



Diabète de type II

MAI 2015

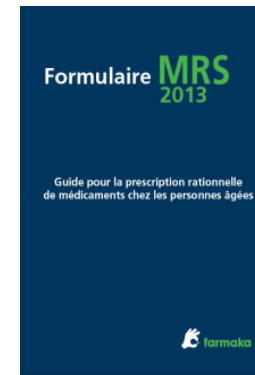
Visiteurs médicaux indépendants

Ph. De Ruyck Isabelle
Dr. Devillers Catherine
Dr. Lacroix Sophie
Biol. Leroy Thérèse
Ph. Nonneman Annick
Ph. Pinckaers Nathalie
Ph. Vanvolsem Clarisse

Lic. Baitar Abdelbari
Ph. D'Hooghe Beatrijs
Dr. Ph. Lobeau Marieke
Dr. Ir. Van den Maagdenberg
Karijn
Ph. Wouters Sofie
Ph. De Milt Hanne
Ph. Verellen Eline

Revue systématique de la littérature scientifique
Réunion de consensus INAMI

Formulaire MRS Formul R/ info

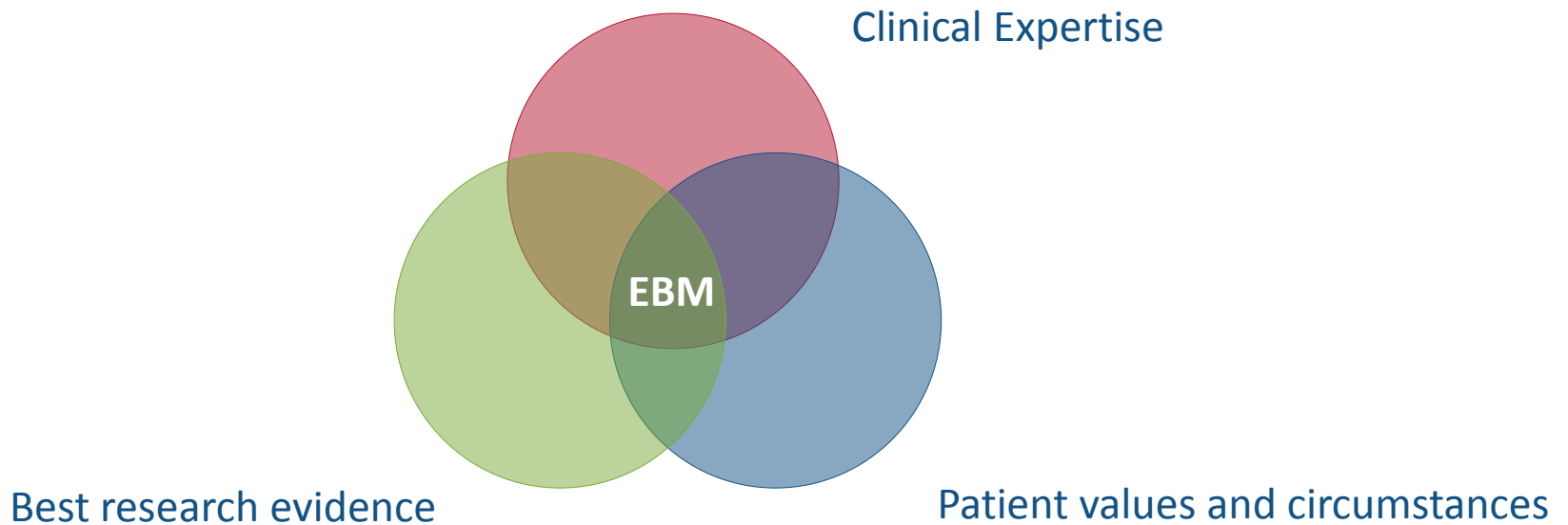


Fiche de Transparence CBIP



EBM

Evidence Based Medicine



Evidence-based medicine (EBM) requires the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient's unique values and circumstances

Introduction

Choix

- Nouvelles molécules
- Nouvelles recommandations

Contenu

Inclusion

- Diabète de type II : traitements hypoglycémiants

Exclusion

- Autres interventions pour la prévention des complications du diabète de type II
- Prévention du diabète
- Diabète et grossesse

Objectif

- Aide à la décision clinique : cible glycémique et traitement adaptés au patient

Sources principales

- Fiche de transparence diabète de type II

Table des matières

Traiter un patient diabétique : plus qu'un contrôle glycémique

Nouvelles cibles glycémiques

Critères d'évaluation

Base factuelle

Traitement médicamenteux : première étape

Traitement médicamenteux : étapes suivantes

Sécurité

Guidelines

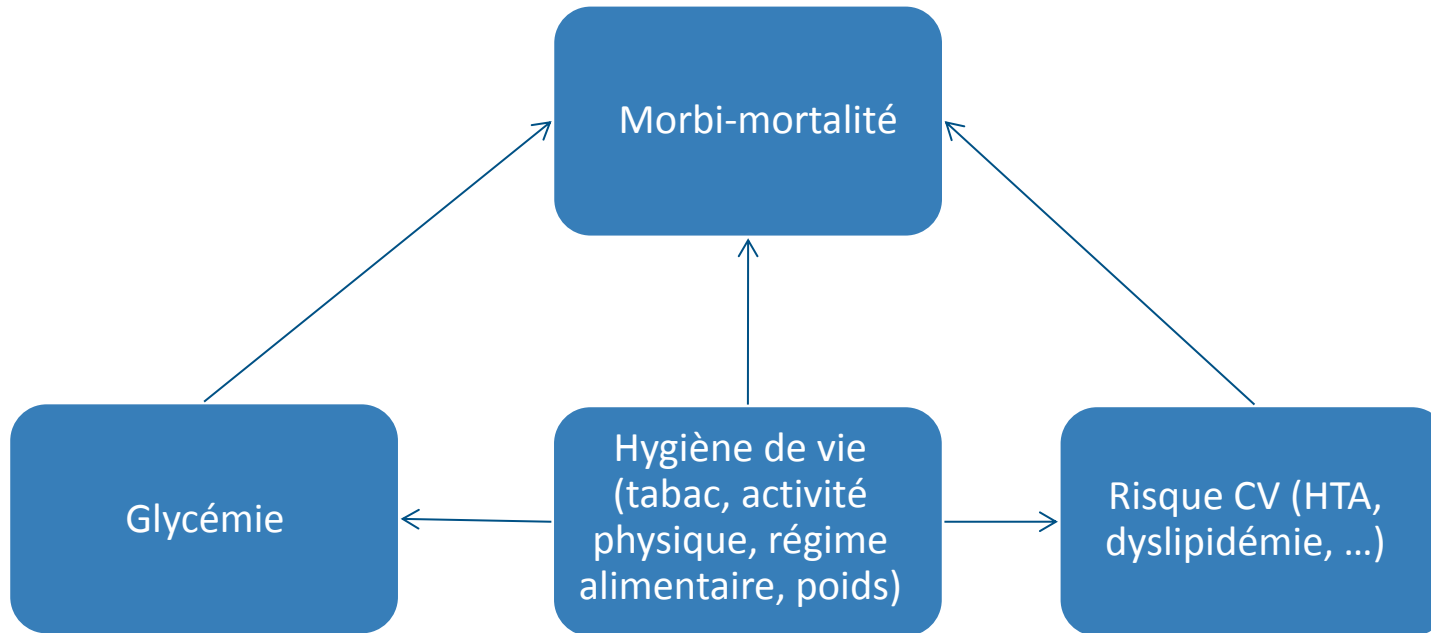
Conclusions

Annexe

Traiter un patient diabétique

Plus qu'un contrôle glycémique

But du traitement = prévention de la mortalité et des complications micro- et macrovasculaires



HbA1c

Hygiène de vie

Risque CV

Cibles glycémiques – Recommandations 2012

En fonction des caractéristiques du patient

Impliquer le patient dans le choix

Plus strict	<7% HbA1c	Moins strict
<ul style="list-style-type: none">Bonne espérance de vieDiabète récentPas de comorbidités cardiovasculaires importantes	La plupart des patients	<ul style="list-style-type: none">Espérance de vie limitéeDiabète de longue duréeComplications micro-ou macrovasculairesAntécédents d'hypoglycémiesGlycémie difficile à contrôler

HbA1c

Individualiser
le cible

HbA1c
% ↔ mmol/mol

Critères d'évaluation

Décision clinique : idéalement sur des critères forts

Forts	Intermédiaires
<ul style="list-style-type: none">• Mortalité• Complications macrovasculaires (infarctus du myocarde, AVC, amputation,...)• Complications microvasculaires (néphropathie, rétinopathie,...)• Qualité de vie• ...	<ul style="list-style-type: none">• HbA1c• Glycémie à jeun• LDL• Tension artérielle• Poids•
Cliniquement pertinents	Pertinence clinique ?

Médicaments hypoglycémiants :

- Peu d'études avec des critères forts
- Nombreuses études avec des critères intermédiaires (HbA1c)

Critères forts
vs
intermédiaires

Études en
critères forts

Bonne
nouvelle ?

Base factuelle

Peu de données en critères forts

	Critères forts (UKPDS, PROactive, SAVOR-TIMI et EXAMINE)				Intermédiaires	
	Mortalité**	Morbi-mortalité		Combiné micro-macro	HbA1c	Poids *
		Macro	Micro			
Metformine (UKPDS 34)	↘	↘ (IM)*	NS*	↘	↘	=
Sulfamidés (UKPDS 33)	NS	NS	↘	↘	↘	↗
Insuline (UKPDS 33)		NS	↘		↘	↗
Pioglitazone (PROactive)	NS		Pas de données		↘	↗
Répaglinide	Pas de données				↘	↗
Acarbose	Pas de données				↘	=
Gliptines (inh. DPP-4) (SAVOR-TIMI 53 et EXAMINE)	Pas de données	NS	Pas de données		↘	=
Incrétinomimétiques (ana. GLP-1)	Pas de données				↘	↘
Gliflozines (inh. SGLT2)	Pas de données				↘	↘

- En monothérapie ou en association, vs placebo, régime ou pas de traitement
- ↘, ↗ = résultats statistiquement significatifs; NS = non significatif; IM= infarctus du myocarde
- Critères primaires sauf *
- **: mortalité totale pour UKPDS et PROactive et mortalité CV pour SAVOR-TIMI et EXAMINE

UKPDS 34

UKPDS 33

Noms des marques

Remboursement

Inh. DPP-4

Bonne nouvelle ?

Ana. GLP-1

Inh. SGLT2

Traitement médicamenteux : première étape

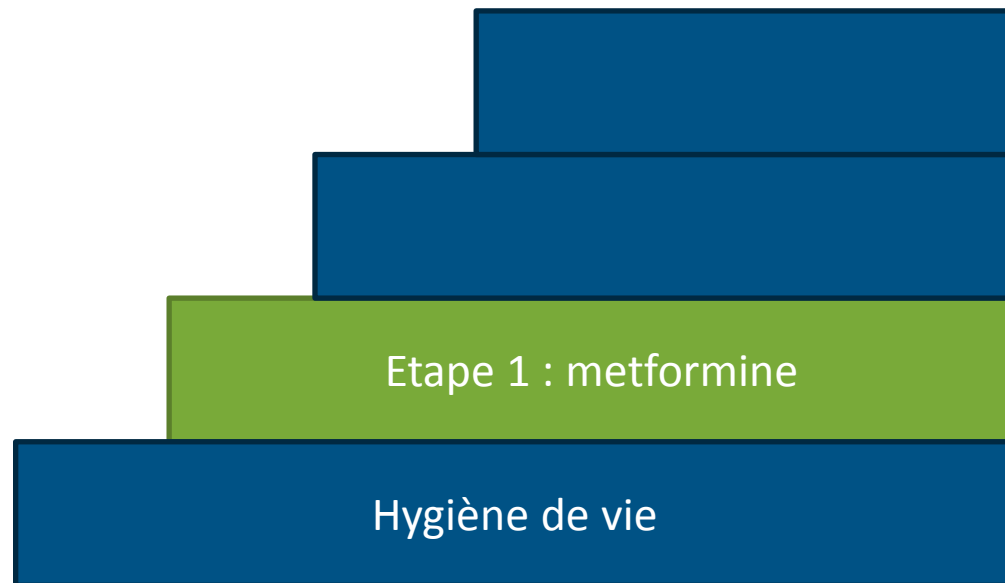
Premier choix : metformine en monothérapie

Base factuelle : Efficacité (patients en surpoids ou obèses)

- ↘ mortalité
- ↘ critère combiné de complications micro et macro vasculaires

UKPDS 34

Evaluer périodiquement
la cible glycémique



Quand la metformine ne suffit plus ?

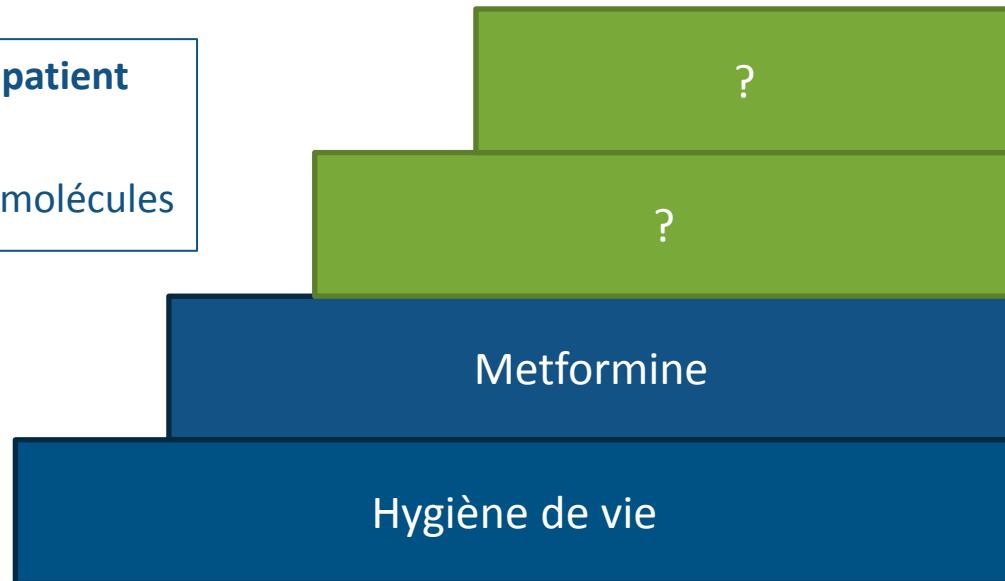
Base factuelle insuffisante

Base factuelle

- Pas d'études qui évaluent les étapes du traitement
- Bithérapie vs monothérapie : \searrow HbA1c +/- 1% mais \nearrow possible d'hypoglycémie
- Pas de preuve d'un effet sur morbimortalité

Tenir compte des spécificités du patient

- Cible glycémique
- Balance bénéfique/risque des molécules



Sécurité : effets indésirables principaux

Sécurité
Détails

Base factuelle insuffisante (critères forts) : importance de la sécurité

	Effets indésirables principaux
Metformine	<ul style="list-style-type: none">• Troubles gastro-intestinaux• Acidose lactique (rare)
Sulfamidés	<ul style="list-style-type: none">• Hypoglycémies, surtout glibenclamide
Insuline	<ul style="list-style-type: none">• Hypoglycémies
Pioglitazone	<ul style="list-style-type: none">• Œdèmes et insuffisance cardiaque• Fractures, cancer vésical
Répaglinide	<ul style="list-style-type: none">• Hypoglycémies
Acarbose	<ul style="list-style-type: none">• Troubles gastro-intestinaux
Gliptines (inh. DPP-4)	<ul style="list-style-type: none">• Hypoglycémies si + SU et/ou insuline• Troubles gastro-intestinaux• Pancréatites• Insuffisance cardiaque ? (saxa-)
Incrétinomimétiques (ana. GLP-1)	<ul style="list-style-type: none">• Hypoglycémies surtout si + SU et/ou insuline• Troubles gastro-intestinaux• Pancréatites
Canagliflozine (inh. SGLT2)	<ul style="list-style-type: none">• Hypoglycémies surtout si + SU et/ou insuline• Infections urogénitales• Troubles liés à la déshydratation (hypotension, syncopes), aggravation IR• Toxicité CV ?

Sécurité : CI, précautions d'emploi et interactions

Sécurité
Détails

Base factuelle insuffisante (critères forts) : importance de la sécurité

	Contre-indications (CI) et précautions d'emploi	Interactions
Metformine	<ul style="list-style-type: none"> • CI : DFG < 30 ml/min • Stop 24 h avant /48h après chirurgie ou produit de contraste iodé 	
Sulfamidés	<ul style="list-style-type: none"> • CI : IR (longue durée d'action) ou IH sévère 	<ul style="list-style-type: none"> • Substrat CYP2C9
Insuline	<ul style="list-style-type: none"> • CI en association à pioglitazone (↗ insuffisance cardiaque) 	
Pioglitazone	<ul style="list-style-type: none"> • CI : insuf. hépatique ou cardiaque, en association avec l'insuline (↗ insuffisance cardiaque) 	<ul style="list-style-type: none"> • Substrat CYP2C8
Répaglinide	<ul style="list-style-type: none"> • CI : IH sévère 	<ul style="list-style-type: none"> • Substrat majeur CYP2C8 et mineur CYP3A4 (majeur si CYP2C8 inhibé)
Acarbose	<ul style="list-style-type: none"> • CI : DFG<25ml/min, maladie inflammatoire intestinale 	<ul style="list-style-type: none"> • ↘ absorption autres médicaments (digoxine)
Gliptines (inh. DPP-4)	<ul style="list-style-type: none"> • CI : IH sévère, DFG< 30ml/min • Alo-, saxa-, sita-, vildagliptine : ↘ dose si DFG<60ml/min et contrôler la fonction hépatique avant et pendant le traitement 	<ul style="list-style-type: none"> • Lina-, saxa-, sitagliptine : substrats P-gp • Lina- saxagliptine : substrats CYP3A4
Incrétinomimétiques (ana. GLP-1)	<ul style="list-style-type: none"> • CI : DFG < 30 ml/min • Prudence si DFG entre 30 et 60 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> • ↘vidange gastrique (↘ absorption certains médicaments per os) • Exé-, lixisénatide : élimination rénale : attention médicaments néphrotoxiques
Canagliflozine (inh. SGLT2)	<ul style="list-style-type: none"> • CI : DFG < 30 ml/min • Prudence si DFG <60 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> • Potentialise effet hypotenseur : prudence avec diurétiques, R/ HTA, ... • Substrat UDP-glucuronyltransférases, substrat et inhibiteur P-gp

Guidelines

HAS 2013, NHG 2013, Domus Medica/SSMG 2015

ACP 2012, ADA/EASD 2012, ADA 2014

Domus Medica/SSMG 2015

Modification du style de vie
Individualiser la cible glycémique
Metformine comme première étape
Bithérapie comme seconde étape

HAS 2013

Seconde étape :

- préférence pour un SU (HAS et NHG)
- SU ou glitazone ou gliptine (Domus)

Seconde étape :

- Pas de hiérarchie entre les molécules (ACP, ADA/EASD)

NHG 2013

Troisième étape: trithérapie

- Préférence pour l'insuline (NHG)
- Pas de préférence entre SU, glitazone, gliptine, insuline ou analogue du GLP1 (Domus)
- En fonction de la marge entre l'HbA1c et la cible (HAS)

Troisième étape :

- Pas de troisième étape (ACP)
- Trithérapie sans hiérarchie entre les molécules (ADA/EASD)

ADA/EASD 2012
ADA 2014

ACP 2012

NB : acarbose n'est citée que dans HAS (et NHG mais pas clairement comme un choix), glitazone non citée dans HAS, glinide non citée dans ADA/EASD et Domus Medica 2015)

Conclusion

Traiter un patient diabétique : plus qu'un contrôle glycémique

Quelle molécule ?

Importance des critères forts

Première étape : metformine = premier choix

Étapes suivantes : association optimale ? Base factuelle insuffisante

Individualiser

La cible glycémique

Le choix de la molécule : balance bénéfice/risque



Annexe

Annexe – Table des matières

HbA1c	Metformine	Nouvelles molécules	Remboursement
ACCORD study	UKPDS 34	Inh.DPP-4 vs P efficacité	Ligne du temps
ADVANCE study	Critères d'évaluation	Inh.DPP-4 vs P sécurité CV	Recommandations
VADT study	Fort vs intermédiaire	Inh.DPP-4 vs P sécurité	Domus medica 2015
UKPDS 33	Bonne nouvelle ?	ana. GLP-1 vs P efficacité	NHG 2013
Individualiser la cible	Études en critères forts	ana. GLP-1 vs P sécurité	HAS 2013
conversion % ↔ mmol/mol	Effets indésirables/ contre indications	Inh. SGLT2 vs P efficacité/sécurité	ADA/EASD 2012 ADA 2014
Hygiène de vie	Liens utiles	Nom des marques	ACP 2012
Risque cardio-vasculaire			Références

HbA1c

- Il y a un lien entre HbA1c et risque CV (données épidémiologiques)
- UKPDS (+/- 1980)
 - Diabète récent
 - Comparaison contrôle strict (glycémie à jeun <108mg/dl) et contrôle « standard » (<270mg/dl)
 - Bénéfice, quel que soit le médicament donné (metformine, sulfamidé, insuline) sur un critère combiné de complications micro et macrovasculaires
 - Bénéfice uniquement avec la metformine sur la mortalité
- Tous les médicaments hypoglycémisants entraînent une baisse de l'HbA1c sans pour autant entraîner une diminution des complications micro ou macrovasculaires
- Contrôle plus strict ? ACCORD/ADVANCE/VADT (+/- 2008)
 - Diabète de longue durée et haut risque cardiovasculaire
 - Cible HbA1c <6-6,5%
 - ↘ possible des complications microvasculaires
 - Complications macrovasculaires : NS
 - Mortalité : NS ou ↗ (ACCORD)
 - ↗ Hypoglycémies sévères (x2), ↗ effets indésirables sévères

R/

cibles

ACCORD Study

Gerstein 2008 (ACCORD study group)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	-Mean Age 62.2y -Type 2 diabetes -High CV risk (35% Previous CV event) -Median HbA1c 8.1% -♀38%♂ 62% -USA-Canada	10251	Mean 3,4y (before discontinuation of the intensive regimen)	Intensive therapy (targeting HbA1c<6%) vs Standard therapy (targeting HbA1c from 7,0 to 7,9%)	Median level of HbA1C	6.4% vs 7.5% stable at 1y and throughout the FU period
					Composite non fatal MI, non fatal Stroke or death from CV cause (I)	HR=0.90 (95%CI 0.78 to 1.04) p=0.16
					Death from any cause(II)	HR=1.22 (95%CI 1.01 to 1.46)* p=0.04
					Hypoglycemia (requiring any assistance)	16.2% vs 5.1% (p<0.001)
					Weight gain>10kg	27.8 % vs 14.1 % (p<0.001)
					Fluid retention	70.1 % vs 66.8 % (p<0.001)

* on january 2008, an independant data and safety monitoring committee concluded that the harm associated with the increased rate of death from any cause in the intensive therapy group, as compared with the rate in the standard therapy group outweighed any potential benefits and recommended that the intensive regime be discontinued for safety reasons.

ADVANCE Study

Patel 2008 (ADVANCE collaborative group)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	- Mean Age 66y - Type 2 diabetes with a history of a major macrovascular or microvascular event or at least one other risk factor for vascular disease - Mean duration of diabetes 8y - Mean baseline HbA1c 7.5% - ♀42%♂ 58% - From 20 countries in several continent including asia, europe, australia and north america	11140	Medium 5y of follow-up	Intensive glucose control (targeting HbA1c ≤6.5% by mean of use of gliclazide (modified release) plus other drugs as required) vs Standard glucose control (according local guidelines)	Mean HbA1C level at the end of the FU	6.5% vs 7.3%
					Major macro and microvascular events *+** (I)	HR=0.90 (95%CI 0.82 to 0.98) p=0.01
					Major macrovascular events* (I)	HR=0.94 (95%CI 0.84 to 1.06) p=0.32
					Major microvascular event** (I)	HR=0.86 (95%CI 0.77 to 0.97) p=0.01***
					Death from any causes (II)	HR=0.93 (95%CI 0.83 to 1.06) p=0.28
					Death from CV cause (I) ****	HR=0.88 (95%CI 0.74 to 1.04)
					Hospitalisation for any cause (II)	HR=1.07 (95%CI 1.01 to 1.13) p=0.03
					Severe hypoglycemia	HR=1.86 (95%CI 1.42 to 2.40; p<0.001)

- * Composite of non fatal MI, non fatal Stroke or death from CV cause.
- ** composite of new or worsening of nephropathy (i.e., development of macroalbuminuria, doubling of the creatinin level, need for renal-replacement therapy or death due to ranal disease) or retinopathy (i.e., development of proliferative retinopathy, macular edema or diabetes related blindness or the use of retinal photocoagulation therapy).
- ***primarily because of a reduction in the incidence of nephropathy (HR 0.79 (95%CI 0.66 to 0.93); p=0.006) with no significant effect on retinopathy (p=0.50)
- **** this outcome is a part of the primary macrovascular outcome.

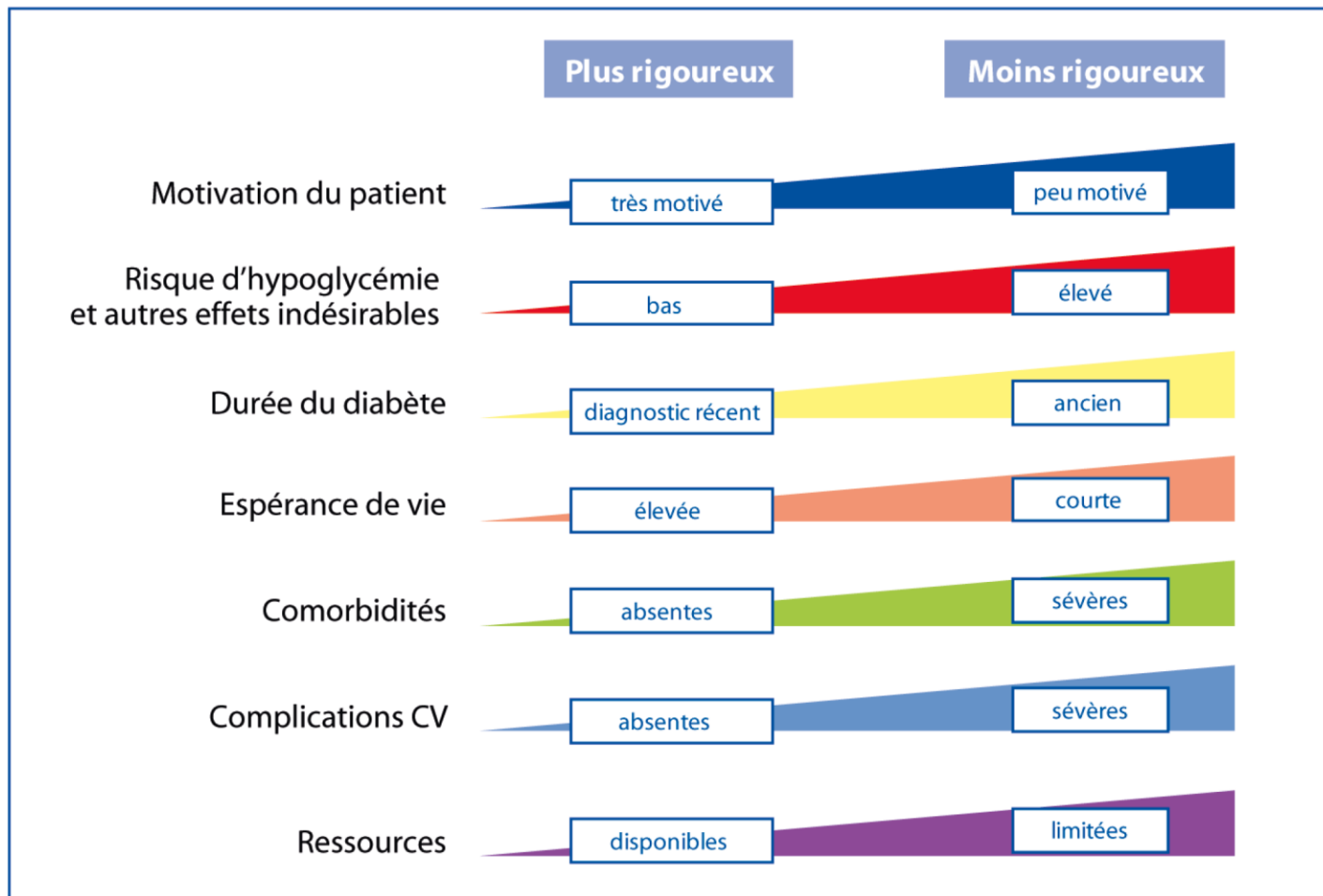
VADT Study

Duckworth 2009 (VADT)

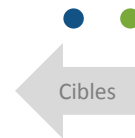
Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	-Mean Age 60.4y -Type 2 diabetes with suboptimal control (mean HbA1c 9.4%) and cardiovascular event for 40% -mean duration of diabetes 11.5y -military veterans (♂) -USA	1791	Medium 5.6y of follow-up	intensive glucose control vs Standard glucose control (goal of an absolute reduction of 1,5% of HbA1c in the intensive group as compared with standard therapy)	mean HbA1C level at the end of the FU	6.9% vs 8.4%
					Composite of CV events* (I)	HR=0.88 (95%CI 0.74 to 1.05) p=0.14
					Microvascular complications** (II)	NS
					Death from any cause (II)	NS
					hypoglycemia	24.1% vs 17,6% ; p<0.001

- * Composite of non fatal MI, non fatal Stroke, death from CV cause, new or worsening congestive heart failure, surgical intervention for cardiac, cerebrovascular or peripheral vascular disease, inoperable coronary artery disease and amputation for ischemic gangrene.
- **retinopathy, nephropathy and neuropathy

Individualiser la cible glycémique



HbA1c: équivalence % - mmol/mol



HbA1c (%)	HbA1c (mmol/mol)
4.0	20
5.0	31
6.0	42
6.5	48
7.0	53
7.5	58
8.0	64
8.5	69
9.0	75
9.5	80
10.0	86
10.5	91
11.0	97
11.5	102
12.0	108

Hygiène de vie



- Sevrage tabagique
 - Régime riche en légumes et fruits, graisses non saturées (RCTs)
 - ∟ HbA1c
 - ∟ score de risque cardiovasculaire
 - Activité physique
 - Étude prospective : ∟ mortalité groupe activité physique modéré vs pas d'activité
 - RCT : ∟ HbA1c
- 1 MA de RCT (N=11 n=402)
2 RCT (n=215, n=210)
1 RCT (n=121)
- 1 MA de RCT (N=14 n=377)
1 MA (N=47, n=8538)
1 RCT (n=691)

Risque cardiovasculaire



- Lipides (statines)
 - ↘ risque si diabète + au moins 1 autre FR cardio-vasculaire (prévention primaire) 1 MA de RCT (N=6, n=10838)
2 RCT (n=2838, n=5963)
 - ↘ risque en prévention secondaire 1 MA de RCT (N=8 n=33628)
 - Pas d'effet chez diabétiques avec faible risque cardio-vasculaire 1 RCT (n=2140)
- Tension artérielle
 - Si non traitée : associé à
 - ↗ risque d'événements cardio-vasculaires
 - ↗ complications microvasculaires
 - Si traitée : ↘ risque de complications et de mortalité en lien avec le diabète 3 MA (5/2034, 6/2398 et 6/3230)
1 MA en réseau (n>50000)
- Aspirine
 - Pas d'effet en prévention primaire 1 MA (N=6, n=10117)
 - ↘ risque en prévention secondaire 3 RCT (n=2539, n=533, n=1031)
1 RS (N=9, n=4961)
1 RCT (n=1276)

Metformine

UKPDS-34

- Population: patients en surpoids ou obèses avec un diabète récemment diagnostiqué
- Objectif : comparer un contrôle strict (traiter si glycémie à jeun > 108 mg/dl) à un contrôle moins strict de la glycémie (traiter si >270 mg/dl)
- Intervention: metformine
- Contrôle: régime seul
- Outcomes primaires :
 - Décès en lien avec le diabète ↘
 - Critère combiné micro- et macro-vasculaire (any diabetes-related events) ↘
 - Mortalité toutes causes ↘
- Outcomes secondaires :
 - myocardial infarction (fatal ou non et mort subite) ↘
 - AVC (fatal ou non) NS
 - Amputation ou décès en lien avec maladie vasculaire périphérique NS
 - Complications microvasculaires NS

UKPDS 34 : critères combinés primaires

R/ step1

UKPDS 34 (1998) (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. Lancet 1998;352:854-65.)

factuel

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT Not blinded	Recently diagnosed type 2 diabetes Obese or overweighted UK	753	10 y	Metformin vs diet	Any diabetes-related endpoint (I)	RR=0,68 (95%CI 0.53 to 0.97)
					Diabetes-related death (I)	RR=0,59 (95%CI 0.37 to 0.91)
					All-cause mortality (I)	RR=0,64 (95%CI 0.45 to 0.91)
	Obese and non obese insufficient glycemic control despite max dose SU	537	6,6 y	SU+metformin vs SU	Any diabetes-related endpoint (I)	RR=1,04 (95% CI 0,77 to 1,42)
					Diabetes-related death (I)	RR=1,96 (95% CI 1,02 to 3,75)*
					All-cause mortality (I)	RR=1,60 (95%CI 1,02 to 2,52)*
Post hoc	Obese Comparison between the intensive groups	1293	10 y	Metformin intensif vs insulin or SU intensif	Any diabetes-related endpoint (I)	SS (p=0,034) in favor of metf.
					Diabetes-related death (I)	NS
					All-cause mortality (I)	SS (p= 0,021) in favor of metf.

- Any diabetes-related endpoint : sudden death, death from hyperglycaemia or hypoglycaemia, fatal or non-fatal myocardial infarction, angina, heart failure, stroke, renal failure, amputation [of at least one digit], vitreous haemorrhage, retinal photocoagulation, blindness in one eye, or cataract extraction
- diabetes-related death : death from myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, renal disease, hyperglycaemia or hypoglycaemia, and sudden death)
- * : résultat non confirmé par d'autres publications :
 - Réévaluation base de données UKPDS (population plus importante) : pas de risque accru avec association metformine + SU
 - Etude de suivi UKPDS-34 (5 ans après arrêt) : pas de confirmation du risque accru avec association metformine + SU vs SU
 - Etude d'observation (qualité ++, ajustement des données pour toutes les variables significatives) : pas d'association entre type de traitement du diabète (dont l'association SU+metformine) et hospitalisations, décès cardiovasculaires, ni mortalité toutes causes

UKPDS 34 : critères combinés secondaires

R/ step1

UKPDS 34 (1998) (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. Lancet 1998;352:854-65.)

factuel

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT Not blinded	Recently diagnosed type 2 diabetes Obese or overweighted UK	753	10y	Metformin versus diet	Myocardial infarction (II)	RR=0.61 (95%CI 0.41 to 0.89)
					Stroke (II)	NS
					Amputation (II)	NS
					Microvascular complications (II)	NS
	Obese and non obese insufficient glycemic control despite max dose SU	537	6.6y	SU+metformin versus SU	Myocardial infarction (II)	NS
					Stroke (II)	NS
					Amputation (II)	NS
					Microvascular complications (II)	NS
Post hoc	Obese Comparison between the intensive groups	1293	10y	Metformin intensif vs insulin or SU intensif	Myocardial infarction (II)	NS
					Stroke (II)	SS (p=0,032) in favor of metf.
					Amputation (II)	NS
					Microvascular complications (II)	NS

- Intensive : treatment if fasting plasma glucose (fpg)>108mg/dl and conventional : treatment if FPG>270 mg/dl
- Myocardial infarction = fatal or non-fatal MI and sudden death
- Stroke = fatal and non-fatal stroke
- Amputation = amputation (of at least one digit) or death due to peripheral vascular disease (including death from gangrene)
- Microvascular complications = retinopathy requiring photocoagulation, vitreous haemorrhage, and fatal or non-fatal renal failure

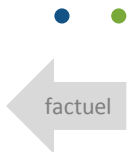
UKPDS 33

UKPDS 33 (1998) (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. Lancet 1998;352:837-53.)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT Not blinded	Recently diagnosed type 2 diabetes Not obese Median age 54y UK	3867	10.3y	Intensive (SU or insulin) vs conventional treatment (lifestyle changes)	Any diabetes-related endpoint *	RR=0.88 (95%CI 0.79 to 0.99)
					Diabetes-related death*	NS
					All-cause mortality	NS
				Glibenclamide vs lifestyle changes	Myocardial infarction*	NS
					Stroke*	NS
					Amputation*	NS
					Microvascular complications*	RR=0.66 (95%CI 0.47 to 0.93)
				Insulin versus lifestyle changes	Myocardial infarction*	NS
					Stroke*	NS
					Amputation*	NS
					Microvascular complications*	RR=0.70 (95%CI 0.52 to 0.93)
				Chlorpropamide vs lifestyle changes	Myocardial infarction*	NS
					Stroke*	NS
					Amputation*	NS
					Microvascular complications*	NS

- Intensive : treat if Fasting Plasma Glucose (FPG)>108mg/dl and conventional : treat if FPG>270 mg/dl
- * Same aggregates as for UKPDS 34 (see previous slides)
- Any diabetes-related endpoint, diabetes-related death and all-cause mortality were aggregates endpoints used to assess the difference between conventional and intensive treatment and myocardial infarction, stroke, amputation and microvascular complications were aggregates endpoints used to investigate differences among treatments
- Retinal photocoagulation was the only of the 21 isolated clinical endpoints that showed a beneficial effect of intensive vs conventional treatment

UKPDS 33



UKPDS 33 (1998) (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. Lancet 1998;352:837-53.)

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT Not blinded	Recently diagnosed type 2 diabetes Not obese Median age 54 y UK	3867	10,3 y	Glibenclamide vs lifestyle changes	Any diabetes-related endpoint *	RR=0,82 (95%CI 0.69 to 0.97)
					Diabetes-related death**	NS
					All-cause mortality	NS
				Insulin vs lifestyle changes	Any diabetes-related endpoint *	NS 0,87 (95%CI 0,75 to 1,01)
					Diabetes-related death**	NS
					All-cause mortality	NS
				Chlorpropamide vs lifestyle changes	Any diabetes-related endpoint *	NS
					Diabetes-related death**	NS
					All-cause mortality	NS

- *Sudden death, death from hyperglycaemia or hypoglycaemia, fatal or non-fatal myocardial infarction, angina, heart failure, stroke, renal failure, amputation (of at least one digit), vitreous haemorrhage, retinopathy requiring photocoagulation, blindness in one eye, or cataract extraction.
- **death from myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease, renal disease, hyperglycaemia or hypoglycaemia, and sudden death
- None of those 21 isolated clinical endpoints showed a beneficial effect of none of the treatment tested

Critères forts vs intermédiaires

Une réduction en HbA1c n'est pas forcément associée à de meilleurs résultats sur des critères forts ...

Base factuelle

Peu de données en critères forts

	Critères forts (UKPDS, PROactive, SAVOR-TIMI et EXAMINE)			Intermédiaires		
	Mortalité**	Morbimortalité		Combiné micro-macro	HbA1c	Poids *
	Macro	Micro				
Metformine [UKPDS 34]	↘	↘ (MI)†	NS*	↘	↘	=
Statines [UKPDS 33]	NS	NS	↘	↘	↘	↗
Insuline [UKPDS 33]		NS	↘	↘	↘	↗
Fluglitazone (PROactive)	NS		Pas de données		↘	↗
Répaglinide	Pas de données				↘	↗
Acarbose	Pas de données				↘	=
Gliptines (inh. DPP-4) (SAVOR-TIMI 53 et EXAMINE)	Pas de données	NS	Pas de données		↘	=
Incrétinomimétiques (ana. GLP-1)	Pas de données				↘	↘
Gliozines (inh. SGLT2)	Pas de données				↘	↘

* En monothérapie ou en association, vs placebo, régime ou pas de traitement
 † ↘, ↗ = résultats statistiquement significatifs; NS = non significatif
 * Critères primaires seul *
 ** : mortalité totale pour UKPDS et PROactive et mortalité CV pour SAVOR-TIMI et EXAMINE

farmaka

PT d'abbé

... C'est parfois même le contraire : exemple de la rosiglitazone

- Arrive sur le marché en 1999
- Diminue l'HbA1c vs placebo mais augmente le risque cardiovasculaire
- AMM de l'EMA retirée en septembre 2010
- FDA impose des études de sécurité cardiovasculaire pour toutes les nouvelles médicaments hypoglycémiantes mises sur le marché

Pas d'aggravation du risque CV : bonne nouvelle ?

Le but est de diminuer les complications

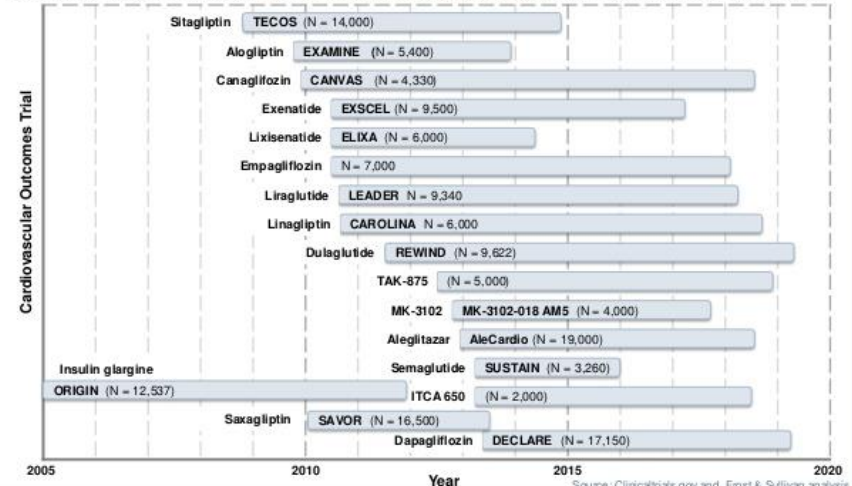
- Études de sécurité cardiovasculaire récentes (nouvelles molécules) :
 - Étude SAVOR-TIMI (saxagliptine vs placebo)
 - risque CV ni plus élevé, ni plus faible
 - Étude EXAMINE (alogliptine vs placebo)
 - risque CV ni plus élevé, ni plus faible
 - Étude TECOS (sitagliptine vs placebo)
 - publication toute récente (juin 2015)
 - risque CV ni plus élevé, ni plus faible

← critères

← factuel

Cardiovascular Outcomes Trials Timeline

Total Type 2 Diabetes Therapeutics Market: Cardiovascular Outcomes Trials Timeline, Global, 2012



NC67-52

FROST & SULLIVAN

21

Etudes avec critères d'évaluations primaires forts



Study	Intervention	Control	Outcome
Boussageon (2012), MA of RCTs (N=13/n=13110)	Metformin	Diet or P or no treatment	Mortality, CV mortality
Selvin (2008), MA of RCTs (N=7/n=11986)	Metformin	Other oral or P	Mortality, CV mortality (∇) , macrovascular
UKPDS 34(1998), RCT (n=753)	Metformin	Diet	Mortality (∇), diabetes -related mortality (∇), diabetes-related endpoints (∇)
UKPDS 34 (1998) post-hoc (n=1293)	Metformin	Insulin or SU	Mortality, diabetes-related mortality, diabetes-related endpoints (∇)
UKPDS 34 (1998), RCT (n=537)	Metformin+su	SU alone	Mortality (↗), diabetes-related mortality (↗), diabetes-related endpoints (↗)
Kooy (2009), RCT (n=390)	Metformin + insulin	Insulin alone	Composite micro/macro
Hemmingsen (2012), MA of RCTs (N=23/n=2117)	Metformin +I nsulin	Insulin alone	Mortality, CV mortality
UKPDS 33 (1998), RCT (n=3867)	SU or insulin	Lifestyle changes	Mortality, diabetes-related mortality, diabetes-related endpoints (∇)
UKPDS 33 (1998), RCT (n=615)	Glibenclamide (SU)	Lifestyle changes	MI, stroke, amputation, microvascular complications (∇)
Hemmingsen (2013), MA of RCTs (N=72/n=22589)	SU	Placebo	Mortality, diabetes-related mortality
Bennett (2011), 2 RCT (n=750)	Glyburide	Repaglinide	Macrovascular
Bolen (2007), RCT (n=100)	Repaglinide	Placebo	Macrovascular
PROactive study (2005), RCT (n=5238)	Pioglitazone	Placebo	Composite macrovascular+mortality
Lincoff (2007), MA of RCTs (N=19/n=16390)	Pioglitazone	P or other diabetes treatment	Composite macrovascular+mortality (∇)
Loke (2011), MA of 16 obs st (n=810000)	Rosiglitazone	Pioglitazone	Macrovascular (↗)
Van de Laar (2005), 2 RCT (n=385)	Acarbose	Placebo	Mortality, macrovascular
UKPDS 33 (1998), RCT (n=911)	Insulin	Diet	MI, stroke, amputation, microvascular complications (∇)
SAVOR-TIMI (2013), RCT (n=16492)	Saxagliptin	Placebo	Composite macrovascular+mortality
EXAMINE (2013), RCT non-inferiority trial (n=5380)	Alogliptin	Placebo	Composite macrovascular+mortality

Effets indésirables, interactions, contre-indications



Molécule	EI principaux	CI	Interactions et précautions d'emploi
Metformine	<ul style="list-style-type: none"> • GI • Acidose lactique • Carence en vit B12 	<ul style="list-style-type: none"> • IR sévère (DFG < 30 mL/min) 	<ul style="list-style-type: none"> • Interactions pharmacodynamiques : <ul style="list-style-type: none"> • Associations déconseillées : alcool, produits de contraste iodés (risque accru d'acidose lactique) • Prudence avec les médicaments possédant une activité hyperglycémiant intrinsèque tels que les glucocorticoïdes (voies systémique et locale) et sympathomimétiques (surveiller la glycémie plus souvent et ajuster les posologies) • Prudence avec les diurétiques de l'anse (risque accru d'acidose lactique) • Suspendre 24 h avant et jusqu'à 48h après chirurgie ou examen radiologique avec produits de contraste iodés • Demi-doses si DFG entre 30 et 60 ml/min
SU	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie (surtout LA) • Prise de poids • GI • Problèmes muco-cutanés (avec allergie croisée avec les SU antibactériens, photosensibilisation) 	<ul style="list-style-type: none"> • IR (LA càd glibencl., glicl. à lib. prol., glimépiride ...) • Insuffisance hépatique sévère • Allergie aux sulfamidés 	<ul style="list-style-type: none"> • Interactions pharmacocinétiques (substrat cytochrome 2C9) : <ul style="list-style-type: none"> • ↑risque hypoglycémie en association avec des inhibiteurs du 2C9 tels que amiodarone, co-trimoxazole, fluconazole, fluoxétine, miconazole, métronidazole, sulfaméthoxazole, voriconazole, zafirlukast, ... • Nb : association contre-indiquée : miconazole • ↓effet hypoglycémiant avec des inducteurs du 2C9 tels que carbamazépine, millepertuis, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, ... • Autres substrat du 2C9 (risque de compétition) : anticoagulants (acénocoumarol, phenprocoumone, warfarine : majoration de l'effet anticoagulant), nombreux ains (célécoxib, diclofénac, ibuprofène, naproxène, piroxicam), certains antihta (torasémide, irbésartan, losartan), fluvastatine, phénytoïne, zafirlukast. • Interactions pharmacodynamiques : <ul style="list-style-type: none"> • Association déconseillée : alcool (↑risque hyper ou hypoglycémie) • Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie
Insuline	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie • Prise de poids • Lipodystrophie • Anticorps circulants • Réact° allerg. cut. de type hypersensibilité retardée 	<ul style="list-style-type: none"> • Usage en association à la pioglitazone 	<ul style="list-style-type: none"> • Interactions pharmacodynamiques : moduler la dose d'insuline si association à <ul style="list-style-type: none"> • Substances à effet hyperglycémiant, tels que glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, hormone de croissance, bêta 2-sympathicomimétiques, thiazides, co • substances à effet hypoglycémiant tels que ADO, salicylés, imao, certains IECA (captopril, enalapril), sartans, bêtabloquants non sélectifs et alcool. • Surveillance glycémique rapprochée

Effets indésirables, interactions, contre-indications



Molécule	EI principaux	CI	Interactions et précautions d'emploi
Glitazones	<ul style="list-style-type: none"> • Prise de poids • Rétention hydrosodée et décompensation cardiaque • GI • Risque ↑ fractures • Troubles de la fonction hépatique • Risque ↑ cancer vésical 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance hépatique ou cardiaque • En association avec l'insuline (risque accru d'insuf cardiaque) 	<ul style="list-style-type: none"> • Interactions pharmacodynamiques : <ul style="list-style-type: none"> • Aggravation du risque d'insuffisance cardiaque si associé à l'insuline • Aggravation du risque de rétention hydrosodée si association aux AINS • Interactions pharmacocinétiques : substrat CYP2C8 <ul style="list-style-type: none"> • ↑ risque hypoglycémie en association avec des inhibiteurs tels que co-trimoxazole, déférasirox, triméthoprime • ↓ effet hypoglycémiant avec des inducteurs tels que dabrafénib, rifampicine. • Précautions d'emploi : contrôler régulièrement les enzymes hépatiques
Gliptines	<ul style="list-style-type: none"> • GI • Hypoglycémies (si+su ou ins) • Réactions allergiques parfois graves (stevens-johnson) • Pancréatites (rares) • Linagliptine: troubles musculo-squelettiques et HTA • Alogliptine et vildagliptine: troubles hépatiques et hépatites (rares) 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance hépatique sévère • Insuffisance rénale sévère (DFG < 30mL/min) 	<ul style="list-style-type: none"> • Interactions pharmacocinétiques : <ul style="list-style-type: none"> • Linagliptine = substrat P-gp et inhibiteur CYP3A4 • Saxagliptine et sitagliptine = substrats P-gp • Précautions d'emploi : <ul style="list-style-type: none"> • Contrôler la fonction hépatique avant et pendant le traitement. • Alogliptine, saxagliptine, sitagliptine et vildagliptine: diminuer la dose en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (DFG < 60ml/min)
Incrétinomimétiques	<ul style="list-style-type: none"> • GI • hypoglycémies (si+SU ou ins) • Réactions au site d'injection • pancréatitiss? • Formation d'anticorps 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale sévère (DFG < 30mL/min) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prudence en cas de gastroparésie diabétique (influence l'absorption d'autres molécules) • Prudence en cas d'IR modérée à sévère
Gliflozines	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémie en association avec SU ou insuline • GI • Infections urogénitales • Polyurie • déshydratation, hypotension, aggravation IR • Toxicité cardiovasculaire ? 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale modérée à sévère (DFG < 60mL/min) (↓ efficacité et ↑ risque EI) 	<ul style="list-style-type: none"> • Interactions principales : <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de l'effet des diurétiques. • Canagliflozine = substrat et inhibiteur P-gp, avec ea ↑ concentrations plasmatiques de digoxine • Prudence chez les patients à risque de déplétion volémique tels que les patients sous diurétiques, les personnes âgées

Effets indésirables, interactions, contre-indications



Molécule	EI principaux	CI	Interactions et précautions d'emploi
Acarbose	<ul style="list-style-type: none">• GI	<ul style="list-style-type: none">• Maladies inflammatoires intestinales• Occlusion intestinale	<ul style="list-style-type: none">• Une diminution de l'absorption d'autres médicaments ne peut être exclue. En cas d'hypoglycémie provoquée par un médicament hypoglycémiant associé à l'acarbose,• Tenir compte du fait que par voie orale, seul le glucose (p. ex. sucre de raisin) peut corriger l'hypoglycémie.
Glinides	<ul style="list-style-type: none">• Hypoglycémies• GI• Prise de poids• Rarement : élévation des enzymes hépatiques	<ul style="list-style-type: none">• Insuffisance hépatique grave	<ul style="list-style-type: none">• Interactions pharmacocinétiques :<ul style="list-style-type: none">• Substrat majeur CYP2C8 (↑risque hypoglycémie en association avec des inhibiteurs tels que Co-trimoxazole, déférasirox, triméthoprim et ↓effet hypoglycémiant avec des inducteurs tels que Dabrafénib, rifampicine.• Substrat mineur CYP3A4 (qui devient majeur si CYP2C8 est inhibé)• Précautions d'emploi : contrôler régulièrement les enzymes hépatiques

Modalités de remboursement



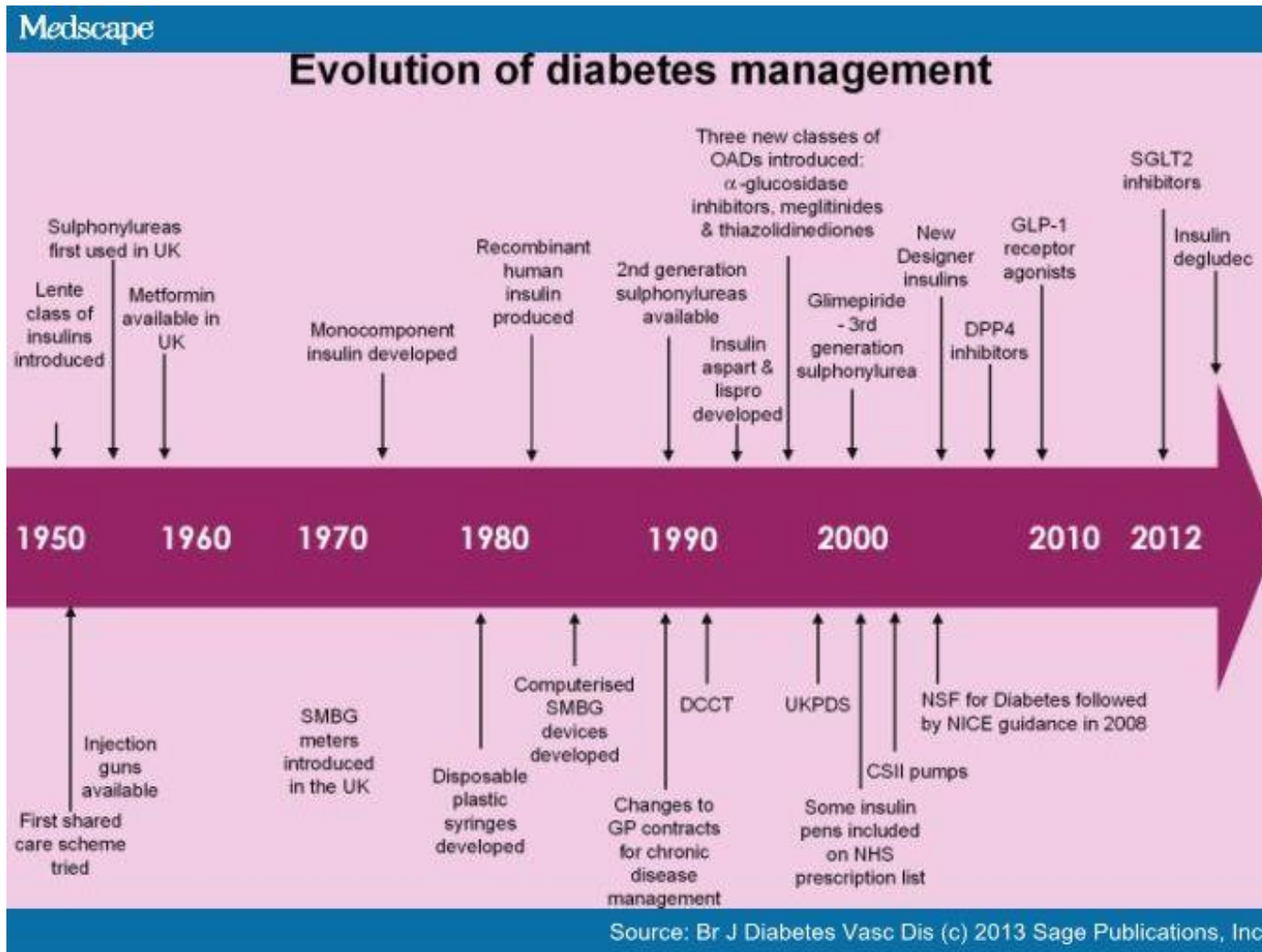
Médicament	Remboursement	Conditions
Insuline (NPH)	A	
Metformine	A	
Sulfamidés hypoglycémiants	A	
Acarbose	Non remboursé	
Répaglinide	A	
Pioglitazone	Chapitre IV a priori	Bithérapie en association avec metformine (ou SU si metformine CI)
Gliptines (inh. DPP-4)	Chapitre IV a priori	Bithérapie en association avec metformine (ou avec SU ou répaglinide si metformine CI) Trithérapie en association avec metformine + SU ou répaglinide Bi-ou trithérapie en association avec insuline basale Monothérapie si DFG <50 mL/min/1.73m2
Incrétinomimétique (ana. GLP-1)	Chapitre IV a priori	
Albiglutide (Eperzan)		Trithérapie en association avec metformine + SU Bithérapie en association avec insuline basale
Exenatide (Bydureon)		Trithérapie en association avec metformine + SU
Exenatide (Byetta)		Trithérapie en association avec metformine + SU
Liraglutide (Victoza)		Trithérapie en association avec metformine + SU ou metformine + thiazolidinedione
Lixisenatide (Lyxumia)		Trithérapie en association avec metformine + SU Bithérapie en association avec insuline basale
Gliflozines (inh. SGLT2)	Chapitre IV a priori	GFR >60 et Bithérapie en association avec metformine (ou avec SU ou répaglinide si metformine CI) GFR >60 et Trithérapie avec metfo + su/repaglinide ou metfo+pioglitazone GFR >60 et Trithérapie avec insuline + autre ADO

Aperçu des antidiabétiques



Médicament		Nom de marque
Insuline	Insulines humaines à durée d'action intermédiaire	Humuline NPH [®] , Insulatard [®] , Insuman Basal [®]
	Analogues de l'insuline à longue durée d'action	Lantus [®] , Levemir [®]
Metformine		Glucophage [®] , Metformax, Mylan, Sandoz, Teva
Sulfamidés hypoglycémiants	Glibenclamide	Daonil [®] , Euglucon [®]
	Gliclazide	Uni Diamicon [®] , Mylan, Sandoz Uni Gliclazide EG
	Glimépiride	Amarylle [®] , EG, Sandoz
	Glipizide	Glibenese [®] , Minidiab [®]
	Gliquidone	Glurenorm [®]
Glinides	Répaglinide	Novonorm [®] , EG, Sandoz
Glitazones	Pioglitazone	Actos [®]
Gliptines (inh. DPP-4)	Alogliptine	Vipidia [®]
	Linagliptine	Trajenta [®]
	Saxagliptine	Onglyza [®]
	Sitagliptine	Januvia [®]
	Vildagliptine	Galvus [®]
Incrétinomimétiques (ana. GLP-1)	Albiglutide	Eperzan [®]
	Exénatide	Bydureon [®] (1x/sem), Byetta [®]
	Liraglutide	Victoza [®]
	Lixisénatide	Lyxumia [®]
Gliflozines (inh. SGLT2)	Canagliflozine	Invokana [®]

Timeline



Inhibiteurs DPP-4 vs placebo: efficacité



Design	Population	n	Duration	Intervention vs placebo	HbA1c (treatment difference) (%)	Weight (treatment difference) (kg)
Amori 2007 MA of RCT's	Diabetes type 2 18-80 y	7/2404	12-30 w	Sitagliptin	-0.74 (95%CI -0.84 to -0.63)	+0.52
		9/1786	12-24 w	Vildagliptin	-0.73 (95%CI -0.94 to -0.52)	+0.42
Aschner 2006 RCT	Diabetes type 2 18-75 y Multinational	741	24 w	Sitagliptin 100 mg	-0.79 (95%CI-0.96 to -0.62)	-0.2 vs -1.1
				Sitagliptin 200 mg	-0.94 (95%CI-1.11 to -0.77)	-0.1 vs -1.1
Strain 2013 RCT	Diabetes type 2 >70 y Drug naive or metformin or SU	278	24 w	Vildagliptin 50 mg 1x or 2x/d	-0.6 (98.8%CI -0.81 to -0.33)	
Barnett 2013 RCT	Diabetes type 2 >70 y	241	24 w	Linagliptin 5 mg	-0.64 (95% CI -0.81 to -0.48)	
Defronzo 2009	Diabetes type 2 metformin	743	24 w	Saxagliptin 2.5 mg	-0.59 (p<0.0001)	
				Saxagliptin 5 mg	-0.69 (p<0.0001)	
				Saxagliptin 10 mg	-0.58 (p<0.0001)	
Jadzinsky 2009	Diabetes type 2 Treatment naïve	1306	24 w	Saxagliptin 5 mg+ metformin (vs placebo + metformin)	-2.5 vs -2.0 (p<0.0001)	
				Saxagliptin 10 mg+ metformin (vs placebo + metformin)	-2.5 vs -2.0 (p<0.0001)	
Chacra 2009	Diabetes type 2 Sulfamides 18-77y	768	24 w	Saxagliptin 2.5 mg+ glyburide (vs placebo+ glyburide)	-0.54 vs +0.08 (p<0.0001)	
				Saxagliptin 5 mg+ glyburide (vs placebo+ glyburide)	-0.64 vs +0.08 (p<0.0001)	

↘ HbA1c (un peu moins de 1%) versus placebo
 Moins de perte de poids versus placebo

Inhibiteurs DPP-4 vs placebo : sécurité CV

SAVOR-TIMI 2013

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT	Diabetes type 2 <i>with high CV risk</i>	16.492	2.1 y	Saxagliptin 5 or 2.5 mg vs placebo	Composite: cardiovascular mortality, myocardial infarction, non-fatal CVA (I)	NS
					Hospitalisation for heart failure (II)	3.5 vs 2.8% P=0.007

EXAMINE 2013

Design	Population	n	Duration	Intervention	Outcome	Result
RCT Non-inferiority	Diabetes type 2 <i>Hospitalised for myocardial infarction or instable angina 15-90 days before inclusion</i>	5380	Median 18 m Up to 40 m	Alogliptin 25, 12.5 or 6.25 mg vs placebo	Composite: cardiovascular mortality, myocardial infarction, non-fatal CVA (I)	NS

- Pas d'aggravation du risque cardiovasculaire (décès, AVC, infarctus du myocarde)
- ↗ décompensation cardiaques (saxagliptine)

Inhibiteurs DPP-4 vs placebo : sécurité



Design	Population	n	Duration	Intervention vs placebo	Hypoglycemia	Other OE
Amori 2007 MA of RCT's	Diabetes type 2 18-80 y	7/2404	12-30 w	Sitagliptin		
		9/1786	12-24 w	Vildagliptin		
Aschner 2006 RCT	Diabetes type 2 18-75 y Multinational	741	24 w	Sitagliptin 100 mg		Gastro-intestinal AE
				Sitagliptin 200 mg		
Strain 2013 RCT	Diabetes type 2 >70 y Drug naïve or metformin or SU	278	24 w	Vildagliptin 50 mg 1x or 2x/d	2.2% vs 0.7% Only in SU group	similar
Barnett 2013 RCT	Diabetes type 2 >70 y Metformin, SU, insulin	241	24 w	Linagliptin 5 mg	24.1% vs 16.5% More in combination with SU	similar
Defronzo 2009	Diabetes type 2 metformin	743	24 w	Saxagliptin 2.5 mg	infrequent	similar
				Saxagliptin 5 mg		
				Saxagliptin 10 mg		
Jadzinsky 2009	Diabetes type 2 Treatment naïve	1306	24 w	Saxagliptin 5 mg+ metformin (vs placebo + metformin)	infrequent	similar
				Saxagliptin 10 mg+ metformin (vs placebo + metformin)		
Chacra 2009	Diabetes type 2 Sulfamides 18-77y	768	24 w	Saxagliptin 2.5 mg+ glyburide (vs placebo+ glyburide)	NS	NS
				Saxagliptin 5 mg+ glyburide (vs placebo+ glyburide)		

- Pas plus d'hypoglycémies vs placebo en monothérapie

Analogues GLP-1 vs placebo: efficacité



Design	Co-medication	N/n	Duration	Intervention vs placebo	HbA1c (treatment difference) (%)	Weight (treatment difference) (kg)
Cochrane Shyangdan 2011 SR +/- MA of RCT's		3/1028		Liraglutide 1.2 mg	-1.15 (95%CI -1.33 to -0.96)	NS
		4/1410		Liraglutide 1.8 mg	-1.15 (95%CI -1.31 to -0.99)	-1.33
Marre 2009 LEAD-1 RCT	<i>Glimepiride 2-4 mg</i>	220	26 w	Liraglutide 1,2 mg	-1.3 (95%CI -1.5 to -1.1)	NS
				Liraglutide 1.8 mg	-1.4 (95%CI -1.6 to -1.1)	NS
Naunck 2009 LEAD-2 RCT	<i>Metformin 2dd 1g</i>	1087	26 w	Liraglutide 1.2 mg	-1.1 (95%CI -1.3 to -0.9)	-2.6 vs -1.5
				Liraglutide 1.8 mg	-1.1 (95%CI -1.3 to -0.9)	-2.8 vs -1.5
Zinman 2009 LEAD-4 RCT	<i>Metformin 2dd 1g + rosiglitazone 2dd 4 mg</i>	533	26 w	Liraglutide 1.2 mg	-0.9 (95%CI -1.1 to -0.8)	
				Liraglutide 1.8 mg	-1.1 (95%CI -1.1 to -0.8)	
Russel-Jones 2009 LEAD-5 RCT	<i>Metformin 2dd 1g</i>	276	26 w	Liraglutide 1.8 mg	-1.09 (95%CI -0.90 to -1.28)	-1.39
DeFronzo 2005 RCT	<i>Maximum dose metformin</i>	336	30 w	Exenatide 10 µg 2 dd	-0.78 vs +0.08 (p<0.002)	-2.8
				Exenatide 5 µg 2 dd	-0.40 vs +0.08 (p<0.002)	-1.6
Buse 2004 RCT	<i>Maximum dose SU</i>	377	30 w	Exenatide 10 µg 2 dd	-0.86 vs 0.12 (p<0.001)	-1.6
				Exenatide 5 µg 2 dd	-0.46 vs 0.12 (p<0.001)	
Kendall 2005 RCT	<i>Maximum dose metformin + SU</i>	733	30 w	Exenatide 10 µg 2 dd	-0.8 vs +0.2 (p<0.0001)	-1.6
				Exenatide 5 µg 2 dd	-0.6 vs +0.2 (p<0.0001)	-0.9
Zinman 2007 RCT	<i>Maxium dose glitazone</i>	233	16 w	Exanetide 10 µg 2 dd	-0.98 (95%CI -1.21 to -0.74)	-1.51

- ∇ HbA1c (+/- 1%) et ∇ poids versus placebo
- Pas de données sur des critères forts, études de courte durée

Analogues GLP-1 vs placebo: sécurité

Design	Co-medication	n	Duration	Intervention vs placebo	Hypoglycemia	Other AE
Cochrane Shyangdan 2011 SR +/- MA of RCT's		3/1028		Liraglutide 1.2 mg	NS	Withdrawals due to adverse events
		4/1410		Liraglutide 1.8 mg	RR= 1.66	
Marre 2009 LEAD-1 RCT	Glimepiride 2-4 mg	220	26 w	Liraglutide 1.2 mg	SS	Nausea
				Liraglutide 1.8 mg		
Naunck 2009 LEAD-2 RCT	Metformin 2dd 1g	1087	26 w	Liraglutide 1.2 mg		Gastrointestinal AE
				Liraglutide 1.8 mg		
Zinman 2009 LEAD-4 RCT	Metformin 2dd 1g + rosiglitazone 2dd 4 mg	533	26 w	Liraglutide 1.2 mg	9.0 vs 5.1%	Gastrointestinal AE
				Liraglutide 1.8 mg	7.9 vs 5.1%	
Russel-Jones 2009 LEAD-5 RCT	Metformin 2dd 1g	276	26 w	Liraglutide 1.8 mg	27.4% vs 16.7%	Nausea
DeFronzo 2005 RCT	Maximum dose metformin	336	30 w	Exenatide 10 µg 2 dd		
				Exenatide 5 µg 2 dd		
Buse 2004 RCT	Maximum dose SU	377	30 w	Exenatide 10 µg 2 dd		
				Exenatide 5 µg 2 dd		
Kendall 2005 RCT	Maximum dose metformin + SU	733	30 w	Exenatide 10 µg 2 dd		Withdrawals
				Exenatide 5 µg 2 dd		
Zinman 2007 RCT	Maximum dose glitazone	233	16 w	Exanetide 10 µg 2 dd		

- ↗ hypoglycémies vs placebo surtout si +SU ou glitazone
- Effet indésirable le plus fréquent : gastrointestinal

Inhibiteurs SGLT-2 vs placebo: efficacité/sécurité

Vasilakou 2013

Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
SR +/- MA of RCT's	<i>Type 2 Diabetes Adults</i>	45/ 11.232	12d to 2y 75%<26w 25%>48w	SGLT-2-a vs placebo	HbA1c (treatment difference) (%) (I)	-0.66 (95%CI -0.73 to -0.58)
					Weight (treatment difference) (kg) (II)	-1.74
					Hypoglycemia	RR = 1.28 (95%CI 0.99 to 1.65)
					Urinary tract infection	SS
					Genital tract infection	SS

- Most trials were rated as high risk of bias because of missing data and last-observation-carried-forward methods

- ↘ HbA1c (+/- 0,6 %) et ↘ poids versus placebo
- Pas de données sur des critères forts
- Études de courte durée pour la plupart

- ↗ (trend) hypoglycémies vs placebo
- Effet indésirable le plus fréquent : infections génito-urinaires

Liens utiles

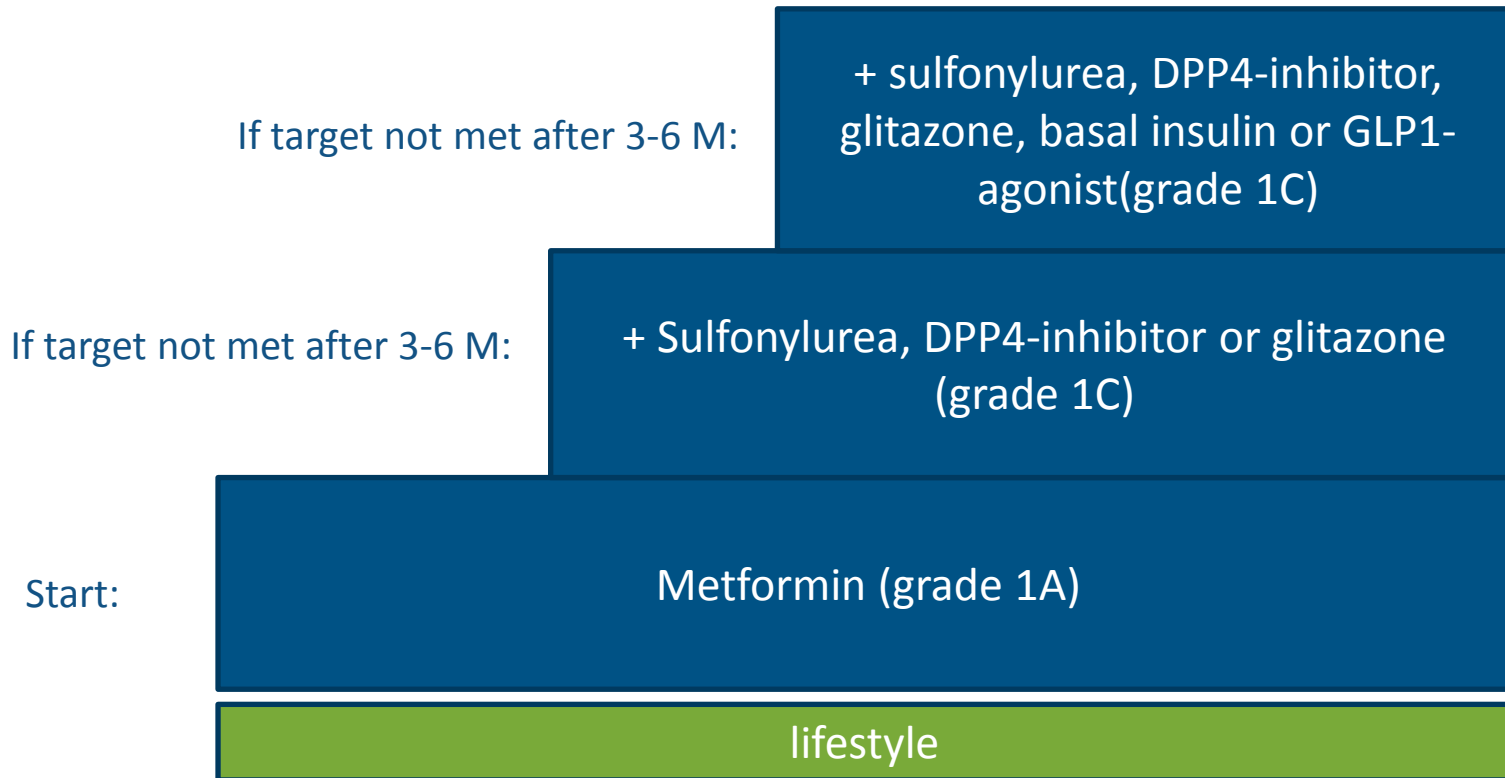
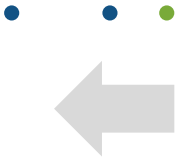
- Informations patients :
 - Qu'est-il utile de savoir sur le diabète ?
 - Accepter le diabète pour mieux le gérer
 - Agir pour mieux vivre avec le diabète
 - Chercher du soutien et s'organiser

<http://www.mongeneraliste.be/nos-dossiers/69-le-diabete-de-type-2>

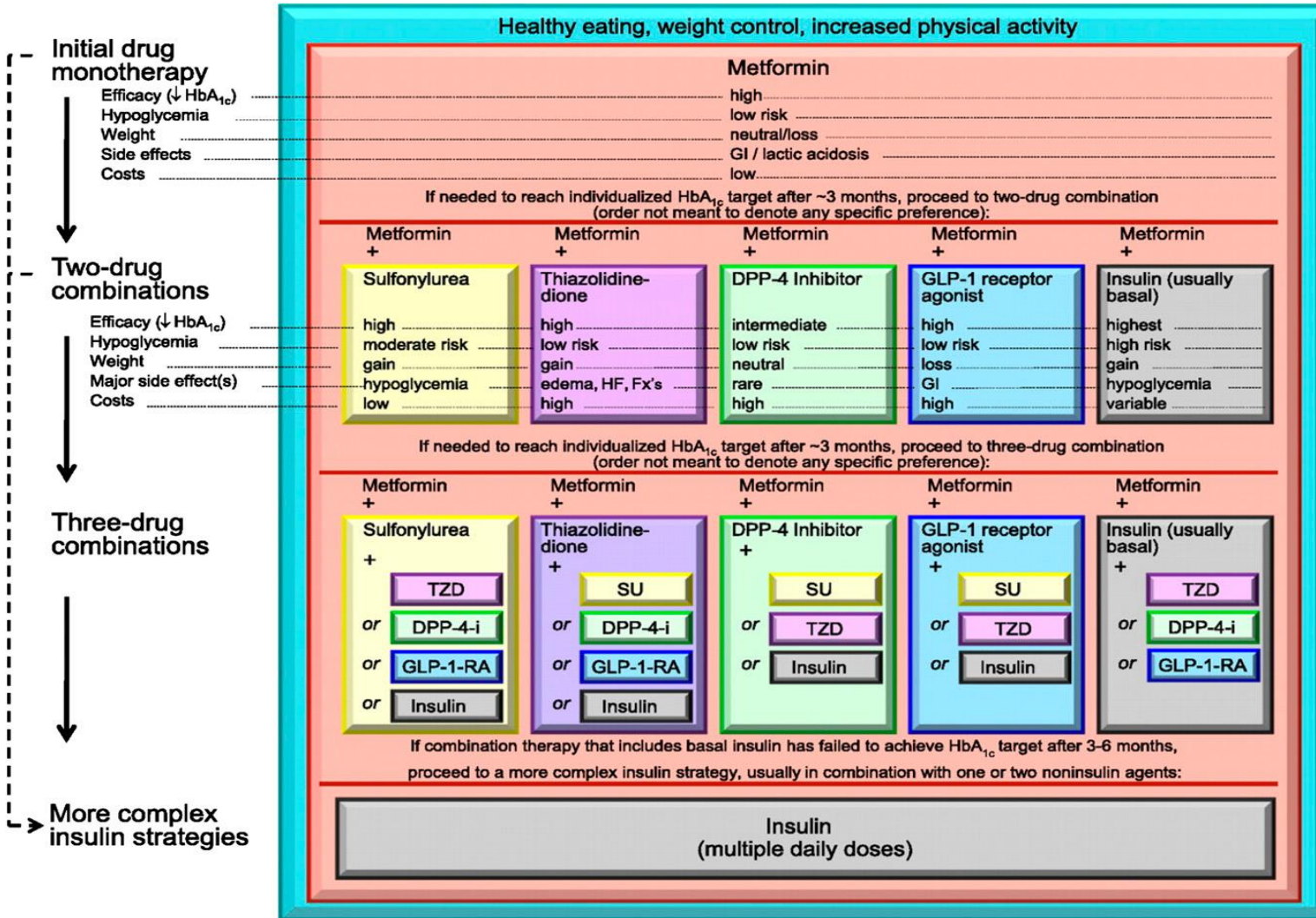
- Trajets de soins : ea mesures de soutien au patient
 - Éducation, matériel, diététique, podologie, médicaments
 - Listes des diététiciens, podologues, éducateurs en diabétologie

<http://www.trajetdesoins.be/fr/Professionnels/MedGen/Diabete/Sante.asp>

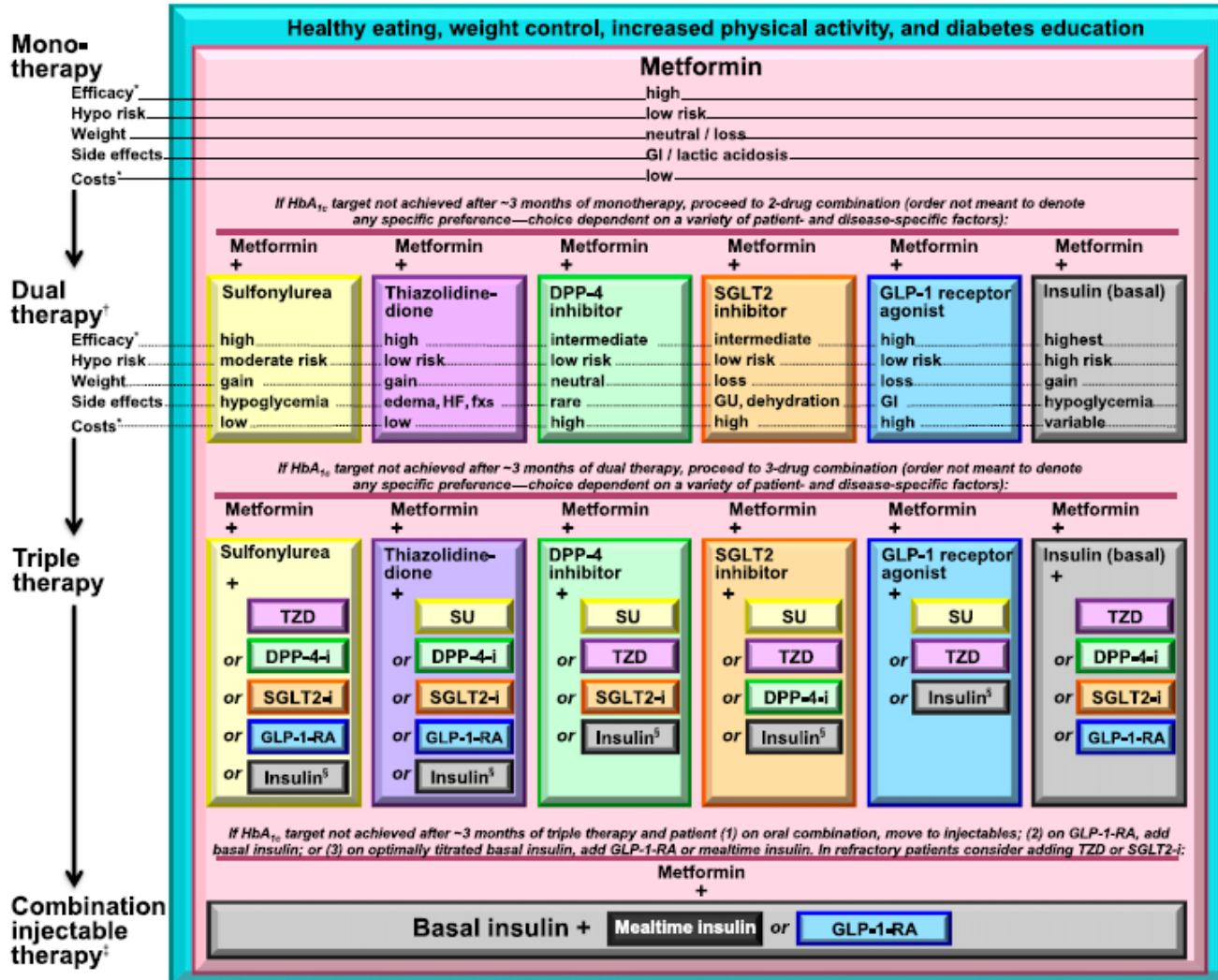
Domus Medica guideline 2015



ADA/EASD 2012 et ADA 2014



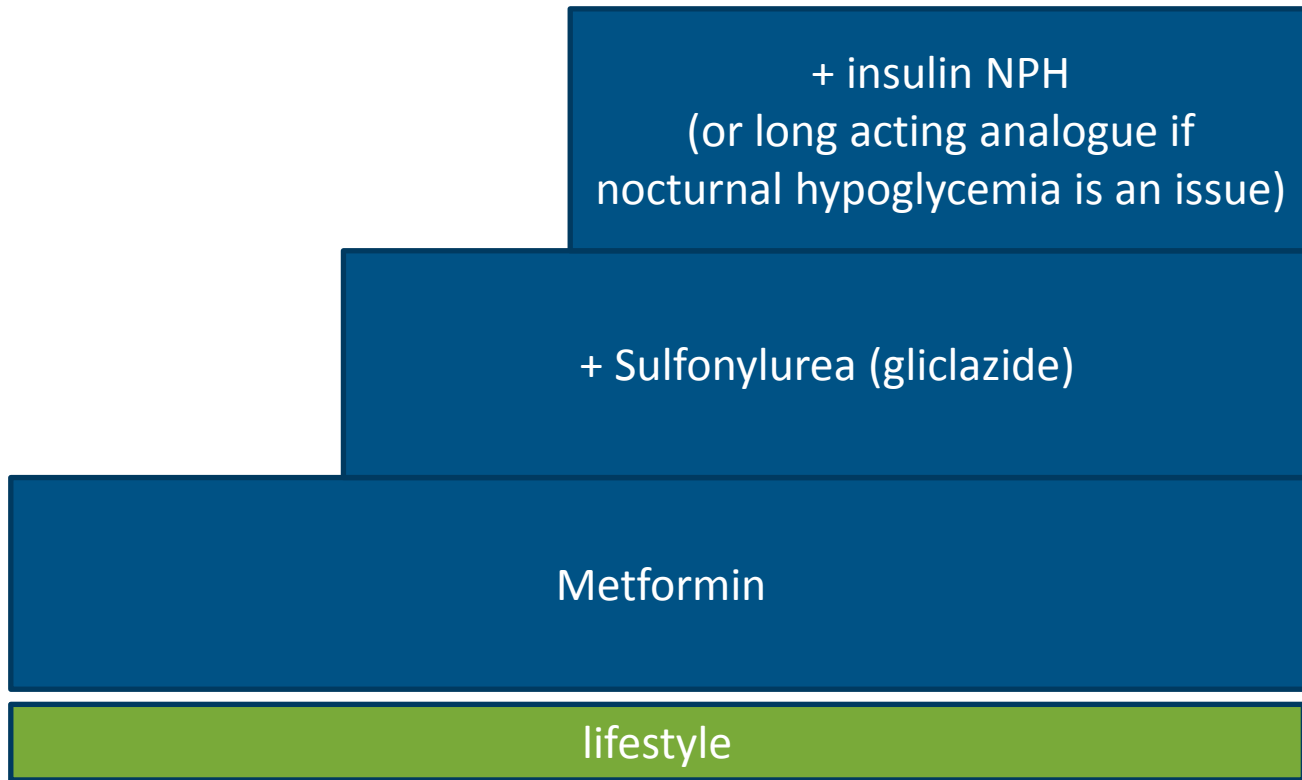
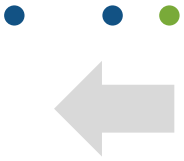
ADA/EASD addendum 2015



ADA/EASD addendum 2015

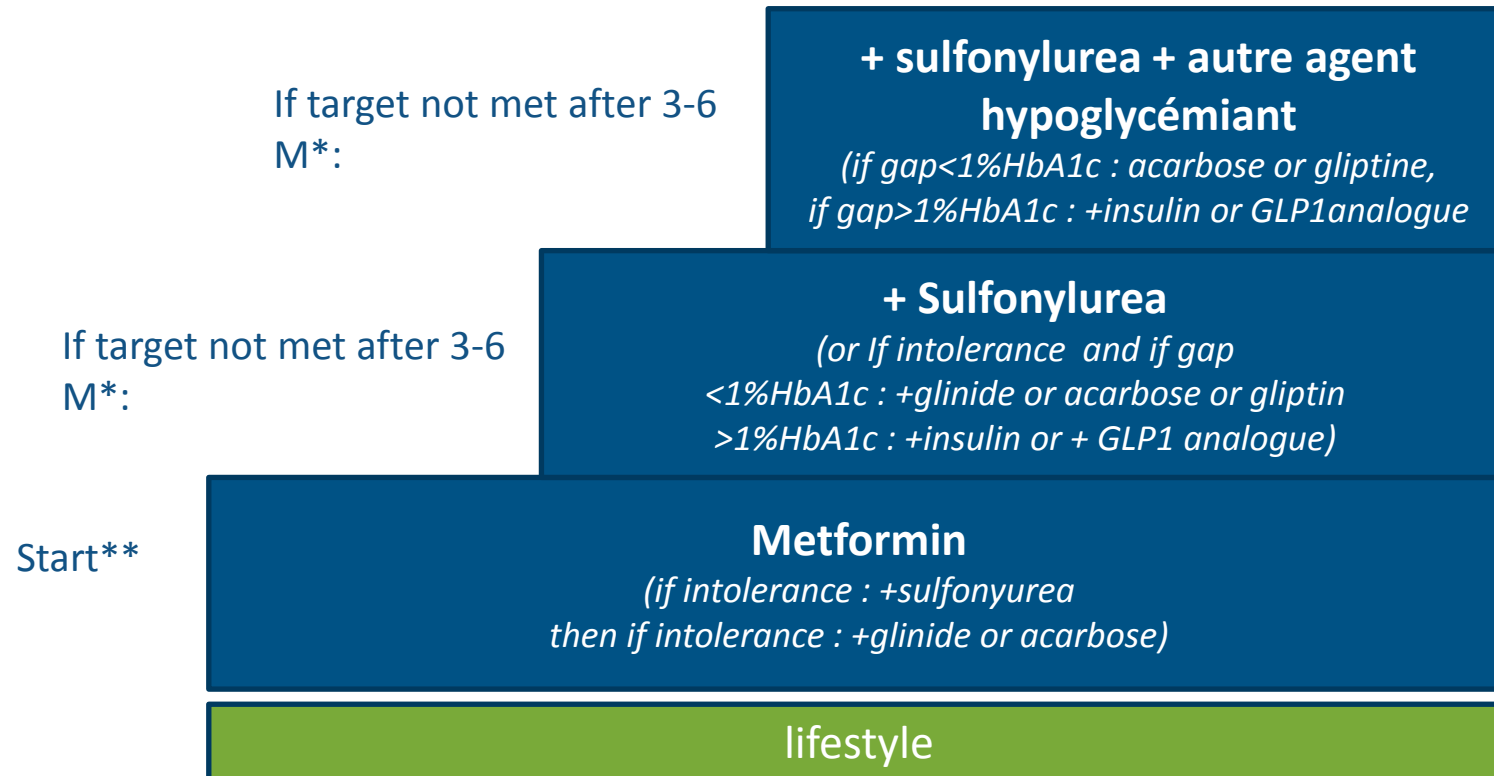


Figure 2—Antihyperglycemic therapy in type 2 diabetes: general recommendations. Potential sequences of antihyperglycemic therapy for patients with type 2 diabetes are displayed, the usual transition being vertical, from top to bottom (although horizontal movement within therapy stages is also possible, depending on the circumstances). In most patients, begin with lifestyle changes; metformin monotherapy is added at, or soon after, diagnosis, unless there are contraindications. If the HbA_{1c} target is not achieved after ~3 months, consider one of the six treatment options combined with metformin: a sulfonylurea, TZD, DPP 4 inhibitor, SGLT2 inhibitor, GLP 1 receptor agonist, or basal insulin. (The order in the chart, not meant to denote any specific preference, was determined by the historical availability of the class and route of administration, with injectables to the right and insulin to the far right.) Drug choice is based on patient preferences as well as various patient, disease, and drug characteristics, with the goal being to reduce glucose concentrations while minimizing side effects, especially hypoglycemia. The figure emphasizes drugs in common use in the U.S. and/or Europe. Rapid acting secretagogues (meglitinides) may be used in place of sulfonylurea as in patients with irregular meal schedules or who develop late postprandial hypoglycemia on a sulfonylurea. Other drugs not shown (α glucosidase inhibitors, colesevelam, bromocriptine, pramlintide) may be tried in specific situations (where available), but are generally not favored because of their modest efficacy, the frequency of administration, and/or limiting side effects. In patients intolerant of, or with contraindications for, metformin, consider initial drug from other classes depicted under “Dual therapy” and proceed accordingly. In this circumstance, while published trials are generally lacking, it is reasonable to consider three drug combinations that do not include metformin. Consider initiating therapy with a dual combination when HbA_{1c} is $\geq 9\%$ (≥ 75 mmol/mol) to more expeditiously achieve target. Insulin has the advantage of being effective where other agents may not be and should be considered a part of any combination regimen when hyperglycemia is severe, especially if the patient is symptomatic or if any catabolic features (weight loss, any ketosis) are evident. Consider initiating combination injectable therapy with insulin when blood glucose is ≥ 300 – 350 mg/dL (≥ 16.7 – 19.4 mmol/L) and/or HbA_{1c} ≥ 10 – 12% (≥ 86 – 108 mmol/mol). Potentially, as the patient’s glucose toxicity resolves, the regimen can be subsequently simplified. DPP 4 i, DPP 4 inhibitor; fxs, fractures; GI, gastrointestinal; GLP 1 RA, GLP 1 receptor agonist; GU, genitourinary; HF, heart failure; Hypo, hypoglycemia; SGLT2 i, SGLT2 inhibitor; SU, sulfonylurea. *See Supplementary Data for description of efficacy categorization. †Consider initial therapy at this stage when HbA_{1c} is $\geq 9\%$ (≥ 75 mmol/mol). ‡Consider initial therapy at this stage when blood glucose is ≥ 300 – 350 mg/dL (≥ 16.7 – 19.4 mmol/L) and/or HbA_{1c} ≥ 10 – 12% (≥ 86 – 108 mmol/mol), especially if patient is symptomatic or if catabolic features (weight loss, ketosis) are present, in which case basal insulin + mealtime insulin is the preferred initial regimen. §Usually a basal insulin (e.g., NPH, glargine, detemir, degludec).



HAS 2013

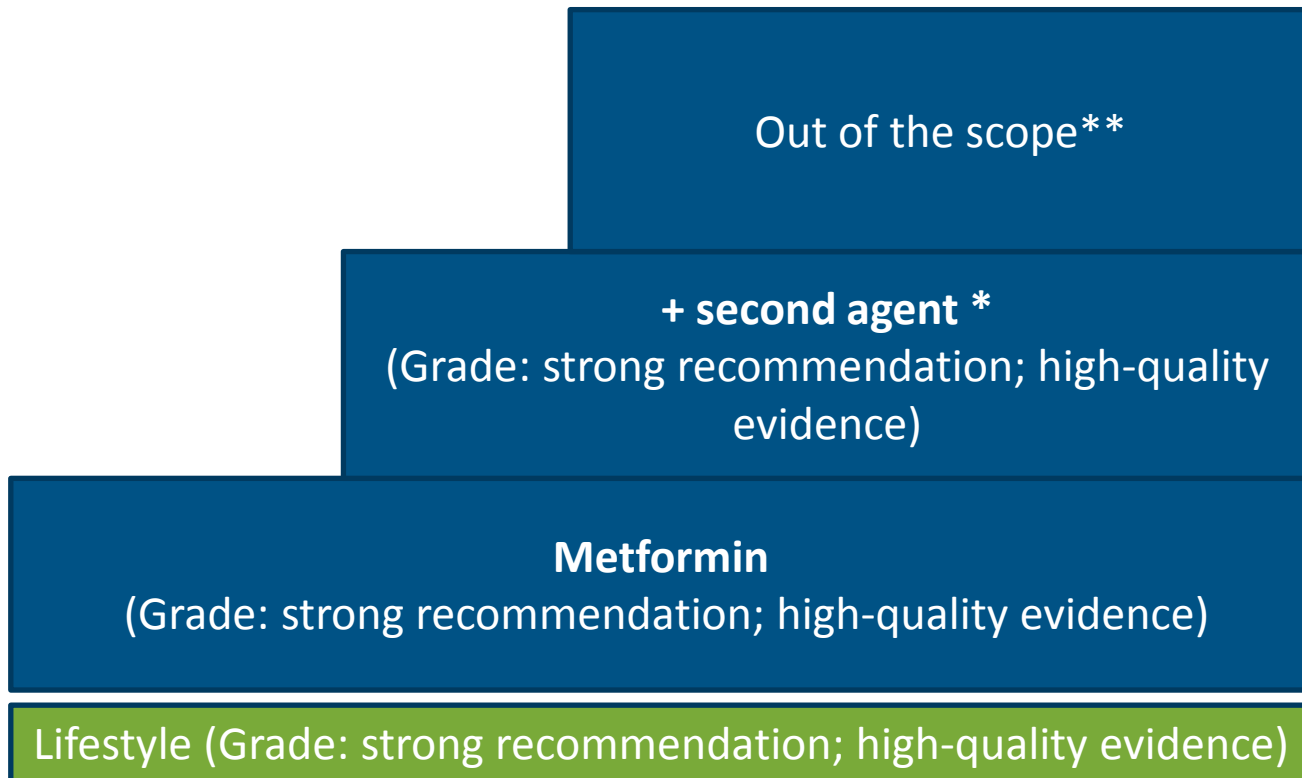
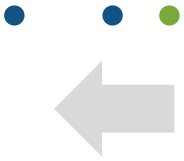
- Niveaux de preuve =AE sauf pour metformine en monothérapie = B
- En gras : la stratégie la plus efficace, la moins coûteuse et celle pour laquelle le recul d'utilisation est le plus important. En italique : si intolérance aux premiers choix



*Quicker if clinical signs such as hyperglycemia or medication intolerance

** monotherapy except if symptoms of hyperglycemia or very unbalanced diabete

ACP 2012 : oral pharmacologic treatment for T2D



* « No good evidence support one combination therapy over another, eventhough some evidence shows that the combination of metformin with another agent generally tends to have better efficacy than any other monotherapy or combination therapy »

** insulinotherapy and combination therapy with more than 2 medications were out of the scope of this guideline




Références

- (ACCORD) : The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743
- (ACP 2012) : Qaseem A, Humphrey LL, Sweet DE et al. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American college of physicians. *Ann Intern Med* 2012;156:218-31.
- (ADA/EASD 2012) : Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia 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). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
- (ADA 2014) : American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014; 37: S14-S80. doi: 10.2337/dc14-S014.
- (ADA/EASD 2015) : Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140–149. DOI: 10.2337/dc14-2441.
- (ADVANCE) : ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- (Belch 2008) : Belch J, MacCuish A, Cobbe S, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:1030-4.

- (Br J diabetes vasc dis) : Kirby M. Fifty years of diabetes management in primary care. *Br J diabetes vasc dis* 2002; 2(6) : 457-461.
- (CBIP 2015) : <http://www.cbip.be>. Cliquer sur répertoire/dans table des matières : sur système hormonal/diabète. Cliquer sur une des 9 classes thérapeutiques représentées pour voir apparaître les informations générales (positionnement, indications, contre-indications, effets indésirables principaux, ...).
- (CC INAMI 2012) : INAMI Réunion de consensus - 29 novembre 2012. Prise en charge médicamenteuse efficiente du diabète de type 2 en première ligne de soins. (http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_texte_long_20121129.pdf)
- (Cheng 2014) : Cheng J, Zhang W, Zhang X, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality, Cardiovascular Deaths, and Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus. *JAMA Network* 2014, Mar 31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.348.
- (Clinicaltrials.gov) : <https://clinicaltrials.gov/> (*ClinicalTrials.gov is a registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world*)
- (Colhoun 2004) : Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman G, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH, on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
- (De Berardis 2009) : De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.

- (Domus Medica 2015) : Domus Medica. Diabetes mellitus type 2 - Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. 2015. version en cours de validation CEBAM. Version précédente : Wens J, Sunaert P, Nobels F, Feyen L, Van Crombrugge P, Bastiaens H, Van Royen P. Recommendations de Bonne Pratique. Diabète sucré de type 2. 2007. www.ssmg.be
- (FT diabète) : http://www.cbip.be/pdf/tft/TF_DIAB.pdf
- (HAS 2013) : Haute autorité de santé. Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2.
- (Minerva glossaire) : <http://www.minerva-ebm.be/fr/glossaire/Pages/default.aspx>
- (Montori 2006) : Montori VM. Atorvastatin did not prevent cardiovascular events in type 2 diabetes. *ACP Journal Club* 2006;145:62. Comment on: Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the atorvastatin study for prevention of coronary heart disease end points in non-insulin dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
- (NHG 2013) : NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Houweling ST, Van de Laar FA, Bilo HJ, Holleman F, Burgers JS, Wiersma Tj, Janssen PGH.. *Huisarts Wet* 2013;56(10):512-525.
- (Nicolucci 2007) : Nicolucci A, De Berardis G, Sacco M, Tognoni G. AHA/ADA vs. ESC/EASD recommendations on aspirin as a primary prevention strategy in people with diabetes: how the same data generate divergent conclusions. *Eur Heart J* 2007;28:1925-7.
- (Ogawa 2008) : Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2008;300:2134-41.



- (Patel CE 2007) : Patel J. Dyslipidaemia in diabetes. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited september 2007]. www.clinicalevidence.com
- (Prescrire) : Le guide interactions médicamenteuses 2015 accessible aux abonnés via <http://www.prescrire.org/fr/Summary.aspx> , sous l'onglet contenus abonnés.
- (RCP des molécules) : via le site du CBIP (<http://www.cbip.be>) rechercher la molécule via son nom de principe actif ou de spécialité, cliquer sur l'icone  en regard du nom.
- (Sigal CE 2007) : Sigal R, Malcolm J, Arnaout A. Prevention of cardiovascular events in diabetes. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2007 [cited september 2007]. www.clinicalevidence.com.
- (Strippoli Cochrane 2006) : Strippoli GFM, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD006257. DOI: 10.1002/14651858.CD006257.
- (UKPDS 33) : UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKPDS 33. *Lancet* 1998;352:837-53.
- (UKPDS 34) : UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes: UKPDS 34. *Lancet* 1998;352:854-65.
- (VADT) : Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- (Vijan CE 2011) : Vijan S. diabetes : treating hypertension. *BMJ Clinical Evidence* [online] Search date April 2011. www.clinicalevidence.com.



The end