

Présentation de la traduction par la Société Francophone du Diabète de la prise de position émise par l'Association Américaine du Diabète (ADA) et l'Association Européenne pour l'Étude du Diabète (EASD) sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : une stratégie centrée sur le patient

L'ADA et l'EASD ont publié une prise de position sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : « une stratégie centrée sur le patient », que la Société Francophone du Diabète reprend à son compte en en assurant la traduction et la diffusion.

C'est une approche de soin radicalement nouvelle dans ce domaine puisque, comme l'indique le titre du document, il incite le médecin à adapter les orientations de soin qui reposent sur les essais thérapeutiques disponibles aux caractéristiques du patient : son âge, la durée de son diabète, ses co-morbidités, le risque d'effets secondaires, en particulier celui des hypoglycémies, mais aussi les préférences du patient et les ambitions que l'on peut avoir pour lui, après avoir partagé l'information et avant de prendre la décision de soin qui aura été convenue avec lui.

Par ailleurs, il y est rappelé que le soin de la glycémie n'est qu'une partie de la stratégie globale de réduction du risque cardiovasculaire qui est l'objectif majeur du soin d'un diabétique de type 2.

La traduction de ce document comporte 27 pages, 1 encadré, 1 tableau et 6 figures. Les informations essentielles et les démarches proposées sont particulièrement bien résumées dans les points clefs des recommandations (encadré 1), et les figures 1 à 3.

Notez également les 3 dernières figures qui individualisent les options proposées dans 3 situations souvent rencontrées dans la décision de soin : éviter les hypoglycémies, éviter la prise de poids, et prendre en compte le coût des soins.

En France, les thiazolidinediones (TZD, rosiglitazone et pioglitazone) ont été retirées du marché. Nous avons cependant laissé ces médicaments dans le document proposé parce qu'il s'agit d'une traduction qui se veut complète et parce que nous devons soigner de plus en plus fréquemment des personnes qui ne résident pas habituellement en France.

Les Professeurs Michel Marre, Bernard Bauduceau, Samy Hadjadj et Ronan Roussel, ont assuré la traduction de ce document et l'ont fait circuler aux principaux responsables de la Société Francophone du Diabète pour relecture. Ils déclarent les conflits d'intérêts qu'ils ont avec les industriels du médicament dans le domaine du diabète sur une page séparée.

Ils remercient particulièrement pour leur assistance Mesdames Françoise Defrance, Sylvie Roy, et Catherine Cottenceau, ainsi que Monsieur Éric Martin.

La Société Francophone du Diabète (SFD) remercie très vivement l'ADA et l'EASD de l'avoir autorisée à traduire et diffuser leur prise de position.

*Professeur Michel Marre
Président de la Société Francophone du Diabète (SFD)*

Président

Pr Michel Marre (Paris)

Vice-président

Pr André Scheen (Liège, Belgique)

Secrétaire Général

Dr Agnès Sola-Gazagnes (Paris)

Secrétaire Général Adjoint

Pr Samy Hadjadj (Poitiers)

Trésorier

Pr Laurence Kessler (Strasbourg)

Trésorier Adjoint

Pr Bernard Bauduceau (Paris)

Bureaux et

adresse de correspondance

88, rue de la Roquette

75544 Paris Cedex 11 - France

Tél. : +33 (0)1 40 09 89 07

Fax : +33 (0)1 40 09 29 14

Siège social

« Domus Médica »

79, rue de Tocqueville - 75107 Paris

E-mail : secretariat@sfdiabete.org

Internet : www.sfdiabete.org

Déclaration des conflits d'intérêts des traducteurs

- Michel Marre participe ou a participé à des comités d'experts pour Merck-Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi, et Servier. Il a donné des présentations dans le cadre de symposiums pour Abbott Diagnostic, Eli Lilly, Merck-Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Sanofi, et Servier. Il a reçu un support financier pour son activité de recherche de Merck-Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier.
- Bernard Bauduceau déclare avoir effectué des interventions ponctuelles à la demande de la plupart des firmes pharmaceutiques commercialisant des médicaments destinés au traitement des diabétiques et en particulier les laboratoires : AstraZeneca, Bayer, BD, BMS, Boehringer-Ingelheim, GSK, Ipsen, Merck Lipla, MSD, Novartis, Lilly, Novo Nordisk, Roche, Servier, Sanofi Aventis, Takeda. Ces interventions ont consisté en des essais cliniques, des participations à des comités scientifiques, des conférences, des congrès, des actions de formation et des rédactions de brochures. Enfin, il ne déclare aucune participation financière dans le capital ni de lien durable avec une entreprise liée au médicament.
- Samy HADJADJ a reçu, à titre personnel ou pour des associations de recherche dont il est membre, des soutiens financiers, sous forme d'honoraires pour expertise ou communication, de bourses de recherche, d'invitation à des congrès ou symposium, des sociétés suivantes : AstraZeneca, Actelion, Boehringer, Dinno Santé, Eli Lilly, Glaxo Smithkline Beecham, Johnson & Johnson, Medtronic, Menarini, Merck / MSD Chibret, Novo Nordisk, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Siemens, Takeda.
- Ronan Roussel participe ou a participé à des comités d'experts pour Sanofi, Johnson & Johnson, et Novartis. Il a donné des présentations dans le cadre de symposiums pour Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Menarini, Merck-Sharp & Dohme, Sanofi, et Novartis. Il a reçu un support financier pour son activité de recherche de Novartis, Novo Nordisk, Roche et Sanofi.

Prise en charge de l'hyperglycémie chez le patient diabétique de type 2 : une stratégie centrée sur le patient

Prise de position de l'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Une prise de position partagée par la Société Francophone du Diabète (SFD)

■ Introduction

Soigner la glycémie des diabétiques de type 2 est devenu de plus en plus complexe et, d'une certaine manière, sujet de controverse, en raison du nombre croissant d'agents pharmacologiques disponibles aujourd'hui [1-5], en raison des inquiétudes suscitées par leurs possibles effets indésirables et de nouvelles incertitudes quant aux bénéfices d'un contrôle strict de la glycémie sur les complications cardiovasculaires du diabète [6-9]. Aussi, de nombreux cliniciens ont des doutes sur les stratégies de soin optimales pour leurs patients. En conséquence, l'ADA (*American Diabetes Association*) et l'EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) ont organisé un groupe de travail commun pour examiner les preuves et proposer des recommandations quant aux thérapeutiques anti-hyperglycémiantes chez les adultes diabétiques de type 2 en dehors de la grossesse. Plusieurs documents de recommandations ont été produits par des membres de ces deux organisations [10] et par d'autres sociétés ou fédérations [2,11-15]. Cependant, une mise à jour

a paru nécessaire en raison d'informations récentes concernant les avantages et les risques du contrôle de la glycémie, des preuves récentes au sujet de l'efficacité et la sécurité de plusieurs nouvelles classes de médicaments [16,17], le retrait ou la restriction d'utilisation d'autres médicaments et l'incitation de plus en plus forte à organiser des soins davantage centrés sur le patient [18,19].

Cette prise de position a été écrite en incorporant le meilleur des preuves disponibles et, lorsque des données solides n'étaient pas disponibles, en utilisant l'expérience et les réflexions du groupe de rédaction, en y incluant un examen approfondi par des experts complémentaires (cités *infra*). Le document fait référence au contrôle de la glycémie, cependant celui-ci doit être considéré comme partie intégrante d'une stratégie de réduction de risque multifactorielle. Ceci repose sur le fait que les patients diabétiques de type 2 ont un risque élevé de morbi-mortalité cardiovasculaire ; la prise en charge agressive des facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels

Encadré 1. Les points clefs des recommandations ADA-EASD 2012

- Les objectifs de glycémie et de traitement doivent être individualisés.
- L'alimentation, l'activité physique et l'éducation thérapeutique restent la base du traitement du DT2.
- La metformine est le traitement de première ligne en dehors de ses contre-indications.
- Après la metformine, il y a peu de données pour nous guider. L'association à 1 ou 2 antidiabétiques, oraux ou injectables, est raisonnable en évitant autant que possible les effets indésirables.
- *In fine*, de nombreux patients auront besoin d'une insulinothérapie, seule ou associée à d'autres médicaments, pour maintenir le contrôle de leur glycémie.
- Autant que possible, toutes les décisions thérapeutiques devraient être prises de concert avec le patient en se concentrant sur ses préférences, ses besoins et ses valeurs.
- Une réduction globale du risque cardiovasculaire doit être l'objectif principal du traitement.

Cette prise de position a fait l'objet d'une publication originale en langue anglaise sous les références : Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577-96 et *Diabetes Care* 2012;35:1364-79. Reproduction de la traduction et diffusion de la version française avec l'autorisation de l'ADA et de l'EASD.

(le contrôle de la pression artérielle et des lipides, le traitement antiplaquettaire et l'arrêt du tabac) procure certainement des bénéfices encore plus importants que le contrôle de la glycémie *stricto sensu*.

Ces recommandations devraient être considérées dans le contexte des besoins, des préférences et de la tolérance de chaque patient ; l'individualisation du traitement est la pierre angulaire du succès. Nos recommandations sont moins directives que les précédentes et ne contiennent pas d'algorithme comme auparavant. Cela est dû à un manque global de recherche sur l'efficacité comparative dans ce domaine. Notre intention est donc d'inciter à prendre en compte le caractère hétérogène et progressif du diabète de type 2, le rôle spécifique de chaque médicament, les facteurs propres au patient et à la maladie qui conduisent à la prise de décision clinique [20-23] et les contraintes imposées par l'âge et les co-morbidités. La mise en place de ces recommandations requerra des cliniciens d'intégrer, en toute conscience, les preuves actuelles avec d'autres contraintes et impératifs liés aux caractéristiques spécifiques de chaque patient.

■ Une approche centrée sur le patient

Les conseils fondés sur les preuves dépendent de l'existence d'une source initiale de preuves. Celle-ci dérive uniquement d'essais thérapeutiques effectués chez des patients hautement sélectionnés, testant des stratégies particulières. Un essai ne prend pas en compte tous les choix disponibles, ni ne teste l'ordre d'utilisation des stratégies d'ajout. Même si de telles preuves étaient disponibles, les données montreraient des réponses médianes et ne répondraient pas à la question vitale de qui répond à quelle thérapeutique et pourquoi [24]. Le soin centré sur le patient est défini comme une démarche « destinée à apporter un soin qui soit respectueux du patient, adapté aux préférences individuelles de celui-ci, à ses besoins et ses valeurs, et qui fasse en sorte que les valeurs du patient guident l'ensemble des décisions cliniques » [25]. Ceci devrait être le principe d'organisation sous-tendant le soin de toute personne souffrant d'une maladie chronique, quelle qu'elle soit, mais, étant donné nos incertitudes en termes de choix et/ou de séquence thérapeutique, il est particulièrement approprié au diabète de type 2. Enfin, ce sont les patients qui prennent les décisions finales quant à leur style de vie, et dans une certaine mesure, les interventions pharmacologiques qu'ils utilisent ; leur mise en pratique intervient dans le contexte de la vraie vie des patients et repose sur la consommation de ressources (aussi bien publiques que privées).

L'implication du patient dans la prise de décision constitue un des principes clé de la médecine fondée sur les preuves, qui exige de faire la synthèse du meilleur niveau de preuve disponible dans la littérature, de l'expertise du clinicien et des inclinations personnelles du patient [26]. Dans le processus de soin, le degré d'implication préféré par le patient devrait être jaugé et les choix thérapeutiques explorés, éventuellement en utilisant les procédés d'aide à la décision. Dans une démarche de prise de décision partagée, clinicien et patient agissent comme partenaires, en échangeant mutuellement des informations et discutant les choix pour aboutir à un consensus sur les modalités d'action thérapeutique [27]. Il existe de bonnes preuves en faveur de l'efficacité de cette approche [28]. Il est important de noter qu'impliquer les patients dans les décisions concernant leur santé peut accroître leur adhésion aux thérapeutiques.

■ État de la question

Épidémiologie et impact sur le soin

Aussi bien la prévalence que l'incidence du diabète de type 2 augmentent dans le monde entier, particulièrement dans les pays en voie de développement, en rapport avec l'augmentation de l'obésité et l'occidentalisation du style de vie. L'impact économique corollaire pour les systèmes de santé augmente de façon exponentielle en raison des coûts du traitement du diabète et de ses complications. Le diabète de type 2 reste une cause majeure de maladie cardiovasculaire, de cécité, d'insuffisance rénale terminale, d'amputation et d'hospitalisation. Il est aussi associé à une augmentation du risque de cancer, de maladie psychiatrique grave, de déclin cognitif, de maladie chronique du foie, d'arthropathie accélérée et d'autres conditions handicapantes ou létales. Des stratégies de prise en charge efficace sont donc d'une importance évidente.

Relation entre contrôle de la glycémie et événements cliniques

Il est bien établi que le risque de complications microvasculaires et cardiovasculaires est associé au contrôle de la glycémie, mesuré par le taux d'hémoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) ; ceci reste un point d'intérêt majeur en thérapeutique [29]. Les essais randomisés prospectifs ont permis de documenter une réduction des complications microvasculaires chez les patients diabétiques de type 2 soignés avec pour objectif des glycémies plus basses. Dans l'étude *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) [30,31], les patients présentant un diabète de type 2 récemment diagnostiqué ont été tirés au sort entre deux stratégies thérapeutiques. Dans le

groupe conventionnel, l'intervention sur le style de vie était la pierre angulaire, et les thérapeutiques pharmacologiques étaient utilisées seulement en cas d'hyperglycémie sévère. Dans le bras de traitement intensif, les patients étaient randomisés entre soit un sulfamide hypoglycémiant, soit de l'insuline, avec une sous-population de sujets en surpoids randomisés en plus pour la metformine. L'HbA_{1c} globale obtenue était plus basse de 0,9 % dans le groupe « prise en charge intensive » comparé au groupe « prise en charge conventionnelle » (7 versus 7,9 % [53 vs 63 mmol/mol]). Il y a eu une réduction du risque de complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) dans le groupe « prise en charge intensive ». Une tendance à la réduction des taux d'infarctus du myocarde dans ce groupe n'a pas atteint la signification statistique. De façon contrastée, les patients traités par metformine ont présenté moins d'infarctus du myocarde, de complications associées au diabète et de mortalité toutes causes confondues [32], malgré une HbA_{1c} moyenne plus basse de seulement 0,6 % que dans le groupe « prise en charge conventionnelle ». Le suivi sur 10 ans des participants à l'étude UKPDS a montré que le bénéfice relatif d'avoir appartenu au groupe « prise en charge intensive » s'est maintenu sur une décennie, ce qui a permis d'obtenir des bénéfices statistiquement significatifs pour la maladie cardiovasculaire et la mortalité toute cause des patients initialement randomisés pour le traitement sulfamides hypoglycémiant/insuline et le maintien des bénéfices cardiovasculaires observés avec la metformine [33], en dépit de la convergence des niveaux d'HbA_{1c} moyens des deux groupes peu après la fin de la période de randomisation de l'étude.

En 2008, trois études de plus courte durée [*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) [34], *Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) [35], *Veterans Affairs Diabetes Trial* (VADT) [36]] ont rapporté les effets de deux niveaux de contrôle de la glycémie sur des critères de jugement cardiovasculaires chez des sujets d'âge moyen ou plus avancé que dans UKPDS, présentant un diabète de type 2 installé, à haut risque d'événements cardiovasculaires. Les études ACCORD et VADT visaient une HbA_{1c} inférieure à 6 % (42 mmol/mol) en utilisant des stratégies complexes de combinaison d'hypoglycémiant oraux et d'insuline. L'étude ADVANCE visait une HbA_{1c} inférieure ou égale à 6,5 % (48 mmol/mol) en utilisant une stratégie moins intensive fondée sur le sulfamide hypoglycémiant gliclazide. Aucun de ces essais n'a démontré de réduction statistiquement significative du critère principal combiné cardiovasculaire. Qui plus est, dans ACCORD, une augmentation de 22 % de la mortalité totale a été observée avec le traitement

intensif, principalement liée à une surmortalité cardiovasculaire. Il n'y a pas d'explication satisfaisante de ce résultat, même si le taux d'hypoglycémies a été trois fois plus élevé chez les patients du bras intensif. Il n'est pas clair si les hypoglycémies étaient responsables de cet effet délétère, ou si d'autres facteurs, comme la prise de poids ou la plus grande complexité du traitement aient pu y contribuer. Il a été suggéré que, dans ces essais, les patients sans maladie cardiovasculaire patente, avec une durée de diabète courte et une HbA_{1c} de base plus basse, ont bénéficié de la stratégie la plus intensive. Dans le même temps, une réduction modeste des événements microvasculaires s'est produite de façon cohérente, dans ces études. Pour terminer, une méta-analyse des événements cliniques cardiovasculaires survenus dans ces études a suggéré que chaque réduction d'environ 1 % du taux d'HbA_{1c} est peut-être associée à une réduction du risque relatif de 15 % d'infarctus du myocarde non mortel, mais sans bénéfice sur les accidents vasculaires cérébraux ou la mortalité toutes causes confondues [36].

■ Vue d'ensemble de la physiopathologie du diabète de type 2

Toute augmentation de la glycémie est le résultat net d'une entrée de glucose qui excède les sorties de glucose du compartiment plasmatique. En situation de jeûne, l'hyperglycémie est directement en rapport avec une augmentation de la production hépatique de glucose. Dans la période post prandiale, les excursions glycémiques résultent de la combinaison d'un freinage insuffisant du débit hépatique de glucose et d'un défaut de la captation de glucose stimulée par l'insuline dans les tissus cibles, principalement le muscle squelettique. Dès que les capacités maximales de transport tubulaire rénal du glucose sont dépassées, une glycosurie apparaît, mais qui ne suffit pas à limiter l'hyperglycémie.

Une anomalie de fonctionnement des îlots de Langerhans est un élément clé et un pré-requis du diabète de type 2. Au stade précoce de la maladie, la production d'insuline est normale, voire augmentée, en valeur absolue, mais elle est proportionnellement trop faible par rapport au niveau de sensibilité à l'insuline qui, lui, est généralement réduit. Cependant, la cinétique de sécrétion de l'insuline, telle la capacité des cellules bêta-pancréatiques de sécréter l'hormone en phase avec l'augmentation de la glycémie, est fortement modifiée. Cette incompétence fonctionnelle de l'îlot est le principal déterminant quantitatif de l'hyperglycémie [37] et elle s'aggrave avec le temps. De plus, dans le diabète de type 2, les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas sécrètent trop de glucagon, ce qui aggrave

la production hépatique de glucose déjà excessive. Il est notable que la dysfonction de l'îlot n'est pas forcément irréversible. Augmenter l'action de l'insuline soulage les capacités sécrétoires des cellules bêta et toute intervention qui améliore la glycémie – depuis la simple restriction énergétique jusqu'à, de façon spectaculaire, la chirurgie bariatrique – peut améliorer, dans une certaine mesure, la dysfonction des cellules bêta [39]. Des anomalies plus récemment reconnues du système des incrélines (représentées par des hormones intestinales, *Glucagon-Like Peptide 1* [GLP1] et *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide* [GIP]), sont aussi rencontrées dans le diabète de type 2, mais il n'est pas clairement établi s'il s'agit d'une anomalie primitive ou secondaire [40]. Chez la majorité des patients diabétiques de type 2, tout particulièrement ceux qui sont obèses, la résistance à l'insuline des tissus cibles (foie, muscles, tissu adipeux, myocarde) est un trait majeur de la maladie. Le résultat global est à la fois une production excessive de glucose et une sous-utilisation de celui-ci. De plus, un flux accru d'acides gras vers le foie favorise leur oxydation, ce qui contribue à l'augmentation de la néoglucogenèse, tandis que la surabondance de lipides favorise la stéatose hépatique [41].

Les médicaments anti-hyperglycémiantes ciblent un ou plusieurs des défauts physiopathologiques du diabète de type 2, ou modifient les processus physiologiques impliqués dans l'appétit, l'absorption ou l'excrétion des nutriments. Au total, le diabète de type 2 est une maladie hétérogène tant dans sa pathogénie que dans ses manifestations cliniques – élément à prendre en compte pour déterminer la stratégie thérapeutique optimale pour un patient particulier.

■ Thérapeutiques anti-hyperglycémiantes

Objectifs de glycémie

Les documents de l'ADA « *Standards of Medical Care in Diabetes* » recommandent de diminuer l'HbA_{1c} à moins de 7 % (< 53 mmol/mol) chez la plupart des patients pour réduire l'incidence de la maladie microvasculaire [42]. Ceci peut être atteint avec une concentration moyenne de glucose plasmatique entre 8,3 et 8,9 mmol/l (approximativement 1,50 à 1,60 g/L) ; idéalement la glycémie à jeun et pré-prandiale devrait être maintenue en dessous de 7,2 mmol/L (< 1,30 g/L) et la glycémie post-prandiale à moins de 10 mmol/L (< 1,80 g/L). Des cibles d'HbA_{1c} plus strictes (par exemple, 6,0 à 6,5 % [42-48 mmol/mol]) peuvent être envisagées chez certains patients sélectionnés (faible durée de diabète, longue espérance de vie, sans maladie cardiovasculaire significative) si cette cible

peut être atteinte sans hypoglycémie significative ou tout autre effet indésirable du traitement [20,43]. À l'inverse, des objectifs d'HbA_{1c} moins stricts – par exemple 7,5-8 % (58-64 mmol/mol) – ou même légèrement plus élevés sont appropriés pour des patients avec des antécédents d'hypoglycémie sévère, une espérance de vie limitée, d'importantes co-morbidités et chez ceux dont la cible est difficile à obtenir malgré une éducation intensive à l'autonomie, des conseils répétés et des doses efficaces de plusieurs agents anti-hyperglycémiantes, y compris l'insuline [20,44].

L'ensemble des résultats des essais cardiovasculaires dans le diabète de type 2 mentionnés plus haut suggère que tous les patients ne bénéficient pas d'une prise en charge agressive de la glycémie. Il en résulte qu'il est important d'individualiser les cibles thérapeutiques [5,34-36]. Les éléments qui peuvent guider le clinicien dans le choix d'une cible d'HbA_{1c} pour un patient particulier sont montrés en figure 1. Comme cela a déjà été indiqué, les souhaits et les capacités du patient devraient aussi être pris en compte, puisque l'obtention de n'importe quel niveau de glycémie nécessite participation active et implication [19,23,45,46]. De fait, tout objectif devrait être le reflet d'un accord entre patient et clinicien. Un concept important relié à cette notion est que la facilité avec laquelle on atteint une cible plus stricte modifie les décisions thérapeutiques ; de façon logique, les cibles les plus basses sont à privilégier si on les obtient avec des stratégies thérapeutiques moins complexes et pas ou peu d'effets indésirables. Il est important de noter qu'utiliser le pourcentage de patients diabétiques qui atteignent une HbA_{1c} inférieure à 7 % (53 mmol/mol) comme indicateur de qualité, comme cela a été promulgué par différentes organisations de soins, n'est pas cohérent avec l'accent porté sur l'individualisation des objectifs thérapeutiques.

Options thérapeutiques

Style de vie

Les interventions qui visent le niveau d'activité physique d'un individu et son alimentation sont des éléments primordiaux de la prise en charge du diabète de type 2 [47,48]. Tous les patients devraient recevoir une éducation générale standardisée à propos du diabète (de façon individuelle ou par groupe, en privilégiant des programmes validés), en insistant sur les interventions diététiques et l'importance d'augmenter l'activité physique. Si encourager la thérapeutique modifiant le style de vie est un élément important au moment du diagnostic, des conseils réitérés devraient aussi être intégrés aux programmes thérapeutiques.

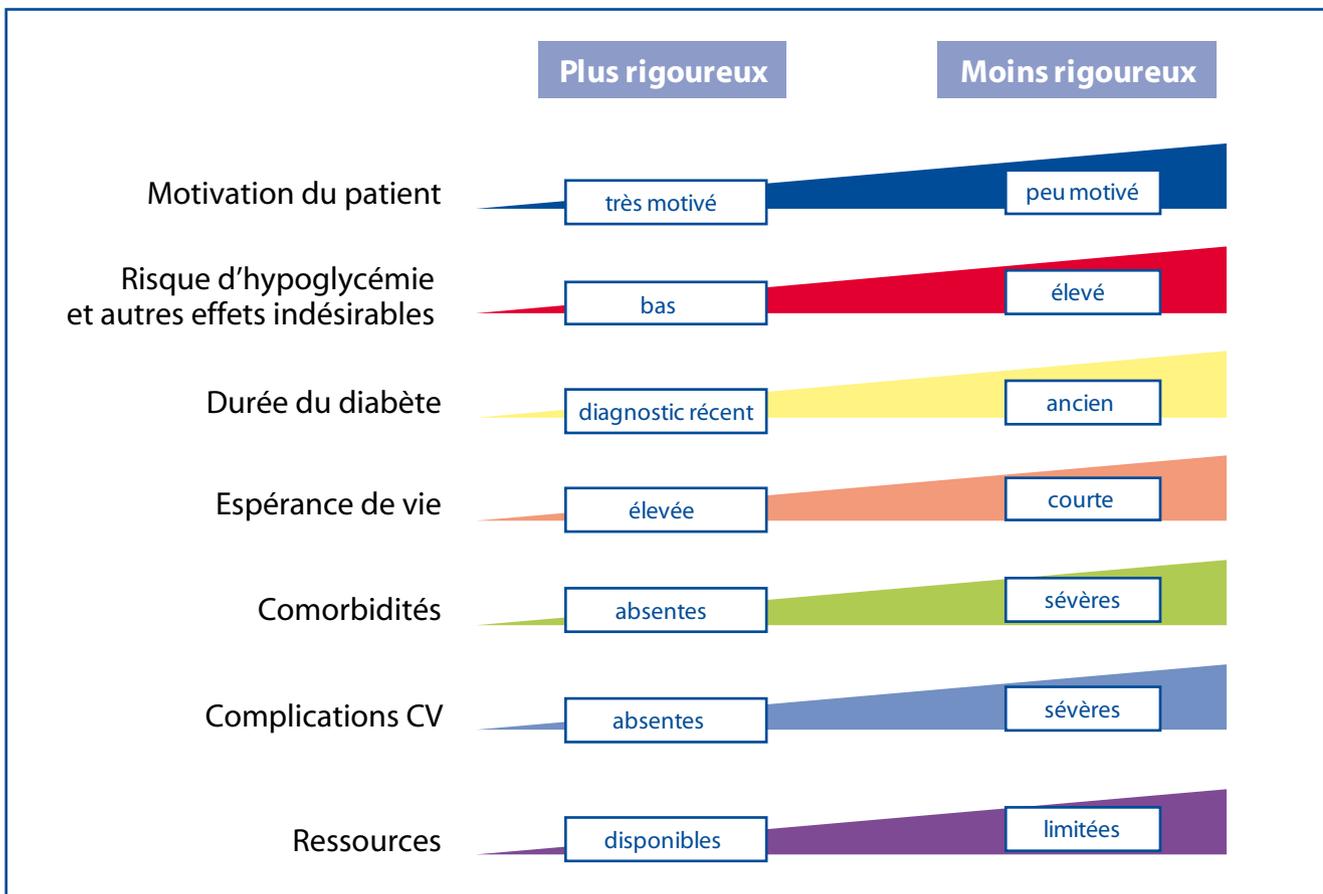


Figure 1. Description des éléments de décision à utiliser pour déterminer les efforts nécessaires à l'obtention des cibles de glycémie.

Le degré d'inquiétude dans un domaine particulier est représenté par la hauteur croissante de la rampe. Ainsi, lorsque des caractéristiques/des conjonctures particulières sont plus vers la gauche, des efforts plus marqués pour baisser l'HbA_{1c} sont justifiés, alors que, s'ils sont plus vers la droite, des efforts moins marqués sont acceptables. Si possible, de telles décisions doivent être prises en concertation avec le patient, en fonction de ses préférences, ses besoins et ses valeurs. Cette « échelle » n'a pas été conçue pour être appliquée de façon rigide mais comme une trame souple destinée à aider aux décisions cliniques. Adaptée avec la permission de Ismail-Beigi, et al [20].

La perte de poids, obtenue grâce à des mesures diététiques seules ou en y adjoignant des interventions médicales ou chirurgicales, améliore le contrôle de la glycémie et les autres facteurs de risque cardiovasculaire. Une perte de poids modeste (5-10 %) contribue, de façon significative, à améliorer le contrôle de la glycémie. Aussi, il est recommandé d'établir un objectif de réduction pondérale ou au moins de maintien du poids.

Les conseils diététiques doivent être personnalisés [49]. Il faut encourager les patients à avoir une alimentation saine qui corresponde aux recommandations diététiques valables pour la population générale et aux préférences individuelles et culturelles. Il faut promouvoir les aliments riches en fibres (tels que les légumes, les fruits, les céréales et les légumineuses), les produits laitiers pauvres en graisses et le poisson frais. Il faut réduire la quantité et la fréquence de la prise d'aliments caloriques dont ceux riches en graisses saturées et de desserts sucrés ou casse-croûtes [50-52]. Les patients qui perdent du poids et maintiennent cette perte réussissent cela après plusieurs cycles de perte de

poids suivie de rechutes. Les équipes médicales et paramédicales doivent rester sans jugement de valeur, mais persévérer dans leur objectif, en revoyant et en encourageant les modifications du style de vie thérapeutiques autant que nécessaire.

Il faut promouvoir l'activité physique autant que possible, en visant idéalement au moins 150 minutes par semaine d'activité physique modérée comprenant de l'exercice en aérobie, en résistance et des assouplissements [53]. Chez les sujets plus âgés ou chez ceux ayant des difficultés de mobilité, la moindre augmentation du niveau d'activité procure un bénéfice, tant que celle-ci est tolérée du point de vue cardiovasculaire.

Au moment du diagnostic, les patients les plus motivés dont l'HbA_{1c} est proche de l'objectif thérapeutique (< 7,5 % [< 58 mmol/mol]) devraient pouvoir s'engager et laisser sa chance à une modification du style de vie pendant une période de trois à six mois avant de se lancer dans une thérapie médicamenteuse (en général la metformine). Ceux restant avec une hyperglycémie

modérée ou ceux dont on estime que les modifications du style de vie ne suffiront pas devraient recevoir très vite un médicament anti-hyperglycémiant (là encore, généralement la metformine) dès le diagnostic, ce qui pourra être modifié secondairement ou même arrêté si les modifications du style de vie sont efficaces.

Médicaments oraux et injectables autres que l'insuline

Les propriétés essentielles des agents anti-hyperglycémiant qui jouent un rôle dans le choix du (des) médicament(s) pour chaque patient sont résumées dans le tableau 1 intitulé « Propriétés des médicaments anti-hyperglycémiant actuellement disponibles qui peuvent guider le choix du traitement pour un patient diabétique de type 2 ». Au final, les objectifs du contrôle de la glycémie sont d'éviter les symptômes aigus de l'hyperglycémie (polyurie osmotique), d'éviter l'instabilité de la glycémie dans le temps, et de prévenir ou retarder le développement

des complications diabétiques sans modifier la qualité de la vie. Les données sont incomplètes pour savoir si tel ou tel médicament a cette capacité ; une réponse à ces questions nécessite des essais cliniques à grande échelle, à long terme qui ne sont pas disponibles pour la majorité de ces médicaments. Les effets sur des critères intermédiaires de contrôle de la glycémie (par exemple l'HbA_{1c}) reflètent généralement des changements dans la probabilité de développer des complications microvasculaires, mais pas forcément cardiovasculaires. Particulièrement du point de vue du patient, la stabilité du contrôle métabolique dans le temps pourrait être un autre but spécifique.

La metformine, un biguanide, reste le médicament de première ligne du diabète de type 2 le plus largement utilisé. Son mécanisme d'action implique, de façon prédominante, une réduction de la production hépatique de glucose [54,55]. Il est généralement considéré comme étant neutre sur le plan pondéral en cas d'utilisation chronique et il n'augmente pas le

Tableau 1. Propriétés des médicaments anti-hyperglycémiant actuellement disponibles qui peuvent guider le choix du traitement pour un patient diabétique de type 2

Classe médicamenteuse	DCI	Mécanisme cellulaire	Actions physiologiques principales	Avantages	Désavantages	Coûts
Biguanides	Metformine	Active l'AMP-Kinase	Diminue la production hépatique de glucose	Expérience très complète. Pas de prise de poids Pas d'hypoglycémie Probable réduction des événements cardio-vasculaires (UKPDS)	Effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, douleurs abdominales) Risque d'acidose lactique (rare) Déficit en vitamine B12 Nombreuses contre-indications : insuffisance rénale chronique, acidose, hypoxie, déshydratation, etc.	Bas
Sulfamides hypoglycémiant	2 ^e génération : • Glibenclamide • Glipizide • Gliclazide ^b • Glimépiride • Répaglinide	Ferme les canaux K-ATP de la membrane plasmique des cellules bêta	Augmente la sécrétion d'insuline	Expérience complète Diminue le risque micro-vasculaire (UKPDS)	Hypoglycémie Prise de poids Réduirait le pré-conditionnement ischémique myocardique ? Permanence d'effet faible	Bas
Méglitinides (glinides)	• Répaglinide • Natéglinide	Ferme les canaux K-ATP de la membrane plasmique des cellules bêta	Augmente la sécrétion d'insuline	Diminue les excursions de la glycémie post prandiale Souplesse d'adaptation des doses	Hypoglycémie Prise de poids Réduirait le pré-conditionnement ischémique myocardique ? Nécessité de prises multiples	Élevé

Tableau 1. Propriétés des médicaments anti-hyperglycémiant actuellement disponibles qui peuvent guider le choix du traitement pour un patient diabétique de type 2 (suite)

Classe médicamenteuse	DCI	Mécanisme cellulaire	Actions physiologiques principales	Avantages	Désavantages	Coûts
Thiazolidinédiones	<ul style="list-style-type: none"> • Pioglitazone • Rosglitazone^c 	Active le facteur de transcription nucléaire PPAR gamma	Augmente la sensibilité à l'insuline	Pas d'hypoglycémie Permanence d'effet Augmente le HDL cholestérol Diminue les triglycérides (pioglitazone) Diminue les événements cardio-vasculaires (Proactive, pioglitazone)	Prise de poids Œdème/insuffisance cardiaque Fractures Augmentation du LDL cholestérol (rosglitazone) Augmentation des infarctus du myocarde (méta-analyse, rosglitazone) ? Augmentation du risque de cancer de vessie (pioglitazone) ?	Élevé ^e
Inhibiteur de α -Glucosidase ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Acarbose • Miglitol • Voglibose^{b,d} 	Inhibe l'alpha-glucosidase intestinale	Ralentit la digestion/absorption intestinale des hydrates de carbone	Pas d'hypoglycémie Diminue les excursions de la glycémie post prandiale Diminue les événements cardiovasculaires (STOP NIDDM) ? Pas d'effet systémique Pas d'hypoglycémie	Généralement efficacité modeste sur l'HbA _{1c} Infections indésirables gastro-intestinaux (flatulence, diarrhée) Nécessité de prises multiples	Modéré
DPP-4 inhibiteurs	<ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptine • Vidagliptine^a • Saxagliptine • Linagliptine • Alogliptine^{b,d} 	Inhibe l'activité DPP-4, augmentant les incrétines actives post prandiales (GLP-1, GIP)	Augmentation la sécrétion d'insuline (glucose dépendante) Diminue la sécrétion du glucagon (glucose dépendante)	Pas d'hypoglycémie Bien toléré	Généralement efficacité modeste sur l'HbA _{1c} Urticaire/angio-œdème? Pancréatite	Élevé
Chélateur des sels biliaires ^a	Colesevelam	S'associe aux sels biliaires dans le tractus intestinal, augmente la production hépatique de sels biliaires ; Active le récepteur farmésoloïde (FXR) dans le foie ?	Inconnues Diminution de la production hépatique de glucose ? Augmentation du niveau des incrétines ?	Pas d'hypoglycémie Diminution du LDL cholestérol	Généralement efficacité modeste sur l'HbA _{1c} Constipation Augmentation des triglycérides Pourrait diminuer l'absorption d'autres médicaments	Élevé

Tableau 1. Propriétés des médicaments anti-hyperglycémiant actuellement disponibles qui peuvent guider le choix du traitement pour un patient diabétique de type 2 (fin)

Classe médicamenteuse	DCI	Mécanisme cellulaire	Actions physiologiques principales	Avantages	Désavantages	Coûts
Agoniste dopaminergique ^a	Bromocriptine (libération immédiate) ^d	Active les récepteurs dopaminergiques	Module la régulation hypothalamique du métabolisme. Augmente la sensibilité à l'insuline	Pas d'hypoglycémie Diminution des événements cardiovasculaires (<i>Cycloset Safety trial</i>) ?	Généralement efficacité modeste sur l'HbA _{1c} Vertiges, syncopes Nausées Fatigue Rhinite	Élevé
Agoniste du récepteur GLP-1	Exénatide à libération prolongée Liraglutide	Active le récepteur GLP-1	Augmente la sécrétion d'insuline (glucose dépendante) Diminue la sécrétion du glucagon (glucose dépendante). Ralentit la vidange gastrique. Augmente la satiété	Pas d'hypoglycémie Réduction du poids Potentiel pour une amélioration de la masse/ fonction des cellules bêta ? Action cardiovasculaire protectrice ?	Effets indésirables gastro-intestinaux (nausées/ vomissements) Pancréatite aiguë ? Hyperplasie des cellules C/ tumeur médullaire thyroïdienne chez l'animal ? Injectable Nécessite un apprentissage	Élevé
Agoniste de l'amyline ^a	Pramlintide ^d	Active les récepteurs amyline	Diminue la sécrétion de glucagon Ralentit la vidange gastrique Augmente la satiété	Diminution des excursions de la glycémie post prandiale Réduction du poids	Efficacité généralement modeste sur l'HbA _{1c} Effets indésirables gastro-intestinaux (nausées/ vomissements) Hypoglycémie sauf si la dose est réduite de façon concomitante Injectable Prise multiple	Élevé
Insuline	Humaine NPH Humaine ordinaire Lispro Aspart Glulisine Glargine Détémir Pré-mix (plusieurs sortes)	Active les récepteurs de l'insuline	Augmente la captation de glucose Diminue la production hépatique de glucose	Efficace universellement En théorie efficacité illimitée Réduit les risques micro vasculaires (UKPDS)	Hypoglycémie Prise de poids Effets mitogéniques ? Injectable Nécessite un apprentissage Stigmatisation (selon les patients)	Variable ^f

^a Utilisation limitée aux États-Unis/Europe ; ^b Pas commercialisé aux États-Unis ; ^c Prescription quasiment restreinte aux États-Unis, retiré en Europe ; ^d Pas commercialisé en Europe, ^e Pourrait être disponible en tant que générique en 2012, avec une réduction significative attendue des coûts ; ^f Dépend du type (analogue de l'insuline humaine) et des doses.
DPP-4 : dipeptidyl peptidase IV ; GIP : glucose-dependent insulinotropic peptide ; GLP-1 : glucagon-like peptide 1 ; HDL-C : HDL-cholesterol ; LDL-C : LDL-cholesterol ; PPAR : peroxisome proliferator-activated receptor ; Pro ACTIVE : Propective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events [60] ; STOP-NIDDM : Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus [134] ; UKPDS : UK Prospective Diabetes Study [29-33].

risque d'hypoglycémie. La metformine est associée à des effets secondaires gastro-intestinaux initiaux et la prudence est conseillée quant à son usage chez les patients à risque d'acidose lactique (par exemple, en cas d'insuffisance rénale avancée ou d'alcoolisme), complication rare de cette thérapeutique. Comme indiqué précédemment, il pourrait y avoir des effets bénéfiques cardiovasculaires de ce médicament, mais les données des essais cliniques ne sont pas solides.

La plus ancienne classe d'agents anti-hyperglycémiant oraux est la classe des sulfamides sécrétagogues de l'insuline. En fermant le canal potassique sensible à l'ATP dans les cellules bêta, ces médicaments stimulent la sécrétion d'insuline [56]. S'ils sont efficaces pour contrôler la glycémie, leur utilisation est associée à une prise de poids modeste et à un risque d'hypoglycémie. De plus, des études ont démontré un taux d'échecs secondaires qui pourrait être supérieur à celui d'autres médicaments, attribué à une exacerbation de la dysfonction insulaire [57]. Des sécrétagogues de plus courte durée d'action, les méglitinides (ou glinides), stimulent la sécrétion d'insuline par des mécanismes similaires, mais pourraient être associés à moins d'hypoglycémies [58]. Cependant, ils nécessitent des ajustements de doses plus fréquents.

Les thiazolidinediones (TZD) sont des activateurs des PPAR γ (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ*) [59] qui améliorent la sensibilité à l'insuline dans le muscle squelettique et réduisent la production hépatique de glucose [54,55]. Ils n'augmentent pas le risque d'hypoglycémie et pourraient avoir une efficacité plus durable que celle des sulfamides hypoglycémiant ou de la metformine [57]. La pioglitazone a démontré un bénéfice modeste sur les événements cardiovasculaires, considérés comme critère de jugement secondaire dans un grand essai impliquant des patients avec une maladie cardiovasculaire déclarée [60]. Un autre agent de cette classe, la rosiglitazone, n'est plus disponible dans de nombreux pays en raison d'inquiétudes quant au risque d'infarctus du myocarde [61]. La pioglitazone a récemment été associée à une augmentation possible du risque de cancer de la vessie [62]. Les effets indésirables reconnus des TZD comprennent une prise de poids, une rétention d'eau conduisant à des œdèmes et/ou à une insuffisance cardiaque chez des individus prédisposés, et un risque accru de fractures [57,60].

Les médicaments qui visent le système incrétine ont été introduits plus récemment [63]. Les agonistes du récepteur du GLP-1, injectables, miment les effets du GLP-1 endogène, c'est-à-dire qu'ils stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas de façon glucose dépendante, suppriment la production du glucagon

par le pancréas, ralentissent la vidange gastrique et réduisent l'appétit. Leur principal avantage est la perte de poids, modeste chez la plupart des patients mais qui peut être très significative chez certains. Un effet secondaire est la survenue de nausées et de vomissements, particulièrement au début du traitement. Des incertitudes perdurent quant aux risques de pancréatite. Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), pris par voie orale, augmentent les concentrations circulantes du GLP-1 actif et du GIP [64]. Leur effet majeur est la régulation de la sécrétion d'insuline et de glucagon ; ils sont neutres sur le poids. Typiquement, ni l'une ni l'autre de ces classes thérapeutiques qui agissent sur le système incrétine ne provoquent d'hypoglycémie par eux-mêmes.

Deux agents sont utilisés plus rarement aux États-Unis et en Europe : les inhibiteurs de l' α -glucosidase (*Alpha-Glucosidase Inhibitors*, AGI) qui retardent l'absorption des glucides par l'intestin [65], et le colesevelam, un chélateur des sels biliaires dont le mécanisme d'action sur la baisse de la glycémie reste mal compris et dont l'effet bénéfique majeur est la baisse du LDL cholestérol [66]. Ces deux médicaments ont des effets secondaires gastro-intestinaux, principalement des flatulences avec les AGI et de la constipation avec le colesevelam. L'agoniste de la dopamine, la bromocriptine n'est disponible qu'aux États-Unis en tant qu'agent anti-hyperglycémiant [67]. Son mécanisme d'action et son rôle précis sont obscurs. L'agoniste de l'amyline, le pramlintide, est typiquement réservé aux patients traités par une insulinothérapie intensive, habituellement les diabétiques de type 1 ; il diminue les excursions glycémiques post-prandiales en inhibant la sécrétion de glucagon et en ralentissant la vidange gastrique [68].

L'efficacité hypoglycémiant des médicaments autres que l'insuline est réputée élevée pour la metformine et les sulfamides hypoglycémiant, les TZD et les agonistes du GLP-1 (réduction de l'HbA_{1c} de 1 à 1,5 %) [1, 69, 70] et généralement plus faible pour les méglitinides, les inhibiteurs de la DPP-4, les AGI, le colesevelam et la bromocriptine (approximativement 0,5-1 %). Cependant, les médicaments les plus anciens ont habituellement été testés dans des essais cliniques où les participants avaient des HbA_{1c} de base plus élevées, ce qui en soi s'associe à un plus fort effet du traitement sur la réduction de la glycémie, quel que soit le type de thérapeutique. Dans des études face à face, les différences d'efficacité sur le contrôle de la glycémie sont faibles. Ainsi, les caractéristiques des médicaments et des patients, telle la fréquence de prise médicamenteuse, le profil des effets secondaires, le coût et d'autres avantages guident en général leur choix.

Insuline

En raison du déclin progressif de fonctionnement des cellules bêta qui caractérise le diabète de type 2, la thérapeutique de remplacement par l'insuline est fréquemment requise [71]. Il est important de souligner que la majorité des patients maintient des niveaux non négligeables de sécrétion d'insuline endogène, même à des stades tardifs de la maladie. En conséquence, les stratégies plus complexes et intensives du diabète de type 1 ne sont pas nécessaires habituellement [72].

Idéalement, le principe du traitement par insuline est de produire un profil de glycémie aussi normal que possible, sans prise de poids inacceptable et sans hypoglycémie [73]. En première intention, sauf en cas d'hyperglycémie très marquée et/ou symptomatique, une insuline « basale » seule est habituellement ajoutée [74]. L'insuline basale permet une couverture en insuline relativement uniforme le jour et la nuit, principalement pour contrôler la glycémie en supprimant la production hépatique du glucose en période inter-prandiale et durant le sommeil. Plusieurs formulations d'insuline peuvent être utilisées : les insulines d'action intermédiaire (*Neutral Protamine Hagedorn* [NPH]) ou d'action longue (insuline glargine [A21Gly, B31Arg, B32Arg human insulin] ou l'insuline detemir [B29Lys (ϵ -tetradecanoyl), desB30 human insulin]). Ces deux dernières sont associées à un peu moins d'hypoglycémies nocturnes (insuline glargine, insuline detemir) par rapport à la NPH et peut-être une prise de poids légèrement moindre (insuline detemir), mais elles sont plus chères [75,76]. On notera que le dosage de ces analogues basales de l'insuline peut différer avec, dans la plupart des essais comparatifs, un recours à des doses plus fortes pour l'insuline detemir [77].

Bien que la majorité des patients diabétiques de type 2 qui requièrent un traitement par l'insuline puisse être traitée efficacement avec une insuline basale seule, certains patients, en raison de la diminution progressive de leur capacité à sécréter de l'insuline, vont nécessiter une insulinothérapie prandiale avec des insulines de courte durée d'action. Les insulines habituellement utilisées sont des analogues rapides, l'insuline lispro (B28 Lys, B29 Pro human insulin), l'insuline aspart (B28 Asp human insulin), ou l'insuline glulisine (B3Lys, B29Glu human insulin) qui sont à administrer juste avant le repas. Elles améliorent la glycémie post-prandiale mieux que l'insuline humaine ordinaire, qui est moins coûteuse mais dont la pharmacocinétique est moins intéressante dans ce contexte.

Idéalement, un algorithme de traitement par insuline devrait être défini spécifiquement pour

chaque patient, afin d'adapter les apports d'insuline à ses habitudes diététiques et d'exercice et à son profil glycémique habituel, tel qu'indiqué par son auto-surveillance de la glycémie. Les effets hypoglycémisants attendus devraient être mis en balance avec le confort du traitement, dans le contexte des objectifs thérapeutiques spécifiques à un patient donné (Figure 1).

Il est impératif de fournir à chaque patient une éducation appropriée quant aux contrôles de la glycémie, aux techniques d'injection de l'insuline, à la façon de stocker l'insuline, à l'identification et au traitement des hypoglycémies et à la conduite à tenir « les jours de maladie ». Lorsqu'ils sont disponibles, des éducateurs spécialistes du diabète certifiés peuvent être d'un appoint inestimable, pour guider le patient à travers ce processus.

■ Mise en place des stratégies

Traitement médicamenteux initial

Il est généralement admis que la metformine, en l'absence de contre-indication et lorsqu'elle est bien tolérée, est le traitement de première intention, avec le meilleur rapport coût-efficacité [42] (Fig. 2 et figures A, B et C). On la débute dès le diagnostic ou peu de temps après, particulièrement chez les patients chez lesquels les interventions sur le style de vie seul n'ont pas permis, ou ne permettront très probablement pas, d'atteindre les objectifs d'HbA_{1c}. En raison des effets secondaires gastro-intestinaux fréquents, la metformine devrait être débutée à faible dose avec une titration progressive. Les patients avec une HbA_{1c} de base élevée (par exemple > 9 % [> 75 mmol/mol]) ont peu de chances d'atteindre un résultat proche de la normale avec une monothérapie. Aussi, il peut être justifié de commencer directement par une combinaison de deux agents autres que l'insuline ou avec l'insuline elle-même dans une telle circonstance [78]. Lorsqu'un patient se présente avec des symptômes d'hyperglycémie significatifs et/ou avec des glycémies (par exemple > 16,7–19,7 mmol/L [$> 3,00$ – $3,50$ g/L]) ou des taux d'HbA_{1c} (par exemple > 10–12 % [86 – 108 mmol/mol]) extrêmement élevés, un traitement par insuline devrait être très sérieusement envisagé d'emblée. Un tel traitement est obligatoire lorsqu'il existe des signes de catabolisme ou, bien sûr, lorsqu'il existe une cétonurie, celle-ci reflétant un déficit en insuline profond. Il est important de se souvenir que, sauf en cas d'argument pour un diabète de type 1, lorsque les symptômes ont été corrigés, la glucotoxicité corrigée, et l'état métabolique stabilisé, il peut être possible d'interrompre l'insuline partiellement ou entièrement, et de passer à des agents anti-hyperglycémisants autres que l'insuline, ou en association.

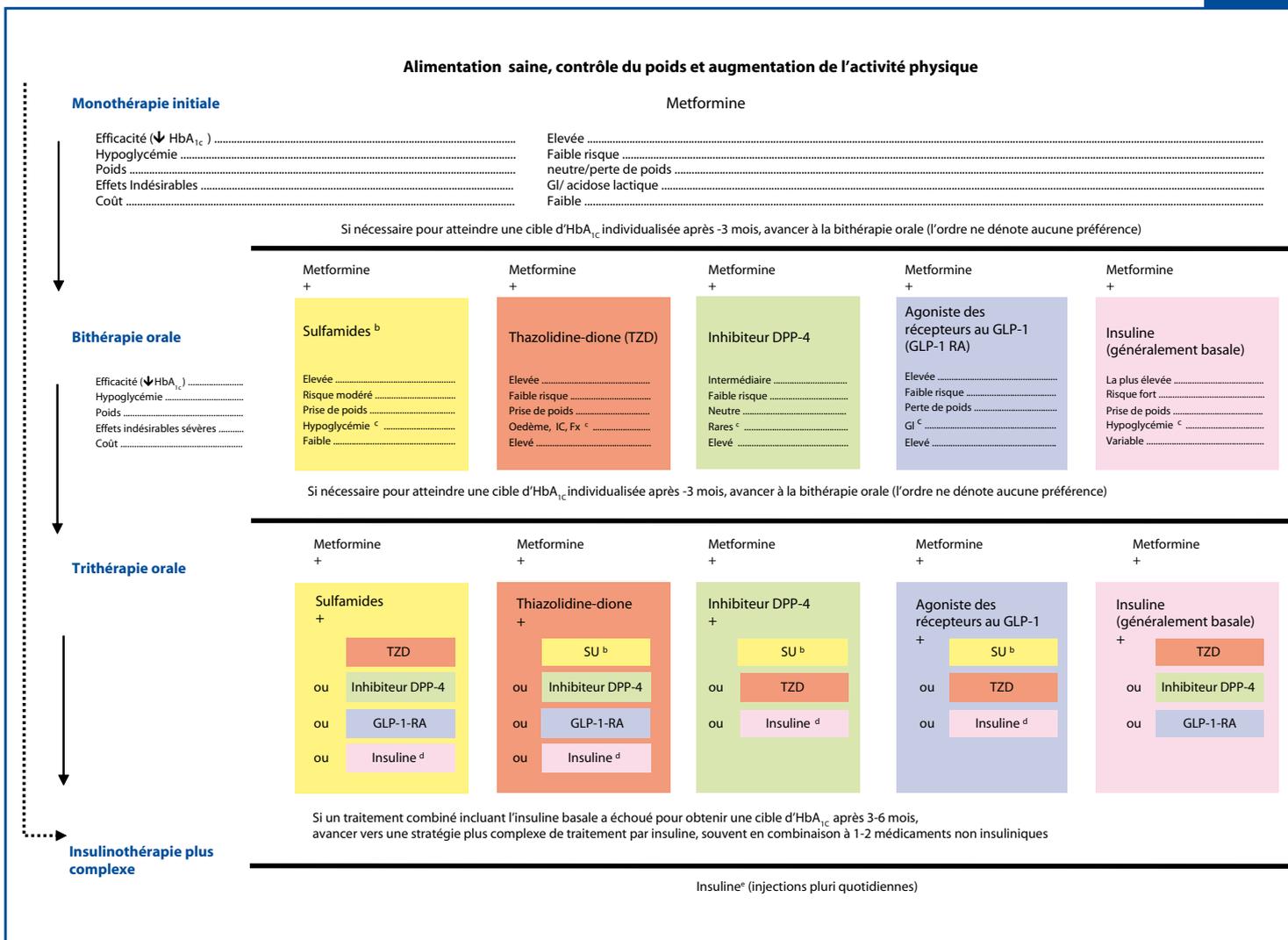


Figure 2. Les médicaments anti-hyperglycémiant du diabète de type 2 : recommandations générales.

En se déplaçant du haut vers le bas de la figure, on a représenté les séquences possibles de la thérapeutique anti-hyperglycémiant. Chez la majorité des patients, commencer avec des modifications du style de vie ; la monothérapie par metformine est ajoutée dès le diagnostic ou peu après (sauf en cas de contre-indication explicite). Si la cible d'HbA_{1c} n'est pas atteinte après environ trois mois, considérer une des cinq possibilités de traitement associé à la metformine : un sulfamide hypoglycémiant, un TZD, un inhibiteur de DPP-4, un agoniste du récepteur GLP-1, ou une insuline basale (l'ordre dans le tableau est déterminé par l'ancienneté des médicaments et leur voie d'administration et n'a pas pour but de mettre en avant quelque préférence particulière). Le choix est fondé sur les caractéristiques du patient et du médicament, avec comme objectif essentiel d'améliorer l'équilibre glycémique tout en minimisant les effets secondaires. Une prise de décision concertée avec le patient peut aider à la sélection des choix thérapeutiques. Cette figure présente les médicaments utilisés de façon habituelle aussi bien aux États-Unis qu'en Europe. Les sécrétagogues d'action rapide (mégliatinides) peuvent être utilisés à la place des sulfamides hypoglycémiant. D'autres médicaments non présentés (AGI, colesvelam, agonistes dopaminergiques, pramlintide) peuvent être utilisés lorsqu'ils sont disponibles chez les patients sélectionnés mais ont une efficacité modeste et/ou des effets secondaires gênants. Chez les patients intolérants, ou ayant des contre-indications à la metformine, choisir un autre médicament en première intention parmi les classes proposées, et utiliser la même démarche. Dans ce cas, alors que les essais thérapeutiques publiés sont généralement absents, il est raisonnable de considérer une trithérapie ne contenant pas de la metformine. L'insuline est probablement plus efficace que la majorité des autres médicaments en troisième ligne de traitement, particulièrement quand l'HbA_{1c} est très élevée (par exemple ≥ 9 % [≥ 75 mmol/mol]). Les modalités thérapeutiques devraient inclure de l'insuline basale avant d'aller vers des stratégies de traitement par insuline complexes (voir figure 3). Les lignes discontinues sur la partie gauche de la figure indiquent les possibilités d'aller plus vite d'une bithérapie vers un traitement par multi-injections d'insuline, chez les patients ayant une hyperglycémie sévère (par exemple HbA_{1c} > 10-12 %, [> 86-108 mmol/mol]).

Envisager de débuter dès ce stade chez les patients ayant une hyperglycémie sévère (par exemple HbA_{1c} très élevée (> 9 % [> 75 mmol/mol])).

Envisager les sécrétagogues autres que les sulfamides hypoglycémiant de courte durée d'action (mégliatinides) chez des patients avec des horaires de repas irréguliers, ou chez ceux présentant des hypoglycémies post-prandiales tardives sous sulfamides hypoglycémiant.

Voir le tableau 1 « Propriétés des médicaments anti-hyperglycémiant actuellement disponibles pouvant guider le choix du traitement chez des personnes ayant un diabète de type 2 » pour les effets secondaires supplémentaires et les risques possibles dans la section « Inconvénients ».

Habituellement une insuline basale (NPH, glargine, detemir) en association avec des agents autres que l'insuline.

Certains médicaments autres que l'insuline peuvent être continués avec l'insuline (voir texte). Se reporter à la Figure 3 pour les détails sur les modalités de traitement. Envisager de commencer à ce niveau lorsque le patient arrive en hyperglycémie sévère (> 16,7-19,4 mmol/L [> 300-350 mg/dL]; HbA_{1c} > 10-12% [> 86-108 mmol/mol]) avec ou sans signe de catabolisme (perte de poids, cétose, etc.).

DPP-4-i : inhibiteur de la DPP-4 ; Fx : fracture ; GI : gastro-intestinal ; GLP-1 : agoniste de récepteur de GLP-1 ; F : insuffisance cardiaque ; SU : sulfamide hypoglycémiant.

Si on ne peut pas utiliser la metformine, on peut choisir un autre agent anti-hyperglycémiant oral, comme un sulfamide hypoglycémiant ou un glinide, la pioglitazone ou un inhibiteur du DPP-4. Dans les cas particuliers où la perte de poids apparaît comme un aspect essentiel de la thérapeutique, le traitement initial avec un agoniste du récepteur de GLP-1 peut être utile. Là où elles sont disponibles, des thérapeutiques moins fréquemment utilisées (AGI, colesevelam, bromocriptine) peuvent aussi être envisagées chez des patients sélectionnés, mais leurs effets glycémiques modestes et leur profil d'effets secondaires en font des options moins intéressantes. Les préférences spécifiques du patient, ses caractéristiques, sa susceptibilité aux effets secondaires, le risque de prise de poids ou d'hypoglycémie devraient jouer un rôle majeur dans le choix des médicaments [20, 21] (voir figures A, B et C pour des adaptations de la figure 2 qui considèrent des scénarios spécifiques).

Passage à la bithérapie

La figure 2 (et les figures A, B et C) montrent des séquences possibles d'ajout de médicaments anti-hyperglycémians après la metformine. Lorsque la monothérapie seule ne permet pas d'obtenir ou de maintenir une HbA_{1c} dans les cibles au-delà de trois mois, l'étape suivante devrait être l'adjonction d'un second médicament par voie orale, d'un agoniste du récepteur GLP-1 ou d'une insuline basale [5, 10]. Il est à noter que plus l'HbA_{1c} est élevée, plus le besoin en insuline est probable. En moyenne, l'adjonction d'un second médicament s'associe à une baisse d'HbA_{1c} supplémentaire d'environ 1 % (11 mmol/mol) [70, 79]. S'il n'y a pas de baisse cliniquement significative de la glycémie (ce qu'on appelle un « non répondeur »), et après en avoir évalué l'observance, ce médicament devrait être remplacé par un autre ayant un mécanisme d'action différent. En raison du peu d'essais disponibles ayant comparé leur efficacité sur le long terme, on ne peut pas formuler de recommandations uniformes sur le meilleur médicament à ajouter à la metformine [80]. Aussi, avantages et désavantages de chaque médicament particulier devraient être considérés pour chaque patient (voir le tableau 1).

Certains médicaments anti-hyperglycémians induisent une prise de poids. Ceci peut être associé à une aggravation des marqueurs de l'insulinorésistance et du risque cardiovasculaire. Une exception semble être les TZD [57] ; la prise de poids liée à cette classe s'accompagne d'une réduction de l'insulinorésistance. Bien qu'il n'y ait pas de preuve universelle que la prise de poids, dans la marge observée avec certains médicaments, se traduise par une augmentation substantielle du risque cardiovasculaire, il reste important d'éviter les prises de poids inutiles en sélectionnant au mieux les médicaments et leur dose.

Pour tous les médicaments il faudra considérer la tolérance globale. Une simple hypoglycémie accidentelle peut être extrêmement délétère, si elle est sévère, ou simplement ennuyeuse si elle est mineure [81]. Des effets secondaires gastro-intestinaux peuvent être tolérés par certains, mais pas par d'autres. La rétention d'eau peut entraîner des problèmes cliniques ou simplement esthétiques [82]. Le risque de fracture peut provoquer un souci particulier chez les femmes ménopausées [57].

Il faut reconnaître que le coût est une question critique pour le choix des médicaments anti-hyperglycémians dans de nombreux contextes. En cas de ressources limitées, les médicaments les moins chers devraient être choisis. Cependant, il faut examiner avec soin la question des effets secondaires et leur éventuelle surveillance, avec ce que cela implique en termes de coût. De plus, la prévention des complications morbides réduit probablement sur le long terme les dépenses imputables à la maladie.

Passage à la trithérapie

Certaines études ont montré l'intérêt d'ajouter un troisième médicament autre que l'insuline à une bithérapie qui n'est pas ou plus efficace pour atteindre les cibles de glycémie fixées [83-86]. De façon non surprenante, cependant, la réponse la plus efficace à ce stade sera, en général, le passage à l'insuline. En effet, puisque le diabète est une maladie associée à une perte progressive de la fonction cellulaire bêta, de nombreux patients, tout particulièrement ceux avec une longue durée de maladie, auront besoin à la fin d'être traités par insuline, en particulier lorsque le degré d'hyperglycémie (par exemple une HbA_{1c} > 8,5 %) rend improbable l'efficacité d'une autre thérapeutique [87]. En cas de trithérapie excluant l'insuline, le patient devrait être suivi de façon rapprochée, avec la nécessité de reconsidérer rapidement cette approche si celle-ci se révèle inefficace. Il faut éviter particulièrement de longs mois d'hyperglycémie non contrôlée.

En matière de trithérapie, un élément de décision essentiel est bien sûr l'utilisation d'agents aux mécanismes d'action complémentaires (voir Figure 2 et figures A, B et C). Augmenter le nombre de médicaments augmente le risque d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses, accroît les coûts et impacte négativement l'observance du patient. Le rationnel, les avantages et les effets secondaires de chaque nouveau médicament doivent être discutés avec le patient. Les caractéristiques cliniques des patients plus ou moins susceptibles de bien répondre à des combinaisons particulières sont malheureusement mal définies.

Passages à l'insuline, titration

La plupart des patients ont une certaine réticence à débiter des traitements injectables, mais si la perception des soignants est qu'une telle transition est importante, leurs encouragements et l'éducation qu'ils dispensent à ce propos sont, en général, capables d'entraîner l'adhésion. L'insuline est habituellement débutée à des doses faibles (par exemple de l'ordre de 0,1 à 0,2 u/kg/j), mais des doses plus importantes (de 0,3 à 0,4 u/kg/j) sont raisonnables d'emblée chez les patients présentant des hyperglycémies marquées. La stratégie la plus pratique comporte une seule injection d'insuline basale, dont l'horaire d'administration dépendra du déroulement des activités quotidiennes du patient et de son profil de glycémies global (Figure 3).

Des recommandations exhaustives sur les modalités de l'insulinothérapie vont au-delà des objectifs de cette mise au point. Cependant, la plupart

des patients peuvent recevoir une éducation qui leur permet de titrer leur propre dose d'insuline, selon plusieurs algorithmes disponibles qui reposent essentiellement sur une petite augmentation de dose, progressive tant que l'hyperglycémie persiste [74,76,88]. Par exemple, l'ajout d'une à deux unités (ou chez les patients qui sont déjà à des doses assez importantes, l'ajout de 5 à 10 % de la dose antérieure) tant que le niveau de glycémie à jeun est au-dessus de l'objectif sur lequel le soignant et le patient se sont entendus, est une stratégie raisonnable, à mettre en œuvre une à deux fois par semaine [89]. Lorsque les glycémies avoisinent l'objectif, l'ajustement de dose doit être réalisé avec des amplitudes plus faibles, et avec une fréquence moindre. Un réajustement de la dose à la baisse est recommandé si une hypoglycémie survient. Pendant la phase d'autotitration, des prises de contact fréquentes (par téléphone ou Internet) avec l'équipe soignante peuvent être nécessaires. Les praticiens peuvent aussi, bien sûr, prendre en charge

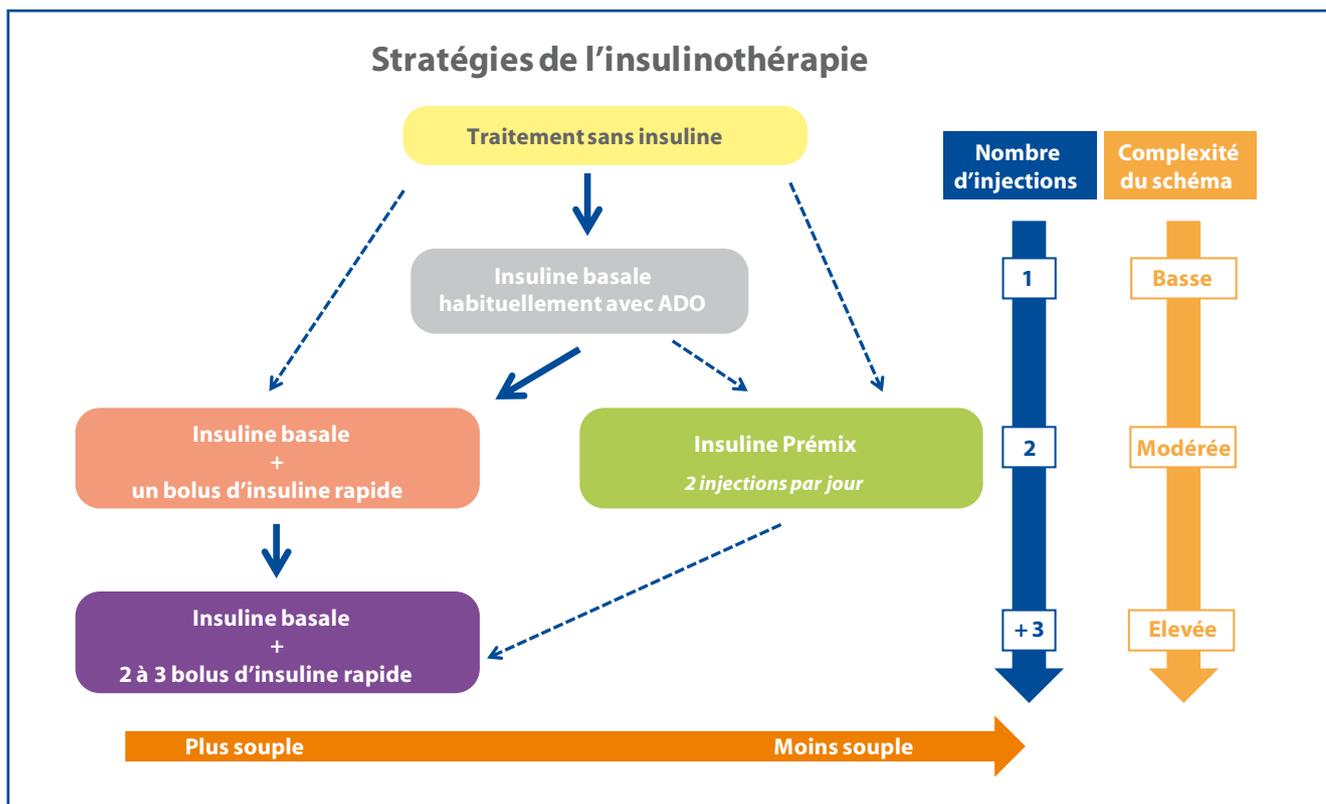


Figure 3. Stratégie séquentielle d'insulinothérapie dans le diabète de type 2.

L'insuline basale seule est habituellement la modalité initiale optimale, en commençant entre 0,1 et 0,2 U/kg de poids corporel, en fonction du degré d'hyperglycémie. C'est en général prescrit en association avec un ou deux médicaments autres que l'insuline. Chez les patients souhaitant plus d'une injection ou qui ont des niveaux d'HbA_{1c} plus élevés (> 9 % [> 75 mmol/mol]), un mélange tout prêt d'insuline deux fois par jour ou une association insuline basale / insuline prandiale peut être envisagée (lignes courbes pointillées). Lorsque l'insuline basale a été titrée sur un niveau acceptable de glycémie à jeun, mais que l'HbA_{1c} reste au-dessus de la cible, envisager le passage à une insulinothérapie basale et prandiale, c'est-à-dire une à trois injections d'analogues rapides de l'insuline (voir le texte pour les détails). Une alternative moins étudiée, le passage d'une insuline basale à une insuline pré-mélangée administrée deux fois par jour pourrait être envisagée (ligne pointillée à droite) ; en cas d'inefficacité : passer à insulines basale + prandiale. La figure décrit le nombre des injections nécessaires pour chacun de ces stades, en plus de leur complexité et de leur souplesse relatives. Lorsqu'une modalité particulière est débutée, il est important de bien titrer la dose d'insuline, avec les ajustements de doses faits en fonction de la glycémie en question telle que rapportée par le patient. Des médicaments autres que l'insuline peuvent être maintenus, même si les sécrétagogues de l'insuline (sulfamides hypoglycémifiants, méglitinides) sont habituellement interrompus dès lors que des traitements plus complexes que la seule insuline basale sont utilisés. Une éducation complète ciblant l'autocontrôle glycémique, l'alimentation, l'exercice physique, la prévention des hypoglycémies et leur traitement sont des éléments critiques pour tout patient à l'insuline.

la titration d'insuline basale ; cette approche exige cependant des contacts encore plus fréquents avec le patient, ce qui est souvent difficilement possible en routine clinique. Il va de soi que l'auto-surveillance de la glycémie quotidienne est importante pendant cette phase de titration. Au-delà, lorsque la dose est stabilisée, la fréquence de l'auto-surveillance doit être redéfinie [90].

L'option de l'introduction d'une insuline prandiale peut être envisagée lorsque l'excursion glycémique post-prandiale devient importante (>10 mmol/L ou $1,80$ g/L). Cette option est suggérée en particulier lorsque la glycémie à jeun est à l'objectif, mais non l'HbA_{1c}, malgré trois à six mois de titration d'insuline basale [91]. Une autre situation évocatrice correspond à des baisses importantes de la glycémie pendant la nuit ou à distance des repas lorsqu'on augmente l'insuline basale. Dans ce dernier cas, la dose d'insuline basale devrait clairement être diminuée en même temps que l'introduction d'une insuline prandiale. Bien que la titration de l'insuline basale s'effectue d'abord sur la glycémie à jeun, sans qu'il soit tenu compte de la dose totale, les soignants doivent garder à l'esprit que le recours à une insuline prandiale est d'autant plus probable que la dose quotidienne d'insuline basale dépasse $0,5$ u/kg/j et, *a fortiori*, lorsqu'elle approche 1 u/kg/j. L'objectif d'une insuline prandiale est d'écrêter l'excursion glycémique post-prandiale qui peut atteindre des valeurs extrêmes chez certains individus, et en conséquence, dégrader intégralement le contrôle de la glycémie au cours de la journée. Cibler les besoins prandiaux peut s'effectuer selon deux méthodes.

La première, la plus précise et la plus flexible, consiste à introduire une insulinothérapie de type « basal-bolus », associant un analogue rapide de l'insuline administré avant un ou plusieurs repas à l'insuline basale qui est poursuivie. Une approche plus progressive consiste à introduire une insuline prandiale avant le repas responsable de la plus importante excursion glycémique post-prandiale – typiquement celui qui a le plus fort contenu en glucides, ce qui correspond souvent, mais pas toujours, au dîner [92]. Ultérieurement, le même principe sera appliqué en introduisant une deuxième injection avant le repas qui reste responsable de l'excursion glycémique la plus marquée (souvent le petit déjeuner). Enfin, une troisième injection sera introduite au dernier repas (souvent le déjeuner) [93]. Les bénéfices réels en termes de glycémie de ces schémas élaborés d'insulinothérapie, après l'insuline basale, sont généralement modestes chez les patients « typiques » [92]. De ce fait, l'individualisation de l'insulinothérapie est cruciale, tenant compte du niveau d'hyperglycémie qu'il va falloir réduire, et des capacités du patient. Il est important de noter que

les données issues de l'auto-surveillance glycémique peuvent s'avérer particulièrement utiles pour titrer les insulines dans ces schémas élaborés.

Une seconde méthode, peut-être plus pratique au premier abord, mais moins souple, repose sur les insulines pré-mélangées. Celles-ci consistent en une combinaison à doses fixes d'une insuline de durée d'action intermédiaire et d'une insuline rapide (ordinaire ou analogue rapide de l'insuline). Ces insulines pré-mélangées sont administrées traditionnellement deux fois par jour, avant le petit déjeuner et le dîner. En général, les insulines pré-mélangées sont associées à une baisse de l'HbA_{1c} plus nette que les schémas qui reposent sur une insuline basale seule, mais au prix d'un risque d'hypoglycémie légèrement supérieur et d'une prise de poids plus importante [94]. Les autres inconvénients correspondent en particulier à l'impossibilité de titrer séparément insuline d'action rapide et insuline d'action lente dans ces associations. Il s'agit donc d'une stratégie qui manque de souplesse, mais qui peut être néanmoins appropriée pour certains patients dont les repas sont à horaires réguliers et pour lesquels une insuline basale seule est insuffisante [92,93]. (Un schéma plus ancien et moins utilisé aujourd'hui reposant sur deux injections par jour, connu sous le terme « mélange glissant », suppose que le patient mélange matin et soir une dose fixe d'insuline de durée d'action intermédiaire et une dose variable d'insuline d'action rapide, ce qui autorise une plus grande souplesse).

Le message à retenir des douzaines d'essais comparant les schémas d'insulinothérapie dans le diabète de type 2 sont les suivants :

- N'importe quelle insuline permet d'abaisser la glycémie et l'HbA_{1c}.
- Toutes les insulines sont associées à un peu de prise de poids et à un certain risque d'hypoglycémie.
- Plus les doses d'insuline sont fortes et plus la titration est agressive, plus la baisse d'HbA_{1c} est importante, mais souvent au prix d'un risque accru d'effets indésirables.
- En général, les analogues lents de l'insuline réduisent l'incidence des hypoglycémies nocturnes et les analogues rapides de l'insuline réduisent les excursions des glycémies post-prandiales par rapport aux insulines humaines correspondantes (NPH, insuline ordinaire) ; cependant, ces analogues ne sont pas, en général, associés à une réduction cliniquement significative de l'HbA_{1c}.

La metformine est souvent maintenue quand on introduit de l'insuline basale, et plusieurs études

montrent que la prise de poids est moindre quand les deux sont utilisées simultanément [95]. Une fois l'insuline introduite, les sécrétagogues de l'insuline ne semblent pas permettre d'obtenir de réduction supplémentaire de l'HbA_{1c}, en particulier quand la dose est titrée à un niveau stable, pas plus qu'ils ne permettent de réduire le risque d'hypoglycémie ou la prise de poids. Cependant, quand on introduit l'insuline basale, poursuivre un sécrétagogue de l'insuline pourrait minimiser la détérioration initiale du contrôle de la glycémie. En revanche, les sécrétagogues de l'insuline ne sont plus indiqués une fois les insulines prandiales introduites. En raison du risque d'œdème et de majoration de la prise de poids, les TZD devraient être interrompues ou leur posologie adaptée. Cependant, certaines personnes dont les besoins en insuline sont très importants du fait d'une résistance à l'insuline sévère tireront bénéfice de ces sensibilisateurs à l'insuline afin d'optimiser la baisse de l'HbA_{1c} et de minimiser les doses d'insuline nécessaires [96]. Les données s'accumulent concernant les bénéfices sur la glycémie d'un traitement combinant l'insuline à une classe thérapeutique reposant sur le système des incrélines ; en particulier l'association insuline – agoniste du récepteur du GLP-1 peut aider certains patients à atteindre leur objectif [97,98]. Il convient toutefois de garder à l'esprit le coût de ces traitements combinés sophistiqués.

Autres considérations

L'âge

Les patients âgés (plus de 65-70 ans) souffrent souvent de maladies cardiovasculaires, ont une fonction rénale altérée ou ont d'autres co-morbidités [99,100]. Ils sont plus souvent exposés aux effets secondaires de leurs traitements multiples et peuvent être plus fréquemment défavorisés sur le plan social et économique. Leur espérance de vie est réduite et ce, d'autant plus qu'ils présentent des complications du diabète au long cours. Les patients âgés sont aussi plus à risque de mal tolérer les hypoglycémies ; par exemple, l'instabilité qui en résulte peut provoquer chutes ou fractures [101], et aussi induire des décompensations catastrophiques d'un état cardiovasculaire précaire. Pour ces raisons, les objectifs de glycémie pour des patients âgés avec un diabète évoluant depuis longtemps, ou compliqué, doivent être moins ambitieux que pour des patients plus jeunes et en meilleur état général [20]. Si une cible plus basse ne peut pas être atteinte avec des moyens simples, une HbA_{1c} inférieure à 7,5-8,0 % (< 58-64 mmol/mol) voire un glissement progressif vers des valeurs supérieures peut être jugée acceptable lorsque s'accroît l'effet de l'âge, la réduction de l'autonomie vis-à-vis du traitement, la dégradation des

capacités cognitives, psychologiques, et que le statut économique et social, et les mesures de maintien dont le patient peut bénéficier se détériorent.

Les modifications du style de vie peuvent toujours être mises en place avec succès, quel que soit l'âge des patients. En revanche, lorsqu'il faut envisager une intervention pharmacologique antidiabétique chez un patient âgé, la priorité est de considérer la sécurité d'utilisation du médicament, en particulier vis-à-vis du risque d'hypoglycémie, de décompensation d'une insuffisance cardiaque, d'une altération de la fonction rénale, du risque de fracture et du risque d'interaction médicamenteuse. Les stratégies qui minimisent tout spécialement le risque d'hypoglycémie sont à envisager en priorité.

La situation est différente chez les patients en bon état général avec une longue espérance de vie pour qui la prévention des complications vasculaires chroniques garde tout son sens. Dans ce but, des objectifs glycémiques plus bas [par exemple une HbA_{1c} inférieure à 6,5-7,0 % (48-53 mmol/mol)] doivent être établis, ainsi que des objectifs plus exigeants sur le contrôle pondéral, celui de la pression artérielle et des lipides. Ces objectifs requièrent, en général, la mise en œuvre d'association de médicaments, dont la mise en place précoce est susceptible d'infléchir l'histoire naturelle de la maladie diabétique et de préserver la qualité de vie.

Le poids

La majorité des patients diabétiques de type 2 sont en surpoids ou obèses (environ 80 %) [102]. Chez ces patients, les modifications intensives du style de vie améliorent la forme, le contrôle de la glycémie et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire et ce, pour des modifications relativement faibles du poids corporel [103]. On pense souvent que la résistance à l'insuline constitue le déterminant majeur du diabète chez les patients obèses ; mais ils ont, en fait, un niveau de dysfonction des îlots de Langerhans similaire à celui des patients minces [37]. Par conséquent, il est probable qu'une association médicamenteuse est souvent nécessaire chez ces patients obèses [20,104]. Le recours à la metformine est réalisé en routine clinique chez les patients en surpoids ou obèses, en raison d'un effet neutre sur le poids, voire légèrement favorable. En fait, cette molécule est tout aussi efficace chez les individus minces [75]. Par ailleurs, les TZD semblent être plus efficaces chez les sujets dont l'indice de masse corporelle est le plus élevé, alors que la prise de poids qu'ils induisent constitue un repoussoir à leur prescription. Les agonistes du récepteur du GLP-1 sont associés à une réduction pondérale [38] qui peut être substantielle chez certains patients.

Le recours à la chirurgie bariatrique est une option de plus en plus populaire chez les patients atteints d'une obésité sévère. On observe fréquemment une évanescence du diabète de type 2 peu de temps après ces interventions chirurgicales. La plupart des patients peuvent interrompre certains, voire tous leurs médicaments antidiabétiques ; cependant la persistance de cet effet n'est pas connue [105].

Chez les patients minces, il est recommandé de rester attentif à la possibilité d'un diabète auto-immun survenant à l'âge adulte (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*, LADA), forme de diabète de type 1 d'évolution lente. Ces patients ont au début une hyperglycémie modérée, qui répond bien au traitement oral, mais ils peuvent évoluer vers une hyperglycémie sévère et la nécessité d'un recours à des schémas intensifs d'insulinothérapie [106]. La recherche des anticorps dirigés contre des antigènes de l'îlot (par exemple anti-GAD) peut aider à l'identification de ces patients et, dans ce cas, accélérer la mise en œuvre de l'insulinothérapie.

Différences liées au sexe, à la race, à l'ethnie ou à la génétique

Bien que certains traits liés à la race ou à l'ethnie qui augmentent le risque de diabète sont bien connus (forte insulino-résistance chez les patients originaires d'Amérique latine [107], dysfonction de la cellule bêta plus forte chez ceux originaires de l'Extrême Orient [108]), la traduction de ces observations en termes d'optimisation des soins est encore balbutiante. Ce n'est guère surprenant dans la mesure où l'héritabilité de cette maladie est polygénique. De fait, alors qu'il paraît logique de choisir préférentiellement un traitement médicamenteux dont le mécanisme d'action répond à un mécanisme physiopathologique de l'hyperglycémie, il y a très peu de données qui comparent des stratégies fondées sur cette approche [109]. Il y a toutefois quelques exceptions dans le cadre du diabète monogénique qui peuvent prêter à confusion avec des diabètes de type 2, comme les diabètes de type MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) dont plusieurs variantes sont associées à une réponse satisfaisante aux sulfamides hypoglycémisants [110]. Sur un autre plan, alors qu'il n'y a pas de différence nette dans la réponse au traitement anti-hyperglycémiant en fonction du sexe des patients, en revanche, certains effets indésirables (par exemple la perte osseuse avec les TZD) pourraient être plus préoccupants chez les femmes.

Les co-morbidités

La maladie coronaire

Étant donné la fréquence de l'athérosclérose dans le diabète de type 2, les stratégies de prise en charge du diabète doivent en tenir compte chez ceux qui ont

ou sont à haut risque de maladie coronaire. Comme les hypoglycémies sont susceptibles d'exacerber l'ischémie myocardique ou d'induire des troubles du rythme [111], il en résulte que des médicaments les favorisant doivent être évités dans la mesure du possible. Si leur utilisation est malgré tout nécessaire pour atteindre l'objectif de glycémie fixé, les patients doivent recevoir une éducation leur permettant de minimiser le risque associé. À cause de leur effet supposé sur les canaux potassiques du myocarde, il a été proposé que certains sulfamides hypoglycémisants aggraveraient le risque d'ischémie myocardique, par une action délétère sur le pré-conditionnement ischémique [112] ; cependant, la pertinence clinique de ces observations n'est pas définie. La metformine peut avoir certains avantages cardiovasculaires et est peut-être un médicament utile dans le cadre de la maladie coronaire, sauf contre-indication actuelle [32]. Dans une seule étude, la pioglitazone a été associée, de façon modeste, à une réduction des événements cardiovasculaires majeurs chez des patients en prévention cardiovasculaire secondaire. Cette molécule peut donc aussi être envisagée dans ce contexte, sauf en cas d'insuffisance cardiaque [60]. Dans quelques observations très préliminaires, un traitement par agoniste du récepteur du GLP-1 ou inhibiteur de la DPP-4 a été associé à une amélioration du risque cardiovasculaire ou de certains facteurs de risque, mais il n'y a pas, pour l'instant, de données sur le long terme permettant de juger de l'effet sur des événements cliniques [113]. Certaines données très limitées suggèrent que les AGI [114] et la bromocriptine [115] pourraient réduire les événements cardiovasculaires [114,115].

L'insuffisance cardiaque

Du fait du vieillissement de la population et de la baisse récente de la mortalité après infarctus du myocarde, l'association du diabète avec l'insuffisance cardiaque progressive est un scénario de plus en plus fréquent [116]. Cette population constitue un défi exceptionnel en raison de sa polymédication, de ses hospitalisations fréquentes et des contre-indications à de nombreux agents qu'elle présente. Les TZD doivent être évitées [117,118]. La metformine, précédemment contre-indiquée dans l'insuffisance cardiaque, peut maintenant être utilisée si la dysfonction ventriculaire n'est pas sévère, si le statut cardiovasculaire du patient est stable et, enfin, si la fonction rénale est normale [119]. Comme mentionné ci-dessus, les effets cardiovasculaires, y compris sur la fonction ventriculaire, des classes thérapeutiques qui agissent sur les incrétilines sont actuellement à l'étude [120].

L'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale est très répandue dans le diabète de type 2 et une altération modérée à sévère de la fonction rénale (Débit de Filtration Glomérulaire

estimé (eDFG) < 60 mL/min) survient chez environ 20 à 30 % des patients [121,122]. Les patients qui présentent un déclin progressif de la fonction rénale ont un risque accru d'hypoglycémies pour de multiples raisons. L'insuline et, à un certain degré, les hormones incrélines sont éliminées plus lentement en cas d'insuffisance rénale, tout comme les médicaments antidiabétiques à élimination rénale évidemment. Une réduction des doses est ainsi nécessaire ; il faut être vigilant en raison des contre-indications et des effets secondaires éventuels (hypoglycémie, rétention d'eau etc.) qu'il convient de surveiller attentivement.

Les recommandations américaines actuelles d'usage des médicaments mettent en garde contre la prescription de metformine chez des patients avec une créatinine plasmatique supérieure à 133 µmol/L (> 15 mg/L) chez les hommes ou 124 µmol/L (> 14 mg/L) chez les femmes. La metformine est éliminée par le rein, et des cas d'acidose lactique ont été décrits chez des patients avec insuffisance rénale [123]. Cependant, il y a un débat en cours autour de ces seuils qui sont jugés trop restrictifs ; la balance bénéfices/risques de la metformine pourrait rester favorable chez les patients avec une insuffisance rénale légère à modérée [124, 125]. Au Royaume-Uni, l'Institut National de la Santé et d'Excellence Clinique (NICE) a introduit des recommandations moins restrictives fondées sur des preuves cliniques, plus que ne l'étaient les recommandations américaines, et autorisent, en règle générale, le recours à l'utilisation de la metformine jusqu'à un DFG de 30 mL/min, avec réduction de la dose recommandée à partir de 45 mL/min [14]. Au vu du report quasi-systématique du DFG estimé avec les résultats de biologie, ces recommandations apparaissent très raisonnables.

La plupart des sécrétagogues de l'insuline ont une élimination rénale significative (à l'exclusion du répaglinide et du natéglinide), et le risque d'hypoglycémie est donc plus élevé chez les patients en insuffisance rénale chronique. Pour la plupart de ces molécules, il est impératif d'être extrêmement attentif lorsque la fonction rénale se dégrade. Le glibenclamide (glyburide aux États-Unis et au Canada) a une durée d'action prolongée et des métabolites actifs et il doit donc être évité spécifiquement dans ce groupe de patients. La pioglitazone n'est pas éliminée par le rein et ne connaît donc aucune restriction d'utilisation dans l'insuffisance rénale chronique. Cependant, la rétention hydrosodée qu'elle induit est un souci. Parmi les inhibiteurs de la DPP-4, la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine partagent une excrétion rénale prédominante. Lorsque la fonction rénale est dégradée, une adaptation de posologie est donc nécessaire. La linagliptine fait exception, puisqu'elle est éliminée de façon prédominante par voie hépatique et intestinale. L'exénatide, agoniste

du récepteur du GLP-1, est contre-indiqué dans la maladie rénale chronique aux stades 4 et 5 (DFG <30 mL/min) dans la mesure où il est éliminé par voie rénale ; il n'y a pas de seuil de sécurité concernant le liraglutide dans l'insuffisance rénale chronique ; même si les études de pharmacocinétique suggèrent que les concentrations circulantes de la molécule ne sont pas modifiées, puisqu'elle ne subit pas de clairance rénale.

Lorsque la fonction rénale est très dégradée, les insulines, quelles qu'elles soient, ont une élimination réduite. En conséquence, les doses doivent être titrées prudemment, en ayant à l'esprit le risque de durée d'action plus longue.

La dysfonction hépatique

Les patients qui ont un diabète de type 2 ont souvent une stéatose hépatique, ou d'autres types de maladie hépatique [126]. Quelques données préliminaires suggèrent que les patients qui ont une stéatose hépatique pourraient tirer bénéfice d'un traitement par pioglitazone [45,127,128]. Cette molécule ne doit cependant pas être utilisée chez un patient avec une maladie hépatique active ou un niveau d'alanine-transaminase supérieur à 2,5 fois la limite supérieure de la normale. C'est donc chez les patients avec stéatose et des anomalies du bilan hépatique relativement modérées que cet insulino-sensibilisateur pourrait être avantageux. Les sulfamides hypoglycémisants peuvent rarement induire une dégradation du bilan hépatique et ne sont pas spécifiquement contre-indiqués ; les glinides peuvent également être utilisés. Si l'atteinte hépatique est sévère, les sécrétagogues de l'insuline doivent être évités en raison du risque d'hypoglycémie. Lorsque l'atteinte du foie est légère, les classes thérapeutiques fondées sur les incrélines peuvent être prescrites, sauf s'il y a des antécédents de pancréatite. Le traitement par l'insuline ne connaît aucune restriction chez les patients dont la fonction hépatique est altérée et est, en fait, le médicament de choix lorsque la maladie hépatique est évoluée.

Les hypoglycémies

Pendant longtemps, les hypoglycémies chez les diabétiques de type 2 ont été considérées comme une question triviale, en raison de leur survenue bien moins fréquente qu'au cours du diabète de type 1. Cependant, la façon de voir a évolué récemment, essentiellement après les résultats des essais cliniques récents et également d'études d'observation qui suggèrent un risque d'altération de la fonction cérébrale chez les sujets qui ont présenté des épisodes d'hypoglycémie répétés. Dans l'essai ACCORD, la fréquence des hypoglycémies mineures et sévères a

été forte chez les patients du groupe intensif – 3 fois supérieure à celle du groupe recevant un traitement conventionnel [129]. Il n’y a pas de conclusion définitive concernant la relation de causalité entre les hypoglycémies et la mortalité supérieure observée dans le groupe intensif [130,131]. Il n’y a pas de doute, cependant, sur le fait que les hypoglycémies sont plus dangereuses chez les patients âgés et surviennent d’autant plus fréquemment que les objectifs de glycémie sont bas. Les hypoglycémies peuvent induire des troubles du rythme, mais aussi entraîner des accidents et des chutes (qui risquent elles-mêmes de se compliquer plus fréquemment chez les patients âgés) [132], des vertiges (entraînant secondairement des chutes), une confusion (qui peut générer des oublis ou des erreurs de prise des autres médicaments) ou enfin des infections (par exemple des pneumopathies d’inhalation par fausse-route au cours du sommeil). La fréquence des hypoglycémies est peut-être aussi systématiquement sous-estimée comme cause de décès, de sorte que leur véritable incidence n’est peut-être pas pleinement appréciée. D’autres conséquences de l’hypoglycémie sont fréquentes et potentiellement tout aussi importantes : l’incapacité à exercer sa profession, l’érosion de la confiance du patient à vivre de façon autonome (ainsi que celle de sa famille ou du personnel soignant). En conséquence, chez les personnes à risque, le choix des médicaments doit se porter sur les molécules qui n’entraînent pas de tels événements et, en règle générale, les objectifs de glycémie sont à réévaluer modérément à la hausse.

■ Orientations futures – besoins en termes de recherche

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 [70]. Il y a donc un besoin significatif d’études de grande qualité qui comparent 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 cardiovasculaires [19,23,70]. Un autre point qui nécessite plus de données scientifiques est la notion de permanence de l’effet des traitements (souvent attribuée à la préservation de la fonction des cellules bêta) qui permettrait de stabiliser le contrôle métabolique et de diminuer la lourdeur des traitements ultérieurs pour les patients. Il est tout à fait possible que la pharmacogénétique puisse aider la prise de décision concernant le traitement dans les années à venir, permettant aux médecins d’individualiser la thérapeutique pour un patient

donné en se fondant sur des éléments qui prédisent la réponse au traitement et, surtout, la susceptibilité individuelle aux effets indésirables. Nous avons aussi besoin de plus de données cliniques sur les phénotypes ou autres caractéristiques du patient ou de sa maladie qui permettraient de guider le choix des médicaments. 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 patients que de durée du suivi afin de fournir des données de qualité sur des critères de jugement pertinents. Il est clair cependant que la comparaison en face à face de toutes les combinaisons et permutations possibles n’est pas envisageable [133]. Le jugement éclairé et l’expertise de médecins expérimentés restera donc toujours nécessaire.

■ Remerciements

Cette prise de position a été rédigée à la demande conjointe des Comités Exécutifs de l’ADA et de l’EASD, lesquels ont approuvé le document final. Le processus de rédaction a comporté une analyse approfondie de la littérature, trois réunions face-à-face du Comité de Rédaction, plusieurs téléconférences, et de nombreuses révisions par voie électronique.

Nous remercions très sincèrement les experts dont les noms suivent pour leur relecture critique du brouillon de ce document : James Best, Melbourne Medical School, The University of Melbourne, Melbourne, Australia ; Henk Bilo, Isala Clinics, Zwolle, the Netherlands ; John Boltri, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, USA ; Thomas Buchanan, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA ; Paul Callaway, University of Kansas School of Medicine-Wichita, Wichita, KS, USA ; Bernard Charbonnel, University of Nantes, Nantes, France ; Stephen Colagiuri, The University of Sydney, Sydney, Australia ; Samuel Dagogo-Jack, The University of Tennessee Health Science Center, Memphis, TN, USA ; Margo Farber, Detroit Medical Center, Detroit, MI, USA ; Cynthia Fritschi, College of Nursing, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA ; Rowan Hillson, The Hillingdon Hospital, Uxbridge, UK ; Famarz Ismail-Beigi, Case Western Reserve University School of Medicine/ Cleveland VA Medical Center, Cleveland, OH, USA ; Devan Kansagara, Oregon Health & Science University/Portland VA Medical Center, Portland, OR, USA ; Ilias Migdalis, NIMTS Hospital, Athens, Greece ; Donna Miller, Keck

School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA ; Robert Ratner, MedStar Health Research Institute/Georgetown University School of Medicine, Washington, DC, USA ; Julio Rosenstock, Dallas Diabetes and Endocrine Center at Medical City, Dallas, TX, USA ; Guntram Scherthaner, Rudolfstiftung Hospital, Vienna, Austria ; Robert Sherwin, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA ; Jay Skyler, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL, USA ; Geralyn Spollett, Yale University School of Nursing, New Haven, CT, USA ; Ellie Strock, International Diabetes Center, Minneapolis, MN, USA ; Agathocles Tsatsoulis, University of Ioannina, Ioannina, Greece ; Andrew Wolf, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, VA, USA ; Bernard Zinman, Mount Sinai Hospital/University of Toronto, Toronto, ON, Canada. L'American Association of Diabetes Educators, l'American College of Physicians, et l'Endocrine Society, et plusieurs autres organisations qui ont souhaité rester anonymes ont nommé des relecteurs qui ont apporté leur contribution au document final. Ces retours ne constituent pas une approbation de ces groupes ou de ces personnes. Le document final a également été examiné et approuvé par le Professional Practice Committee de l'ADA, et le Panel for Overseeing Guidelines and Statements de l'EASD. Nous sommes redevables au Docteur Sue Kirkman de l'ADA pour ses directives et son aide tout au long du processus. Nous remercions aussi Carole Hill et Mary Merkin pour leur aide logistique.

■ Financement

Les trois réunions face à face et le voyage de certains membres du Comité d'Écriture ont été financés par l'EASD et l'ADA. D.R. Matthews remercie le National Institute for Health Research pour son aide.

■ Déclarations d'intérêts

Les déclarations suivantes de relations avec des industriels dont les services ou les produits ont directement trait à ce document au cours des douze derniers mois ont été effectuées :

R. M. Bergenstal : membre de groupes ou conseils scientifiques et consultant recevant des supports pour la recherche clinique de Abbott Diabetes Care, Amylin, Bayer, Becton Dickinson, Boehringer Ingelheim, Calibra, DexCom, Eli Lilly, Halozyme, Helmsley Trust, Hygieia, Johnson & Johnson, Medtronic, NIH, Novo Nordisk, Roche, Sanofi et Takeda (tous ces contrats ont été passés avec son employeur). Actions chez Merck par héritage (gérées par sa famille).

J. B. Buse : soutient la recherche et actions de consultation pour Amylin Pharmaceuticals, Inc. ; AstraZeneca ; Biodel Inc. ; Boehringer Ingelheim ; Bristol-Myers Squibb Company ; Diartis Pharmaceuticals, Inc. ; Eli Lilly and Company ; F. Hoffmann-La Roche Ltd ; Halozyme Therapeutics ; Johnson & Johnson ; Medtronic MiniMed ; Merck & Co., Inc. ; Novo Nordisk ; Pfizer Inc. ; Sanofi ; et TransPharma Medical Ltd (tous ces contrats passés avec son employeur).

M. Diamant : membre de groupes de conseil pour Abbott Diabetes Care, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novo Nordisk, Poxel Pharma. Consultancy for : Astra-BMS, Sanofi. Rôle d'orateur : Eli Lilly, MSD, Novo Nordisk. Through Dr Diamant, the VU University receives research grants from Amylin/Eli Lilly, MSE, Novo Nordisk, Sanofi (tous sous contrat avec le Institutional Research Foundation).

E. Ferrannini : membre de groupes de conseils scientifiques pour Merck Sharp & Dohme, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, BMS/AstraZeneca, Eli Lilly & Co., Novartis, Sanofi. Research grant support from : Eli Lilly & Co., et Boehringer Ingelheim.

S. E. Inzucchi : conseiller / consultant pour Merck, Takeda, Boehringer Ingelheim. Fonds pour la recherche ou matériels pour l'Université de Yale : Eli Lilly, Takeda. Participation à des projets d'éducation médicale pour lesquels il n'y a pas eu de restriction sur le financement de Amylin, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, Merck, Novo Nordisk et Takeda qui ont été reçus par l'Université de Yale.

D. R. Matthews : a reçu des honoraires pour la participation à des groupes de conseil de Novo Nordisk, GlaxoSmithKline, Novartis, Eli Lilly, Johnson & Johnson et Servier. Il a reçu de l'aide financière pour la recherche de Johnson & Johnson et Merck Sharp & Dohme. Il a donné des conférences pour Novo Nordisk, Servier et Novartis.

M. Nauck : il a reçu des aides à la recherche (pour son institution) de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly & Co., Merck Sharp & Dohme, Novartis Pharma, GlaxoSmithKline, Novo Nordisk, Roche et Tolerx. Il a reçu des honoraires de consultant et des frais de transport ou des honoraires comme orateur pour AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Diartis, Eli Lilly & Co., F. Hoffmann-La Roche Ltd, Intarcia Therapeutics, Merck Sharp&Dohme, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis Pharma et Versartis.

A. L. Peters : a reçu de l'argent pour donner des conférences ou à l'occasion d'activité de consultant pour Amylin, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda, Boehringer Ingelheim.

A. Tsapas : a reçu de l'argent pour voyager, des fonds pour l'éducation et la recherche, et des honoraires comme conférencier de Merck Serono, Novo Nordisk and Novartis, respectivement.

R. Wender : déclare qu'il n'a pas de conflits d'intérêts.

■ Déclaration des contributions

Tous les auteurs nommés du Comité d'Écriture ont contribué de façon substantielle au document y compris à l'écriture de certaines parties du texte. Ils ont tous assisté aux réunions face à face et aux téléconférences. Chaque auteur a fourni sa contribution dans le détail et tous ont approuvé la version finale. S.E. Inzucchi et D.R. Matthews ont dirigé, modéré et coordonné chaque contribution au travers de multiples échanges électroniques entre tous les participants.

■ Références

- [1] Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-99.
- [2] Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM. Type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose-lowering medications. *Am J Med* 2010;123(374):e9-e18.
- [3] Nyenwe EA, Jerkins TW, Umpierrez GE, et al. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2011;60:1-23.
- [4] Nolan JJ. Consensus guidelines, algorithms and care of the individual patient with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:1247-9.
- [5] Blonde L. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2010;123(3 Suppl):S12-8.
- [6] Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, et al. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2009;151:854-60.
- [7] Matthews DR, Tsapas A. Four decades of uncertainty: landmark trials in glycaemic control and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:216-8.
- [8] Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32:187-92.
- [9] Yudkin JS, Richter B, Gale EA. Intensified glucose control in type 2 diabetes—whose agenda? *Lancet* 2011;377:1220-2.
- [10] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52:17-30.
- [11] IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. International Diabetes Federation, Brussels; 2005.
- [12] Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540-59.
- [13] Berard LD, Booth G, Capes S, et al. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabet* 2008;32:S1-S201.
- [14] NICE. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes: NICE Clinical Guideline 87: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.
- [15] Home P, Mant J, Diaz J, et al. Management of type 2 diabetes: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2008;336:1306-8.
- [16] Davidson JA. Incorporating incretin-based therapies into clinical practice: differences between glucagon-like Peptide 1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors. *Mayo Clin Proc* 2010;85:S27-S37.
- [17] DeFronzo RA. Current issues in the treatment of type 2 diabetes. Overview of newer agents: where treatment is going. *Am J Med* 2010;123:S38-S48.
- [18] Murad MH, Shah ND, van Houten HK, et al. Individuals with diabetes preferred that future trials use patient-important outcomes and provide pragmatic inferences. *J Clin Epidemiol* 2011;64:743-8.
- [19] Glasgow RE, Peeples M, Skovlund SE. Where is the patient in diabetes performance measures? The case for including patient-centered and self-management measures. *Diabetes Care* 2008;31:1046-50.
- [20] Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9.
- [21] Mullan RJ, Montori VM, Shah ND, et al. The diabetes mellitus medication choice decision aid: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2009;169:1560-8.
- [22] Scherthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ, et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia* 2010;53:1258-69.
- [23] Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A, et al. Patient-important outcomes in registered diabetes trials. *JAMA* 2008;299:2543-9.
- [24] Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, et al. Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1566-74.
- [25] Committee on Quality of Health Care in America: Institute of Medicine. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. The National Academies Press, Washington; 2001.
- [26] Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, et al. Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 2000;284:1290-6.
- [27] Tsapas A, Matthews DR. N of 1 trials in diabetes: making individual therapeutic decisions. *Diabetologia* 2008;51:921-5.
- [28] Shah ND, Mullan RJ, Breslin M, et al. Translating comparative effectiveness into practice: the case of diabetes medications. *Med Care* 2010;48:S153-8.
- [29] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- [30] Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-53.

- [31] UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study VIII: study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991;34:877-90.
- [32] Turner RC, Holman RR, Cull CA, et al. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65.
- [33] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- [34] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- [35] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- [36] Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98, Erratum 52:2470.
- [37] Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. Beta-cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:493-500.
- [38] Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med* 2011;124:S3-S18.
- [39] Ferrannini E. The stunned beta cell: a brief history. *Cell Metab* 2010;11:349-52.
- [40] Nauck MA. Unraveling the science of incretin biology. *Am J Med* 2009;122:S3-S10.
- [41] Groop LC, Ferrannini E. Insulin action and substrate competition. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993;7:1007-32.
- [42] ADA. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-S61.
- [43] Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, et al. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract* 2009;63:1421-5.
- [44] Lee SJ, Eng C. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA* 2011;305:1350-1.
- [45] Ahmed MH, Byrne CD. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:188-95.
- [46] May C, Montori VM, Mair FS. We need minimally disruptive medicine. *BMJ* 2009;339:b2803.
- [47] Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with metaanalysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr* 2003;22:331-9.
- [48] Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004;27:2067-73.
- [49] Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31 (Suppl 1):S61-S78.
- [50] Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, et al. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:485-95.
- [51] Gordon NF, Salmon RD, Franklin BA, et al. Effectiveness of therapeutic lifestyle changes in patients with hypertension, hyperlipidemia, and/or hyperglycemia. *Am J Cardiol* 2004;94:1558-61.
- [52] Wing RR, Tate DF, Gorin AA, et al. A self-regulation program for maintenance of weight loss. *N Engl J Med* 2006;355:1563-71.
- [53] Boule NG, Haddad E, Kenny GP, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218-27.
- [54] Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-9.
- [55] Lamanna C, Monami M, Marchionni N, et al. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:221-8.
- [56] Bryan J, Crane A, Vila-Carriles WH, et al. Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K(ATP) channels. *Curr Pharm Des* 2005;11:2699-716.
- [57] Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.
- [58] Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, et al. PRESERVE- : two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005;28:2093-9.
- [59] Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-18.
- [60] Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89.
- [61] Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010;170:1191-201.
- [62] Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-22.
- [63] Drucker DJ, Nauck. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705.
- [64] Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:7-18.
- [65] Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; Issue 4. Art. no.: CD005061. doi:10.1002/14651858.CD005061.pub2.
- [66] Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:384-92.
- [67] Defronzo RA. Bromocriptine: a sympatholytic, D2-dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:789-94.
- [68] Singh-Franco D, Robles G, Gazze D. Pramlintide acetate injection for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007;29:535-62.
- [69] Peters A. Incretin-based therapies: review of current clinical trial data. *Am J Med* 2010;123:S28-S37.
- [70] Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602-13.
- [71] Jabbour S. Primary care physicians and insulin initiation: multiple barriers, lack of knowledge or both? *Int J Clin Pract* 2008;62:845-7.
- [72] Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA, et al. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care* 2008;31:1305-10.
- [73] Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937-48.
- [74] Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.

- [75] Hermansen K, Davies M, Dereziński T, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269-74.
- [76] Riddle MC. The Treat-to-Target Trial and related studies. *Endocr Pract* 2006;12(Suppl 1):71-9.
- [77] Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408-16.
- [78] Simonson GD, Cuddihy RM, Reader D, et al. International Diabetes Center treatment of type 2 diabetes glucose algorithm. *Diabetes Management* 2011;1:175-89.
- [79] Gross JL, Kramer CK, Leitao CB, 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;154:672-9.
- [80] Karagiannis T, Paschos P, Paletas P, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369.
- [81] Cryer PE. Severe iatrogenic hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:4-5.
- [82] Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and metaanalysis of observational studies. *BMJ* 2011;342:d1309.
- [83] Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exenatide-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
- [84] Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009;32:1224-30.
- [85] Roberts VL, Stewart J, Issa M, et al. Triple therapy with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin and a thiazolidinedione: results of a 30-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2005;27:1535-47.
- [86] Bell DS, Dharmalingam M, Kumar S, et al. Triple oral fixed-dose diabetes polypill versus insulin plus metformin efficacy demonstration study in the treatment of advanced type 2 diabetes (TriED study-II). *Diabetes Obes Metab* 2011;13:800-5.
- [87] Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006;29:554-9.
- [88] Yki-Jarvinen H, Juurinen L, Alvarsson M, et al. Initiate Insulin by Aggressive Titration and Education (INITIATE): a randomized study to compare initiation of insulin combination therapy in type 2 diabetic patients individually and in groups. *Diabetes Care* 2007;30:1364-9.
- [89] Davies M, Storms F, Shutter S, et al. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 2005;28:1282-8.
- [90] Garber AJ. The importance of titrating starting insulin regimens in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(Suppl 5):10-3.
- [91] Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, et al. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month 'proof-of-concept' study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:1020-7.
- [92] Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, et al. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocr Pract* 2011;17:395-403.
- [93] Raccach D. Options for the intensification of insulin therapy when basal insulin is not enough in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(Suppl 2):76-82.
- [94] Iraggi LL, Kerr L, Malone JK, et al. Prandial premixed insulin analogue regimens versus basal insulin analogue regimens in the management of type 2 diabetes: an evidence-based comparison. *Clin Ther* 2007;29:1254-70.
- [95] Aviles-Santa L, Sinding J, Raskin P. Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;131:182-8.
- [96] Strowig SM, Raskin P. Combination therapy using metformin or thiazolidinediones and insulin in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:633-41.
- [97] Buse JB. Type 2 diabetes mellitus in 2010: individualizing treatment targets in diabetes care. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:67-8.
- [98] Viilboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:167-77.
- [99] Del Prato S, Heine RJ, Keilson L, et al. Treatment of patients over 64 years of age with type 2 diabetes: experience from nateglinide pooled database retrospective analysis. *Diabetes Care* 2003;26:2075-80.
- [100] Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29-36.
- [101] Nelson JM, Dufraux K, Cook PF. The relationship between glycemic control and falls in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:2041-4.
- [102] Sluik D, Boeing H, Montonen J, et al. Associations between general and abdominal adiposity and mortality in individuals with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 2011;174:22-34.
- [103] Unick JL, Beavers D, Jakicic JM, et al. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2011;34:2152-7.
- [104] Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65:385-411.
- [105] Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and metaanalysis. *Am J Med* 2009;122:248-56, e5.
- [106] Davis TM, Wright AD, Mehta ZM, et al. Islet autoantibodies in clinically diagnosed type 2 diabetes: prevalence and relationship with metabolic control (UKPDS 70). *Diabetologia* 2005;48:695-702.
- [107] Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988- 1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
- [108] Chen KW, Boyko EJ, Bergstrom RW, et al. Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of NIDDM. 5-Year follow-up of initially nondiabetic Japanese-American men. *Diabetes Care* 1995;18:747-53.
- [109] Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3-19.
- [110] Malecki MT, Mlynarski W. Monogenic diabetes: implications for therapy of rare types of disease. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:607-16.
- [111] Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 2010;53:1552-61.
- [112] Riveline JP, Danchin N, Ledru F, et al. Sulfonylureas and cardiovascular effects: from experimental data to clinical use. Available data in humans and clinical applications. *Diabetes Metab* 2003;29:207-22.

- [113] Sulistio M, Carothers C, Mangat M, et al. GLP-1 agonist-based therapies: an emerging new class of antidiabetic drug with potential cardioprotective effects. *Curr Atheroscler Rep* 2009;11:93-9.
- [114] Hanefeld M, Schaper F. Acarbose: oral anti-diabetes drug with additional cardiovascular benefits. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:153-63.
- [115] Gaziano JM, Cincotta AH, O'Connor CM, et al. Randomized clinical trial of quick-release bromocriptine among patients with type 2 diabetes on overall safety and cardiovascular outcomes. *Diabetes Care* 2010;33:1503-8.
- [116] Masoudi FA, Inzucchi SE. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy. *Am J Cardiol* 2007;99:113B-32B.
- [117] Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129-36.
- [118] Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. Review article: thiazolidinediones and heart failure. *Diab Vasc Dis Res* 2009;6:146-52.
- [119] Tahrani AA, Varughese GI, Scarpello JH, et al. Metformin, heart failure, and lactic acidosis: is metformin absolutely contraindicated? *BMJ* 2007;335:508-12.
- [120] Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes: part II: incretin-based therapy and beyond. *Circulation* 2008;117:574-84.
- [121] Huang ES, Liu JY, Moffet HH, et al. Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care* 2011;34:1329-36.
- [122] Koro CE, Lee BH, Bowlin SJ. Antidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Clin Ther* 2009;31:2608-17.
- [123] Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health—is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005;48:2454-9.
- [124] Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7.
- [125] Nye HJ, Herrington WG. Metformin: the safest hypoglycaemic agent in chronic kidney disease? *Nephron Clin Pract* 2011;118:c380-3.
- [126] Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 2007;11:1-16, vii.
- [127] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Metaanalysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011;43:617-49.
- [128] Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, et al. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis. *Liver Int* 2006;26:1015-7.
- [129] Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-8.
- [130] Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909.
- [131] Riddle MC. Counterpoint: intensive glucose control and mortality in ACCORD—still looking for clues. *Diabetes Care* 2010;33:2722-4.
- [132] Berlie HD, Garwood CL. Diabetes medications related to an increased risk of falls and fall-related morbidity in the elderly. *Ann Pharmacother* 2010;44:712-7.
- [133] Rodbard D. The combinatorics of medications precludes evidence-based algorithms for therapy. *Diabetologia* 2010;53:2456-7.
- [134] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.

Données complémentaires

■ Figures complémentaires

Adaptation des recommandations en fonction de circonstances particulières. Ces variantes de la Figure 2 du texte principal ont été conçues pour guider le clinicien dans le choix des médicaments qui sont probablement les plus appropriés dans certaines situations : Figure A lorsque le but est d'éviter les hypoglycémies ; Figure B lorsque le but est d'éviter la prise de poids ; Figure C lorsque le but est de réduire les coûts (dans ce cas les insulines appropriées sont des insulines humaines NPH et humaines solubles). Notez que dans les Figures A et

B, les agents qui sont cachés peuvent être utilisés si besoin, évidemment, mais il faudra penser aux soins nécessaires pour éviter les effets secondaires. Dans la Figure A, le risque d'hypoglycémie lié à l'utilisation de ces agents dépendra en grande partie du degré d'hyperglycémie initial, de l'objectif de traitement, et du niveau d'éducation du patient. Dans la Figure B, le risque de prise de poids lié à l'utilisation de ces agents pourra être minimisé par une adhésion plus rigoureuse aux recommandations diététiques et des posologies optimales des médicaments. La Figure C est le reflet des coûts tels qu'ils existent au début de l'année 2012 en Amérique du Nord et en Europe ; le coût de certains médicaments peut varier de façon considérable d'un pays à l'autre et selon qu'il existe ou non des formulations génériques.

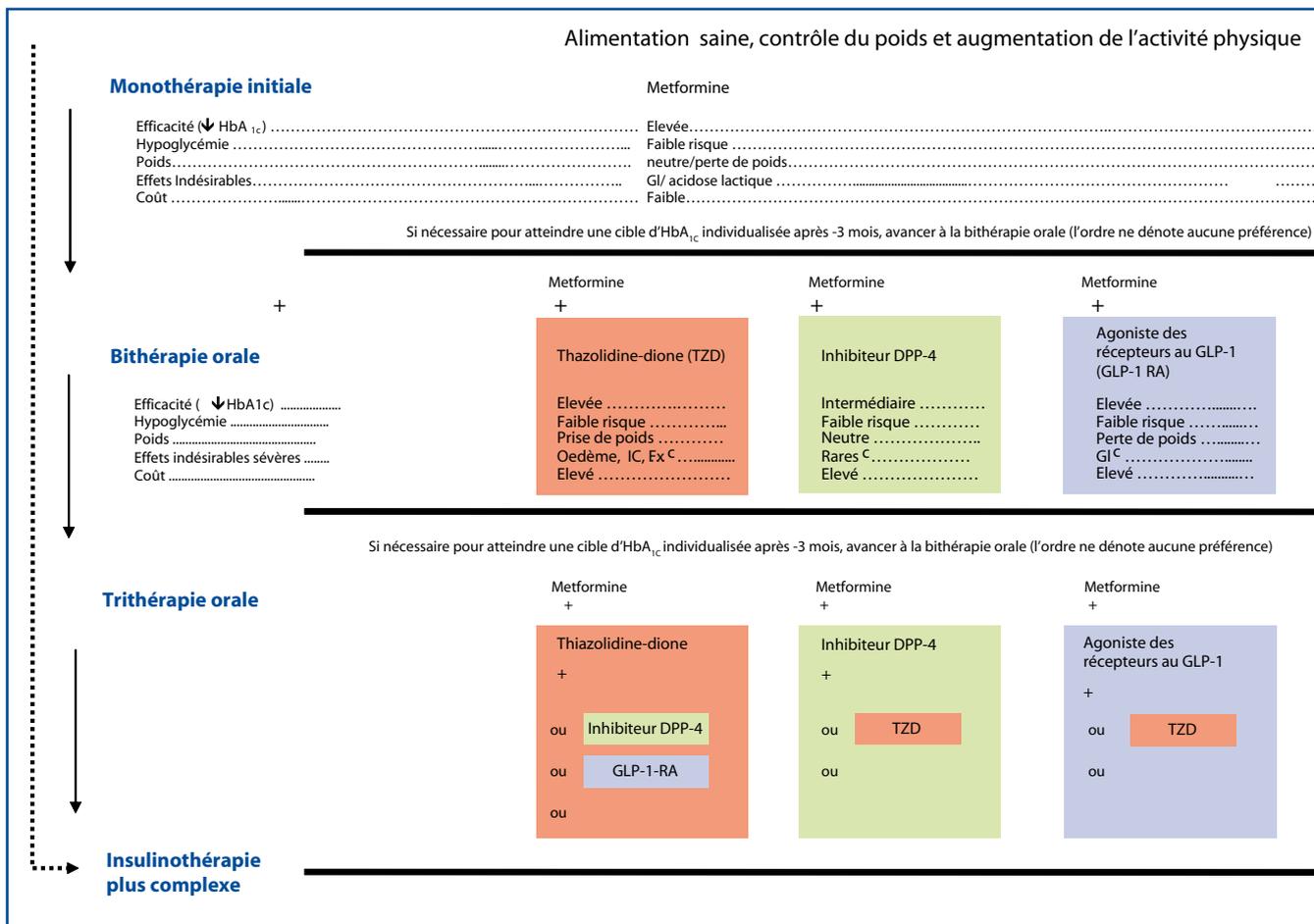


Figure A. Recommandations adaptées pour éviter l'hypoglycémie.



Figure B. Recommandations adaptées pour éviter la prise de poids.

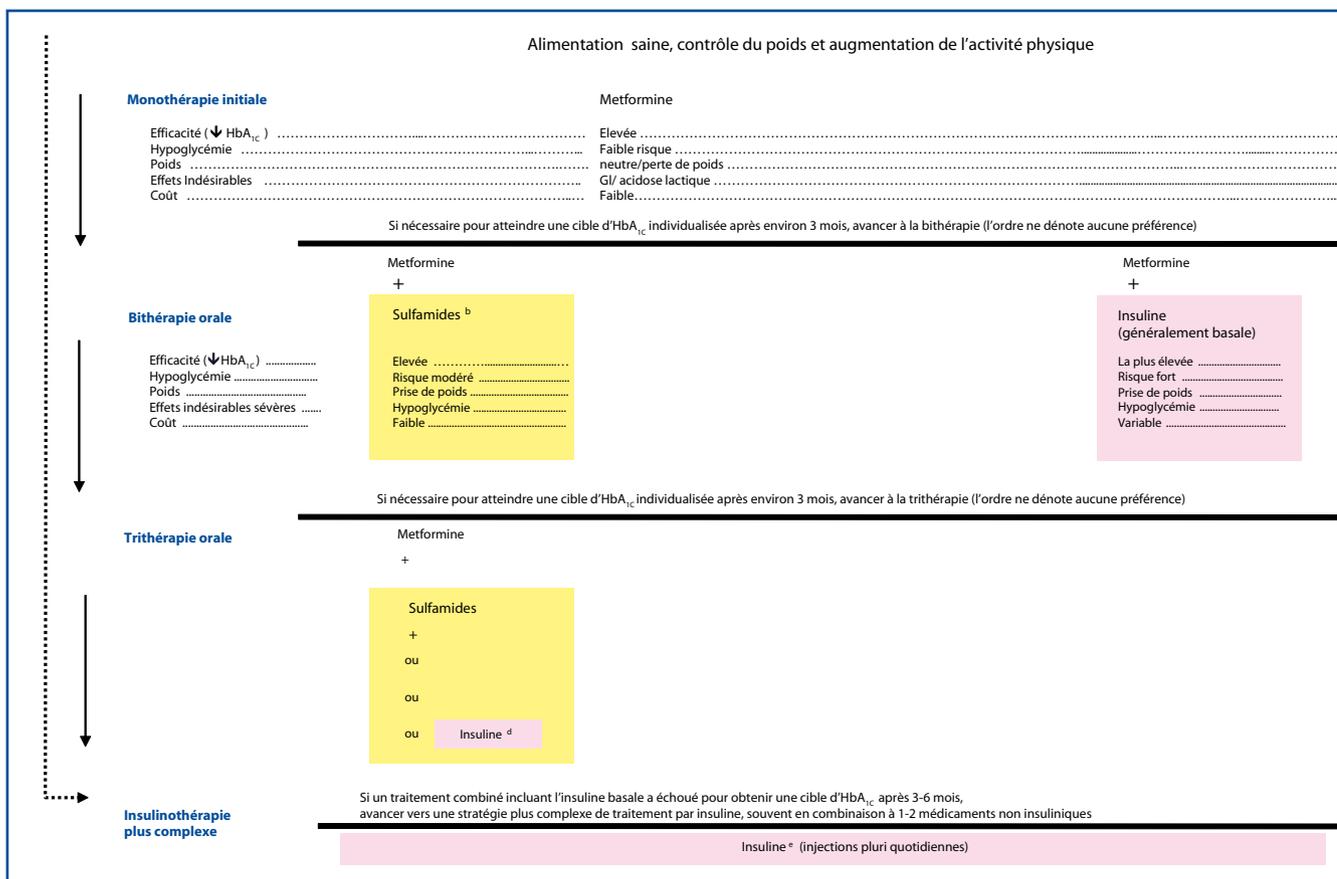


Figure C. Recommandations adaptées pour minimiser le coût.