ; -0,008] p = 0,0015 BIAsp 70 non inférieure à BIAsp 30
Variation Poids		+3,5 kg vs +4 kg	+3,5 kg vs +4 kg
Hypogly- cémie	Sévère	Proportion de patients : dans les 2 groupes : ≤ 1 %	Proportion de patients : ≤ 1 % vs 5,6 %
	Mineure nocturne RR [IC 95 %] p	0,848 [0,578 ; 1,243] p = 0,3979 (NS)	1,045 [0,720 ; 1,518] p = 0,8162 (NS)
Autres effets indésira- bles (EI)	EI (proportion patients)	51 % vs 55 %	51 % vs 53 %
	EIG (proportion patients)	9 % vs 7 %	9 % vs 11 %

Une étude monocentrique était réalisée pour comparer l’effet de l’insuline analogue biphasique aspart (BIAsp 30) à l’insuline biphasique d’origine humaine (BHI 30), associée à la metformine chez les patients obèses atteints de diabète de type 2 (169). L’étude avait duré 3 mois et 50 patients étaient inclus. Les sulfamides hypoglycémiantes étaient arrêtés à l’inclusion. Le calcul du nombre de sujets nécessaires pour détecter une différence entre les deux groupes de traitement n’a pas été décrit. La puissance de l’étude reste donc indéterminée (niveau de preuve 3).

Velojic-Golubovic <i>et al.</i> , 2009 (169) Bithérapie		Insuline biphasique aspart 30 (BIAsp 30) 2/j + metformine 2 000 mg/j vs l’insuline biphasique d’origine humaine (BHI 30) 2/j + metformine 2 000 mg/j
Variation HbA1c Différence (%) [IC 90 %] p		-2,5 % vs -1,18 % 1,3 % [1,02 ; 1,64 %] p < 0,05
Glycémie à jeun Différence (mmol/l) p		Pas de différence significative
Variation poids		+0,3 kg vs +1,2 kg
Hypoglycémie confirmée (glycémie ≤4mmol/l)	Hypoglycémie globale (Nombre de cas)	6 cas vs 14 cas
	Incidence (épisodes/ patients/année)	1,2 vs 1,9
	Hypoglycémie	

Velojic-Golubovic <i>et al.</i> , 2009 (169)		Insuline biphasique aspart 30 (BIAsp 30) 2/j + metformine 2 000 mg/j vs l'insuline biphasique d'origine humaine (BHI 30) 2/j + metformine 2 000 mg/j
Bithérapie		
	<i>nocturne (Nombre de cas)</i>	0 cas vs 4 cas
	<i>Hypoglycémie sévère (Nombre de cas)</i>	1 cas vs 4 cas
Autres effets indésirables		Pas de données

Une étude monocentrique était réalisée au Danemark, dans le but de tester l'hypothèse que l'insuline aspart 70/30 associée à la metformine est équivalente à l'insuline aspart 70/30 associée au repaglinide chez les patients diabétiques de type 2 non obèses inadéquatement contrôlés par les antidiabétiques oraux (170). Les 102 patients inclus étaient suivis pendant un an. Ils avaient un IMC moyen de 24,5 kg/m<sup>2</sup>, un taux d'HbA1c de 7,8 %. 80 % des patients étaient sous antidiabétiques oraux, 40 % sous insuline (niveau de preuve 1).

Lund <i>et al.</i> , 2009 (170)		Repaglinide 6 mg/j max + insuline aspart + placebo de metformine vs metformine 2 000 mg/j max + insuline aspart + placebo de repaglinide
Bithérapie		
HbA1c Différence (%) [IC 90 %] p		-0,18 % [-0,45 ; 0,08] p = 0,177
Variation Poids Différence (kg) [IC 90 %] p		+4,73 kg vs +2,22 kg -2,51 kg [-4,07 ; -0,95] p = 0,002
Hypoglycémie	<i>Hypoglycémie globale</i>	Pas de différence (mais nombre de sujets non calculé pour avoir une puissance suffisante pour analyser les risques d'hypoglycémie)
	<i>Hypoglycémie mineure</i>	RR 0,78 [0,53 ; 1,15] (NS)
	<i>Hypoglycémie symptomatique</i>	RR 0,77 [0,53 ; 1,14] (NS)
	<i>Hypoglycémie nocturne</i>	RR 0,88 [0,46 ; 1,69] (NS)
	<i>Hypoglycémie sévère</i>	0,1 à 0,2 épisodes/anRR 0,44 [0,13 ; 1,47] (NS)
Autres effets indésirables		0 cas d'acidose lactique

Une étude en ouvert, monocentrique était réalisée aux États-Unis pour comparer l'insuline glargine et l'insuline NPH chez les patients appartenant à une minorité ethnique, diabétiques de type 2, et inadéquatement contrôlés par la dose maximale tolérée d'antidiabétiques oraux (171). L'étude avait duré 26 semaines, et 85 patients étaient inclus. Ces patients avaient un âge de moyen de 52 ans, une durée de diabète moyenne de 8,7 ans, un IMC moyen de 31,6 kg/m<sup>2</sup> et un HbA1c moyen de 9,3 %. La dose des insulines était adaptée en fonction de

l'autocontrôle glycémique dans la journée. Le calcul du nombre de sujets nécessaires pour avoir une puissance suffisante était bien décrit. Toutefois, le nombre de patients sortis prématurément de l'étude était de 34 alors que le nombre de patients inclus a été de 85. Comme il s'agit d'une étude de non-infériorité, ce petit nombre de patients pourrait avoir un impact sur la puissance de l'étude (niveau de preuve 3).

Hsia, 2011 (171)  Bithérapie	NPH le soir ( <i>bed time</i> ) + ADO vs glargine le soir ( <i>bed time</i> ) + ADO vs glargine le matin + ADO
HbA1c	pas de différence significative entre NPH et glargine HbA1c moyenne de 7,8 % dans les 3 groupes Différence, IC 95 % et p non disponibles
Variation Poids Différence (kg)	-0,2 kg sous NPH vs +1,7 kg sous glargine Différence NS entre les 2 groupes de glargine Différence, IC 95 % et p non disponibles
Hypoglycémie (événements/patients- années)	19,2 sous NPH vs 13,4 sous glargine  0 cas d'hypoglycémie sévère
Autres effets indésirables	Pas de données

\* ADO antidiabétiques oraux.

Une étude randomisée, en ouvert et multicentrique, était réalisée dans le but de comparer l'insuline lispro mixte 75/25 et l'insuline glargine en association avec les antidiabétiques oraux chez les patients diabétiques de type 2, inadéquatement contrôlés (172). Au total, 2 091 patients étaient inclus. La durée de l'étude était de 24 semaines. Les patients inclus avaient un âge moyen de 57 ans, un IMC moyen de 32 kg/m<sup>2</sup>, une durée moyenne de diabète de 9,5 ans et un taux d'HbA1c de 9,1 %. Soixante-quatre pour cent des patients étaient sous metformine et sulfamides hypoglycémiants combinés. Les résultats rapportés ici sont ceux de cette phase initiale de 24 semaines, mais l'étude était prolongée de 2 ans pour évaluer si le contrôle glycémique obtenu serait maintenu après les 2 ans. La dose minimum de l'insuline lispro mixte 75/25 était de 10 unités deux fois par jour et celle de l'insuline glargine à 10 unités par jour minimum (niveau de preuve 2).

Buse <i>et al.</i> , 2009 (172)  Bithérapie	Lispro mixte 25/75 2 x/j +ADO* vs Glargine 1 x/j +ADO
Variation HbA1c p	-1,8 % vs -1,7 % p = 0,005 en faveur de lispro mixte 75/25
Variation glycémie à jeun p	134 ± 35 mg/dl vs 122 ± 33 mg/dl p < 0,001 en faveur de glargine
Variation Poids Différence (kg)	+3,6 kg vs +2,5 kg p < 0,001

Buse <i>et al.</i> , 2009 (172) Bithérapie	Lispro mixte 25/75 2 x/j +ADO* vs Glargine 1 x/j +ADO
Hypoglycémie (épisodes/patient- année)	<i>Hypoglycémie globale</i> 28 vs 23,1 p = 0,007  <i>Hypoglycémie nocturne</i> 8,9 vs 11,4 p = 0,009  <i>Hypoglycémie sévère</i> 0,1 vs 0,03 p = 0,167
Autres effets indésirables (EI)	Proportion de patients avec au moins un EI : 6,2 % vs 4,3 % p = 0,051  pas de différence pour les autres EI

\* ADO antidiabétiques oraux.

Une analyse post-hoc des patients de plus de 65 ans de l'étude DURABLE (étude randomisée contrôlée, multicentrique et internationale, en ouvert, comparant une insuline basale avec l'insuline lispro mixte 25) était réalisée dans le but de comparer l'efficacité et la sécurité à 24 semaines de lispro mixte 25 avec insuline glargine chez ce sous-groupe de patients (173). Les caractéristiques des 480 patients inclus étaient similaires dans les deux groupes, sauf sur la durée moyenne de leur diabète qui était de 12,9 ans sous lispro contre 11,3 ans sous glargine (p = 0,01). Les patients avaient un âge moyen de 69 ans (pas de précision sur les sujets âgés de plus de 75 ans), un IMC moyen de 30,5 kg/m<sup>2</sup> et un taux d'HbA1c moyen de 8,7 %. Soixante-cinq pour cent des patients étaient sous metformine et sulfamides hypoglycémiantes à l'inclusion. Une des limites de cette analyse post-hoc est l'absence des données sur les comorbidités et sur les traitements concomitants en dehors des hypoglycémiantes (niveau de preuve 4).

Wolffenbuttel <i>et al.</i> , 2009 (173) Bithérapie	Lispro mixte 25/75 + ADO* vs Glargine + ADO
Variation HbA1c p	-1,7 % vs -1,5 % p = 0,001 en faveur de lispro mixte 75/25
Variation glycémie à jeun p	-3,1 mmol/l vs -3,8 mmol/l p = 0,0004 en faveur de glargine
Variation Poids Différence (kg)	+3,6 kg vs 1, 8 kg
Hypoglycémie (épisodes/ patient-année)	<i>Hypoglycémie globale</i> 40,8 vs 31,1 p = 0,037  <i>Hypoglycémie nocturne</i> 14,1 vs 17,4 p = 0,141 (NS)  <i>Hypoglycémie sévère</i> 11 patients vs 2 patients
Autres effets indésirables	fréquence similaire 12 % vs 8,6 %

Wolffenbuttel <i>et al.</i> , 2009 (173) Bithérapie (EI)	Lispro mixte 25/75 + ADO* vs Glargine + ADO  p = 0,234
--	--

Une étude contrôlée, randomisée, en ouvert et multicentrique a comparé l'insuline lispro protamine en suspension (ILPS) et l'insuline glargine chez les patients diabétiques de type 2 inadéquatement contrôlés par deux antidiabétiques oraux au moins (174). Les patients ayant pris de l'acarbose, du miglitol, du pramlintide, de l'exenatide, du répaglinide ou du natéglinide dans les trois mois avant l'étude étaient exclus. La rosiglitazone était arrêtée, et la dose pioglitazone ajustée. La marge de non-infériorité préétablie (limite supérieure de l'IC 95 % de la différence de HbA1c entre les deux groupes) était inférieure à 0,4 %. Les caractéristiques des patients réellement inclus n'étaient pas décrites. De même, le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été décrit. La puissance de l'étude est donc indéterminée (niveau de preuve 3).

Strojek <i>et al.</i> , 2010 (174)  Bithérapie	Insuline lispro protamine en suspension (ILPS) + ADO* vs insuline glargine + ADO
Variation HbA1c [IC 95 %] p	-1,46 % vs -1,41 % [-0,21 ; 0,11] p = 0,55 Non-infériorité de ILPS par rapport à glargine établie
Glycémie à jeun	Pas de données
Variation Poids Différence (kg) [IC 95 %] p	<i>ILPS 1/j vs glargine :</i> -0,21 kg vs +1,07 kg p = 0,01  <i>ILPS 2/j vs glargine :</i> +2,05 kg vs +1,07 kg p = 0,01  [-0,61 ; 0,59] < marge de non-infériorité à 1,5 kg → non-infériorité établie
Hypoglycémie (épisodes/patient- année)	<i>Hypoglycémie globale</i> 0,11 vs 0,02 p = 0,10  <i>Hypoglycémie nocturne</i> plus importante avec ILPS (résultats non détaillés)  <i>Hypoglycémie sévère</i> 9 patients vs 2 patients p = 0,04
Autres effets indésirables (EI)	Pas de différence entre les 2 groupes (résultats non détaillés)  EI les plus fréquents : céphalée, rhinopharyngite, grippe et diarrhée  EIG** : 4 patients vs 10 patients

\* ADO antidiabétiques oraux.

\*\* EIG effets indésirables graves.



Une étude randomisée, contrôlée, en ouvert et multicentrique était réalisée pour comparer l’insuline lispro protamine en suspension (ILPS) et l’insuline détémir chez des patients diabétiques de type 2, inadéquatement contrôlés par au moins deux antidiabétiques oraux (175). Quatre cent quarante-deux patients étaient inclus dans l’étude qui avait duré 24 semaines. Les patients inclus avaient un âge moyen de 56 ans, un IMC moyen de 30 kg/m<sup>2</sup>, un taux d’HbA1c moyen de 8,8 % et une durée moyenne de diabète de 9 ans. Ainsi, 74 % des patients étaient sous l’association de metformine et sulfamides hypoglycémiants à l’inclusion. Un ajustement de dose d’insuline avec passage en deux injections par jour était autorisé en cours d’étude. La marge de non-infériorité préétablie était de 0,4 % (niveau de preuve 2).

Fogelfeld <i>et al.</i> , 2010 (175) Bithérapie	Insuline lispro protamine en suspension (ILPS) + ADO* vs insuline détémir + ADO
HbA1c Différence (%) [IC 95 %] p	-0,21 % [-0,39 ; -0,03] non-infériorité établie (marge de non-infériorité de 0,4 %)
Glycémie à jeun à 24 semaines	7 mmol/l vs 6,9 mmol/l (différence, IC 95 % et p non disponible)
Poids Différence (kg) [IC 95 %]	1,50 kg [0,93 ; 2,06] NS
Hypoglycémie (épisodes/patient- année)	<i>Hypoglycémie globale</i> 24,2 vs 16,2 p < 0,01  <i>Hypoglycémie nocturne</i> 6,3 vs 3,8 p < 0,001  <i>Hypoglycémie sévère</i> 5 patients vs 2 patients
Autres effets indésirables (EI)	EI les plus fréquents : Rhinopharyngite : 12 cas vs 9 cas Diarrhée : 6 cas vs 7 cas Infection des voies aériennes supérieures et céphalées

\* ADO antidiabétiques oraux.

Une étude randomisée, en ouvert et multicentrique, était réalisée pour comparer l’efficacité, la sécurité et l’effet sur la qualité de vie de l’insuline glargine avec une injection par jour contre l’insuline détémir deux fois par jour chez les patients diabétiques de type 2 inadéquatement contrôlés par les antidiabétiques y compris la metformine (176). Au total, 973 patients étaient inclus dans cette étude qui avait duré 24 semaines. Le critère de jugement primaire était la proportion en % des patients ayant atteint HbA1c moins de 7 % (< 7 %) sans présenter des signes d’hypoglycémie confirmée (glycémie < 3,1 mmol/l). La méthode pour déterminer la marge de non-infériorité préétablie à 0,3 % n’est pas très précise (niveau de preuve 2).

Swinnen <i>et al.</i> , 2010 (176) Bithérapie	Insuline glargine 1 x/j + ADO* vs insuline détémir 2 x/j + ADO
% des patients ayant atteint HbA1c < 7 % sans signes d'hypoglycémie confirmée	27,5 % vs 25,6 % 1,85 % [-3,78 ; 7,48] Non-infériorité ? (résultats pas très clairs, marge de non-infériorité à -7,68 %?)
Variation HbA1c p	-1,46 % vs -1,54 p = 0,149 NS
Glycémie à jeun à 24 semaines	Pas de données
Variation poids p	+1,4 kg vs +0,6 kg p < 0,001
Hypoglycémie (épisodes/patient-année)	Risque similaire dans les 2 groupes : 30 % de patients ayant eu une hypoglycémie symptomatique confirmée (glycémie > 3,1 mmol/l)

\* ADO antidiabétiques oraux.

Une étude randomisée, contrôlée, en groupe parallèle, en ouvert et multicentrique était réalisée pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'insuline glulisine avec ou sans antidiabétiques oraux chez les patients japonais et coréens diabétiques de type 2, inadéquatement contrôlés par les sulfamides hypoglycémiants (166). 393 patients étaient inclus dans cette étude qui avait duré 16 semaines. Les patients inclus avaient un âge moyen de 57 ans, un IMC moyen de 24 kg/m<sup>2</sup> (population asiatique), un taux d'HbA1c moyen de 9 % et une durée moyenne de diabète de 5,7 ans. Soixante-seize pour cent des patients étaient sous sulfamides hypoglycémiants et metformine. Les critères d'inclusion et d'exclusion de cette étude étaient trop restrictifs, l'extrapolation des résultats est très difficile car la population de l'étude est trop éloignée de celle des patients qu'on retrouve dans la vie réelle (niveau de preuve 2).

Kawamori <i>et al.</i> , 2009 (166) Bithérapie	Insuline glulisine en monothérapie vs ADO*	Insuline glulisine 3 x/j + ADO vs ADO
HbA1c différence moyenne ajustée p	-0,64 % p < 0,0001 en faveur de glulisine	-1,46 % p < 0,0001 en faveur de glulisine + ADO
Glycémie à jeun	Pas de données	
Variation poids	+1,39 kg vs -0,4 kg	+1,91 kg vs -0,4 kg

Kawamori <i>et al.</i> , 2009 (166)  Bithérapie	Insuline glulisine en monothérapie vs ADO*	Insuline glulisine 3 x/j + ADO vs ADO
Hypoglycémie	<i>Nombre événements par patient par an :</i> 8,8 vs 1,7  <i>Hypoglycémie symptomatique :</i> 59,8 % sous GLU** seule  <i>Hypoglycémie nocturne :</i> Même tendance	<i>Nombre événements par patient par an :</i> 11,9 vs 1,7  <i>Hypoglycémie symptomatique :</i> 64,6 % sous GLU + ADO  <i>Hypoglycémie nocturne :</i> Même tendance  <i>Hypoglycémie sévère :</i> 1 cas sous GLU + ADO
Autres effets indésirables non graves (EI) et graves (EIG)  GLU seule vs GLU + ADO vs ADO seule	Type et fréquence EI similaire dans les différents groupes  Proportions globales avec au moins 1 EI : 62,2 % vs 61,5 % vs 62,3 %  Rétinopathie diabétique possible en relation avec glulisine (pas de détails)  EIG : 2,4 % vs 6,9 % vs 3,1 %	

\* ADO antidiabétiques oraux.

\*\* GLU : insuline glulisine.

Une étude randomisée, contrôlée, en ouvert, multicentrique et multinationale avait pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité de l'insuline glargine et la sitagliptine (177). Au total, 480 patients étaient inclus dans cette étude. Ces patients avaient en moyenne 53,6 ans, un IMC moyen de 31,1 kg/m<sup>2</sup>, une durée moyenne de diabète de 4,5 ans et un taux d'HbA1c de 8,5 % en moyenne. Les patients étaient sous antidiabétiques oraux depuis en moyenne 2,9 ans. La dose moyenne de metformine était de 1 843 mg par jour. Ainsi, 86 % des patients avaient d'autres traitements concomitants (autres que les antidiabétiques). Le critère de jugement principal était la variation de l'HbA1c entre le début de l'étude et après 6 mois de traitement. La sitagliptine était administrée à la dose fixe de 100 mg par jour. L'insuline glargine était débutée à la dose de 0,2 U/kg, puis augmentée progressivement jusqu'à obtention d'une glycémie à jeun de 4 à 5,5 mmol/l. Cette étude a des limites : étude de courte durée qui ne permet pas de connaître les effets à long terme ; étude en ouvert avec patients sous insuline qui nécessitent un suivi important, ceci peut biaiser les résultats obtenus. Par ailleurs, il n'y a pas de groupe placebo.

Aschner <i>et al.</i> , 2012 (177)  Bithérapie	Insuline glargine + Metformine vs Sitagliptine 100 mg/j + Metformine
<b>Différence moyenne ajustée HbA1c (%) [IC 95 %] p</b>	-0,59 % [-0,77 ; -0,42] p < 0,0001 en faveur de l'insuline glargine
<b>Différence moyenne</b>	-2,3 mmol/l

Aschner <i>et al.</i> , 2012 (177)	Insuline glargine + Metformine vs Sitagliptine 100 mg/j + Metformine	
Bithérapie		
ajustée Glycémie à jeun (mmol/l) [IC 95 %] p	[-2,6 ; -2,0] p < 0,0001 en faveur de l'insuline glargine	
Variation poids (kg) Différence moyenne ajustée [IC 95 %] p	+0,44 kg vs -1,08 kg 1,51 kg [0,93 ; 2,09] p < 0,0001 augmentation de poids avec glargine	
Hypoglycémie (épisodes/ patient-année) Ratio [IC 95 %] p	Hypoglycémie symptomatique	8,45 [5,55 ; 12,87] p < 0,0001
	Hypoglycémie symptomatique avec glycémie > = 3,9 mmol/l	8,24 [5,07 ; 13,40] p < 0,0001
	Hypoglycémie symptomatique nocturne	12,41 [5,43 ; 28,35] p < 0,0001
	Hypoglycémie symptomatique sévère	3,40 [0,35 ; 32,72] p = 0,29
Autres effets indésirables (EI tous confondus) Proportion de patients (%)	6 % vs 3 %	

Une étude multicentrique et multinationale était réalisée, dans le but d'étudier l'hypothèse que la normalisation de la glycémie à jeun en administrant très tôt de l'insuline basale chez les patients diabétiques réduirait l'incidence des événements cardio-vasculaires (178). Au total, 12 537 sujets étaient inclus. Les patients avaient soit une glycémie à jeun anormale, soit une intolérance au glucose (environ 11,5 %), soit un diabète de type 2 récent (environ 6 %), et présentaient des facteurs de risques cardio-vasculaires. Ces patients étaient randomisés pour recevoir soit de l'insuline glargine, soit la prise en charge habituelle. Ils avaient en moyenne 63,5 ans. À l'inclusion, environ 59 % avaient déjà eu un événement cardio-vasculaire antérieur, 79,4 % une HTA, 12,3 % étaient des fumeurs. Environ 59 % étaient sous antidiabétiques oraux dont 27,5 % sous metformine et 29 % sous sulfamides hypoglycémiants. Vingt-trois pour cent des patients étaient sans aucun traitement antidiabétique. En moyenne, la durée de leur diabète était de 5,2 ans, la valeur de l'HbA1c de 6,4 %, l'IMC de 29,9 kg/m². La glycémie à jeun médiane était de 125 et 124 mg/dl respectivement. Concernant les facteurs de risques cardio-vasculaires, les deux groupes étaient comparables à l'inclusion. La durée médiane de suivi était de 6,2 ans.

Le critère de jugement principal était composé de deux critères composites : le décès d'origine cardio-vasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal ou l'AVC non fatal d'une part et l'ensemble de ces critères associé à la revascularisation cardiaque, carotidienne ou périphérique, et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque d'autre part.

Ainsi, 1 456 patients n'étaient pas de vrais diabétiques à la randomisation. La population de l'étude ne correspond pas à celle traitée sous insuline glargine dans les prises en charge habituelles. À la fin de l'étude, il n'y avait pas de différence significative d'incidence d'apparition d'événements cardio-vasculaires entre les deux groupes, et les auteurs ont conclu que la prise en charge habituelle ne devrait pas être changée.

ORIGIN, 2012 (178)	Insuline glargine vs Prise en charge habituelle OR* [IC 95 %] p
1 <sup>er</sup> critère composite (décès d'origine cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal)	1,02 [0,94 ; 1,11] p = 0,63 (NS)
2 <sup>nd</sup> critère composite (1 <sup>er</sup> critère composite avec revascularisation cardiaque, carotidienne ou périphérique, et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque)	1,04 [0,97 ; 1,11] p = 0,27 (NS)
Atteintes microvasculaires	0,97 [0,90 ; 1,05] p = 0,43 (NS)
Décès toute cause	0,98 [0,90 ; 1,08] p = 0,70 (NS)
Cancer	1,00 [0,88 ; 1,13] p = 0,97 (NS)
Décès liés au cancer	0,94 [0,77 ; 1,15] p = 0,52 (NS)

\* OR = Odds ratio.

(178)		Insuline glargine vs Prise en charge habituelle
Poids Médiane (interquartile)		+1,6 kg (-2,0 à 5,5) vs -0,5 kg (-4,3 à +3,2)
Hypoglycémie sévère	nombre total de patients	457 vs 134
	Patient ayant eu au moins 1 épisode (nombre/100 personne-année)	1,00 vs 0,31 p < 0,001
Hypoglycémie symptomatique confirmée (non sévère)	Patient ayant eu au moins 1 épisode (nombre/100 personne-année)	9,83 vs 2,68 p < 0,001
	Patient sans épisodes confirmés durant le suivi (%)	58,3 % vs 85,6 % p < 0,001
Hypoglycémie symptomatique non sévère toute confondue (confirmée ou non)	Patient ayant eu au moins 1 épisode (nombre/100 personne-année)	16,72 vs 5,16 p<0,001
	Patient sans épisodes durant le suivi (%)	42,9 % vs 74,8 % p < 0,001



2 Trithérapies

NICE	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Discuter les bénéfices et les risques d’une thérapie par insuline quand le contrôle de la glycémie reste ou devient inadéquat (<math>\geq 7,5\%</math> ou autre cible individuelle) avec d’autres mesures. Commencer la thérapie par insuline si la personne est d’accord.</li><li>▪ Pour une personne en bithérapie qui est nettement hyperglycémique, considérer l’instauration d’une thérapie par insuline, de préférence à l’ajout d’autres médicaments pour contrôler la glycémie à moins d’une justification forte pour ne pas le faire (travail, anxiété pour les injections, autres questions personnelles, question sociale/récréative liée à des hypoglycémies potentielles).</li><li>▪ Considérer l’ajout d’un analogue du GLP 1 (exenatide<sup>23</sup>) comme une troisième ligne à une première ligne de metformine et à une seconde ligne de sulfamide hypoglycémiant quand le contrôle glycémique reste ou devient inadéquat et si la personne à :<ul style="list-style-type: none"><li>• un IMC <math>\geq 35,0\text{ kg/m}^2</math> et des problèmes psychologiques spécifiques ou médicaux associés à un gain de poids ;</li><li>• un IMC <math>&lt; 35\text{ kg/m}^2</math>.</li></ul></li><li>▪ Continuer le traitement par un analogue du GLP1 si la personne a eu une réponse métabolique (une réduction d’au moins <math>1\%</math> point d’HbA1c et une perte de poids d’au moins <math>3\%</math> du poids initial).</li><li>▪ Discuter des potentiels bénéfices et des risques du traitement par un analogue du GLP1 avec le patient pour lui permettre de prendre une décision éclairée.</li><li>▪ Considère l’ajout de la sitagliptine comme 3<sup>e</sup> ligne à une 1<sup>re</sup> ligne de metformine et une 2<sup>e</sup> ligne de sulfamides hypoglycémiants, quand le contrôle glycémique reste ou devient inadéquat et l’insuline est inacceptable ou inappropriée.</li><li>▪ Continuer le traitement par un inhibiteur de la DPP4 si la personne a eu une réponse métabolique (une réduction d’au moins <math>0,5\%</math> point d’HbA1c en 6 mois).</li><li>▪ Discuter des potentiels bénéfices et des risques du traitement par un inhibiteur de la DPP4 avec le patient, pour lui permettre de prendre une décision éclairée.</li></ul>
SIGN	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Continuer la metformine et le sulfamide hypoglycémiant s’ils sont tolérés et ajouter un inhibiteur de la DPP4.</li><li>▪ Continuer la metformine et le sulfamide hypoglycémiant s’ils sont tolérés, ajouter l’insuline (injecter avant le coucher) :<ul style="list-style-type: none"><li>• s’il y a des symptômes osmotiques/hausse de l’HbA1c, la NPH est habituelle ;</li><li>• si les hypoglycémies sont une préoccupation, l’utilisation d’une insuline basale est une alternative ;</li><li>• ajouter une insuline prandiale avec le temps est requis.</li></ul></li><li>▪ Continuer la metformine et le sulfamide hypoglycémiant s’ils sont tolérés, ajouter un analogue du GLP1 :<ul style="list-style-type: none"><li>• si IMC <math>&gt; 30\text{ kg/m}^2</math> ;</li><li>• s’il y a une volonté de perdre du poids ;</li><li>• habituellement ancienneté du diabète <math>&lt; 10</math> ans.</li></ul></li><li>▪ Le traitement oral par metformine/sulfamides doit être continué quand est initié le traitement par insuline pour améliorer le contrôle glycémique.</li><li>▪ Une insuline NPH <i>bed time</i> 1 fois/jour peut être utilisée, quand l’insuline est ajoutée au traitement par metformine et/ou sulfamides. Un analogue de l’insuline basale peut être considéré si le risque hypoglycémique est une préoccupation.</li></ul>

<sup>23</sup> La recommandation du NICE 2009 a été réalisée avant l’Autorisation de la mise sur le marché du liraglutide (AMM de juin 2009).

2.1 Synthèse de l'argumentaire des recommandations sources retenues : SIGN 2010 et NICE 2008-2009

SIGN et NICE	Association trithérapie	HbA1c Différence [IC 95 %] p	Poids Différence [IC 95 %]	Hypoglycémie
Compa- raison des molécules en trithérapie	Sitagliptine + metformine + glimépiride vs placebo + metformine + glimépiride	-0,89 % [-1,10 ; -0,68] p < 0,001 en faveur de sitagliptine	1,1 kg [0,1 ; 1,4] (NS)	15,5 %, Pas de IC 95 % p < 0,001 risque augmenté avec sitagliptine
	L'exenatide 5 µg x 2/j + metformine + SU vs placebo + metformine + SU	-0,78 % p < 0,0001 en faveur de l'exenatide		Différence de 6,6 % (proportion patients) (pas de [IC 95 %] ni p)
	L'exenatide 10 µg x 2/j + metformine + SU vs placebo + metformine + SU	-1 % p < 0,0001 en faveur de l'exenatide	-0,7 kg p < 0,01 en faveur de l'exenatide	Différence de 15,2 % (proportion patients) (pas de IC 95 % ni p)
	L'exenatide 10 µg x 2/j+ metformine + SU vs insuline glargine + metformine + SU	0,017 % [-0,123 ; 0,157] (NS)		Similaire (hypoglycémie nocturne : différence -1,6 épisodes/patients/an [-2,3 ; -0,9])
	L'exenatide 10 µg x 2/j + metformine + SU vs insuline aspart + metformine + SU	-0,15 % [-0,32 ; 0,01] p = 0,067 (NS)		
	NPH + SU + metformine vs insuline monothérapie (2 ou plusieurs injections /jour)	Pas de différence significative		
	Liraglutide 1,8 mg/j + metformine + SU vs exenatide 10 µg x 2 /j + metformine + SU	-0,33 % [-0,47 ; -0,18] p < 0,0001 baisse plus importante de l'HbA1c avec le liraglutide	-0,38 kg [-0,99 ; 0,23] p = 0,22 NS	Pas de données

Il n'y a pas d'études disponibles évaluant les effets des inhibiteurs de DPP-4 en trithérapie associés à l'insuline.

2.2 Données nouvelles sur les associations de médicaments en trithérapie

2.2.1 Association de la metformine et des sulfamides hypoglycémiants avec d’autres antidiabétiques

Une revue systématique de la littérature avait pour objectif de comparer l’efficacité des antidiabétiques, quand ils sont associés à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants sur le contrôle glycémique et la variation du poids des patients atteints de diabète de type 2 (179). Dix-huit études étaient incluses dans cette revue. Ce sont des études contrôlées randomisées, d’une durée de 24 semaines au minimum.

Une méta-analyse directe était faite pour comparer les traitements en bithérapie. Mais comme aucune étude comparant les traitements en trithérapie n’a été identifiée, une méta-analyse en réseau était faite pour comparer ces traitements en trithérapie Cette revue systématique de la littérature avec méta-analyse a des limites. La durée de la plupart des études était courte (moins d’un an), et ne permettait pas d’évaluer les effet indésirables éventuels tels que les événements cardio-vasculaires ou le décès. La qualité des études incluses était variable, seules 5 études sur les 18 incluses étaient réalisées en double aveugle. La population incluse et les traitements des patients étaient hétérogènes. Enfin, la comparaison des traitements par méta-analyse en réseau n’est qu’une estimation, et ne remplace pas une comparaison directe.

Les auteurs ont conclu qu’il n’existait pas de différence d’efficacité entre les différentes classes quand ils sont utilisés en adjonction en trithérapie.

Méta-analyse en réseau comparant les antidiabétiques non insuliniques et les insulines sur l’efficacité (HbA1c)

Gross <i>et al.</i> , 2011 (179) HbA1c (%) [IC 95 %]	Placebo	Analogues GLP-1	Insuline	Inhibiteurs DPP-4
Analogues GLP-1	-1,01 [-1,38 ; -0,66]			
Insuline	-1,08 [-1,41 ; -0,77]	-0,07 [-0,41 ; 0,25] NS		
Inhibiteurs DPP-4	-0,94 [-1,58 ; -0,36]	0,07 [-0,6 ; 0,67] NS	0,14 [-0,51 ; 0,77] NS	
Acarbose	-0,70 [-1,33 ; -0,08]	0,31 [-0,4 ; 1,03] NS	0,38 [-0,28 ; 1,06] NS	0,24 [-0,56 ; 1,13] NS

Méta-analyse en réseau comparant les antidiabétiques non insuliniques et les insulines sur le changement de poids

Gross <i>et al.</i> , 2011 (179) Poids (kg) [IC 95 %]	Placebo	Analogues GLP-1	Insuline
Analogues GLP-1	-1,63 [-2,71 ; -0,60]		
Insuline	2,84 [1,76 ; 3,90]	4,47 [3,71 ; 5,26]	
Acarbose	-0,96 [-2,77 ; 0,73] NS	0,67 [-1,37 ; 2,63] NS	-3,79 [-5,91 ; -1,88]

2.2.2 Association des inhibiteurs de DPP-4 avec d'autres antidiabétiques

Indication AMM et avis de transparence

La sitagliptine est indiquée en trithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine. Le rapport efficacité/effets indésirables de JANUVIA est important. La réduction du taux d'HbA1c est proche de la valeur habituellement constatée avec d'autres antidiabétiques. Le service médical rendu par JANUVIA est important.

Dans l'avis du 24 juin 2009 de la Commission de la transparence, Xelevia® a, en trithérapie orale, en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, un service médical rendu important. Xelevia® n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en trithérapie orale, en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.

Essai contrôlé randomisé

Une étude avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la sitagliptine associée à l'insuline, et combinée ou non à la metformine chez un patient diabétique de type 2 (180). Il s'agissait d'une étude randomisée contre placebo, avec comme hypothèse la supériorité de la sitagliptine. Six cent quarante et un patients était inclus. L'étude avait duré 24 semaines. L'insuline et la metformine étaient maintenues à dose fixe tout au long de l'étude, sauf en cas d'hypoglycémie avec insuline. Dans ce cas, un ajustement de dose était autorisé. Les patients inclus avaient un âge moyen de 57,5 ans, un taux d'HbA1c entre 6,6 % et 12,1 %, 66 % des patients avaient un taux d'HbA1c inférieur à 9 % et une glycémie à jeun à 177 mg/dl ou 9,8 mmol/l. Ainsi, 74 % des patients étaient sous insuline + metformine. L'IMC moyen était de 31 kg/m². La durée moyenne de leur diabète était de 12,5 ans. Le calcul du nombre de sujets nécessaires pour montrer une supériorité du groupe sitagliptine sur le groupe placebo n'a pas été décrit. La puissance de l'étude est indéterminée (niveau de preuve 2).

Vilsboll <i>et al.</i> , 2010 (180)	sitagliptine 100 mg/j + insuline ≥ 15 UI/j ± metformine ≥ 1 500 mg/j vs placebo + insuline ≥ 15 UI/j ± metformine ≥ 1 500 mg/j
Bi ou Trithérapie	
HbA1c Différence (%) [IC 95 %]	<i>Différence globale avec ou sans metformine</i> -0,6 % [-0,7 ; -0,4] p < 0,001 en faveur du groupe sitagliptine  <i>Association avec metformine</i> -0,5 % [-0,7 ; -0,4 %] en faveur du groupe sitagliptine  <i>Association sans metformine</i> -0,7 % [-0,9 ; -0,4] en faveur du groupe sitagliptine
Glycémie à jeun Différence (mmol/l) [IC 95 %]	-15 mg/dl [-23,4 ; -6,5] en faveur du groupe sitagliptine
Variation Poids	+0,1 kg vs 0,1 kg
Hypoglycémie Proportion patients (%) nombre des épisodes	16 % vs 8 % 155 épisodes vs 76 p = 0,003
Autres effets indésirables (EI)	Proportion patients : 52,2 % vs 42,9 % EI les + fréquents : grippe, rhinopharyngite, infection urinaire, infection des voies



	aériennes supérieures, céphalées pas de différence entre les 2 groupes
--	---

2.2.3 Association des agonistes du GLP-1 avec d'autres antidiabétiques

Indications de l’AMM et avis de la Commission de la transparence

L'exenatide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. Le rapport efficacité/effets indésirables est important. Le service médical rendu par l'exenatide est important, et apporte une Amélioration du service médical rendu mineure (ASMR de niveau IV), dans la prise en charge du diabète de type 2 chez les patients traités par l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant et n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements.

Le liraglutide est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous ces bithérapies. Dans son avis du 2 décembre 2009, la Commission de la transparence indique que le rapport efficacité/effets indésirables en trithérapie est important. Le service médical rendu par le liraglutide dans ses indications est important. La Commission de la transparence considère que le liraglutide apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en trithérapie.

Revue systématique de la littérature et ECR

Une revue systématique de la littérature était faite dans le but d'évaluer l'efficacité et la sécurité des agonistes du GLP-1 comparés à l'insuline analogue de longue durée d'action chez les patients diabétiques de type 2, incomplètement contrôlés sous hypoglycémiants oraux (181). Les études incluses dans cette revue étaient contrôlées, randomisées, en groupe parallèle ou en *cross over*, comparant les agonistes du GLP-1 (exenatide, liraglutide, albiglutide, lixisenatide ou taspoglutide) à l'insuline analogue de longue durée d'action (insuline glargine ou détémir), en combinaison avec les hypoglycémiants oraux. Cinq études étaient incluses, toutes en ouvert. Les données de 11 autres études n'avaient pas pu être récupérées, car elles n'étaient pas terminées. Aucune étude sur la détémir n'était identifiée. Le critère de jugement principal de cette revue était la morbi-mortalité mais aucune étude évaluant la morbi-mortalité n'a été identifiée. Parmi les critères secondaires prédéfinis dans cette revue, il y avait l'évaluation de l'HbA1c à la fin du traitement, de la proportion des patients ayant atteint un HbA1c ≤ 7 %, de la glycémie à jeun, du poids, de la pression artérielle, de l'hypoglycémie ainsi que les effets indésirables. Les résultats rapportés sont ceux des méta-analyses sur les critères secondaires.

Revue systématique littérature  Li <i>et al.</i> , 2010 (181)	Agonistes du GLP-1 (exenatide, liraglutide) + ADO* vs insuline glargine + ADO
HbA1c Différence (%) [IC 95 %] (n = 1521)	-0,03 % [-0,13 ; 0,08] NS Test d'hétérogénéité : I <sup>2</sup> = 0 % résultats stables après les tests de sensibilité
Patients ayant atteint HbA1c ≤ 7 % RR	RR 1,11 [0,91 ; 1,35)



[IC 95 %] (n = 1 563)		Test d'hétérogénéité : I <sup>2</sup> = 82 % --> utilisation du modèle à effets aléatoires	
Patients ayant atteint glycémie à jeun < 5,6 mmol/l RR [IC 95 %] (n = 1 032)		RR 0,35 [0,25 ; 0,49] Dans 3 études, proportion plus importante avec le groupe glargine. Pas de données pour les 2 autres études	
Poids Différence (kg) [IC 95 %] p (n = 1 473)		-3,96 kg [-5,14 ; -2,77] p < 0,001 diminution significative du poids dans le groupe glargine	
Pression artérielle (PA) Différence [IC 95 %] p (n = 780)		-3,59 mmHg [-5,74 ; -1,43] p = 0,001 pour 2 études Diminution significative de la pression systolique avec exenatide	
Hypoglycémie	Hypoglycémie globale (n = 796)	RR 0,69 [0,42 ; 1,14] NS Résultats stables après test de sensibilité	
	Hypoglycémique nocturne (2 études)	Significativement plus important avec glargine	
Autres effets indésirables (EI) RR [IC 95 %] p (n = 1510)		incidence plus élevée avec les agonistes de GLP-1 par rapport à l'insuline glargine  RR 1,23 [1,09 ; 1,39] p < 0,001 Résultats stables après test de sensibilité.  Incidence des EI gastro-intestinaux plus élevés avec agonistes de GLP-1, p < 0,001  Pas de différence pour les autres EI, sauf pour syndrome grippal avec incidence augmentée avec glargine, p < 0,05	

\* ADO : antidiabétiques oraux.

Une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, avait pour objectif d'évaluer si les résultats retrouvés dans les pays occidentaux sur l'efficacité et la sécurité de l'exenatide sont similaires à ceux retrouvés dans les pays asiatiques (Chine, Inde, Corée et Taiwan) (182). Les patients étaient randomisés pour recevoir soit de l'exenatide 10 µg deux fois par jour, soit du placebo, associé à la metformine seule ou combinée aux sulfamides hypoglycémiants. Trois groupes de patients en fonction de leur IMC étaient constitués : normal, en surpoids et obèse. La durée de l'étude était de 16 semaines. Au total 472 patients étaient inclus. Ils avaient en moyenne 54 ans, une durée de diabète moyenne de 8 ans, un IMC de 26 kg/m<sup>2</sup> et un taux d'HbA1c moyen de 8,3 %. Dix-neuf pour cent des patients étaient sous metformine à l'inclusion, environ 80 % sous metformine et sulfamides hypoglycémiants. Les analyses étaient stratifiées sur les centres et le traitement concomitant (niveau de preuve 2).

Gao <i>et al.</i> , 2009 (182)  Trithérapie		Exenatide + metformine ou exenatide + metformine + sulfamides hypoglycémiants vs Placebo + metformine ou placebo + metformine + sulfamides hypoglycémiants
Variation HbA1c Différence ( %) [IC 95 %]		-1,2 % vs -0,4 % -0,9 [-1,0 ; -0,7] En faveur du groupe exenatide résultat confirmé par analyse en per- protocole
Variation Glycémie à jeun Différence (mmol/l) [IC 95 %]		-1,3 mmol/l vs -0,2 mmol/l -1,1 [-1,5 ; -0,7] En faveur du groupe exenatide
Variation Poids Différence (kg) [IC 95 %]		-1,2 kg vs -0,1 kg -1 kg [-1,4 ; -0,6] Perte de poids plus importante avec le groupe exenatide
Hypoglycémie	Proportion des patients (%)	35,5 % vs 9,1 % p < 0,001
	<i>Hypoglycémie symptomatique</i> (événements/ patients-année)	4,4 vs 0,5
	<i>Hypoglycémie sévère</i> (nombre de cas)	2 cas vs 1 cas
	<i>Hypoglycémie</i> (événements/ patients-année) exenatide + met seule vs placebo	1,8 vs 0,22
	exenatide + met + SU vs placebo	4,7 vs 0,54
Autres effets indésirables (%)	Nausée	25,2 % vs 0,9 %
	Vomissement	15,8 % vs 0,0 %
	Rhinopharyngite	7,3 % vs 5,2 %
	Vertiges	6,0 % vs 1,7 %
	Diarrhée	3,8 % vs 2,6 %
	Infections voies aériennes supérieures	1,7 % vs 2,2 %

MET : Metformine ; SU : Sulfamides hypoglycémiants.

Une étude randomisée contrôlée a comparé l'efficacité et la sécurité du liraglutide 1,8 mg par jour par rapport à l'insuline glargine chez des patients atteints de diabète de type 2, inadéquatement contrôlés sous metformine et glimépiride (183). Il s'agissait d'une étude de supériorité contre placebo (en double aveugle) puis de non-infériorité (en ouvert) contre l'insuline glargine. Au total 581 patients étaient inclus. La durée de l'étude était de 26 semaines. Les patients étaient sous metformine à 1 g deux fois par jour et glimépiride à 4 mg/j. La dose moyenne de l'insuline glargine était de 24 UI par jour à la fin du traitement. La marge de non-infériorité préétablie n'a pas été précisée. Les auteurs avaient toutefois conclu à une non-infériorité du liraglutide par rapport à l'insuline glargine (niveau de preuve 1).

Russell <i>et al.</i> , 2009 (183) Trithérapie	Liraglutide + metformine + glimépiride vs placebo + metformine + glimépiride	Liraglutide + metformine + glimépiride vs insuline glargine + metformine + glimépiride
HbA1c Différence ( %) [IC 95 %] p	-1,09 % [-1,28 ; -0,90] p < 0,0001 En faveur de liraglutide	-0.24 % [-0,39 ; -0,08] p = 0,0015 non-infériorité
Glycémie à jeun Différence (mmol/l) [IC 95 %] p	-2,08 mmol/l [2,53 ; -1,64] p < 0,0001 liraglutide supérieure au placebo	Ce n'est pas le cas pour le groupe glargine (pas de valeur disponible)
Poids Différence (kg) [IC 95 %] p	-1,39 kg [-2,10 ; -0,69] p = 0,0001	-3,43 kg [-4,0 ; -2,86] p < 0,0001
Hypoglycémie	5 cas de hypoglycémie sévère avec liraglutide (+ SU)	
Autres effets indésirables	Proportion EI plus importante avec liraglutide nausée 14 %	

\* SU : sulfamides hypoglycémiants.

Une étude contrôlée, randomisée, en ouvert, et multicentrique était réalisée en Grande-Bretagne pour comparer l'exenatide à l'insuline glargine chez les patients atteints de diabète de type 2 et obèses (184). Les patients inclus avaient un âge moyen de 56,5 ans, une durée moyenne de diabète de 8,7 ans, un taux d'HbA1c moyen de 8,57 %. Ainsi, 42,3 % des patients étaient sous metformine et sulfamides hypoglycémiants à l'inclusion, 40,6 % sous l'association de metformine, sulfamides hypoglycémiants et thiazolidinediones. Ces antidiabétiques oraux étaient restés à la même dose pendant toute la durée de l'étude, sauf en cas de survenue d'hypoglycémie. Par ailleurs, 70,1 % des patients étaient hypertendus et 31,6 % ayant présenté une dyslipidémie. Le critère de jugement primaire de cette étude était la proportion de patient ayant atteint un HbA1c ≤ 7,4 % et augmentation de poids ≤1 kg. Le choix du seuil à 7,4 % correspondait au standard au moment de l'élaboration de l'étude en Grande-Bretagne. L'étude avait duré 26 semaines. Deux cent trente-cinq patients étaient inclus. Les résultats des analyses étaient stables avec une même tendance en per protocole, sur la population *full analysis set* (FAS), c'est-à-dire ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant au moins un résultat d'HbA1c post-traitement et avec l'analyse en post-hoc. Au total, 16,1 % des patients sous exenatide et 10,3 % des patients sous glargine étaient sortis prématurément de l'étude (pas de différence significative, p = 0,248), dont 7 patients sous exenatide sortis à cause des effets indésirables contre 4 sous glargine (niveau de preuve 2).

Davies <i>et al.</i> , 2009 (184)		exenatide 10 µg (2 x/j) vs insuline glargine (dose ajustée pour atteindre glycémie à jeun ≤ 5,6 mmol/l)
Tri ou multithérapie		
Critère composite HbA1c ≤ 7,4 % et poids ≤ 1 kg  OR** [IC 95 %] p	en per protocole	OR 4,71 [2,62 ; 8,46] p < 0,001 en faveur exenatide
	sur population FAS ( <i>full analysis set</i> )*	OR 4,87 [2,69 ; 8,82] p < 0,001 en faveur exenatide
	En post-hoc	OR 2,90 [1,59 ; 5,28] p < 0,001 en faveur exenatide
	Proportion ayant atteint le critère composite	53,4 % vs 19,8 %
Glycémie à jeun Différence [IC 95 %] p		+1,49 mmol/l [0,80 ; 2,18] p < 0,001 en faveur insuline glargine
Poids Différence [IC 95 %] p		-5,71 kg [-6,58 ; -4,84] p < 0,001 en faveur exenatide
Hypoglycémie	<i>Hypoglycémie globale</i>	OR 0,68 [0,40 ; 1,14] p = 0,139 (NS)
	<i>Hypoglycémie nocturne</i>	OR 0,32 [0,16 ; 0,63] p = 0,001 risque plus important avec glargine
	<i>Hypoglycémie sévère</i>	OR 0,80 [0,24 ; 2,71] p = 0,716 (NS)
Autres effets indésirables (EI)		<i>Proportion de patients ayant eu un EI :</i> 89,8 % vs 81 % p = 0,065 NS  <i>EI les plus fréquents avec exenatide :</i> symptômes gastro-intestinaux surtout nausée (70 % vs 21 %), vomissement, diarrhée, insuffisance rénale aiguë, rash Dysgueusie : 8,5 % sous exenatide vs 0 % avec glargine

\*FAS (*full analysis set*) : la population ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant au moins un résultat d'HbA1c post-traitement.

\*\*OR : *Odds Ratio*.

2.2.4 Association de l’insuline avec d’autres antidiabétiques

Avis de la Commission de la transparence sur l’insuline glargine (185)

Concernant le service médical rendu de l’insuline glargine, il reste important dans le diabète de type 2 mais, compte tenu des incertitudes concernant son rapport efficacité/effets indésirables, la Commission attend les résultats des études demandées par l’EMA pour confirmer ou infirmer l’existence d’un sur-risque de cancer avec l’insuline glargine. Concernant l’amélioration du service médical rendu, dans l’attente des résultats des études demandées par l’EMA, la Commission considère qu’elle ne peut confirmer l’avantage en termes de tolérance qu’elle avait reconnu à LANTUS. La Commission considère, dans l’état actuel du dossier, que l’insuline glargine n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres insulines. Concernant la réévaluation de la place de LANTUS dans la stratégie thérapeutique, la Commission ne peut se prononcer. La Commission souhaite être destinataire des résultats des études demandées par l’autorité européenne d’enregistrement dès que disponible et réévaluera LANTUS avant la fin 2012.

Méta-analyse et revue systématique

Une revue Cochrane était identifiée. Cette étude avait pour objectif d’évaluer les effets de l’insuline détémir comparés à ceux de l’insuline glargine associés aux autres traitements antidiabétiques chez les patients atteints de diabète de type 2 (186). Quatre articles étaient inclus dans cette revue. Ce sont des études contrôlées randomisées, multicentriques, multinationales et en ouvert comparant l’insuline détémir avec l’insuline glargine, en association avec d’autres antidiabétiques (oraux ou insuline en basal-bolus). La durée des études était entre 24 et 52 semaines. Le nombre total des patients étaient de 2 250. Les patients inclus avaient en moyenne entre 56 et 58 ans, la durée de leur diabète allait de 9 à 14 ans. 80 % des patients étaient de type caucasien et leur taux d’HbA1c à l’inclusion allait de 8,4 % à 8,7 % en moyenne. Le type d’antidiabétique en association avec l’insuline n’était pas rapporté dans deux études. Dans les deux autres études, les patients étaient sous metformine ou sous metformine associée aux sulfamides hypoglycémiants. Au total, 20 % des patients étaient sous antidiabétiques oraux (ADO) seuls, 30 % environ sous insuline seule et 45 % sous ADO et insuline. Cette revue a des limites. Les risques de biais des études inclus étaient jugés comme haut. Par ailleurs, l’insuline glargine était administrée une fois par jour tandis que l’insuline détémir était soit une soit deux fois par jour en fonction des études. Cette différence peut être source de différence dans les résultats (niveau de preuve 1).

Swinen <i>et al.</i> , 2011 (186) Revue Cochrane		Inuline détémir ± ADO et/ou insuline vs Insuline glargine ± ADO et/ou insuline
Variation de HbA1c Différence (%) [IC 95 %]		0,07 % [-0,10 ; 0,24] NS Indice hétérogénéité I <sup>2</sup> = 64 %*
Variation de la glycémie à jeun Différence (mmol/l) Différence (%) [IC 95 %]		0,18 [-0,10 ; 0,47] NS Indice hétérogénéité I <sup>2</sup> = 0,0 %
Variation du poids Différence (kg) [IC 95 %]		-0,91 [-1,21 ; -0,61] en faveur de l’insuline détémir Indice hétérogénéité I <sup>2</sup> = 0,0 %
Hypoglycémie (événements /patient/an)	Hypoglycémie globale Différence [IC 95 %]	1,00 [0,90 ; 1,11] NS Indice hétérogénéité I <sup>2</sup> = 83 %



	Hypoglycémie nocturne Différence [IC 95 %]	1,00 [0,93 ; 1,09] NS Indice hétérogénéité I <sup>2</sup> = 0,0 %
	Hypoglycémie sévère Différence [IC 95 %]	0,88 [0,59 ; 1,30] NS Indice hétérogénéité I <sup>2</sup> = 0,0 %
Autres effets indésirables	Réaction sur le site d'injection Différence [IC 95 %]	3,31 [1,13 ; 9,73] Indice hétérogénéité I <sup>2</sup> = 6 %

\* Les études sont considérées comme hétérogènes quand I<sup>2</sup>>50 %.

NS : non significatif.

Essai contrôlé randomisé

Une étude contrôlée randomisée multicentrique et en ouvert avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'insuline biphasique aspart 70/30 (BIAsp 30) comparée à l'insuline glargine chez les sujets diabétiques de type 2 inadéquatement contrôlés sous antidiabétiques oraux (187). Les résultats rapportés dans cette publication sont ceux d'un sous-groupe de population asiatique d'une étude de non-infériorité conçue pour inclure environ 400 patients avec une marge de non-infériorité préétablie à < 0,4 %. Cent cinquante-cinq patients asiatiques étaient donc inclus dans cette étude qui avait duré 26 semaines. L'interprétation des résultats de cette étude est difficile. Les analyses étaient faites sur la population en intention de traiter et non en per protocole. Or, il s'agit d'une étude de non-infériorité et non de supériorité (niveau de preuve 3).

Kalra <i>et al.</i> , 2010 (187)		Insuline biphasique aspart 30 1/j + metformine + glimépiride vs Insuline glargine 1/j + metformine + glimépiride
Trithérapie		
HbA1c Différence (%) p		-0,36 [-0,64 ; -0,07] p = 0,015 non-infériorité établie
Glycémie à jeun Différence (mmol/l) p		Pas de données
Variation Poids Différence (kg) [IC 95 %] p		+0,80 kg vs +1,16 kg -0,35 [-1,11 ; 0,40] p = 0,36
Hypoglycémie	<i>Hypoglycémie globale Incidence (événements/ patients/année) RR [IC 95 %]</i>	6,2 vs 4,5 RR 1,54 [0,82 ; 2,76]
	<i>Hypoglycémie mineure RR [IC 95 %]</i>	1,92 [0,92 ; 4,00]
	<i>Hypoglycémie nocturne Incidence (événements/ patients/année) RR [IC 95 %]</i>	0,9 vs 0,9 RR 0,81 [0,36 ; 1,81]
	<i>Hypoglycémie sévère</i>	1 cas vs 2 cas

Autres effets indésirables	Proportions similaires EI : 56 % vs 58 % EIG : hypoglycémie, atteintes respiratoires et cardio-vasculaires
----------------------------	---

Une étude contrôlée, randomisée, multinationale et en ouvert de 26 semaines a été réalisée pour évaluer l’efficacité et la sécurité de l’insuline aspart 70/30 comparée à l’insuline glargine administrées une fois par jour en association avec la metformine et la glimépiride (188). Ainsi, 480 patients diabétiques de type 2 étaient inclus. L’hypothèse était que l’insuline aspart 70/30 n’est pas inférieure à l’insuline glargine pour obtenir le contrôle glycémique. La non-infériorité était considérée comme établie si la limite supérieure de l’IC 95 % de la différence entre les deux groupes de traitement était < 0,4 % (marge de non-infériorité). Les deux traitements étaient considérés comme équivalents si la limite supérieure de l’IC 95 % de la différence était supérieure à -0,4 % (niveau de preuve 2).

Strojek <i>et al.</i> , 2009 (188)		Insuline biphasique aspart 30 1/j + metformine + glimépiride vs Insuline glargine 1/j + metformine + glimépiride
Trithérapie		
HbA1c Différence (%) p		-0,16 [-0,30 ; -0,02] p = 0,029 Insuline biphasique aspart non inférieure à insuline glargine (marge de non-infériorité préétablie < 0,4 %) Les 2 groupes équivalents (limite supérieure de l’IC 95 % de la différence > -0,4 %)
Glycémie à jeun Différence (mmol/l) p		Pas de données
Variation Poids		+1,7 kg vs +1,67 kg
Hypoglycémie	<i>Hypoglycémie globale</i> <i>Incidence</i> (épisodes/année) RR [IC 95 %] p	6,5 vs 4,8 RR 1,41 [1,03 ; 1,93] p = 0,034
	<i>Hypoglycémie nocturne</i> <i>Incidence</i> (événements/ patients/année) RR [IC 95 %] p	1,1 vs 0,5  RR 2,41 [1,34 ; 4,43] p = 0,003
	<i>Hypoglycémie diurne</i>	Pas de différence significative
	<i>Hypoglycémie sévère</i>	3 cas vs 0 cas
Autres effets indésirables		Proportions similaires EI : 51 % vs 48 %. EI les plus fréquents : rhinopharyngites, infections des voies aériennes supérieures, céphalées EIG* < 1 %

\* EIG : effets indésirables graves.

Une étude randomisée contrôlée (189), en ouvert, multicentrique et multinationale, avait pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité de l'insuline BIAsp 30 administrée deux fois par jour, associée à la metformine à l'insuline glargine, administrée une fois par jour associée à la metformine et à un insulino-sécréteur. Ces patients n'arrivaient pas à obtenir un contrôle glycémique sous insuline NPH (une ou deux fois par jour) ou sous insuline glargine (une fois par jour). L'étude a duré 24 semaines. Au total, 280 patients étaient inclus. Ils avaient 52 ans en moyenne, un IMC moyen à 34 kg/m<sup>2</sup>, une durée moyenne de diabète de 11 ans et un taux d'HbA1c moyen de 9 %. Environ 78 % des patients étaient sous insuline glargine avant l'inclusion, environ 21 % sous insuline NPH. Les patients sous thiazolidinédiones continuaient ce traitement tout au long de l'étude. Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase étaient arrêtés à l'inclusion. Les insulino-sécéréteurs sont maintenus dans le groupe insuline glargine et metformine et non dans le groupe insuline BIAsp 30 car l'insuline BIAsp 30 et les insulino-sécréteurs étaient considérés comme agissant tous les deux sur la glycémie postprandiale.

Cette étude a des limites. Il s'agit d'une étude en ouvert de puissance indéterminée. Par ailleurs, les auteurs concluaient à une non-infériorité de l'insuline BIAsp à l'insuline glargine. Toutefois, aucune marge de non-infériorité n'était préétablie (niveau de preuve 2).

Ligthelm <i>et al.</i> , 2011 (189)		Insuline BIAsp 30 2 x/j+ metformine 2 000 ou 2 500 mg/j vs insuline glargine 1 x/j + metformine 2 000 ou 2 500mg/j + insulino-sécréteur
Variation HbA1c Différence [IC 95 %] p		-1,3 % vs -1,2 % -0,06 % [-0,32 ; 0,20] NS p = 0,657
Variation glycémie à jeun Différence [IC 95 %] p		-13,8 mg/dl vs -42,5 mg/dl Pas de la valeur de la différence ni IC 95 % p = 0,002 Réduction plus importante avec insuline glargine + met + insulino-sécréteur
Variation du poids Différence [IC 95 %] p		+3,1 kg vs +1,4 kg 1,71 kg [0,77 ; 2,66] p = 0,0004 augmentation de poids plus importante avec insuline BIAsp 30 + met
Hypoglycémie Ratio (événement/ patient-années) [IC 95 %] p	Hypoglycémie globale	1,47 [1,01 ; 2,12] p < 0,05 plus de risque avec insuline BIAsp + met
	Hypoglycémie majeure	0,48 [0,08 ; 2,89] NS
	Hypoglycémie mineure	1,94 [1,11 ; 3,39] p < 0,05 plus de risque avec insuline BIAsp + met
	Hypoglycémie nocturne	1,21 [0,74 ; 1,97] NS
Autres effets indésirables (EI)	Proportions EI globaux	75,4 % vs 68,1 %
	Proportion EI lié aux traitements	21 % vs 7,1 %
	Proportion EI graves	14 cas vs 14 cas

Une étude était réalisée dans le but de déterminer si l'administration de l'insuline glargine *versus* l'intensification des mesures hygiéno-diététiques améliorent le contrôle glycémique

chez les patients atteints de diabète de type 2 ayant un HbA1c entre 7 et 8 %, et traités auparavant par des antidiabétiques oraux et mesures hygiéno-diététiques (190). La durée de l'étude était de 9 mois et 215 patients étaient inclus. La durée moyenne de leur diabète était de 10 ans. Au total, 7,6 % des patients avaient un antécédent de pathologies cardiovasculaires (AVC, infarctus du myocarde et angine instable). L'objectif de l'intensification des mesures hygiéno-diététiques était d'avoir un poids stable pour les patients ayant un IMC < 27 kg/m<sup>2</sup> et à perdre 3 kg pour les patients avec un IMC ≥ 27 kg/m<sup>2</sup>. Le critère de jugement principal était d'évaluer le pourcentage de patients ayant atteint un taux d'HbA1c < 7 % à la fin de l'étude (niveau de preuve 2).

Blicklé <i>et al.</i> , 2009 (190)		Insuline glargine 1/j + ADOs* à dose maximale tolérée vs mesures hygiéno-diététiques intensifiée + ADOs à dose maximale tolérée
Trithérapie		
Proportion de patients ayant atteint un HbA1c<7 % Différence ajustée** [IC 95 %] p		66 % vs 38 % 29,8 % [16,1 ; 42,3] p < 0,0001
Variation HbA1c Différence ( %) [IC 95 %] p		-0,8 vs -0,2 -0,6 [-0,8 ; -0,4] p < 0,0001
Variation glycémie à jeun Différence (g/l) [IC 95 %] p		-0,50 g/l vs -0,05 g/l -0,41 [-0,51 ; -0,30] p < 0,0001
Variation poids Différence (kg) [IC 95 %] p		+0,9 kg vs -2,5 kg 3,4 kg [2,5 ; 4,2] p < 0,0001
Hypoglycémie	Hypoglycémie symptomatique (proportion de patients) (%) p	55,3 % vs 25,0 % p < 0,0001
	Hypoglycémie nocturne (proportion de patients) (%) p	20,4 % vs 5,6 % p = 0,0016
	Hypoglycémie sévère	2 cas vs 0 cas
Autres effets indésirables		Proportions de patients : 43,7 % vs 45,4 % EI les plus fréquents : <u>Infections</u> : 12,6 % vs 19,4 % <u>Troubles musculo-squelettiques</u> : 9,7 % vs 8,3 % <u>EI gastro-intestinaux</u> : 5,8 % vs 6,5 %

\* ADO : antidiabétiques oraux (incluant la metformine et les sulfamides hypoglycémiants).

\*\* Différence ajustée : glargine – intensification mesures hygiéno-diététiques.

L'objectif d'une étude randomisée, contrôlée, en ouvert et multicentrique était de comparer l'efficacité et la sécurité de l'insuline aspart BIASp 30 administrée une ou deux fois par jour avec l'exenatide deux fois par jour (191). Les patients étaient sous metformine et sulfamides hypoglycémiants. L'étude avait duré 24 semaines. Trois cent soixante-douze patients obèses (IMC moyen à 33,5 kg/m<sup>2</sup>) étaient inclus. Leur taux d'HbA1c moyen était de 10 %. La durée moyenne de leur diabète était de 8,5 ans (niveau de preuve 2).

Bergenstal <i>et al.</i> , 2009 (191)		BIAsp 30 x1/j (12 UI) + MET + SU vs Exenatide 2/j x 10 µg + MET + SU	BIAsp 30 x2/j (6 UI x 2) + MET + SU vs Exenatide 2/j x 10 µg + MET + SU
Trithérapie			
HbA1c Différence (%) [IC 95 %]		-0,67 % [-0,99 ; -0,34] en faveur de BIAsp 30	-0,91 % [-1,23 ; -0,59] en faveur de BIAsp 30
Glycémie à jeun Différence par rapport à leur valeur initiale		BIAsp 30 x 1/j : -21,4 mg/dL BIAsp 30 x 2/j : -62,7 mg/dL Exenatide 2/j : -21,4 mg/dL	
Variation Poids		+2,8 kg sous BIAsp 30 x 1/j vs + 4,1 kg sous BIAsp 30 x 2/j vs -1,9 kg sous exenatide	
Hypoglycémie	mineure (événements /patients-année)	4,02 vs 1,28 p < 0,0001	5,25 vs 1,28 p < 0,0001
	sévère	BIAsp 30 1/j : 4 cas BIAsp 30 2/j : 6 cas Exenatide 2/j : 0 cas	
Autres effets indésirables		Nausée : BIAsp 30 x 1/j : 9 % BIAsp 30 x 2/j : 8 % Exenatide 2/j : 29 %. 1 cas d'hyperkaliémie sous BIAsp 30	

MET : metformine.

SU : sulfamides hypoglycémiants.

Une étude randomisée, en ouvert et multicentrique avait pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité de l'insuline détémir avec l'insuline glargine, en association avec l'insuline aspart chez les patients diabétiques de type 2 (192). L'étude a duré 26 semaines. Trois cent quatre-vingt-cinq patients étaient inclus. Ces patients avaient un âge moyen de 55,8 ans, un IMC moyen de 32,7 kg/m<sup>2</sup>, un taux d'HbA1c moyen de 8,4 % et une durée moyenne de diabète de 12,3 ans. Quatre-vingt pour cent des patients dans les 2 groupes étaient sous insuline avant le début de l'étude. Les molécules insulino-sécrétrices (sulfamides hypoglycémiants et glinides) étaient arrêtées avant le début de l'étude. La metformine et les thiazolidinédiones n'étaient pas interrompus et étaient gardés à la même dose qu'avant l'étude. Si la glycémie moyenne avant le dîner était restée supérieure à 1,08 g/l, une injection supplémentaire le matin était autorisée dans le groupe insuline détémir. Il s'agissait d'une étude de non-infériorité, avec non-infériorité établie si la valeur de la limite supérieure de l'intervalle de confiance de la différence entre les 2 traitements était inférieure à 0,4 %. Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'a pas été décrit. La puissance de l'étude pour détecter une différence entre les groupes est indéterminée. Par ailleurs, les résultats obtenus sur le taux d'HbA1c ne sont pas stables, ils étaient différents avec ou sans imputation des données manquantes (niveau de preuve 2).

Raskin <i>et al.</i> , 2009 (192)	détémir 12 UI le soir + insuline aspart + ADO* vs glargine 12 UI le soir + insuline aspart + ADO
Trithérapie	
HbA1c Différence (%)	Résultats sans d'imputation des données manquantes :



[IC 95 %] p		0,207 [0,0149 ; 0,3995] p = 0,035 marge de non-infériorité < 0,4 % non inclus
		Résultats après imputation par méthode LOCF** : 0,307 [0,1023 ; 0,5109] p = 0,004 incluant la marge de non-infériorité < 0,4 %
Variation glycémie à jeun Différence (mg/dl) [IC 95 %] p		-43,2 mg/dL vs -38,7 mg/dL -4,54 mg/dL p = 0,397 NS
Variation poids Différence (kg) [IC 95 %] p		+1,2 kg vs +2,7 kg 1,37 kg [-2,19 ; -0,56] p = 0,001 Gain de poids plus important avec glargine
Hypoglycémie	Proportion de patients	76 % vs 74,8 %
	nombres d'événements (événement/patient-année)	19,3 vs 17,94
	Même tendance pour l'hypoglycémie nocturne, diurne et l'hypoglycémie sévère (p = 0,653)	
Autres effets indésirables		El les plus fréquents avec détémir : œdème périphérique  El les plus fréquents avec glargine : infection voie respiratoire supérieure  27 EIG (23 patients) vs 8 EIG (5 patients)

\* ADO : antidiabétiques oraux.

\*\* LOCF : *Last Observation Carried Forward* (méthode d'imputation des données manquantes)

\*\*\* EIG : effets indésirables graves.

Une étude randomisée, contrôlée, en ouvert, multicentrique et multinationale était réalisée, dans le but d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'insuline détémir associée à la sitagliptine et metformine comparée à la sitagliptine avec metformine seule ou avec des sulfamides hypoglycémiants (193). Il s'agissait d'une étude de supériorité, avec comme critère de jugement principal la valeur de l'HbA1c après 26 semaines de traitement. Au total, 217 patients étaient inclus avec un âge moyen de 57 ans, un IMC moyen de 31,8 kg/m<sup>2</sup>, un taux d'HbA1c moyen de 8,5 %, une durée moyenne de diabète d'environ 10 ans. À l'inclusion, 22 % des patients dans chaque groupe étaient sous metformine en monothérapie, le reste était sous metformine en association avec d'autres antidiabétiques oraux. Les antidiabétiques oraux autres que la metformine, la sitagliptine et éventuellement les sulfamides hypoglycémiants étaient arrêtés à l'inclusion. Les patients ayant été déjà traités par l'insuline étaient exclus. Le calcul de nombre de sujet nécessaire était bien décrit. Ainsi, 87 % du groupe de patients sous insuline détémir avaient fini l'étude contre 83 % dans le groupe comparateur (niveau de preuve 2).

Hollander <i>et al.</i> , 2011 (193)		Insuline détémir 1x/j + sitagliptine 100 mg/j + Metformine > 1 000 mg/j vs sitagliptine 100 mg/j + Metformine >1 000 mg/j ± SU
Bi ou Trithérapie		
Variation HbA1c Différence ( %) [IC 95 %] p		-1,44 % vs -0,89 % -0,55 % [-0,77 ; -0,33] p < 0,001 en faveur du groupe insuline détémir
Variation glycémie à jeun Différence (mmol/l) [IC 95 %] p		-3,7 mmol/l vs -1,2 mmol/l -2,5 mmol/l [-3,0 ; -1,9] p < 0,001 en faveur du groupe insuline détémir
Variation poids Différence (kg) [IC 95 %] p		-1,7 kg vs -0,8 kg Différence non significative (valeur non rapportée)
Hypoglycémie	Hypoglycémie globale Risque ratio [IC 95 %] p	0,98 [0,48 ; 2,02] NS p = 0,96
	Hypoglycémie mineure Risque ratio [IC 95 %] p	0,97 [0,35 ; 2,74] NS p = 0,96
Autres effets indésirables (EI)		Nombre des EI : 12 vs 84 (dont 73 quand les SU sont associés au traitement)  EI les plus fréquents liés à la sitagliptine : atteintes gastro-intestinales et nerveuses

► Études observationnelles

Une étude observationnelle, en ouvert, non randomisée, multicentrique, internationale était réalisée avec la participation de plusieurs pays : Canada, Chine, Grèce, région du Golfe, Inde, Iran, Japon, Pologne, Russie, Corée du Sud (étude IMPROVE) (194,195). L'objectif de cette étude était d'évaluer la sécurité et l'efficacité de l'insuline analogue biphasique aspart 30 (BIAsp 30) chez les patients diabétiques de type 2 dans la pratique courante. Au total, 51 286 patients étaient inclus. Trois groupes étaient préétablis : groupe sans traitement préalable (n = 8 864), groupe sous antidiabétiques oraux seuls (n = 32 473) et groupe sous insuline ± antidiabétiques oraux (n = 8 393). La durée de suivi était de 26 semaines. L'insuline BIAsp 30 était prescrite comme dans la pratique courante, et était administrée 1, 2 ou 3 fois par jour suivant le besoin du patient. Les ajustements de dose étaient faits de façon individuelle. Les patients inclus (tous pays confondus) avaient un âge moyen de 55,1 ans, un IMC moyen de 26,1 kg/m<sup>2</sup>, une durée moyenne de diabète de 6,9 ans, un taux d'HbA1c moyen de 9,4 % et une glycémie à jeun moyenne de 10,9 mmol/l. Vingt-huit pour cent des patients avaient eu des complications macrovasculaires (toutes pathologies confondues) et 45 % des complications microvasculaires (toutes pathologies confondues). Il y avait une différence significative des caractéristiques entre tous les patients dans chaque pays (population hétérogène). Le calcul du nombre de sujets nécessaires était bien décrit. Le critère de jugement principal était l'incidence d'événements hypoglycémiques majeurs rapportés comme étant des effets indésirables graves pendant les 26 semaines de l'étude (niveau de preuve 4).

Valensi <i>et al.</i> , 2008 et 2009 (194,195)  Bithérapie	Groupe pas de traitement + BIAsp 30	Groupe antidiabétiques oraux seuls + BIAsp 30	Groupe insuline ± antidiabétiques oraux + BIAsp 30
Effets indésirables graves	Proportion globale : 0,19 %		
	Hypoglycémie sévère : 81 épisodes (chez 69 patients) Hypersensibilité aux médicaments : < 0,005 % des patients Réaction sur le site d'injection : < 0,005 % Rash : < 0,005 %		
Hypoglycémie sévère Variation incidence (épisodes/patient-année)	Variation incidence globale 0,094 vs 0,008		
	0,029 vs 0,002 p < 0,001	0,071 vs 0,006 p < 0,001	0,269 vs 0,021 p < 0,001
Hypoglycémie mineure Variation incidence (épisodes/patient-année)	Variation incidence globale 2,77 vs 2,62		
	0,54 vs 2,61 p < 0,001	2,11 vs 2,48 p < 0,001	8,11 vs 3,23 p < 0,001
Poids Variation (kg)	Variation globale -0,1 kg dans les 3 groupes		
	-0,1 kg NS	-0,1 kg p < 0,0001	-0,1 kg NS
Insuline lors prescription (proportion de patients)	Dose moyenne : 0,37 UI/Kg  1 injection/j : 12,7 % des patients 2 injections/j : 81 % des patients 3 injections/j : 6,2 % des patients		

Une étude observationnelle prospective internationale avait pour objectif d'explorer l'effet de l'utilisation de l'insuline détémir en pratique clinique normale (étude PREDICTIVE) (196). La durée de l'étude était de 52 semaines. Dans la cohorte française, 1 772 patients diabétiques étaient inclus, dont 643 ayant présenté un diabète de type 1 et 1 129 un diabète de type 2. Nous ne rapportons que les résultats sur les patients diabétiques de type 2. Les patients inclus avaient un âge moyen de 62,6 ans, un IMC moyen de 30,2 kg/m<sup>2</sup>, un taux d'HbA1c moyen de 8,69 % et une durée moyenne de diabète de 14,6 ans. Le critère de jugement principal de cette étude était la fréquence des réactions indésirables graves liées à l'insuline détémir, notamment l'hypoglycémie sévère. L'hypoglycémie sévère était définie comme une hypoglycémie symptomatique nécessitant l'aide d'une tierce personne et un traitement intraveineux de glucose ou de glucagon. Tous les épisodes étaient confirmés et validés par une mesure de la glycémie < 2,8 mmol/l.

Marre <i>et al.</i> , 2009 (196)	Insuline détémir
Effets indésirables graves	Proportion globale 0,6 % (7 événements)
	Hypoglycémie sévère : 0,3 % (4 événements) Hyperglycémie : 0,1 % (1 événement) Réaction sur le site d'injection : 0,2 % (2 événements)
Hypoglycémie sévère (début étude vs fin d'étude) Variation incidence (%)	3 % vs 1 % p < 0,001
Hypoglycémie nocturne	10 % vs 5 %

Marre <i>et al.</i> , 2009 (196)	Insuline détémir
(début étude vs fin d'étude) Variation incidence (%)	p < 0,0001
Variation HbA1c	-0,8 % ± 1,6 %
Variation glycémie à jeun	-1,9 mmol/l ± 3,4 mmol/l
Poids Variation (kg)	+0,1 kg NS
Dose insuline	Variation dose : 0,41 vs 0,55 UI/kg Variation dose moyenne : +0,13 UI/kg

Une étude observationnelle était réalisée en Écosse, dans le but d'évaluer l'existence d'un sur-risque de cancer chez les patients diabétiques traités sous insuline glargine comparés aux patients traités avec d'autres types d'insuline (197). Le critère de jugement principal était le nombre de cas de cancer. Les données de cette cohorte (inclusion du 1<sup>er</sup> janvier 2002 au 31 décembre 2005) provenaient du registre de cancer et du registre des décès toute cause. Au total, 19 899 patients étaient inclus dans cette étude. Les patients étaient classés en trois groupes : groupe insuline non-glargine stricte (92,7 %), groupe insuline non-glargine associée à l'insuline glargine (5,2 %) et groupe insuline glargine en monothérapie (2,1 %). Ainsi, 83,2 % des patients insuline non-glargine stricte avaient une durée de diabète de plus de 5 ans. La proportion de fumeurs dans cette groupe était plus importante (29,9 %). Les patients sous insuline non-glargine associée à l'insuline glargine étaient plus jeunes (âge médian de 57 ans) avec un IMC moins élevé (27,9 kg/m<sup>2</sup>), des risques cardio-vasculaires moins importants et un taux d'HbA1c plus élevé (9 %). Les patients sous glargine en monothérapie avaient plus de traitements concomitants (80 %) et un taux d'HbA1c élevé (9,3 %). L'âge moyen du diagnostic était élevé (59 ans). Cette étude ne prenait en compte que les résultats chez les patients diabétiques de type 2, même si dans le registre, le type de diabète n'était pas précisé. La définition du type de diabète dans cette étude était donc : type 1 si âge au diagnostic ou âge de la première utilisation d'insuline inférieur à 30 ans ; type 2 si âge de diagnostic ou âge de première administration de l'insuline supérieur à 35 ans et indéterminé si l'âge était entre 30 et 35 ans. La définition du cancer reprenait les codages d'ICD-9 et ICD-10 avec une validation des informations en accord avec les données cliniques enregistrées à l'hôpital. Tout patient décédé avec une mention de diabète lié au décès était inclus.

Cette étude a des limites :

- possible biais d'allocation : allocation d'insuline glargine chez les sujets plus gravement atteints ou avec plus de risque d'hypoglycémie nocturne car l'insuline glargine est de simple d'utilisation (une fois par jour) par rapport aux autres types d'insuline nécessitant plusieurs administrations ;
- Les doses d'insuline n'étaient pas disponibles. On ne peut pas évaluer si le risque cancer est dose-dépendant ;
- les autres antidiabétiques oraux concomitants peuvent avoir un effet sur le risque d'apparition de cancer ;
- le temps de suivi était limité, et ne suffisait pas pour détecter tous les cas de cancer incidents.

Les analyses étaient faites en intention de traiter et indépendamment des changements de types d'insuline en cours d'étude. Le nombre total de cancers détectés (tout type) était de 378 (niveau de preuve 4).



Colhoun <i>et al.</i> , 2009 (197)	Risque de cancer <i>Taux global</i>	Risque de cancer <i>Cas incident</i>
Étude observationnelle	HR [IC 95 %] p	HR [IC 95 %] p
Groupe glargine* vs groupe non-glargine stricte	1,08 [0,78 ; 1,49] p = 0,64 pas de différence significative de risque de cancer	1,20 [0,69 ; 2,09] (NS)
Groupe glargine en monothérapie vs Groupe non-glargine stricte	1,58 [1,03 ; 2,42] p = 0,037 taux plus élevé sous glargine en monothérapie	0,87 [0,63 ; 1,21] (NS)

\* Groupe glargine = groupe insuline non-glargine + insuline glargine ET groupe insuline glargine en monothérapie.

Colhoun <i>et al.</i> , 2009 (197)	Type de cancer	Risque de cancer <i>Taux global</i>	Risque de cancer <i>Cas incident</i>
Étude observationnelle		HR [IC 95 %] p	HR [IC 95 %] p
Différents types de cancer chez les patients sous glargine : nombre minime de cas de cancer - > puissance insuffisante			
Groupe glargine* vs groupe non-glargine stricte	cancer de sein	1,49 [0,79 ; 2,83] p = 0,2 (NS)	pas de données
Groupe glargine en monothérapie vs groupe non-glargine stricte		pas de données	1,47 [0,59 ; 3,64] p = 0,41 (NS)
Groupe non-glargine + glargine		pas de données	aucun cas
Les 3 groupes	cancer de poumon et cancer de colon	Risque similaire	

\* Groupe glargine = groupe insuline non-glargine + insuline glargine ET groupe insuline glargine en monothérapie.

Une étude avait pour objectif d’étudier les risques de cancer et de mortalité chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 traités avec une insuline humaine ou une des trois types d’insuline analogue aspart, lispro ou glargine (198). La durée du suivi de la cohorte était de 4 ans et demi. Le délai moyen d’apparition de cancer était de 1,63 ans après le début de l’insulinothérapie. Le délai moyen de survenue de décès était de 1,67 ans après le début de l’insulinothérapie. Au total, 127 031 patients (diabétiques type 1 et 2 confondus) étaient inclus. Les résultats n’ont pas été dissociés entre les deux types de diabète (niveau de preuve 4).



Hemkens <i>et al.</i> , 2009 (198)	HRs ajusté* [IC 95 %] pour les cancers Référence : groupe insuline humaine		
Dose insuline	Aspart	Lispro	Glargine
10 UI	1,00 [0,82 ; 1,21] NS	0,99 [0,82 ; 1,19] NS	1,09 [1,00 ; 1,19]
30 UI	1,02 [0,85 ; 1,22] NS	0,98 [0,83 ; 1,16] NS	1,19 [1,10 ; 1,30]
50 UI	1,04 [0,87 ; 1,24] NS	0,98 [0,83 ; 1,16] NS	1,31 [1,20 ; 1,42]

\*HRs ajusté : Hasard ratio ajusté sur âge, sexe, dose, ADO, hospitalisation, traitement concomitants, pays, année, autres covariables, interaction dose x insuline.

Hemkens <i>et al.</i> , 2009 (198)	HRs ajusté* [IC 95 %] pour la mortalité Référence : groupe insuline humaine		
Dose insuline	Aspart	Lispro	Glargine
10 UI	0,91 [0,77 ; 1,06] NS	0,96 [0,84 ; 1,09] NS	0,76 [0,70 ; 0,83]
30 UI	0,90 [0,78 ; 1,04] NS	0,95 [0,86 ; 1,04] NS	0,96 [0,90 ; 1,01] NS
50 UI	0,89 [0,78 ; 1,02] NS	0,94 [0,86 ; 1,04] NS	1,20 [1,11 ; 1,30]

\* HRs ajusté : Hasard ratio ajusté sur âge, sexe, dose, antidiabétiques oraux, hospitalisation, traitement concomitants, pays, année, autres covariables, interaction dose x insuline.

Une étude retrospective (suivi de cohorte issu d’une base de données au Royaume-Uni) avait pour objectif d’évaluer la fréquence de cancer chez les patients atteints de diabète de type 2 traités avec les antidiabétiques y compris les insulines d’origine humaine et les insulines analogues (199). Quatre groupes de patients étaient comparés : patients sous metformine en monothérapie, ceux sous sulfamides hypoglycémiants en monothérapie, ceux sous metformine et sulfamides hypoglycémiants en association et ceux sous insulinothérapie (insuline glargine, insuline basale humaine, insuline biphasique humaine ou insuline biphasique analogue). L’hypothèse était que les patients traités avec les antidiabétiques autres que la metformine ont plus de risques de développer un cancer en général (tumeur solide) et un cancer de sein, de colon ou de pancréas en particulier. L’association de la metformine avec le risque d’apparition de cancer de prostate était également évaluée. Enfin, l’hypothèse que l’insuline glargine et les insulines analogues mixtes étaient associées à un plus grand risque de développer un cancer était étudiée.

Le critère de jugement principal était l’apparition de cancer (tumeur solide). Les patients inclus avaient 62 ans en moyenne (les patients sous sulfamides hypoglycémiants avaient 70 ans contre 58,6 ans chez ceux sous metformine), une durée de diabète moyenne de 2,9 ans (6,2 ans chez ceux sous insuline contre 1,5 ans chez ceux sous metformine en monothérapie), un poids moyen de 92,1 kg chez les hommes et de 82,1 kg chez les femmes,

un HbA1c moyen de 8,7 % (9,4 % chez ceux sous insuline contre 8,4 % environ chez les patients des autres cohortes) et une pression systolique de 141 mmHg en moyenne. Au total, 66,4 % des patients étaient des fumeurs, et 5,3 % des patients inclus avaient un antécédent de cancer (tumeur solide).

Au total, 2 106 tumeurs solides étaient identifiées (1,1 % d'incidence annuelle avec 0,9 % par an dans le groupe metformine en monothérapie, 1,6 % dans le groupe sulfamides hypoglycémiants, 1,1 % dans le groupe association et 1,3 % dans le groupe insulinothérapie).

Il s'agit d'une étude retrospective avec ses limites. Les cas de cancer étaient rapportés par les médecins, et il est possible qu'il y ait une sous-estimation du nombre de cas. Ensuite, les différences entre les patients des différents groupes à l'inclusion peuvent avoir un impact sur les résultats car, malgré l'ajustement sur plusieurs variables (âge, sexe, tabac, antécédents de cancer, HbA1c, durée de diabète, poids), des facteurs de confusion peuvent persister. Par ailleurs, l'influence de la dose et de la durée de l'insulinothérapie n'était pas évaluée. D'autres études sont nécessaires pour confirmer les résultats (niveau de preuve 4).

Currie <i>et al.</i> , 2009 (199)  Référence : groupe sous metformine en monothérapie	HRs* [IC 95 %] p				
	Cancer global (Tumeur solide) n = 61 368 nb cancer = 2 051	Cancer du sein n = 27 654 nb cancer = 305	Cancer colorectal n = 59 609 nb cancer = 292	Cancer pancréatique n = 59 381 nb cancer = 89	Cancer de prostate chez l'homme n = 3 2261 nb cancer = 301
Sulfamides hypoglycémiants	1,36 [1,19 ; 1,54] p < 0,001	0,98 [0,69 ; 1,41] NS p = 0,93	0,80 [1,29 ; 2,53] p = 0,001	4,95 [2,74 ; 8,96] p = < 0,001	1,07 [0,76 ; 1,49] NS p = 0,70
Metformine + Sulfamides hypoglycémiants	1,08 [0,96 ; 1,21] NS p = 0,21	0,90 [0,67 ; 1,21] NS p = 0,48	1,43 [1,05 ; 1,94] p = 0,02	0,38 [0,13 ; 1,12] NS p = 0,08	1,18 [0,89 ; 1,57] NS p = 0,26
Insulinothérapie	1,42 [1,27 ; 1,60] p < 0,001	1, 07 [0, 79 ; 1,44] NS p = 0,68	1,69 [1,23 ; 2,33] p = 0,001	4,63 [2,64 ; 8,10] p < 0,001	1,10 [0,79 ; 1,52] NS p = 0,57

\* HR : Hasard ratio ; NS : non significatif.

Currie <i>et al.</i> , 2009 (199)  Référence : groupe sous insuline glargine	HRs* [IC 95 %] p	
	Cancer global (Tumeur solide) n = 7 897 ; nombre cancer = 373	Cancer du sein, colorectal ou pancréatique n = 7 659, nombre cancer = 135
Insuline basale humaine	1,24 [0,90 ; 1,70] NS p = 0,19	1,17 [0, 70 ; 1, 94] NS p = 0,55
Insuline humaine biphasique	0,88 [0,66 ; 1,19] NS p = 0,42	0,76 [0,47 ; 1,24] NS p = 0,2
Insuline analogue biphasique	1,02 [0,76 ; 1,37] NS p = 0,91	1,01 [0,63 ; 1,63] NS p = 0,95

\* HR : Hasard ratio.

Une étude était réalisée dans le but d'évaluer l'incidence des cancers chez les patients diabétiques sous insuline glargine comparés à ceux sous autres types d'insuline, et en particulier l'incidence du cancer du sein, du cancer d'origine gastro-intestinale et du cancer de prostate (200). Les données provenaient de plusieurs registres suédois (registre des prescriptions médicamenteuses, registre national des patients et celui des patients diabétiques, du registre des décès et celui des cancers, du registre sur l'éducation et celui des naissances). Au total, 11 4841 patients diabétiques de type 1 et type 2 confondus étaient traités sous insuline pendant la durée de suivi de l'étude (2 ans). Ainsi, 5,2 % de ces patients étaient sous insuline glargine seule (dont 90,6 % diabétiques de type 2), 17,7 % sous insuline glargine associée à d'autres types d'insuline (dont 61,1 % diabétiques de type 2) et 79,1 % sous autres types d'insuline (non glargine) dont 89,8 % diabétiques de type 2. Au total, 56,7 % des patients étaient de sexe masculin. Les patients étaient âgés entre 35 et 80 ans avec 22,5 % âgés entre 75 et 84 ans. Pour 54,1 % des patients, ils avaient un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>. Neuf pour cent des patients étaient des fumeurs, cette donnée n'était pas disponible pour 46,7 % des patients. Il s'agissait d'une étude rétrospective, dont les résultats ont montré qu'il n'y a pas d'augmentation significative d'apparition de cancer sous insuline glargine comparée aux autres types d'insuline sauf pour le cancer du sein. En effet, l'apparition du cancer du sein semble augmenter significativement chez les patientes sous insuline glargine seule, et ce résultat était retrouvé après des analyses avec ajustement sur les facteurs de risque de cancer de sein. Toutefois, une étude contrôlée randomisée devrait être faite pour confirmer ces résultats (niveau de preuve 4).

Jonasson <i>et al.</i> , 2009 (200)	Autres types d'insuline (non glargine)  Groupe référence	Insuline glargine seule	
	Incidence de cancer (par 1000 personnes- années)		Taux d'incidence ajusté [IC 95 %]
Tout type de tumeurs malignes	14,8	14,4	1,06 [0,90 ; 1,25]* NS
Tout type de tumeurs malignes + tumeurs in situ	16,3	15,6	1,04 [0,88 ; 1,22]* NS
Cancer du sein	2,6	5,0	1,97 [1,30 ; 3,00]** S
Cancer de prostate	4,7	5,3	1,26 [0,88 ; 1,80]*** NS
Cancer d'origine gastro-intestinale	2,6	2,1	0,91 [0,61 ; 1,38]* NS

\* Ajustement sur âge, sexe, IMC, tabac, âge du 1<sup>er</sup> symptôme, maladie cardio-vasculaire.

\*\* Ajustement sur âge, sexe, IMC, tabac, âge du 1<sup>er</sup> symptôme, maladie cardio-vasculaire et âge de la naissance du premier enfant.

\*\*\* Ajustement sur âge, IMC, tabac, âge du 1<sup>er</sup> symptôme, maladie cardio-vasculaire.

Jonasson <i>et al.</i> , 2009 (200)	Autres types d'insuline (non glargine)	Insuline glargine + Autres types d'insuline	
	Groupe référence		
	Incidence de cancer (par 1 000 personnes- années)		Taux d'incidence ajusté [IC 95 %]
Tout type de tumeurs malignes	14,8	9,2	1,02 [0,91 ; 1,15]* NS
Tout type de tumeurs malignes + tumeurs <i>in situ</i>	16,3	10,0	1,00 [0,89 ; 1,13]* NS
Cancer du sein	2,6	2,4	1,17 [0,81 ; 1,68]** NS
Cancer de prostate	4,7	2,7	1,05 [0,79 ; 1,40]*** NS
Cancer d'origine gastro-intestinale	2,6	1,3	0,82 [0,61 ; 1,12]* NS

\* Ajustement sur âge, sexe, IMC, tabac, âge du 1<sup>er</sup> symptôme, maladie cardio-vasculaire.

\*\* Ajustement sur âge, sexe, IMC, tabac, âge du 1<sup>er</sup> symptôme, maladie cardio-vasculaire et âge de la naissance du premier enfant.

\*\*\* Ajustement sur âge, IMC, tabac, âge du 1<sup>er</sup> symptôme, maladie cardio-vasculaire.

Une étude rétrospective avait pour objectif d'évaluer si le traitement au long cours avec de l'insuline glargine des patients, atteints de diabète de type 2, est associée à une augmentation du risque de cancer du sein, comparée aux autres types d'insulinothérapie (201). Il s'agit d'un suivi de cohorte représentative et rétrospective basée sur des données d'une base au Royaume-Uni. La durée de suivi était de 4 ans et 3 mois en moyenne avec un maximum de 8 ans. Les 2 groupes (sous glargine vs sans glargine) étaient appariés sur l'âge et la durée d'utilisation de l'insuline avant l'entrée dans la cohorte. Les patients ayant été déjà sous insuline étaient les utilisateurs prévalents. Ceux qui avaient commencé leur insulinothérapie avec de l'insuline glargine étaient les premiers utilisateurs. Au total, 4 579 sous glargine et 10 648 sous d'autres types d'insuline étaient incluses dans cette cohorte. Les patients avaient 65 ans en moyenne. Dans les groupes des premiers utilisateurs, la durée de diabète était de 8,3 ans chez les patients sous glargine *versus* 7,7 ans chez ceux sans glargine, environ 50 % de patients avait un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, le taux d'HbA1c de 9,7 % en moyenne dont 64 % avec un taux d'HbA1c  $\geq 9$  %. Dans le groupe des utilisateurs prévalents, la durée de diabète était de 16,9 ans chez les patients sous glargine *versus* 15,3 ans chez ceux sans glargine, 39,5 % des patients sous glargine avec un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> *versus* 52,3 % chez ceux sans glargine, le taux d'HbA1c de 9 % *versus* 8,5 %.

Les patients étaient sous metformine, sous sulfamides hypoglycémiants ou thiazolidinédiones. Les données sur les patients sous statines, sur le tabac, l'alcool, le cancer et les hormonothérapies étaient disponibles. Cette étude a des limites, et les résultats doivent être interprétés avec précaution : analyses répétées avec multiplicité des tests, pas assez de patients après la stratification (particulièrement dans le groupe de patients ayant été sous glargine depuis de plus de 5 ans), pas d'évaluation de l'effet dose car les données n'étaient pas disponibles, certains facteurs de risques de cancer du sein n'étaient disponibles (régimes hygiéno-diététiques, origine ethnique).



Suissa <i>et al.</i> , 2011 (201)	Groupe sous glargine vs groupe sans glargine		
Durée d'utilisation d'insuline	Nombre de cas cancer de sein	Taux d'incidence cancer /1 000 patients-années	Hasard ratio ajusté* [IC 95 %]
Global	66 vs 180	3,5 vs 4,4	1,0 [0,7 ; 1,4] NS
<1an	18 vs 55	4,2 vs 5,9	0,9 [0,5 ; 1,5] NS
1-3 ans	24 vs 62	3,2 vs 3,9	1,0 [0,6 ; 1,7] NS
3-5 ans	14 vs 46	2,8 vs 4,1	0,8 [0,5 ; 1,6] NS
>5 ans	10 vs 17	5,6 vs 3,8	1,8 [0,8 ; 4,0] NS

\* Ajustement sur âge, catégorie d'âge, alcool, tabac, obésité (IMC > = 30 kg/m<sup>2</sup>), HbA1c, durée de diabète, durée d'utilisation de l'insuline, ovariectomie, antécédent de cancer, hormonothérapie, SU, TZD, metformine, statines, tous avant entrée dans la cohorte.

Suissa <i>et al.</i> , 2011 (201)	Groupe des premiers utilisateurs* groupe sous glargine vs groupe sans glargine		
Durée d'utilisation d'insuline	Nombre de cas cancer de sein	Taux d'incidence cancer /1 000 patients-années	Hasard ratio ajusté** [IC 95 %]
Global	18 vs 60	3,0 vs 4,9	0,8 [0,3 ; 2,1] NS
< 1 an	6 vs 16	4,0 vs 5,5	1,0 [0,3 ; 3,1] NS
1-3 ans	8 vs 23	3,1 vs 4,7	0,9 [0,3 ; 2,7] NS
3-5 ans	4 vs 14	2,5 vs 4,3	0,8 [0,2 ; 3,1] NS
> 5 ans	0 vs 7	0,0 vs 6,0	NA

\* Premiers utilisateurs : patients qui avaient commencé leur insulinothérapie avec de l'insuline glargine.

\*\* Ajustement sur âge, catégorie d'âge, alcool, tabac, obésité (IMC > = 30 kg/m<sup>2</sup>), HbA1c, durée de diabète, durée d'utilisation de l'insuline, ovariectomie, antécédent de cancer, hormonothérapie, SU, TZD, metformine, statines, tous avant entrée dans la cohorte.

Suissa <i>et al.</i> , 2011 (201)	Groupe des utilisateurs prévalents* groupe sous glargine vs groupe sans glargine		
Durée d'utilisation d'insuline	Nombre de cas cancer de sein	Taux d'incidence cancer /1 000 patients-années	Hasard ratio ajusté** [IC 95 %]
Global	48 vs 120	3,8 vs 4,2	1,0 [0,7 ; 1,5] NS
< 1 an	12 vs 39	4,3 vs 6,0	0,8 [0,4 ; 1,6] NS
1-3 ans	16 vs 39	3,2 vs 3,6	1,0 [0,6 ; 1,8] NS
3-5 ans	10 vs 32	2,9 vs 4,0	0,8 [0,4 ; 1,6] NS
> 5 ans	10 vs 10	7,1 vs 3,1	2,7 [1,1 ; 6,5] S

\* Utilisateurs prévalents : patients ayant été déjà sous insuline avant leur entrée dans la cohorte.

\*\* Ajustement sur âge, catégorie d'âge, alcool, tabac, obésité (IMC > = 30 kg/m<sup>2</sup>), HbA1c, durée de diabète, durée d'utilisation de l'insuline, ovariectomie, antécédent de cancer, hormonothérapie, SU, TZD, metformine, statines, tous avant entrée dans la cohorte.

Une étude a été menée dans le but de tester s'il y a une association entre l'utilisation de l'insuline glargine et la survenue de cancer chez les patients atteints de diabète de type 2. Les données de cette cohorte provenaient de l'« Échantillon Généraliste de Bénéficiaires (EGB) », avec randomisation 1/97 des patients bénéficiaires de l'Assurance maladie en France (202). Les patients sous insuline glargine étaient comparés à ceux sous insuline d'origine humaine. Le critère de jugement principal retenu était la survenue de cancer et la mortalité. Les analyses étaient faites sur 2 groupes de patients : les patients qui utilisaient exclusivement le même type d'insuline, et dont les données à 6 mois au moins avant la première prescription d'insuline étaient disponibles : ils sont les utilisateurs exclusifs incidents (927 patients sous insuline glargine et 272 sous insuline humaine) et, ceux qui avaient déjà au moins 12 prescriptions d'insuline avec utilisation à 80 % du même type d'insuline, les utilisateurs principaux (1 140 patients sous glargine et 703 sous insuline humaine). Les analyses étaient faites avec une stratification sur un score de propension et un ajustement sur un indicateur de l'intensité de l'exposition aux médicaments (insuline, sulfamides hypoglycémiants, metformine).

Les patients dans les deux groupes avaient environ 69 ans. Cinquante pour cent des patients sous insuline glargine était de sexe masculin *versus* 40 % dans le groupe insuline humaine. Les patients sous insuline glargine avaient plus de pathologies concomitantes et de traitements associés. Soixante-dix pour cent des patients sous insuline humaine étaient sous insuline NPH.

Les biais étaient limités dans cette étude : inclusion des vrais cas de cancer (classification des cancer suivant codage international ICD-10 et validation des cas à chaque fois), peu de risque de sous-estimation des cas, car il s'agit d'une pathologie de longue durée avec traitement onéreux mais remboursé et donc enregistrée systématiquement, population incluse représentative, collecte des données de façon prospective. Cette étude observationnelle a des limites : le taux d'HbA1c, l'IMC ainsi que les données sur le tabac n'étaient pas disponibles. Par ailleurs, les analyses faites sur la mortalité ne reposaient pas sur une hypothèse précise avant le début de l'étude. Une étude complémentaire, dont l'objectif principal serait de comparer la mortalité toute cause en examinant les deux groupes, est nécessaire.

Blin <i>et al.</i> , 2012 (202)	insuline humaine (IH) vs insuline glargine (IG)	
	Utilisateurs exclusifs incidents	Utilisateurs principaux
Taux d'incidence de cancer /1 000 patients-années [IC 95 %]	IH : 22,8 [10,9 ; 34,7] IG : 18,0 [12,5 ; 23,6]	IH : 24,3 [18,0 ; 30,7] IG : 14,7 [10,5 ; 19,0]
Hasard ratio ajusté survenue de cancer [IC 95 %]	0,59 [0,28 ; 1,25] NS	0,58 [0,34 ; 1,01] NS
Taux d'incidence décès ou cancer /1 000 patients-années [IC 95 %]	IH : 45,6 [28,7 ; 62,5] IG : 22,4 [16,3 ; 28,6]	
Hasard ratio ajusté décès toute cause [IC 95 %]	0,58 [0,32 ; 1,06] NS	0,56 [0,36 ; 0,87] en faveur de l'IG

L'ANSM a saisi la CNAMTS pour une demande d'étude utilisant leurs bases de données, en raison d'une problématique de risque sérieux découlant de données cliniques et/ou précliniques entre l'insuline glargine et le risque de cancer qui méritaient d'être documentées davantage, afin de nourrir une réévaluation du rapport bénéfice/risque, et d'éclairer les décisions à prendre. La CNAMTS a rendu son rapport en juillet 2012 (203,204). Les principaux résultats de cette étude sont les suivants :

- cette étude, réalisée sur une cohorte de plus de 70 000 diabétiques de type 2 suivie un peu moins de 3 ans, n'a pas mis en évidence, durant la période d'observation,

- d'association significative entre la consommation d'insuline glargine et le risque de survenue de cancers, toutes localisations confondues ;
- cette étude n'a pas, non plus, mis en évidence d'accroissement significatif du risque de survenue de cancer du sein ni d'accroissement significatif du risque pour aucune des sept autres localisations étudiées (prostate, colorectal, hépatique, rein, vessie, poumons, ORL) ;
  - la recherche d'un éventuel sur-risque de cancer du sein pour les patientes ayant une dose cumulée supérieure à 27 000 UI, impose de prolonger la cohorte d'un, voire de deux ans, pour disposer d'un historique plus long permettant de conclure à l'absence ou, au contraire, à l'existence d'une augmentation significative de ce risque.

La recherche d'un éventuel sur-risque de cancer, lors d'expositions prolongées à Lantus, a toutefois incité l'ANSM à demander à la CNAMTS de prolonger le suivi de cette cohorte pour disposer d'un historique plus long. Les résultats portant sur un suivi supplémentaire d'un an devraient être disponibles d'ici fin 2012.

Ces résultats seront d'autre part à mettre en perspective au niveau européen avec ceux d'autres études épidémiologiques demandées par l'EMA (Agence européenne du médicament), actuellement en cours d'évaluation ou en attente de soumission.

2.2.5 Intensification du traitement

► Recommandations du NICE et du SIGN

NICE	<p>Débuter une insulinothérapie à partir d'un choix parmi de nombreux types d'insuline et de schémas.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Commencer avec une insuline humaine NPH injectée au coucher <i>bed time</i> ou deux fois par jour selon le besoin.</li><li>▪ Envisager comme une alternative l'utilisation d'une insuline à longue durée d'action (insuline détémir, insuline glargine) si :<ul style="list-style-type: none"><li>• la personne a besoin d'assistance par un professionnel de santé pour s'injecter l'insuline, et l'utilisation d'un analogue de l'insuline de longue durée d'action pourrait réduire la fréquence des injections de 2/j à 1/j ;</li><li>• le mode de vie de la personne est restreint par le risque d'hypoglycémie ;</li><li>• la personne ne peut utiliser le dispositif pour injecter l'insuline NPH.</li></ul></li><li>▪ Envisager une insuline humaine biphasique (particulièrement si HbA1c ≥ 9,0 %). Un schéma à 1 fois par jour est une option.</li><li>▪ Envisager des préparations premix, qui inclut des analogues de l'insuline de courte durée d'action plutôt que des préparations premix, qui inclut des préparations d'insulines humaines de courte durée d'action si :<ul style="list-style-type: none"><li>• la personne préfère s'injecter l'insuline immédiatement avant un repas ou ;</li><li>• l'hypoglycémie est un problème ou ;</li><li>• la hausse de la glycémie après les repas est marquée.</li></ul></li><li>▪ Envisager de passer de l'insuline NPH à un analogue de l'insuline à action prolongée chez les personnes :<ul style="list-style-type: none"><li>• qui n'atteignent pas leur cible d'HbA1c en raison d'hypoglycémie significative ou ;</li><li>• qui éprouvent des hypoglycémies importantes sous insuline NPH indépendamment du taux d'HbA1c atteint ou ;</li><li>• qui ne peuvent utiliser le dispositif pour injecter l'insuline NPH, mais qui pourraient s'administrer elles-mêmes l'insuline en toute sécurité et avec précision, si le passage à un analogue de l'insuline à action prolongée était fait ;</li><li>• qui ont besoin d'assistance par un professionnel de santé pour s'administrer les injections d'insuline et pour qui le passage à un analogue de l'insuline à action prolongée permettrait de réduire le nombre d'injections quotidiennes.</li></ul></li><li>▪ Surveiller une personne sous un schéma par insuline basale (NPH ou insuline de longue durée d'action) pour le besoin en insuline rapide avant les repas (ou une insuline premix).</li><li>▪ Surveiller une personne qui utilise une insuline premix 1 ou 2 fois par jour, pour le besoin d'une nouvelle injection d'une insuline à courte durée d'action avant les repas ou pour un changement de schéma <i>mealtime</i> plus insuline basale (NPH ou insuline de longue durée d'action) si la glycémie reste inadéquate.</li></ul>
SIGN	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Une insuline NPH au coucher ou <i>bed time</i> 1 fois/jour peut être utilisée quand l'insuline est ajoutée au traitement par metformine et/ou sulfamides. Un analogue de l'insuline basale peut être considéré si le risque hypoglycémique est une préoccupation.</li><li>▪ Quand l'insulinothérapie est commencée, une insuline basale</li></ul>



	<p><i>bed time</i> peut être initiée, et la dose est titrée avec la cible de la glycémie à jeun du matin. Si la cible d'HbA1c n'est pas atteinte, l'addition d'une insuline prandiale peut être considérée.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Une insuline humaine soluble ou un analogue de l'insuline à action rapide peuvent être utilisés quand les schémas d'insuline sont intensifiés pour améliorer le contrôle glycémique (quand l'insulinothérapie est intensifiée par l'ajout d'un analogue de l'insuline à action rapide, le traitement par sulfamides doit être arrêté).</li></ul>
--	--

► **Études contrôlées randomisées**

Cinq études ont été identifiées :

- Une étude avait pour objectif de comparer un groupe de patients sous insuline glargine une fois par jour associée à l'insuline glulisine avant les trois principaux repas (groupe basal-bolus) *versus* un groupe sous insuline mixte 70/30 composée de l'insuline NPH et insuline régulière ou de l'insuline NPH et insuline analogue aspart deux fois par jour (groupe insuline mixte) (205). Trois cent dix patients étaient inclus dans cette étude réalisée en ouvert qui avait duré un an. Les patients inclus étaient déjà sous insulinothérapie stable avec ou sans metformine. Les autres antidiabétiques oraux étaient exclus (niveau de preuve 2).
- Une autre étude avait pour but de comparer l'ajout d'une injection de glulisine le matin avant le petit déjeuner, *versus* l'ajout de glulisine avant un repas principal chez des patients sous glargine et antidiabétiques oraux, afin d'atteindre un HbA1c < 6,5 % (206). L'hypothèse était que l'insuline basale associée à l'insuline prandiale permet de diminuer la glycémie postprandiale et d'améliorer le HbA1c, et que l'effet de ces deux types d'administration de l'insuline prandiale au cours de la journée est équivalent. La durée de l'étude était de 24 semaines, et 316 patients étaient inclus (niveau de preuve 2).
- Une étude a comparé trois modalités de traitement : insuline mixte deux fois par jour (groupe I) *versus* insulino-sécréteurs (incluant glipizide ou gliclazide ou gliquidone ou repaglinide) (groupe S) *versus* insuline et insulino-sécréteurs, en alternance (insuline pendant 2 mois suivi d'insulino-sécréteurs pendant 4 mois) (groupe A) (207). La durée de suivi était de 38 mois. Au total, 536 patients diabétiques depuis 3 à 10 ans, sous antidiabétiques oraux (metformine et rosiglitazone) et des injections d'insuline de façon irrégulière étaient inclus. Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'était pas décrit. Aucune comparaison statistique n'a été faite, seules les valeurs à la fin du traitement étaient reportées (niveau de preuve 3).
- Une étude avait pour objectif de tester l'hypothèse que l'insuline mixte est non inférieure à l'insuline administrée en basal-bolus chez les patients atteints de diabète de type 2. Ces patients étaient inadéquatement contrôlés par deux ou plusieurs antidiabétiques oraux après 6 mois de traitement sous insuline (208). Cette étude avait duré 24 semaines. Deux groupes étaient étudiés : groupe A comparant l'association de l'insuline glargine avec l'insuline lispro 3/j (groupe basal-bolus) avec l'insuline mixte lispro 75/25, et le groupe B comparant le groupe basal-bolus avec l'insuline lispro mixte 50/50. Soixante-dix pour cent des patients étaient sous metformine en monothérapie, 24 % sous l'association de metformine et sulfamides hypoglycémiants et 6 % sous thiazlidinediones. La population du groupe basal-bolus était plus âgée que celle sous lispro mixte 75/25. La marge de non-infériorité préétablie (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % ou IC 95 % de la différence) était de < 0,4 % (niveau de preuve 3).
- Une étude contrôlée randomisée en ouvert, multicentrique et multinationale avait pour objectif de comparer l'efficacité et la sécurité de deux schémas d'insulinothérapie : le



basal-bolus et le schéma avec les insulines analogues prémixtes (209). Les patients étaient sous antidiabétiques oraux à l’inclusion, avec ou sans insuline basale administrée une fois par jour. Ainsi, les 719 patients inclus dans cette étude étaient randomisée pour être soit dans le groupe de l’insuline détémir avec l’insuline aspart (541 sujets), soit dans le groupe de l’insuline BIAsp 30 administrée deux fois par jour (178 sujets). Les antidiabétiques oraux étaient arrêtés au début de l’étude. À l’inclusion, les patients avaient environ 61 ans en moyenne, un IMC moyen de 31 kg/m<sup>2</sup>, une durée moyenne de diabète d’environ 9 ans et un HbA1c moyen de 8,5 %. Environ 27 % des patients étaient sous insulinothérapie à l’inclusion. L’étude a duré 26 semaines. Dans le groupe insuline détémir et insuline aspart, l’objectif était d’atteindre une glycémie à jeun entre 4 et 7 mmol/l et une glycémie postprandiale ≤ 10 mmol/l. Dans le groupe insuline BIAsp 30, l’objectif était également d’atteindre une glycémie à jeun entre 4 et 7 mmol/l. Quarante-vingt-treize pour cent et 90 % des patients ont terminé l’étude respectivement. Les effets indésirables n’étaient pas rapportés (niveau de preuve 3).

Liebl <i>et al.</i> , 2009 (209)			Insuline détémir + insuline aspart vs Insuline BIAsp 30 2x/j
Variation HbA1c Différence [IC 95 %] p			-1,56 % vs -1,23 % 0,234 % [-0,070 ; 0,398] p = 0,0052
Variation glycémie à jeun Différence [IC 95 %] p			-2,94 mmol/l vs -2,88 mmol/l 0,21 mmol/l [-0,23 ; 0,66] NS p = 0,345
Variation du poids Différence [IC 95 %]			+2,4 kg vs 2,1 kg Pas de différence significative (pas de valeur disponible)
Hypoglycémie	Hypoglycémie majeure		11 épisodes vs 0
	Hypoglycémie mineure (événements/patient/semaine)		0,035 vs 0,037 p = 0,837
	Hypoglycémie nocturne (événements/patient/semaine)		0,013 vs 0,010 p = 0,666
Dose insuline à 26 semaines (U/kg)	Insuline détémir	Petit déjeuner	0,315
		dîner	0,316
	Insuline aspart	Petit déjeuner	0,173
		déjeuner	0,140
		dîner	0,176
	Insuline BIAsp 30		0,379

Études (ERC)	Comparaison	Variation HbA1c différence [IC 95 %] p	Variation poids différence [IC 95 %] p	Hypoglycémie (événements par patient-années)				Autres EI*
				globale	symptomatique	sévère	nocturne	
Fritsche <i>et al.</i> , 2010 (205)	Glargine + glulisine (basal-bolus) vs NPH + insuline régulière	-1,17 % vs -0,74 % -0,426 % [-0,697 ; -0,156] p = 0,0022	+3,6 kg vs +2,2 kg Différence moyenne ajustée : 1,34 kg [0,36 ; 2,32] p = 0,0073	13,99 vs 18,54 p = 0,24	9,89 vs 13,44 p = 0,24	0,11 vs 0,22 p = 0,23	2,28 vs 2,37 p = 0,97	EI chez 26 patients vs 24 patients  Événements cardio-vasculaires chez 5 patients de chaque groupe
	Glargine + glulisine (basal-bolus) vs NPH + insuline aspart	-1,26 % vs -0,67 % -0,589 % [-0,933 ; -0,246] p = 0,0009						
Lankisch <i>et al.</i> , 2008 (206)	Glulisine avant le petit déjeuner + Glargine + ADO** vs Glulisine avant le repas principal + glargine + ADO	0,0481 % [-0,115 ; 0,211] Équivalence établie (marge d'équivalence : 0,4 %) p = 0,0001	+1 kg vs +0,9 kg p non disponible	Hypoglycémie confirmée : 2,72 vs 3,69 p = 0,314	pas de données	0,01 vs 0,04 p = 0,191	0,52 vs 0,27 p = 0,176	Proportion similaire 44,4 % vs 46,7 %
Li <i>et al.</i> , 2009 (207)	Insuline mixte (groupe I) vs alternance insuline/insulino sécréteurs (groupe A)	HbA1c à la fin du traitement : 6,9 % vs 6,8 % p non disponible	+2,8 kg (groupe I) vs +1,6 kg (groupe A) vs +1,4 kg (groupe S) p non disponible	18,5 (groupe I) vs 9,4 (groupe A) vs 8,8 (groupe S)	pas de données	pas de données	pas de données	pas de donnée

Études (ERC)	Comparaison	Variation HbA1c différence [IC 95 %] p	Variation poids différence [IC 95 %] p	Hypoglycémie (événements par patient-années)				Autres EI*
				globale	symptomatique	sévère	nocturne	
	Alternance insuline/insulino sécréteurs (groupe A) vs insulino sécréteurs (groupe S)	HbA1c à la fin du traitement : 6,7 % vs 7,5 % (glipizide) 6,8 % vs 7,5 % (gliclazide) 6,9 % vs 7,6 % (repaglinide) p non disponible						
Miser <i>et al.</i> , 2010 (208)	Groupe A Glargine 1/j + lispro 3/j (basal-bolus BBT***) vs Lispro mixte 75/25 2/j + ADO  Groupe B Glargine 1/j + lispro 3/j (BBT) vs Lispro mixte 50/50 3/j +ADO	Groupe A - [-0,10 à 0,37]    Groupe B - [-0,25 à 0,25]  --> non-infériorité de lispro mixte vs BBT (marge <0,4 %)	augmentation de poids pas de différence significative entre les groupes.	pas de différence significative entre les groupes pour incidence globale, nocturne et sévérité  en moyenne 11 épisodes/patient/année dans chaque groupe				pas de différence  Proportion de patients ayant présenté ≥ 1 EIG :  Groupe A 11 patients vs 10  Groupe B 9 patients vs 5

\* EI : effets indésirables.  
\*\* ADO : antidiabétiques oraux.  
\*\*\* BBT : basal-bolus traitement (traitement en basal-bolus).

## Efficiences, préférences, qualité de vie et coût associés aux traitements médicamenteux de l'hyperglycémie du diabète de type 2

### 1 Analyse de la littérature économique relative à l'efficacité des traitements médicamenteux de l'hyperglycémie du diabète de type 2

Les études retenues pour l'analyse économique des traitements médicamenteux de l'hyperglycémie du diabète de type 2 portent sur l'évaluation de l'efficacité des traitements<sup>24</sup>. Seules les études comparant simultanément les coûts et les résultats des traitements sont rapportées ici. L'analyse est fondée sur la présentation des évaluations réalisées pour le compte du NICE en 2008 et 2009, les rapports d'évaluation de la CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Agence canadienne des médicaments et des technologies de santé) et l'analyse des études originales économiques postérieures à ces évaluations. Les études ayant évalué la rosiglitazone ou la pioglitazone, ou ayant évalué un traitement par rapport à la rosiglitazone ou à la pioglitazone, ont été exclues de l'analyse. La recommandation du SIGN ne comportait pas d'argument économique (3).

Les données sont présentées par classe thérapeutique pour les comparaisons deux à deux ; les données relatives à une stratégie médicamenteuse – traitement par bithérapie ou par trithérapie ou données comparant des traitements séquentiels – sont présentées en fin de chapitre.

La synthèse de l'évaluation économique du NICE est fondée sur les études complètes analysées dans :

- l'évaluation du National Collaborating Centre for Chronic Conditions (20), support des recommandations du NICE 2008 (1) pour la metformine, les insulino-sécréteurs (sulfamides et glinides) et l'acarbose ;
- l'évaluation de Waugh *et al.* (210), support des recommandations du NICE 2009 (2) pour les analogues du GLP-1, les inhibiteurs de la DPP-4, les analogues lents de l'insuline et les thiazolidinédiones ;
- l'évaluation du liraglutide par le NICE (211).

Le NICE a complété sa revue de la littérature par une modélisation de 5 comparaisons deux à deux dans la perspective du NHS et des *UK personal social services* sur la base du modèle *UKPDS Outcomes Model* (2,210).

La modélisation a été simulée pour un horizon temporel de 40 ans pour des patients diabétiques de type 2, hommes ou femmes, âgés en moyenne de 58 ans et avec un indice de masse corporelle de 30 kg/m<sup>2</sup>. Les simulations ont été réalisées d'une part sans tenir compte des complications existantes à l'inclusion et, d'autre part, en en tenant compte. Les comparaisons deux à deux ont été définies à partir des données disponibles dans les essais randomisés de bonne qualité, aucune comparaison indirecte n'ayant été retenue. Les traitements comparés étaient, en complément d'une association metformine + sulfamide après échec de celle-ci :

- exénatide puis insuline glargine *versus* insuline glargine d'emblée ;
- sitagliptine *versus* rosiglitazone (résultats non présentés dans ce document) ;
- vildagliptine *versus* pioglitazone (résultats non présentés dans ce document) ;

---

<sup>24</sup> Les dispositifs de délivrance de l'insuline (stylos injecteurs ou pompes à insuline), hors évaluation des traitements eux-mêmes, ne sont pas dans le champ de cette évaluation.

- insuline glargine *versus* insuline NPH ;
- insuline détémir *versus* insuline NPH.

Les coûts et les bénéfices ont été actualisés à un taux annuel de 3,5 %.

L'intensification des traitements était prévue pour tout niveau d'HbA1c atteignant 7,5 %, jusqu'au passage à l'insuline. Les variations de poids, les nausées et la peur liée aux hypoglycémies ont été intégrées dans la pondération de la durée de vie.

La CADTH a élaboré au Canada une série de rapports d'évaluation économique sur les traitements du diabète dans le cadre du programme COMPUS (Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service) (212-214). Il s'agit d'un programme fédéral d'aide à la décision publique lancé en 2004, et associant les niveaux administratifs fédéral, provincial et territorial ; il poursuit trois objectifs : 1) identifier les stratégies optimales dans la prescription et l'utilisation de médicaments spécifiques, 2) identifier et réduire les écarts entre les stratégies optimales et la pratique et 3) soutenir la mise en place de ces interventions. Trois rapports d'évaluation, dont deux ont donné lieu à publication scientifique, entrent dans le champ du présent travail : une évaluation des bithérapies après échec de la metformine (212,215), une évaluation des trithérapies après échec de l'association metformine et sulfamide (214) et l'évaluation des analogues de l'insuline (213,216).

Pour chaque évaluation, une modélisation a été réalisée pour comparer l'efficacité des options thérapeutiques selon la perspective du financeur des soins canadien. Le modèle utilisé a été l'UKPDS Outcomes Model (212,215) ou le modèle CORE Diabetes Model (213,216), et le critère de jugement est le coût par QALY. La valeur des paramètres cliniques est issue d'une revue systématique de la littérature et les caractéristiques des patients, les données de coûts, de consommation de soins et de pondération de la durée de vie selon la qualité de vie sont issues de sources détaillées, publiées ou non. De nombreuses analyses de sensibilité ont été réalisées afin de réduire l'incertitude attachée à la modélisation.

Une revue systématique, réalisée pour le compte de Boehringer Ingelheim a identifié et analysé les modélisations économiques réalisées dans le traitement du diabète de type 2 (217). L'analyse a porté sur 78 publications sélectionnées, et a identifié 10 modèles principaux et 10 autres modèles (217). La plupart des modèles ont été élaborés progressivement, à partir de la publication de l'étude UKPDS, s'enrichissant au fil du temps. Les modèles, ayant donné lieu au plus grand nombre de publications et ayant été repris par des agences publiques d'évaluation, sont :

- le CORE Diabetes Model, qui simule l'évolution de la maladie par des modules interconnectés simulant les caractéristiques des patients, les facteurs de risque, l'effet des traitements, les complications et les coûts au cours du temps ;
- l'UKPDS Outcomes Model, qui simule la survenue de sept complications et du décès au niveau individuel, en fonction des caractéristiques du patient et de facteurs de risque (antécédents et niveau d'HbA1c par exemple).

Ces deux modèles ont fait l'objet d'études publiées de validation interne et externe.

Le modèle JADE a complété l'UKPDS Model en intégrant des traitements supplémentaires et les effets secondaires des traitements ; il a donné lieu à différentes publications, et a été soumis à des agences d'évaluation, mais sa validité interne et externe n'avait pas été évaluée à la date de la revue.

Le modèle EAGLE a été construit en permettant une grande flexibilité dans la définition des interventions évaluées, sa validité externe et interne a été évaluée, mais peu de publications fondées sur ce modèle étaient disponibles à la date de la revue.

D'après les auteurs de la revue, les autres modèles analysés (DiDACT, IMIB, Eastman, GDM, DMM) ont fait l'objet de peu de publications, n'ont pas été soumis à des agences d'évaluation et leur validité interne et externe n'a pas été clairement évaluée. Le modèle Archimedes, qui dépasse le champ du diabète, semblait validé pour sa dimension clinique, mais aucune publication économique dans le traitement médicamenteux du diabète n'était disponible lors de la revue (217).



Selon les auteurs, tous les modèles relient des facteurs de risque individuels (niveau d'HbA1c notamment) à des effets à long terme (complications), dans une structure de type Markov pour la plupart d'entre eux. À l'exception du modèle Archimedes, tous les modèles ont été développés dans un objectif d'évaluation économique, intégrant des états de santé, des probabilités de transition et des coûts. Seul le modèle UKPDS intègre des données issues d'une seule étude, les autres modèles combinant des données de l'étude UKPDS et des résultats d'essai clinique de court terme ; les données de court terme ont été extrapolées dans le modèle à partir des éléments de long terme disponibles lors de la construction des modèles (UKPDS, DCCT, Framingham, WESDR) ; les données de coûts proviennent généralement d'UKPDS, de l'étude CODE-2 ou de sources locales, et la pondération de la durée de vie par la qualité de vie est le plus souvent dérivée d'UKPDS ou l'étude CODE-2 ; dans les publications analysées, l'origine et le traitement des données manquaient souvent de précision (217). Enfin, les principales variations entre les modèles tiendraient, selon les auteurs de la revue, à la nature des interventions comparées et aux complications prises en compte dans la simulation, pour lesquelles certaines données n'étaient pas disponibles lors de la construction des modèles ; par ailleurs, l'intégration des complications n'est pas toujours précisément décrite dans les publications (217).

## 1.1 Données par classe thérapeutique

### 1.1.1 Metformine

#### ► Synthèse de l'évaluation du NICE

Concernant la metformine, l'analyse portait sur deux modélisations fondées sur les données d'UKPDS comparant un traitement « intensif »<sup>25</sup> par metformine à un traitement conventionnel de régime seul en première intention (Clarke 2001 et Clarke 2005). Selon ces études, la metformine était génératrice d'économies par rapport à la prise en charge conventionnelle, y compris dans les analyses de sensibilité (20).

### 1.1.2 Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

#### ► Synthèse de l'évaluation du NICE

Aucune étude pertinente n'a été retenue pour évaluer l'efficacité de l'acarbose (20).

### 1.1.3 Sulfamides et glinides

#### ► Synthèse de l'évaluation du NICE

L'efficacité des insulino-sécréteurs a été évaluée sur la base de trois publications : deux études d'intensification thérapeutique issues d'UKPDS (Clarke 2005 et Gray 2000) et une comparaison natéglinide + metformine vs metformine (Ward 2004). Dans les deux études fondées sur UKPDS, le contrôle « intensif » par sulfamide ou insuline était générateur d'économies par rapport au régime seul et présentait un coût de 1 166 £<sub>1997</sub> par année de vie sans complication gagnée et de 6 028 £<sub>2004</sub> par QALY gagné, par rapport au traitement conventionnel. Dans la 3<sup>e</sup> étude, l'association metformine + nateglinide était associée à un coût de 8 058 £<sub>1999</sub> par QALY gagné (20).

#### ► Données nouvelles

Une étude originale a été identifiée (218) ; elle est présentée dans le tableau 5, en fin de chapitre. Selon cette étude, la bithérapie metformine+glibenclamide était dominante (plus efficace et moins coûteuse) par rapport à la monothérapie. Le résultat repose néanmoins sur

<sup>25</sup> Pour la définition du traitement intensif dans UKPDS, se reporter à la partie clinique de l'argumentaire.

une étude financée par le laboratoire commercialisant le produit évalué, de courte durée et dont les caractéristiques sont peu détaillées.

#### 1.1.4 Inhibiteurs de la DPP-4

##### ► Synthèse de l'évaluation du NICE

Une seule étude évaluant les inhibiteurs de la DPP-4 a été identifiée dans l'évaluation, comparant metformine + sitagliptine à metformine + rosiglitazone ou metformine + sulfamide après échec de la metformine à travers le modèle Januvia Diabetes Economic (JADE) (Schwarz, 2008). L'étude a été réalisée pour 6 pays européens, et seuls les résultats relatifs à l'Écosse sont présentés dans la revue de Waugh *et al.* La sitagliptine était associée à un coût de 1 567 £/QALY par rapport à la pioglitazone et de 8 045 £/QALY ou 7 502 £/QALY par rapport aux sulfamides, selon que les patients en échec sous sulfamides étaient traités par pioglitazone puis insuline ou par insuline directement.

La revue cite également une recommandation du Scottish Medicines Consortium, établie à partir de deux études transmises par les laboratoires pharmaceutiques commercialisant la vildagliptine et la sitagliptine et pour lesquelles peu d'information était disponible.

##### ► Données nouvelles

Une étude originale a été identifiée (219) ; elle est présentée dans le tableau 6, en fin de chapitre. Selon les auteurs de l'étude, la bithérapie metformine + saxagliptine est efficace par rapport à la bithérapie metformine + glipizide compte-tenu du seuil généralement accepté en Suède. Cependant, l'étude repose sur une hypothèse forte de dégradation prolongée de la qualité de vie pour chaque épisode d'hypoglycémie, qui serait liée à la peur d'expérimenter une nouvelle hypoglycémie. Cette hypothèse, sur laquelle repose tout le bénéfice du traitement évalué, mériterait d'être davantage discutée et limite la portée des résultats de l'étude.

#### 1.1.5 Analogues du GLP-1

##### ► Synthèse de l'évaluation du NICE

Concernant les analogues du GLP-1, l'évaluation de Waugh *et al.* a identifié cinq études, dans lesquelles les analogues du GLP-1 étaient utilisés en monothérapie ou bithérapie, en complément de la metformine, d'un sulfamide ou de l'association des deux (210). Une étude a comparé l'exénatide à l'insuline glargine et à l'insuline NPH (Edwards 2006). L'exénatide était associée à un coût supérieur, une moindre baisse d'HbA1c et à une perte de poids, par rapport à une plus grande baisse d'HbA1c, une prise de poids et un coût moindre pour les insulines. Le caractère composite du critère de jugement ne permettait pas de conclusion économique.

Une étude a comparé deux dosages d'exénatide au placebo à travers le CORE cost-effectiveness Model, aboutissant à un coût de 43 814 US \$ par année de vie gagnée et de 48 921 US \$ par QALY gagné (Shaya, 2007). Le résultat était sensible à l'horizon temporel (avec des ratios qui augmentaient très fortement sur un horizon de 5 ans par rapport à l'horizon initial de 30 ans), et plusieurs caractéristiques méthodologiques n'étaient pas détaillées dans l'étude.

Une étude a comparé l'exénatide au placebo chez des patients en échec sous metformine et sulfamides (Minshall 2008). Selon cette étude, l'exénatide était associé à un coût par QALY de 36 133 US \$ par rapport au placebo. Dans cette étude également, le résultat était très sensible à l'horizon temporel.

Une étude a comparé l'exénatide à l'insuline glargine à travers le CORE Model, aboutissant à un coût par QALY de 22 420 £/QALY pour l'exénatide par rapport à l'insuline glargine (Ray, 2007). Le résultat de l'analyse était sensible à la valeur de l'utilité associée à la prise de poids.

Une dernière étude a simulé le traitement par exénatide par rapport à un traitement par insuline glargine une fois par jour, pioglitazone, glyburide ou placebo, des populations de l'étude UKPDS à travers le CORE Model (Watkins, 2006). Les ratios coût-efficacité de l'exénatide étaient respectivement de 32 000 US \$, 13 000 US \$ et 16 000 US \$ par rapport au glyburide, à l'insuline glargine et au placebo, la pioglitazone étant dominée.

Dans la comparaison réalisée par le NICE de l'exénatide puis insuline glargine par rapport à l'insuline glargine d'emblée, il a été considéré que l'insuline glargine était efficiente (l'évaluation de l'insuline glargine elle-même est présentée ultérieurement).

Deux scénarii ont été simulés : dans le premier, sur la base d'un essai clinique (Heine, 2005), les deux traitements avaient la même efficacité sur l'HbA1c (-1,1 point d'HbA1c) et différaient sur la variation de poids (-2,3 kg pour exénatide et +1,8 kg pour l'insuline glargine) et l'effet de l'insuline glargine était prolongé dans le temps pour tenir compte de l'escalade de doses possible du traitement (passage de l'insuline glargine seule puis à une combinaison basale-bolus avec l'insuline glargine, qui permet un effet plus durable sur l'HbA1c) ; dans le second scénario, l'effet sur l'HbA1c était légèrement plus favorable à l'exénatide (en tenant compte d'un second essai clinique).

Dans le premier scénario, l'exénatide était plus coûteuse et plus efficace que l'insuline glargine, avec un ratio coût-efficacité variant de 18 000 £ à 20 000 £ selon le sexe et la prise en compte des complications pré-existantes (2). La différence en QALY entre les deux groupes était faible, et très dépendante de l'utilité associée aux variations de poids (0,006 et 0,010 pour un changement de poids respectivement de 3 % et 5 % dans l'analyse de référence). Sans prise en compte du changement de poids dans les QALY, le ratio dépassait 260 000 £ chez les hommes et l'exénatide était dominée chez les femmes (même nombre de QALY pour un coût supérieur).

Dans une analyse de sensibilité réalisée pour les patients avec un indice de masse corporelle initial de 35 kg/m<sup>2</sup>, le ratio coût-efficacité de l'exénatide par rapport à l'insuline glargine était de 1 600 £/QALY pour les hommes et de 7 000 £/QALY pour les femmes (2) ; sans tenir compte des effets des variations de poids dans la mesure du QALY, le ratio variait de 9 000 £ à 22 000 £ pour les hommes (respectivement sans et avec prise en compte des complications initiales) et l'exénatide était dominée par l'insuline glargine pour les femmes (210).

Dans le second scénario, les ratios coût-efficacité étaient plus favorables à l'exénatide, avec des ratios coût-efficacité de l'exénatide par rapport à l'insuline glargine autour respectivement de 7 000 £/QALY pour les hommes avec un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> (environ 11 000 £ à 12 000 £ par QALY sans tenir compte des variations de poids dans la mesure du QALY) et de 8 000 £ à 9 000 £ pour les femmes avec un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> (environ 13 000 £ et 15 000 £ sans tenir compte des variations de poids dans la mesure du QALY), sans ou avec prise en compte des complications initiales (210).

Pour les patients avec un IMC de 35 kg/m<sup>2</sup>, l'exénatide dominait l'insuline glargine pour les hommes et correspondait à un coût d'environ 1 000 £/QALY pour les femmes (210).

Une évaluation du liraglutide a été réalisée en 2010 par le NICE, à partir des données fournies par l'industriel et dans laquelle deux études ont été analysées, comparant le liraglutide à l'insuline glargine (LEAD 5) et à l'exénatide (LEAD 6), dans le cadre d'une trithérapie (211). La modélisation économique transmise par l'industriel était fondée sur le CORE Model, à un horizon temporel de 40 ans pour une durée de traitement de 5 ans avant passage à une insuline basale. Dans ces simulations, le liraglutide semblait efficient par rapport aux comparateurs évalués.

À propos de ces études, les experts du NICE ont considéré que l'insuline NPH aurait été un comparateur plus adéquat que l'insuline glargine ; de plus la dose d'insuline glargine utilisée dans les études paraissait faible par rapport aux pratiques, ce qui pouvait générer un effet favorable au liraglutide dans le ratio coût-efficacité. Par ailleurs, d'autres traitements oraux pouvaient être envisagés dans une trithérapie (thiazolidénidiones et inhibiteurs de la DPP-



4) ; les experts ont cependant noté qu'aucune donnée comparative directe n'était disponible avec ces traitements (211).

Les données relatives au liraglutide en bi-thérapie présentaient trop d'incertitude, avec des résultats très variables selon les hypothèses retenues, pour en tirer des conclusions robustes (211). Les experts ont également considéré que le dosage du liraglutide à 1,8 mg n'était pas efficient par rapport au dosage à 1,2 mg.

### ► Données nouvelles

Les cinq études originales (220-224) sont détaillées dans le tableau 7, en fin de chapitre.

Trois études ont comparé l'exénatide à l'insuline glargine dans une modélisation à partir du CORE Model (220-222). Dans les trois études, l'exénatide apparaît comme un traitement plus coûteux que l'insuline glargine ; dans une étude, le traitement par exénatide est moins efficace, et dans deux études sur trois, le traitement par exénatide est plus efficace, avec un ratio inférieur au seuil d'efficience accepté dans le pays de l'étude. Néanmoins, les trois études, bien que fondées sur le même essai clinique, ont été réalisées avec des hypothèses différentes, relativement favorables au traitement évalué. Une étude a comparé le liraglutide 1,8 mg à l'exénatide, à partir d'un essai de courte durée et a conclu à l'efficience du liraglutide par rapport à l'exénatide (224). Une étude, comparant le liraglutide au glimépiride, n'a pas pris en compte le coût des traitements et n'est pas présentée ici (223).

Dans l'ensemble, toutes les études identifiées ont été financées par le laboratoire commercialisant le produit évalué et présentent chacune des faiblesses méthodologiques telles qu'une confiance limitée peut être accordée à leurs résultats.

## 1.1.6 Insuline

### ► Synthèse de l'évaluation du NICE

Concernant les analogues lents de l'insuline les auteurs ont identifié cinq études (210).

Une étude a comparé en Suisse l'insuline glargine à l'insuline NPH à travers le *Diabetes Mellitus Model* pour trois groupes de patients, avec une HbA1c à respectivement 10 %, 9 % et 8 %, et selon deux scénarios (pessimiste et optimiste) de l'effet de l'insuline glargine sur la baisse de l'HbA1c (Brandle, 2007). Dans le scénario pessimiste, les ratios coût-efficacité de l'insuline glargine par rapport à l'insuline NPH étaient respectivement de 49 441 CHF, 45 701 CHF et 49 468 CHF/QALY. Dans le scénario optimiste, l'insuline glargine était dominante pour les patients avec une HbA1c à 10 % et les ratios étaient respectivement de 2 853 CHF et 5 711 CHF/QALY pour les patients avec une HbA1c à 9 % et 8 %.

Une étude similaire a été réalisée en Allemagne (Maxion-Bergemann, 2005), dont les résultats ne sont pas rapportés.

Une étude a comparé l'insuline glargine à l'insuline NPH dans une modélisation fondée sur les études UKPDS et DCCT des données d'un essai clinique, aboutissant à un ratio coût-efficacité de 8 618 \$ CAN de l'insuline glargine par rapport à l'insuline NPH (Grima, 2007) ; les auteurs de la revue ont souligné le choix d'hypothèses favorables à l'insuline glargine discutables.

Une étude a été réalisée sur les mêmes données cliniques (McEwan, 2007) et dont les auteurs de la revue n'ont pas rapporté les résultats, considérant que les hypothèses étaient discutables et définies en faveur de l'insuline glargine.

Une étude évaluant l'intérêt de l'insuline détémir après échec des antidiabétiques oraux par rapport au maintien sous antidiabétiques oraux, au passage à l'insuline glargine ou à l'insuline NPH à travers le CORE Diabetes Model a été identifiée (Valentine, 2007), aboutissant à des ratios coût-efficacité de l'insuline détémir de 7 412 US \$/QALY, de 6 269 US \$/QALY et 3 951 US \$/QALY par rapport aux antidiabétiques oraux, à l'insuline NPH et à l'insuline glargine respectivement ; selon les auteurs de la revue, l'étude était fondée sur des choix méthodologiques discutables.

Enfin deux études ont comparé l'efficacité de l'insuline glargine une fois par jour par rapport à l'insuline premix (70/30) deux fois par jour, à travers le CORE Diabetes Model (Ray, 2007 et Goodall 2008). La première étude aboutissait à un ratio coût-efficacité de l'insuline premix par rapport à l'insuline glargine de 46 533 US \$/QALY, la seconde étude, réalisée dans le contexte suédois, aboutissant à une dominance de l'insuline premix par rapport à l'insuline glargine.

Selon les auteurs de la revue sur les nouveaux antidiabétiques, les principales limites des études étaient d'être financées par l'industrie, bien que souvent réalisées par des consultants privés ; les études tendaient à montrer l'efficacité des médicaments, souvent sous des hypothèses relativement sélectives. Les auteurs concluaient sur la nécessité d'avoir des données de meilleure qualité sur l'effet sur la qualité de vie des changements de poids, des hypoglycémies nocturnes et de la peur des hypoglycémies (210).

La modélisation insuline glargine *versus* insuline NPH a mis en évidence une différence minime en terme de QALY entre les deux traitements, associée à un surcoût significatif pour l'insuline glargine, aboutissant à un ratio coût-efficacité supérieur à 170 000 £/QALY dans tous les cas (210).

Concernant l'évaluation de l'insuline détémir *versus* l'insuline NPH, les résultats sont comparables à ceux de l'évaluation de l'insuline glargine, avec des ratios supérieurs à 100 000 £ dans tous les cas (210).

### ► Données nouvelles

Les quatorze études originales (216,225-237) sont détaillées dans le tableau 8, en fin de chapitre.

Dans la majorité des études, les essais cliniques sous-tendant la modélisation présentent des caractéristiques limitant la confiance accordée aux conclusions de l'étude économique (étude de courte durée, de faible effectif ou dont l'objectif principal n'était pas la comparaison de l'efficacité des traitements, analyse en sous-groupe non prévue initialement) (225-232,234,235,237). D'autres études ne comportent qu'une analyse limitée des traitements (analyse ciblée sur les hypoglycémies ou exclusion des effets indésirables) (233,236). Malgré le nombre relativement important d'études identifiées, une seule étude, réalisée par la CADTH au Canada, ne présente pas de biais méthodologique majeur (213,216). Cette étude a comparé les insulines analogues d'action rapide (aspart et lispro) à l'insuline humaine et les insulines analogues d'action longue à l'insuline conventionnelle (NPH) à partir d'une version simplifiée du CORE Model et de méta-analyses *ad hoc*. Selon cette étude, l'insuline aspart présente un ratio coût-efficacité de 22 488 \$ canadiens/QALY par rapport à l'insuline humaine, ce ratio atteignant plus de 130 000 \$ canadiens pour l'insuline lispro. L'insuline détémir est dominée par l'insuline NPH, et l'insuline glargine présente un ratio supérieur à 600 000 \$ canadiens/QALY par rapport à l'insuline NPH. Le résultat était sensible à la valeur accordée à la peur de l'hypoglycémie et à l'ampleur de l'effet des traitements sur le niveau d'HbA1c, sans changer toutefois les conclusions de l'étude.

## 1.2 Données par stade de traitement

Les caractéristiques méthodologiques détaillées des études décrites ci-dessous sont présentées dans le tableau 9 en fin de chapitre.

Dans le cadre de rapports d'évaluation de la CADTH, deux modélisations de différentes options thérapeutiques, de seconde ligne en addition à la metformine après échec de celle-ci (212,215), et de troisième ligne en association à l'association metformine + sulfamide après échec de celle-ci (214), ont été réalisées au Canada sur la base du modèle UKPDS



Outcomes Model, et à partir d'une revue systématique de la littérature intégrée dans une méta-analyse en réseau.

Les études ont été réalisées pour les adultes diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés par metformine ou intolérants à la metformine pour la bithérapie, insuffisamment contrôlés par l'association metformine + sulfamide pour la trithérapie. Les critères de jugement recherchés dans la littérature et intégrés dans la modélisation étaient le taux d'HbA1c, l'hypoglycémie, le poids, l'indice de masse corporelle, la qualité de vie, la satisfaction des patients par rapport à la maladie et au traitement, les effets secondaires sévères, les complications à long terme et la mortalité. La méta-analyse en réseau a été réalisée pour estimer le taux d'HbA1c, le poids et les hypoglycémies pour les bithérapies et le taux d'HbA1c et le poids pour la trithérapie<sup>26</sup>. Seuls les essais contrôlés randomisés publiés ont été retenus dans l'analyse<sup>27</sup>.

### 1.2.1 Bithérapie

Selon cette étude, les différences d'efficacité, de survenue des complications et de QALY sur la vie entière étaient minimales entre les traitements de bithérapie à base de metformine ; ces différences minimales généraient des ratios coût-efficacité essentiellement différenciés par les coûts de traitement, avec des écarts très importants entre les différentes options thérapeutiques. L'ajout d'un sulfamide à la metformine générait un coût de 12 757 \$ par QALY, et les auteurs ont estimé que les autres stratégies (association de la metformine aux méglitinides, aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, aux glitazones, aux inhibiteurs de la DPP-4, ou à l'insuline basale, biphasique ou mixte) avaient des ratios coût-efficacité « défavorables » (stratégies dominées ou ratios de l'ordre d'1 million \$ par QALY ou au-delà), malgré une fréquence des hypoglycémies, en particulier sévères, plus élevée avec les sulfamides<sup>28</sup>. Les sulfamides restaient le traitement efficace dans toutes les analyses de sensibilité pour un seuil d'acceptabilité de 50 000 \$ par QALY.

### 1.2.2 Trithérapie

L'étude a comparé l'insuline basale (NPH ou analogue à longue durée d'action) à une insuline biphasique (insuline humaine, aspart ou lispro), aux glitazones et aux inhibiteurs de la DPP-4, chaque traitement étant donné en addition à un traitement par metformine et sulfamide après échec de celui-ci. Dans cette étude, l'insuline basale présentait un ratio de 60 049 \$ canadiens/QALY par rapport à la bithérapie ; toutes les autres stratégies étaient dominées par la trithérapie metformine+sulfamide+insuline basale (214). Les résultats étaient modifiés, avec un ratio inférieur pour une trithérapie orale (metformine+sulfamide+inhibiteurs de la DPP-4), lorsque le passage à l'insuline n'était envisagé qu'en quatrième ligne, par la modification de l'utilité associée aux hypoglycémies ou à l'usage de l'insuline et en cas d'incidence plus forte des hypoglycémies sévères.

### 1.2.3 Limites des modélisations de la CADTH

La principale limite de ces modélisations tient, selon les auteurs, à la faible quantité et à la qualité médiocre des études cliniques sous-jacentes au modèle, notamment pour l'extrapolation de l'effet des traitements sur les complications du diabète. Les autres limites tiennent à la non prise en compte des effets secondaires non sévères, qui pourraient limiter l'utilisation d'un traitement (les effets gastro-intestinaux par exemple), au recours au modèle UKPDS, validé sur les traitements les plus anciens uniquement, à la prise en compte sommaire de certaines complications, pour lesquelles seul le stade de gravité ultime est pris en compte (cécité, insuffisance rénale terminale) et à la simulation d'un traitement constant

---

<sup>26</sup> Les hypoglycémies n'ont pas pu être intégrées dans la méta-analyse en réseau de la trithérapie en raison d'une trop grande hétérogénéité des études ; des méta-analyses deux à deux ont été réalisées.

<sup>27</sup> Quarante-neuf essais randomisés contrôlés ont été sélectionnés par les auteurs pour la bithérapie, 33 pour la trithérapie.

<sup>28</sup> Selon les auteurs, ceci s'explique par le coût moindre des sulfamides, une différence minimale d'efficacité et un faible risque absolu d'hypoglycémie.

sur toute la vie. Enfin, les valeurs de pondération de la durée de vie associée au recours à l'insuline, au poids et aux hypoglycémies sont fragiles et le risque sur les effets à long terme des traitements récents n'est qu'imparfaitement estimé (212,214,215).

Les auteurs ont néanmoins estimé l'impact de ces limites dans des analyses de sensibilité, qui ne remettaient pas en cause les principaux résultats.

### 1.3 Traitements séquentiels

Deux études ont évalué des stratégies médicamenteuses, en simulant la succession d'étapes thérapeutiques (238,239). Les principales caractéristiques de ces études sont détaillées dans le tableau 10 en fin de chapitre.

Une étude britannique a simulé une escalade thérapeutique différenciée selon le seuil de déclenchement de l'intensification du traitement (passage à la bithérapie et à la trithérapie à respectivement 7,6 % et 7,9 % vs respectivement 6,5 % et 7,5 % d'HbA1c) et comparant simultanément quatre stratégies différentes d'intensification (metformine puis 1) sulfamide puis thiazolinédione ou 2) thiazolinédione puis sulfamide ou 3) inhibiteur de la DPP-4 puis sulfamide ou 4) sulfamide puis inhibiteurs de la DPP-4) (238). Cependant, les auteurs présentent des résultats (efficacité des stratégies les unes par rapport aux autres) qui ne correspondent pas aux analyses réalisées (efficacité du changement de seuil).

Une seconde étude, danoise, a comparé un traitement multifactoriel intensif à un traitement conventionnel, sur la base de l'étude clinique STENO (239). Cette étude aboutissait à un ratio de 2 538 € / QALY pour le traitement intensif par rapport au traitement conventionnel. Cependant, le coût complications macrovasculaires n'était pas pris en compte, de même que celui des états de santé au-delà de l'événement, et le résultat était sensible au coûts utilisés.

### 1.4 Conclusion de l'analyse de la littérature

#### 1.4.1 Enseignements issus des études

Aucune des études nouvelles n'a été réalisée à partir de données (de coûts notamment) françaises. La plupart de ces études présentent des caractéristiques méthodologiques qui limitent fortement la portée de leurs conclusions.

L'analyse de la littérature apporte néanmoins des enseignements :

- les données cliniques, support des études économiques, sont peu nombreuses et de qualité médiocre ;
- l'extrapolation du niveau d'HbA1c sur la morbi-mortalité est associée à une incertitude forte, d'autres facteurs, fréquemment associés au diabète étant eux-mêmes à l'origine d'une morbi-mortalité importante (HTA, obésité, etc.) ;
- les traitements les plus récents évalués dans les études présentent une efficacité, mesurée par l'effet du traitement sur le contrôle glycémique (HbA1c), comparable aux traitements plus anciens ;
- l'effet attendu des nouveaux traitements sur le poids est rarement cliniquement significatif ;
- l'effet bénéfique des nouveaux traitements sur les hypoglycémies concerne surtout les hypoglycémies légères et modérées ; les hypoglycémies sévères sont relativement rares dans les études, pour tous les traitements ;
- dans les études économiques, il existe une incertitude forte sur la pondération de la durée de vie en fonction de la qualité de vie associée aux variations de poids, à l'incidence des hypoglycémies et à l'usage de l'insuline ; cette pondération est une variable sensible dans le résultat de nombreuses études économiques ;
- en l'absence d'effet majeur des hypoglycémies, du recours à l'insuline et des variations de poids sur la qualité de vie, le coût du traitement est le déterminant principal de l'efficacité.

### 1.4.2 Recommandations fondées sur un critère d'efficience

#### ► NICE

À partir du rapport d'évaluation présenté succinctement ci-dessus, le groupe d'évaluation du NICE a considéré que les thiazolidinédiones et les inhibiteurs de la DPP-4 ne pouvaient pas être distingués en termes d'efficience (2). Malgré l'absence d'évaluation économique ad hoc, le groupe d'évaluation du NICE a considéré que les inhibiteurs de la DPP-4 étaient un traitement efficient en seconde ligne (en association avec la metformine ou un sulfamide), et que la sitagliptine était un traitement efficient en troisième ligne pour les patients pour lesquels le traitement par insuline n'était pas approprié ou n'était pas accepté (2).

Concernant l'exénatide, le groupe d'évaluation du NICE a considéré que son efficience n'était garantie que pour les patients avec un IMC supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup>, et qu'elle n'était efficiente en-deçà que pour les patients pour lesquels le traitement par insuline était problématique ou si des bénéfices en termes de perte de poids étaient attendus en-dehors de la prise en charge du diabète, sous réserve d'obtenir une baisse d'au moins 1 point d'HbA1c et une perte de poids d'au moins 3 % du poids initial à 6 mois (2).

Concernant les insulines, le groupe d'évaluation a considéré que le traitement par insuline NPH était le plus efficient, tout en précisant que les analogues lents de l'insuline pourraient être efficaces pour les patients dont les hypoglycémies perturbent la vie quotidienne ; aucune différence significative en terme d'efficience n'a pu être mise en évidence entre les deux analogues lents de l'insuline (2).

#### ► CADTH

Selon la CADTH (240),

« Chez la plupart des adultes atteints de diabète de type 2 :

1. Une sulfonylurée devrait venir s'ajouter à la metformine lorsque celle-ci ne parvient pas à maîtriser l'hyperglycémie à elle seule.

Traitement de deuxième intention = metformine + sulfonylurée

2. L'insuline isophane (NPH) devrait venir s'ajouter à la metformine et à une sulfonylurée lorsque la bithérapie ne parvient pas à rétablir l'équilibre glycémique.

Traitement de troisième intention = metformine + sulfonylurée + insuline NPH\*

\* Malgré que les données probantes à cet égard soient limitées et contradictoires, il peut être bénéfique de remplacer l'insuline NPH par un analogue de l'insuline quand l'insuline NPH cause de l'hypoglycémie intolérable. Il faut savoir toutefois que l'hypoglycémie prononcée dans le diabète de type 2 est relativement rare. »

Tableau 5. Caractéristiques des études économiques (de type coût-efficacité) retenues dans le document pour évaluer les traitements médicamenteux de l’hyperglycémie du diabète de type 2 – sulfamides

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective / Source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais / Commentaires
Ray <i>et al.</i> , 2008 (218)	Modélisation (CORE Diabetes Model) de données d'un essai français (n = 411, suivi 16 semaines). Patients DT2. France	Après échec de metformine à 1,5 g/jour ou 1,7 g/jour. Association fixe metformine + glibenclamide (jusqu'à 2 000 mg/10 mg ou 2 000 mg/20 mg) vs Metformine jusqu'à 2 g /jour vs Glibenclamide jusqu'à 20 g/jour. Horizon à 35 ans.	Coût par année de vie sauvée.	Perspective Assurance maladie. Coûts en France. € <sub>2005</sub> . Actualisation des coûts et des résultats à 3 %/an.	<ul style="list-style-type: none"><li>- Association fixe 500 mg/2,5 mg vs metformine,</li><li>- association fixe 500 mg/5 mg vs metformine et vs glibenclamide.</li></ul> Association fixe dominante vs le maintien en monothérapie.	Analyse de sensibilité : effet du traitement par association fixe sur le niveau dHbA1c, horizon temporel, taux d'actualisation. L'association fixe reste dominante sous toutes les hypothèses.	Les caractéristiques de l'essai clinique ne sont pas présentées (comparabilité des groupes, significativité des résultats). Aucun des groupes n'avait atteint la dose maximale possible selon le protocole ou l'AMM (3 g metformine), suivi de courte durée (16 semaines). Pas d'information sur la durée d'effet simulée. La comparaison association fixe (500 mg/2,5 mg) vs glibenclamide n'est pas présentée. Financement Merck santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché ; CORE Diabetes Model : Center for Outcomes Research Diabetes Model ; DT2 : diabète de type 2.

Tableau 6. Caractéristiques des études économiques (de type coût-efficacité) retenues dans le document pour évaluer les traitements médicamenteux de l’hyperglycémie du diabète de type 2 – inhibiteurs de la DPP-4

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective / Source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais / Commentaires
Granstrom et al., 2012 (219)	Modélisation (UKPDS OutcomesModel) de données d'un essai de non-infériorité (n = 858, suivi 52 semaines). Patients DT2 (58 ans, 5,4 ans d'ancienneté du diabète, HbA1c 7,7 %). Suède.	Après échec de metformine : Saxagliptine 5 mg/j vs glipizide 5 à 20 mg/j puis insuline NPH si HbA1c ≥ 7,5 %. Horizon temporel : durée de vie des patients.	Coût par QALY.	Coûts médicaux publiés en Suède. Utilités issues de publications. SEK <sub>2008</sub> . Actualisation des coûts et des résultats à 3 %/an.	En addition à la metformine, saxagliptine vs glipizide : 91 260 SEK/QALY*. La différence entre les traitements est directement due à la valorisation des effets indésirables des traitements.	Seuil de passage à l'insuline (un seuil à 8 % augmente le ratio), analyse de sensibilité probabiliste sur l'effet du traitement sur l'HbA1c, variation de poids, incidence des hypoglycémies.	Bonne qualité générale. Néanmoins, aucune analyse de sensibilité n'a été menée sur la valorisation des hypoglycémies : il s'agit d'un facteur déterminant du résultat et chaque événement, est valorisé sur une année complète en faisant l'hypothèse qu'une hypoglycémie dégrade durablement la qualité de vie, car elle entraîne une peur de l'hypoglycémie ; l'absence d'effet au-delà de l'épisode devrait être testée. Financement astraZeneca.

DT2 : diabète de type 2.

\* 1 € = SEK 8,3590 à fin juillet 2012 (source Banque de France).



Tableau 7. Caractéristiques des études économiques (de type coût-efficacité) retenues dans le document pour évaluer les traitements médicamenteux de l’hyperglycémie du diabète de type 2 – analogues du GLP-1

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective/ Source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
Woehl <i>et al.</i> , 2008 (220)	Modélisation (IMS CORE Diabetes Model) des données de l'étude de Heine 2005 (n = 551, suivi 26 semaines). Patients DT2 après échec des doses maximales de metformine ou sulfamide. Royaume-Uni.	Exénatide vs insuline glargine. Scénarios : pas de prise en compte des interruptions de traitement, exclusion de l'analyse des interruptions de traitement sous exénatide, simulation du transfert vers insuline glargine des interruptions de traitement sous exénatide. Horizon temporel à 40 ans.	Coût/QALY.	Perspective du payeur (NHS), au Royaume-Uni. Coûts médicaux directs, au Royaume-Uni. GBP <sub>2007</sub> . Actualisation des coûts et des résultats à 3,5 %/an. Utilité issue de l'étude UKPDS ou de la base de données HODaR, et d'une simulation <i>ad hoc</i> pour l'hypoglycémie et la peur liée à celle-ci.	Insuline glargine dominante vs exénatide dans les 3 scénarios.	Analyse de sensibilité univariée sur l'effet à long terme des traitements et le dosage utilisé. Résultats non sensibles à l'analyse.	Pas de prise en compte des interruptions de traitement sous insuline glargine. Dose utilisée dans l'essai thérapeutique moindre que la dose habituellement utilisée en pratique pour l'insuline glargine (25 vs 42 UI/jour). Financement Sanofi-Aventis.

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective/ Source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
Mittendorf <i>et al.</i> , 2009 (221)	Modélisation (modèle issu de l'étude UKPDS, modifié par les auteurs) des données de l'étude de Heine 2005 (n = 551, suivi 26 semaines). Patients DT2 après échec des doses maximales de metformine ou sulfamide (population de l'essai clinique, HbA1c : 8,21 %) et 3 autres cohortes : IMC ≥ 30 km/m², HbA1c ≥ 7,5 % et HbA1c ≥ 8,5 %. Allemagne.	Exénatide vs insuline glargine. Horizon temporel à 10 ans.	Coût/année de vie sauvée. Coût/QALY.	Perspective du payeur en Allemagne. Coûts en Allemagne (publications et dire d'experts). € <sub>2007</sub> . Actualisation des coûts et des résultats à 5 5 %/an. Utilité issue d'UKPDS et autres publications.	Exénatide vs insuline glargine : 238 201 €/année de vie sauvée ; 13 746 €/QALY gagné. Le coût supérieur pour exénatide est lié au coût du traitement (le coût des complications est inférieur).	Analyses de sensibilité univariées (maintien de la baisse d'HbA1c, horizon temporel, coûts, actualisation, dose d'insuline, utilité). Les analyses de sensibilité ne modifient pas la hiérarchie du résultat. Plus fortes variations : utilité associée aux nausées et prise de poids et pratique d'autosurveillan ce.	Financement Eli Lilly.

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective/ Source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
Brändle <i>et al.</i> , 2009 (222)	Modélisation (CORE Diabetes Model) des données de l'étude de Heine 2005 (n = 549, suivi 26 semaines). Patients DT2 après échec des doses maximales de metformine ou sulfamide (population de l'essai clinique : 58,9 ans, diabète depuis 10 ans, HbA1c : 8,21 %). Suisse.	Exénatide vs insuline glargine. Horizon temporel 35 ans.	Coût/année de vie sauvée. Coût/QALY.	Perspective du payeur en Suisse. Coût direct médical. Coûts en Suisse issus de publications. CHF <sub>2006</sub> . Actualisation coûts et résultats à 2,5 %/an. Utilité issue d'UKPDS et autres publications.	Exénatide vs insuline glargine : 103 447 CHF/année de vie sauvée* ; 19 450 CHF/QALY gagné*. Le coût supérieur pour exénatide est lié au coût du traitement (le coût des complications et de l'autosurveillance est inférieur).	Analyses de sensibilité univariées (horizon temporel, actualisation, coût, utilité) et probabilistes (caractéristique s des patients et effet des traitements). Les analyses de sensibilité ne modifient pas la hiérarchie du résultat. Plus fortes variations : utilité associée aux nausées et prise de poids et pratique d'autosurveillance.	Différence non significative en réduction de l'HbA1c entre les deux groupes dans l'essai clinique. La comparaison n'a pas été faite vs insuline NPH, insuline de référence. Financement Eli Lilly.
Sullivan <i>et al.</i> , 2009 (223)	Modélisation (CORE Model) des données de l'étude LEAD-3 (liraglutide vs glimépiride, n = 746, suivi 52 semaines) et de l'étude ADOPT (glimépiride, suivi 5 ans). Patients DT2 de l'étude LEAD-3 (ancienneté 5,4 ans, âge moyen 53 ans). États-Unis.	Liraglutide 1,8 mg vs liraglutide 1,2 mg vs glimépiride 8 mg. Horizon temporel à 30 ans.	Nombre de complications par type pour chaque groupe à 10, 20 et 30 ans, coût des complications à 10, 20 et 30 ans.	Perspective du payeur aux États-Unis. Coûts médicaux directs hors coût du traitement. USD <sub>2007</sub> . Actualisation des coûts 3 %/an.	Pour les 3 horizons temporels : En nombre d'événements : Liraglutide 1,8 mg < liraglutide 1,2 mg < glimépiride 8 mg. En coûts (hors coût de traitement) : Liraglutide 1,8 mg < liraglutide 1,2 mg < glimépiride 8 mg.	Analyses de sensibilité (intervalles de confiance de l'effet du traitement sur l'HbA1c, actualisation). Facteurs peu sensibles.	Coût du traitement non pris en compte. Pas de ratio coût-efficacité. Financement Novo-Nordisk.

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective/ Source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
Lee <i>et al.</i> , 2010 (224)	Modélisation (CORE Diabetes Model) des données de l'étude LEAD 6 (n = 464), diabétiques de type 2 (HbA1c 8,15 %, 56,7 ans, ancienneté 8 ans), durée 26 semaines États-Unis.	Liraglutide 1,8 mg 1 fois/jour vs exénatide 10 %g 2 fois/jour, + metformine, glimépiride ou metformine+glimé- piride. Horizon temporel 35 ans.	Coût/QALY	Perspective payeur aux États- Unis. Coût médical direct. USD <sub>2010</sub> . Actualisation 3 %/an. Utilités issues de publications.	Liraglutide vs exénatide : 40 282 USD/QALY <sup>‡</sup>	Analyses univariées : taux d'actualisation, horizon temporel, effet du traitement sur l'HbA1c, utilité associée à la variation de l'IMC et aux nausées.	Valorisation de l'IMC et de la nausée dans la valeur d'utilité. Durée courte de l'étude sous-jacente. Financement Novo Nordisk.

ADOPT : *Diabetes Outcome Progression Trial* ; CODE-2 : *Cost of Diabetes in Europe-type 2 diabetes* ; CORE Diabetes Model : *Center for Outcomes Research Diabetes Model* ; DT2 : diabète de type 2 ; HODaR : *Health Outcomes Data Repository* ; IMC : indice de masse corporelle ; Insuline NPH : *neutral protamine hagedorn* ; LEAD: *Liraglutide Effect and Action in Diabetes* ; NHS : *National Health Service* ; QALY : *quality-adjusted life year* ; UKPDS : *United Kingdom Prospective Diabetes Study*.

\* 1 € = CHF 1,2014 fin juillet 2012 (source Banque de France).

‡ 1 € = USD 1,2284 fin juillet 2012 (source Banque de France).

Tableau 8. Caractéristiques des études économiques (de type coût-efficacité) retenues dans le document pour évaluer les traitements médicamenteux de l’hyperglycémie du diabète de type 2 – insuline

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective / Source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
CADTH, 2008 (213) Cameron et Bennett, 2009 (216)	Modélisation (CORE Model simplifié par les auteurs) de données cliniques issues de méta-analyses. Adultes DT1 et DT2 (cf. COMPUS). Canada.	Insulines analogues d'action rapide (aspart et lispro) vs insuline humaine ( <i>regular human insulin</i> ) et insulines analogues d'action longue (glargine et détémir) vs insuline conventionnelle ( <i>neutral protamine Hagedorn insulin</i> ). Horizon temporel à 35 ans (DT2).	Coût/QALY.	Perspective du payeur, au Canada. Coûts médicaux directs, au Canada, issus de diverses publications. CAD <sub>2007</sub> . Actualisation des coûts et des résultats à 5 %/an. Utilité issue d'un catalogue EuroQol-5D aux États-Unis.	DT2 : Vs insuline humaine : aspart : CAD 22 488/QALY ; lispro : CAD 130 865/QALY. Vs insuline conventionnelle : glargine : CAD 642 994/QALY ; détémir dominée.	Analyse de sensibilité univariée. Résultats sensibles à la qualité de vie associée à la peur de l'hypoglycémie et à l'effet du niveau d'HbA1c.	Financement CADTH (public).
Brändle <i>et al.</i> , 2011 (233)	Modélisation (événements discrets) avec accent mis sur les hypoglycémies. Patients DT2 après échec des ADO. Suisse.	Insuline glargine vs insuline NPH après échec des ADO. Horizon temporel 40 ans.	Coût/QALY.	Coûts issus de la littérature en Suisse ou coûts théoriques issus de recommandations pour les événements et les années suivantes. Utilités issues d'UKPDS. CHF <sub>2006</sub> . Actualisation coûts et résultats 3,5 %/an.	Glargine associée à une meilleure espérance de vie et à des coûts supérieurs. 26 271 CHF/QALY**.	Analyses univariées sur le risque hypoglycémique, l'effet du traitement, les coûts, les valeurs d'utilité, l'horizon temporel, l'actualisation.	Analyse principalement ciblée sur les hypoglycémies, avec des données provenant de sources hétérogènes. Financement Sanofi-Aventis.



Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective / Source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
Guillermin, 2011 (236)	Modélisation comparative des coûts (CORE Diabetes Model) = méta-analyse (efficacité et tolérance insuline glargine vs détémir, études de 24 à 52 semaines). Patients DT1 et DT2 (DT2 : 58,1 ans, ancienneté 10,6 ans) cf. COMPUS. Canada.	Insuline glargine vs insuline détémir tout au long de la vie. Horizon temporel 50 ans (DT2).	Coût.	Perspective gouvernement provincial au Canada. Coût médical direct au Canada (issu de publications). Actualisation à 5 %/an. S CAD <sub>2010</sub> .	DT2 : même efficacité entre les 2 traitements et plus forte consommation d'insuline détémir. L'insuline glargine génère une économie de CAD 4 659 <sup>†</sup> (détémir 1 fois/j) à CAD 8 709 <sup>†</sup> (détémir 2 fois/j) par patient sur la vie entière.	Analyse univariée : actualisation (0 %, 3 %/an), horizon temporel (5, 10 ans), fréquence de l'injection.	Exclusion des coûts de l'autosurveillance, pas de prise en compte des effets indésirables. Financement Sanofi- Aventis.
Tunis <i>et al.</i> , 2009 (225)	Modélisation (CORE Model) des données d'un sous-groupe de patients sous insuline de l'étude ouverte contrôlée observationnelle PREDICTIVE (6 mois) Adultes DT1 et DT2 (DT2 : 58,6 ans, 11 ans d'ancienneté, HbA1c 8,3 %). Canada.	Insuline détémir vs insuline NPH. Horizon temporel à 35 ans (DT2).	Coût/QALY.	Payeur au Canada. CAD <sub>2007</sub> . Utilités issues du projet COMPUS et Currie 2008. Actualisation des coûts et des résultats à 5 %/an.	<u>DT2</u> : Insuline détémir vs insuline NPH : CAD 18 677.	Analyses de sensibilité univariées : actualisation, utilité associées à l'hypoglycémie.	Étude sous-jacente peu décrite (analyse en sous-groupe) Financement Novo Nordisk.

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective / Source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
Yang, 2012 (237)	Modélisaiton (CORE Model) des données du sous-groupe de patients coréens de l'étude PREDICTIVE (n = 875).	Insuline détémir vs insuline glargine. Horizon temporel à 30 ans.	Coût/QALY	Coûts issus d'une étude <i>ad hoc</i> en Chine. Utilités publiées. Actualisation des coûts et des résultats à 3 %/an. USD <sub>2010</sub> .	Insuline détémir dominante par rapport à l'insuline glargine.	Analyses de sensibilité univariées : horizon temporel, taux d'actualisation, <b>taux d'hypoglycémie</b> , indice de masse corporelle, <b>baisse de l'HbA1c</b> .	Étude sous-jacente descriptive : comparaison avant/après. Financement NovoNordisk.
Palmer <i>et al.</i> , 2010 (226)	Modélisation (CORE Model) des données des études contrôlées randomisées OnceMix et INITIATE. Patients DT2 après échec ADO, sans antécédent d'insuline (OnceMix : 56 ans, 9 ans ancienneté, HbA1c 9 % ; INITIATE : 52 ans, 9 ans ancienneté, HbA1c 9,75 %). Chine.	Insuline biphasique aspart 30 1 fois/j vs insuline glargine et insuline biphasique aspart 2 fois/j vs insuline glargine. Horizon temporel à 30 ans.	Coût, années de vie sauvées, QALY.	Coût médical direct. Coût issu d'une enquête auprès de cliniciens. CNY <sub>2008</sub> . Actualisation des coûts et des résultats à 3 %/an. Utilités issues d'UKPDS et autres sources publiées.	<u>Insuline biphasique aspart 30 1 x/j vs insuline glargine :</u> -59 710 CNY <sup>‡</sup> +0,04 an -0,03 QALY (hypoglycémie).  <u>Insuline biphasique aspart 2 fois/j vs insuline glargine :</u> -107 349 CNY <sup>‡</sup> +0,08 an -0,01 QALY (hypoglycémie).	Analyses de sensibilité univariées : taux d'actualisation, coûts, horizon temporel, prévalence micro-albuminurie, incidence événements cardio-vasculaires.	Pas de donnée sur la comparabilité des groupes, sur la durée du suivi et l'effectif des essais cliniques mobilisés. Données de coûts sur dire d'experts. Financement Novo Nordisk.

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective / Source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
Tunis <i>et al.</i> , 2010 (227)	Modélisation (CORE Model) des résultats de l'essai clinique Janka 2005 (randomisé, ouvert, n = 371, 24 semaines, 10 pays). Patients DT2 en échec sous ADO (60,9 ans, 10 ans ancienneté, HbA1c 8,85 %). Canada.	Insuline glargine + metformine + glimépiride vs insuline premix 70/30 2 fois/jour. Horizon temporel à 35 ans.	Coût par année de vie sauvée. Coût/QALY.	Perspective système de santé. Coûts canadiens publiés (Ontario, Alberta). Coûts et utilités issus de l'étude COMPUS (Canada). CAD <sub>2008</sub> . Utilités issues de l'EQ-5D. Actualisation des coûts et des résultats à 5 %/an.	Insuline glargine + ADO vs insuline premix : CAD 6 750/année de vie sauvée CAD 7 923/QALY Incertitude forte sur le résultat (courbe d'acceptabilité).	Analyses de sensibilité univariées : actualisation, horizon temporel, utilité associée aux hypoglycémies, âge, niveau initial d'HbA1c, effet des traitements sur l'hypoglycémie et l'HbA1c, coût des traitements.	Essai clinique de faible effectif, avec une durée de suivi courte. Financement Sanofi-Aventis.
Valentine <i>et al.</i> , 2008 (228)	Modélisation (CORE Model) de la partie allemande (n = 1 832, suivi 12 semaines) de l'étude PREDICTIVE. Patients DT2 après échec ADO, insuline NPH + ADO ou insuline glargine + ADO (62,3 ans, 7 ans d'ancienneté, HbA1c 8,3 %). Allemagne.	Comparaison avant-après. ADO + insuline détémir vs situation antérieure (ADO, ADO + insuline glargine ou ADO + insuline NPH). Horizon temporel à 35 ans.	Coût/QALY.	Perspective du payeur. Coûts médicaux directs, issus de diverses publications. € <sub>2006</sub> . Actualisation des coûts et des résultats à 5 %/an.	Insuline détémir dominante vs autres stratégies.	Analyse de sensibilité univariée. Résultats sensibles à l'effet du traitement sur le niveau d'HbA1c obtenu et à l'horizon temporel.	Étude fondée sur un essai ouvert, sans groupe témoin (comparatif avant-après). Extrapolation des résultats de 12 semaines à 35 ans, avec une hypothèse de maintien de l'efficacité dans le temps. Financement Novo Nordisk

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective / Source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
Palmer <i>et al.</i> , 2008 (229)	Modélisation (CORE Model) des données européennes de l'étude PREDICTIVE. Patients DT2 (cf. étude PREDICTIVE dans chaque pays). Espagne, Italie, Pologne, Suède.	Comme insuline bolus en association avec l'insuline détémir en insuline basale +/-ADO : Insuline aspart vs insuline humaine. Horizon temporel à 35 ans.	Coût/QALY	Perspective sociétale et du payeur (Suède). Coût médical direct (Espagne, Italie, Pologne). Coûts issues de publications pour chaque pays. SEK <sub>2005</sub> (Suède) € <sub>2006</sub> (Espagne, Italie, Pologne). Actualisation des coûts et résultats à 3 %/an (Suède, Italie), 6 %/an (Espagne) et 5 %/an (Pologne). Utilités issues de publications.	Insuline aspart vs insuline humaine : Suède : dominante Espagne : dominante Italie : 13 627 €/QALY Pologne : 290 486 €/QALY (prévalence initiale des complications nettement plus élevée en Pologne).	Analyses de sensibilité univariées : actualisation, horizon temporel, effet du traitement sur le niveau d'HbA1c, sur le taux d'hypoglycémies et analyse probabiliste (déviations standard).	Étude fondée sur des sous-groupes d'un essai ouvert, sans groupe témoin (comparatif avant-après), dont l'objectif n'était pas de comparer les traitements évalués dans l'étude économique (évaluation de l'insuline détémir). Seule l'analyse de sensibilité menée pour la Suède est présentée dans la publication. Financement Novo Nordisk.
Palmer <i>et al.</i> , 2010 (235)	Modélisation (CORE Diabetes Model) des données de l'étude observationnelle non comparative IMPROVE (26 semaines, n = 311, 64,2 ans, HbA1c 8,4 %, ancienneté 16,4 ans, patients canadiens). États-Unis.	BIASP 30 après insuline humaine biphasique 30. Horizon temporel 30 ans.	Coût/QALY.	Perspective du payeur aux États-Unis. Coût médical direct aux États-Unis. USD <sub>2008</sub> . Actualisation 3 %/an des coûts et des résultats. Utilités issues d'UKPDS et de publications.	BIASP 30 vs prémix humaine : USD 29 870/QALY <sup>††</sup> .	Analyses univariées : horizon temporel, actualisation, coût des complications, efficacité du traitement sur l'HbA1c et les hypoglycémies.	Étude fondée sur le sous-groupe d'une étude observationnelle, dont l'objectif principal était la mesure des hypoglycémies après initiation d'un traitement BIASP 30. Faible effectif. Financement Novo Nordisk.

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective / Source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
Pollock <i>et al.</i> , 2011 (234)	Modélisation coûts et résultats des données d'un essai randomisé ouvert japonais (NICE study, 5 ans, n = 325, DT2).	Insuline aspart vs insuline humaine à courte durée d'action+/- insuline à moyenne ou longue durée d'action. Horizon temporel 5 et 10 ans.	Coûts et résultats.	Perspective payeur au Japon. Actualisation des coûts et des résultats à 3 %/an. Coûts au Japon ou en Espagne (hypoglycémies sévères). Utilités issues d'UKPDS.	Moins d'événements, meilleure espérance de vie et meilleure qualité de vie pour insuline aspart vs insuline humaine (pas de différence sur l'HbA1c). Insuline aspart génératrice d'économies (coût du traitement supérieur mais moindre coût des complications).	Analyse univariée : actualisation, coûts, utilité, efficacité des traitements.	Objectif principal de l'étude : évaluation des événements cardio-vasculaires. Pas de contrôle des autres traitements entre les groupes. Durée de l'étude courte compte tenu de l'objectif principal. Faible effectif dans l'étude sous-jacente. Pas de prise en compte du coût des autres traitements. Population particulière (Japon). Financement Novo Nordisk.



Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective / Source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
Lee <i>et al.</i> , 2009 (230) (Corée du Sud)  Ali <i>et al.</i> , 2008 (231) (Arabie Saoudite)  Palmer <i>et al.</i> , 2008 (232) (Chine)	Modélisation (CORE Model) des résultats en sous-groupes de l'étude PRESENT (étude ouverte, observationnelle, non contrôlée, 6 mois*, 15 pays) pour chaque pays.  n = 1 321, 58 ans, 11 ans d'ancienneté, HbA1c 8,82 %, en Corée du Sud.  n = 598, 46,5 ans, 11 ans d'ancienneté, HbA1c 9,42 % en Arabie Saoudite.  n = 2 289, 56,7 ans, ancienneté 6,6 ans, HbA1c 8,81 % en Chine.  Patients DT2 en échec sous ADO, insuline, ADO + insuline ou mesures hygiéno- diététiques.	BIAsp 30 +/-ADO après insuline humaine +/- ADO. Horizon temporel à 30 ans (Corée du Sud, Chine) ou 40 ans (Arabie Saoudite).	Coût/année de vie sauvée. Coût/QALY.	Perspective du financier. Coûts issus d'un questionnaire auprès des cliniciens pour chaque pays.  KRW <sub>2007</sub> (Corée du Sud). SAR <sub>2007</sub> (Arabie Saoudite). CNY <sub>2007</sub> (Chine).  Actualisation des coûts et des résultats à 5 %/an (Corée du Sud) ou 3 %/an (Arabie Saoudite, Chine).  Utilités issues de Palmer 2004 et Currie 2006.	BIAsp 30 +/-ADO vs situation antérieure (insuline humaine +/- ADO).  <u>Corée du Sud</u> : 11 899 882 KRW/année de vie sauvée**. 5 916 758 KRW/QALY**.  <u>Arabie Saoudite</u> : dominante.  <u>Chine</u> : 4 654 CNY/année de vie sauvée <sup>†</sup> . 1 926 CNY/QALY <sup>†</sup> .	Analyses de sensibilité univariées : efficacité des traitements, hypoglycémies, coûts des complications, horizon temporel, actualisation. Analyses probabilistes : profil patients et effets des traitements (Corée du Sud).	Analyse en sous- groupes post-hoc (données non publiées) d'une étude observationnelle ouverte, non contrôlée (comparaison avant- après), dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'efficacité de l'insuline biphasique aspart 30 après échec de l'insuline humaine. Exclusion des coûts de l'autosurveillance (Corée du Sud et Arabie Saoudite) et des ADO (Corée du Sud). Taux d'HbA1c initial relativement élevé. Financement Novo Nordisk.

ADO : antidiabétique oral ; BIAsp 30 : insuline biphasique aspart 30 ; CADTH : *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* ; C/E : coût-efficacité ; COMPUS : *Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service* ; CORE Diabetes Model : *Center for Outcomes Research Diabetes Model* ; DT1 : diabète de type 1 ; DT2 : diabète de type 2 ; EQ-5D ; Insuline NPH : *neutral protamine hagedorn* ; QALY : *quality-adjusted life year* ; UKPDS : *United Kingdom Prospective Diabetes Study*.

<sup>†</sup> 1 € = CAD 1,2312 fin juillet 2012 (source Banque de France).

\*\*1 € = CHF 1,2014 fin juillet 2012 (source Banque de France).

‡1 € = CNY 7,8147 fin juillet 2012 (source Banque de France).

†† 1 € = USD 1,2284 fin juillet 2012 (source Banque de France).

\*\* 1 € = KRW 1387,8500 fin juillet 2012 (source Banque de France).

\* données à 3 mois en Chine.

Tableau 9. Caractéristiques des études économiques (de type coût-efficacité) retenues dans le document pour évaluer les traitements médicamenteux de l’hyperglycémie du diabète de type 2 – Comparaisons par stade de traitement

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective / Source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
CADTH, 2010 (212) Klarenbach et al., 2011 (215)	Modélisation (UKPDS Outcomes Model + sous-modèles tenant compte des hypoglycémies, du poids et des autres effets indésirables) à partir d'une méta-analyse par classes thérapeutiques, des traitements hypoglycémiants en seconde ligne (après échec de metformine). Adultes DT2. Canada.	Monothérapie par metformine vs bithérapies : Met + sulf Met + méglitinide Met + inhibiteur de l'alphagluco-sidase Met + glitazone Met + inhibiteur DPP4 Met + insuline basale Met + insuline biphasique Horizon temporel : durée de vie du patient.	Coût/QALY.	Utilité issue du catalogue EQ-5D (États-Unis et Angleterre) et hypothèse (-0,01 QALY pour une hypoglycémie sévère). Perspective payeur canadien. Coûts directs issus des <i>Ontario Public Drugs Programs</i> (DDD publiées par l'OMS, coût le plus bas de la classe). Actualisation des coûts et des résultats à 5 %/an.	Met + sulf vs Met : CAD 12 757/QALY*. Méglitinide dominé par les sulfamides. Met + inhibiteurs de l'alphaglu-cosidase vs Met + sulf : CAD 939 479/QALY*. Met + glitazone vs met + inhibiteurs de l'alphagluco-sidase : CAD 4 621 828/QALY*. Inhibiteurs de la DPP4 dominés par les glitazones. Insuline basale dominée par les glitazones. Insuline biphasique dominée par les glitazones.	Analyses unies et multivariées : efficacité, délai de mise sous insuline, prix des traitements, posologie, horizon temporel, taux d'actualisation, consommation de bandelettes, impact de l'hypoglycémie sur la QDV, l'hypoglycémie (globale et sévère), inclusion des effets indésirables (toxicité cardiaque des glitazones), consommation de ressources, impact des complications sur la qualité de vie.	Très bonne qualité méthodologique. Hypothèse d'un traitement inchangé sur la vie entière. Les analogues du GLP-1 n'avaient pas d'AMM au Canada lors de l'évaluation, et n'ont pas été évalués. Les données cliniques sous-jacentes sont de qualité méthodologique médiocre. En tenant compte de l'étude RECORD sur les glitazones (sur-risque cardiaque), les inhibiteurs de la DPP4, l'insuline basale et l'insuline biphasique deviennent plus efficaces que les glitazones (ratios non publiés). Financement CADTH (public).

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective / Source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
CADTH, 2010 (214)	Modélisation (UKPDS Outcomes Model + sous- modèles tenant compte des hypoglycémies sévères ou de tout stade de gravité). Patients DT2 en échec après traitement metformine+sulfami de (57,7 ans, 9,5 d'ancienneté du diabète, HbA1c 8,61 %).	Bithérapie par metformine + sulfamide vs trithérapies : Insuline basale (NPH ou analogue à longue durée d'action) vs Insuline biphasique (insuline humaine, aspart ou lispro) vs Glitazones vs Inhibiteurs de la DPP-4. Horizon temporel 40 ans.	Coût/QALY.	Perspective du ministère de la Santé canadien. Coût minimum de la classe (DDD de l'OMS) issu de l'Ontario Public Drug Program. Coûts des complications issus du ministère de la Santé de l'Ontario. Utilité issue de l'US Catalogue of EQ-5D scores. Actualisation des coûts et des résultats à 5 %/an. CAD \$ <sub>2009</sub> .	Insuline basale vs bithérapie : CAD 60 049/QAL Y*. Autres stratégies dominées par metformine+sulfa mide + insuline basale.	Passage à l'insuline en 4 <sup>e</sup> ligne, tolérance cardiaque des glitazones, impact du poids, des hypoglycémies et de l'usage de l'insuline sur l'utilité, dose d'insuline coût des traitements, introduction des inhibiteurs de l'alphaglucosidase, efficacité des traitements, incidence des hypoglycémies sévères, choix du type d'insuline, horizon temporel, prise de poids. Dans tous les cas, metformine + sulfamide + insuline basale a le ratio le plus faible par rapport à metformine + sulfamide, sauf 3 cas (inhibiteurs de la DPP4 a un ratio plus faible) : baisse de l'utilité avec usage de l'insuline, augmentation des hypoglycémies sévères, augmentation du coût de l'insuline.	Données cliniques sous-jacentes de qualité médiocre. Maintien d'un traitement identique toute la vie. Prise en compte limitée des complications. Incertitude sur l'utilité associée au traitement par insuline, au poids et aux hypoglycémies. Tolérance à long terme des nouveaux traitements non prise en compte. Analogues du GLP-1 non inclus dans l'analyse car non approuvés au Canada lors de l'étude.

AMM : Autorisation de mise sur le marché ; CADTH : *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* ; DDD: *defined daily dose* ; DT2: diabète de type 2 ; EQ-5D : Euro-Qol 5 dimensions ; met : metformine ; OMS : Organisation mondiale de la santé ; QALY : *quality-adjusted life year* ; QDV : qualité de vie ; sulf : sulfamide ; UKPDS : *United Kingdom Prospective Diabetes Study*.

1 € = CAD 1,2312 fin juillet 2012 (source Banque de France).

Tableau 10. Caractéristiques des études économiques (de type coût-efficacité) retenues dans le document pour évaluer les traitements médicamenteux de l’hyperglycémie du diabète de type 2 – Traitements séquentiels

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective/Source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
McEwan et al., 2010 (238)	Modélisation (DiabForecaster, fondé sur UKPDS 68) de stratégies d'escalade thérapeutique, à partir d'essais d'au moins 18 semaines incluant des patients avec Hba1c ≤ 8 %. Population d'UKPDS 33. Population de Cardiff et Comté de Glamorgan (Royaume-Uni).	Avec une HbA1c moyenne au départ à 7,1 %, Analyse principale : passage à la bi et tri thérapie à respectivement 7,6 % et 7,9 % (pratique au Royaume-Uni) vs 2 <sup>de</sup> analyse : passage à la bi et trithérapie à respectivement 6,5 % et 7,5 % (reco NICE). Et comparaison de 4 stratégies : 1) MF puis MF + SU puis MF + SU + TZD vs 2) MF puis MF + TZD puis MF + TZD + SU vs 3) MF puis MF + inh. DPP-4 puis MF + inh. DPP-4 + SU vs 4) MF puis MF + SU puis MF + SU + inh. DPP-4. Cohorte de 8 082 individus. Horizon temporel à 100 ans (simulation d'une cohorte avec cas incidents pendant 90 ans + suivi 10 ans).	Coût/QALY.	Coûts des complications issus d'UKPDS 65 actualisés pour 2008 et d'autres études publiées, coûts des traitements issus du <i>British National Formulary</i> . Utilité issue d'EQ-5D ( <i>Health Survey for England</i> , 2003), et autres publications pour les complications. GBP <sub>2008</sub> .	Analyse principale : 1) 61 002 QALY et GBP 37 150 726 2) 61 121 QALY et GBP 48 459 147 3) 61 978 QALY et GBP 46 829 109 4) 61 254 QALY et GBP 37 404 676  Analyse secondaire (incrémentale vs analyse principale) : 1) -833 QALY et + 19,0 millions GBP (dominée) 2) -686 QALY et + 31,2 millions GBP (dominée) 3) +397 QALY et + 26,3 millions GBP (GBP 66 247/QALY) 4) + 69 QALY et + 397 millions GBP (GBP 5 753 623/QALY).	-	Le résultat présenté par les auteurs (efficience des stratégies les unes par rapport aux autres) ne correspond pas à l'analyse réalisée (efficience du changement de seuil). Les valeurs d'utilité initiales ont été modifiées pour intégrer la baisse de qualité de vie liée à la peur des hypoglycémies et au changement de poids, qui expliquent l'essentiel de l'écart en QALY entre les stratégies. Pas d'analyse de sensibilité sur la valorisation de ces paramètres. Financement Astra-Zeneca.



Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective/Source des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles	Biais/Commentaires
Gaede <i>et al.</i> , 2008 (239)	Modélisation des données de l'étude randomisée, ouverte, comparative STENO-2 (n = 160, 7,8 ans). Patients DT2 avec micro-albumine. Danemark.	Traitement multifactoriel intensif (cf. STENO-2) vs traitement conventionnel. Horizon temporel à 30 ans.	Coût/QALY.	Financier, au Danemark. Coût médical direct. Coûts danois non publiés. € <sub>2005</sub> (1 € = DKK 7,45). Actualisation des coûts et des résultats à 3 %/an.	Traitement intensif vs conventionne : 2 538 €/QALY.	Analyses univariées : horizon temporel, actualisation, lieu de traitement (coût), effet du traitement.	Coût des complications microvasculaires non pris en compte. Coûts des états de santé non pris en compte au-delà de l'événement. Financement Novo Nordisk.

MF : metformine ; SU : sulfamides ; TZD : thiazolidinedione ; Inh. DPP-4 : inhibiteurs de la DPP-4 ; NHS : *National Health Service* ; QALY : *quality-adjusted life year* ; UKPDS : *United Kingdom Prospective Diabetes Study*.

\*1 € = GBP 0,7840 fin juillet 2012 (Banque de France).

## **2 Analyse de la littérature portant sur les préférences des patients et sur la qualité de vie associées aux traitements médicamenteux de l'hyperglycémie du diabète de type 2**

Un encadré méthodologique sur la mesure des préférences et de la qualité de vie est présenté en annexe (annexe 6).

### **2.1 Évaluation des préférences des patients**

Une étude, financée par Novo Nordisk, a comparé les préférences des patients pour deux analogues du GLP-1 selon la méthode du marchandage temps (241). L'étude comparait le liraglutide à l'exénatide selon quatre attributs : l'efficacité sur le niveau d'HbA1c, l'incidence des nausées, l'incidence des hypoglycémies et la posologie, à partir des résultats d'une étude clinique comparative entre les deux traitements (LEAD 6). Pour chaque produit, les patients étaient interrogés sur leur préférence entre prendre le traitement pendant 10 ans ou vivre un nombre inférieur d'années sans diabète (les patients devaient dans ce cas préciser le nombre d'années sans diabète qui équivaldraient à prendre le traitement pendant 10 ans). Des couples de produits avec des caractéristiques fictives ont également été comparés pour évaluer l'importance relative des attributs auprès des patients. Après une phase de test en face-à-face, l'étude a été conduite sur internet auprès de 382 patients diabétiques de type 2. Les scores de préférence étaient de 0,978 pour liraglutide et 0,94 pour exénatide ( $p < 0,05$ ). Les attributs valorisés par les patients étaient, par ordre d'importance décroissant, l'efficacité, la nausée, l'hypoglycémie et la posologie (241).

### **2.2 Évaluation de la qualité de vie et de la satisfaction des patients**

Seules les études comparatives, mesurant la qualité de vie à travers des outils validés, ont été sélectionnées.

Les principales caractéristiques des études de qualité de vie et de satisfaction des patients retenues sont présentées dans le tableau 11.

Peu d'études de qualité de vie sont disponibles dans la littérature, et la plupart évaluent la satisfaction des patients relative aux traitements injectables, en comparant différentes molécules ou différents schémas de traitement entre eux.

**Tableau 11. Caractéristiques méthodologiques des études ayant évalué la qualité de vie ou la satisfaction des patients associée au traitement de l’hyperglycémie dans le diabète de type 2**

Publication	Population, lieu et date de l’étude	Objectif de l’étude	Méthode	Résultats/Commentaires
Étude LEAD-3. Bode <i>et al.</i> , 2010 (242)	Patients DT2 (6 ans de diabète, HbA1c 8,2 %) sous mesures hygiéno-diététiques ou ADO en monothérapie (n = 732). Suivi 52 semaines. Mexique et États-Unis. 2006-2007.	Évaluer la satisfaction et la qualité de vie associées à liraglutide 1,2 mg vs liraglutide 1,8 mg vs glimépiride 8 mg.	Étude comparative randomisée contrôlée en double-aveugle. Questionnaire autoadministré de 77 questions (perception du poids, image corporelle, échelles de qualité de vie) à l’inclusion, à 28 semaines et à 52 semaines.	Différence significative sur le critère de jugement principal (HbA1c). La perception du poids était plus favorable pour liraglutide que pour glimépiride. Pas de différence significative entre les groupes pour l’image corporelle, le fonctionnement cognitif et la performance. Le score composite de qualité de vie était amélioré pour liraglutide 1,8 mg vs glimépiride, mais la différence n’était pas significative entre liraglutide 1,2 mg et glimépiride. Financement Novo Nordisk.
Davies <i>et al.</i> , 2011 (243)	Patients DT2 sous metformine, hbA1c 8,4 %/8,5 % (n = 505). Multicentrique (10 pays).	Évaluer la satisfaction entre liraglutide 1,2 mg et 1,8 mg et sitagliptine 100 mg 1 fois par jour.	Étude ouverte randomisée. Questionnaire DTSQ à l’inclusion et à 26 semaines et questionnaires sur les hypo et hyperglycémies.	Satisfaction croissante avec tous les traitements à 26 semaines, différence significative entre liraglutide 1,8 mg et sitagliptine en faveur du liraglutide. Différence non significative entre les deux dosages de liraglutide et entre liraglutide 1,2 mg et sitagliptine. Financement Novo Nordisk.
Best <i>et al.</i> , 2009 (244)	Patients DT2 avec mesures hygiéno-diététiques et ou ADO (n = 295). Suivi 30 semaines (+ étude prolongée à 52 semaines pour le groupe sous exénatide 1 fois/semaine, n = 258). Multicentrique.	Évaluer les effets d’exénatide 2 fois par jour (10 µg) vs 1 fois par semaine (2 mg) sur la satisfaction et la qualité de vie.	Étude ouverte randomisée. Questionnaires DTSQ-s et IWQOL-Lite à l’inclusion, à 30 et 52 semaines.	Différence significative entre les deux groupes sur le critère principal de jugement (HbA1c à 30 semaines). À 30 semaines, pour le score total des 2 questionnaires, les scores de qualité de vie étaient significativement meilleurs qu’à l’inclusion pour les 2 groupes, et la différence entre les deux groupes n’était pas significative. Financement Amylin pharmaceuticals.

Publication	Population, lieu et date de l'étude	Objectif de l'étude	Méthode	Résultats/Commentaires
Étude LEAD-6 Schmid <i>et al.</i> , 2011 (245)	Patients DT2 sous metformine et/ou sulfamide. Suivi 26 semaines. 2007-2008. 8 pays. N = 464.	Comparer la satisfaction entre liraglutide 1,8 mg et exénatide 10 µg.	Étude comparative randomisée. Questionnaire DTSQ à l'inclusion, à 26, 34 et 40 semaines.	Satisfaction comparable à l'inclusion. Différence significative à 26 semaines en faveur de liraglutide. Financement Novo Nordisk.
Étude APOLLO. Bretzel <i>et al.</i> , 2008 (246)	Patients DT2 (18-75 ans), HbA1C entre 7,5 et 10,5 %, avec traitement ADO depuis au moins 3 mois (n = 412 en ITT, n = 377 en PP). Suivi 44 semaines. 69 sites en Europe et Australie. 2003-2005.	Non-infériorité de l'insuline glargine une fois par jour par rapport à insuline lispro après chaque repas, en plus d'un traitement antidiabétique oral, pour le contrôle glycémique global d'adultes diabétiques non contrôlés par le traitement oral. Objectifs secondaires : satisfaction des patients, paramètres biologiques, événements indésirables.	Étude ouverte randomisée. Questionnaire DTSQ à l'inclusion, à 20 et 44 semaines. Analyse per protocole et en intention de traiter.	Pas de différence significative entre les deux groupes sur le critère principal de jugement. Satisfaction comparable à l'inclusion entre les deux groupes ; à 44 semaines, différence de 3,13 points entre les deux groupes, en faveur de l'insuline glargine (IC 95 % : 2,04-4,22, p < 0,0001). Nombreux critères d'exclusion de la population (comorbidités). Échelle de satisfaction non décrite entièrement. Peu de résultats présentés sur la satisfaction des patients. Formation des patients différente selon les groupes (cf. (247)). Financement Sanofi-Aventis.
Masuda <i>et al.</i> , 2008 (248)	Patients DT2 sans antécédent d'insuline, avec HbA1c ≥ 7 % après traitement oral aux doses maximales autorisées depuis au moins 3 mois (n = 28). Suivi 12 semaines. Japon.	Comparer la qualité de vie et le contrôle glycémique de 2 injections/jour d'insuline lispro premix vs insuline NPH au coucher et insuline lispro préprandiale (thérapie basal-bolus).	Essai contrôlé randomisé. Questionnaire ITR-QOL.	Faible effectif, suivi de courte durée. Pas de différence significative entre les deux groupes sur le critère principal de jugement. Score global de qualité de vie et score lié aux activités quotidiennes significativement supérieurs dans le groupe insuline lispro premix (différence non significative pour les autres scores).

Publication	Population, lieu et date de l'étude	Objectif de l'étude	Méthode	Résultats/Commentaires
Lee <i>et al.</i> , 2010 (249)	Patients DT2 sans antécédent d'insuline (ancienneté du diabète 9,6 ans, HbA1c 9,0 % pour glargine et 8,9 % pour insuline lispro). États-Unis, Porto-Rico. 2005-2007.	Comparer l'efficacité de l'insuline glargine 1 fois/jour vs l'insuline lispro mix 25/75 2 fois/jour pour maintenir l'HbA1c ≤ 7 %.	Étude randomisée ouverte comparative. Questionnaires RAND-36, Diabetes-39 et DSC-Revised.	Résultat sur le critère principal (HbA1c) non différent entre les deux groupes (et <i>a priori</i> différent par rapport à l'inclusion). Rand-36 : amélioration de la santé générale, de la limitation de l'activité et de la dimension énergie/fatigue ; pas de différence entre les deux groupes. Diabetes-39 : amélioration de la dimension énergie/mobilité, du contrôle du diabète, de l'anxiété et l'inquiétude, de la qualité de vie générale et de la sévérité générale ; pas de différence entre les deux groupes. DSC-revised : amélioration de l'hypoglycémie, de l'hyperglycémie, des dimensions psychologiques (fatigue, cognitif), de la vision et du score global ; pas de différence entre les deux groupes. Étude limitée à des patients volontaires pour passer sous insuline. Financement Lilly.



Publication	Population, lieu et date de l'étude	Objectif de l'étude	Méthode	Résultats/Commentaires
Étude ACCORD (sous-groupe). Anderson <i>et al.</i> , 2011 (250)	Patients DT2, HbA1c 8,3 % ; 62,2 ans ; ancienneté diabète 10 ans (n = 2 053). États-Unis, Canada.	Comparer l'effet d'un traitement intensif (HbA1c < 6 %) et d'un traitement standard (HbA1c cible entre 7,0 et 7,9 %) sur la satisfaction et la qualité de vie.	Questionnaires SF-36, DSDC, PHQ-9 et DTSQ à l'inclusion, à 12, 36 et 48 mois.	Pour le SF-36, la santé physique était meilleure et la santé mentale était moins bonne, à l'inclusion, dans le groupe intensif par rapport au groupe standard. Les autres mesures n'étaient pas différentes entre les groupes à l'inclusion. Après traitement, l'évolution de la qualité de vie (santé générale, incidence et sévérité des complications, dépression) n'est pas différente entre les groupes, et la satisfaction vis-à-vis du traitement semble meilleure dans le groupe intensif. L'étude ACCORD a été interrompue en cours d'étude du fait d'une surmortalité dans le groupe de contrôle intensif. Étude institutionnelle publique.

ADO : antidiabétique oral ; APOLLO : *A Parallel design comparing an Oral antidiabetic drug combination therapy with either Lantus once daily or Lispro at mealtime in type 2 diabetes patients failing Oral treatment* ; DSC-Revised : *Diabetes symptom checkliste-revised* ; DSDC : *Diabetes Symptoms distress Checklist* ; DT2 : diabète de type 2 ; DTSQ : *Diabetes treatment satisfaction questionnaire* ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; insuline NPH : *insuline neutral protamine hagedorn* ; ITR-QOL : *insulin therapy-related quality of life* ; ITT : intention de traiter ; IWQOL-Lite : *Impact of Weight on Quality of life* ; PHQ-9 : *Patient Health questionnaire* ; PP : per protocole ; SF-36 : *36-Item Short Form Health Survey*.

### 3 Coût des traitements pharmacologiques

Une estimation des coûts de traitement journalier (CTJ) a été réalisée pour chaque molécule et pour chaque classe thérapeutique.

L'objectif de ce calcul est de donner un ordre de grandeur des écarts de coûts existants entre les molécules. Cette information doit cependant être analysée avec précaution car, d'une part, elle ne porte que sur le coût pharmacologique, et ne tient pas compte des coûts associés au traitement (administration le cas échéant, effets indésirables) et, d'autre part, car elle repose sur des données qui peuvent changer relativement rapidement et invalider le résultat (part des génériques, prix des traitements). Enfin, le calcul intègre les prix tels qu'ils sont publiés et ne tient pas compte d'éventuelles ristournes, non publiées<sup>29</sup>.

#### 3.1 Calcul de coût journalier par présentation

Pour chaque présentation d'une molécule :

- calcul du nombre de mg par boîte (dosage x nombre de comprimés) puis ;
- calcul du nombre de doses quotidiennes par boîte (nombre de mg par boîte/dose quotidienne<sup>30</sup>) puis ;
- calcul du coût journalier (prix de la boîte<sup>31</sup>/nombre de doses quotidiennes par boîte).

#### 3.2 Calcul de coût journalier par molécule

calcul du nombre de doses quotidiennes vendues annuellement par présentation (nombre de doses quotidiennes par boîte x nombre de boîtes vendues sur une année<sup>32</sup>), puis calcul d'un coût moyen pondéré par la part de chaque présentation dans le nombre de doses quotidiennes vendues pour l'ensemble de la molécule.

Ce mode de calcul permet d'intégrer la part relative des génériques pour chaque molécule.

#### 3.3 Calcul de coût journalier par classe

La pondération est également réalisée selon la part de chaque molécule en doses quotidiennes au sein de la classe.

Le tableau 12 présente le détail des doses quotidiennes retenues et les bornes retenues pour le calcul du coût minimal et du coût maximal.

Le coût des bithérapies et trithérapies a été estimé en additionnant les coûts de traitement des monothérapies, et en utilisant les associations fixes. Les doses moyennes ont été ajustées le cas échéant en fonction de l'AMM ou de l'avis du groupe de travail.

Les coûts de traitement sont présentés dans les graphiques 1 et 2.

<sup>29</sup> À titre d'exemple, l'Inspection générale des affaires sociales estime les ristournes appliquées aux inhibiteurs de la DPP-4 à environ 25 % du prix facial (17).

<sup>30</sup> La dose quotidienne retenue est *defined daily dose* (DDD), moyenne statistique observée communiquée par l'OMS par principe actif, éventuellement modifiée sur avis du groupe de travail (cf. tableau 12). Un coût minimal et maximal a également été calculé, en tenant compte des posologies minimales et maximales de l'AMM.

<sup>31</sup> Prix public TTC publié au Journal Officiel lors de l'étude (septembre 2011).

<sup>32</sup> Nombre de boîtes vendues par présentation entre mai 2010 et avril 2011, à partir des chiffres de vente du GERS.

Tableau 12. Estimation du coût de traitement journalier pharmacologique des monothérapies

Classe	Molécule	CTJ (PPTTC)	Nb de DD (mai 2010- avril 2011)	Posologie retenue (mg/j)	Source	Source coût minimal et coût maximal
biguanides	metformine	0,28	476 243 300	2 000	DDD	AMM : de 1 à 3 g/j
<i>moyenne pondérée</i>		<i>0,44</i>	<i>282 041 569</i>			
sulfamides hypogl	carbutamide	0,08	1 070 187	750	DDD (vs dose usuelle AMM)	AMM : de 500 mg à dose usuelle 1g/j
sulfamides hypogl	glibenclamide	0,22	44 236 058	12,5	avis GT (10 à 15 mg/j)	AMM : de 2,5 à 15 mg/j, DDD 7 mg/j
sulfamides hypogl	gliclazide	0,35	18 946 960	160	AMM (dose usuelle 160 mg/j)	AMM : 80 à 240 mg (max : 320 mg/j)
sulfamides hypogl	gliclazide LM	0,58	128 396 970	90	avis GT (90 mg/j)	AMM : 30 à 120 mg/j
sulfamides hypogl	glimépiride	0,36	85 727 254	3,5	avis GT (3 à 4 mg/j)	AMM : 1 à 4 mg/j (max 6 mg/j), DDD : 2 mg/j
sulfamides hypogl	glipizide	0,27	3 664 140	10	DDD	AMM : 2,5 à 20 mg/j
<i>moyenne pondérée</i>		<i>0,70</i>	<i>38 929 140</i>			
inhibiteurs de l'alphglucosidase	acarbose	0,70	36 942 600	300	DDD	AMM : 150 à 300 mg/j (max 600 mg/j)
inhibiteurs de l'alphglucosidase	miglitol	0,80	1 986 540	300	DDD, AMM dose usuelle	AMM : 150 mg à dose usuelle 300 mg/j
insulinosecrét. Méglitinides	répaglinide	1,21	37 682 802	10	avis GT (8 à 12 mg/j)	AMM : 1,5 à 16 mg/j, DDD : 4 mg/j
<i>moyenne pondérée</i>		<i>1,59</i>	<i>83 657 225</i>			
inhibiteurs de la DPP-4	sitagliptine	1,60	75 140 660	100	DDD	AMM : 100 mg/j
inhibiteurs de la DPP-4	vildagliptine	1,62	3 250 125	100	DDD	AMM : 50 mg/j (avec sulf) à 100 mg/j (avec met)
inhibiteurs de la DPP-4	saxagliptine	1,51	5 266 440	5	AMM	Pas de DDD
<i>moyenne pondérée</i>		<i>3,67</i>	<i>21 404 655</i>			
analogues du GLP-1	exénatide	3,67	8 311 725	20	avis GT (2x10µg/j)	AMM : 10 à 20 µg/j, DDD : 15µg/j
analogues du GLP-1	liraglutide	3,67	13 092 930	1,2	AMM (dose usuelle 1,2 mg/j)	AMM (dose max 1,8 mg)
insuline humaine rapide	humaine rapide	0,96	3 833 421	40	DDD	N/A
insuline rapide	asparte	1,11	52 976 150	40	DDD	N/A
insuline rapide	lispro	1,08	29 567 238	40	DDD	N/A

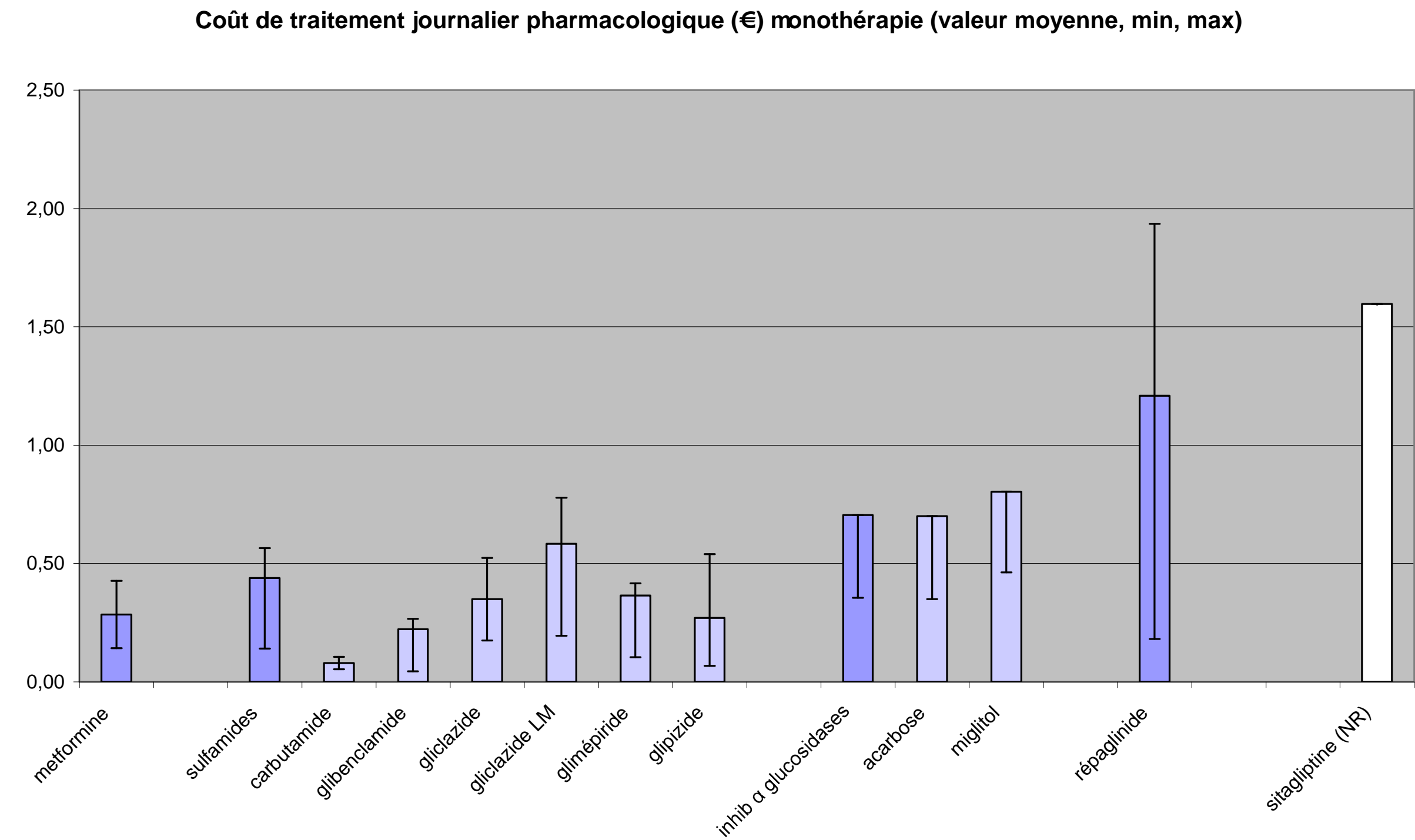
Classe	Molécule	CTJ (PPTTC)	Nb de DD (mai 2010- avril 2011)	Posologie retenue (mg/j)	Source	Source coût minimal et coût maximal
insuline rapide	glulisine	1,11	11 567 563	40	DDD	N/A
insuline intermédiaire	asparte	1,07	23 789 900	40	DDD	N/A
insuline humaine mixte	humaine mixte	1,03	4 846 888	40	DDD	N/A
insuline mixte	asparte	1,15	45 376 163	40	DDD	N/A
insuline mixte	lispro	1,15	16 625 175	40	DDD	N/A
analogues lents de l'insuline	glargine	1,80	98 973 063	40	DDD	N/A
analogues lents de l'insuline	detemir	1,80	27 265 238	40	DDD	N/A
assoc fixes met + glibenclamide	glibenclamide+met	0,56	10 196 118	12,5	avis GT**	AMM : de 2,5 à 15 mg/j, DDD 7 mg/j
<i>moyenne pondérée</i>		<i>1,59</i>	<i>64 499 084</i>			
assoc fixes met + inhib DDP4	sitagliptine + met	1,60	14 120 288	100	DDD*	N/A
assoc fixes met + inhib DDP4	sitagliptine + met	1,60	29 632 176	100	DDD*	N/A
assoc fixes met + inhib DDP4	vildagliptine + met	1,58	20 746 620	100	DDD*	N/A

AMM : Autorisation de mise sur le marché ; CTJ : coût de traitement journalier ; DD : *daily doses* (doses quotidiennes) ; DDD : *defined daily dose* ; PPTTC : prix public toutes taxes comprises.

\* Selon l’OMS, la dose recommandée est de 1 comprimé par jour (251).

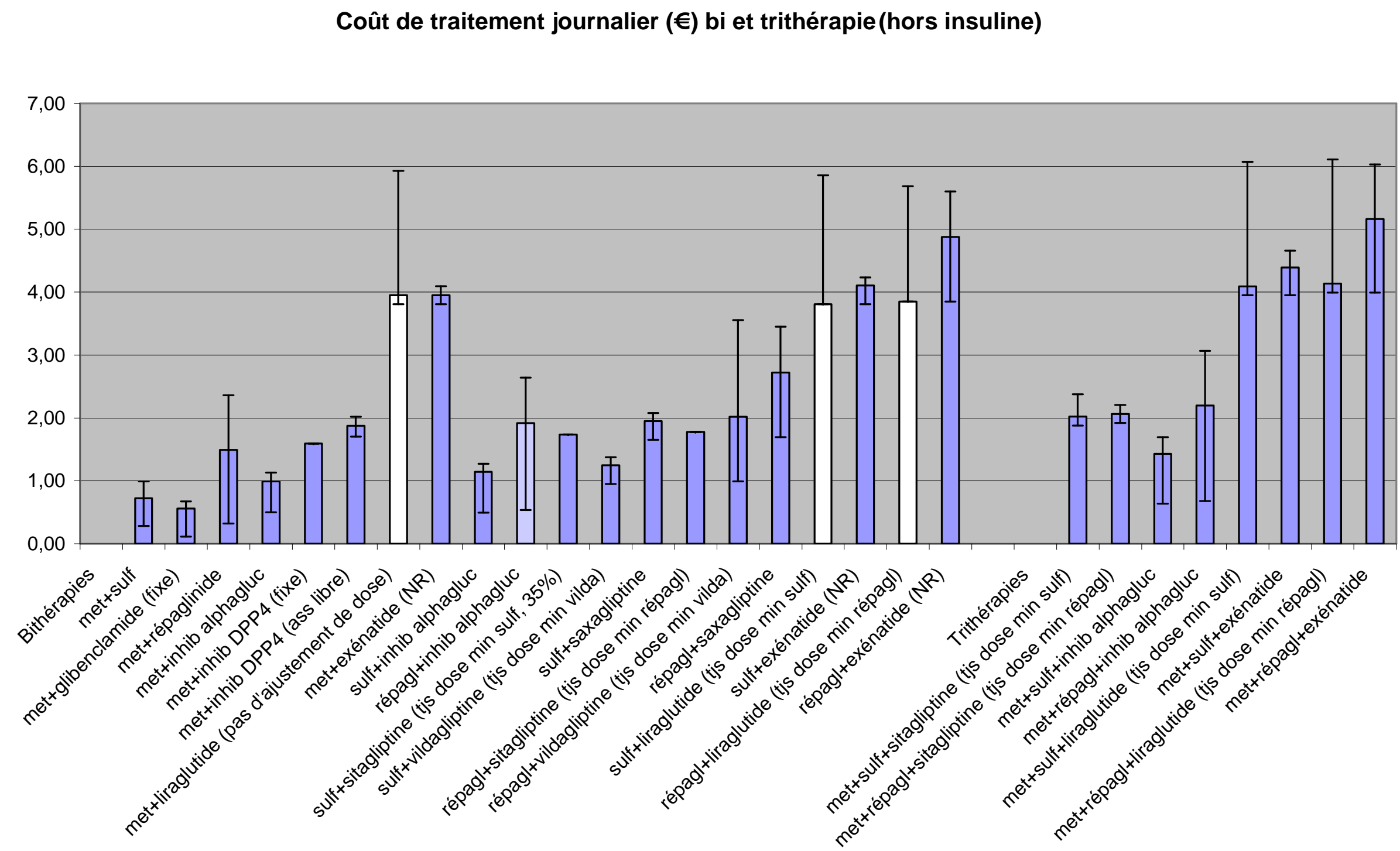
\*\* Extrapolé de la monothérapie (10 à 15 mg/j).

Graphique 1. Coût de traitement journalier pharmacologique des monothérapies





Graphique 2. Coût de traitement journalier pharmacologique des bithérapies et trithérapies



## Synthèse des données

Cette partie synthétise les données de la littérature issues des 2 recommandations sources, des articles identifiés par la recherche documentaire complémentaire (2009-2011), pour l'efficacité et les données des RCP/profil de sécurité d'emploi/études observationnelles concernant les effets indésirables. Le coût de traitement journalier correspond au coût moyen des molécules de la classe thérapeutique, hors mise en œuvre du traitement.

### 1 Metformine

- Efficacité sur l'HbA1c et la glycémie à jeun (à court terme, ERC)

- Vs placebo

D'après les données du SIGN et du NICE, la metformine améliore le contrôle glycémique contre placebo (-0,97 %, [-1,25, -0,69] sur l'HbA1c, la glycémie à jeun -0,87 mmol/l [-1,13, -0,61], et ne montre pas de différence significative sur le poids ou l'IMC et les hypoglycémies.

- Vs comparateur

D'après les données du SIGN et du NICE, contre comparateurs actifs en monothérapie, il n'y a pas de différence significative d'efficacité entre la metformine et d'autres antidiabétiques oraux (repaglinide ou acarbose) ou l'insuline. Les études, comparant la metformine aux sulfamides divergent (soit pas de différence entre les 2 traitements, soit la metformine serait plus efficace que les sulfamides).

- Associations

D'après les données du SIGN et du NICE, les associations de la metformine avec les autres antidiabétiques (sulfamides ou insuline) sont plus efficaces par rapport à la metformine seule.

- Utilisation de la metformine en cas d'insuffisance rénale<sup>33</sup>

La pratique de nombreux experts montre, malgré l'absence d'étude rigoureuse, que l'utilisation de la metformine à dose réduite ( $\leq 1\,500$  mg/j) est, le plus souvent, suffisante en termes de contrôle glycémique. Il est donc recommandé de ne pas dépasser 1 500 mg de metformine par jour, chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. En dessous de 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, la metformine est contre-indiquée.

- Morbi-mortalité

D'après les données du SIGN et du NICE, en ce qui concerne l'effet de la metformine sur la morbi-mortalité, il a été montré qu'elle avait un effet favorable, en particulier chez les patients obèses, sur les complications liées au diabète, sur la mortalité liée au diabète et la mortalité toute cause. Des méta-analyses récentes n'ont pas retrouvé d'effet de la metformine sur les événements cardio-vasculaires et la mortalité. L'effet de la metformine sur la morbi-mortalité reste incertain.

- Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux de type : nausées, vomissements, diarrhées. Ont également été décrits des perturbations du bilan hépatique et des anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12.

Selon l'ANSM, « Bien que l'incidence des acidoses lactiques sous metformine soit faible, il est observé une augmentation de la notification depuis 2006 dans la base de données de la pharmacovigilance française. Alors qu'une dizaine de cas annuels était précédemment notée jusqu'en 2005, plus de 60 cas par an depuis 3 ans sont déclarés (notamment 39 décès).

---

<sup>33</sup> Cette partie a été rédigée par l'ANSM.

Le principal mécanisme déclenchant d'une acidose lactique est une pathologie ou un événement induisant une insuffisance rénale aiguë, le plus souvent fonctionnelle survenant chez un sujet ayant déjà généralement une altération de la fonction rénale et traité par diurétique et/ou inhibiteur de l'enzyme de conversion et/ou antagoniste de l'angiotensine II.

Les pathologies ou les événements induisant l'insuffisance rénale aiguë observés sont principalement : d'une part la déshydratation secondaire notamment à des états infectieux ou des troubles digestifs, d'autre part l'introduction d'un anti-inflammatoire non-stéroïdien, ces 2 événements étant à l'origine d'une hypoperfusion rénale.

Aussi, une majorité des cas d'acidose lactique pourrait être évitée notamment par une surveillance attentive de la fonction rénale dans les situations à risque d'hypoxie cellulaire ou d'insuffisance rénale aiguë.

L'utilisation de la metformine chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> impose un renforcement de la surveillance de la fonction rénale, au moins tous les 3 mois mais aussi en cas de survenue d'événements susceptibles d'altérer la fonction rénale.

L'acidose lactique doit être systématiquement évoquée face à des signes non spécifiques tels que des troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, etc.), une dyspnée, des crampes musculaires, une asthénie sévère ou une anorexie.

Si de tels signes apparaissent au cours d'un traitement par metformine jusque-là bien toléré, il doit être recommandé d'arrêter le traitement, au moins de façon temporaire, afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une acidose lactique. L'éventuelle reprise du traitement doit être extrêmement prudente, et ne peut être entreprise qu'après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale et de l'absence de persistance d'un facteur favorisant l'acidose lactique ».

- Coût

Coût de traitement journalier moyen : 0,28 € (min : 0,14 € ; max : 0,43 €).

## 2 Sulfamides hypoglycémiants

- Efficacité sur l'HbA1c et la glycémie à jeun (à court terme, ERC)

- Vs placebo

D'après les données du SIGN et du NICE, les sulfamides hypoglycémiants améliorent le contrôle glycémique. Sur l'HbA1c, leur effet est du même ordre que la metformine.

- Vs comparateur

D'après les données du SIGN et du NICE, les SH comparés au repaglinide ont des effets similaires sur la diminution de l'HbA1c.

- Associations

D'après les données du SIGN et du NICE, en bithérapie en association avec la metformine ou l'acarbose, les SH améliorent le contrôle glycémique par rapport à une monothérapie.

- Morbi-mortalité

D'après les données du SIGN et du NICE, chez les patients en surpoids d'UKPDS 34, des tendances non significatives à être plus hautes sont observées sur la mortalité liées au diabète, la mortalité toute cause, l'infarctus du myocarde et l'AVC, pour un traitement intensif avec SU ou insuline comparé à un traitement intensif basé sur la metformine. Cependant, dans les comparaisons des stratégies de traitement intensif *versus* traitement conventionnel par les agents utilisés pour les sept résultats de l'étude UKPDS, le seul risque relatif plus élevé que l'unité était pour l'AVC, lorsque le traitement était basé sur les sulfonylurées ou l'insuline (RR 1,14, IC 95 % : 0,70 à 1,84, statistiquement non significative).

Dans l'étude UKPDS 33 comparant un traitement intensif par sulfamide hypoglycémiant ou insuline à un traitement conventionnel chez des patients DT2 nouvellement diagnostiqués, le risque relatif dans le groupe intensif est plus bas de 12 % (RR = 0,88, IC 95 % : 0,79 ; 0,99, p = 0,029) pour le critère de jugement agrégé lié au diabète (DC soudain, DC pour hyper ou hypoglycémie, IDM fatal ou non, angor, insuffisance cardiaque, AVC, insuffisance rénale, amputation, hémorragie du vitré, photocoagulation rétinienne, cécité monoculaire ou cataracte). Cette réduction du RR est due à la réduction de 25 % du critère microvasculaire (RR = 0,75, IC 95 % 0,60 ; 0,93, p = 0,0099).

- Effets indésirables

D'après les données du SIGN et du NICE, les effets indésirables les plus fréquents sont les hypoglycémies qui peuvent être sévères. Contre placebo, ils augmentent significativement le poids. Comparés au repaglinide, il n'y a pas de différence sur le poids des SH.

D'autres effets sont plus rarement rapportés : augmentation des enzymes hépatiques, voire insuffisance hépatique, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, perturbations du bilan hématologique, éruptions cutanéomuqueuses et vasculites allergiques.

- Coût

Coût de traitement journalier moyen : 0,44 € (min : 0,14 € ; max : 0,56 €).

### 3 Repaglinide

- Efficacité sur l'HbA1c et la glycémie à jeun (à court terme, ERC)

- Vs placebo

D'après les données du SIGN et du NICE, le repaglinide améliore le contrôle glycémique contre placebo (-0,99 %, p<0,001) sur l'HbA1c et la glycémie à jeun (-1,44 mmol/l, p<0,001)

- Vs comparateur

D'après les données du SIGN et du NICE, contre comparateurs actifs en monothérapie, il n'y a pas de différence significative d'efficacité en termes d'amélioration du taux d'HbA1c entre le repaglinide et la metformine, ou les SH.

- Morbi-mortalité

Pas de données.

- Effets indésirables

- Vs placebo.

D'après les données du SIGN et du NICE, l'effet du repaglinide sur le poids diffère selon les études (augmentation ou non), cependant un gain de poids est plus fréquent (jusqu'à 3 kg). Les effets indésirables les plus fréquents sont les hypoglycémies.

- Vs comparateur

D'après les données du SIGN et du NICE, l'incidence des hypoglycémies mineures est plus élevée sous repaglinide comparés à la metformine.

Dans de très rares cas, des perturbations du bilan hépatique ont été rapportées.

À noter l'existence de nombreuses interactions médicamenteuses pouvant notamment augmenter le risque hypoglycémique.

- Coût

Coût de traitement journalier moyen : 1,21 € (min : 0,18 € ; max : 1,94 €).

## 4 Inhibiteurs des alphaglucosidases

- Efficacité sur l'HbA1c et la glycémie à jeun (à court terme, ERC)

- Vs placebo

D'après les données du SIGN et du NICE, l'acarbose améliore le contrôle glycémique contre placebo (HbA1c, (-0,8 %, [-0,9, -0,6] et sur la glycémie à jeun -1,09 mmol/l [-1,36, -0,83].

- Vs comparateur

D'après les données du SIGN et du NICE, contre comparateurs actifs en monothérapie, il n'y a pas de différence significative d'efficacité en termes d'amélioration du taux d'HbA1c, entre l'acarbose et la metformine. Cependant, le SIGN indique que l'acarbose serait moins efficace que les autres agents hypoglycémiants (en particulier les sulfamides hypoglycémiants) pour réduire l'HbA1c.

- Associations

D'après les données du SIGN et du NICE, l'association de l'acarbose avec des SU, la metformine ou l'insuline améliore le contrôle glycémique par rapport à une monothérapie.

- Morbi-mortalité

Aucun effet statistiquement significatif des inhibiteurs des alpha-glucosidases sur la mortalité et la morbidité n'a été trouvé. Une étude est en cours (ACE).

- Effets indésirables

D'après les données du SIGN et du NICE, contre placebo, l'acarbose n'a pas d'effet cliniquement significatif sur le poids, et ne provoque pas d'hypoglycémie. Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux (diarrhées, flatulence, inconforts gastriques, douleur abdominale, nausées). Dans de très rares cas des sub-occlusions et des occlusions ont été rapportées, ainsi que des rares cas d'élévation des enzymes hépatiques, et exceptionnellement des hépatites.

- Coût

Coût de traitement journalier moyen : 0,70 € (min : 0,36 € ; max : 0,70 €).

## 5 Pioglitazone

Selon le résumé des caractéristiques du produit (137).

La pioglitazone agit probablement par l'intermédiaire de la réduction de l'insulinorésistance. La pioglitazone est un agoniste sélectif des récepteurs nucléaires PPAR-γ (*peroxisomal proliferator activated receptor gamma* ou « récepteurs activateurs de la prolifération des peroxyosomes gamma ») induisant chez l'animal une sensibilité accrue à l'insuline au niveau du foie, du tissu adipeux et du muscle squelettique. Une diminution de la production hépatique de glucose et une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose en cas d'insulinorésistance ont également été observées.

- Efficacité sur l'HbA1c et la glycémie à jeun (à court terme, ERC)

- Vs placebo

Selon l'avis de la Commission de la transparence du 24 mars 2004 (252), la pioglitazone 30 mg et la pioglitazone 45 mg sont efficaces contre placebo de 0,8 % et 0,9 % sur le taux d'HbA1c.

- Vs comparateur

D'après les données du NICE et de SIGN, la pioglitazone a des effets similaires sur l'HbA1c par rapport à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants.



D'après l'avis de la Commission de la transparence du 24 mars 2004, la pioglitazone est non inférieure à la metformine et au gliclazide.

- Associations

D'après les données du Nice et de SIGN, la pioglitazone est efficace pour réduire l'HbA1c quand elle est combinée à la metformine, les SH ou l'insuline. L'association, à des doses de 15-30 mg/j, a montré une réduction d'HbA1c entre 0,64 et 1,26 %.

- Morbi-mortalité

D'après les données du Nice et du Sign, il n'y a pas de données suffisantes pour pouvoir conclure sur l'effet de la pioglitazone sur la morbi-mortalité, les effets indésirables et la qualité de vie. Comparée au placebo ou à d'autres traitements du contrôle glycémique, la pioglitazone augmente significativement la survenue d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance cardiaque. Dans l'étude PROactive, une analyse de sous-groupe de patients sous pioglitazone avec des antécédents d'infarctus du myocarde a suggéré une réduction des infarctus fatals et non fatals. Chez les patients, avec un antécédent d'AVC, une analyse de sous-groupe a montré que la pioglitazone réduisait les AVC fatals ou non bien qu'elle n'avait pas d'effet sur le risque d'AVC chez les patients sans ATCD d'AVC.

- Effets indésirables

Selon les données du Nice et du Sign, la pioglitazone est associée à un gain de poids (jusqu'à 3,9 kg) et à une augmentation de l'IMC (jusqu'à 1,5 kg/m<sup>2</sup>). L'utilisation de la pioglitazone fait augmenter significativement l'incidence d'œdème et le risques de fracture chez les femmes.

- Risques potentiels à long terme

Une étude de cohorte, effectuée par la CNAMTS à partir des données du système national interrégimes de l'Assurance maladie (SNIRAM), chaînée avec les données du programme de médicalisation du système d'information (PMSI), suggère un lien entre l'exposition à la pioglitazone et l'incidence cancer de vessie.

L'ANSM, suite à l'étude de la CNAMTS, a décidé de suspendre l'AMM des médicaments à base de pioglitazone.

Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne du médicament a réévalué, en juillet 2011, la balance bénéfice/risque de la pioglitazone (253), et a conclu qu'elle restait positive dans une population limitée de patients. Il est recommandé aux prescripteurs de ne pas utiliser ces médicaments chez les patients ayant un cancer de la vessie actuel, ou un antécédent, ou chez les patients avec une hématurie macroscopique non investiguée. Les facteurs de risque de cancer de vessie devraient être évalués avant d'initier le traitement par pioglitazone. À la lumière des risques liés à l'âge, la balance bénéfice/risque devrait être considérée avec attention, avant l'initiation et durant le traitement chez les personnes âgées. Il est recommandé aux prescripteurs que le traitement des patients sous pioglitazone soit reconsidéré après 3 à 6 mois (et régulièrement ensuite), afin de s'assurer que seuls les patients qui tirent un avantage suffisant continuent à l'utiliser. En octobre 2011, le CHMP a confirmé la balance bénéfice/risque positive de la pioglitazone comme 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> ligne de traitement. Le médicament n'est plus remboursé depuis le 15 novembre 2011.

## 6 Inhibiteurs de la DPP-4

- Efficacité sur l'HbA1c et la glycémie à jeun (à court terme, ERC)

- Vs placebo

D'après les données du Nice et du SIGN, la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine améliorent significativement le contrôle glycémique contre placebo. Leur effet sur l'HbA1c est de -0,7 %, -0,6 % et -0,6 % respectivement (IC non disponible).

- Associations

Les inhibiteurs de la DPP-4 ont montré qu'ils amélioreraient le contrôle glycémique en bithérapie (en association à la metformine ou aux sulfamides) par rapport à une monothérapie. Leur efficacité par rapport aux autres bithérapies (notamment metformine + SH) n'est pas établie.

Un manque de données est à souligner chez les sujets âgés ou avec antécédents cardiovasculaires.

Il est à noter que seule la sitagliptine a une indication en trithérapie orale en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant.

- Morbi-mortalité

Pas de données, mais des études sont en cours (TECOS, SAVOR, CAROLINA).

- Effets indésirables

Des hypoglycémies sont rapportées sous inhibiteurs de la DPP-4, notamment en cas d'association aux sulfamides hypoglycémiants. De très rares cas d'hypoglycémie sévère ont été rapportés.

L'effet sur le poids des inhibiteurs de la DPP-4 diffère selon les études, mais les variations de poids sont généralement non cliniquement significatives. En association avec un sulfamide hypoglycémiant, il existe en revanche une augmentation significative du poids contre placebo.

Les effets indésirables des inhibiteurs de la DPP-4, les plus fréquents, sont les infections respiratoires hautes (les rhinopharyngites), les infections urinaires, les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), les sensations vertigineuses, les céphalées.

- Risques identifiés en post-AMM et risques potentiels

Les principaux risques avec les inhibiteurs DPP-4 sont les réactions d'hypersensibilités notamment cutanées, les réactions pancréatiques et les troubles musculo-squelettiques. Les données actuelles ne permettent pas d'exclure une augmentation du risque de néoplasme pancréatique.

D'autres événements ont été plus spécifiquement rapportés :

- avec la sitagliptine : le risque d'altération de la fonction rénale, incluant l'insuffisance rénale aiguë (nécessitant parfois la dialyse) et le risque de neurotoxicité (tremblements, ataxie) ;
- avec la vildagliptine : le risque de dysfonctionnement hépatique (à ne pas utiliser si les taux d'alanine amino-transférase (ALAT) ou d'aspartate amino-transférase (ASAT) sont supérieurs à 3 fois la normale avant traitement) et le risque de lésions cutanées (ulcérations, bulles) ;
- avec la saxagliptine : le risque de lésions cutanées (éruptions, ulcérations, bulles), le risque d'altération des tests biologiques (diminution du nombre absolu de lymphocytes, et très rares cas de thrombopénie modérée), et le risque d'œdèmes périphériques.

Pour toutes ces nouvelles molécules, la surveillance après autorisation se poursuit dans le cadre d'un plan de gestion des risques européen.

- Coût

Coût de traitement journalier moyen : 1,59 € (min : 1,56 € ; max : 1,59 €)

## 7 Analogues du GLP1

- Efficacité sur l'HbA1c et la glycémie à jeun (à court terme, ERC)

- Vs placebo

En comparaison au placebo, les analogues du GLP1 réduisent le taux d'HbA1c d'environ 1 % d'après les données des méta-analyses.

- Vs comparateur

Des études ont montré la non-infériorité des analogues du GLP1 associé à la bithérapie metformine/sulfamide par rapport à l'insuline glargine associé à la bithérapie metformine/sulfamide.

- Associations

Les analogues du GLP 1 (exenatide et liraglutide) améliorent le contrôle glycémique (HbA1c et glycémie à jeun) en association à la metformine et/ou à un sulfamide hypoglycémiant.

- Morbi-mortalité

Pas de données.

- Effets indésirables

Les études ont montré que les analogues du GLP 1 réduisaient contre placebo le poids de l'ordre de 1,6 à 3,1 kg.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées et ralentissement du transit voire occlusion avec le liraglutide). Ceux-ci sont particulièrement observés en début de traitement et une augmentation progressive de la dose initiale est recommandée. Des hypoglycémies majoritairement mineures ont été rapportées au cours des essais cliniques, en particulier en association avec les SH. Les hypoglycémies sévères sont rares. Des anticorps anti analogues du GLP1 sont retrouvés chez certains patients prenant le traitement. Des interactions médicamenteuses avec les anticoagulants ont été rapportées.

- Risques identifiés en post-AMM et risques potentiels

Les principaux risques identifiés avec l'exenatide sont : le risque de pancréatite, le risque d'insuffisance rénale aiguë, le risque de perte de poids rapide (perte supérieure à 1,5 kg en une semaine), le risque d'immuno-génicité et réactions au site d'injection, et le risque de réactions musculo-squelettiques. Des risques potentiels ne peuvent être exclus : le risque de néoplasme pancréatique et de néoplasme thyroïdien.

Les principaux risques identifiés avec le liraglutide sont : le risque d'altération de la fonction rénale due à une déshydratation liée aux effets indésirables gastro-intestinaux, le risque de pancréatite, et le risque d'effets indésirables thyroïdiens (l'augmentation de la calcitoninémie et les goitres). Des risques potentiels ne peuvent être exclus, le risque de néoplasme pancréatique et le risque de cancer médullaire thyroïdien.

La surveillance de ces molécules se poursuit dans le cadre d'un plan de gestion des risques européen et d'études postinscription.

- Coût

Coût de traitement journalier moyen : 3,67 € (hors coût de l'injection par un professionnel paramédical) (min : 3,67 € ; max : 4,79 €).

## 8 Insuline

Il existe différents schémas d'insuline :

- basal (insuline NPH ou insuline glargine/détémir) ;
- basal-bolus : associe l'insuline rapide (humaine ou analogue) à chaque repas avec de l'insuline basale (insuline NPH ou insuline glargine/détémir) ;
- mixte : associe l'insuline rapide (humaine ou analogue) et l'insuline intermédiaire (insuline biphasique humaine ou analogue).

- Efficacité sur l'HbA1c et la glycémie à jeun (à court terme, ERC)

D'après les données du SIGN et du NICE, à l'instauration d'un traitement par insuline, le maintien du traitement par metformine en association à l'insuline permet un meilleur contrôle glycémique (baisse plus importante de l'HbA1c par rapport à l'insuline seule), une moindre prise de poids, une diminution des doses d'insuline sans augmentation du risque d'hypoglycémie. À l'instauration d'un traitement par insuline, le maintien du traitement par sulfamides hypoglycémiants permet un meilleur contrôle glycémique (baisse plus importante de l'HbA1c par rapport à l'insuline seule). La poursuite d'un traitement par metformine et/ou sulfamides hypoglycémiants permet de diminuer les doses d'insuline.

D'après les données du SIGN et du NICE, les insulines glargine et détémir ne diffèrent pas significativement sur l'HbA1c de l'insuline NPH.

Les insulines analogues biphasiques ne diffèrent pas significativement des insulines humaines biphasiques sur le contrôle glycémique.

Selon une méta-analyse récente, les insulines basales (détémir/glargine) en association à des ADO et/ou l'insuline améliorent le contrôle glycémique (HbA1C et glycémie à jeun) de façon similaire.

- Effets indésirables

D'après les données du SIGN et du NICE, comparées à l'insuline NPH, l'insuline glargine et détémir sont associées à un risque moins élevé d'hypoglycémie globale, symptomatique et nocturne, mais il n'y a pas de différence significative de risque d'hypoglycémie sévère entre les 2 groupes.

L'insuline détémir comparée à l'insuline glargine entraîne moins de prise de poids selon une méta-analyse récente.

Les effets indésirables liés à l'insulinothérapie sont principalement les hypoglycémies et la prise de poids. Ont également été décrits des réactions allergiques et au site d'injection, des œdèmes et des lipo-hypertrophies.

- Risques identifiés en post-AMM et risques potentiels

Des études observationnelles suggèrent un lien entre l'insuline glargine et la survenue de cancer (en particulier du sein). Mais ces études, limitées par de nombreux biais, ne permettent pas de conclure sur ce lien. De récentes études n'ont pas observé d'augmentation significative du risque de cancer avec la consommation d'insuline glargine. D'autres études épidémiologiques, demandées par l'EMA (Agence européenne du médicament), sont en cours d'évaluation ou en attente de soumission.

Dans l'attente du prolongement de l'étude de la CNAMTS, le sur-risque de cancer du sein associé à une dose cumulée importante (> 27 000 UI) d'insuline glargine, n'est pas écarté.



## Efficacité et tolérance des médicaments dans les sous-groupes de patients

Cette partie ne contient que des données nouvelles.

### 1 Patients âgés (> 75 ans)

Tableau 13. Médicaments utilisables chez le patient diabétique de type 2 de plus de 75 ans

	Metformine	Sulfamides hypoglycémiants	Inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales	Glinides	Inhibiteurs de la DPP4	Analogues du GLP-1**	Insuline**
> 75 ans	Autorisé	Autorisé*	Autorisé	NR	Limité	Limité	Autorisé

\* Sauf le glipizide à libération prolongée qui est contre-indiqué chez les sujets de plus de 65 ans.

Limité : expérience limitée dans le RCP.

NR : Non recommandé dans le chapitre « Précautions d’emploi du RCP ».

\*\* : administré(e) par voie injectable.

Une revue avait pour objectif d’évaluer les effets cardio et cérébro-vasculaires de la vildagliptine ≥ 50 mg par jour en monothérapie, ou en association avec d’autres molécules hypoglycémiants (112). Cette revue était déjà décrite auparavant. Les groupes prédéfinis de patients âgés de moins de 65 ans et de plus de 65 ans étaient étudiés.

Âge		Vildagliptine 50 mg x 2/j	Comparateurs	MH-RR* [IC 95 %]
< 65 ans	N	4 838	3 747	
	%	0,99 %	1,39 %	0,74 [0,51 ; 1,09] NS
≥ 65 ans	N	1278	1 125	
	%	2,58 %	2,49 %	1,04 [0,62 ; 1,73] NS

N : nombre de patients.

NS : non significatif.

\* Risque ratio de Mentel-Haenszel.

Une revue des données sur les patients âgés de plus de 75 ans a été faite, dans le but de rapporter l’expérience avec le vildagliptine chez ce groupe de patients atteints de diabète de type 2 inclus dans des études de phase 2 et 3 (254). Au total, 10 études étaient incluses pour évaluer l’efficacité et 38 études pour évaluer la sécurité de la vildagliptine. Ces études étaient randomisées, contrôlées et en double aveugle. Les patients étaient sous vildagliptine en monothérapie ou en association avec la metformine. La vildagliptine était comparée soit au placebo, soit à des molécules actives telles que la metformine, les sulfamides hypoglycémiants, les thiazolidinédiones et l’acarbose. Il s’agit d’une analyse de sous-groupe de patients âgés de plus de 75 ans (âge moyen de 77 ans), ayant un IMC autour de 29 kg/m<sup>2</sup>, un taux d’HbA1c de 8,3 % dans le groupe vildagliptine et de 7,9 % dans le groupe comparateur. La durée de diabète était de 6,3 ans dans le groupe vildagliptine contre 5,9 ans chez les comparateurs, avec un tiers des patients ayant le diabète depuis plus de 10 ans. Plus de 70 % des patients avaient une insuffisance rénale (de degré différent), environ 83,3 % étaient hypertendus, et 31,8 % étaient à haut risque cardio-vasculaire. Il ne s’agit pas d’une revue avec des résultats d’analyses comparatives, mais juste les données sur



l'efficacité et les effets indésirables rapportées. Par ailleurs, une sous-estimation des cas d'hypoglycémie est possible car les signes d'hypoglycémie sont moins évidents chez les patients âgés.

Schweizer <i>et al.</i> , 2011 (254)	Patients ≥ 75ans	
	Groupe vildagliptine en monothérapie n = 62	Groupe vildagliptine en association n = 25
Différence moyenne HbA1c par rapport à la valeur initiale	-0,87 % ± 0,16	-1,08 % ± 0,26
Différence moyenne glycémie à jeun par rapport à la valeur initiale	-1,09 mmol/l ± 0,34	-1,24 mmol/l ± 0,47
Différence moyenne poids par rapport à la valeur initiale	-0,86 kg ± 0,38	-0,24 kg ± 0,50
Hypoglycémie globale	0 cas	0 cas
Hypoglycémie sévère	0 cas	0 cas

Les effets indésirables dans le groupe vildagliptine et le groupe comparateur sont rapportés ci-après :

Schweizer <i>et al.</i> , 2011 (254) Autres effets indésirables (EI)	Groupe vildagliptine 50 mg 2x/j vs Groupe comparateur
Fréquence globale	65,2 % vs 67,5 %
Atteinte cardiaque	6,8 % vs 9,5 %
EI gastro-intestinaux	20,5 % vs 19,5 %
Infections	33,3 % vs 29,0 %
Problèmes musculo-squelettiques et tissulaires	16,7 % vs 20,7 %
Tumeurs bénignes et malignes	2,3 % vs 2,4 %
Problèmes neurologiques	24,2 % vs 16,6 %
Problèmes cutanés	9,8 % vs 11,8 %
Atteinte hépatique	0,8 % vs 1,2 %
Insuffisance rénale (clairance de créatinine entre 50 et 80 ml/min)	62,2 % vs 70,7 %

Un suivi de cohorte prospective était réalisé en Italie dont l'objectif était d'étudier l'incidence et les facteurs prédisposant à l'apparition d'hypoglycémie sévère chez les patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 80 ans (255). Ces patients présentaient une hypoglycémie sévère entraînant leur hospitalisation. La durée de suivi était de 8 ans. Cinq cent quatre-vingt-onze patients étaient inclus. Ces patients avaient un âge médian de 84,7 ans, un IMC moyen de 27,8 kg/m<sup>2</sup>, une durée moyenne de diabète de 15,7 ans et des antécédents d'hypoglycémie sévère sous antidiabétiques variés. Soixante-trois femmes et 36 hommes étaient inclus. Concernant les comorbidités, 68 % des patients avaient une hypertension artérielle, 37 % des pathologies cardio-vasculaires, 36 % des pathologies cérébro-vasculaires, 20 % des pathologies périphériques vasculaires, 50 % une clairance de créatininémie de moins 60 ml/mmol, 38 % une rétinopathie, 18 % une broncho-

pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et 49 % un cancer. Le critère de jugement principal de cette étude était la survenue d'hypoglycémie sévère définie comme une hypoglycémie symptomatique nécessitant l'aide d'une tierce personne et un traitement intraveineux de glucose ou de glucagon. Tous les épisodes étaient confirmés et validés par une mesure de la glycémie < 2,8 mmol/l.

Cette étude a des limites :

- la définition de l'hypoglycémie sévère est restrictive, et cette définition peut favoriser l'omission de certains épisodes (nombre rapporté sous estimé), essentiellement les hypoglycémies bien gérées par la famille des patients ;
- l'interprétation des résultats est difficile, car le nombre des patients sous insuline n'est pas très élevé ;
- l'interprétation de la valeur de l'HbA1c (même un taux d'HbA1c bas à 5,9 %) chez les sujets âgés n'est pas fiable, car il s'agit souvent des patients avec une insuffisance rénale. L'HbA1c normal peut donc être un indicateur de risque d'hypoglycémie sévère (niveau de preuve 3).

Greco <i>et al.</i> , 2010 (255) (n = 591 patients)	Nombre de cas Hypoglycémie sévère
Total	99
Patients sous insuline (insuline régulière + NPH)	12
Patients sous antidiabétiques oraux	87
Patients sous glibenclamide en monothérapie entre 5-15mg/j	53
Patients sous glibenclamide + metformine 1000 à 2550mg/j	22
Patients sous sulfamides hypoglycémiants + acarbose	1
Patients sous traitements concomitants	37 sous inhibiteurs ACE
	10 sous bêtabloquant
	43 sous aspirine
Hypoglycémie liée à l'abus d'alcool	0 cas

2 Patients présentant des antécédents cardio-vasculaires

Le suivi d'une cohorte prospective écossaise était réalisé, dans le but de vérifier la sécurité de la metformine et d'explorer les bénéfices de son administration chez les patients atteints de diabète de type 2 et insuffisants cardiaques chroniques (256). Quatre cent vingt-deux patients étaient inclus. Quarante-cinq pour cent étaient des femmes. L'âge moyen de ces patients était de 75 ans, le taux d'HbA1c de 7,2 % en moyenne. Leur créatininémie était entre 133,2 mmol/l et 170,8 mmol/l. La durée de leur diabète était d'environ 7 ans. Un total de 30 % des patients étaient déjà hospitalisés avant le début de l'étude. La date index pour chaque patient correspondait à la date de diagnostic de l'insuffisance cardiaque chronique. Le critère de jugement principal de cette étude était la mortalité toute cause à un an de suivi, et à la fin de la période de suivi de 10 ans (niveau de preuve 3).

Evans <i>et al.</i> , 2010 (256)	Groupe référence	Mortalité toute cause à 1 an ORs ajusté [IC 95 %]	Mortalité toute cause à 10 ans ORs ajusté [IC 95 %]
Metformine en monothérapie et en association	Sulfamides monothérapie	0,60 [0,37 ; 0,97]	0,67 [0,51 ; 0,88]
Sexe : femme	Homme	0,47 [0,29 ; 0,77]	0,64 [0,49 ; 0,84]
Âge :	< 60 ans		
60-69 ans		4,62 [0,62 ; 34,64]	1,11 [0,52 ; 2,39]
70-79 ans		4,20 [0,59 ; 34,64]	1,57 [0,75 ; 3,25]
80-89 ans		7,33 [0,98 ; 54,86]	2,61 [1,24 ; 5,49]
> 89 ans		12,39 [1,52 ; 101,06]	3,44 [1,47 ; 8,05]
IEC* (oui vs non)		0,57 [0,34 ; 0,97]	0,76 [0,58 ; 1,0]
Aspirine (oui vs non)		0,67 [0,42 ; 1,08]	0,80 [0,61 ; 1,05]
Bêtabloquant (oui vs non)		0,41 [0,16 ; 1,04]	0,52 [0,34 ; 0,80]

\* IEC : inhibiteurs de l’enzyme de conversion.

Une étude avait pour objectif d’évaluer l’effet des traitements par la metformine, les sulfamides hypoglycémiants et/ou l’insuline sur les patients diabétiques atteints d’insuffisance cardiaque (257). Les données de cette étude provenaient du registre de patients hospitalisés et du registre des prescriptions médicales au Danemark. Pour chaque patient inclus, le début de l’étude correspondait à 30 jours après sa sortie de l’hôpital. La durée maximale de suivi était de 10 ans pour les 10 920 patients identifiés, dont 27 % traités sous metformine. La durée médiane de suivi était de 844 jours. Au total, 6 187 patients (57 %) étaient décédés. Il s’agit d’une étude observationnelle rétrospective. Mais une étude randomisée contrôlée semble être difficilement réalisable car, en pratique, les patients avec insuffisance cardiaque sont presque tous déjà sous metformine. Les biais d’indication ne sont pas totalement éliminés. De même, les informations sur des facteurs de confusion possibles ne sont pas disponibles. Le critère de jugement principal de cette étude était la mortalité toute cause (niveau de preuve 4).

Andersson <i>et al.</i> , 2010 (257)	Groupe référence	Mortalité toute cause HR [IC 95 %] p
Metformine monothérapie	Sulfamides hypoglycémiants en monothérapie	0,85 [0,75 ; 0,98] p = 0,02
Metformine + sulfamides hypoglycémiants		0,89 [0,82 ; 0,96] p = 0,003

Aucun cas d'hospitalisation ni de décès n’était associé à une acidose lactique.

Andersson <i>et al.</i> , 2010 (257)	Groupe référence	Mortalité liée au cancer  HR [IC 95 %]	Mortalité d'origine cardio-vasculaire  HR [IC 95 %]	Mortalité liée aux complications macrovasculaires du diabète HR [IC 95 %]
MET seule	SU seule	1,01 [0,72 ; 1,43] NS	0,79 [0,65 ; 0,96]	0,71 [0,53 ; 0,96]
MET + SU		0,72 [0,56 ; 0,93] NS	0,94 [0,85 ; 1,05] NS	0,97 [0,83 ; 1,12] NS
MET + insuline		0,79 [0,48 ; 1,31] NS	0,94 [0,74 ; 1,18] NS	1,06 [0,78 ; 1,43] NS
MET + SU + insuline		0,74 [0,39 ; 1,40] NS	0,96 [0,74 ; 1,26] NS	0,99 [0,69, 1,42] NS
SU + insuline		0,84 [0,59 ; 1,18] NS	0,93 [0,80 ; 1,08] NS	1,19 [0,99 ; 1,43] NS
insuline		0,89 [0,74 ; 1,08] NS	1,09 [1,00 ; 1,19]	1,61 [1,46 ; 1,79]

MET : metformine, SU : sulfamides hypoglycémiants.

Une étude observationnelle avait pour objectif d'évaluer si la metformine est associée à un taux de mortalité différent chez les patients diabétiques de type 2, ayant des antécédents cérébro et cardio-vasculaires ou une maladie artérielle périphérique. Ainsi, 19 691 patients issus d'un registre étaient inclus. Ces patients étaient suivis pendant deux ans avec une médiane de suivi de 20,8 mois et 20,9 mois des patients sous metformine et sans metformine respectivement. Un ajustement sur les facteurs de confusion était fait avec l'utilisation de score de propension qui est la probabilité pour un patient d'être mis sous metformine ou non en fonction de ses caractéristiques individuelles. Les patients sous metformine étaient plus jeunes (67,1 ans vs 69,2 ans,  $p < 0,01$ ), avec une proportion plus élevée de patients en surpoids ou obèses (79,2 % vs 72,4 %), une glycémie à jeun moyenne plus élevée (138 vs 131 mg/gl) et un taux de filtration glomérulaire estimée eGRF de 76,0 vs 78,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> comparés aux patients qui n'étaient pas sous metformine. Par ailleurs, les patients sous metformine avaient un taux de cholestérol total moyen un peu moins élevé, un taux de triglycéride moyen plus élevé, et 87,7 % de ces patients étaient hypertendus (vs 86,6 %). Les patients sous metformine avaient moins de risques cardio-vasculaires, et une proportion plus élevée était traitée avec les antiagrégants plaquettaires, les statines et/ou les inhibiteurs d'enzyme de conversion (IEC). Au total, 5 031 patients avaient une insuffisance rénale modérée (eGRF entre 60 et 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dont 31,2 % sous metformine et 590 patients ayant eu une insuffisance rénale sévère (eGRF < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dont 20 % sous metformine. Au total, 1 270 patients étaient décédés (6,4 %), dont 823 décès d'origine cardio-vasculaire (4,2 %). Les auteurs ont conclu qu'en prévention secondaire, la metformine est associée à une réduction du taux de mortalité de 24 % après deux ans de suivi.

Cette étude a des limites. Des données importantes telles que la durée de diabète, la durée d'exposition à la metformine et le taux d'HbA1c n'étaient pas rapportés dans le registre. Les associations de médicaments n'étaient pas étudiées. Le nombre de cas d'acidose lactique n'était pas rapporté, alors que la metformine était prescrite chez plusieurs patients avec insuffisance rénale modérée ou sévère. Comme dans toute étude observationnelle, des biais peuvent subsister malgré l'ajustement sur les facteurs de confusion. Une étude randomisée



contrôlée est nécessaire pour évaluer définitivement les bénéfices/risques de la metformine en prévention secondaire des atteintes cardio-vasculaires (niveau de preuve 4).

Roussel <i>et al.</i> , 2010 (258)	metformine vs non metformine	
Taux de mortalité	6,3 % [5,2 ; 7,4]	9,8 % [8,4 ; 11,2]
HR* mortalité toute cause	0,76 [0,65 ; 0,89] p < 0,001 moins de risque sous metformine	
HR* mortalité d'origine cardio-vasculaire	0,79 [0,65 ; 0,96] p = 0,02 moins de risque sous metformine	
HR* décès, infarctus du myocarde et AVC	0,88 [0,79 ; 0,99] p = 0,04 moins de risque sous metformine	

\* HR : Hasard ratio après ajustement sur score de propension et autres facteurs de confusion.

Une autre étude était réalisée au Danemark, dans le but de comparer le risque de décès chez les patients atteints de diabète de type 2 traités avec des insulino-sécréteurs en monothérapie (glimépiride, gliclazide, glibenclamide, glipizide, tolbutamide et repaglinide) comparés aux patients sous metformine en monothérapie (259). Les données de cette étude provenaient du registre de patients hospitalisés, du registre des prescriptions médicales et du registre national des décès au Danemark entre 1997 et 2006. Les critères de jugement de cette étude étaient la mortalité toute cause, la mortalité cardio-vasculaire ainsi que le critère composé fait d'infarctus du myocarde, d'AVC et de mortalité cardio-vasculaire. Les analyses étaient faites avec ajustement sur l'âge, le sexe, l'année d'administration de l'antidiabétique, le revenu brut, les comorbidités et la durée du traitement en fonction du temps. Au total, 107 806 patients sous insulino-sécréteurs ou sous metformine étaient inclus dans cette étude (dont 9 607 patients ayant déjà eu un infarctus du myocarde (IM)). Au total, 70,9 % des patients étaient sous insulino-sécréteurs (dont 52,6 % sous glimépiride). En moyenne, les patients sous metformine et repaglinide étaient moins âgés, et présentaient plus de comorbidités. Ceux sous gliclazide avaient moins de comorbidités. Vingt-deux pour cent et 23 % des patients n'ayant jamais eu ou ayant déjà fait un IM ont changé de traitement au cours du suivi. Les résultats rapportés tenaient compte de l'interaction avec l'existence ou non d'IM avant l'inclusion. Cette étude a les limites d'une étude rétrospective. Les biais ne sont pas complètement éliminés, malgré l'ajustement sur de nombreux facteurs. Les données sur les facteurs de risques cardio-vasculaires n'étaient pas disponibles. Les biais d'indication restent toujours possibles. Les patients sous repaglinide et sous gliclazide n'étaient pas très nombreux, on ne peut donc pas éliminer un manque de puissance (niveau de preuve 4).

Schramm <i>et al.</i> , 2011 (259)	Mortalité toute cause HR [IC 95 %]	
	Sans antécédent d'infarctus du myocarde	Avec antécédent d'infarctus du myocarde
Groupe référence : patients sous metformine		
Glimepiride	1,32 [1,24 ; 1,40]	1,30 [1,11 ; 1,51] p = 0,001
Gliclazide	1,05 [0,94 ; 1,16] NS	0,90 [0,68 ; 1,20] NS p = 0,48



Glibenclamide	1,19 [1,11 ; 1,28]	1,47 [1,22 ; 1,76] p < 0,001
Glipizide	1,27 [1,17 ; 1,38]	1,53 [1,23 ; 1,89] p < 001
Tolbutamide	1,28 [1,17 ; 1,39]	1,47 [1,17 ; 1,84] p < 0,001
Repaglinide	0,97 [0,81 ; 1,15]	1,29 [0,86 ; 1,94] NS p = 0,22

NS : non significatif.

Schramm <i>et al.</i> , 2011 (259)  Groupe référence : patients sous metformine	Mortalité cardio-vasculaire HR [IC 95 %]	
	Sans antécédent d'infarctus du myocarde	Avec antécédent d'infarctus du myocarde
Glimepiride	1,28 [1,18 ; 1,38]	1,32 [1,11 ; 1,57] p = 0,002
Gliclazide	1,05 [0,91 ; 1,20] NS	0,87 [0,63 ; 1,20] p = 0,40
Glibenclamide	1,14 [1,03 ; 1,25]	1,50 [1,22 ; 1,84] p < 0,001
Glipizide	1,25 [1,12 ; 1,40]	1,53 [1,28 ; 2,07] p < 0,001
Tolbutamide	1,27 [1,13 ; 1,43]	1,48 [1,14 ; 1,91] p = 0,003
Repaglinide	0,82 [0,64 ; 1,04] NS	1,32 [0,83 ; 2,08] NS p = 0,23

NS : non significatif

Schramm <i>et al.</i> , 2011 (259)  Groupe référence : patients sous metformine	Infartus du myocarde, AVC* et mortalité cardio-vasculaire HR [IC 95 %]	
	Sans antécédent d'infarctus du myocarde	Avec antécédent d'infarctus du myocarde
Glimepiride	1,21 [1,14 ; 1,29]	1,29 [1,12 ; 1,49] p < 0,001
Gliclazide	1,05 [0,95 ; 1,18] NS	0,86 [0,66 ; 1,13] NS p < 0,29
Glibenclamide	1,12 [1,04 ; 1,21]	1,29 [1,09 ; 1,52] p = 0,003
Glipizide	1,17 [1,07 ; 1,28]	1,46 [1,20 ; 1,78] p < 0,001
Tolbutamide	1,25	1,42

	[1,13 ; 1,36]	[1,14 ; 1,76] p = 0,002
Repaglinide	0,96 [0,80 ; 1,15] NS	1,13 [0,77 ; 1,65] NS p = 0,55

\* AVC : accident vasculaire cérébral.

NS : non significatif.

Un suivi de cohorte de façon prospective avait pour objectif d'évaluer le pronostic après un infarctus du myocarde chez les patients diabétiques traités avec les sulfamides hypoglycémiants (260). Les données provenaient du registre civil, du registre national des patients ainsi que du registre des prescriptions médicamenteuses au Danemark. Les critères de jugement de l'étude étaient la mortalité toute cause à 30 jours et 1 an après l'infarctus du myocarde, la réhospitalisation pour un nouvel infarctus du myocarde ou pour insuffisance cardiaque dans l'année qui suit l'admission pour infarctus du myocarde. Parmi les 3 930 patients sous sulfamides hypoglycémiants inclus dans l'étude, 13,1 % étaient sous tolbutamide, 33,8 % sous glibenclamide, 17,1 % sous glipizide, 29,5 % sous glimépiride et 6,5 % sous gliclazide. L'âge médian des patients allait de 73 ans (patients sous glimépiride) à 76,9 ans (patients sous tolbutamide). Entre 39 % et 47,4 % des patients avaient une durée de diabète de plus de 5 ans. Entre 73 % et 79,6 % avaient une hypertension artérielle. Les patients étaient sous metformine (entre 18,3 et 29,8 %), sous insuline (entre 2 et 6,3 %) ou autres antidiabétiques (entre 0,8 et 3,5 %). L'HbA1c médian était à 7,3 % chez les patients sous tolbutamide, 8,1 % sous glibenclamide, 7,8 % sous glipizide, 7,4 % sous glimépiride et 7,3 % sous gliclazide. Aucune donnée sur l'IMC ni sur le poids, ni le tabac, ainsi que les données sur les traitements au cours de l'hospitalisation n'était disponible. Bien qu'il s'agissait d'un suivi de patients de façon prospective, cette étude a des limites. Les données des patients ayant eu un infarctus du myocarde décédés avant l'hospitalisation manquaient. Ceci peut être une source de biais de sélection. Par ailleurs, les biais d'indication sont toujours possibles. Enfin, les biais de classification ne sont pas écartés, car un changement de traitement en cours de suivi était possible (niveau de preuve 3).

Horsdal <i>et al.</i> , 2009 (260)  Groupe référence : patients sous Tolbutamide	Mortalité HR ajusté* [IC 95 %]	
	Mortalité dans les 30 jours après l'infarctus du myocarde	Mortalité dans l'année suivant l'infarctus du myocarde
Glibenclamide	0,98 [0,80 ; 1,20] NS	1,03 [0,81 ; 1,31] NS
Glipizide	0,94 [0,74 ; 1,19] NS	1,08 [0,83 ; 1,42] NS
Glimepiride	0,90 [0,71 ; 1,14] NS	0,98 [0,74 ; 1,29] NS
Gliclazide	0,84 [0,60 ; 1,18] NS	0,97 [0,65 ; 1,44] NS

\* Ajustement sur âge, sexe, temps, durée de diabète, comorbidités, statut socio-économique, hypertension artérielle, revascularisation, alcoolisme, rétinopathie et neuropathie, prescription des antiplaquettaires, d'antivitamine K, des statines et hormones de substitution avant l'hospitalisation pour IM, temps par rapport au traitement cardio-vasculaire.

Horsdal <i>et al.</i> , 2009 (260)  Groupe référence : patients sous Tolbutamide	Nouvel IM** et insuffisance cardiaque HR ajusté* [IC 95 %]	
	Nouvel infarctus du myocarde dans l'année suivant la première IM	Insuffisance cardiaque dans l'année suivant la première IM
Glibenclamide	1,32 [0,89 ; 1,95] NS	0,88 [0,62 ; 1,25] NS
Glipizide	1,07 [0,68 ; 1,68] NS	0,87 [0,58 ; 1,30] NS
Glimepiride	1,00 [0,65 ; 1,54] NS	0,94 [0,65 ; 1,37] NS
Gliclazide	1,26 [0,72 ; 2,19] NS	1,12 [0,69 ; 1,82] NS

\* Ajustement sur âge, sexe, temps, durée de diabète, comorbidités, statut socio-économique, hypertension artérielle, revascularisation, alcoolisme, rétinopathie et neuropathie, prescription des antiplaquettaires, d'anti-vitamine K, des statines et hormones de substitution avant l'hospitalisation pour IM, temps par rapport au traitement cardio-vasculaire.

\*\* IM : infarctus du myocarde.

Une revue avait pour objectif d'évaluer les effets cardio et cérébro-vasculaires de la vildagliptine ≥ 50 mg par jour en monothérapie, ou en association avec d'autres molécules hypoglycémiantes (112). Cette revue était déjà décrite auparavant. Vingt-cinq études contrôlées randomisées, en double aveugle de phase 3, ont été incluses dans cette méta-analyse. Les événements cardio-cérébro-vasculaires étaient classés comme suit : syndrome coronaire aigu, accident ischémique transitoire, AVC, mortalité cardio-vasculaire. Les événements étaient catégorisés par un comité de validation comme « confirmés », « pas un événement » ou « non confirmé car pas suffisamment d'informations ». Concernant les risques cardio-vasculaires des patients à l'inclusion, 20 % ont plus de 65 ans, 54 % avaient un IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, dont 24 % un IMC ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>. Entre 16 et 22 % des patients avaient une durée de diabète entre 5 et 10 ans. Trente pour cent des patients avaient une clairance de créatinine de moins de 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Quinze pour cent des patients étaient classés comme étant à haut risque cardio-vasculaire, car ayant eu déjà des antécédents cardio-cérébro-vasculaires (ischémie cardiaque, insuffisance cardiaque, ischémie cérébro-vasculaire/embolie/thrombose, artérielle). Une des limites de cette méta-analyse était l'hétérogénéité des études et de la population incluse. Les sources des études n'étaient pas mentionnées.

Schweizer <i>et al.</i> , 2010 (112) Risques cardio- vasculaires		Vildagliptine 50 mg x 2/j	Comparateurs	MH-RR* [IC 95 %]
Faibles risques	N	5 176	4 105	
	%	0,89 %	1,00 %	0,90 [0,59 ; 1,38] NS
Hauts risques	N	940	767	
	%	3,72 %	5,08 %	0,78 [0,51 ; 1,19] NS

N : nombre de patients.

NS : non significatif.

\* Risque ratio de Mentel-Haenszl.

Une revue systématique de la littérature était réalisée, dans le but d'évaluer les événements et la mortalité cardio-vasculaires chez les patients inclus dans des études comparant des patients diabétiques de type 2 sous saxagliptine (à la dose de 2,5 mg, 5 mg et 10 mg) à des patients sous autres traitements tels que la metformine, le glyburide ou le placebo. Huit études étaient incluses dans cette revue, dont une de phase 2, 6 de phase 3 et une étude pharmacocinétique (261). Au total, 3 356 patients sous saxagliptine et 1 251 patients dans le groupe contrôle étaient inclus. Les patients sous saxagliptine avaient 54 ans en moyenne, avec un IMC moyen de 30,4 kg/m<sup>2</sup>, un HbA1c moyen de 8,5 % et une durée moyenne de diabète de 3,8 ans. Au total, 52 % étaient hypertendus, 39 % des fumeurs. Douze pour cent avaient un antécédent cardio-vasculaire. La durée moyenne d'exposition à la saxagliptine était de 1,12 an. Dans le groupe comparateur, l'âge moyen était de 55 ans, un IMC à 30,3 kg/m<sup>2</sup>, un taux d'HbA1c de 8,4 %, une durée moyenne de diabète de 4,1 ans. Cinquante-cinq pour cent étaient hypertendus, 38 % des fumeurs et 13 % ayant eu des antécédents cardio-vasculaires. L'interprétation des résultats doit être faite avec précaution. Il s'agit d'une analyse de sous-groupe de patients, avec un nombre de cas limité. L'incidence des événements cardio-vasculaires n'était pas élevée, car ces patients n'avaient pas encore une gravité de diabète sévère. Ils n'avaient jamais été traités auparavant, ou étaient sous monothérapie. La durée de leur diabète était récente. Par ailleurs, la durée maximale des études était de 2 ans.

Frederich <i>et al.</i> , 2010 (261)	Cox HR [IC 95 %]
Mortalité cardio-vasculaire/ infarctus du myocarde/AVC	0,44 [0,24 ; 0,82] en faveur de saxagliptine
Événements cardio- vasculaires validés par un comité	0,42 [0,23 ; 0,80] en faveur de saxagliptine
Événements cardio- vasculaires rapportés	0,59 [0,35 ; 1,00] NS
Mortalité cardio-vasculaire	0,24 [0,09 ; 0,63] en faveur de saxagliptine
Mortalité toute cause	0,29 [0,12 ; 0,67] en faveur de saxagliptine

Une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et multicentrique était réalisée dans le but d'évaluer l'effet de l'exénatide sur la fréquence cardiaque et la pression artérielle après 12 semaines de traitement (262). Il s'agissait d'une étude pilote avec seulement 54 patients inclus. Ces patients avaient un âge moyen de 55,5 ans, un taux d'HbA1c moyen de 7,5 %, un IMC moyen de 30 kg/m<sup>2</sup>, sous antihypertenseur à dose stable. Ils avaient une pression artérielle inférieure à 160/100 mmHg, pas d'antécédents cardio-vasculaires un an avant l'étude ni de traitement par bêtabloquant. Le critère de jugement principal de cette étude était la fréquence cardiaque moyenne de 24 heures, différence entre la valeur initiale et après 12 semaines de traitement. Les analyses étaient faites sur la population en per protocole, puis en intention de traiter pour le critère de jugement principal. Les résultats sont mal rapportés dans cette étude (pas de précision de la valeur de la différence, ni l'intervalle de confiance, ni de p).

Gill <i>et al.</i> , 2010 (262) Etude pilote	28 patients sous exénatide vs 26 patients sous placebo
--	--



Fréquence cardiaque moyenne de 24h (différence entre la valeur initiale et après 12 semaines de traitement)	Pas de différence significative (pas de valeur disponible) Même tendance de résultats en ITT
HbA1c	Pas de différence significative (pas de valeur disponible)
Glycémie à jeun	Pas de différence significative (pas de valeur disponible)
Poids	Diminution significative sous exenatide (pas de valeur disponible)
Hypoglycémie	Hypoglycémie modérée 7 % vs 4 %  Hypoglycémie sévère 0 cas
Autres effets indésirables	Pas de données

Une étude rétrospective était réalisée dans le but de tester l’hypothèse que l’exenatide administrée deux fois par jour réduit le risque d’apparition d’événements cardio-vasculaires chez les patients atteints de diabète de type 2, comparés aux autres antidiabétiques (antidiabétiques oraux et insuline) (263). Les données de cette étude provenaient d’une base de données américaine incluant les données médicales et pharmaceutiques des patients hospitalisés ou non entre 2005 et 2009. Le groupe comparateur était constitué de patients sous metformine, thiazolidinediones, sulfamides hypoglycémiants, inhibiteurs de DPP-4, inhibiteurs de l’alpha-glucosidase ou insuline à l’inclusion. Les patients, ayant eu un événement cardio-vasculaire dans les 9 mois précédant la date d’entrée dans la cohorte, étaient exclus. Au total, 21 754 patients sous exenatide et 361 771 patients sous autres antidiabétiques étaient inclus dans cette étude. Les patients sous exenatide avaient un âge moyen de 52,7 ans, 16,2 % étaient obèses, 57,4 % étaient sous antidiabétiques combinés, 2,8 % présentaient une atteinte rénale. Les patients sous autres antidiabétiques avaient 53,2 ans en moyenne, 9,1 % étaient obèses, seulement 15,4 % étaient sous antidiabétiques combinés, 2,6 % présentaient une atteinte rénale. Il s’agit d’une étude rétrospective avec ses limites. Le groupe comparateur, incluant tous les patients sous autres antidiabétiques, y compris l’insuline, était analysé tous ensembles alors que les caractéristiques de ces patients diffèrent (surtout en terme de comorbidités et complications de diabète). Des biais de classification peuvent persister. Des variables telles que la valeur de l’HbA1c, le poids, le tabac, la consommation d’alcool et autres facteurs de risques cardio-vasculaires (hypertension artérielle, lipidémie, etc.) n’étaient pas disponibles. Une étude contrôlée randomisée, étudiant les effets de l’exenatide à long terme, est nécessaire pour confirmer les résultats (niveau de preuve 4).

Best <i>et al.</i> , 2011 (263)	Exenatide vs autres antidiabétiques HR [IC 95 %]
Événements cardio-vasculaires	0,81 [0,68 ; 0,95] p = 0,01 moins de risque avec l’exenatide

Une étude rétrospective était réalisée pour déterminer si l’incidence des infarctus du myocarde aigus est différente, chez les patients diabétiques traités avec l’insuline NPH et ceux traités avec l’insuline glargine (264). Au total, 20 191 patients étaient identifiés et inclus, dont 5 461 sous NPH et 14 730 sous glargine. Le critère de jugement principal de cette étude était l’hospitalisation pour infarctus du myocarde aigu (IMA).



Les patients inclus avaient les caractéristiques suivants : âge moyen à 56 ans ; 45 % de femmes ; un taux d'HbA1c moyen de 9,28 % pour ceux sous glargine, 8,91 % dans le groupe NPH (p < 0,0001) ; comorbidités : 0,70 % des patients sous glargine *versus* 0,88 % des patients sous NPH (p < 0,001) avec HTA chez 56 % des patients sous glargine *versus* 52 % sous NPH (p < 0,001) ; hyperlipidémie chez 51 % des patients sous glargine *vs* 41 % sous NPH (p < 0,001) ; une créatininémie moyenne de 1 mg/dl et un cholestérol total moyen de 193 mg/dl.

L'étude a montré qu'il existe plus de risque d'IMA avec l'insuline NPH (HR 1,39 IC 95 % [1,14 à 1,69]). Ce résultat était confirmé avec l'analyse de sensibilité et l'analyse utilisant les scores de propension (probabilité qu'un patient reçoive un traitement en tenant compte de plusieurs covariables). En effet, il y a plus de risque d'IMA avec l'insuline NPH (OR 1,552 IC 95 % 1,229 à 1,960).

Par ailleurs, les patients sous insuline NPH ont présenté un risque plus élevé d'hypoglycémie (8,66 % NPH *vs* 7,43 % glargine, OR 1,18, p = 0,004). Il s'agit d'une étude rétrospective avec ses limites. L'interprétation des résultats doit être faite avec précaution. Au début du suivi, les patients dans le groupe NPH avaient des comorbidités plus importantes, plus d'hospitalisations (en nombre et en durée), et étaient traités avec plusieurs antidiabétiques oraux. Ceci peut être une source de biais. Par ailleurs, malgré les ajustements, l'analyse de sensibilité et l'utilisation de score de propension, le risque de facteurs de confusion ne peut jamais être éliminé. Enfin, les données sur la mortalité ne sont pas disponibles (niveau de preuve 4).

Une autre étude rétrospective, réalisée aux États-Unis, a évalué l'incidence d'insuffisance cardiaque, d'AVC et infarctus du myocarde aigu chez les patients diabétiques de type 2 sous insuline glargine et autres types (265). Les patients étaient classés en quatre groupes différents : groupe insuline glargine, groupe insuline de longue durée d'action ou d'action intermédiaire sauf glargine, groupe insuline glargine associée à d'autres types d'insuline (glargine précédée ou suivie d'une ou plusieurs types d'insuline longue, intermédiaire, rapide, mixte) et groupe autre insuline (tous types d'insuline sauf glargine). Le critère de jugement principal était le nombre d'événements cardio-vasculaires (définition suivant ICD-9), avec considération des hospitalisations uniquement pour s'assurer qu'il s'agit du bon diagnostic. La date index pour chaque patient correspondait à la date de première prescription d'insuline. Le nombre total de patients inclus était de 65 619. Les patients inclus étaient âgés majoritairement entre 40 et 60 ans. Ceux, sous glargine, avaient plus d'antécédents d'hypertension artérielle ou d'hyperlipidémie que ceux sous insuline basale ou intermédiaire. La durée moyenne de diabète était plus élevée dans le groupe glargine.

Pour l'interprétation des résultats, il faut tenir compte des facteurs suivants : il n'y a pas de données sur HbA1c disponible. Il n'y a pas d'ajustement possible avec certaines covariables, car des données manquent. Les facteurs de confusion ne sont pas tous éliminés pouvant entraîner une sur ou sous-estimation des associations (niveau de preuve 4).

Comparaison Juhaeri <i>et al.</i> , 2009 (265)	Insuffisance cardiaque RR ajusté** [IC 95 %]	AVC* RR ajusté [IC 95 %]	Infarctus du myocarde aigu RR ajusté [IC 95 %]
Glargine vs insuline long/intermédiaire (groupe référence)	1,03 [0,90 ; 1,18] (NS)	1,00 [0,83 ; 1,20] (NS)	0,81 [0,65 ; 1,02] (NS)
Glargine et autre insuline vs	1,01 [0,88 ; 1,16] (NS)	1,16 [0,98 ; 1,38] (NS)	1,04 [0,84 ; 1,28] (NS)

Comparaison Juhaeri <i>et al.</i> , 2009 (265)	Insuffisance cardiaque RR ajusté** [IC 95 %]	AVC*  RR ajusté [IC 95 %]	Infarctus du myocarde aigu RR ajusté [IC 95 %]
insuline long/intermédiaire (groupe référence)			
Autre insuline vs Insuline long/intermédiaire (groupe référence)	1,11 [0,99 ; 1,25] (NS)	1,20 [0,81 ; 1,40] (NS)	1,04 [0,86 ; 1,24] (S)

\* AVC : accident vasculaire cérébral.

\*\* RR ajusté : risque relatif ajusté sur âge, sexe, antécédent d'hypertension artérielle, de dyslipidémie et de la durée de diabète.

NS : non significatif/S : significatif.

3 Patients insuffisants rénaux chroniques

Tableau 14. Médicaments utilisables en fonction du niveau de sévérité de l’insuffisance rénale (IR) des patients diabétiques de type 2

	Metformine	Sulfamides hypoglycémisants	Inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales	Glinides	Inhibiteurs de la DPP4	Analogues du GLP-1**	Insuline**
IR modérée (Clairance créatinine. 30 à 50 ml/min)	CI	autorisé	autorisé	autorisé	autorisé	Exénatide : autorisé Liraglutide : NR	autorisé
IR sévère (Clairance créatinine. < 30 ml/mi )	CI	CI	CI <sup>†</sup> :	autorisé	autorisé	NR	autorisé

CI : Contre-indiqué dans RCP.

\*\* : Administré(e) par voie injectable.

† : Contre-indiqué si clairance de la créatinine < 25 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Remarque : les DPP-4 sont autorisés chez les patients insuffisants rénaux modérés à dose réduite (vildagliptine : 50 mg, sitagliptine : 25 mg et saxagliptine : 2,5 mg). Chez les insuffisants rénaux au stade terminal, la sitagliptine est autorisée à 25 mg, la vildagliptine à 50 mg et la saxagliptine à 2,5 mg.

Une revue systématique de la littérature avait pour objectif d’évaluer les effets indésirables sur le foie, le pancréas, le système immunitaire et la peau de la vildagliptine en monothérapie ou en association avec d’autres antidiabétiques (111). Cette revue était déjà décrite auparavant. Les effets de la vildagliptine sur les patients insuffisants rénaux étaient particulièrement étudiés. Les données de 38 études randomisées, contrôlées, de phase 2 et de phase 3, comparant la vildagliptine 50 ou 100 mg par jour au placebo ou à des molécules actives étaient analysées ensemble. Le codage des effets indésirables était fait en utilisant le codage international et validé du MedDRA. Cette harmonisation a permis de limiter les biais. Au total, 2 049 patients étaient sous vildagliptine 50 mg par jour, 6 116 patients sous vildagliptine 50 mg 2 fois par jour et 6 210 patients sous les autres molécules ou placebo (groupe comparateurs). Les patients avaient en moyenne 56 ans, 31,4 kg/m<sup>2</sup> d’IMC, 8,1 % de taux d’HbA1c et 9,8 mmol/l de glycémie à jeun. Plus de 65 % des patients avaient une clairance de la créatinine normale, 30 % avec une clairance entre 50 et 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup> et environ 1,5 % avec une clairance entre 35 et 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. La durée des études

incluses dans cette revue ne dépassaient pas les deux ans, et ne permet pas d'avoir assez de recul sur les effets indésirables. Nous rapportons dans cette partie uniquement les données du groupe de patients insuffisants rénaux.

El chez l'insuffisant rénal		Vildagliptine 50 mg/j	Vildagliptine 50 mg x 2/j	Comparateurs
Clairance de créatinine ≥ 50 et ≤ 80 ml/min/1,73m2	N	665	1 802	1 918
	%	65,6 %	70,3 %	70,1 %

Une étude randomisée, en double aveugle et contre placebo était menée, dans le but d'évaluer la sécurité et l'efficacité de la vildagliptine chez les patients diabétiques de type 2 avec une insuffisance rénale modérée ou sévère (266). L'étude durait 24 semaines. Parmi les 525 patients inclus, 294 patients présentaient une insuffisance rénale modérée (165 sous vildagliptine et 129 sous placebo), 221 patients avaient une insuffisance rénale sévère (124 sous vildagliptine, 97 sous placebo). Quatre patients étaient dialysés. Au total, 90 % des patients avaient une HTA, 60 % une dyslipidémie. L'analyse des résultats était faite avec stratification suivant la sévérité de l'insuffisance rénale. Chez les insuffisants rénaux modérés, l'âge moyen des patients était de 68 ans, l'IMC de 30kg/m², l'HbA1c moyen de 7,8 % et la durée moyenne de diabète de 15 ans. Chez les patients avec insuffisance rénale sévère, l'âge moyen des patients était de 64 ans, l'IMC de 30kg/m², l'HbA1c moyen de 7,7 % et la durée moyenne de diabète de 18 ans. Cette étude a des limites. Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est pas décrit. Le critère d'efficacité est l'HbA1c. Pourtant, la valeur de l'HbA1c peut être difficilement interprétable en cas d'insuffisance rénale.

Lukashevich <i>et al.</i> 2011 (266)	Vildagliptine 50 mg/j vs placebo	
	+/- autres antidiabétiques	
	Insuffisance rénale modérée	Insuffisance rénale sévère
HbA1c Différence (%) p	-0,5+/-0,1% p < 0,0001 en faveur vilda	-0,6+/-0,1% p < 0,0001 en faveur vilda
Glycémie à jeun Différence (mmol/l) p	-0,5+/-0,3 mmol/l p = 0,144 (NS)	-0,5+/-0,4 mmol/l p = 0,185 (NS)
Poids	Aucune donnée	
Hypoglycémie globale proportion de patients (%)	17,2% vs 11,6%	15,3% vs 12,4%
Hypoglycémie sévère proportion de patients (%)	1,2% vs 1,6%	1,6% vs 2,1%
Autres effets indésirables (EI)	Proportion patients (%)	
EI global	67,5% vs 72,9%	72,6% vs 74,2%
Hyperkaliémie	2,5% vs 3,1%	10,5% vs 4,1%
Hypertension	1,8% vs 2,3%	4,8% vs 9,3%

Lukashevich <i>et al.</i> 2011 (266)	Vildagliptine 50 mg/j vs placebo	
	+/- autres antidiabétiques	
	Insuffisance rénale modérée	Insuffisance rénale sévère
Hyperuricémie	1,2% vs 2,3%	2,4% vs 6,2%
Rhinopharyngite	5,5% vs 10,1%	3,2% vs 5,2%
Nausée	3,1 % vs 3,1 %	5,6 % vs 6,2 %
Vomissement	0,0 vs 3,1 %	5,6 % vs 4,1 %
Œdème périphérique	11,0 % vs 10,1 %	16,9 % vs 18,6 %
Infections urinaires	3,1 % vs 3,9 %	4,8 % vs 5,2 %
Hyperhydrose	7,4 % vs 9,3 %	10,5 % vs 8,2 %
Vertiges	8,6 % vs 10,9 %	9,7 % vs 10,3 %
Dyspnée	1,2 % vs 1,6 %	3,2 % vs 5,2 %
Diarrhée	4,9 % vs 3,9 %	8,9 % vs 8,2 %

Une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, multicentrique et internationale a été réalisée dans le but d’évaluer l’efficacité et la sécurité de la saxagliptine 2,5 mg comparée au placebo chez les patients atteints de diabète de type 2 ayant une insuffisance rénale (modérée, sévère et en stade terminal) (267). L’insuffisance rénale était définie comme suit : modérée quand la clairance de créatinine était entre 30 et 50 ml/min, sévère quand la clairance est inférieure à 30 ml/min et sans dialyse, et en stade terminal quand le patient a besoin de dialyse. Les analyses étaient stratifiées sur le degré de l’insuffisance rénale. L’étude a duré 12 semaines. Les antidiabétiques oraux et l’insuline étaient maintenus à la même dose tout au long de l’étude, sauf en cas d’hypoglycémie. Le calcul du nombre de sujets nécessaires était bien décrit. Au total, 170 patients étaient inclus. Ils avaient 66,5 ans en moyenne, dont environ 18 % ayant plus de 75 ans. Leur IMC moyen était de 30,5 kg/m<sup>2</sup>, leur taux d’HbA1c moyen de 8,3 %. Environ 53 % des patients avaient une insuffisance rénale modérée à l’inclusion, 24 % une insuffisance rénale sévère et 23 % une insuffisance rénale en stade terminale. Leur clairance de créatinine était de 31,5 ml/min dans le groupe saxagliptine et de 30,4 ml/min dans le groupe placebo. Aucun patient n’était sous metformine à l’inclusion, 83,5 % sous insuline dans le groupe saxagliptine et 67,1 % dans le groupe placebo. Vingt pour cent et 30,6 % étaient sous sulfamides hypoglycémiants dans les 2 groupes respectivement. Au total, 75,9 % des patients avaient terminé l’étude jusqu’à la fin. L’interprétation des résultats de cette étude très courte (12 semaines) doit être faite avec précaution, en particulier les résultats dans les différents sous-groupes de patients. Le nombre de patients dans chaque sous-groupe n’était pas très élevé (niveau de preuve 3).

Nowicki <i>et al.</i> , 2011 (267) Saxagliptine 2,5 mg vs placebo	Population globale  n = 81 vs n = 83	Patients avec insuffisance rénale modérée  n = 45 vs n = 42	Patients avec insuffisance rénale sévère  n = 18 vs n = 23	Patients avec insuffisance rénale en stade terminale  n = 18 vs n = 18
Variation HbA1c Différence (%) [IC 95 %] p	-0,86 % vs -0,44 % -0,42 % [-0,71 ; -0,12] p = 0,007	-0,64 % vs -0,05	-0,95 % vs -0,50 %	-0,84 % vs -0,87 %
Variation Glycémie à jeun Différence (%) [IC 95 %] p		-0,8 mmol/l vs -0,2 mmol/l -0,7 mmol/l [-2,1 ; 0,7] NS p = 0,339	-1,9 mmol/l vs -1,7 mmol/l -0,2 mmol/l [-2,1 ; 1,7] NS p = 0,798	+1,8 mmol/l vs - 0,6 mmol/l 2,4 mmol/l [-1,1 ; 5,9] NS p = 0,164
Variation poids	-0,5 kg vs 0 kg			
Hypoglycémie Globale	Hypoglycémie sévère : 0 cas vs 2 cas  Hypoglycémie modérée devenue sévère : 2 cas vs 2 cas  Hypoglycémie sévère devenue modérée : 4 cas vs 6 cas			
Hypoglycémie Cas rapportés	20 % vs 22,4 %	20,8 % vs 28,6 %	27,8 % vs 13 %	10,5 % vs 20 %
Hypoglycémie Cas confirmés	4,7 % vs 3,5 %	4,2 % vs 7,1 %	5,6 % vs 0 %	5,3 % vs 0 %
Autres effets indésirables (EI)	<u>EI les plus fréquents :</u> Infections urinaires : 4,7 % vs 2,4 % Hypertension : 3,5 % vs 4,7 % Diarrhée : 3,5 % vs 0 % Hyperglycémie : 3,5 % vs 0 % Anémie : 1,2 % vs 4,7 % Dyspepsie : 0 % vs 3,5 %	41,7 % vs 33,3 %	61,1 % vs 52,2 %	52,6 % vs 50,0 %



## 4 Patientes atteintes d'un diabète de type 2 et enceintes

Un diabète non contrôlé durant la grossesse est associé à une augmentation du risque d'issues défavorables à la fois maternelles et fœtales. Les complications néonatales, associées à une exposition à l'hyperglycémie incluent anomalies congénitales, macrosomie, détresse respiratoire et hypoglycémie. Les risques de complications maternelles et fœtales peuvent être réduites, en optimisant le contrôle glycémique tout au long de la grossesse (268).

### 4.1 Recommandations internationales

Les recommandations du Nice de 2008 (77) indique sur la sécurité des médicaments avant et durant la grossesse que :

- les femmes diabétiques pourraient être invitées à utiliser la metformine comme traitement d'appoint ou comme alternative à l'insuline dans la période de la préconception et pendant la grossesse, quand les avantages probables de l'amélioration du contrôle glycémique dépasseront le potentiel de nuisance ;
- tous les autres antidiabétiques oraux doivent être interrompus avant la grossesse et l'insuline substituée ;
- les professionnels de santé doivent être conscients que les données provenant d'essais cliniques et d'autres sources ne suggèrent pas que les analogues de l'insuline à action rapide (aspart et lispro) nuisent à la grossesse ou à la santé du fœtus ou nouveau-né ;
- les femmes atteintes de diabète insulino-traité qui envisagent de devenir enceintes devraient être informées que les preuves sont insuffisantes quant à l'utilisation des analogues de l'insuline à action prolongée pendant la grossesse. Par conséquent, l'insuline isophane (aussi connu comme l'insuline NPH) reste le premier choix comme insuline à action prolongée pendant la grossesse.

Pour le NICE, des études bien contrôlées doivent être réalisées avant de recommander la metformine et le glibenclamide durant la grossesse. Ces médicaments ont de nombreux avantages potentiels par rapport à l'insuline pour le traitement du diabète de type 2 durant la grossesse et pour le traitement du diabète gestationnel.

Les recommandations du Nice de 2008 (77) indique sur le management du diabète durant la grossesse que :

- les professionnels de santé doivent être conscients que les analogues de l'insuline à action rapide (aspart et lispro) ont des avantages sur l'insuline humaine durant la grossesse et devraient envisager leur utilisation ;
- les femmes avec un diabète insulino-traité doivent être informées des risques d'hypoglycémie et hypoglycémies non ressenties pendant la grossesse, en particulier dans le premier trimestre ;
- pendant la grossesse, les femmes avec un diabète insulino-traité doivent être munies d'une solution concentrée en glucose, et les femmes avec diabète de type 1 devraient également avoir du glucagon, les femmes et leurs partenaires ou autres membres de famille doivent être formés à leur utilisation ;
- pendant la grossesse, la perfusion continue d'insuline sous-cutanée (CSII ou la thérapie par pompe à insuline) devrait être proposée aux femmes avec un diabète insulino-traité si un contrôle glycémique adéquat n'est pas obtenu par de multiples injections quotidiennes d'insuline sans hypoglycémie invalidante significative.

La recommandation du SIGN (3) indique que, dans la période prégrossesse, la metformine et les sulfamides hypoglycémisants ne sont pas associés à une augmentation des malformations congénitales ou des fausses couches précoces. Des revues systématiques

d'études observationnelles sur l'utilisation des d'hypoglycémiantes oraux (incluant la metformine et le glibenclamide), chez des femmes avec diabète en début de grossesse n'indique pas d'augmentation de fausse couche ou d'anomalie congénitale.

Les femmes, avec un diabète initialement traité en début de grossesse par de la metformine ou des sulfamides hypoglycémiantes, doivent être averties que ces médicaments ne semblent pas réaliser de risque supplémentaire tératogène ou de fausses couches précoces.

Le SIGN recommande sur l'insulinothérapie que :

- le choix de l'insulinothérapie doit être discuté idéalement dans le cadre des conseils pré grossesse (accord d'expert) ;
- les analogues de l'insuline d'action rapide (aspart et lispro) apparaissent certains durant la grossesse et peuvent être considérés chez les patients individuels où l'hypoglycémie est une problématique (grade B) ;
- la NPH doit rester l'insuline basale de choix durant la grossesse à moins que le bénéfice clinique soit démontré sur une base individuelle (accord d'expert) ;
- les femmes doivent être informées tandis que les insulines régulières humaines le plus couramment utilisées sont autorisées durant la grossesse, les autres insulines et les agents oraux hypoglycémiantes (metformine, glibenclamide, autres sulfamides et détémir) ne le sont pas (accord d'expert).

Les recommandations de l'ADA sur le management d'un diabète préexistant durant la grossesse de 2008 (269) indiquent :

- sur l'insulinothérapie :

- pour un contrôle optimal de la glycémie pendant la grossesse chez les femmes souffrant de diabète préexistant, la satisfaction des besoins en insuline basale et prandiale avec des schémas d'insuline intensifiée (schémas de doses multiples de sous-cutanée à long et à courte durée d'action insulines ou perfusion continue sous-cutanée d'insuline [CSII]) donne généralement les meilleurs résultats (grade E) ;
- les patientes qui prennent de l'insuline détémir ou glargine doivent être passées à l'insuline NPH deux à trois fois par jour, préférentiellement avant la grossesse ou à la première visite prénatale en attendant que les essais cliniques prouvent l'efficacité et la sécurité avec ces analogues ;
- adapter les doses d'insuline prandiale aux apports glucidiques, au glucose dans le sang avant le repas et à l'activité prévue ;
- les analogues de l'insuline à action rapide tels que lispro ou aspart peuvent produire un meilleur contrôle postprandial avec moins d'hypoglycémie par rapport à l'utilisation de l'insuline régulière avant les repas ;
- les injections doivent être données dans l'abdomen ou les hanches pour l'uniformité de l'absorption ;
- en raison de l'aggravation des risques d'acétonémie dans la grossesse, les patients traités par CSII doivent être bien formés à la détection et le traitement de l'hyperglycémie inexpliquée due à l'insuline sous-livraison (pompe ou des problèmes au site d'injection).

- sur les antidiabétiques oraux pour le diabète de type 2 :

- les médicaments oraux pour le traitement du diabète de type 2 doivent être arrêtés, et l'insuline commencée et titrée pour atteindre le contrôle glycémique acceptable avant la conception ;
- les femmes qui deviennent enceintes pendant la prise de médicaments par voie orale devraient commencer l'insuline dès que possible. Il peut être déduit du peu de données du premier trimestre que la metformine et le glyburide peuvent être poursuivis jusqu'à l'instauration de l'insuline, afin d'éviter une hyperglycémie sévère, un tératogène connu ;
- des essais contrôlés sont nécessaires pour déterminer si un traitement par glyburide des femmes diabétiques de type 2 (seul ou en association avec l'insuline) est sûr en début de grossesse ou efficace plus tard dans la gestation ;

- la metformine doit être utilisée uniquement dans le cadre d'essais correctement contrôlés au cours de la grossesse, afin d'obtenir des preuves de son efficacité et de sa sécurité. Ces essais devraient inclure un accent sur le développement à long terme et la fonction métabolique du nourrisson.

## 4.2 Recommandations françaises

### 4.2.1 CNGOF sur le diabète gestationnel (2010)

L'insuline doit être envisagée si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints après 7 à 10 jours de règles hygiéno-diététiques (grade A). Le schéma d'insulinothérapie sera adapté en fonction des profils glycémiques. Il n'existe pas de données évaluant la pompe à infusion sous-cutanée d'insuline dans le traitement du DG. Les données disponibles sont rassurantes concernant la sécurité et l'efficacité durant la grossesse des analogues rapides de l'insuline Lispro et Aspart (grade B). Il n'existe pas de données pour la Glulisine. Si une insuline d'action lente est nécessaire, il faut privilégier la NPH (accord professionnel). Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour une utilisation en routine des analogues lents de l'insuline (270).

Les antidiabétiques oraux n'ont pas l'AMM pendant la grossesse, et ne sont pas recommandés (grade C). Les données concernant le glibenclamide et la metformine semblent rassurantes, cependant des études complémentaires sont nécessaires avant d'envisager leur utilisation en routine pendant la grossesse (270).

### 4.2.2 Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1 (référentiel de la société francophone de diabétologie) (2010)

Les analogues de l'insuline, très utilisés pour la prise en charge des patients DT1, soulèvent des inquiétudes quant à leur innocuité en raison de leur affinité pour le récepteur à l'IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), et donc leur pouvoir mitogène (271).

L'insuline lispro pionnière a montré, dans des études *in vitro* et *in vivo*, l'absence de toxicité et de tératogénicité chez l'animal. Une étude rétrospective multicentrique réalisée chez 496 diabétiques, traitées par lispro, n'a pas mis en évidence d'augmentation du taux de malformations congénitales comparativement aux patientes traitées par insuline rapide. Le taux de malformations congénitales majeur était corrélé à l'HbA1c du premier trimestre. De plus, il n'a pas été détecté d'insuline lispro dans le sang de cordon chez des patientes traitées durant le travail, argument en faveur de l'absence de passage transplacentaire de cet analogue rapide.

L'insuline asparte a été évaluée lors d'études prospectives. Ces études attestent d'un bénéfice en terme de pronostic obstétrical, pédiatrique et même de coût relatif : moins de fausses couches, moins d'accouchement prématurés, meilleur contrôle glycémique. Une étude internationale, prospective randomisée, portant sur 322 femmes enceintes DT1, comparant l'efficacité et la sécurité d'utilisation de l'insuline asparte et de l'insuline humaine en multi-injections, a permis la levée de la précaution d'emploi dans les mentions légales. En effet, cette étude a montré que le taux de malformations néonatales était similaire dans le groupe de femmes traitées par asparte comparativement au groupe traité par insuline ordinaire. Il n'a pas été non plus mis en évidence de passage transplacentaire avec l'insuline asparte. L'asparte peut donc être utilisée chez les femmes enceintes (niveau A).

L'insuline glulisine n'a pas été étudiée chez la femme enceinte (et l'animal), et ne doit donc pas être utilisée.

L'insuline glargine est plus affine pour le récepteur de l'IGF-1 et huit fois plus mitogène sur cellules d'ostéosarcome en culture. Des études *in vivo* chez les rats et lapins ont montré une augmentation des avortements et des morts intra-utérines, mais ceci a été rapporté aux fortes doses d'insuline utilisées. Les études chez l'animal à des doses plus physiologiques n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects de l'insuline glargine sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement et le développement postnatal.

Chez l'homme, seules des données rétrospectives existent, attestant d'un taux de malformations congénitales identique à celui observé avec l'insuline humaine, sur un nombre total de 437 grossesses chez des femmes ayant un DT1. Ces résultats rassurants sont confortés par l'absence de passage transplacentaire de la glargine. Plus récemment, les cas colligés chez 355 grossesses ont montré un taux de malformation comparable à celui des grossesses traitées par insuline humaine. En l'absence d'AMM et d'étude prospective, l'utilisation de la glargine pendant la grossesse nécessite une information claire et détaillée, et le consentement éclairé de la patiente (niveau E).

L'insuline détémir est en cours d'évaluation par une étude prospective. Les analyses intermédiaires d'un comité indépendant (Data Monitoring Safety Board) ont donné leur accord pour la poursuite de l'étude.

### 4.3 Données nouvelles

Une revue Cochrane (272) avait pour objectif d'étudier l'effet des agents antidiabétiques oraux chez les femmes avec un diabète préexistant, une intolérance au glucose ou un diabète gestationnel évident qui planifient une grossesse, ou les femmes enceintes avec diabète sur la santé maternelle et infantile. Les critères d'inclusion des études étaient : essais contrôlés randomisés ou quasi-randomisés, femmes avec un diabète préexistant, une intolérance au glucose ou un diabète gestationnel évident qui planifient une grossesse ou les femmes enceintes avec diabète, interventions évaluées (antidiabétique oral vs pas de traitement, antidiabétique oral vs autre antidiabétique oral, antidiabétique oral vs insuline, antidiabétique oral vs insuline + antidiabétique oral, antidiabétique oral + insuline vs insuline, différents schémas de ce qui précèdent).

Les résultats de la recherche ont identifié 26 essais. Le groupe de recherche de la littérature Cochrane sur la grossesse et de l'accouchement a identifié 13 essais publiés (25 publications), considérés comme pouvant être inclus et 1 essai en cours. Aucun essai identifié par la recherche de la littérature n'était éligible pour l'inclusion dans la revue. Les auteurs concluent sur la nécessité de réaliser des essais contrôlés randomisés évaluant l'utilisation des agents antidiabétiques oraux chez les femmes avec un diabète préexistant, une intolérance au glucose ou un diabète gestationnel antérieur qui planifient une grossesse ou les femmes enceintes avec un diabète préexistant.

### Conclusion

Les données, issues de la littérature sur l'utilisation des agents antidiabétiques oraux (metformine et glibenclamide) durant la grossesse, ne permettent pas de conclure sur leurs effets et leur sécurité d'emploi.

L'insulinothérapie chez une femme enceinte diabétique de type 2 est le traitement de choix pour maintenir l'équilibre glycémique optimal.



# Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du patient diabétique de type 2

## 1 Méthode d'élaboration de la stratégie

### 1.1 Contexte

L'évaluation a été motivée initialement par l'arrivée des nouveaux traitements (inhibiteurs DPP-4, analogues du GLP-1). Au cours du projet, l'intérêt de l'évaluation a été confirmé par l'annulation de la recommandation Afssaps/HAS de 2006 par le Conseil d'État et le retrait du marché des glitazones (cf. chapitre sur les glitazones).

Lors de la saisine, la direction de la sécurité sociale et le CNAMTS ont explicitement demandé à ce que la stratégie soit fondée sur un critère d'efficience.

Par ailleurs, la HAS a fait le choix d'une recommandation fondée sur les recommandations du SIGN 2010 et du NICE 2009, complétées par la mise à jour de la littérature publiée par la suite. Les recommandations du SIGN n'ont pas intégré de dimension économique ; les recommandations du NICE ont intégré une dimension économique, en analysant les études britanniques.

### 1.2 Objectif

Dans une évaluation idéale, la stratégie médicamenteuse devrait être fondée sur une comparaison de différentes options selon un critère d'efficience de type coût/QALY, combinaison de l'efficacité sur l'hyperglycémie et sur la morbi-mortalité, de l'effet des traitements sur les hypoglycémies et sur le poids et du coût des traitements et de leurs conséquences, ces paramètres étant agrégés et projetés dans une modélisation sur un horizon temporel vie entière.

### 1.3 Constats

#### ► Sur la mise en œuvre de la modélisation

Afin d'atteindre l'objectif recherché, un contact a été pris avec la CNAMTS pour tenter de d'utiliser un modèle existant. Le modèle s'est avéré trop complexe à mettre en œuvre et cette solution n'a finalement pas été retenue.

Par ailleurs, des études récentes ont apporté un éclairage nouveau sur la morbi-mortalité des patients diabétiques en identifiant, d'une part, une surmortalité dans le groupe avec une intensification du contrôle glycémique et, d'autre part, un effet significatif d'autres facteurs de risque dont l'HTA, l'hyperlipidémie/hypercholestérolémie et l'obésité sur la morbi-mortalité.

Les modèles identifiés dans la littérature ne tiennent généralement pas compte des dernières études sur le lien entre intensification du contrôle glycémique et morbi-mortalité et de la dynamique de traitement sur plusieurs années (escalade thérapeutique). Les délais impartis à la recommandation et les ressources disponibles ne permettaient pas la mise en œuvre d'un modèle complet de projection des facteurs de risque sur la morbi-mortalité dans le diabète, ce modèle relevant davantage d'une activité de recherche pluridisciplinaire.

#### ► Sur les données disponibles pour les nouveaux traitements

Aucune étude économique réalisée sur des données françaises n'a été identifiée.



Les nouveaux traitements ont obtenu une AMM à partir d'études vs placebo, sans recueillir de données comparatives entre traitements actifs autre que des études de non-infériorité, dans le meilleur des cas. Selon les quelques études disponibles, les nouveaux traitements n'auraient pas d'avantage sur le critère d'efficacité (HbA1c, glycémie à jeun), mais des avantages seraient attendus sur le poids (moindre prise, voire baisse de poids) et les hypoglycémies (absence d'hypoglycémies induites par le traitement).

En confirmation de ces éléments, le NICE a modélisé peu de comparaisons, en précisant qu'il existait très peu de comparaisons directes.

Le rapport d'évaluation du NICE a plus précisément montré que les nouveaux traitements ne se différencient pas des traitements plus anciens sur le niveau d'HbA1c, mais sur l'incidence des hypoglycémies et sur le poids. Dans les études économiques réalisées par le NICE, des valeurs arbitraires de l'utilité ont été associées au poids et aux hypoglycémies en l'absence de données solides. Les résultats économiques sont très sensibles à ces valeurs (ce qui est constaté également dans les publications financées par l'industrie). Lorsque l'effet du poids et des hypoglycémies sur l'utilité n'est pas pris en compte, le prix du traitement médicamenteux est le seul déterminant du résultat économique, et le traitement le moins coûteux est le plus efficient. Compte tenu de la nature internationale des études cliniques sur lesquelles s'appuient les études économiques, il est peu probable qu'un résultat différent serait obtenu en France.

Par ailleurs, selon l'analyse critique de la littérature clinique réalisée, l'effet sur le poids est rarement cliniquement significatif (variation < 5 % du poids initial) et l'effet des nouveaux traitements sur les hypoglycémies concerne essentiellement les hypoglycémies légères et modérées.

## 1.4 Évaluation envisagée

Suite aux constats réalisés, il a été envisagé de retenir l'efficacité du traitement sur l'hyperglycémie comme critère principal de jugement (puisque'il s'agit de l'objectif du traitement) pour élaborer la recommandation.

Ce critère revient à recommander en monothérapie, en 1<sup>re</sup> intention, les traitements les plus efficaces<sup>34</sup>, qui sont également les moins coûteux.

Néanmoins, peu de comparaisons directes sur les bithérapies (comparaison de chaque bithérapie entre elles ou vs monothérapie) sur un critère d'efficacité n'ont été retrouvées, et ce critère ne permet pas de prendre en compte l'effet sur le poids et les hypoglycémies dont on sait qu'il serait le seul facteur susceptible de compenser un coût de traitement supérieur (cf. étude NICE).

## 1.5 Évaluation réalisée

L'analyse de la littérature a mis en évidence le manque d'études cliniques réalisées sur des critères de morbi-mortalité et le faible nombre d'études comparant les différentes stratégies médicamenteuses entre elles. En conséquence, les recommandations sont essentiellement fondées sur des avis d'experts.

La recommandation a été élaborée en tenant compte de quatre critères discutés et validés par le groupe de travail (efficacité en morbi-mortalité, et sur le taux d'HbA1c en l'absence de données de morbi-mortalité<sup>35</sup>, tolérance, recul sur la sécurité, coût journalier du traitement pharmacologique), et documentés par l'analyse de la littérature.

---

<sup>34</sup> Il s'agit des premiers traitements arrivés sur le marché. Tous les traitements arrivés ensuite ne s'y sont comparés que dans des études de non infériorité (ou vs placebo) ; aucun des nouveaux traitements n'a démontré d'équivalence ou de supériorité vs ces traitements.

<sup>35</sup> La médecine fondée sur les preuves suppose d'établir une recommandation sur des critères de morbi-mortalité (dits « finaux »). Un critère intermédiaire (dosage biologique par exemple) peut être admis de façon

Le schéma général a été élaboré en prenant en compte en premier lieu les données de morbi-mortalité quand elles existaient, puis l'effet sur le taux d'HbA1c, et enfin, sans hiérarchie préétablie, les critères de tolérance (action sur le poids et risque de survenue d'hypoglycémies), de sécurité (recul sur la sécurité des nouvelles molécules) et de coût (coût journalier du traitement pharmacologique<sup>36</sup>). Pour chaque étape de la stratégie, le recours aux molécules a été hiérarchisé. La hiérarchisation des traitements est issue de la discussion du groupe de travail qui a été menée jusqu'à parvenir à l'accord soit à l'unanimité, soit d'au moins 80 % des membres du groupe pour chaque recommandation, formalisé par un vote.

Le schéma général de la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique ne peut envisager tous les cas particuliers.

## 1.6 Avis du groupe de travail

La recommandation a été élaborée selon des critères discutés lors du groupe de travail. La discussion a abouti à un avis majoritaire, sur la base duquel la stratégie a été construite. Des avis minoritaires ont été exprimés, selon lesquels le choix des molécules ne devrait pas être hiérarchisé.

## 1.7 Position des experts ADA/EASD 2012

Un avis d'experts ou *position statement* de l'American diabetes association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) (273), sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2, a été publié en juin 2012. Cette prise de position a été reprise à son compte par la Société francophone de diabétologie.

Cet avis d'experts souligne que les données disponibles, portant sur la comparaison des différentes options thérapeutiques dans le traitement du diabète de type 2, sont relativement pauvres, en particulier au-delà de la monothérapie par metformine. Il y a donc un besoin significatif d'études de grande qualité comparant l'efficacité des traitements, et non seulement en ce qui concerne le contrôle de la glycémie, mais aussi le coût induit et les éléments d'évaluation qui comptent le plus pour les patients – la qualité de vie, la prévention de la morbidité et de la mortalité, en particulier cardio-vasculaires.

Comme de nouveaux médicaments sont sans cesse introduits dans la pharmacopée du diabète de type 2, il est important que leur bénéfice et leur sécurité d'utilisation soient testés dans des études les comparant au meilleur traitement disponible au moment de leur introduction, avec des études ambitieuses, tant en termes de nombre de sujets que de durée du suivi, afin de fournir des données de qualité sur des critères de jugement pertinents.

À partir de ce constat, cet avis d'experts met en avant une stratégie centrée sur le patient dans laquelle les auteurs ne définissent pas de stratégie en dehors de la metformine en première intention, et décrivent les caractéristiques des différentes classes thérapeutiques sans en privilégier aucune en bithérapie.

Par ailleurs, il y est rappelé que la prise en charge de la glycémie n'est qu'une partie de la stratégie globale de réduction du risque cardio-vasculaire qui est l'objectif majeur du traitement d'un diabétique de type 2.

---

complémentaire, sous réserve qu'il soit prédictif de critères finaux. Pour cette recommandation, le taux d'HbA1c comme critère intermédiaire a été retenu, afin de situer la place des nouvelles molécules dans la stratégie médicamenteuse en l'absence de données de morbi-mortalité pour ces molécules. Ce choix explique la faible gradation de la plupart des recommandations.

<sup>36</sup> Le coût journalier du traitement pharmacologique ne reflète qu'incomplètement le coût de la prise en charge.

Cependant, cette prise de position commune d’experts ne répond pas aux critères de qualité d’une recommandation de pratique clinique tels que : gestion des conflits d’intérêts, groupe pluriprofessionnel, méthode explicite, participation des patients et usagers, etc.

## 2 Patients présentant un diabète de type 2 (cas général)

### Recommandation 8

<b>AE</b>	<p>Quelle que soit l’étape de la stratégie thérapeutique du contrôle glycémique, il est recommandé :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• de prendre en compte l’environnement social, familial et culturel (activité professionnelle, rythme des repas, etc.) ;</li><li>• de réévaluer l’application des mesures hygiéno-diététiques et de les renforcer si nécessaire.</li></ul> <p>Le rythme des consultations doit être fixé en fonction des caractéristiques du patient. Une consultation tous les 3 mois est généralement suffisante.</p>
-----------	--

### Recommandation 9

<b>AE</b>	<p>Si l’objectif glycémique n’est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, un traitement médicamenteux sera débuté.</p> <p>Afin de favoriser leur tolérance, les traitements seront démarrés aux doses minimales recommandées, qui seront augmentées progressivement jusqu’aux doses maximales tolérées ou jusqu’à l’atteinte de l’objectif. Ils devront être pris selon les règles pharmacologiques de prescription (horaire par rapport aux repas, nombre de prises, etc.).</p> <p>Certaines recommandations prévoient plusieurs options thérapeutiques non hiérarchisées. Dans ce cas, et si le profil du patient le permet, le traitement le moins coûteux doit être privilégié.</p> <p>La réévaluation du traitement est nécessaire après un intervalle de 3 à 6 mois, plus rapidement en cas de signes cliniques liés à l’hyperglycémie ou d’intolérance au traitement, (hypoglycémie, prise de poids ou autres effets secondaires) en portant une attention particulière à l’observance.</p> <p>Un traitement ne doit pas être maintenu chez un patient non répondeur<sup>37</sup> ; il sera remplacé par un médicament d’une autre classe thérapeutique recommandée.</p>
-----------	--

### Recommandation 10

<b>AE</b>	<p>Dans tous les cas, il est recommandé d’informer le patient des avantages et inconvénients des traitements proposés et de tenir compte de leur acceptabilité.</p> <p>Lors de l’introduction d’un médicament susceptible d’induire des hypoglycémies, il est important d’apprendre au patient à prévenir, identifier et prendre en charge une hypoglycémie.</p>
-----------	--

### Recommandation 11

<b>AE</b>	<p>En l’absence de signes cliniques (syndrome polyuro-polydypsique, amaigrissement), le traitement est débuté par une monothérapie.</p>
-----------	---

<sup>37</sup> Le patient n’est pas répondeur à un traitement, quand au bout de 6 mois à la dose maximale bien tolérée, et sous réserve d’une bonne observance, l’objectif n’est pas atteint ou le taux d’HbA1c n’a pas diminué d’au moins 0,5 point.

En cas de symptômes ou de diabète très déséquilibré avec des glycémies répétées supérieures à 3g/L ou un taux d'HbA1c supérieur à 10 %, une bithérapie voire une insulinothérapie peuvent être instaurées d'emblée. Dans cette situation, lors de la réévaluation du traitement, si le diabète est bien contrôlé, on pourra être amené à passer d'une bithérapie à une monothérapie voire à l'arrêt du traitement, ou d'une insulinothérapie à un traitement oral.

Recommandation 12

**AE** Il n'est pas recommandé d'associer deux médicaments de même mécanisme d'action.

2.1 Monothérapie

Recommandation 13

**B** Il est recommandé de prescrire la metformine en première intention.

Recommandation 14

**AE** En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, il est recommandé de prescrire un sulfamide hypoglycémiant en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.

Recommandation 15

**AE** En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants, d'autres alternatives sont possibles :

- répaglinide si la prise alimentaire est irrégulière, en raison de son administration à chaque repas (demi-vie courte) ;
- inhibiteurs des alpha-glucosidases si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante ;
- le profil de patients qui pourraient bénéficier des inhibiteurs de la DPP-4 est proche de ceux pouvant bénéficier des inhibiteurs des alpha-glucosidases. Cependant, nous manquons de recul sur leurs effets à long terme. Par ailleurs, ces molécules ne sont pas remboursées en monothérapie. Pour ces raisons, les inhibiteurs de la DPP-4 ne peuvent être utilisés en monothérapie que lorsqu'aucun autre traitement oral ne peut être proposé, après avis d'un diabétologue ; le patient doit être informé de l'absence de remboursement.

Recommandation 16

**AE** Pour les patients dont l'objectif est un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 6,5 % (cf. recommandation n°2b), la monothérapie doit reposer sur la metformine. En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase peuvent être envisagés. Si l'objectif n'est pas atteint malgré cette monothérapie, l'objectif doit être redéfini avec un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 7 %.



## 2.2 Bithérapie

### Recommandation 17

AE	Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par metformine, l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant est recommandée en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.
----	---

### Recommandation 18a

AE	<p>En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c<sup>38</sup> :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association metformine + repaglinide si irrégularité de la prise alimentaire ;</li><li>• association metformine + inhibiteurs des alpha-glucosidases si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante ;</li><li>• association metformine + inhibiteurs de la DPP-4 si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes.</li></ul>
----	--

### Recommandation 18b

AE	<p>En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants et si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association metformine + insuline ;</li><li>• association metformine + analogues du GLP1 si IMC ≥ 30 ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémie sont une situation préoccupante.</li></ul>
----	--

### Recommandation 18c

AE	<p>En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants et en cas d'échec de la bithérapie orale, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association metformine + insuline ;</li><li>• association metformine + analogues du GLP1 si IMC ≥ 30 ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémie sont une situation préoccupante.</li></ul>
----	--

### Recommandation 19a

AE	<p>Si l'objectif glycémique n'est pas atteint, malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre indiquée) et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c<sup>39</sup>, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha-glucosidases ;</li><li>• association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4.</li></ul>
----	--

<sup>38</sup> Dans les études, l'efficacité moyenne sur la baisse du taux d'HbA1c a été évaluée à 0,8 % pour les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et les inhibiteurs de la DPP-4, 1 % pour le repaglinide. Il s'agit d'une efficacité moyenne. Chaque traitement peut être plus efficace ou moins efficace selon les patients.

<sup>39</sup> Dans les études, l'efficacité moyenne sur la baisse du taux d'HbA1c a été évaluée à 0,8 % pour les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et les inhibiteurs de la DPP-4, 1 % pour le repaglinide. Il s'agit d'une efficacité moyenne. Chaque traitement peut être plus efficace ou moins efficace selon les patients.



Recommandation 19b

AE	<p>Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre indiquée) et si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association sulfamide hypoglycémiant + insuline ;</li><li>• association sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP1 si IMC ≥ 30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.</li></ul>
----	---

Recommandation 19c

AE	<p>Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre indiquée) et en cas d'échec de la bithérapie orale, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association sulfamide hypoglycémiant + insuline ;</li><li>• association sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP1 si IMC ≥ 30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.</li></ul>
----	---

Recommandation 20

AE	<p>Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par repaglinide, inhibiteurs des alpha-glucosidases ou inhibiteurs de la DPP-4 (metformine et sulfamide hypoglycémiant non tolérés ou contre-indiqués), il est recommandé d'introduire l'insulinothérapie<sup>40</sup>.</p>
----	---

2.3 Trithérapie

Recommandation 21a

AE	<p>Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c<sup>41</sup>, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha-glucosidases ;</li><li>• association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4<sup>42</sup>.</li></ul>
----	---

Recommandation 21b

AE	<p>Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association metformine + sulfamide hypoglycémiant + insuline ;</li><li>• association metformine + sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP1 si IMC ≥ 30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.</li></ul>
----	--

<sup>40</sup> En l'absence de données sur l'association de ces monothérapies avec des analogues du GLP-1 et d'AMM, ces associations ne peuvent pas être envisagées.

<sup>41</sup> Dans les études, l'efficacité moyenne sur la baisse du taux d'HbA1c a été évaluée à 0,8 % pour les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et les inhibiteurs de la DPP-4. Il s'agit d'une efficacité moyenne. Chaque traitement peut être plus efficace ou moins efficace selon les patients.

<sup>42</sup> Lors de la rédaction de la recommandation, seule la sitagliptine est autorisée et remboursable par l'Assurance maladie en trithérapie.

Recommandation 21c

<b>AE</b>	<p>Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une trithérapie orale incluant metformine + sulfamide hypoglycémiant, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association metformine + sulfamide hypoglycémiant + insuline ;</li><li>• association metformine + sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP1 si IMC ≥ 30, ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.</li></ul>
-----------	--

2.4 L'insulinothérapie

Recommandation 22

<b>AE</b>	<p>L'instauration d'une insulinothérapie est l'objet d'une discussion avec le patient (et/ou de son entourage), dans le cadre de l'éducation thérapeutique. Elle doit être accompagnée et idéalement précédée d'une autosurveillance glycémique, et faire l'objet d'un apprentissage. L'intérêt de maintenir les antidiabétiques non insuliniques doit être évalué en fonction des bénéfices attendus pour chacune des molécules :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• la metformine sera poursuivie ;</li><li>• la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou du répaglinide sera adaptée si besoin en fonction du schéma insulinaire ;</li><li>• les inhibiteurs de la DPP-4 et les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase seront arrêtés ;</li><li>• l'association insuline + analogues du GLP-1 relève d'un avis spécialisé<sup>43</sup>.</li></ul> <p>La quadrithérapie ne se justifie pas en général.</p> <p>L'instauration d'une insulinothérapie nécessite la définition d'objectifs glycémiques clairs, la réalisation d'une autosurveillance glycémique, l'adaptation des doses d'insuline, afin d'atteindre les objectifs glycémiques, la connaissance des moyens de prévenir, et de corriger les hypoglycémies et la réalisation adéquate de l'injection d'insuline.</p> <p>Le choix d'un schéma d'insulinothérapie dépend de plusieurs paramètres, tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• le choix du patient : le patient accepte-t-il le traitement ? Le nombre d'injections ?</li><li>• les objectifs glycémiques et la capacité du patient à les atteindre ;</li><li>• l'autonomie du patient : peut-il gérer son traitement ? En cas d'impossibilité, son entourage peut-il y suppléer ou le passage d'un(e) infirmier(ère) est-il obligatoire ?</li><li>• les profils glycémiques : y a-t-il une hyperglycémie à jeun isolée ou associée à une ou plusieurs hyperglycémies postprandiales ?</li><li>• le mode de vie du patient : le type d'alimentation (horaires des repas et teneur glucidique), et l'activité physique sont-ils réguliers ou erratiques ?</li></ul> <p>De ce fait, le choix d'un traitement insulinaire repose sur une expertise des soignants à transmettre au patient ou à la personne qui prendra en charge ce traitement.</p>
-----------	--

Recommandation 23

<b>AE</b>	<p>Le recours à un endocrinologue sera envisagé pour instaurer ou optimiser le schéma insulinaire en cas de difficulté à atteindre les objectifs glycémiques fixés.</p>
-----------	---

<sup>43</sup> Lors de la rédaction de la recommandation, seul l'exénatide est autorisé en association avec l'insuline, et n'est pas remboursable par l'Assurance maladie dans cette indication.

Recommandation 24

AE	<p>Lors de la mise en place de l’insulinothérapie, il est recommandé, en adjonction à une monothérapie ou à une bithérapie, de débiter :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• de préférence par une insuline intermédiaire (NPH) au coucher ;</li><li>• ou par une insuline analogue lente si le risque d’hypoglycémie nocturne est préoccupant.</li></ul> <p>L’instauration d’une insuline intermédiaire ou basale pourra se faire avec les règles de pratiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• prescription d’une dose initiale faible, de 6 à 10 UI par 24 heures ;</li><li>• mise en place d’une autosurveillance glycémique pour la prévention des hypoglycémies et l’adaptation des doses d’insuline (au moins 2 mesures glycémiques capillaires par jour à l’initiation de l’insulinothérapie : au coucher pour prévenir les hypoglycémies et au réveil pour suivre l’objectif) ;</li><li>• définition d’un objectif pour la glycémie à jeun au réveil selon l’objectif d’HbA1c du patient (cf. annexe 5 de l’argumentaire scientifique) ;</li><li>• adaptation des doses d’insuline tous les 3 jours en fonction des glycémies au réveil et de l’objectif fixé ; la dose peut être augmentée ou réduite de 1 ou 2 UI ;</li><li>• réévaluation du traitement (ADO et/ou insuline) en cas d’hypoglycémies fréquentes ou d’une hypoglycémie sévère ;</li><li>• recours éventuel à un(e) infirmier(ère) pour réaliser l’insulinothérapie (adaptation des doses selon la prescription, etc.).</li></ul>
----	---

Recommandation 25

AE	<p>Si l’objectif glycémique n’est pas atteint malgré la mise en place de l’insulinothérapie, celle-ci sera intensifiée. Les différents schémas possibles sont :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• schéma basal-bolus : insuline intermédiaire (ou basale) et insuline d’action rapide ou ultra-rapide avant un ou plusieurs repas de la journée,</li><li>• schéma d’1 à 3 injections par jour d’insuline biphasique (mélange d’insuline à action rapide ou ultra-rapide et d’insuline à action intermédiaire ou lente).</li></ul>
----	---

Recommandation 26

AE	<p>En cas de diabète très déséquilibré, avec des glycémies supérieures à 3 g/L répétées et/ou une HbA1c &gt; 10 %, un schéma insulinique intensifié pourra être instauré d’emblée après avis d’un endocrinologue.</p>
----	---

3 Patients de plus de 75 ans

Avis du groupe de travail

Plusieurs caractéristiques des personnes âgées doivent être prises en compte au cours de la prise en charge des personnes âgées : altération de la fonction rénale, polymédication, risque élevé d’hypoglycémie et conséquences plus délétères de l’hypoglycémie, risque de dénutrition.

La prescription doit tenir compte, d’une part, de l’altération de la fonction rénale fréquente chez la personne âgée et, d’autre part, de la fréquence élevée de la polymédication. Les sulfamides à élimination rénale doivent être utilisés avec précaution en particulier les traitements à durée d’action longue.

Recommandations

Recommandation 27

<b>AE</b>	Si la situation le permet (pour les personnes, dont la fonction rénale n'est pas altérée et pour lesquelles la sécurité de la prise médicamenteuse est assurée) : la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant peuvent être utilisés avec précaution.  Dans cette population, lorsque les sulfamides hypoglycémiants ne peuvent être utilisés, les inhibiteurs de la DPP-4 peuvent être une alternative aux sulfamides, en bithérapie avec la metformine.
-----------	--

Recommandation 28

<b>AE</b>	Lorsque les antidiabétiques oraux (ADO) ne peuvent pas être utilisés, l'insulinothérapie est recommandée, avec recours éventuel à une tierce personne. Cependant, pour les personnes âgées « fragiles » ou « malades », et si l'écart à l'objectif est faible (moins de 0,5 % en valeur absolue d'HbA1c), l'absence de traitement médicamenteux du contrôle glycémique peut être envisagée, avec une surveillance de la glycémie.
-----------	---

Recommandation 29

<b>AE</b>	En cas de situation aiguë contre-indiquant temporairement les ADO (par exemple déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle), ceux-ci doivent être interrompus, avec une surveillance accrue de la glycémie et un recours éventuel à l'insuline le temps de l'épisode.
-----------	---

Recommandation 30

<b>AE</b>	En cas de situation à risque de déséquilibre du diabète (par exemple un épisode infectieux), une surveillance accrue de la glycémie et le recours éventuel à l'insuline sont recommandés.
-----------	---

Recommandation 31

<b>AE</b>	L'utilisation des analogues du GLP-1 n'est actuellement pas recommandée chez les personnes âgées, du fait d'une expérience clinique limitée.
-----------	--

4 Patients ayant un antécédent cardio-vasculaire

Avis du groupe de travail

Les antécédents de complication macrovasculaire pouvant être considérée comme évoluée sont :

- IDM avec insuffisance cardiaque connue ;
- atteinte coronaire sévère connue (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur (IVA) proximal) ;
- atteinte polyartérielle connue (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ;
- artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ;
- accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).

Une attention particulière doit être portée au risque d'hypoglycémie dont les conséquences peuvent être particulièrement graves dans ces populations (32). Cette attention se traduit par un objectif glycémique moins strict.



Recommandations

Recommandation 32

AE	Le schéma général peut être suivi en portant une attention particulière au risque d'hypoglycémie. La metformine peut être maintenue ou introduite sous réserve du respect des contre-indications.
----	---

Recommandation 33

AE	Une coordination entre médecin généraliste, cardiologue et endocrinologue est recommandée.
----	--

5 Patients ayant une insuffisance rénale chronique

Avis du groupe de travail

En pratique la metformine est utilisée sans restriction tant que la clairance de la créatinine en situation stable reste > 60 ml/min (formule de Cockcroft).

Le risque d'utilisation de la metformine pour les patients avec une clairance de la créatinine < 60 ml/min est à mettre en regard des risques associés à l'utilisation d'autres traitements.

En l'absence d'étude validée, pour une clairance de la créatinine entre 30 à 60 ml/min une utilisation prudente de la metformine avec adaptation posologique peut être envisagée en surveillant la fonction rénale.

L'arrêt transitoire du traitement par metformine est recommandé dans les situations aiguës à risque d'hypoxie tissulaire ou d'insuffisance rénale aiguë en particulier iatrogène.

Avis de l'ANSM

« Le risque d'utilisation de la metformine pour les patients avec une clairance de la créatinine < 60 ml/min est à mettre en regard des risques associés à l'utilisation d'autres traitements.

La pratique de nombreux experts montre, malgré l'absence d'étude rigoureuse, que l'utilisation de la metformine à dose réduite ( $\leq 1\,500$  mg/j) peut suffire, le plus souvent, en termes de contrôle glycémique. Il est donc recommandé de ne pas dépasser 1 500 mg de metformine par jour chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 60 ml/min/1,73m².

Néanmoins, la principale situation associée au développement d'une acidose lactique est l'insuffisance rénale aiguë dont la survenue peut être favorisée dans les situations d'hypoxie tissulaire, ainsi que par les événements induisant une altération de la fonction rénale, notamment en cas de déshydratation ou d'introduction d'un AINS.

Compte tenu du risque élevé de mortalité associé à la survenue d'une acidose lactique, l'utilisation de la metformine chez les patients avec une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² impose un renforcement de la surveillance de la fonction rénale, au moins tous les 3 mois mais aussi en cas de survenue d'événements susceptibles d'altérer la fonction rénale.

Ces mesures de prudence sont encore plus nécessaires chez les patients susceptibles de présenter des variations rapides de leur débit de filtration glomérulaire, notamment chez les sujets âgés et en cas de traitement diurétique ou par un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou par un antagoniste de l'angiotensine II.



La possibilité d'une acidose lactique doit être systématiquement envisagée face à des signes non spécifiques tels que des troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, vomissements, etc.), une dyspnée, des crampes musculaires, une asthénie sévère ou une anorexie.

Si de tels signes apparaissent au cours d'un traitement par metformine jusque-là bien toléré, l'arrêt du traitement est recommandé, au moins de façon temporaire, afin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une acidose lactique. L'éventuelle reprise du traitement doit être extrêmement prudente, et ne doit être entreprise qu'après s'être assuré de la normalité de la fonction rénale et de l'absence de persistance d'un facteur favorisant la survenue d'une acidose lactique ».

Recommandations

Recommandation 34

AE	Au stade de l'insuffisance rénale chronique modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ; stades 3A et 3B), les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution, car il existe un risque accru d'effets secondaires, dont les hypoglycémies pour certaines classes thérapeutiques. Les traitements doivent être adaptés aux précautions d'emploi spécifiques à l'insuffisance rénale : la posologie sera adaptée, en particulier pour la metformine (cf. annexe 3), et une attention particulière sera portée aux interactions médicamenteuses.
----	--

Recommandation 35

AE	Au stade de l'insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ; stades 4 et 5), les seules classes thérapeutiques autorisées (AMM) sont l'insuline, le répaglinide, les inhibiteurs des alpha glucosidases jusqu'à 25 ml/min et les inhibiteurs de la DPP-4 à posologie adaptée <sup>44</sup> .
----	--

Recommandation 36

AE	Une coordination entre médecin généraliste, néphrologue et endocrinologue est recommandée, en particulier chez les patients avec une clairance de la créatinine < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> .
----	---

6 Patientes enceintes ou envisageant de l'être

Avis du groupe de travail

Les risques de complications maternelles et fœtales peuvent être réduits en optimisant le contrôle glycémique avant le début et tout au long de la grossesse. Idéalement, la femme enceinte diabétique doit être prise en charge avant la conception. Du fait de l'importance d'un contrôle glycémique optimal dès le début de la grossesse, les ADO non fœto-toxiques ne doivent pas être interrompus avant la mise sous insuline et celle-ci doit être la plus précoce possible. Le schéma optimisé fait souvent appel à des schémas multi injections comprenant des analogues de l'insuline rapide et l'insuline lente ou intermédiaire.

Les besoins nutritionnels de la femme enceinte diabétique sont les mêmes que pour la femme enceinte non diabétique.

Recommandations

Recommandation 37

AE	Il est recommandé de mettre en place un schéma insulinique optimisé le plus précocement possible, afin d'atteindre et de respecter les objectifs glycémiques stricts.
----	---

<sup>44</sup> Lors de la rédaction de la recommandation, les inhibiteurs de la DPP-4 sont autorisés à dose réduite ; néanmoins, les présentations commercialisées et remboursables par l'Assurance maladie ne permettent pas l'administration de doses réduites (comprimés non sécables).

## Recommandation 38

**AE** Une coordination étroite entre équipe gynéco-obstétricale, équipe endocrinologique et médecin généraliste est recommandée. Cette prise en charge doit débuter avant la conception.

## 7 Efficience des recommandations sur le traitement médicamenteux de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2

### 7.1 Données de la littérature

Dans le cas du traitement du diabète de type 2, seuls deux modèles respectant les critères méthodologiques définis dans le document « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS » (4) ont été identifiés dans la littérature : le modèle construit à partir de l'étude UKPDS (UKPDS Outcomes Model) et le *CORE* Diabetes Model (cf. chapitre sur l'analyse de la littérature économique).

Ces deux modèles présentent cependant des limites. Concernant l'UKPDS Outcomes Model, les principales réserves tiennent, d'une part, à ce qu'il repose sur des données anciennes ne tenant pas compte des traitements les plus récents et, d'autre part, à ce que les complications n'y sont prises en compte que de façon assez simplifiée. Les principales réserves liées au *CORE* Diabetes Model tiennent aux paramètres utilisés pour l'alimenter dans les études publiées : les données cliniques sont généralement issues d'essais isolés, de petits effectifs ou de courte durée ; la pondération des durées de vie, en fonction de la qualité de vie, notamment dans le cas d'hypoglycémies ou de prise de poids, ne repose pas sur des analyses robustes et sont des facteurs très déterminants dans le résultat des études. Enfin, dans tous les cas, les modèles portent fréquemment sur les diabétiques. De façon générale, très peu d'analyses ont été menées dans des sous-groupes de patients particuliers.

Le détail des modèles est présenté dans le chapitre relatif à l'analyse de la littérature.

L'analyse de la littérature permet néanmoins de dégager quelques enseignements généraux :

- aucune modélisation ne remet en question l'instauration de la metformine en première intention, lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas suffisamment efficaces ;
- après échec de la metformine, l'ajout d'un sulfamide est le traitement le plus efficient dans les études, et il faut que les hypoglycémies entraînent une dégradation très marquée et durable de la qualité de vie pour qu'un autre traitement associé à la metformine, notamment un inhibiteur de la DPP-4, soit plus efficient qu'un sulfamide.

Les recommandations, relatives à la stratégie médicamenteuse pour le patient diabétique (cas général), sont rappelées ci-dessous en précisant, pour chacune d'entre elle, les éléments d'information disponibles quant à son efficience. Seules des données étrangères ont été identifiées.

La stratégie recommandée en première intention pour chaque étape de traitement (metformine en monothérapie, metformine + sulfamide hypoglycémiant en bithérapie, trithérapie comprenant au moins metformine + sulfamide hypoglycémiant) est la stratégie la plus efficace, la moins coûteuse et celle pour laquelle le recul d'utilisation est le plus important. Elle est efficiente selon des évaluations étrangères et il est probable que des résultats similaires seraient obtenus en France (cf. l'argumentaire pour une présentation plus détaillée).

Recommandation	Données disponibles quant à l'efficience de la recommandation
<p>Recommandation 8</p> <p>Quelle que soit l'étape de la stratégie thérapeutique du contrôle glycémique, il est recommandé :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• de prendre en compte l'environnement social, familial et culturel (activité professionnelle, rythme des repas, etc.) ;</li><li>• de réévaluer l'application des mesures hygiéno-diététiques et de les renforcer si nécessaire.</li></ul> <p>Le rythme des consultations doit être fixé en fonction des caractéristiques du patient. Une consultation tous les 3 mois est généralement suffisante.</p>	<p>Pas de données robustes identifiées.</p>
<p>Recommandation 9</p> <p>Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, un traitement médicamenteux sera débuté.</p> <p>Afin de favoriser leur tolérance, les traitements seront démarrés aux doses minimales recommandées, augmentées progressivement jusqu'aux doses maximales tolérées ou jusqu'à l'atteinte de l'objectif. Ils devront être pris selon les règles pharmacologiques de prescription (horaire par rapport aux repas, nombre de prises, etc.).</p> <p>Certaines recommandations prévoient plusieurs options thérapeutiques non hiérarchisées. Dans ce cas, et si le profil du patient le permet, le traitement le moins coûteux doit être privilégié.</p> <p>La réévaluation du traitement est nécessaire après un intervalle de 3 à 6 mois -plus rapidement en cas de signes cliniques liés à l'hyperglycémie ou d'intolérance au traitement, (hypoglycémie, prise de poids ou autres effets secondaires) en portant une attention particulière à l'observance.</p> <p>Un traitement ne doit pas être maintenu chez un patient non répondeur<sup>45</sup> ; il sera remplacé par un médicament d'une autre classe thérapeutique recommandée.</p>	<p>Pas de données robustes identifiées.</p>
<p>Recommandation 10</p> <p>Dans tous les cas, il est recommandé d'informer le patient des avantages et inconvénients des traitements proposés, et de tenir compte de leur acceptabilité.</p> <p>Lors de l'introduction d'un médicament susceptible d'induire des hypoglycémies, il est important d'apprendre au patient à prévenir, identifier et prendre en charge une hypoglycémie.</p>	<p>Pas de données robustes identifiées.</p>

<sup>45</sup> Le patient n'est pas répondeur à un traitement quand au bout de 6 mois à la dose maximale bien tolérée, et sous réserve d'une bonne observance, l'objectif n'est pas atteint, ou le taux d'HbA1c n'a pas diminué d'au moins 0,5 point.

Recommandation	Données disponibles quant à l'efficience de la recommandation
<p>Recommandation 11</p> <p>En l'absence de signes cliniques (syndrome polyuro-polydypsique, amaigrissement), le traitement est débuté par une monothérapie.</p> <p>En cas de symptômes ou de diabète très déséquilibré avec des glycémies répétées supérieures à 3g/L ou un taux d'HbA1c supérieur à 10 %, une bithérapie voire une insulinothérapie peuvent être instaurées d'emblée. Dans cette situation, lors de la réévaluation du traitement, si le diabète est bien contrôlé, on pourra être amené à passer d'une bithérapie à une monothérapie voire à l'arrêt du traitement, ou d'une insulinothérapie à un traitement oral.</p>	Pas de données robustes identifiées.
<p>Recommandation 12</p> <p>Il n'est pas recommandé d'associer deux médicaments de même mécanisme d'action.</p>	Pas de données robustes identifiées.
<b>Monothérapie</b>	
<p>Recommandation 13</p> <p>Il est recommandé de prescrire la metformine en première intention.</p>	Efficient selon l'évaluation du NICE (20).
<p>Recommandation 14</p> <p>En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, il est recommandé de prescrire un sulfamide hypoglycémiant en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.</p>	Pas de données robustes identifiées.
<p>Recommandation 15</p> <p>En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiants, d'autres alternatives sont possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• répaglinide si la prise alimentaire est irrégulière, en raison de son administration à chaque repas (demi-vie courte) ;</li><li>• inhibiteurs des alpha-glucosidases si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante ;</li><li>• le profil de patients qui pourraient bénéficier des inhibiteurs de la DPP-4 est proche de ceux pouvant bénéficier des inhibiteurs des alpha-glucosidases. Cependant nous manquons de recul sur leurs effets à long terme. Par ailleurs, ces molécules ne sont pas remboursées en monothérapie. Pour ces raisons, les inhibiteurs de la DPP-4 ne peuvent être utilisés en monothérapie que lorsqu'aucun autre traitement oral ne peut être proposé, après avis d'un diabétologue ; le patient doit être informé de l'absence de remboursement.</li></ul>	Pas de données robustes identifiées.
<p>Recommandation 16</p> <p>Pour les patients dont l'objectif est un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 6,5 % (cf. recommandation n°2b), la monothérapie doit reposer sur la metformine En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase peuvent être envisagés. Si l'objectif n'est pas atteint malgré cette monothérapie, l'objectif doit être redéfini avec un taux d'HbA1c inférieur ou égal à 7 %.</p>	Pas de données robustes identifiées.
<b>Bithérapie</b>	



Recommandation	Données disponibles quant à l'efficience de la recommandation
<p>Recommandation 17</p> <p>Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par metformine, l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant est recommandée en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.</p>	<p>Efficient selon l'évaluation du NICE (20) et de la CADTH (212).</p>
<p>Recommandation 18a</p> <p>En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c<sup>46</sup> :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association metformine + repaglinide si irrégularité de la prise alimentaire ;</li><li>• association metformine + inhibiteurs des alphaglucosidases si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante ;</li><li>• association metformine + inhibiteurs de la DPP-4 si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes.</li></ul>	<p>L'association metformine + inhibiteurs de la DPP-4 :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• peut être efficiente si les hypoglycémies ont un retentissement très important sur la qualité de vie selon l'évaluation du NICE (2) ;</li><li>• n'est pas efficiente selon l'évaluation de la CADTH (212).</li></ul> <p>Pas d'autres données robustes identifiées.</p>
<p>Recommandation 18b</p> <p>En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants et si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association metformine + insuline ;</li><li>• association metformine + analogues du GLP1 si IMC ≥ 30 ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémie sont une situation préoccupante.</li></ul>	<p>Pas de données robustes identifiées.</p>
<p>Recommandation 18c</p> <p>En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants et en cas d'échec de la bithérapie orale, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association metformine + insuline, association metformine + analogues du GLP1 si IMC ≥ 30 ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémie sont une situation préoccupante.</li></ul>	<p>Pas de données robustes identifiées.</p>
<p>Recommandation 19a</p> <p>Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre indiquée) et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c<sup>47</sup>, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha-glucosidases,</li><li>• association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4.</li></ul>	<p>L'association sulfamide + inhibiteurs de la DPP-4 peut être considérée comme efficiente malgré l'absence d'évaluation économique selon l'évaluation du NICE (2).</p> <p>Pas d'autres données robustes identifiées.</p>

<sup>46</sup> Dans les études, l'efficacité moyenne sur la baisse du taux d'HbA1c a été évaluée à 0,8 % pour les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et les inhibiteurs de la DPP-4, 1 % pour le repaglinide. Il s'agit d'une efficacité moyenne. Chaque traitement peut être plus efficace ou moins efficace selon les patients.

<sup>47</sup> Dans les études, l'efficacité moyenne sur la baisse du taux d'HbA1c a été évaluée à 0,8 % pour les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et les inhibiteurs de la DPP-4, 1 % pour le repaglinide. Il s'agit d'une efficacité moyenne. Chaque traitement peut être plus efficace ou moins efficace selon les patients.

Recommandation	Données disponibles quant à l'effcience de la recommandation
<p>Recommandation 19b</p> <p>Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre indiquée) et si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association sulfamide hypoglycémiant + insuline ;</li><li>• association sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP1 si IMC ≥ 30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.</li></ul>	<p>Pas de données robustes identifiées.</p>
<p>Recommandation 19c</p> <p>Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre indiquée) et en cas d'échec de la bithérapie orale, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association sulfamide hypoglycémiant + insuline, association sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP1 si IMC≥30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.</li></ul>	<p>Pas de données robustes identifiées.</p>
<p>Recommandation 20</p> <p>Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par repaglinide, inhibiteurs des alpha-glucosidases ou inhibiteurs de la DPP4 (metformine et sulfamide hypoglycémiant non tolérés ou contre-indiqués), il est recommandé d'introduire l'insulinothérapie<sup>48</sup>.</p>	<p>Pas de données robustes identifiées.</p>
<p><b>Trithérapie</b></p>	
<p>Recommandation 21a</p> <p>Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c<sup>49</sup>, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alpha glucosidases ;</li><li>• association metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4<sup>50</sup>.</li></ul>	<p>L'association metformine + sulfamide hypoglycémiant + sitagliptine :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• est efficace selon l'évaluation du NICE (2) ;</li><li>• peut être efficace si les hypoglycémies ou le recours à l'insuline ont un retentissement très important sur la qualité de vie selon la CADTH (214).</li></ul> <p>Pas d'autres données robustes identifiées.</p>
<p>Recommandation 21b</p> <p>Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association metformine + sulfamide hypoglycémiant + insuline ;</li><li>• association metformine + sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP1 si IMC ≥ 30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.</li></ul>	<p>L'association metformine + sulfamide hypoglycémiant + insuline est efficace selon l'évaluation de la CADTH (214).</p> <p>L'association metformine + sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP1 est efficace si l'IMC est supérieur à 35, selon l'évaluation du NICE (2).</p> <p>Pas d'autres données robustes identifiées.</p>

<sup>48</sup> En l'absence de données sur l'association de ces monothérapies avec des analogues du GLP-1 et d'AMM, ces associations ne peuvent pas être envisagées.

<sup>49</sup> Dans les études, l'efficacité moyenne sur la baisse du taux d'HbA1c a été évaluée à 0,8 % pour les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et les inhibiteurs de la DPP-4. Il s'agit d'une efficacité moyenne. Chaque traitement peut être plus efficace ou moins efficace selon les patients.

<sup>50</sup> Lors de la rédaction de la recommandation, seule la sitagliptine est autorisée et remboursable par l'assurance maladie en trithérapie.

Recommandation	Données disponibles quant à l'efficience de la recommandation
<p>Recommandation 21c</p> <p>Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une trithérapie orale incluant metformine + sulfamide hypoglycémiant, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• association metformine + sulfamide hypoglycémiant + insuline,</li></ul> <p>association metformine + sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP1 si IMC ≥ 30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.</p>	<p>Pas de données robustes identifiées.</p>
<p><b>L'insulinothérapie</b></p> <p>Recommandation 22</p> <p>L'instauration d'une insulinothérapie est l'objet d'une discussion avec le patient (et/ou de son entourage) dans le cadre de l'éducation thérapeutique. Elle doit être accompagnée, et idéalement précédée d'une autosurveillance glycémique et faire l'objet d'un apprentissage. L'intérêt de maintenir les antidiabétiques non insuliniques doit être évalué en fonction des bénéfices attendus pour chacune des molécules :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• la metformine sera poursuivie ;</li><li>• la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou du répaglinide sera adaptée si besoin en fonction du schéma insulinique ;</li><li>• les inhibiteurs de la DPP-4 et les inhbiteurs de l'alpha-glucosidase seront arrêtés ;</li><li>• l'association insuline + analogues du GLP-1 relève d'un avis spécialisé<sup>51</sup>.</li></ul> <p>La quadrithérapie ne se justifie pas en général.</p> <p>L'instauration d'une insulinothérapie nécessite la définition d'objectifs glycémiques clairs, la réalisation d'une autosurveillance glycémique, l'adaptation des doses d'insuline, afin d'atteindre les objectifs glycémiques, la connaissance des moyens de prévenir et de corriger les hypoglycémies et la réalisation adéquate de l'injection d'insuline.</p> <p>Le choix d'un schéma d'insulinothérapie dépend de plusieurs paramètres, tels que :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• le choix du patient : le patient accepte-t-il le traitement ? Le nombre d'injections ?</li><li>• les objectifs glycémiques et la capacité du patient à les atteindre ;</li><li>• l'autonomie du patient : peut-il gérer son traitement ? En cas d'impossibilité, son entourage peut-il y suppléer ou le passage d'un infirmier(e) est-il obligatoire ?</li><li>• les profils glycémiques : y a-t-il une hyperglycémie à jeun isolée ou associée à une ou plusieurs hyperglycémies postprandiales ?</li><li>• le mode de vie du patient : le type d'alimentation (horaires des repas et teneur glucidique) et l'activité physique sont ils réguliers ou erratiques ?</li></ul> <p>De ce fait le choix d'un traitement insulinique repose sur une expertise des soignants à transmettre au patient ou à la personne qui prendra en charge ce traitement.</p>	<p>Pas de données robustes identifiées.</p>

<sup>51</sup> Lors de la rédaction de la recommandation, seul l'exénatide est autorisé en association avec l'insuline, et n'est pas remboursable par l'assurance maladie dans cette indication.

Recommandation	Données disponibles quant à l'efficience de la recommandation
<p>Recommandation 23</p> <p>Le recours à un endocrinologue sera envisagé pour instaurer ou optimiser le schéma insulinique en cas de difficulté à atteindre les objectifs glycémiques fixés.</p>	<p>Pas de données robustes identifiées.</p>
<p>Recommandation 24</p> <p>Lors de la mise en place de l'insulinothérapie, il est recommandé, en adjonction à une monothérapie ou à une bithérapie, de débiter :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• de préférence par une insuline intermédiaire (NPH) au coucher ;</li><li>• ou par une insuline analogue lente si le risque d'hypoglycémie nocturne est préoccupant.</li></ul> <p>L'instauration d'une insuline intermédiaire ou basale pourra se faire avec les règles de pratiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• prescription d'une dose initiale faible, de 6 à 10 UI par 24 heures ;</li><li>• mise en place d'une autosurveillance glycémique pour la prévention des hypoglycémies et l'adaptation des doses d'insuline (au moins 2 mesures glycémiques capillaires par jour à l'initiation de l'insulinothérapie : au coucher pour prévenir les hypoglycémies et au réveil pour suivre l'objectif) ;</li><li>• définition d'un objectif pour la glycémie à jeun au réveil selon l'objectif d'HbA1c du patient (cf. annexe 5 de l'argumentaire scientifique) ;</li><li>• adaptation des doses d'insuline tous les 3 jours en fonction des glycémies au réveil et de l'objectif fixé ; la dose peut être augmentée ou réduite de 1 ou 2 UI ;</li><li>• réévaluation du traitement (ADO et/ou insuline) en cas d'hypoglycémies fréquentes ou d'une hypoglycémie sévère ;</li><li>• recours éventuel à un-e infirmier-e pour réaliser l'insulinothérapie (adaptation des doses selon la prescription, etc.).</li></ul>	<p>L'insuline NPH est plus efficiente que l'insuline analogue lente, selon les évaluations du NICE (2) et de la CADTH (214).</p> <p>De ce fait, dans les recommandations de ces organismes, l'insuline analogue lente est réservée aux situations dans lesquelles l'hypoglycémie est problématique (NICE) ou intolérable (CADTH).</p>
<p>Recommandation 25</p> <p>Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place de l'insulinothérapie, celle-ci sera intensifiée. Les différents schémas possibles sont :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• schéma basal-bolus : insuline intermédiaire (ou basale) et insuline d'action rapide ou ultra-rapide avant un ou plusieurs repas de la journée ;</li><li>• schéma de 1 à 3 injections par jour d'insuline biphasique (mélange d'insuline à action rapide et d'insuline à action intermédiaire ou lente).</li></ul>	<p>Pas de données robustes identifiées.</p>
<p>Recommandation 26</p> <p>En cas de diabète très déséquilibré, avec des glycémies supérieures à 3 g/L répétées et/ou une HbA1c &gt; 10 %, un schéma insulinique intensifié pourra être instauré d'emblée après avis d'un endocrinologue.</p>	<p>Pas de données robustes identifiées.</p>

## 7.2 Rapport de l'Inspection générale des affaires sociales

Dans un rapport sur l'« Évaluation de la prise en charge du diabète » publié en avril 2012, l'Inspection générale des affaires sociales pointe la place importante donnée en France aux nouveaux antidiabétiques oraux, dont « le rapport coût/bénéfice de santé publique n'est pas satisfaisant »<sup>52</sup> (17).

Les propositions recommandées portent sur :

- l'actualisation des recommandations de traitement ;
- un développement d'études comparatives incluant des indicateurs de morbi-mortalité ;
- un développement des études médico-économiques dans l'évaluation des produits et technologies de santé ;
- une révision de l'accès au remboursement et des prix fixés pour les nouvelles molécules.

---

<sup>52</sup> Le rapport coût/bénéfice de santé publique est défini par un prix, facial ou réel, élevé, associé à une amélioration du service médical rendu faible ou nulle.



# Place de l'autosurveillance glycémique chez le diabétique de type 2

## 1 Recommandations internationales

### 1.1 SIGN

L'autosurveillance glycémique (ASG) est recommandée chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline, et sachant adapter les doses d'insuline de façon appropriée (grade B).

La réalisation régulière de l'ASG chez les patients sous antidiabétiques oraux (à l'exception des sulfamides) n'est pas recommandée (grade B).

Les patients diabétiques traités par sulfamide et motivés peuvent bénéficier d'une ASG régulière afin de diminuer le risque d'hypoglycémie.

L'ASG peut être considérée chez les patients diabétiques de type 2 non insulino-traités dans les situations suivantes :

- patients à risques d'hypoglycémies ;
- patients présentant une affection aiguë ;
- patients ayant un changement significatif du traitement médicamenteux ou jeûnant pour le ramadan par exemple ;
- patients présentant un diabète instable ou mal équilibré (HbA1c > 8 %) ;
- patientes enceintes ou envisageant de l'être.

### 1.2 NICE

Proposer l'ASG chez un patient diabétique de type 2, nouvellement diagnostiqué, uniquement comme partie intégrante de son éducation à l'auto-gestion. Discuter de cette proposition, et s'accorder sur la façon dont les résultats peuvent être interprétés et les moyens mis à disposition pour agir.

L'ASG doit être disponible pour :

- les patients sous insuline ;
- les patients dont les traitements peuvent induire des hypoglycémies ;
- afin d'évaluer l'efficacité de modifications du style de vie ou des traitements ;
- afin d'évaluer les modifications lors d'infections intercurrentes ;
- afin de s'assurer des sécurités avant certaines activités, en particulier la conduite.

Évaluer tous les ans et d'une façon structurée :

- les objectifs de l'ASG ;
- la qualité et la fréquence de l'ASG ;
- l'utilisation faite des résultats fournis ;
- l'impact sur la qualité de vie ;
- le maintien d'un bénéfice ;
- le matériel utilisé.

Si l'ASG est indiquée, mais non acceptée, discuter de la surveillance par bandelettes urinaires.

### 1.3 Synthèse de l'argumentaire de SIGN et NICE

L'autosurveillance glycémique (ASG) est la seule méthode permettant à un patient diabétique de connaître directement son taux de glycémie. L'ASG peut s'avérer utile en cas de circonstances pouvant influencer brutalement l'équilibre glycémique, si un ajustement thérapeutique est nécessaire (en particulier l'insuline) ou si le risque d'hypoglycémie est important. L'impact de l'ASG sur la capacité d'un patient à modifier son mode de vie ou à améliorer son auto-gestion du diabète est sujet à controverse (excepté pour les patients insulino-traités).

L'analyse de la littérature est rendue difficile par le fait que les études sont difficilement comparables entre elles, car concernant des populations hétérogènes et l'ASG s'intégrant dans des programmes d'intervention multifactoriels différents.

#### 1.3.1 Données des méta-analyses et revues systématiques

Une revue systématique de la littérature chez les diabétiques de type 2 non insulino-traités, retrouve un bénéfice de l'ASG pour la réduction de l'HbA1c dans 6 études sur les 11 (274). Sur les cinq autres études, 2 manquaient de puissance, 2 comparaient l'ASG à l'évaluation urinaire et 1 avait un troisième bras inhabituel.

Une revue systématique de la littérature a évalué les effets de l'ASG sur la glycémie, les événements micro, macrovasculaires et les autres événements liés au diabète de type 2 (275). Cette revue a identifié 3 études non randomisées de faible qualité, incluant des diabétiques de type 2 sous insuline, montrant des diminutions significatives d'HbA1C allant de -0,36 % (IC 95 % de -0,2 à -0,48) à -1,00 % (IC 95 % de -1,68 à -0,32).

Dans cette revue, une étude de faible qualité, non randomisée, rapporte les effets de l'ASG sur les hypoglycémies chez les patients diabétiques de type 2 insulino-traités (276). La fréquence des hypoglycémies était réduite chez les patients effectuant une ASG 4 fois dans la journée une fois par semaine (RR = 0,45, IC 95 % [0,03, 6,86]) et 4 fois dans la journée, une fois toute les deux semaines (RR = 0,67, IC 95 % [0,04, 10,11]), comparativement aux personnes n'effectuant pas d'ASG. Cependant, le taux d'hypoglycémie était faible sur cette étude qui ne durait que 12 semaines.

Dans la revue systématique (277), portant sur 8 essais cliniques, dont 5 considérés comme portant des biais potentiels et les 3 autres des biais élevés, la conclusion n'était qu'à court terme, et lorsque les conseils éducatifs étaient intégrés, l'ASG en adjonction du traitement pouvait améliorer l'équilibre glycémique.

Pour les personnes diabétiques de type 2 non insulino-traités, une méta-analyse de 7 essais contrôlés randomisés a montré une réduction de faible pertinence clinique, mais significative de l'HbA1c de 0,25 %, IC 95 % [-0,36 ; -0,15] pour les patients utilisant l'ASG (275). Ceux qui utilisaient l'ASG plus de deux fois par jour obtenaient une diminution de l'HbA1c plus marquée (différence moyenne pondérée de -0,47 %, IC 95 % [-0,79 ; -0,15]) que ceux la réalisant moins fréquemment. Des analyses en sous-groupe ont montré une plus grande diminution des niveaux glycémiques chez les sujets présentant une HbA1c supérieure à 8 % à l'inclusion (différence moyenne pondérée : -0,30 %, IC 95 % [-0,54 ; -0,17]), comparativement à ceux ayant une HbA1c inférieure à 8 % (différence moyenne pondérée : -0,16 %, IC 95 % [-0,34 ; -0,03]).

Deux revues ont été effectuées par le même auteur, dont une Cochrane (278,279), et ont concerné l'ASG chez les patients diabétiques de type 2 non insulino-traités. Aucune méta-analyse n'a pu être réalisée dans ces revues. Dans l'étude Cochrane, la méta-analyse n'a pas été incluse, car les auteurs ont estimé que les études sélectionnées présentaient une hétérogénéité importante sur les patients sélectionnés, les interventions envisagées, la fréquence des ASG et l'éducation à l'ASG et aux moyens d'en tenir compte pour agir. Les auteurs ne sont pas en mesure de conclure, compte tenu de l'hétérogénéité des études.

La méta-analyse de Jansen attribue une valeur aux études en fonction de leur validité intrinsèque et les ajuste pour l'analyse de la sensibilité (280). Cette étude inclut des patients ayant de l'insuline, et utilise la méthode bayésienne pour évaluer l'effet d'un traitement mixte. Il s'agit de l'unique étude évaluant l'intérêt de l'évaluation de la glycosurie. Dans cette étude l'ASG permet une réduction non significative de 0,3 % de l'HbA1c chez les sujets effectuant une ASG *versus* une détection de la glycosurie ; la réduction de l'HbA1c était statistiquement significative : -0,4 % dans le groupe de patients réalisant une ASG. Cet effet était accru quand des retours réguliers accompagnaient l'ASG. Ceci étant vrai, que les patients soient traités par insuline ou antidiabétiques oraux.

Une méta-analyse incluant 3 essais contrôlés randomisés a signalé que le risque relatif d'hypoglycémie globale était supérieur pour les patients effectuant une ASG comparativement à ceux n'en effectuant pas (1,99, IC 95 % [1,37 ; 2,89]). Cependant, le taux d'hypoglycémie globale chez les patients effectuant une ASG était plus bas (275). Les auteurs concluent qu'une meilleure détection des hypoglycémies permet aux patients effectuant l'ASG d'en diminuer l'incidence.

Aucune différence n'a été rapportée sur le taux d'événements macro-vasculaires, le poids, le bien-être ou la satisfaction (279,281).

### 1.3.2 Données des essais randomisés

Un essai, portant sur 610 patients diabétiques de type 2 traités par sulfamide, rapporte un taux similaire d'hypoglycémie dans le groupe réalisant une ASG comparativement à celui n'en effectuant pas, avec cependant deux fois moins d'hypoglycémies symptomatiques (282). Ceci laisse supposer que chez les patients prenant des sulfamides l'ASG permet de prévenir les hypoglycémies symptomatiques.

Une grande étude ne retrouve pas d'effet sur l'HbA1c entre des groupes de patients utilisant l'ASG peu intensive avec interprétation des résultats par un praticien, intensive avec auto-interprétation et un autre ne la pratiquant pas (281). De plus, cette étude retrouvait une détérioration de la qualité de vie dans les groupes réalisant une ASG.

Deux essais comparent l'ASG et l'absence de celui-ci (283,284). L'étude de Moreland *et al.* inclut des patients insulino-traités et évalue l'action de l'éducation. Dans cette étude la diminution de l'HbA1c est plus marquée dans le groupe bénéficiant d'une éducation ( $-0,13 \pm 1,28$  %), comparativement à l'ASG seule ( $-0,04 \pm 1,31$  %) ou la prise en charge standard ( $-0,04 \pm 1,10$  %). Cependant, les auteurs ne signalent pas si ces différences sont statistiquement significatives. Le second essai multicentrique de Sielbolds *et al.* retrouve une plus grande diminution de l'HbA1c dans le groupe réalisant une ASG ( $p = 0,0086$ ).

## 2 Données nouvelles

La mesure continue du glucose interstitiel a été peu étudiée chez les patients de type 2. Même s'il pourrait être un outil de motivation pour la prise en charge diabétologique dans cette population (285), l'intérêt de cet outil n'a pas été évalué, compte tenu du peu d'études actuellement disponibles et de sa faible accessibilité.

### 2.1 Données des méta-analyses et revues systématiques

Trois récentes revues de la littérature ont été publiées en 2012 et 2010 (286-288). La méta-analyse de Farmer a repris les données individuelles de 2 552 patients DT2 non insulino-traités inclus dans 6 essais évaluant l'ASG. La diminution de l'HbA1c est de 0,25 % ( $p < 0,001$ ) en faveur de l'ASG, sans qu'un sous-groupe de patients pouvant en bénéficier plus n'ait pu être identifié. La revue de Clar *et al.*, très complète, comprend l'analyse de 30 essais cliniques contrôlés randomisés. Cette revue confirme les revues et méta-analyses précédentes, avec la diminution de l'HbA1c de 0,21 % (IC 95 % [-0,31 ; -0,11],  $p < 0,0001$ )

chez les patients réalisant une ASG *versus* ceux n'en réalisant pas. Les auteurs concluent à un intérêt de l'ASG si celle-ci s'accompagne d'une éducation appropriée des patients et professionnels, avec des réponses thérapeutiques adaptées en termes de règles hygiéno-diététiques ou d'ajustement thérapeutique.

Les études observationnelles n'ont pas été rapportées dans cette section, car considérées comme comportant trop de biais, la réalisation de l'ASG pouvant être liée à des comportements de santé plus favorables, et le nombre de tests pouvant dépendre de la prescription médicale renforcée en cas de déséquilibre glycémique (289).

Quatre méta-analyses ont été publiées récemment (289-292). Les résultats de ces méta-analyses sont divergents, probablement du fait de l'hétérogénéité des études incluses. De plus, les études évaluant l'efficacité de l'ASG s'accompagnent le plus souvent d'une éducation autour de l'interprétation des résultats et des moyens d'action à mettre en œuvre pour les améliorer. De ce fait, au-delà de la réalisation de l'ASG, les effets rapportés ne peuvent être dissociés de l'éducation thérapeutique.

La méta-analyse récente de Davidson (289), portant sur les 14 essais randomisés publiés, a conclu au peu d'intérêt de l'ASG chez les patients diabétiques de type 2 non insulino-traités. Cependant, l'analyse méthodologique est peu décrite. En effet, 9 essais ne retrouvent pas d'effet, et 5 retrouvent une diminution de l'HbA1c pouvant cependant être attribuée à une prise en charge plus intense (en termes d'éducation, d'intensification thérapeutique ou de suivi). Cette modeste amélioration devant être mise en balance avec un coût accru et une moindre qualité de vie.

Une méta-analyse récente Poolsup *et al.* (290) a conclu à une amélioration de l'HbA1c de 0,24 % (IC 95 %, -0,34 à -0,14 %,  $p < 0,00001$ ), avec une amélioration significative dans le sous-groupe de patients ayant une HbA1c supérieure à 8 %, et sans effet pour une HbA1c plus basse.

À l'inverse la méta-analyse de Towfigh *et al.* (291) retrouvait une tendance ( $p = 0,06$ ) à l'atténuation du bénéfice de l'HbA1c pour les valeurs hautes après analyse en méta-régression. La diminution de l'HbA1c, chez les patients réalisant une ASG, était de -0,21 % (IC 95 %, -0,38 à -0,04 %) à 6 mois, avec aucun effet constaté à 3 mois ou 1 an.

La méta-analyse d'Allemann *et al.* (292) retrouvait une diminution de l'HbA1c, chez les patients réalisant une ASG, était de -0,31 % (IC 95 %, -0,44 à -0,17 %) ne s'atténuant pas avec le temps.

Au-delà de l'évaluation de l'impact de l'ASG sur l'HbA1c, les articles évaluant les hypoglycémies ont constaté une plus grande fréquence d'hypoglycémies légères chez les patients réalisant une ASG, expliquée par la détection des hypoglycémies asymptomatiques. On rappelle que l'ASG est un outil de mesure et non une action thérapeutique ; son utilité doit être envisagée comme telle.



Tableau 15. Méta-analyses et revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Recherche documentaire	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement Retenus	Résultats et signification
Farmer <i>et al.</i> , 2012 (286) Royaume-Uni	Recherche dans Medline, Embase, et revue systématique récente sur l'ASG Les investigateurs principaux des études ont été contactés pour données additionnelles.	Critères de sélection : comprend les essais cliniques randomisés évaluant l'ASG vs l'absence. Sont exclus les essais de moins de 80 sujets ou durant moins de 6 mois. Population : diabétiques de type 2 n'utilisant pas l'insuline.	Les données individuelles des sujets participant aux essais ont été poolés. I : Utilisation de l'ASG C : Absence d'ASG	Critère de jugements retenus : Réalisation ASG ou non L'Hba1c est le critère d'évaluation premier. Les autres critères de jugement comprennent la tension artérielle et le cholestérol. Analyse des résultats en intention de traité.	Niveau 1 Résultats : 2 552 patients dans 6 essais. Réduction moyenne de l'HbA1c de 0,25 % (p < 0,001) pour le groupe d'intervention. Absence de différence selon le sexe, la durée du diabète, l'équilibre glycémique. L'analyse des résultats ne permet pas d'identifier des sous-groupes de patients bénéficiant plus de l'ASG que d'autres.
Poolsup <i>et al.</i> , 2009 (290) Thaïlande	Recherche électronique : MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library	A : essais randomisés comparant l'ASG à l'absence d'ASG et dont l'HbA1c est la mesure d'évaluation.  P : diabétiques de type 2 non insulino-traités.	I : réalisation ASG C : absence de réalisation d'ASG	Critère de jugement : HbA1c.	Niveau 1 L'ASG réduit efficacement l'HbA1c de -0,24 % (IC 95 %, -0,34 à -0,14 %, p < 0,00001). Le contrôle glycémique s'améliore significativement dans le sous-groupe de patient ayant une HbA1c initiale supérieure à 8 %, et n'est pas constatée pour le sous-groupe mieux équilibré. Cependant, la faible amplitude de diminution de l'HbA1c peut être expliquée, et visible simplement pour des taux élevés.
Davidson 2010 (289) États-Unis	Basée sur la connaissance de l'auteur.	A : Non précisée. Les articles portent sur des essais randomisés.  P : Patients diabétiques de type 2	I : ASG C : Absence d'ASG	Critères de jugement retenu : l'HbA1c.	Niveau 4 Sur 14 essais randomisés de bonne qualité, 9 ne montrent pas de bénéfice à l'ASG. Quatre des 5 essais retrouvant un bénéfice à l'ASG



Auteur, année, référence, pays	Recherche documentaire	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement Retenus	Résultats et signification
		non insulino-traités.			s'accompagnaient d'une éducation ou d'un traitement plus intensif que dans le groupe contrôle. Le seul essai, où la réalisation de l'ASG différait, a porté sur 500 sujets et a montré une diminution de l'HbA1c de 0,20 %. Dans cette revue, la méthodologie est mal décrite.
St John <i>et al.</i> , 2010 (288) Royaume-Uni	Recherche d'articles sur Medline et Embase avec recherche des termes : diabète sucré, auto-gestion et autosurveillance glycémique.	A : Études expérimentales (essais randomisés ou non) ou non expérimentales (étude transversales, suivi de cohorte), dont l'objet d'évaluation porte sur l'HbA1c. P : diabétiques de type 1 ou 2.	Méta-analyse sur les articles concernant les patients diabétiques de type 2.	Critères de jugement : effets de l'ASG sur l'HbA1c chez les patients diabétiques de type 2 non insulino-traités.	Niveau 1 34 papiers originaux dont 38 études distinctes. Vingt-trois études chez des patients diabétiques de type 2, 13 non expérimentales et 10 expérimentales, dont 6 essais randomisés. La méta-analyse retrouve une diminution de l'HbA1c chez les patients diabétiques de type 2 non insulino-traités de -0,22 % (IC 95 %, -0,34 à -0,11 %). Cette revue confirme des résultats antérieurs ayant porté sur un échantillon moins important de patients.
Towfigh <i>et al.</i> , 2008 (291) États-Unis	Recherches électroniques : mise à jour des publications parues sur PubMed après la revue de <i>Welschen</i> et d'après les experts.	A : essais randomisés comparant l'ASG à l'absence d'ASG, et dont l'HbA1c est la mesure d'évaluation. P : diabétiques de type 2 non insulino-traités.	I : réalisation ASG C : absence de réalisation d'ASG	Critère de jugement : HbA1c	Niveau 4 Les données sont établies à partir de 9 essais. Trois essais ont évalué l'hbA1c à 3 mois et n'ont pu être analysés ensemble du fait de l'hétérogénéité des résultats. Ces essais ont évalué l'HbA1c à 6 mois, et retrouvent une réduction de l'HbA1c de - 0,21 % (IC 95 %, -0,38 à -

Auteur, année, référence, pays	Recherche documentaire	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement Retenus	Résultats et signification
					0,04 %). 4 essais ont évalué l'efficacité à 1 an, avec une diminution de l'HbA1c par effet aléatoire de de -0,16 % (IC 95 %, -0,38 à -0,05 %). L'analyse en méta-régression retrouve une tendance à un effet moins marqué pour les HbA1c élevée (p = 0,06). Chaque élévation de 1 % de l'HbA1c s'accompagnant d'une diminution de 0,19 % de l'efficacité de l'ASG.
Allemann <i>et al.</i> , 2009 (292) Suisse	Recherches électroniques : MEDLINE Cochrane Controlled Trial Register, complété par une recherche manuelle.	A : essais randomisés comparant l'ASG à l'absence ou la faible fréquence d'ASG et dont l'HbA1c est la mesure d'évaluation. P : diabétiques de type 2 non insulino-traités.	I : réalisation ASG C : absence de réalisation d'ASG, ou réalisation fréquente ou moins fréquente d'ASG	Critère de jugement : primaire ; HbA1c. Secondaires : glycémie à jeun, survenue d'hypoglycémies.	Niveau 4 Les données sont établies à partir de 15 études. La réalisation d'une ASG est associée à une réduction de l'HbA1c de -0,31 % (IC 95 %, -0,44 à -0,17 %). L'efficacité persiste avec le temps. L'ASG s'accompagne d'une plus grande détection de l'hypoglycémie (RR 2,10, 1,37 à 3,22). Une ASG plus fréquente ne s'accompagne pas de différence qu'une ASG moins fréquente.
Clar <i>et al.</i> , 2010 (287) Royaume-Uni	Revue systématique depuis 1996, revues systématiques et essais contrôlés identifiés par ces revues. Puis articles en anglais, publiés depuis	A : Articles de langue anglaise.  P : Diabétiques de type 2 sous antidiabétiques oraux	I : ASG C : absence d'ASG	Comparaison des l'ASG et du contrôle urinaire du glucose, et de l'ASG vs absence d'ASG ou ASG fréquent vs peu fréquent. Évaluation sur le contrôle glycémique (seul donnée	Niveau 1 Résultats concernant le contrôle glycémique : 30 essais cliniques contrôlés randomisés. Dix comparés ASG vs

Auteur, année, référence, pays	Recherche documentaire	Critères de sélection des articles (A) Population (P)	Intervention (I) Contrôle (C)	Critères de jugement Retenus	Résultats et signification
	1996 jusqu'en 2009, à partir de Cochrane, MEDLINE, EMBASE, PysclINFO, Web of Science pour les congrès et abstract.	avec ou sans insuline basale.		présentée), la qualité de vie, le coût.	absence avec une diminution de l'HbA1c de 0,21 %. L'effet serait peut-être plus marqué en fonction si cette ASG est accompagnée d'éducation ou de <i>feedback</i> ou accompagné de modifications thérapeutiques. L'ASG semble aussi plus efficace chez les patients les moins bien équilibrés. Les études qualitatives révèlent que les défauts d'éducation, concernant l'interprétation des résultats ou les mesures à mettre en œuvre pour agir dessus, font souvent défaut. Ainsi, la réalisation de l'ASG a une efficacité clinique limitée, en ce qui concerne l'HbA1c pour les patients sous antidiabétiques oraux. Des études supplémentaires, évaluant le type d'éducation ou de <i>feedback</i> permettant d'optimiser l'utilisation de l'ASG, sont nécessaires.

## 2.2 Données des essais randomisés

Un essai contrôlé randomisé, récent, a évalué l'impact de l'ASG sur l'équilibre glycémique de patients diabétiques de type 2, non insulino-traités et mal contrôlés (293). Cette étude randomisée multicentrique a porté sur 483 diabétiques, dont le mauvais contrôle glycémique était défini par une HbA1c supérieure ou égale à 7,5 %. Après 12 mois, l'analyse en intention de traiter a retrouvé une diminution de l'HbA1c plus marquée (-0,3 %) dans le groupe ASG que contrôle (-1,2 % vs -0,9 %,  $p = 0,04$ ). L'analyse, en per protocole, a révélé une diminution moyenne encore plus grande parmi les patients qui ont adhéré au programme structuré d'éducation avec ASG (-1,3 % [0,11]) vs (-0,8 % [0,11]), pour les patients ayant eu un renforcement de la prise en charge (différence entre les groupes de 0,5 %,  $p < 0,003$ ).

Un essai randomisé de faible effectif portant sur 103 patients a évalué l'impact de conseils nutritionnels renforcé pas l'ASG (294). L'ASG, dans cette étude, s'associe à une plus forte perte de poids et à une consommation accrue de fibres chez les hommes.

Un essai randomisé de faible effectif, portant sur 41 patients, a évalué l'impact de l'ASG non accompagné d'éducation thérapeutique du patient ou du personnel et non accompagné d'ajustement thérapeutique (295). La réalisation seule de l'ASG ne modifie pas l'HbA1c comparativement au groupe contrôle. Cette étude porte sur un très faible effectif, mais souligne le fait que l'ASG ne constitue qu'un outil de mesure et non une action thérapeutique. Une efficacité thérapeutique ne peut donc en être attendue que si une action thérapeutique (ajustement thérapeutique, renforcement de l'observance, modifications des règles hygiéno-diététiques, etc.) accompagne la réalisation de l'ASG.

Une nouvelle étude, portant elle aussi sur un faible effectif de 62 patients diabétiques de type 2 non insulino-traités (296), atteste d'un meilleur contrôle glycémique dans le groupe de patient bénéficiant d'un programme d'éducation centré sur les règles hygiéno-diététiques et guidé par la réalisation d'une ASG, comparativement à un groupe recevant une prise en charge standard. Comparativement au groupe standard, le groupe intensif avait une diminution plus marquée de l'HbA1c de -0,5 % (IC 95 %, -0,9 à 0 %,  $p = 0,04$ ) et du poids de -3,99 kg (IC 95 %, -7,26 à -0,73,  $p = 0,02$ ).

Ce point est confirmé par une étude ayant évalué l'utilité de l'ASG chez des patients DT2 nouvellement diagnostiqués (297). La réalisation de l'ASG était utilisée auprès des patients comme un outil d'éducation, afin de leur permettre de renforcer le respect des règles hygiéno-diététique (activité physique et nutrition) et auprès des soignants comme un outil thérapeutique permettant d'ajuster les traitements aux profils glycémiques.

Par ailleurs, une étude récente retrouve une amélioration des scores de dépression ou de stress lié au diabète, dans une population de patients diabétiques de type 2 non insulino-traités réalisant une ASG, que ce soit dans le cadre d'un programme structuré ou pas ( $p < 0,01$  dans les deux cas) (298). Cependant, cette étude ne comportait pas de groupe contrôle suivi de façon similaire et ne réalisant pas d'ASG. On ne peut donc exclure que l'effet constaté ne soit pas en rapport avec la participation à l'étude et les visites médicales.

Tableau 16. Essais cliniques

Auteur, année, référence, pays	Type d'études	Population*	Intervention	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Fisher <i>et al.</i> , 2011 (298) États-Unis	Essai contrôlé randomisé	Au total, 483 patients DT2, non insulino-traités, mal contrôlés (HbA1c ≥ 7,5 %).	Étude multicentrique randomisée sur 12 mois. Deux bras, un d'ASG structuré, l'autre contrôle (Etude STeP). Les patients complètent individuellement des questionnaires évaluant l'auto-gestion, du stress induit par le diabète, dépression et bien-être.	Critères de jugement : Primaire : changement de 2 mesures sur des échelles d'état affectif lié au diabète. Résultats : 227 sujets sont inclus dans le groupe contrôle et 256 dans celui structuré, avec respectivement 71 % et 51 % des sujets ayant complétés l'étude. Les échelles de dépression et de stress induit par le diabète s'améliore dans les 2 groupes, le stress s'améliorant plus dans le groupe structuré qu'actif. Chez les patients présentant les plus haut scores de dépression ou de stress initiaux, ceux-ci s'améliorent de façon marquée dans le groupe structuré. Ces améliorations ne sont pas expliquées par un meilleur contrôle glycémique ou une modification des traitements psychotropes.	Niveau 2 La réalisation d'une autosurveillance glycémique s'accompagne d'une amélioration des scores de stress et de dépression.  Il manque un groupe contrôle avec des visites sans ASG, on ne peut donc exclure que cet effet ne soit pas dû à la participation à l'étude. Par ailleurs la randomisation par centre et non par patients peut être responsable d'effet-centre.
Franciosi <i>et al.</i> , 2011 (296) Italie	Essai contrôlé randomisé	Soixante-deux patients DT2, non insulino-traités, mal contrôlés (HbA1c entre 7 et 9 %). Ces patients n'avaient jamais réalisés d'ASG auparavant et consultaient la structure de soin pour la 1 <sup>re</sup> fois.	Étude sur 3 sites randomisée sur 6 mois. Deux bras, un avec une stratégie d'adaptation thérapeutique d'auto-gestion du mode de vie en fonction des résultats d'ASG (menée essentiellement par des infirmières) vs une prise en charge usuelle.	Critères de jugement : Primaire : diminution HbA1c. Résultats : 57 sujets ont complétés l'étude. Dans le groupe d'intervention, l'HbA1c diminue de 1,2 % ± 0,1 vs 0,7 % ± 0,2 dans le groupe contrôle, soit une différence de 0,5 % (IC 95 %, -0,9 à 0 %, p = 0,04). Cette diminution n'était pas expliquée par des modifications thérapeutiques mais de mode de vie. La perte de poids est plus importante dans le groupe interventionnel (différence entre les 2 groupes - 3,99 kg, IC 95 %, -7,26 à -0,73, p = 01,02).	Niveau 2 La réalisation d'un programme d'éducation guidée par l'ASG s'accompagne d'une diminution de l'HbA1c et du poids plus marquée.  Il s'agit d'une étude de faible effectif, sur une courte durée, dont les résultats méritent d'être confirmés. Dans cette étude ne peut être distinguée l'effet de l'ASG, de celui du programme d'éducation.



Auteur, année, référence, pays	Type d'études	Population*	Intervention	Critères de jugement Résultats	Commentaires
Miller <i>et al.</i> , 2009 (294) États-Unis	Essais contrôlé randomisé	Patients diabétiques de type 2 non insulino-traités, âgés de 40 à 70 ans.	Session d'éducation à un régime riche en glucide à faible index glycémique et à l'utilisation de l'ASG.	Critères de jugement : Poids, diététiques et ASG. Résultats : 103 sujets ont participé, et 101 ont complété l'étude. Chaque jour d'ASG réalisé par les participants s'accompagne avec une réduction de poids (-0,95 kg). Chez les hommes, ceci s'accompagne aussi d'une augmentation de la consommation de fibre.	Niveau 4 La réalisation de l'ASG dans le cadre d'un programme nutritionnel s'accompagne d'une perte de poids, et d'une consommation accrue de fibre chez les hommes. Dans cette étude, c'est la corrélation entre la réalisation de l'ASG et le poids et les alimentaires qui est réalisée, ce qui implique de nombreux biais.
Polonsky <i>et al.</i> , 2011 (293) États-Unis	Essais contrôlé multicentrique randomisé prospectif	Patients diabétiques de type 2 non insulino-traités, âgés, mal contrôlés (HbA1c $\geq$ 7,5 %).	Randomisation dans un groupe actif, avec réalisation d'ASG et renforcement de la prise en charge ou avec renforcement de la prise en charge sans ASG. Dans le groupe réalisant l'ASG, les patients et le médecin sont formés pour interpréter le cycle glycémique en 7 points réalisé les 3 jours consécutifs précédant la consultation.	Critères de jugement : HbA1c. Les données sont analysées en intention de traitement. Résultats : 483 sujets ont participé à cette étude de 12 mois. Le groupe, réalisant l'ASG diminue plus la moyenne d'HbA1c (-1,2 %) que le groupe n'en réalisant pas (-0,9 %) (delta = -0,3 %, p = 0,004). Le traitement était plus souvent changé dans le groupe ASG (p < 0,0001). Les deux groupes ressentaient une amélioration du bien-être.	Niveau 2 La réalisation de l'ASG s'accompagne d'une amélioration plus marquée de l'HbA1c. Cependant, cette modification peut être due aux modifications thérapeutiques, plus qu'à la réalisation de l'ASG.
Kleefsta <i>et al.</i> , 2010 (295) Pays-Bas	Essais contrôlé randomisé	DT2 âgés entre 18 et 70 ans, HbA1c entre 7 et 8,5 %, sous 1 ou 2 ADO.	Groupe interventionnel : glycémies capillaires 4 x /j, 2 fois par semaine, une fois un jour ouvré, une fois un jour de w-e pendant 1 an. En dehors de l'apprentissage de l'auto-mesure, aucune éducation n'était prodiguée. Groupe contrôle : pas de glycémies capillaires à faire. Les patients sont suivis tous les 3 mois par leur	Critères de jugement : contrôle glycémique, qualité de vie, satisfaction. Résultats : 22 patients dans le groupe ASG et 19 dans le groupe contrôle. À la fin de l'étude, l'HbA1c est similaire dans les deux groupes. Les échelles de qualité de vie ne différaient pas. Dans le groupe avec ASG l'autoperception de la bonne santé s'était détériorée (p < 0,001).	Niveau 2 Les auteurs concluent que la réalisation de l'ASG seule (sans éducation ou ajustement thérapeutique) ne modifie pas l'équilibre glycémique. Étude de faible effectif. Les auteurs retrouvent que la réalisation d'une autosurveillance sans programme éducatif et sans ajustement thérapeutique n'a pas d'effet sur l'HbA1c. En effet, l'ASG n'est qu'un instrument de mesure. Il n'est donc pas étonnant de constater l'absence d'efficacité

Auteur, année, référence, pays	Type d'études	Population*	Intervention	Critères de jugement Résultats	Commentaires
			médecin habituel, sans changement thérapeutique si l'HbA1c reste inférieure à 8,5 %.		d'une mesure si celle-ci n'est pas accompagnée d'un ajustement thérapeutique.
Duran <i>et al.</i> , 2010 (297) Espagne	Essais contrôlé randomisé, ajusté après randomisation sur l'âge, le BMI et l'HbA1c.	DT2 nouvellement diagnostiqués et présentant une HbA1c < à 8 % Les patients sont tous sous metformine 850 : ½ cp x 2/j.	Groupe interventionnel : règles hygiéno-diététique, et l'ASG (6 glycémies/j tous les 3 j) est un outil d'éducation afin de renforcer les règles hygiéno-diététiques et un outil thérapeutique pour adapter les traitements. Groupe contrôle : absence d'ASG et ajustement thérapeutique effectué sur l'HbA1c. Suivi d'1 an.	Critères de jugement : HbA1c, BMI, modifications diététiques, d'activités physiques et de traitement. Résultats : 99 patients et 130 inclus dans le groupe ASG dont 99 sont analysés (car 29 ont fait un programme supplémentaire d'exercice et 2 perdus de vue), et 65 dans le groupe contrôle avec 3 perdus de vue. Dans le groupe interventionnel l'HbA1c et le poids ont diminué (HbA1c de 6,6 % à 6,1 %, p < 0,05 et BMI de 29,6 à 27,9 kg/m <sup>2</sup> , p < 0,01), pas dans le groupe contrôle. De fait l'HbA1c et le BMI étaient plus bas dans le groupe interventionnel comparativement au contrôle (p < 0,01). Dans le groupe interventionnel, plus de patients ont présentés une rémission que dans le groupe contrôle (39 % vs 5 %, p < 0,001). Dans le groupe interventionnel, l'activité physique avait plus augmentée, et les modifications diététiques étaient plus marquées. Les modifications thérapeutiques étaient plus précoces (p < 0,002) et plus fréquentes (p < 0,001) dans le groupe interventionnel.	Niveau 3 Les auteurs concluent que l'ASG permet au patient de mieux adhérer aux règles hygiéno-diététiques, et au médecin d'optimiser la prise en charge thérapeutique. Étude de faible effectif, les protocoles d'intensification thérapeutique diffèrent selon les 2 groupes.

### 3 Conclusion

L'impact de l'ASG sur le contrôle du diabète est positif, mais faible chez les personnes diabétiques de type 2 sous antidiabétiques oraux.

L'impact de l'ASG sur le contrôle glycémique est plus marqué s'il est accompagné par un programme d'éducation thérapeutique, permettant aux patients d'adapter leurs règles hygiéno-diététiques, et aux professionnels de santé d'ajuster les traitement.

Concernant les patients traités par insuline, le bénéfice est légèrement supérieur, mais établi sur peu d'études.

### 4 Analyse de la littérature économique et de qualité de vie, relative à l'autosurveillance glycémique associée aux traitements médicamenteux de l'hyperglycémie du diabète de type 2

Les études retenues portent sur l'analyse économique et sur la qualité de vie associée à l'autosurveillance glycémique (ASG) pour les patients sous traitement médicamenteux de l'hyperglycémie du diabète de type 2, hors insuline ; les études évaluant l'ASG en association à un traitement par insuline ont été exclues.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée au Royaume-Uni (287). Compte tenu de la très bonne qualité méthodologique de cette revue, ses résultats relatifs à la littérature économique sont présentés dans ce rapport, et seules les études originales postérieures à cette revue ont été analysées.

#### 4.1 Synthèse du rapport d'évaluation

La revue systématique (287) a porté sur les études de coût, les études d'efficience et les études de qualité de vie publiées sous forme d'articles ou d'abstracts à la date de réalisation de la revue. Tous les résultats ont été transposés en GBP<sub>2008</sub>.

Selon cette revue, les études publiées présentaient trois principales limites :

- un manque de clarté quant aux durées de traitement envisagées et à l'évolution du traitement au cours du temps ;
- un manque de précision sur la persistance de l'effet de l'ASG sur le niveau d'HbA1c ;
- à l'exception d'une étude, la non-prise en compte d'une moindre qualité de vie due à l'ASG.

Selon les auteurs, le coût de l'ASG pour les diabétiques de type 2 en Angleterre serait d'environ 38 millions GBP par an, dont environ 17 millions pourraient être évités par un meilleur respect des recommandations, et autant en appliquant les résultats de l'étude DiGEM dans le groupe de patients sous sulfamides seuls.

Le coût annuel par patient de l'ASG variait selon les études, d'environ GBP 10 par an pour un usager occasionnel sous mesures hygiéno-diététiques seules à environ GBP 259 par an.

Plusieurs études ont conclu que l'ASG pouvait générer des économies supérieures au coût du test (GBP 222 vs GBP 39 par patient et par an pour une étude, ou une économie générée de GBP 222 par patient et par an selon une autre étude).

Cependant, la plupart de ces études n'ont pas intégré l'effet négatif de l'ASG sur la qualité de vie, tel que rapporté par l'étude DiGEM et une autre étude réalisée en Italie.

Les études d'efficience variaient selon leurs hypothèses, les études financées par l'industrie étant plus optimistes sur les gains en termes d'HbA1c et aboutissant à des ratios coût-efficacité inférieurs. Selon les auteurs du rapport, la meilleure analyse au jour de l'évaluation

était celle de Farmer *et al.* (299) (financée par le UK Health Technology Assessment Program) qui, après avoir pris en considération tous les coûts, les gains et les désutilités, a conclu que l'ASG n'était pas coût-efficace.

## 4.2 Données nouvelles

### 4.2.1 Études de coût

Trois études ont été identifiées, au Canada (300), en Espagne (301) et en République tchèque (302).

Gomes *et al.* ont analysé les données de remboursement de soins en Ontario entre janvier 1997 et décembre 2008, afin de définir les pratiques d'ASG et l'effet potentiel de différents scénarios chez les diabétiques de 65 ans et plus, en fonction de leur traitement antidiabétique (300). Quatre groupes de patients ont été définis : traitement par insuline, par ADO susceptibles d'induire une hypoglycémie – repaglinide, sulfamide –, par ADO non susceptibles d'induire une hypoglycémie – metformine, thiazolidinedione, acarbose –, sans traitement médicamenteux. Les auteurs ont estimé l'impact d'une limitation du nombre de tests utilisés en fonction des groupes, selon 5 scénarios, établis à partir des pratiques et de recommandations existantes : dans tous les cas, le nombre de tests n'était pas limité pour les patients sous insuline ; la consommation de tests pour le groupe sous ADO susceptibles d'entraîner une hypoglycémie variait de zéro à une consommation non plafonnée ; la consommation de tests pour les groupes sous ADO, non susceptibles d'entraîner une hypoglycémie ou sans traitement médicamenteux, variait de zéro à 400 tests par an. Selon les auteurs, un changement de comportement à faible niveau de risque (c'est-à-dire en maintenant la consommation actuelle pour les patients sous insuline et sous ADO susceptibles d'entraîner une hypoglycémie) pourrait générer une économie de 8 % à 63 % du coût total des bandelettes en fonction des pratiques dans les autres groupes. Cette étude a été financée par l'Ontario Drug Policy Research Network.

Deux études, réalisées en Espagne (301) et en République tchèque (302), financées par Roche Diagnostics ont eu pour objectif de calculer le coût des complications du diabète à 5 ans pour l'Assurance maladie obligatoire en fonction des pratiques d'ASG des patients ; les études sont fondées sur les données cliniques de l'étude ROSSO réalisée en Allemagne (étude longitudinale rétrospective 2003-2004, n = 3 268) et des données de prévalence, de pratiques en Espagne et en République tchèque. Un appariement entre utilisateurs et non utilisateurs a été réalisé selon l'âge, le sexe, la consommation de tabac et la glycémie à jeun au diagnostic, aboutissant à deux groupes de 813 patients. Les coûts sont ceux des systèmes de santé espagnol et tchèque, en € 2008 et en CZK<sub>2008</sub>, respectivement. Selon les auteurs, le surcoût de l'ASG serait largement compensé par les économies réalisées par la prévention des complications.

En Espagne, le coût total annuel par patient sous antidiabétiques oraux serait de 1 934 € pour les utilisateurs d'ASG et de 1 982 € pour les non-utilisateurs ; le développement de l'ASG permettrait une économie de 53 millions d'euros par an au système d'Assurance maladie.

En République tchèque, le coût total annuel par patient sous antidiabétiques oraux serait de 16 476 CZK pour les utilisateurs d'ASG et de 19 440 CZK pour les non-utilisateurs ; le développement de l'ASG permettrait une économie de 488 millions CZK par an au système d'Assurance maladie.

Néanmoins, selon l'analyse par Clar *et al.* (287) d'une étude similaire, la méthodologie de l'étude ROSSO ne permettrait pas d'imputer tout le bénéfice de l'intervention à la réalisation d'une ASG, d'autres facteurs de confusion pourraient expliquer la différence de résultat sur les complications entre les deux groupes. De plus, les pratiques de soins en Allemagne pourraient ne pas être transposables dans les contextes espagnol et tchèque.



### 4.2.2 Qualité de vie

L'étude ZODIAC-17 a eu pour objectif principal d'évaluer l'effet de l'ASG sur le niveau d'HbA1c et, en objectif secondaire, la qualité de vie et la satisfaction vis-à-vis du traitement de patients diabétiques de type 2 sous antidiabétiques oraux aux Pays-Bas (295). Les patients étaient âgés de 18 à 70 ans, sous mono ou bithérapie sans insuline et une HbA1c comprise entre 7 et 8,5 %, et ne pratiquaient pas d'ASG depuis au moins 6 mois. Pendant 1 an, les patients du groupe ASG (n = 22) devaient réaliser une ASG 4 fois par jour, deux fois dans la semaine ; une hypoglycémie devait être traitée, et une hyperglycémie devait conduire à contacter un responsable de l'étude. Les patients dans le groupe contrôle (n = 19) avaient pour seule consigne de ne pas utiliser d'appareil d'auto-mesure de la glycémie. Pendant la durée de l'étude, les patients continuaient à être traités selon les recommandations en vigueur. L'HbA1c et d'autres paramètres ont été enregistrés tous les trois mois. Les questionnaires de qualité de vie (SF-36, WHO-5, DTSQ et type 2 DSC-r) ont été passés à l'inclusion, à 6 mois et à 12 mois. L'étude n'a pas pu inclure le nombre de patients prévu, et a échoué à mesurer une différence d'effet significative entre les deux groupes. Les groupes comparés différaient sur l'IMC moyen et l'ancienneté du diabète. Les différences entre les deux groupes en matière de qualité de vie n'étaient pas significatives en fin d'étude. L'étude a été financée par la Medical Research Foundation et Roche Diagnostics.

Une étude, réalisée en Italie, a évalué la qualité de vie et la satisfaction liée au traitement chez des diabétiques de type 2 vus en consultation ambulatoire en fonction de différents paramètres (303). De nombreuses données démographiques, médicales d'ordre général ou en lien avec le diabète ont été recueillies, et des questionnaires de qualité de vie et de satisfaction ont été passés (SF-36, WHO-Well Being Questionnaire, WHO-DTSQ). Une analyse statistique multivariée a été réalisée pour déterminer les facteurs associés au niveau de qualité de vie et de satisfaction. Selon l'analyse, après contrôle des principaux facteurs de confusion, l'ASG n'était pas associée à une modification de la qualité de vie<sup>53</sup>. En revanche, la satisfaction vis-à-vis du traitement était augmentée lorsque l'ASG était réalisée (respectivement  $\beta = 1,71$ ,  $p < 0,001$  et  $\beta = 1,73$ ,  $p < 0,001$  sans et avec prise en considération de la fréquence perçue des hypoglycémies). Cependant, les résultats ne sont pas dissociés selon que les patients étaient sous antidiabétiques oraux et/ou insuline. L'étude a été financée par Novo Nordisk.

### 4.2.3 Efficience

Les principales caractéristiques des quatre études d'efficience originales sont présentées dans le tableau 17.

Trois des quatre études originales ont été réalisées, en modélisant les données issues de l'étude de 2006 de Karter *et al.* dans le modèle IMS-Diabetes CORE Model, chez des patients naïfs d'ASG en Suisse (304), en France, Allemagne, Italie et Espagne (305) et chez des patients sous ASG aux États-Unis (306), reprenant le protocole d'une modélisation menée chez des patients naïfs d'ASG aux États-Unis (307) et analysée par Clar *et al.* (287). Selon ces trois études, financées par LifeScan (305,306) et la société suisse de diabétologie (304), l'ASG était toujours coût-efficace à l'horizon temporel choisi (30 ou 40 ans), avec des ratios coût-efficacité inférieurs à 15 000 €/QALY, pour les patients naïfs d'ASG et avec une HbA1c initiale à 8,6 % (304,305) ; le ratio coût-efficacité était nettement plus élevé pour des patients déjà sous ASG et avec un niveau d'HbA1c moins élevé (7,6 %) (306). Compte tenu de la méthode utilisée (même modélisation, avec les mêmes données d'origine), l'analyse de Clar *et al.* (287) du modèle initial peut être reprise, selon laquelle les résultats de la modélisation devraient être interprétés avec précaution, car ils reposent sur des données cliniques observationnelles, avec l'hypothèse d'un maintien de l'effet de l'ASG

<sup>53</sup> Les principaux facteurs associés étaient les complications macrovasculaires, l'existence d'une insuffisance cardiaque congestive, le niveau d'éducation, et le type de traitement (ADO vs insuline).



sur l'HbA1c tout au long de la vie et sans prise en compte de la désutilité associée à l'ASG. Par ailleurs, les auteurs attiraient l'attention sur le niveau initial de l'HbA1c, relativement élevé dans l'étude de Karter et al. pour les patients naïfs d'ASG (HbA1c à 8,6 %).

La quatrième étude d'efficience a été réalisée dans le contexte canadien, en intégrant les données issues d'une méta-analyse dans le modèle UKPDS Outcomes Model (308), avec un financement du CADTH. La mise en place de l'ASG présentait un coût par QALY de plus de 100 000 Can \$, avec un coût très supérieur pour les patients sous mesures hygiéno-diététiques seules par rapport aux patients sous ADO.

Ces nouvelles études modifient peu les conclusions auxquelles étaient parvenus Clar *et al.* Elles confirment un intérêt plus grand de l'ASG pour les patients ayant un niveau d'HbA1c plus élevé, et dans les cas où l'ASG conduit à modifier le traitement. La seule étude réalisée en contexte français n'est pas d'une qualité méthodologique suffisante pour estimer précisément l'efficience de l'ASG en France.

Tableau 17. Caractéristiques des études économiques (de type coût-efficacité) retenues dans le document pour évaluer l'autosurveillance glycémique (ASG) associée aux traitements médicamenteux de l'hyperglycémie du diabète de type 2

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective/Sour ce des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles*	Biais/Commentaires
Pollock <i>et al.</i> , 2010 (304)	Modélisation (CORE Diabetes Model) des données d'une étude sur l'ASG (Kaiser Permanente, n 16 091, suivi 4 ans, Karter 2006). DT2, sous ADO, 62,8 ans, HbA1c 8,6 %, 12 ans d'ancienneté de diabète, naïfs d'ASG. Suisse.	Pas d'ASG vs ASG : 0,5-1 fois/j vs 1,5-2 fois/j vs 2,5-3 fois/j. Horizon temporel à 30 ans.	Coût/QALY	Perspective du payeur. Coût médical direct. Coûts unitaires suisses. CHF 2006. Utilités issues d'UKPDS. Actualisation des coûts et des résultats à 3 %/an.	L'ASG génère des QALY et des coûts supplémentaires par rapport à l'absence d'ASG : 1 fois/j : 9 177 CHF/QALY 2 fois/j : 12 928CHF/QALY 3 fois/j : 17 342CHF/QALY. Les gains en QALY sont essentiellement liés à une moindre incidence des complications.	Analyse de sensibilité sur <b>l'effet de l'ASG sur l'HbA1c et sur sa persistance</b> , sur l' <b>horizon temporel</b> , sur l'actualisation, sur le profil des patients et pratique de l'ASG.	Selon les auteurs, l'ASG n'est pas efficace en tant que telle, mais car elle permet l'ajustement du traitement. <b>Pas de prise en compte de l'effet de la pratique de l'ASG sur la qualité de vie.</b> Financement Schweizerische Diabetes Gesellschaft.
Tunis <i>et al.</i> , 2010 (305)	Modélisation (IMS-CORE Diabetes Model). DT2 traités par ADO, 62,8 ans, HbA1c 8,6 % (Karter 2006). France. Allemagne. Italie. Espagne.	Pas d'ASG vs ASG : 0,5-1 fois/j vs 1,5-2 fois/j vs 2,5-3 fois/j. Horizon temporel à 40 ans.	Coûts/année de vie gagnée et coût/QALY.	Perspective du payeur. Coût médical direct dans chaque pays. € <sub>2007</sub> . Actualisation des coûts et des résultats à 3 %/an (sauf Espagne : 6 %/an). Utilités issues d'UKPDS.	L'ASG génère des QALY et des coûts supplémentaires par rapport à l'absence d'ASG. Ratio C/E en France (vs pas d'ASG) : 1 fois/j : 12 114 €/QALY 2 fois/j : 6 282 €/QALY 3 fois/j : 7 958 €/QALY. Les ratios sont compris entre 1 500 et 15 000 €/QALY selon les pays et les stratégies.	Analyse de sensibilité sur le taux d'actualisation, <b>l'horizon temporel</b> , désutilité associée à l'ASG (étude DiGEM).	Maintien de l'effet de l'ASG sur l'HbA1c pendant 40 ans. Pas de randomisation dans l'étude clinique. Financement LifeScan.

Publication	Méthodologie Population Pays	Stratégies comparées Horizon temporel	Critères d'évaluation	Perspective/Sour ce des coûts utilisés	Résultats	Facteurs sensibles*	Biais/Commentaires
Tunis et Minshall, 2010 (306)	Modélisation (IMS- CORE Diabetes Model). DT2 traités par ADO, 60,5 ans, HbA1c 7,6 %, 12 ans d'ancienneté du diabète (Karter 2006), avec expérience d'ASG. États-Unis	Pas d'ASG vs ASG : 1 fois/j vs 2 fois/j vs 3 fois/j. Horizon temporel à 40 ans.	Coût/QALY.	Perspective du financier aux États-Unis. Coût médical direct. Coûts issus de publications. US\$ <sub>2006</sub> . Utilités issues d'UKPDS et de publications. Actualisation à 3 % des coûts et des résultats.	L'ASG génère des QALY et des coûts supplémentaires par rapport à l'absence d'ASG. Ratio C/E (vs pas d'ASG) : 1 fois/j : 26 208 \$/QALY 2 fois/j : 18 572 \$/QALY 3 fois/j : 25 436 \$/QALY.	Analyse de sensibilité sur le taux d'actualisation et l' <b>horizon temporel</b> . L'ASG 1 fois/j est dominée à 5 ans et dépasse 100 000 \$ /QALY 2 et 3 fois/j.	Coût du lecteur d'auto- mesure non inclus. <b>Pas de prise en compte de l'effet de la pratique de l'ASG sur la qualité de vie.</b> Maintien de l'effet de l'ASG sur l'HbA1c pendant 40 ans. Financement LifeScan.
Cameron <i>et al.</i> , 2010 (308)	Modélisation (UKPDS Outcomes Model) de données d'une méta-analyse (CADTH, 2009). Patients sans antécédent de complication.	ASG (1,29 fois/j) vs pas d'ASG. Horizon temporel à fin de vie (maximum 40 ans).	Coût/QALY.	Perspective du ministère de la Santé canadien. Coût médical direct (hors appareil de mesure et lancettes, souvent offerts par l'industriel et non remboursés). Can\$ <sub>2008</sub> . Coûts et résultats actualisés à 5 %/an. Scores EQ-5D issus d'une publication américaine.	L'ASG a un effet modeste sur l'HbA1c, mais ni sur la qualité de vie, ni sur les complications, ni sur la mortalité. ASG vs pas d'ASG : 113 643 \$/QALY. Pour les patients sous seules mesures hygiéno-diététiques : 292 144 \$/QALY. Pour les patients sous ADO : 91 724 \$/QALY.	Analyses de sensibilité uni et multivariées sur la prise en compte des patients sous mesures hygiéno- diététiques seules, sur le <b>coût des bandelettes, la fréquence de l'ASG</b> , l'HbA1C initiale, les caractéristiques des patients et l'utilité associée à l'hypoglycémie.	Pas de prise en compte des stades modérés de complications, et de la qualité de vie associée aux hypoglycémies. Financement CADTH.

ADO : antidiabétiques oraux ; ASG : autosurveillance glycémique ; DT2 : diabétique de type 2 ; j : jour, MG : médecin généraliste ;

\* Les facteurs sensibles dans l'analyse sont présentés en gras.

## 5 Avis du groupe de travail

On peut extrapoler des données de la littérature concernant le bénéfice de l’ASG pour des sous-groupes de patients présentant un risque accru d’hypoglycémie ou des conséquences de celle-ci, ou ceux, aidés par des professionnels, changent leurs habitudes de vie ou leur traitement en fonction de leurs résultats glycémiques.

L’intérêt de l’ASG repose sur 4 axes essentiels : l’éducation thérapeutique (ex. : le patient identifie les éléments ayant un impact sur ses résultats glycémiques), les données glycémiques mesurées (ex. : intérêt si HbA1c non interprétable), la motivation (ex. : le patient observe ses résultats se détériorer, et corrige en augmentant son activité physique) et le contact avec les acteurs de soins (ex. : le médecin constate une hyperglycémie isolée au réveil et renforce de façon ciblée le traitement).

## 6 Recommandations

### Recommandation 39

AE	L’autosurveillance glycémique (ASG) doit s’inscrire dans une démarche d’éducation du patient. Lors de la prescription d’un dispositif d’ASG, il est indispensable d’expliquer au patient et d’organiser avec lui cette autosurveillance, de définir les moments, la fréquence, les objectifs et les décisions à prendre en fonction des résultats. Les résultats recueillis serviront de support de discussion entre le patient et l’équipe soignante.
----	---

### Recommandation 40

B	L’ASG est recommandée chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline, afin d’adapter les doses d’insuline et de prévenir les hypoglycémies.
---	---

### Recommandation 41

AE	L’ASG est recommandée pour les patientes enceintes ou envisageant de l’être.
----	--

### Recommandation 42

AE	L’ASG peut être utile chez les patients diabétiques de type 2 traités par sulfamides ou glinides afin de prévenir et de détecter d’éventuelles hypoglycémies.
----	---

### Recommandation 43

AE	L’ASG peut être utile : <ul style="list-style-type: none"><li>• pour évaluer l’effet de modifications du style de vie ou des traitements ;</li><li>• en cas de risque de déséquilibre aigu (infections, corticothérapie, interruption de traitement antidiabétique, etc.) ;</li><li>• pour les patients avec un taux d’HbA1c &gt; 8% dans le cadre d’un ajustement thérapeutique dont le passage à l’insuline ;</li><li>• pour les patients dont l’HbA1c n’est pas interprétable (hémolyse, etc.).</li></ul>
----	--

Recommandation 44

<b>AE</b>	L'ASG n'est recommandée que si les résultats sont susceptibles d'entraîner une modification des mesures hygiéno-diététiques et/ou du traitement médicamenteux.
-----------	--

Recommandation 45

<b>B</b>	La réalisation systématique de l'ASG, chez les patients sous antidiabétiques ne provoquant pas d'hypoglycémie, n'est pas recommandée.
----------	---



Tableau 18. Recommandations pour la pratique clinique

Auteur, année, référence, pays	Titre	Population cible	Recherche systématique de la littérature	Niveaux de preuve	Groupe d'experts pluridisciplinaire	Relecture (R) – Validation externe (V)
National Institute for Clinical Excellence, 2008, (1)	Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. This is an update of NICE clinical guidelines E, F, G and H	Patients ayant un diabète de type 2	Oui	Oui	Oui	Oui
National Institute for Clinical Excellence, 2009, (2)	Type 2 diabetes: newer agents Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes This short clinical guideline partially updates NICE clinical guideline 66. The recommendations have been combined with unchanged recommendations from CG66 in NICE clinical guideline 87	Patients ayant un diabète de type 2	Oui	Oui	Oui	Oui
Scottish intercollegiate guidelines network, 2010, (3)	Management of diabetes. A national clinical guidelines	Patients ayant un diabète (de type 1 ou 2)	Oui	Oui	Oui	Oui

## Annexe 1. Méthode de travail

### ► Méthode « Recommandations pour la pratique clinique »

Les recommandations de bonne pratique sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ».

La méthode Recommandations pour la pratique clinique (RPC) est la méthode préférentielle à la Haute Autorité de Santé (HAS) pour élaborer des recommandations de bonnes pratiques. Il s'agit d'une méthode rigoureuse qui repose sur :

- la participation des professionnels et représentants des patients et usagers concernés par le thème de la RBP ;
- la transparence vis-à-vis de l'analyse critique de la littérature, de l'essentiel des débats et des décisions prises par les membres du groupe de travail, des avis formalisés des membres du groupe de lecture, de l'ensemble des participants aux différents groupes ;
- l'indépendance d'élaboration des recommandations, de part : le statut de la HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, l'indépendance des groupes impliqués (groupe de travail, groupe de lecture), et l'indépendance financière ;
- la gestion des intérêts déclarés par les experts du groupe de travail.

### Choix du thème de travail

La HAS prend l'initiative de l'élaboration de la RBP (auto-saisine) ou répond à la demande d'un autre organisme, tel que :

- un conseil national professionnel de spécialité, le Collège de la médecine générale, un collège de bonne pratique, une société savante ou toute autre organisation de professionnels de santé ;
- une institution, une agence sanitaire ou un organisme de santé publique ;
- un organisme d'assurance maladie ;
- une association représentant des usagers du système de santé.

Après inscription du thème de la recommandation au programme de la HAS, une phase de cadrage préalable à l'élaboration de toutes RBP est mise en œuvre (cf. guide « Note de cadrage »). Elle a pour but, en concertation avec le demandeur, les professionnels et les usagers concernés, de choisir la méthode d'élaboration de la RBP (RPC), et d'en délimiter le thème. Cette phase de cadrage permet en particulier de préciser l'objectif des recommandations et les bénéfices attendus en termes de qualité et de sécurité des soins, les questions à traiter, les professionnels et les usagers concernés par la recommandation.

### Coordination du projet

Le déroulement d'une RBP, du cadrage à la diffusion des recommandations, est sous la responsabilité d'un chef de projet de la HAS chargé :

- de veiller au respect de la méthode et à la qualité de la synthèse des données de la littérature ;
- d'assurer la coordination et d'organiser la logistique du projet.

Le chef de projet veille en particulier à ce que :

- la composition des groupes soit conforme à celle définie dans la note de cadrage ;
- l'ensemble des membres désignés permette d'assurer la diversité et un équilibre entre les principales professions mettant en œuvre les interventions considérées, les différents courants d'opinion, les modes d'exercice, les lieux d'exercice.

Le chef de projet participe à l'ensemble des réunions.

Pour chaque thème retenu, la méthode de travail comprend les étapes suivantes.

### **Groupe de travail**

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par la HAS. Il comprend de façon optimale 15 à 20 membres :

- des professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses ;
- des représentants d'associations de patients et d'usagers ;
- et, si besoin, d'autres professionnels concernés et des représentants d'agences publiques.

Un président est désigné par la HAS pour coordonner le travail du groupe, en collaboration avec le chef de projet de la HAS. Un chargé de projet est également désigné par la HAS pour identifier, sélectionner, analyser la littérature, et en rédiger une synthèse critique sous la forme d'un argumentaire scientifique ; il aide également à la rédaction des recommandations.

La rédaction de l'argumentaire scientifique repose sur l'analyse critique et la synthèse de la littérature et sur les avis complémentaires du groupe de travail.

La recherche documentaire est systématique, hiérarchisée et structurée. Le chef de projet, le président du groupe de travail et le ou les chargés de projet participent à l'élaboration de la stratégie de recherche documentaire, réalisée par un documentaliste. Elle est effectuée sur une période adaptée au thème, et mise à jour jusqu'à la publication des RBP.

Une sélection bibliographique des références selon les critères de sélection définis est effectuée par le chargé de projet, le chef de projet et le président du groupe de travail en amont de la première réunion du groupe de pilotage.

Chaque article retenu est analysé selon les principes de la lecture critique de la littérature, en s'attachant d'abord à évaluer la méthode d'étude employée, puis les résultats. L'analyse de la littérature précise le niveau de preuve des études.

### **Rédaction de la version initiale des recommandations**

Les membres du groupe de travail se réunissent deux fois, voire plus si nécessaire, pour élaborer à partir de l'argumentaire scientifique et des propositions de recommandations rédigés par le ou les chargés de projet, la version initiale des recommandations qui sera soumise au groupe de lecture.

### **Groupe de lecture**

De même composition qualitative que le groupe de travail, il comprend 30 à 50 professionnels, représentants de patients et d'usagers du système de santé élargis aux représentants des spécialités médicales, professions ou de la société civile non présents dans le groupe de travail. Il est consulté par voie électronique (utilisation de l'outil informatique GRaAL disponible sur le site de la HAS), et donne un avis formalisé (cotations et commentaires) sur le fond et la forme de la version initiale des recommandations, en particulier sur son applicabilité, son applicabilité et sa lisibilité. Les membres du groupe de lecture peuvent donner aussi leur avis sur tout ou partie de l'argumentaire scientifique.

### **Version finale des recommandations**

Les cotations et commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail, qui modifie si besoin l'argumentaire, et rédige la version finale des recommandations et leur(s) fiche(s) de synthèse, au cours d'une réunion de travail.

### **Validation par le Collège de la HAS**

La RBP est soumise à la Commission des recommandations de bonne pratique et, ici, à la Commission d'évaluation économique et en santé publique, pour avis, et au Collège de la HAS pour validation. Ce dernier autorise par sa validation leur diffusion. À la demande du Collège de la HAS, les documents peuvent être amendés. Les participants en sont alors informés.

### **Diffusion**

Au terme du processus, la HAS met en ligne sur son site ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)) la ou les fiches de synthèse, les recommandations et l'argumentaire scientifique.

Pour en savoir plus sur la méthode d'élaboration des recommandations pour la pratique, se référer au guide diffusé en janvier 2011 : « Élaboration de recommandations de bonne pratique : Méthode Recommandations pour la pratique clinique ». Ce guide est téléchargeable sur le site internet de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

## Annexe 2. Gestion des conflits d'intérêts et modalités de composition du groupe de travail

### Modalités de composition du groupe de travail

La constitution du groupe de travail a été effectuée selon la méthode présentée dans le guide méthodologie de la méthode RPC (309).

Dans un premier temps :

- sollicitation des parties prenantes dans le domaine<sup>54</sup> (sociétés savantes, conseils nationaux professionnels de spécialité, collège de la médecine générale, associations d'usagers) en vue de recueillir des noms de professionnels et représentants d'usagers investis ;
- appel à candidature sur le site de la HAS durant le mois d'octobre 2010.

Dans un deuxième temps : sollicitation des différents experts pressentis pour accord de participation et recueil de leur déclaration d'intérêts (DI).

Au total, 49 experts ont été sollicités pour intégrer le GT, 34 experts ont renvoyé une DI. Sur les 34 DI reçues :

- les intérêts déclarés de 21 experts ont été considérés comme « non majeurs » au regard de la grille d'analyse des intérêts déclarés figurant dans le *Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts*. Les comités *ad hoc* de la HAS ont jugé ces intérêts compatibles avec la participation des experts au groupe de travail de cette recommandation de bonne pratique ;
- en revanche, les DI de 11 experts ont mis en évidence des conflits d'intérêt majeurs en relation avec le thème, ils n'ont donc pas pu être intégrés au groupe de travail ;
- deux DI n'ont pas été présentées aux comités *ad hoc* de la HAS, car elles présentaient de nombreux liens d'intérêts dont certains étaient considérés comme majeurs avec le thème selon la grille d'analyse des intérêts déclarés.

### Gestion des conflits d'intérêts

Les participants aux différentes réunions ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du *Guide des déclarations d'intérêts et de gestions des conflits d'intérêts* (310), et prises en compte en vue d'éviter les conflits d'intérêts. Certains experts du GT ont actualisé leur DI en cours de projet ; celles-ci ont été examinées par les comités *ad hoc* de la HAS.

En raison de la déclaration de nouveaux intérêts, considérés comme majeurs selon la grille d'analyse des intérêts déclarés de la HAS, deux experts n'ont pu participer à la fin des travaux du GT, et ont été remplacés par des experts de même compétence pour la suite du projet.

---

<sup>54</sup> Pour plus de détail sur les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers sollicités, se reporter à la liste des participants.



## Annexe 3. Recherche documentaire

### Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le Comité d'organisation et a été limitée aux publications en langue anglaise et française.

Elle a porté sur la période de décembre 2008 à septembre 2011.  
En complément, une veille a été réalisée jusqu'à mai 2012.

Les sources suivantes ont été interrogées :

- pour la littérature internationale : les bases de données Medline, Embase, NHS-EED et Cinahl ;
- pour la littérature francophone : la base de données Pascal et la Banque de Données en Santé Publique ;
- la Cochrane Library ;
- les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.

Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

### Résultats

Nombre références identifiées : 3 567  
Nombres de références analysées : 1 304  
Nombre de références retenues : 312

### Critères de sélection des articles

Chapitre facultatif en cas de particularité concernant la sélection effectuée pour l'analyse critique de la littérature.

### Bases de données bibliographiques

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau 19 présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline, Embase et Cinahl. Dans ce tableau, mis à jour en septembre 2011, des références doublons peuvent être présentes entre les différents thèmes et/ou types d'études.

Tableau 19. Stratégie de recherche dans les bases de données Medline, Embase et Cinahl

Type d'étude/sujet Termes utilisés		Période	Nombre de référé nces
Analogue du Glucagon Like Peptide-1 (exénatide, liraglutide)			
– Recommandations		12/2008 – 09/201	M/E : 44
Étape 1	Glucagon-Like-Peptide-1/de OR (Glucagon-Like-Peptide-1 OR GLP-1)/ti,ab OR (exenatide OR liraglutide)/ti,ab,nom de molécule		
ET			
Étape 2	(Non-Insulin-Dependent-Diabetes-Mellitus OR "Diabetes Mellitus, Non-		

ET	Insulin-Dependent" OR Diabetes-Mellitus-Type-2)/de OR (type-2 AND diabetes)/ti,ab		
Étape 3	(guideline OR practice-guideline OR consensus-development-conference OR consensus-development-conference-nih)/Type de publication OR (Health-Planning-Guidelines OR Practice-Guideline OR Consensus-Development)/der OR (guideline* OR recommendation* OR guidance* OR policy-statement OR position-paper)/ti OR (consensus conference* OR consensus statement*)/ti,ab		
– Méta-analyses et revues systématiques		12/2008 09/2011	M/E : 22
Étape 1 ET Étape 2			
ET			
Étape 4	(Meta-Analysis OR Systematic-Review)/der OR meta-analysis/Type de publication OR (meta-analys* OR metaanalys*)/ti OR (systematic-review* OR systematic-overview* OR systematic-literature-review*)/ti,ab OR cochrane-database-syst-rev/Source		
– Essais contrôlés randomisés		12/2008 09/2011	M/E : 152
Étape 1 ET Étape 2			
ET			
Étape 5	(Randomization OR Single-Blind-Procedure OR Double-Blind-Procedure OR Crossover-Procedure OR Randomized-Controlled-Trial OR Double-Blind-Method OR Single-Blind-Method OR Random-Allocation OR Cross-Over-Studies)/de OR randomized-controlled-trial/Type de publication OR random*/ti		
– Effets secondaires		12/2008 09/2011	M/E : 287
(Étape 1 ET Étape 2			
ET			
Étape 6)	(risk OR safety OR adverse OR harm OR pharmacovigilance OR side-effect* OR precaution* OR warning* OR contraindication* OR contra-indication*)/ti,ab		
OU			
Étape 7	(Glucagon-Like-Peptide-1/adverse effects OR Exendin-4/adverse effects OR Liraglutide/adverse effects)/de		
– Acceptabilité		12/2008 09/2011	M : 43
(Étape 1 ET Étape 2			
ET			
Étape 8)	(acceptability OR acceptance OR participation OR preference* OR choice* OR attitude* OR adhesion OR complian* OR cooper*)/ti,ab OR view/ti OR (patient participation OR consumer satisfaction OR patient acceptance of health care OR attitude to health OR refusal to participate OR mandatory programs OR voluntary programs OR informed consent OR emotions OR choice behavior OR "Patient Satisfaction")/de		
– Aspects sociaux		12/2008 09/2011	M : 19
(Étape 1 ET Étape 2			
ET			
Étape 9)	(Social-disorder* OR social-impairment* OR social-group* OR social-interaction* OR social-contact* OR loneliness OR quality-of-life OR absenteeism OR productivity OR disability OR disable* OR eq5d OR eq-5d OR euro-qol OR euroqol OR sf-36 OR sf36 OR hrql OR hrqol OR well-being OR well-being OR qaly)/ti,ab OR qol/ti OR (social environment OR social change OR social behavior disorders OR social behavior OR interpersonal relations OR family relations OR socialization OR social adjustment OR social isolation OR loneliness OR quality of life OR quality-adjusted life years OR activities of daily living OR sickness impact profile OR employment OR absenteeism OR work capacity evaluation OR occupations OR job satisfaction OR disability evaluation OR disabled persons OR social support OR self-help groups OR self care OR "Health Status")/de		
– Aspects économiques – Modèles		12/2008 09/2011	M : 8
(Étape 1 ET Étape 2			
ET			
Étape 10)	model*/ti OR ("Markov Chains" OR "Models, Economic" OR "Models, Econometric" OR "Decision Trees" OR "Models, Theoretical" OR "Models, Statistical" OR "Economics, Hospital" OR "Economics, Pharmaceutical")/de		
– Aspects économiques		12/2008	M : 10

(Étape 1 ET Étape 2 ET Étape 11) (economic* OR "cost of illness" OR "burden of disease" OR cost-effectiveness OR pharmacoeconomic* OR pharmaco-economic*)/ti,ab OR budgets[mh] OR (cost* OR costs)/ti OR (costs and cost analysis OR economics, medical OR financing, government OR health care sector OR insurance, health OR social security)/de OU (Étape 1 ET "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de) OU (Étape 2 ET "Glucagon-Like Peptide 1/economics"/de)		09/2011	
Inhibiteur de la dipeptidylpeptidase-4			
– Recommandations		12/2008 09/2011	M/E : 40
Étape 2 ET Étape 3 ET Étape 12 (Dipeptidyl-Peptidase-Iv-Inhibitors OR Dipeptidyl-Peptidase-Iv-Inhibitor OR Saxagliptin OR Sitagliptin OR Vildagliptin)/de OR (dipeptidyl-peptidase-4-inhibitor* OR dipeptidyl-peptidase-IV-inhibitor* OR Dpp-iv-inhibitor* OR DPP-4-inhibitor* OR vildagliptin OR sitagliptin OR saxagliptin)/ti,ab,nom de molécule			
– Méta-analyses et revues systématiques		12/2008 09/2011	M/E : 29
Étape 2 ET Étape 4 ET Étape 12			
– Essais contrôlés randomisés		12/2008 09/2011	M/E : 136
Étape 2 ET Étape 5 ET Étape 12			
– Effets secondaires		12/2008 09/2011	M/E : 121
(Étape 2 ET Étape 6 ET Étape 12) OU Étape 13 (Dipeptidyl-Peptidase-Iv-Inhibitors/adverse effects OR Dipeptidyl-Peptidase-Iv-Inhibitor/adverse effects OR Saxagliptin/adverse effects OR Sitagliptin/adverse effects OR Vildagliptin/adverse effects)/de			
– Acceptabilité		12/2008 09/2011	M : 9
Étape 12 ET Étape 2 ET Étape 8			
– Aspects sociaux		12/2008 09/2011	M : 4
Étape 12 ET Étape 2 ET Étape 9			
– Aspects économiques – Modèles		12/2008 09/2011	M : 4
Étape 12 ET Étape 2 ET Étape 10			
– Aspects économiques		12/2008 09/2011	M : 2
(Étape 12 ET Étape 2 ET Étape 11) OU (Étape 12 ET "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de) OU (Étape 2 ET "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors/economics"/de)			
Analogues lents de l’insuline			
– Recommandations		12/2008 – 09/201	M/E : 24
Étape 2 ET Étape 3 ET Étape 14 (glargine or detemir)/ti,ab,nom de molécule OR ("Insulin, Long-Acting " OR glargine OR "insulin detemir")/de			
– Méta-analyses et revues systématiques		12/2008 09/2011	M/E : 24
Étape 2 ET Étape 4 ET Étape 14			
– Essais contrôlés randomisés		12/2008 09/2011	M/E : 111
Étape 2 ET Étape 5 ET Étape 14			
– Effets secondaires		12/2008 09/2011	M/E : 67
(Étape 2 ET Étape 6 ET Étape 14) OU Étape 15 (Insulin-Glargine/adverse effects OR Insulin-Detemir/adverse effects)/de			
– Acceptabilité		12/2008 09/2011	M : 20

Étape 14 ET Étape 2 ET Étape 8		
– Aspects sociaux	12/2008 09/2011	M : 18
Étape 14 ET Étape 2 ET Étape 9		
– Aspects économiques – Modèles	12/2008 09/2011	M : 1
Étape 14 ET Étape 2 ET Étape 10		
– Aspects économiques	12/2008 09/2011	M : 10
(Étape 14 ET Étape 2 ET Étape 11) OU (Étape 14 ET "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de) OU (Étape 2 ET "Insulin, Long-Acting/economics"/de)		
Thiazolidinediones		
– Recommandations	12/2008 – 09/201	M/E : 32
Étape 2 ET Étape 3 ET Étape 16	Thiazolidinediones/de OR 2-4-Thiazolidinedione-Derivative/de OR pioglitazone/ti,ab,nom de molécule OR Pioglitazone/de	
– Méta-analyses et revues systématiques	12/2008 09/2011	M/E : 42
Étape 2 ET Étape 4 ET Étape 16		
– Essais contrôlés randomisés	12/2008 09/2011	M/E : 192
Étape 2 ET Étape 5 ET Étape 16		
– Effets secondaires	12/2008 09/2011	M/E : 214
(Étape 2 ET Étape 6 ET Étape 16) OU Étape 17	(Thiazolidinediones/adverse effects OR 2-4-Thiazolidinedione-Derivative/adverse effects OR Pioglitazone/adverse effects)/de	
– Acceptabilité	12/2008 09/2011	M : 32
Étape 16 ET Étape 2 ET Étape 8		
– Aspects sociaux	12/2008 09/2011	M : 8
Étape 16 ET Étape 2 ET Étape 9		
– Aspects économiques – Modèles	12/2008 09/2011	M : 7
Étape 16 ET Étape 2 ET Étape 10		
– Aspects économiques	12/2008 09/2011	M : 9
(Étape 16 ET Étape 2 ET Étape 11) OU (Étape 16 ET "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de) OU (Étape 2 ET "Thiazolidinediones/economics"/de)		
Glinides		
– Recommandations	12/2008 – 09/201	M/E : 0
Étape 2 ET Étape 3 ET Étape 18	(Repaglinide OR Mitiglinide OR Nateglinide)/de OR (Repaglinide OR Mitiglinide OR Nateglinide OR glinid*)/ti,ab,nom de molécule	
– Méta-analyses et revues systématiques	12/2008 09/2011	M/E : 1
Étape 2 ET Étape 4 ET Étape 18		
– Essais contrôlés randomisés	12/2008 09/2011	M/E : 27
Étape 2 ET Étape 5 ET Étape 18		
– Effets secondaires	12/2008 09/2011	M/E : 14
(Étape 2 ET Étape 6 ET Étape 18) OU Étape 19	(Repaglinide OR Mitiglinide OR Nateglinide)/adverse effects/der OR (Piperidines/adverse effects/de AND (Repaglinide OR Mitiglinide OR Nateglinide)/Nom de molécule)	
– Acceptabilité	12/2008 09/2011	M : 5

Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2		
Étape 18 ET Étape 2 ET Étape 8		
– Aspects sociaux	12/2008 09/2011	M : 2
Étape 18 ET Étape 2 ET Étape 9		
– Aspects économiques – Modèles	12/2008 09/2011	M : 0
Étape 18 ET Étape 2 ET Étape 10		
– Aspects économiques	12/2008 09/2011	M : 0
(Étape 18 ET Étape 2 ET Étape 11) OU (Étape 18 ET "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de)		
Inhibiteurs des alpha-glucosidases		
– Recommandations	12/2008 – 09/201	M/E : 4
Étape 2 ET Étape 3 ET Étape 20 (Acarbose OR Miglitol OR "alpha-Glucosidases/antagonists and inhibitors" OR Alpha-Glucosidase-Inhibitor)/de OR (Acarbose OR Miglitol OR (Inhibitor* NEAR (Alpha ADJ Glucosidase*)))//ti,ab		
– Méta-analyses et revues systématiques	12/2008 09/2011	M/E : 0
Étape 2 ET Étape 4 ET Étape 20		
– Essais contrôlés randomisés	12/2008 09/2011	M/E : 22
Étape 2 ET Étape 5 ET Étape 20		
– Effets secondaires	12/2008 09/2011	M/E : 16
(Étape 2 ET Étape 6 ET Étape 20) OU Étape 21 (Acarbose OR Miglitol OR Alpha-Glucosidase-Inhibitor)/adverse effects/de OR (Miglitol/Nom de molécule AND 1-Deoxynojirimycin/adverse effects/de)		
– Acceptabilité	12/2008 09/2011	M : 0
Étape 20 ET Étape 2 ET Étape 8		
– Aspects sociaux	12/2008 09/2011	M : 1
Étape 20 ET Étape 2 ET Étape 9		
– Aspects économiques – Modèles	12/2008 09/2011	M : 1
Étape 20 ET Étape 2 ET Étape 10		
– Aspects économiques	12/2008 09/2011	M : 1
(Étape 20 ET Étape 2 ET Étape 11) OU (Étape 20 ET "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de) OU (Étape 2 ET "Acarbose/economics"/de)		
Sulfamides hypoglycémiants		
– Recommandations	12/2008 09/2011	M/E : 3
Étape 2 ET Étape 3 ET Étape 22 (Sulfonylurea-Compounds OR Carbutamide OR Chlorpropamide OR Glibenclamide OR Gliclazide OR Glimepiride OR Glipizide OR Tolbutamide OR Tolazamide OR Sulfonylurea-Derivative)/de OR (Carbutamide OR Chlorpropamide OR Glibenclamide OR Glyburide OR Gliclazide OR Glimepiride OR Glipizide OR Tolbutamide OR Tolazamide OR (hypoglycaemic NEAR sulfamide*) OR (hypoglycemic NEAR sulfamide*) OR (sulfonurea NEXT (derivative* OR compound*)))//ti,ab		
– Méta-analyses et revues systématiques	12/2008 09/2011	M/E : 3
Étape 2 ET Étape 4 ET Étape 22		
– Essais contrôlés randomisés	12/2008 09/2011	M/E : 52
Étape 2 ET Étape 5 ET Étape 22		
– Effets secondaires	12/2008 09/2011	M/E : 59
(Étape 2 ET Étape 6 ET Étape 22) OU Étape (Sulfonylurea-Compounds OR Carbutamide OR Chlorpropamide OR		



Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2			
23	Glibenclamide OR Gliclazide OR Glimepiride OR Glipizide OR Tolbutamide OR Tolazamide OR Sulfonylurea-Derivative)/adverse effects/de		
– Acceptabilité		12/2008 09/2011	M : 6
Étape 22 ET Étape 2 ET Étape 8			
– Aspects sociaux		12/2008 09/2011	M : 5
Étape 22 ET Étape 2 ET Étape 9			
– Aspects économiques – Modèles		12/2008 09/2011	M : 0
Étape 22 ET Étape 2 ET Étape 10			
– Aspects économiques		12/2008 09/2011	M : 1
(Étape 22 ET Étape 2 ET Étape 11) OU (Étape 22 ET "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de) OU (Étape 2 ET "Sulfonylurea Compounds/economics"/de)			
Metformine			
– Recommandations		12/2008 – 09/201	M/E : 20
Étape 2 ET Étape 3 ET Étape 24 (Metformin OR Biguanides)/de OR (Glucophage OR Biguanide* OR Metformin*)/ti,ab			
– Méta-analyses et revues systématiques		12/2008 09/2011	M/E : 15
Étape 2 ET Étape 4 ET Étape 24			
– Essais contrôlés randomisés		12/2008 09/2011	M/E : 74
Étape 2 ET Étape 5 ET Étape 24			
– Effets secondaires		12/2008 09/2011	M/E : 124
(Étape 2 ET Étape 6 ET Étape 24) OU Étape 25 (Metformin OR Biguanide*)/adverse effects/de			
– Acceptabilité		12/2008 09/2011	M : 33
Étape 24 ET Étape 2 ET Étape 8			
– Aspects sociaux		12/2008 09/2011	M : 15
Étape 24 ET Étape 2 ET Étape 9			
– Aspects économiques – Modèles		12/2008 09/2011	M : 5
Étape 24 ET Étape 2 ET Étape 10			
– Aspects économiques		12/2008 09/2011	M : 10
(Étape 24 ET Étape 2 ET Étape 11) OU (Étape 24 ET "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de) OU (Étape 2 ET ("Metformin/economics" OR "Biguanides/economics")/de)			
Insuline			
– Recommandations		12/2008 09/2011	M/E : 27
Étape 2 ET Étape 3 ET Étape 26 Insulin/de OR Insulin*/ti			
– Méta-analyses et revues systématiques		12/2008 09/2011	M/E : 23
Étape 2 ET Étape 4 ET Étape 26			
– Essais contrôlés randomisés		12/2008 09/2011	M/E : 115
Étape 2 ET Étape 5 ET Étape 26			
– Effets secondaires		12/2008 09/2011	M/E : 137
(Étape 2 ET Étape 6 ET Étape 26) OU			

Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2			
Étape 27	Insulin/adverse effects/de		
– Acceptabilité		12/2008 09/2011	M : 123
Étape 26 ET Étape 2 ET Étape 8			
– Aspects sociaux		12/2008 09/2011	M : 24
Étape 26 ET Étape 2 ET Étape 9			
– Aspects économiques – Modèles		12/2008 09/2011	M : 29
Étape 26 ET Étape 2 ET Étape 10			
– Aspects économiques		12/2008 09/2011	M : 14
(Étape 26 ET Étape 2 ET Étape 11) OU (Étape 26 ET "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de) OU (Étape 2 ET "Insulin/economics"/de)			
Autosurveillance glycémique			
– Recommandations		12/2008 09/2011	M/C : 9
Étape 2 ET Étape 3 ET			
Étape 28	"Blood Glucose Self-Monitoring"/de OR (((blood AND glucose)/ti OR ("Blood Glucose" OR Blood Glucose Monitoring+)/de) AND (self AND monitor*)/ti,ab)		
– Méta-analyses et revues systématiques		12/2008 09/2011	M/C : 13
Étape 2 ET Étape 4 ET Étape 28			
– Essais contrôlés randomisés		12/2008 09/2011	M/C : 63
Étape 2 ET Étape 5 ET Étape 28			
– Etudes de cohortes		12/2008 09/2011	M/C : 26
Étape 2 ET Étape 28 ET			
Étape 29	("Cohort Studies+" OR "Longitudinal Studies+" OR "Follow-Up Studies" OR "Prospective Studies+)/de OR (cohort* AND stud*)/ti		
– Études cliniques		12/2008 09/2011	M/C : 27
Étape 2 ET Étape 28 ET			
Étape 30	("Controlled Clinical Trial" OR "Clinical Trial" OR "comparative study")/Type de publication OR ("Clinical Trials+" OR "Nonrandomized Trials" OR "Clinical Trial+" OR "Case-Control Studies+" OR "Retrospective Studies" OR "Comparative Study")/de OR (versus OR compar*)/ti		
– Revues de la littérature		12/2008 09/2011	M/C : 38
Étape 2 ET Étape 28 ET			
Étape 31	"Literature Review+"/de OR review/ type de publication		
– Acceptabilité		12/2008 09/2011	M : 40
Étape 28 ET Étape 2 ET Étape 8			
– Aspects sociaux		12/2008 09/2011	M : 89
Étape 28 ET Étape 2 ET Étape 9			
– Aspects économiques – Modèles		12/2008 09/2011	M : 0
Étape 28 ET Étape 2 ET Étape 10			
– Aspects économiques		12/2008 09/2011	M : 0
(Étape 28 ET Étape 2 ET Étape 11) OU (Étape 28 ET "Diabetes Mellitus, Type 2/economics"/de) OU (Étape 2 ET "Blood Glucose Self-Monitoring/economics"/de)			
Objectifs glycémiques			
– Recommandations		12/2008 09/2011	M/C : 7

Étape 2 ET Étape 3 ET Étape 32	"Glycemic Control"/de OR (("Hemoglobin A, Glycosylated"/de OR "Blood Glucose"/de OR ((Glycosylated OR Glycated) AND Hemoglobin*)) OR hba1c OR glycemi* OR glycaemi* OR glucose)/ti) AND (control* OR lower* OR objecti* OR target* OR goal*)/ti)		
– Méta-analyses et revues systématiques		12/2008 09/2011	M/C : 44
Étape 2 ET Étape 4 ET Étape 32			
– Essais contrôlés randomisés		12/2008 09/2011	M/C : 199
Étape 2 ET Étape 5 ET Étape 32			
– Études de cohortes		12/2008 09/2011	M/C : 117
Étape 2 ET Étape 29 ET Étape 32			
– Études cliniques		12/2008 09/2011	M/C : 56
Étape 2 ET Étape 30 ET Étape 32			
– Revues de la littérature		12/2008 09/2011	M/C : 87
Étape 2 ET Étape 31 ET Étape 32			
de : <i>descriptor</i> ; ti : <i>title</i> ; ab : <i>abstract</i> ; M/E : Medline + Embase ; M/C : Medline + Cinahl ; M : Medline.			

Sites consultés

- Assemblée nationale
- Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies Métaboliques – ALFEDIAM/SFD
- Bibliothèque médicale Lemanissier
- Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine – BIUM
- Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMef
- Comité d’Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT
- Conseil économique et social
- Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) – ETSAD
- Expertise collective INSERM
- Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé – IRDES
- Institut de Veille Sanitaire – INVS
- Institut national de prévention et d’éducation pour la santé – INPES
- La Documentation française
- Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports
- Réseau d’évaluation en économie de la santé – REES
- Société Française d’Endocrinologie – SFE
- Société Française de Cardiologie – SFC
- Société Francophone du Diabète – SFD
- Société Française de Médecine Générale – SFMG
- Adelaide Health Technology Assessment – AHTA
- Agence d’Evaluation des Technologies et des Modes d’Intervention en Santé – AETMIS
- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM
- Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ
- Alberta Medical Association
- American Academy of Pediatrics – AAP
- American Association for Clinical Chemistry – AACC
- American Association of Clinical Endocrinologists – AACE
- American College of Cardiology – ACC
- American College of Foot and Ankle Surgeons – ACFAS
- American College of Physicians – ACP
- American Heart Association – AHA
- Association Suisse du Diabète – ASD
- Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – ASERNIP
- Blue Cross Blue Shield Association – Technology Evaluation Center – BCBS
- BMJ Clinical Evidence – BMJ CE
- California Technology Assessment Forum – CTAF

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH  
Canadian Diabetes Association  
Canadian Task Force on Preventive Health Care – CTFPHC  
CDC Infection Control Guidelines – CDC  
Centre for Reviews and Dissemination databases – CRD  
Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique – CBIP  
Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE  
Centre for Clinical Effectiveness – CCE  
Clinical Knowledge Summaries – CKS  
CMA Infobase  
Cochrane Library  
College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA  
Conseil Supérieur de la Santé (Belgique) – CSS  
Department of Health – DH  
Diabetes Research and Wellness Foundation  
Diabetes UK  
European Association for the Study of Diabetes – EASD  
EUropean Core Indicators in Diabetes – EUCID  
European Medicines Agency – EMEA  
European Society of Cardiology  
Euroscan  
GIN (Guidelines International Network) – GIN  
Groupe de Recherche Interdisciplinaire en Santé – GRIS  
Guideline Advisory Committee – GAC  
Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC  
Guidelines Finder (National Library for Health) –  
Health Economics Resource Centre – University of York – HERC  
Health Services Technology Assessment Text – HSTAT  
Horizon Sanning – HS  
IDEAS Economics and Finance Research – Base REPEC – REPEC  
Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES  
Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI  
Institute for Health Economics Alberta – IHE  
International Diabetes Federation – IDF  
International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes – ISPAD  
International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research – IPSOR  
Intute Health & Life Sciences – INTUTE  
Joslin Diabetes Center  
Medical Services Advisory Committee – MSAC  
Minnesota Department of Health – Health Technology Advisory Committee (jusqu'à 2002) – HTAC  
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA  
National Guideline Clearinghouse – NGC  
National Health and Medical Research Council – NHMRC  
National Horizon Scanning Centre – NHSC  
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE  
National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases – NIDDK  
National Institutes of Health – NIH  
National Kidney Foundation – NKF  
National Prescribing Centre – NPC  
New Zealand Guidelines Group – NZGG  
New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA  
NHS Map of Medicine  
Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC  
Public Health Agency of Canada – Diseases Prevention and Control Guidelines – PHAC  
Royal College of Nursing – RCN  
Santé Canada  
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN  
Singapore Ministry of Health – MOH  
The Endocrine Society  
Tripdatabase

U.S. Preventive Services Task Force – USPSTF  
Veterans Affairs Technology Assessment Program  
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines  
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA



## Annexe 4. Actions ou recherches futures

L'analyse de la littérature a souligné le faible niveau de preuve des données (effectif faible, suivi insuffisant, critères inadaptés) concernant :

- le manque de validation de l'HbA1c comme critère de substitution dans le diabète de type 2 ;
- l'effet des différents traitements sur la morbi-mortalité du diabète de type 2 (micro-angiopathie, événement cardio-vasculaire, mortalité liée au diabète) ;
- la balance bénéfice-risque des différents médicaments antidiabétiques en comparaison directe (en particulier inhibiteurs DPP-4 vs sulfamides) ;
- des comparaisons directes entre les différentes stratégies, en particulier une stratégie « classique » (schéma metformine puis sulfamide puis insuline) vs une stratégie visant à limiter les hypoglycémies et la prise de poids (metformine puis inhibiteurs DPP-4 puis analogues du GLP-1, éventuellement en fonction du profil des patients) ;
- des données dans les sous-groupes de patients diabétiques tels que les personnes âgées, les patients atteints de comorbidités, les femmes enceintes ;
- la modélisation de l'efficience :
  - de différentes stratégies thérapeutiques, dont les mesures hygiéno-diététiques,
  - pour certaines populations, dont les patients nouvellement diagnostiqués et les patients pour lesquels certains traitements sont contre-indiqués ;
- la mesure de la qualité de vie associée aux hypoglycémies<sup>55</sup>, à la prise de poids et au traitement par insuline, afin d'estimer la pondération de la durée de vie liée à ces états de santé.

Des recherches pourraient également être menées sur l'effet d'un outil d'aide à la décision sur l'adéquation aux recommandations, et sur l'évaluation et la valorisation de l'écart des pratiques par rapport aux recommandations.

---

<sup>55</sup> En particulier sur le poids à donner et sur le choix entre mesure discrète ou continue.

## Annexe 5. Correspondance glycémies/HbA1c

Tableau 20. Tableau de correspondance entre glycémies et HbA1c, proposé par le groupe de travail selon les pratiques usuelles en France

Cible d'HbA1c	Glycémies préprandiales moyennes (g/L)	Glycémies postprandiales moyennes (g/L)	Moyennes glycémiques estimées (g/L)
< 6 %	< 1	< 1,40	1,26
7 %	< 1,20-1,30	< 1,80	1,54
8 %	< 1,60	< 2,10	1,82
9 %	< 1,80	< 2,40	2,11

Évaluation du contrôle glycémique d'après *National Evidence based guideline* (311).

### Résumé

Le taux d'HbA1c est corrélé aux complications et au pronostic du diabète. Certaines circonstances cliniques peuvent affecter le niveau d'HbA1c. La fructosamine peut être une alternative à la l'évaluation de l'équilibre glycémique, mais il n'existe pas de donnée sur la corrélation avec les complications chroniques du diabète. L'auto-surveillance glycémique est une méthode à la mesure en temps réel des niveaux glycémiques capillaires.

### Conditions cliniques affectant le résultat d'HbA1c

La diminution de la durée de vie des globules rouge (exemple : hémolyse) et les transfusions sanguines sous-évaluent le taux d'HbA1c, le déficit en fer surévalue le taux d'HbA1c. Les variants de l'hémoglobine (HbS, HbC, HbE et HbF) affectent de façon variable la mesure de l'HbA1c, et de façon différente selon les méthodes de mesures utilisée. La consommation de vitamines C, E et d'aspirine à forte dose peuvent aussi altérer le dosage.

À signaler que les patients présentant une insuffisance rénale, une infection par le virus de l'immunodéficience humaine peuvent parfois présenter une sous-évaluation de leur HbA1c.

## Annexe 6. Méthodologie des études de mesure des préférences et de la qualité de vie

La qualité de vie associée au traitement de l'hyperglycémie du diabète de type 2 peut être mesurée à partir **d'échelles psychométriques**, génériques ou spécifiques, et généralement multidimensionnelles. Les échelles utilisées dans les études analysées sont présentées ci-dessous<sup>56</sup>.

Echelles génériques :

\* EQ-5D : échelle multidimensionnelle composée d'une échelle visuelle analogique et d'un système descriptif portant sur 5 dimensions : mobilité, autonomie, activités usuelles, douleur/inconfort, anxiété et dépression, chacune cotée sur 3 niveaux. La valeur d'utilité associée à chacun des états de santé a été estimée à partir d'une enquête en population générale selon la méthode du marchandage-temps. L'utilité variait de -0,594 pour le pire état de santé et 1 pour le meilleur, et l'échelle visuelle analogique était cotée de 0 (moins bon score) à 100 (meilleur score).

\* PHQ-9 (*Patient Health questionnaire*) : outil d'auto-diagnostic psychiatrique en soins primaires, dont le score varie en continu de 0 à 27.

\* Rand-36 : échelle à huit dimensions : fonctionnement physique, limitation d'activité due à l'état de santé, douleur, fonctionnement social, bien-être émotionnel, limitation d'activité due à des problèmes émotionnels, énergie/fatigue, santé générale, évaluées pour un « jour typique » et pour « les 4 dernières semaines ». Chaque score varie de 0 (moins bonne santé) à 100 (meilleure santé).

\* SF-36 (*36-Item Short Form Health Survey*) : échelle agrégeant la santé physique -limitation dans les activités physiques, sociales et professionnelles, douleur, fatigue, santé perçue- et la santé mentale – détresse psychologique, handicap social et professionnel pour des raisons émotionnelles, santé perçue. Le score moyen est de 50, avec une déviation standard de 10, et un score élevé correspond à une bonne santé générale.

Echelles spécifiques du diabète :

\* DTSQ (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) : échelle à huit dimensions : satisfaction générale du traitement, convenance et flexibilité du traitement, satisfaction sur la compréhension du diabète, souhait de maintenir le traitement ou de la recommander à d'autres et fréquence des niveaux glycémiques trop bas ou trop élevés. Le score de chaque dimension varie de 0 (très insatisfait) à 6 (très satisfait), et le total (sauf le score sur le niveau glycémique ressenti) est la somme des scores par dimension (score total de 0 à 36, 36 étant la meilleure satisfaction). Les scores d'hypoglycémie se lisent dans l'autre sens (un score bas correspond à une satisfaction élevée).

\* IWQOL (*Impact of Weight on Quality of life*) : échelle spécifique de l'obésité comportant 31 éléments évaluant l'impact du poids sur 5 dimensions : fonction physique, estime de soi, vie sexuelle, détresse en public et travail. Les scores par dimension et total varient de 0 (moins bonne qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).

\* ITR-QOL (*insulin therapy related quality of life*) : vingt-trois questions, relatives aux activités sociales (5 questions), au fonctionnement physique (4 questions), aux activités quotidiennes (3 questions) et au ressenti lié au traitement (11 questions). Chaque question est mesurée sur une échelle de Likert allant de 1 (faible) à 5 (bon). Le score maximal est de 115, et la qualité de vie est d'autant meilleure que le score est élevé.

\* Diabète-39 : cinq dimensions évaluées : énergie et mobilité, contrôle du diabète, anxiété et inquiétude, poids social, fonctionnement sexuel. Le questionnaire recourt à une échelle visuelle analogique à 7 points, de 1 (pas affecté du tout) à 7 (très affecté). Les scores de chaque dimension sont sommés et transformés en un score de 0 (meilleure capacité fonctionnelle) à 100 (moins de capacité fonctionnelle).

\* DSC-r (*Diabetes symptom checklist-revised*) : échelle à 34 items évaluant huit dimensions : hypoglycémie, hyperglycémie, cardio-vasculaire, neuropathie douleur et sensibilité, psychologie fatigue et fonction cognitive, vision (ophtalmologie), pour « le mois écoulé ». Chaque question fait l'objet d'une réponse oui/non puis d'une échelle de 1 (aucun trouble) à 5 (très affecté). Les scores sont sommés en un score total, de 0 (pas de trouble) à 100 (très affecté).

<sup>56</sup> La traduction des échelles présentée dans ce document n'est pas validée.

\* DSC (*60-Item version of the Diabetes Symptoms distress Checklist*) : échelle spécifique du diabète évaluant la présence et la sévérité de symptômes liés au diabète, sur une échelle de 0 (pas du tout) à 4 (extrêmement).

**La mesure de l'utilité** est un moyen de recueillir les préférences des patients par rapport à différents états de santé. Il s'agit d'une méthode économique de mesure de la qualité de vie (312). Deux méthodes de révélation des préférences ont été utilisées dans les études retenues pour ce rapport, et sont présentées ci-dessous, selon le guide méthodologique du collège des économistes de la santé (312) :

« Les méthodes de loteries (*standard gamble*) : cette méthode consiste à demander à un sujet s'il préfère le contrat n°1 suivant : "Vivre avec certitude le reste de sa vie avec un handicap donné" ou le contrat n°2 suivant : "Subir une intervention qui lui permettra de vivre le reste de sa vie sans handicap en acceptant un risque 1-p de décéder". On demande alors au sujet de déterminer la valeur p pour laquelle les contrats 1 et 2 lui paraissent équivalents. Cette valeur est supposée être l'utilité d'intervalle associée au handicap considéré. Pour cela, il est nécessaire d'admettre trois conditions :

1. l'utilité de vivre sans handicap est égale à 1 et l'utilité de la mort est égale à 0 ;
2. les préférences de l'individu sur ces contrats peuvent être représentées par une fonction d'utilité d'intervalle (existence d'une structure neumannienne sur l'ensemble des contrats et neutralité au risque en probabilité) ;
3. l'utilité du handicap, dans un contexte où l'incertitude est absente, est égale à l'utilité du contrat n°1, alors que celle-ci est déterminée dans un contexte d'incertitude (cf. "Neutralité au risque en probabilité").

En particulier, la condition de neutralité de l'individu au risque en probabilité n'étant que rarement vérifiée, elle compromet la validité de cette technique de mesure.

Le marchandage temps (*time trade-off*) : Il s'agit de demander à un individu, dont l'espérance de vie est de t années, s'il préfère vivre ce temps t avec un handicap ou avoir une durée de vie inférieure, mais en bonne santé. On cherche ainsi à révéler la durée t\* telle que : vivre un temps t\* en bonne santé est équivalente pour l'individu à vivre un temps t avec le handicap considéré. Le quotient  $t/t^*$  est alors supposé être la valeur de l'utilité d'intervalle attribuée au handicap considéré. Comme dans le cas de la méthode des loteries, la méthode du marchandage temps repose sur une axiomatique stricte qui requiert que la fonction d'utilité sur les couples (durée ; état de santé), soit égale au produit de la durée par l'utilité de l'état de santé. On pose par ailleurs, la stabilité des préférences dans le temps et la constance des taux de substitution des durées ».

## Annexe 7. Extrait de l'avis de la Commission de la transparence de trajenta® du 20 juin 2012

### Indications thérapeutiques

« TRAJENTA est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes :

#### En monothérapie :

- chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et la pratique d'une activité physique seuls, et pour lesquels la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale.

#### En association :

- à la metformine lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat ;  
- à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie par ces médicaments, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'une activité physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat ».

### CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

#### Service médical rendu

##### En monothérapie :

La Commission de la transparence considère que le service médical rendu par la spécialité TRAJENTA est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale, en monothérapie, chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et la pratique d'une activité physique seuls, et pour lesquels la metformine n'est pas tolérée ou est contre-indiquée en raison d'une insuffisance rénale.

##### En bithérapie et trithérapie :

La Commission de la transparence considère que le service médical rendu par la spécialité TRAJENTA est important dans ses indications en bithérapie en association à la metformine, et en trithérapie en association à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine.

#### 4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans l'indication en monothérapie : sans objet.

##### Dans les indications en bithérapie et trithérapie :

Le niveau de preuve des données chez les patients âgés de plus de 70 ans et atteints d'insuffisance rénale sévère n'est pas suffisamment optimal pour apprécier le bénéfice supplémentaire apporté par TRAJENTA dans ces populations. Il n'y a pas de données de niveau de preuve suffisant *versus* comparateurs actifs. L'efficacité semble être du même ordre de grandeur que les autres molécules de la classe et le profil de tolérance similaire.

Aussi, la Commission de la transparence considère que TRAJENTA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine et en trithérapie orale, en association à la metformine et un sulfamide.



## Références bibliographiques

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. This is an update of NICE clinical guidelines E, F, G and H. NICE clinical guideline 66. London: NICE; 2008.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66NICEGuideline.pdf>
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. This short clinical guideline partially updates NICE clinical guideline 66. The recommendations have been combined with unchanged recommendations from CG66 in NICE clinical guideline 87. London: NICE; 2009.  
<http://www.nice.org.uk/guidance/CG/Wave16/3>
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, NHS Quality Improvement. Management of diabetes. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2010.  
<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>
4. Haute autorité de santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)
5. Institut de veille sanitaire, Fagot-Campagna A, Fosse S. Protocole de l'étude ENTRED 2007-2010. Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques. Saint-Maurice: INVS; 2007.  
[http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred\\_2007\\_2010/Protocole\\_hors\\_annexe.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/diabete/entred_2007_2010/Protocole_hors_annexe.pdf)
6. Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier C, Romon I, Penfornis A, Lecomte P, *et al.* Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. BEH 2009;(42-43):450-5.
7. Kusnik-Joinville O, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité en France en 2007 : un taux de prévalence proche de 4% et des disparités géographiques croissantes. BEH 2008;(43):409-13.
8. Ricci P, Blotière PO, Weil A, Simon D, Tuppin P, Ricordeau P, *et al.* Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? BEH 2010;(42-43):425-31.
9. Institut de veille sanitaire, Unité de recherche en épidémiologie nutritionnelle, Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Centre technique d'appui et de formation des Centres d'examens de santé. Étude nationale nutrition santé ENNS, 2006. Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS). Premiers résultats. Colloque du Programme national nutrition santé (PNNS) 12 décembre 2007. Saint-Maurice: INVS; 2007.  
[http://www.invs.sante.fr/publications/2007/nutrition\\_enns/RAPP\\_INST\\_ENNS\\_Web.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2007/nutrition_enns/RAPP_INST_ENNS_Web.pdf)
10. Robert J, Roudier C, Poutignat N, Fagot-Campagna A, Weill A, Rudnichi A, *et al.* Prise en charge des personnes diabétiques de type 2 en France en 2007 et tendances par rapport à 2001. BEH 2009;(42-43):455-60.
11. Balkau B, Bouée S, Avignon A, Vergès B, Chartier I, Amelineau E, *et al.* Type 2 diabetes treatment intensification in general practice in France in 2008-2009: the DIAttitude Study. Diabetes Metab 2012;38 Suppl 3:S29-S35.
12. Halimi S, Balkau B, Attali C, Detournay B, Amelineau E, Blikle JF. Therapeutic management of orally treated type 2 diabetic patients, by French general practitioners in 2010: the DIAttitude Study. Diabetes Metab 2012;38 Suppl 3:S36-S46.
13. Pornet C, Bourdel-Marchasson I, Lecomte P, Eschwège E, Romon I, Fosse S, *et al.* Trends in the quality of care for elderly people with type 2 diabetes. The need for improvements in safety and quality (the 2001 and 2007 ENTRED Surveys). Diabetes Metab 2011;37(2):152-61.
14. Bourdel-Marchasson I, Tulon A, Erpelding ML, Lecomte P, Vexiau P, Briançon S, *et al.* La qualité de vie des diabétiques de type 2 vivant en France métropolitaine : de multiples facteurs associés. Entred 2007. BEH 2011;(2):15-20.
15. Ricci P, Chantry M, Detournay B, Poutignat N, Kusnik-Joinville O, Raimond V, *et al.* Coûts des soins remboursés par l'Assurance maladie aux personnes traitées pour diabète. Études Entred 2001 et 2007. BEH 2009;(42-43):464-9.
16. Reduron V. Médicaments remboursables délivrés en officine : principales évolutions en 2009.

Points Repère 2010;(34).

17. Inspection générale des affaires sociales, Morel A, Lecoq G, Jourdain-Menninger D. Evaluation de la prise en charge du diabète. Tome 1 et 2. Paris: IGAS; 2012.

<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/124000256/0000.pdf>

18. Inspection générale des affaires sociales, Morel A, Kiour A, Garcia A. Evolution et maîtrise de la dépense des dispositifs médicaux. Rapport tome 1. Paris: La Documentation Française; 2010.

<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000137/0000.pdf>

19. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, *et al.* Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364(9):829-41.

20. National Collaboration Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). This is an update of the following NICE (inherited) clinical guidelines on Type 2 diabetes which were published in 2002. London: Royal College of Physicians; 2008.

21. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes : 2012. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S11-S63.

22. UK Prospective Diabetes Study. 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(9131):837-53.

23. UK Prospective Diabetes Study. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352(9131):854-65.

24. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-89.

25. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(24):2560-72.

26. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, *et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *N Engl J Med* 2008;358(24):2545-59.

27. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, *et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360(2):129-39.

28. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008;358(24):2630-3.

29. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, *et al.* Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;Issue 6:CD008143.

30. Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, Kendall DM, Pop-Busui R, Cohen RM, *et al.* Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics. The action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33(4):721-7.

31. Riddle MC. Effects of intensive glucose lowering in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Circulation* 122(8):844-6.

32. Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, *et al.* The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b5444.

33. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, *et al.* Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33(7):1578-84.

34. Zhang Q, Zhang N, Hu HL, He Y, Chen MW, Wang XY, *et al.* Effect of intensive blood glucose control on quality of life in elderly patients with type 2 diabetes in Anhui Province. *Chin Med J* 2011;124(11):1616-22.

35. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, *et al.* Survival as a function of

HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;375(9713):481-9.

36. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, *et al.* Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52(11):2288-98.

37. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, *et al.* Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373(9677):1765-72.

38. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151(6):394-403.

39. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(9):604-12.

40. Zhang CY, Sun AJ, Zhang SN, Wu CN, Fu MQ, Xia G, *et al.* Effects of intensive glucose control on incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Ann Med* 2010;42(4):305-15.

41. Marso SP, Kennedy KF, House JA, McGuire DK. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res* 2010;7(2):119-30.

42. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatani-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, *et al.* Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169.

43. Ma J, Yang W, Fang N, Zhu W, Wei M. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(9):596-603.

44. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC, *et al.* Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular

outcomes. The ACCORD study group. *N Engl J Med* 2011;364(9):818-28.

45. Duckworth WC, Abraira C, Moritz TE, Davis SN, Emanuele N, Goldman S, *et al.* The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type 2 subjects: the VA Diabetes Trial. *J Diabetes Complications* 2011;25(6):355-61.

46. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, Franciosi M, De Berardis G, Nicolucci A, *et al.* Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes. A cohort study. *Ann Intern Med* 2009;151(12):854-60.

47. Colayco DC, Niu F, McCombs JS, Cheetham TC. A1C and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a nested case-control study. *Diabetes Care* 2011;34(1):77-83.

48. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, *et al.* Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376(9739):419-30.

49. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, *et al.* Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. The ACCORD study group and ACCORD eye study group. *N Engl J Med* 2010;363(3):233-44.

50. Agrawal L, Azad N, Emanuele NV, Bahn GD, Kaufman DG, Moritz TE, *et al.* Observation on renal outcomes in the Veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care* 2011;34(9):2090-4.

51. Société française de gériatrie et gérontologie, Haute autorité de santé. Évaluation et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées. Argumentaire. Recommandations de bonnes pratiques professionnelles. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes\\_repetees\\_personnes\\_agees\\_-\\_argumentaire.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/chutes_repetees_personnes_agees_-_argumentaire.pdf)

52. Association française pour l'étude du diabète et des maladies métaboliques, Société française de gériatrie et gérontologie. Guide pour la prise en charge du diabétique âgé. 1ère édition. *Méd Mal Métabol* 2008;(Hors Série 1):S69-121.

53. Vischer UM, Bauduceau B, Bourdel-Marchasson I, Blikle JF, Constans T, Fagot-Campagna A, *et al.*



A call to incorporate the prevention and treatment of geriatric disorders in the management of diabetes in the elderly. *Diabetes Metab* 2009;35(3):168-77.

54. Sakurai T, Kuranaga M, Takata T, Yamasaki K, Hirai H, Endo H, *et al.* Association between diastolic blood pressure and lower hemoglobin A1C and frontal brain atrophy in elderly subjects with diabetes mellitus [letter]. *J Am Geriatr Soc* 2006;54(6):1005-7.

55. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301(15):1565-72.

56. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, Clarnette RM, Brown SGA, Jacobs IG, *et al.* Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2009;52(9):1808-15.

57. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Feingold KR, de Rekeneire N, Strotmeyer ES, *et al.* Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care* 2008;31(3):391-6.

58. Nelson JM, Dufraux K, Cook PF. The relationship between glycemic control and falls in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(12):2041-4.

59. Huang ES, Liu JY, Moffet HH, John PM, Karter AJ. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care* 2011;34(6):1329-36.

60. Huang ES, Zhang Q, Gandra N, Chin MH, Meltzer DO. The effect of comorbid illness and functional status on the expected benefits of intensive glucose control in older patients with type 2 diabetes: a decision analysis. *Ann Intern Med* 2008;149(1):11-9.

61. Van Hateren KJJ, Landman GWD, Kleefstra N, Drion I, Groenier KH, Houweling ST, *et al.* Glycaemic control and the risk of mortality in elderly type 2 diabetic patients (ZODIAC-20). *Int J Clin Pract* 2011;65(4):415-9.

62. Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs autonomic cardiovascular function. Implications for rigorous glycemic control. *Diabetes* 2009;58(2):360-6.

63. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults. Bloomington: ICSI; 2010. [http://www.icsi.org/diabetes\\_mellitus\\_type\\_2/management\\_of\\_type\\_2\\_diabetes\\_mellitus\\_9.html](http://www.icsi.org/diabetes_mellitus_type_2/management_of_type_2_diabetes_mellitus_9.html)

64. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, Anderson RJ, Criqui M, Detrano R, *et al.* Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes* 2009;58(11):2642-8.

65. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314(7093):1512-5.

66. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2008;29(2):166-76.

67. Haute autorité de santé. Maladie rénale chronique de l'adulte. Guide du parcours de soins. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1241973/guide-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1241973/guide-parcours-de-soins-maladie-renale-chronique)

68. Drury PL, Ting R, Zannino D, Ehnholm C, Flack J, Whiting M, *et al.* Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD) study. *Diabetologia* 2011;54(1):32-43.

69. Mulec H, Blohmé G, Grände B, Björck S. The effect of metabolic control on rate of decline in renal function in insulin-dependent diabetes mellitus with overt diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(3):651-5.

70. Yokoyama H, Tomonaga O, Hirayama M, Ishii A, Takeda M, Babazono T, *et al.* Predictors of the progression of diabetic nephropathy and the beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in NIDDM patients. *Diabetologia* 1997;40(4):405-11.

71. Williams ME, Lacson E, Wang W, Lazarus JM, Hakim R. Glycemic control and extended hemodialysis survival in patients with diabetes mellitus: comparative results of traditional and time-dependent Cox model analyses. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(9):1595-601.
72. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, Jing J, Shinaberger CS, Aronovitz J, *et al.* A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. *Diabetes Care* 2007;30(5):1049-55.
73. Tsujimoto Y, Ishimura E, Tahara H, Kakiya R, Koyama H, Emoto M, *et al.* Poor glycemic control is a significant predictor of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients with diabetes. *Therapeut Apheresis Dial* 2009;13(4):358-65.
74. Drechsler C, Krane V, Ritz E, März W, Wanner C. Glycemic control and cardiovascular events in diabetic hemodialysis patients. *Circulation* 2009;120(24):2421-8.
75. Oomichi T, Emoto M, Tabata T, Morioka T, Tsujimoto Y, Tahara H, *et al.* Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis. A 7-year observational study. *Diabetes Care* 2006;29(7):1496-500.
76. Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, Akizawa T, Asano Y, Saito A, *et al.* Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on haemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Diabetologia* 2007;50(6):1170-7.
77. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in pregnancy management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. Clinical Guideline. London: NICE; 2008.
78. International Diabetes Federation. Pregnancy and diabetes. Global Guideline. Bruxelles: IDF; 2009.  
[http://www.idf.org/webdata/docs/Pregnancy\\_EN\\_RT\\_P.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/Pregnancy_EN_RT_P.pdf)
79. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. Saving mother's lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer, 2003-2005. London: CEMACH; 2007.  
[http://www.mdeireland.com/pub/SML07\\_Report.pdf](http://www.mdeireland.com/pub/SML07_Report.pdf)
80. Boulot P, Chabbert-Buffet N, d'Ercole C, Floriot M, Fontaine P, Fournier A, *et al.* French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(11):2990-3.
81. Key TC, Giuffrida R, Moore TR. Predictive value of early pregnancy glycohemoglobin in the insulin-treated diabetic patient. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(5):1096-100.
82. Guedjanne AM. When should screening be performed for gestational diabetes ? *Diabetes Metab* 2010;36(6 Pt 2):652-7.
83. Kinsley B. Achieving better outcomes in pregnancies complicated by type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007;29(Suppl D):S153-S160.
84. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11):4284-91.
85. Cyganek K, Hebda-Szydlo A, Skupien J, Kutra B, Janas I, Borodako A, *et al.* Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 2 diabetes from Poland. The impact of pregnancy planning and a comparison with type 1 diabetes subjects. *Endocrine* 2011;40(2):243-9.
86. Middleton P, Crowther CA, Simmonds L. Different intensities of glycaemic control for pregnant women with pre-existing diabetes (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;Issue 8.
87. Farrag OA. Prospective study of 3 metabolic regimens in pregnant diabetics. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1987;27(1):6-9.
88. Demarini S, Mimouni F, Tsang RC, Khoury J, Hertzberg V. Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1994;83(6):918-22.
89. Sacks DA, Feig DS, Liu IL, Wolde-Tsadik G. Managing type I diabetes in pregnancy: how near normal is necessary? *J Perinatol* 2006;26(8):458-62.
90. European Medicines Agency. Guideline on the choice of non-inferiority margin. EMEA/CPMP/EWP/2158/99. London: EMA; 2005.  
[http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003636.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003636.pdf)



91. Mismetti P, Laporte S, Cucherat M. Les essais de non-infériorité. *Méd Ther* 2005;11(4):275-81.
92. Halimi S, Debaty I, Guedel D. Nouveaux traitements du diabète de type 2 : quelles stratégies thérapeutiques pour demain ? *Sang Thromb Vaiss* 2009;21(8):397-407.
93. Vandemergel X. Bonnes pratiques et actualisation des antidiabétiques oraux. *Rev Med Brux* 2010;31(4):371-6.
94. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;Issue 4:CD002967.
95. Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 2010;53(8):1631-7.
96. Landman G, Kleefstra N, van Hateren KJJ, Groenier KH, Gans R, Bilo H. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care* 2010;33(2):322-6.
97. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JMM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(9):1620-5.
98. DeCensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, *et al.* Metformin and cancer risk in diabetic patients. A systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2010;3(11):1451-61.
99. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Repaglinide Zydus 2mg comprimé sécable. Résumé des caractéristiques du produit. Saint-Denis: AFSSAPS; 2011. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0199938.htm>
100. Société Suisse d'Endocrinologie-Diabétologie, Philippe J, Brändle M, Carrel J, Diem P, Keller U, *et al.* Recommandations sur le traitement du diabète de type 2. Déclaration de consensus de la Société Suisse d'Endocrinologie-Diabétologie. Commentaire d'experts suisses au sujet des recommandations communes de l'ADA (American Diabetes Association) et de l'EASD (European Association for the Study of Diabetes). *Forum Med Suisse* 2009;9(3):50-5.
101. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;Issue 2:CD003639.
102. Haute autorité de santé. ACTOS 15 mg, comprimés B/28 (CIP : 355 632-4) B/50 (CIP : 355 633-0) B/84 (CIP : 371 688-0) ACTOS 30 mg, comprimés B/28 (CIP : 355 635-3) B/50 (CIP : 355 637-6) B/84 (CIP : 371 691-1) Laboratoires TAKEDA. Commission de la transparence avis du 20 juillet 2011. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/actos\\_-\\_ct-\\_10961.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/actos_-_ct-_10961.pdf)
103. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone. A 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010;64(12):1619-31.
104. Guerci B, Halter C. Nouveaux hypoglycémifiants dans le diabète de type 2. *Rev Prat* 2010;60(4):495-503.
105. Fakhoury WKH, LeReun C, Wright D. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin-based medications in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology* 2010;86(1):44-57.
106. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20(4):224-35.
107. Kikuchi M, Abe N, Kato M, Terao S, Mimori N, Tachibana H. Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83(2):233-40.
108. Barzilai N, Guo H, Mahoney E, Caporossi S, Golm G, Langdon R, *et al.* Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27(5):1049-58.
109. Mohan V, Yang W, Son H, Xu L, Noble L, Langdon RB, *et al.* Efficacy and safety of sitagliptin

in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83(1):106-16.

110. Williams-Herman D, Engel S, Round E, Johnson J, Golm G, Guo H, *et al.* Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: A pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2010;10.

111. Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, Couturier A, Kothny W. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(6):495-509.

112. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(6):485-94.

113. Aschner P, Katzeff HL, Guo H, Sunga S, Williams-Herman D, Kaufman KD, *et al.* Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(3):252-61.

114. Foley JE, Sreenan S. Efficacy and safety comparison between the DPP-4 inhibitor vildagliptin and the sulfonylurea gliclazide after two years of monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2009;41(12):905-9.

115. Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(8):804-12.

116. Dore DD, Seeger JD, Chan KA. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin* 2009;25(4):1019-27.

117. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like Peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141(1):150-6.

118. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane*

*Database of Systematic Reviews* 2011;Issue 10:CD006423.

119. Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, Sharma P, Waugh NR. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord* 2010;10:20.

120. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta- analysis of randomized clinical trials. *Eur J Endocrinol* 2009;160(6):909-17.

121. Seino Y, Rasmussen MF, Nishida T, Kaku K. Efficacy and safety of the once-daily human GLP-1 analogue, liraglutide, vs glibenclamide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2010;26(5):1013-22.

122. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez P, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, *et al.* Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel- treatment trial. *Lancet* 2009;373(9662):473-81.

123. Neumiller J, Odegard P, Wysham C. Update on insulin management in type 2 diabetes. *Diabetes Spectr* 2009;22(2):85-91.

124. Cucinotta D, Russo G. Biphasic insulin aspart in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(17):2905-11.

125. Yang X, Ko GTC, So WY, Ma RCW, Yu LWL, Kong APS, *et al.* Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes* 2010;59(5):1254-60.

126. Mannucci E, Monami M, Balzi D, Cresci B, Pala L, Melani C, *et al.* Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin- treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010;33(9):1997-2003.

127. Campbell PT, Deka AD, Jacobs EJ, Newton CC, Hildebrand JS, McCullough ML, *et al.* Prospective study reveals associations between colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus or insulin use in men. *Gastroenterology* 2010;139(4):1138-46.

128. Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle P, Shepherd JJ, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of*

Systematic Reviews 2007;Issue 2:CD004654.

129. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008;Issue 2:CD006739.

130. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, *et al.* Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS Med 2012;9(4):e1001204.

131. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta- analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab 2011;13(3):221-8.

132. Dailey G, Admane K, Mercier F, Owens D. Relationship of insulin dose, A1c lowering, and weight in type 2 diabetes. Comparing insulin glargine and insulin detemir. Diabetes Technol Ther 2010;12(12):1019-27.

133. Phung O, Scholle J, Talwar M, Coleman C, I. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA 2010;303(14):1410-8.

134. Fonseca V, Gill J, Zhou R, Leahy J. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea. Impact on glycaemic control and hypoglycaemia. Diabetes Obes Metab 2011;13(9):814-22.

135. Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffelé M, Donker A, *et al.* Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2009;169(6):616-25.

136. Nemoto M, Tajima N, Kawamori R. Efficacy of combined use of miglitol in Type 2 diabetes patients receiving insulin therapy-placebo-controlled double-blind comparative study. Acta Diabetol 2011;48(1):15-20.

137. European Medicines Agency. Xelevia 25 mg. Résumé des caractéristiques du produit. London: EMA; 2009.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000762/WC50005786](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000762/WC50005786)

[4.pdf](#)

138. European Medicines Agency. Januvia 25 mg film-coated tablets. Résumé des caractéristiques du produit. London: EMA; 2009.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000722/WC500039054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf)

139. Haute autorité de santé. XELEVIA 100 mg, comprimés pelliculés B/28 (CIP : 379 330-8) B/50 (CIP : 570 744-8) Laboratoires PIERRE FABRE MEDICAMENT. Commission de la transparence avis du 24 juin 2009. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/xelevia\\_-\\_ct-6435.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/xelevia_-_ct-6435.pdf)

140. Haute autorité de santé. GALVUS 50 mg, comprimé B/30 (CIP : 381 951-6) B/60 (CIP : 383 221-5) B/90 (CIP : 571 465-5). Commission de la transparence avis du 10 décembre 2008. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/galvus\\_-\\_ct-5731.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-02/galvus_-_ct-5731.pdf)

141. Haute autorité de santé. ONGLYZA 5 mg, comprimés pelliculés B/30 (CIP : 397 358-8), B/90 (CIP : 575 956-3). Commission de la transparence avis du 2 décembre 2009. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/onglyza\\_-\\_ct-7111.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/onglyza_-_ct-7111.pdf)

142. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012;344:e1369.

143. Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2009;11(5):506-15.

144. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbjörnsdottir S, Camisasca RP, *et al.* Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. Diabetes Obes Metab



2008;10(11):1047-56.

145. Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, Mereu R, Ragonesi PD, Querci F, *et al.* Effects of one year treatment of vildagliptin added to pioglitazone or glimepiride in poorly controlled type 2 diabetic patients. *Horm Metab Res* 2010;42(9):663-9.

146. Kikuchi M, Haneda M, Koya D, Tobe K, Onishi Y, Couturier A, *et al.* Efficacy and tolerability of vildagliptin as an add-on to glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;89(3):216-23.

147. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R, *et al.* Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2009;63(9):1395-406.

148. Chacra A, Tan G, Ravichandran S, List J, Chen R. Safety and efficacy of saxagliptin in combination with submaximal sulphonylurea versus up-titrated sulphonylurea over 76 weeks. *Diabetes Vasc Dis Res* 2011;8(2):150-9.

149. Goodman M, Thurston H, Penman J. Efficacy and tolerability of vildagliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Horm Metab Res* 2009;41(5):368-73.

150. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S, *et al.* Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(2):157-66.

151. Filozof C, Gautier JF. A comparison of efficacy and safety of vildagliptin and gliclazide in combination with metformin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone: a 52-week, randomized study. *Diabet Med* 2010;27(3):318-26.

152. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Gross JL, Duan RY, Ravichandran S, *et al.* The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care* 2009;32(9):1649-55.

153. Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R, *et al.* Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy

improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(6):611-22.

154. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L, *et al.* Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2010;13(2):160-8.

155. Scheen A, Charpentier G, Ostgren C, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26(7):540-9.

156. Doucet J, Chacra A, Maheux P, Lu J, Harris S, Rosenstock J. Efficacy and safety of saxagliptin in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2011;27(4):863-9.

157. Wang Y, Li L, Yang M, Liu H, Boden G, Yang G. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus insulin in inadequately controlled patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(11):972-81.

158. Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, *et al.* Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010;375(9724):1447-56.

159. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WMW, Kamaruddin NA, Strand J, *et al.* Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes LEAD-1 SU. *Diabetic Med* 2009;26(3):268-78.

160. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah N, Tankova T, Mitha I, *et al.* Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(1):84-90.

161. Yang W, Chen L, Ji Q, Liu X, Ma J, Tandon N, *et al.* Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood

pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India. A 16-week, randomized, double-blind, active control trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(1):81-8.

162. Kaku K, Rasmussen MF, Clauson P, Seino Y. Improved glycaemic control with minimal hypoglycaemia and no weight change with the once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide as add-on to sulphonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(4):341-7.

163. Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, Guerci B, Simo R, Basson BR, *et al.* Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379(9833):2270-8.

164. Montañana CF, Herrero CH, Fernández MR. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight type 2 diabetes patients. The PREDICTIVE™ BMI clinical trial. *Diabetic Med* 2008;25(8):916-23.

165. Milicevic Z, Hancu N, Car N, Ivanyi T, Schwarzenhofer M, Jermendy G. Effect of two starting insulin regimens in patients with type II diabetes not controlled on a combination of oral antihyperglycemic medications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117(5):223-9.

166. Kawamori R, Iwamoto Y, Kadowaki T, Iwasaki M, Kim SW, Woo JT, *et al.* Effects of insulin glulisine as mono- or add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(9):900-9.

167. Duran C, Tuncel E, Ersoy C, Ercan I, Selimoglu H, Kiyici S, *et al.* The investigation of the efficacy of insulin glargine on glycemic control when combined with either repaglinide or acarbose in obese Type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest* 2009;32(1):69-73.

168. Cucinotta D, Smirnova O, Christiansen JS, Kanc K, le Devehat C, Wojciechowska M, *et al.* Three different premixed combinations of biphasic insulin aspart. Comparison of the efficacy and safety in a randomized controlled clinical trial in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(7):700-8.

169. Velojic-Golubovic M, Mikic D, Pesic M, Dimic D, Radenkovic S, Antic S. Biphasic insulin aspart

30: better glycemic control than with premixed human insulin 30 in obese patients with Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2009;32(1):23-7.

170. Lund SS, Tarnow L, Frandsen M, Nielsen BB, Hansen BV, Pedersen O, *et al.* Combining insulin with metformin or an insulin secretagogue in non-obese patients with type 2 diabetes: 12 month, randomised, double blind trial. *BMJ* 2009;339:b4324.

171. Hsia SH. Insulin glargine compared to NPH among insulin-naïve, U.S. inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;91(3):293-9.

172. Buse JB, Wolffenbuttel B, Herman W, Shemonsky N, Jiang H, Fahrback J, *et al.* Durability of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results. Safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(6):1007-13.

173. Wolffenbuttel BHR, Klaff LJ, Bhushan R, Fahrback JL, Jiang H, Martin S. Initiating insulin therapy in elderly patients with Type 2 diabetes: efficacy and safety of lispro mix 25 vs basal insulin combined with oral glucose-lowering agents. *Diabet Med* 2009;26(11):1147-55.

174. Strojek K, Shi C, Carey MA, Jacober SJ. Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens. A randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(10):916-22.

175. Fogelfeld L, Dharmalingam M, Robling K, Jones C, Swanson D, Jacober S. A randomized, treat-to-target trial comparing insulin lispro protamine suspension and insulin detemir in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010;27(2):181-8.

176. Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, Davies M, Gerstein HC, Pfeiffer AF, *et al.* A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes Care* 2010;33(6):1176-8.

177. Aschner P, Chan J, Owens DR, Picard S, Wang E, Dain MP, *et al.* Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin



(EASIE): a multicentre, randomised open-label trial. Lancet 2012;379(9833):2262-9.

178. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, *et al.* Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med 2012;367(4):319-28.

179. Gross JL, Kramer CK, Leitão CB, Hawkins N, Viana LV, Schaan BD, *et al.* Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and a sulfonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes. A network meta-analysis. Ann Intern Med 2011;154(10):672-9.

180. Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E, *et al.* Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2010;12(2):167-77.

181. Li WX, Gou JF, Tian JH, Yan X, Yang L. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Ther Res 2010;71(4):211-38.

182. Gao Y, Yoon KH, Chuang LM, Mohan V, Ning G, Shah S, *et al.* Efficacy and safety of exenatide in patients of Asian descent with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin or metformin and a sulphonylurea. Diabetes Res Clin Pract 2009;83(1):69-76.

183. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, *et al.* Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Diabetologia 2009;52(10):2046-55.

184. Davies MJ, Donnelly R, Barnett AH, Jones S, Nicolay C, Kilcoyne A. Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2 diabetes. Results of the helping evaluate exenatide in patients with diabetes compared with long-acting insulin (HEELA) study. Diabetes Obes Metab 2009;11(12):1153-62.

185. Haute autorité de santé. LANTUS 100 Unités/ml, solution injectable en flacon, 1 flacon en verre de 10 ml - CIP : 359 464-9 solution injectable en cartouche, 5 cartouches en verre (pour stylo Optipen Pro) de 3 ml - CIP : 354 632-0. 5 cartouches en verre de 3 ml pour OptiClick (stylo réutilisable) - CIP : 365 149-4. LANTUS 100

Unités/ml, solution injectable en Stylos pré-remplis 5 cartouches en verre de 3 ml dans stylo pré-rempli jetable Optiset - CIP : 356 519-7. 5 cartouches en verre de 3 ml dans stylo pré-rempli jetable SoloStar - CIP : 377 229-8. Commission de la transparence avis du 25 mai 2011. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2011.

[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/lantus\\_-\\_ct-\\_9433.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-06/lantus_-_ct-_9433.pdf)

186. Swinnen SG, Simon ACR, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; Issue 7:CD006383.

187. Kalra S, Plata-Que T, Kumar D, Mumtaz M, Søndergaard F, Kozlovski P, *et al.* Initiation with once-daily BIAsp 30 results in superior outcome compared to insulin glargine in Asians with type 2 diabetes inadequately controlled by oral anti-diabetic drugs. Diabetes Res Clin Pract 2010;88(3):282-8.

188. Strojek K, Bebakar W, Khutsoane D, Pesic M, Smahelová A, Thomsen H, *et al.* Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. Curr Med Res Opin 2009;25(12):2887-94.

189. Ligthelm R, Gylvin T, DeLuzio T, Raskin P. A comparison of twice-daily biphasic insulin aspart 70/30 and once-daily insulin glargine in persons with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin and oral therapy. A randomized, open-label study. Endocr Pract 2011;17(1):41-50.

190. Blicklé JF, Hancu N, Piletic M, Profozic V, Shestakova M, Dain MP, *et al.* Insulin glargine provides greater improvements in glycaemic control vs intensifying lifestyle management for people with type 2 diabetes treated with OADs and 7-8% A1c levels. The TULIP study. Diabetes Obes Metab 2009;11(4):379-86.

191. Bergenstal R, Lewin A, Bailey T, Chang D, Gylvin T, Roberts V, *et al.* Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 70/30 versus exenatide in subjects with type 2 diabetes failing to achieve glycemic control with metformin and a sulfonylurea. Curr Med Res Opin 2009;25(1):65-75.

192. Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. Comparison of insulin detemir and insulin glargine

using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25(6):542-8.

193. Hollander P, Raslova K, Skjøth TV, Råstam J, Liutkus JF. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(3):268-75.

194. Valensi P, Benroubi M, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Shaban J, *et al.* The IMPROVE™ study. A multinational, observational study in type 2 diabetes: baseline characteristics from eight national cohorts. *Int J Clin Pract* 2008;62(11):1809-19.

195. Valensi P, Benroubi M, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Shaban J, *et al.* Initiating insulin therapy with, or switching existing insulin therapy to, biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix® 30) in routine care: safety and effectiveness in patients with type 2 diabetes in the IMPROVE™ observational study. *Int J Clin Pract* 2009;63(3):522-31.

196. Marre M, Pinget M, Gin H, Thivolet C, Hanaire H, Robert JJ, *et al.* Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain: 52-week data from the PREDICTIVE™ study in a cohort of French patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2009;35(6):469-75.

197. Colhoun HM, SDRN Epidemiology Group. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009;52(9):1755-65.

198. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, *et al.* Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52(9):1732-44.

199. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52(9):1766-77.

200. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies: a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52(9):1745-54.

201. Suissa S, Azoulay L, Dell'aniello S, Evans M, Vora J, Pollak M. Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia* 2011;54(9):2254-62.

202. Blin P, Lassalle R, Dureau-Pournin C, Ambrosino B, Bernard MA, Abouelfath A, *et al.* Insulin glargine and risk of cancer: a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia* 2012;55(3):644-53.

203. Caisse nationale d'assurance maladie. La consommation d'insuline glargine augmente-t-elle le risque de survenue de cancer ? Une étude de cohorte sur 70 000 personnes réalisée à partir du SNIIRAM. Paris: CNAMTS; 2012.  
[http://ansm.sante.fr/content/download/42591/553058/version/2/file/pi-120723-Lantus\\_RapportCnam\\_v2.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/42591/553058/version/2/file/pi-120723-Lantus_RapportCnam_v2.pdf)

204. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Insuline glargine (Lantus) et risque de cancer : résultats d'une étude réalisée par la CNAMTS à la demande de l'ANSM - Point d'information juillet 2012. Saint-Denis: ANSM; 2012.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/ad06a7ca72d5e52c6ff4b22b74ac8f12.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ad06a7ca72d5e52c6ff4b22b74ac8f12.pdf)

205. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Häring HU. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes- results of the GINGER study. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(2):115-23.

206. Lankisch MR, Ferlinz KC, Leahy JL, Scherbaum WA, Orals Plus Apidra and LANTUS (OPAL) study group. Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(12):1178-85.

207. Li H, Li W, Gu Y, Han Y, Wang J, Xu B, *et al.* Comparison of continual insulin or secretagogue treatment in type 2 diabetic patients with alternate insulin-secretagogue administration. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84(2):158-62.

208. Miser WF, Arakaki R, Jiang H, Scism-Bacon J, Anderson PW, Fahrbach JL. Randomized, open-label, parallel-group evaluations of basal-bolus therapy versus insulin lispro premixed therapy in patients with type 2 diabetes mellitus failing to achieve control with starter insulin treatment and continuing oral antihyperglycemic drugs. A noninferiority intensification substudy of the

DURABLE trial. Clin Ther 2010;32(5):896-908.

209. Liebl A, Prager R, Binz K, Kaiser M, Bergenstal R, Gallwitz B, *et al.* Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab 2009;11(1):45-52.

210. Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, *et al.* Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2010;14(36).

211. National Institute for Health and Clinical Excellence. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. NICE technology appraisal guidance 203. London: NICE; 2010.  
<http://www.nice.org.uk/nicemedialive/13248/51259/51259.pdf>

212. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Second-line therapy for patients with diabetes inadequately controlled on metformin: a systematic review and cost-effectiveness analysis. CADTH. Optimal therapy report 2010;4(2).

213. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. An economic evaluation of insulin analogues for the treatment of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus in Canada. COMPUS . Optimal Ther Report 2008;2(4).

214. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Economic evaluation: third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and sulfonylurea combination therapy. CADTH Therapeutic Review. Ottawa: CADTH; 2010.

215. Klarenbach S, Cameron C, Singh S, Ur E. Cost-effectiveness of second-line antihyperglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin. CMAJ 2011;183(16):E1213-E1220.

216. Cameron CG, Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. CMAJ 2009;180(4):400-7.

217. Yi Y, Philips Z, Bergman G, Burslem K. Economic models in type 2 diabetes. Curr Med Res Opin 2010;26(9):2105-18.

218. Ray JA, Huet D, Valentine WJ, Palmer AJ, Cugnardey N, Renaudin C. Long-term costs and clinical outcomes associated with metformin-

glibenclamide combination tablets (Glucovance) in patients with type 2 diabetes sub-optimally controlled by metformin: a modelling study in the French setting. Br J Diabetes Vasc Dis 2008;8(1):39-44.

219. Granström O, Bergenheim K, McEwan P, Sennfalt K, Henriksson M. Cost-effectiveness of saxagliptin (Onglyza®) in type 2 diabetes in Sweden. Prim Care Diabetes 2012;6(2):127-36.

220. Woehl A, Evans M, Tetlow AP, McEwan P. Evaluation of the cost effectiveness of exenatide versus insulin glargine in patients with sub-optimally controlled type 2 diabetes in the United Kingdom. Cardiovasc Diabetol 2008;7:24.

221. Mittendorf T, Smith-Palmer J, Timlin L, Happich M, Goodall G. Evaluation of exenatide vs. insulin glargine in type 2 diabetes: cost-effectiveness analysis in the German setting. Diabetes Obes Metab 2009;11(11):1068-79.

222. Brändle M, Erny-Albrecht KM, Goodall G, Spinas GA, Streit P, Valentine WJ. Exenatide versus insulin glargine: a cost-effectiveness evaluation in patients with Type 2 diabetes in Switzerland. Int J Clin Pharmacol Ther 2009;47(8):501-15.

223. Sullivan SD, Alfonso-Cristancho R, Conner C, Hammer M, Blonde L. A simulation of the comparative long-term effectiveness of liraglutide and glimepiride monotherapies in patients with type 2 diabetes mellitus. Pharmacotherapy 2009;29(11):1280-8.

224. Lee W, Conner C, Hammer M. Results of a model analysis of the cost-effectiveness of liraglutide versus exenatide added to metformin, glimepiride, or both for the treatment of type 2 diabetes in the United States. Clin Ther 2010;32(10):1756-67.

225. Tunis SL, Minshall ME, Conner C, McCormick JI, Kapor J, Yale JF, *et al.* Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. Curr Med Res Opin 2009;25(5):1273-84.

226. Palmer JL, Beaudet A, White J, Plun-Favreau J, Smith-Palmer J. Cost-effectiveness of biphasic insulin aspart versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in China. Adv Ther 2010;27(11):814-27.



227. Tunis SL, Sauriol L, Minshall ME. Cost effectiveness of insulin glargine plus oral antidiabetes drugs compared with premixed insulin alone in patients with type 2 diabetes mellitus in Canada. *Appl Health Econ Health Policy* 2010;8(4):267-80.
228. Valentine WJ, Goodall G, Aagren M, Nielsen S, Palmer AJ, Erny-Albrecht K. Evaluating the cost-effectiveness of therapy conversion to insulin detemir in patients with type 2 diabetes in Germany: a modelling study of long-term clinical and cost outcomes. *Adv Ther* 2008;25(6):567-84.
229. Palmer JL, Goodall G, Nielsen S, Kotchie RW, Valentine WJ, Palmer AJ, *et al.* Cost-effectiveness of insulin aspart versus human soluble insulin in type 2 diabetes in four European countries: subgroup analyses from the PREDICTIVE study. *Curr Med Res Opin* 2008;24(5):1417-28.
230. Lee KH, Seo SJ, Smith-Palmer J, Palmer JL, White J, Valentine WJ. Cost-effectiveness of switching to biphasic insulin aspart 30 from human insulin in patients with poorly controlled type 2 diabetes in South Korea. *Value Health* 2009;12(Suppl 3):S55-S61.
231. Ali M, White J, Lee CH, Palmer JL, Smith-Palmer J, Fakhoury W, *et al.* Therapy conversion to biphasic insulin aspart 30 improves long-term outcomes and reduces the costs of type 2 diabetes in Saudi Arabia. *J Med Econ* 2008;11(4):651-70.
232. Palmer JL, Gibbs M, Scheijbeler HW, Kotchie RW, Nielsen S, White J, *et al.* Cost-effectiveness of switching to biphasic insulin aspart in poorly-controlled type 2 diabetes patients in China. *Adv Ther* 2008;25(8):752-74.
233. Brändle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2011;49(3):217-30.
234. Pollock RF, Valentine WJ, Pilgaard T, Nishimura H. The cost effectiveness of rapid-acting insulin aspart compared with human insulin in type 2 diabetes patients: an analysis from the Japanese third-party payer perspective. *J Med Econ* 2011;14(1):36-46.
235. Palmer JL, Knudsen MS, Aagren M, Thomsen TL. Cost-effectiveness of switching to biphasic insulin aspart from human premix insulin in a US setting. *J Med Econ* 2010;13(2):212-20.
236. Guillermin AL, Samyshkin Y, Wright D, Nguyen T, Villeneuve J. Modeling the lifetime costs of insulin glargine and insulin detemir in type 1 and type 2 diabetes patients in Canada: a meta-analysis and a cost-minimization analysis. *J Med Econ* 2011;14(2):207-16.
237. Yang L, Christensen T, Sun F, Chang J. Cost-effectiveness of switching patients with type 2 diabetes from insulin glargine to insulin detemir in Chinese setting: a health economic model based on the PREDICTIVE study. *Value Health* 2012;15(1 Suppl):S56-S59.
238. McEwan P, Evans M, Bergenheim K. A population model evaluating the costs and benefits associated with different oral treatment strategies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(7):623-30.
239. Gaede P, Valentine WJ, Palmer AJ, Tucker DM, Lammert M, Parving HH, *et al.* Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study. *Diabetes Care* 2008;31(8):1510-5.
240. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Traitements de deuxième et de troisième intention du diabète de type 2. Ottawa: ACMTS; 2011.  
[http://www.cadth.ca/media/pdf/sec-third-line\\_type-2-diab\\_summ\\_f.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/sec-third-line_type-2-diab_summ_f.pdf)
241. Polster M, Zanutto E, McDonald S, Conner C, Hammer M. A comparison of preferences for two GLP-1 products, liraglutide and exenatide, for the treatment of type 2 diabetes. *J Med Econ* 2010;13(4):655-61.
242. Bode BW, Testa MA, Magwire M, Hale PM, Hammer M, Blonde L, *et al.* Patient-reported outcomes following treatment with the human GLP-1 analogue liraglutide or glimepiride in monotherapy. Results from a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12(7):604-12.
243. Davies M, Pratley R, Hammer M, Thomsen AB, Cuddihy R. Liraglutide improves treatment satisfaction in people with type 2 diabetes compared with sitagliptin, each as an add on to metformin. *Diabet Med* 2011;28(3):333-7.

244. Best JH, Boye KS, Rubin RR, Cao D, Kim TH, Peyrot M. Improved treatment satisfaction and weight-related quality of life with exenatide once weekly or twice daily. *Diabet Med* 2009;26(7):722-8.
245. Schmidt WE, Christiansen JS, Hammer M, Zychma MJ, Buse JB. Patient-reported outcomes are superior in patients with type 2 diabetes treated with liraglutide as compared with exenatide, when added to metformin, sulphonylurea or both: results from a randomized, open-label study. *Diabet Med* 2011;28(6):715-23.
246. Bretzel R, Nuber U, Landgraf W, Owens D, Bradley C, Linn T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9618):1073-84.
247. Bradley C, Gilbride CJB. Improving treatment satisfaction and other patient-reported outcomes in people with type 2 diabetes: the role of once-daily insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(Suppl 2):50-65.
248. Masuda H, Sakamoto M, Irie J, Kitaoka A, Shiono K, Inoue G, *et al.* Comparison of twice-daily injections of biphasic insulin lispro and basal-bolus therapy. Glycaemic control and quality-of-life of insulin-naïve type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(12):1261-5.
249. Lee LJ, Fahrbach JL, Nelson LM, Mcleod LD, Martin SA, Sun P, *et al.* Effects of insulin initiation on patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the DURABLE trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;89(2):157-66.
250. Anderson RT, Narayan KM, Feeney P, Goff D, Jr., Ali MK, Simmons DL, *et al.* Effect of intensive glycemic lowering on health-related quality of life in type 2 diabetes: ACCORD trial. *Diabetes Care* 2011;34(4):807-12.
251. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2012. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2011. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_publications/guidelines/](http://www.whocc.no/atc_ddd_publications/guidelines/)
252. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. ACTOS 15 mg, 30 mg, 45 mg, comprimé (boîte de 28). Avis de la commission de la transparence du 24 mars 2004. Saint-Denis: AFSSAPS; 2004.
253. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends new contra-indications and warnings for pioglitazone to reduce small increased risk of bladder cancer. Benefit-risk balance remains positive in a limited population of type 2 diabetics. London: EMA; 2011. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2011/07/WC500109176.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/07/WC500109176.pdf)
254. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population  $\geq 75$  years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(1):55-64.
255. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010;118(4):215-9.
256. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, Ogston SA, Petrie JR, Morris AD, *et al.* Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;106(7):1006-10.
257. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jørgensen CH, *et al.* Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010;53(12):2546-53.
258. Roussel R, Travert F, Pasquet B, Wilson P, Smith S, Goto S, *et al.* Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch Intern Med* 2010;170(21):1892-9.
259. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, *et al.* Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction. A nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32(15):1900-8.
260. Horsdal HT, Johnsen SP, Søndergaard F, Jacobsen J, Thomsen RW, Schmitz O, *et al.* Sulphonylureas and prognosis after myocardial infarction in patients with diabetes: a population-based follow-up study. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25(6):515-22.



261. Frederich R, Alexander J, Fiedorek F, Donovan M, Berglind N, Harris S, *et al.* A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010;122(3):16-27.
262. Gill A, Hoogwerf B, Burger J, Bruce S, MacConell L, Yan P, *et al.* Effect of exenatide on heart rate and blood pressure in subjects with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study. *Cardiovasc Diabetol* 2010;9:6.
263. Best JH, Hoogwerf BJ, Herman WH, Pelletier EM, Smith DB, Wenten M, *et al.* Risk of cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes prescribed the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist exenatide twice daily or other glucose-lowering therapies: a retrospective analysis of the LifeLink database. *Diabetes Care* 2011;34(1):90-5.
264. Rhoads G, Kosiborod M, Nesto R, Fonseca V, Lu S, Zhang Q, *et al.* Comparison of incidence of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus following initiation of neutral protamine hagedorn insulin versus insulin glargine. *Am J Cardiol* 2009;104(7):910-6.
265. Juhaeri J, Gao S, Dai W. Incidence rates of heart failure, stroke, and acute myocardial infarction among type 2 diabetic patients using insulin glargine and other insulin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18(6):497-503.
266. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(10):947-54.
267. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren ML, Suchower L, Gause-Nilsson I. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(6):523-32.
268. Pollex E, Moretti ME, Koren G, Feig DS. Safety of insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2011;45(1):9-16.
269. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, *et al.* Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008;31(5):1060-79.
270. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Extrait des mises à jour en gynécologie et obstétrique. Trente-quatrième journées nationales, Paris 8-11 décembre 2010. Recommandations pour la pratique clinique : le diabète gestationnel. Paris: CNGOF; 2010. [http://www.cngof.asso.fr/D\\_TELE/RPC\\_DIABETE\\_2010.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_DIABETE_2010.pdf)
271. Société francophone du diabète. Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type 1. Référentiel. *Méd Mal Métabol* 2010;4(6):1-14.
272. Tieu J, Coat S, Hague W, Middleton P. Oral anti-diabetic agents for women with pre-existing diabetes mellitus/impaired glucose tolerance or previous gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;Issue 10:CD007724.
273. American Diabetes Association, European Association for the study of Diabetes, Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement. *Diabetes Care* 2012;35(6):1364-79.
274. McAndrew L, Schneider SH, Burns E, Leventhal H. Does patient blood glucose monitoring improve diabetes control? A systematic review of the literature. *Diabetes Educ* 2007;33(6):991.
275. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Cost-effectiveness of blood glucose test strips in the management of adult patients with diabetes mellitus. COMPUS. Optimal Ther Report 2009;3(3).
276. Aydin H, Deyneli O, Yavuz D, Tarçin O, Akalin S. Does the frequency of the self -monitoring of blood glucose influence glycemic control in type 2 diabetic patients? *Marmara Med J* 2005;18(1):13-6.
277. Sarol JN, Nicodemus NA, Tan KM, Grava MB. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966-2004). *Curr Med Res Opin* 2005;21(2):173-84.
278. Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WAB, *et al.* Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005;28(6):1510-7.

279. Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WAB, *et al.* Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;Issue 2:CD005060.
280. Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Curr Med Res Opin* 2006;22(4):671-81.
281. Farmer AJ, Heneghan C, Barnett AH, Davidson MB, Guerci B, O'Kane M, *et al.* Individual patient data meta-analysis of trials of self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes: protocol for a systematic review. *Prim Care Diabetes* 2009;3(2):117-21.
282. Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K, Sieradzki J, Azizi F, Embong M, *et al.* The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). *Diabetes Obes Metab* 2008;10(12):1239-47.
283. Moreland EC, Volkening LK, Lawlor MT, Chalmers KA, Anderson BJ, Laffel LM. Use of a blood glucose monitoring manual to enhance monitoring adherence in adults with diabetes: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006;166(6):689-95.
284. Siebolds M, Gaedeke O, Schwedes U. Self-monitoring of blood glucose: psychological aspects relevant to changes in HbA1c in type 2 diabetic patients treated with diet or diet plus oral antidiabetic medication. *Patient Educ Couns* 2006;62(1):104-10.
285. Yoo HJ, An HG, Park SY, Ryu OH, Kim HY, Seo JA, *et al.* Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;82(1):73-9.
286. Farmer AJ, Perera R, Ward A, Heneghan C, Oke J, Barnett AH, *et al.* Meta-analysis of individual patient data in randomised trials of self monitoring of blood glucose in people with non-insulin treated type 2 diabetes. *BMJ* 2012;344:e486.
287. Clar C, Barnard K, Cummins E, Royle P, Waugh N. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010;14(12):1-140.
288. St John A, Davis WA, Price CP, Davis TME. The value of self-monitoring of blood glucose: a review of recent evidence. *J Diabetes Complications* 2010;24(2):129-41.
289. Davidson MB. Evaluation of self monitoring of blood glucose in non-insulin-treated diabetic patients by randomized controlled trials: little bang for the buck. *Rev Recent Clin Trials* 2010;5(3):138-42.
290. Poolsup N, Suksomboon N, Rattanasookchit S. Meta-analysis of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients: an update. *Diabetes Technol Ther* 2009;11(12):775-84.
291. Towfigh A, Romanova M, Weinreb JE, Munjas B, Suttorp MJ, Zhou A, *et al.* Self-monitoring of blood glucose levels in patients with type 2 diabetes mellitus not taking insulin: a meta-analysis. *Am J Manag Care* 2008;14(7):468-75.
292. Allemann S, Houriet C, Diem P, Stettler C. Self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2009;25(12):2903-13.
293. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, Hinnen DA, Parkin CG, Jelsovsky Z, *et al.* Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes. Results from the Structured testing program study. *Diabetes Care* 2011;34(2):262-7.
294. Miller CK, Gutschall MD, Holloman C. Self-monitoring predicts change in fiber intake and weight loss in adults with diabetes following an intervention regarding the glycemic index. *Patient Educ Counsel* 2009;76(2):213-9.
295. Kleefstra N, Hortensius J, Logtenberg SJ, Slingerland RJ, Groenier KH, Houweling ST, *et al.* Self-monitoring of blood glucose in tablet-treated type 2 diabetic patients (ZODIAC-17). *Neth J Med* 2010;68(7/8):311-6.
296. Franciosi M, Lucisano G, Pellegrini F, Cantarello A, Consoli A, Cucco L, *et al.* ROSES: role of self-monitoring of blood glucose and intensive education in patients with Type 2 diabetes not receiving insulin. A pilot randomized clinical trial. *Diabetic Medicine* 2011;28(7):789-96.

297. Durán A, Martín P, Runkle I, Pérez N, Abad R, Fernández M, *et al.* Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset type 2 diabetes mellitus. The St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *J Diabetes* 2010;2(3):203-11.
298. Fisher L, Polonsky W, Parkin CG, Jelsovsky Z, Amstutz L, Wagner RS. The impact of blood glucose monitoring on depression and distress in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2011;27(Suppl 3):39-46.
299. Farmer AJ, Wade AN, French DP, Simon J, Yudkin P, Gray A, *et al.* Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2009;13(15).
300. Gomes T, Juurlink DN, Shah BR, Paterson JM, Mamdani MM. Blood glucose test strips: options to reduce usage. *CMAJ* 2010;182(1):35-8.
301. Neeser K, Weber C. Cost impact of self-measurement of blood glucose on complications of type 2 diabetes. The Spanish perspective. *Diabetes Technol Ther* 2009;11(8):509-16.
302. Weber C, Kocher S, Neeser K, Bartaskova D. Impact of self-measurement of blood glucose on complications of type 2 diabetes: economic analysis from a Czech perspective. *Curr Med Res Opin* 2010;26(2):289-96.
303. Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S, Lapolla A, Musacchio N, Leotta S, *et al.* Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(1):45-53.
304. Pollock RF, Valentine WJ, Goodall G, Brändle M. Evaluating the cost-effectiveness of self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes patients on oral anti-diabetic agents. *Swiss Med Wkly* 2010;140:w13103.
305. Tunis SL, Willis WD, Foos V. Self-monitoring of blood glucose (SMBG) in patients with type 2 diabetes on oral anti-diabetes drugs: cost-effectiveness in France, Germany, Italy, and Spain. *Curr Med Res Opin* 2010;26(1):163-75.
306. Tunis SL, Minshall ME. Self-monitoring of blood glucose (SMBG) for type 2 diabetes patients treated with oral anti-diabetes drugs and with a recent history of monitoring: cost-effectiveness in the US. *Curr Med Res Opin* 2010;26(1):151-62.
307. Tunis SL, Minshall ME. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: cost-effectiveness in the United States. *Am J Manag Care* 2008;14(3):131-40.
308. Cameron C, Coyle D, Ur E, Klarenbach S. Cost-effectiveness of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus managed without insulin. *CMAJ* 2010;182(1):28-34.
309. Haute autorité de santé. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Guide méthodologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide\\_methodologique\\_recommandations\\_pour\\_la\\_pratique\\_clinique.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_recommandations_pour_la_pratique_clinique.pdf)
310. Haute autorité de santé. Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide\\_dp\\_i.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_dp_i.pdf)
311. Diabetes Australia Guideline Development Consortium, National Health and Medical Research Council, Boden Institute of Obesity Nutrition and Exercise, Diabetes Unit Menzies Centre for Health Policy, University of Sydney, Colagiuri S, *et al.* National evidence based guideline for blood glucose control in type 2 Diabetes. Canberra: Diabetes Australia; NHMRC; 2009.  
<http://www.nhmrc.gov.au/files/nhmrc/file/publications/synopses/di19-diabetes-blood-glucose-control.pdf>
312. Collège des économistes de la santé. Guide méthodologique pour l'évaluation économique des stratégies de santé. Recommandations méthodologiques. Paris: CES; 2003.



## Participants

Les déclarations d'intérêts des experts ayant participé à l'une ou plusieurs réunions de travail sont consultables sur le site de la HAS ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

### Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers

Les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers suivants ont été sollicités pour l'élaboration de cette recommandation de bonne pratique :

- Association française pour la recherche et l'évaluation en soins infirmiers (Afresi)
- Association de recherche en soins infirmiers (Arsi)
- Association des sociétés et syndicats de néphrologues\*
- Association française des diabétiques\*
- Collège de médecine générale\*
- Collège des économistes de la santé
- Collège Professionnel des Gériatres Français (CPGF)\*
- Conseil national de diabétologie, d'endocrinologie et de maladies métaboliques\*
- Conseil national de l'ordre des infirmiers
- Conseil national de l'ordre des pharmaciens\*
- Conseil national professionnel de cardiologie\*
- Conseil nationale des gynécologues-obstétriciens français\*
- Société française d'ophtalmologie\*
- Société française de nutrition
- Société francophone de diabétologie paramédical\*

\* Cet organisme a proposé un ou plusieurs experts pour ce projet.

### Groupe de travail

P<sup>r</sup> Jean-Raymond Attali, professeur émérite d'endocrinologie, Université Paris 13, Paris, coprésident du groupe de travail

P<sup>r</sup> Hector Falcoff, médecin généraliste, Paris, coprésident du groupe de travail

Mme Chantal Andriamanga, ingénieur en santé publique/attachée de recherche épidémiologique, Paris, chargée de projet

D<sup>r</sup> Clara Bouché, endocrinologue, Paris, chargée de projet

D<sup>r</sup> Valérie Ertel-Pau, chef de projet HAS, Saint-Denis

Mme Véronique Raimond, chef de projet HAS, Saint-Denis

D<sup>r</sup> Catherine Alamowitch, endocrinologue, Livry-Gargan

Mme Carole Avril, représentant d'usagers Association française des diabétiques, Paris

Mme Nadia Bahmad, HAS, Saint-Denis

D<sup>r</sup> Mireille Bertholon-Grégoire , endocrinologue, Roanne

M. Denis Boucaud-Maître, pharmacien, ANSM, Saint-Denis

D<sup>r</sup> Catherine Cornu, endocrinologue, Bron

P<sup>r</sup> Guy Delande, économiste, Montpellier

P<sup>r</sup> Rachel Desailoud\*, endocrinologue, Amiens

D<sup>r</sup> Didier Duhot, médecin généraliste, Montreuil

P<sup>r</sup> Bertrand Dussol, néphrologue, Marseille

D<sup>r</sup> Véronique Lassmann-Vague\*\*\*, diabétologue, Marseille

D<sup>r</sup> Philippe Lebreton, médecin généraliste, Le Grand-Luce

M. Pierre Lévy\*\*, économiste, Paris

M. Ivano Mantovani, infirmier, Monaco

D<sup>r</sup> François Pétrègne, médecin généraliste, Gradignan

Mme Maylis Rivière, pharmacien, Châteaubernard

Mme Estelle Piotto, HAS, Saint-Denis

D<sup>r</sup> Pierre Sabouret, cardiologue, Paris

M. Claude Sokolowsky, représentant d'usagers, Association française des diabétiques, Combs-la-Ville

Mme Nadine Ursat, infirmière, Paris

\* En raison de la déclaration de nouveaux intérêts considérés comme majeurs, cet expert n'a pu participer à la fin des travaux du GT, et a été remplacé par un expert de même compétence pour la suite du projet.

\*\* Cet expert a souhaité interrompre sa participation au cours des travaux.

\*\*\* Expert ne souhaitant pas endosser cette recommandation de bonne pratique.

Groupe de lecture

P<sup>r</sup> Jean-Jacques Altman, diabétologue, Paris  
P<sup>r</sup> Antoine Avignon<sup>\*\*\*</sup>, diabétologue, Montpellier  
Mme Véronique Bataille, pharmacien, Saint-Quentin  
M. Gilbert Bayonne, AFD, Puylausic  
D<sup>r</sup> Jérôme Beaujard, médecin généraliste, La Fare-Les Oliviers  
D<sup>r</sup> Hélène Bihan, diabétologue, Bobigny  
M. Philippe Bilger, pharmacien, Uzel-près-l'Oust  
P<sup>r</sup> Marc Bonnefoy, gériatre, Lyon  
Dr Serge Bouhana, médecin généraliste, Aigueblanche  
P<sup>r</sup> Isabelle Bourdel-Marchasson<sup>\*\*\*</sup>, gériatre, Pessac  
D<sup>r</sup> Jean-Michel Bunel, médecin généraliste, Maromme  
D<sup>r</sup> Lucy Chaillous, endocrinologue-diabétologue, Nantes  
D<sup>r</sup> Clément Charra, médecin généraliste, Ladoix-Serrigny  
D<sup>r</sup> Philippe Cornet, médecin généraliste, Paris  
P<sup>r</sup> Emmanuel Cosson, diabétologue, Bondy  
P<sup>r</sup> Yves Cottin, cardiologue, Dijon  
P<sup>r</sup> Jacques Delarue, nutritionniste, Brest  
P<sup>r</sup> Marc de Smet, ophtalmologiste, Lausanne, Suisse  
D<sup>r</sup> Eric Drahi, médecin généraliste, Saint-Jean-de-Braye  
D<sup>r</sup> Béatrice Duly-Bouhanick, diabétologue, Toulouse  
Mme Danièle Durain, cadre de santé, Nancy  
D<sup>r</sup> François Gueyffier, cardiologue, Lyon  
P<sup>r</sup> Agnès Hartemann, diabétologue, Paris  
D<sup>r</sup> Ghislaine Henry, médecin généraliste, Leuville-sur-Orge  
Mme Catherine Herdt, cadre de santé, Strasbourg

Mme Catherine Hoog, infirmière, Paris  
M. Jacky Jachiet, président AFD 10, Saint-André-Les-Vergers  
D<sup>r</sup> Sophie Jacqueminet, diabétologue, Paris  
P<sup>r</sup> Nathalie Jeandidier, endocrinologue, Strasbourg  
D<sup>r</sup> Dominique Joly, néphrologue, Paris  
P<sup>r</sup> Etienne Larger<sup>\*\*\*</sup>, diabétologue, Paris  
D<sup>r</sup> Vincent Launay-Vacher, pharmacologue clinicien, Paris  
P<sup>r</sup> Jacques Lepercq, gynécologue-obstétricien, Paris  
D<sup>r</sup> Raphaël Lozat, médecin généraliste, Moissac  
P<sup>r</sup> Michel Marre, diabétologue, Paris  
M. Jean-Pierre Marissal, économiste, Lille  
D<sup>r</sup> Réginald Mira<sup>\*\*\*</sup>, diabétologue, Antibes  
D<sup>r</sup> André Mistiaen, médecin généraliste, Romans-sur-Isère  
Mme Christiane Mourey, cadre de santé, Le Creusot  
D<sup>r</sup> François Paquet, médecin généraliste, Saintes  
D<sup>r</sup> Sylvie Picard<sup>\*\*\*</sup>, diabétologue, Dijon  
M. Sylvain Pichetti, économiste de la santé, Paris  
D<sup>r</sup> Thierry Poyeton<sup>\*\*\*</sup>, médecin généraliste, Neufchâteau  
D<sup>r</sup> Frédéric Romieu, médecin généraliste, Joigny  
M. Hans-Martin Späth, économiste, Lyon  
D<sup>r</sup> Jean-Bernard Turine, médecin généraliste, Hyères  
D<sup>r</sup> Christiane Verny, gériatre, Le Kremlin-Bicêtre  
Pr Bernard Vialettes<sup>\*\*\*</sup>, endocrinologue, Marseille  
D<sup>r</sup> Michel Weber, ophtalmologiste, Nantes

\*\*\* Expert ne souhaitant pas endosser cette recommandation de bonne pratique.

Autres personnes consultées dans le cadre de ce projet

D<sup>r</sup> Nathalie Dumarcet, médecin généraliste, ANSM, Saint-Denis  
Mme Gersende Georg, HAS, Saint-Denis  
P<sup>r</sup> Véronique Kerlan, endocrinologue, Brest  
Mme Stéphanie Leclerc, HAS, Saint-Denis  
M. Lionel Perrier, économiste, Lyon

M. Gérard Raymond, représentant associatif, Paris  
Mme Catherine Rumeau-Pichon, HAS, Saint-Denis  
M. Olivier Scemama, HAS, Saint-Denis  
P<sup>r</sup> Patrick Vexiau, diabétologue-endocrinologue, représentant associatif, Paris



Fiche descriptive

TITRE	Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique (RPC).
Date de mise en ligne	2013.
Objectif(s)	<p>L’objectif de ce travail est d’améliorer la qualité de la prise en charge des patients adultes atteints d’un diabète de type 2 ; seul le contrôle glycémique est abordé dans cette recommandation. Cette RBP traite trois questions principales :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>la définition des objectifs glycémiques cibles ;</li><li>la définition d’une stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique ;</li><li>la place de l’autosurveillance glycémique.</li></ul>
Patients ou usagers concernés	Ces recommandations concernent les patients adultes atteints d’un diabète de type 2, y compris la femme enceinte ayant un diabète de type 2 au préalable.
Professionnels concernés	Ces recommandations sont destinées aux médecins généralistes, aux diabétologues/endocrinologues, gériatres, infirmières et autres professionnels de santé prenant en charge les patients atteints d’un diabète de type 2.
Demandeur	Direction de la sécurité sociale (DSS), Société francophone du diabète (SFD, ex-Alfediam), Caisse nationale d’assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS).
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service bonnes pratiques professionnelles et service évaluation économique et santé publique.
Financement	Fonds public.s
Pilotage du projet	<p>Coordination : D<sup>r</sup> Valérie Ertel-Pau, chef de projet, service « Bonnes pratiques professionnelles » de la HAS (chef de service : D<sup>r</sup> Michel Laurence) et M<sup>me</sup> Véronique Raimond, chef de projet , service évaluation économique et santé publique de la HAS (chef de service : M<sup>me</sup> Catherine Rumeau-Pichon).</p> <p>Secrétariat : M<sup>me</sup> Sladana Praizovic.</p>
Recherche documentaire	De 2008 à 2011, « Stratégie de recherche documentaire », décrite en annexe de l’argumentaire scientifique, réalisée par M. Philippe Canet, avec l’aide de M <sup>me</sup> Renée Cardoso (chef du service documentation – information des publics : M <sup>me</sup> Frédérique Pagès).
Auteurs de l’argumentaire	D <sup>r</sup> Valérie Ertel-Pau, Saint-Denis, chef de projet HAS. M <sup>me</sup> Véronique Raimond, Saint-Denis, chef de projet HAS. M <sup>me</sup> Chantal Andriamanga, ingénieur en santé publique, Paris, chargée de projet. D <sup>r</sup> Clara Bouché, endocrinologue, Paris, chargée de projet
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d’usagers, groupe de travail (coprésidents : P <sup>r</sup> Jean-Raymond Attali, endocrinologue, Paris. P <sup>r</sup> Hector Falcoff, médecin généraliste, Paris), groupe de lecture et autres personnes consultées : cf. liste des participants.
Conflits d’intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d’intérêts à la HAS, consultables sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d’analyse du <i>Guide des déclarations d’intérêts et de gestion des conflits d’intérêts</i> . Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	<p>Avis de la Commission d’évaluation économique et en santé publique et de la Commission des recommandations de bonne pratique en octobre 2012.</p> <p>Validation par le Collège de la HAS en janvier 2013.</p>
Actualisation	L’actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Autres formats	Recommandations et synthèses de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Documents d’accompagnement	RPC : <i>Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2</i> (HAS 2013).

