

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

Supplément "Folia Pharmacotherapeutica"
Volume 35 – Numéro 11 – novembre 2008

REUNION DE CONSENSUS

29 mai 2008

**L'usage efficient des
insulines, en monothérapie
ou en association avec des
antidiabétiques oraux, dans
le traitement du diabète**

**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE MALADIE-INVALIDITÉ
COMITÉ D'ÉVALUATION DES PRATIQUES MÉDICALES EN MATIÈRE DE MÉDICAMENTS**

Promoteur:

Madame L. ONKELINX, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

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

Président: M. VERMEYLEN

Vice-président: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS

Membres: M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, S. BOULANGER, A. BOURDA, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DE ROECK, Ph. EHLINGER, J. GERARD, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, E. MACKEN, H. PROESMANS, F. PROFILI, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, J. VOISEY, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation:

Président: P. CHEVALIER

Secrétaire: H. BEYERS (INAMI)

Experts: B. JANDRAIN, F. NOBELS

Représentants Groupe bibliographique: D. BOUDRY, K. D'HOLLANDER, M. VAN DRIEL

Représentant Jury: I. LEUNCKENS, B. RENNEBOOG

Membres CEM: H. PROESMANS, F. SUMKAY, G. VERPOOTEN, J. VOISEY

INAMI: A. DE SWAEF

Groupe bibliographique

Project Farmaka

Préparation pratique

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

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

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

REUNION DE CONSENSUS

**L'USAGE EFFICIENT
DES INSULINES, EN MONOTHÉRAPIE
OU EN ASSOCIATION AVEC
DES ANTIDIABÉTIQUES ORAUX,
DANS LE TRAITEMENT DU DIABÈTE**

RAPPORT DU JURY

Bruxelles, le 29 mai 2008

I. PRÉFACE

Le jeudi 29 mai 2008, une réunion de consensus a été organisée par l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) concernant l'utilisation des médicaments. Le sujet portait sur "L'usage efficient des insulines, en monothérapie ou en association avec des antidiabétiques oraux, dans le traitement du diabète".

Il appartient au Comité d'Évaluation des Pratiques Médicales en matière de Médicaments d'organiser de telles réunions de consensus deux fois par an. Les réunions de consensus visent à évaluer les pratiques médicales en matière de médicaments dans un domaine thérapeutique particulier et à formuler des recommandations à l'intention de tous les médecins prescripteurs. Cette réunion de consensus est la dix-neuvième.

L'INAMI organise ces réunions de consensus selon une certaine méthodologie. Un jury multidisciplinaire dresse les directives en réponse aux questions posées. A cet effet, le jury se base d'une part sur l'analyse d'une large bibliographie élaborée par un groupe indépendant. Toutes les méta-analyses et revues systématiques pertinentes sont étudiées sur le plan de la qualité méthodologique en deux étapes. Des critères minimaux, tels que la stratégie de recherche systématique, la mention des sources et l'utilisation d'études randomisées, font fonction de filtres. Les études retenues ont été triées selon leur qualité méthodologique sur base de critères bien admis.

D'autre part, une présentation publique de rapports d'experts a résumé l'état des connaissances actuelles et celle-ci a été suivie d'un débat démocratique au cours duquel chaque participant (jury et public) a eu la possibilité de résumer son point de vue.

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministère des Affaires Sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions, l'étude systématique de la littérature et les textes des experts peuvent être demandés auprès de M. Herman Beyers, INAMI, avenue de Tervueren 211, 1150 Bruxelles (n° de fax (02)739 77 11, e-mail consensus@inami.fgov.be). Le texte complet peut être consulté également sur le site Internet de l'INAMI (www.inami.fgov.be: "Médicaments et autres..." – "infos scientifiques" - "Réunions de consensus").

II. LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

ABD	Association Belge du Diabète
ADO	Antidiabétiques Oraux
CV	Cardiovasculaire
DDD	Defined Daily Dose
dL	Décilitre
HbA1c	Hémoglobine glycosylée
HDL	High Density Lipoproteins
IMC	Index de la Masse Corporelle
LDL	Low Density Lipoproteins
mg	Milligramme
mm Hg	Millimètre de mercure
RCT	Randomized Controlled Trial

III. NIVEAUX DE PREUVE, ATTRIBUÉS AUX CONCLUSIONS: GRADE

- **High quality of evidence**
signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont convergents pour plusieurs études.
- **Moderate quality of evidence**
signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limitations (serious limitations) ou que plusieurs études trouvent des résultats non convergents.
- **Low quality of evidence**
signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de très sérieuses limitations (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limitations (serious limitations) et que plusieurs études trouvent des résultats non convergents.

IV. COMPOSITION DU JURY

Représentants des médecins

Reinier Huetting (médecin généraliste)
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
Elide Montesi (médecin généraliste)
Benoît Renneboog (médecin spécialiste) Vice-président
Emmanuel Samyn (médecin généraliste)
Jos Tits (médecin spécialiste)

Représentants des organismes assureurs

Heidi Goethals
Els De Baerdemaeker

Représentants des pharmaciens

Isabelle De Wulf
Chantal Leirs

Représentants des paramédicaux

Ingrid Luyckx
Dominique Antoine

Représentant du public

Stijn Deceukelier

Secrétariat durant les réunions du jury

Johan De Haes (INAMI)
André De Swaef (INAMI)

V. CONCLUSIONS

Le jury s'est concerté après avoir étudié la revue de la littérature et écouté les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 29 mai 2008 et est parvenu aux conclusions suivantes.

1. CONSTATATIONS

Cette dix-neuvième réunion de consensus concerne : "L'usage efficient des insulines, en monothérapie ou en association avec des antidiabétiques oraux, dans le traitement du diabète".

Le présent consensus est consacré à préciser l'efficacité, la sécurité, la facilité d'emploi pour le patient et pour les soignants de différents schémas de traitement par insuline en cas de diabète de type 1 et surtout de diabète de type 2, avec dans ce dernier cas, une analyse de la place d'une insulinothérapie dans la stratégie thérapeutique. Cette conférence de consensus n'abordera pas non plus le traitement du diabète chez les enfants ou les femmes enceintes, ni les traitements oraux chez les diabétiques du type 2 «non insulino-requerrants».

Il est certain que la prévalence du diabète augmente rapidement.

NOMBRE DE DIABETIQUES (sur le plan mondial, selon le Dr Daubresse, Président de l'ABD)		
Année	type 1	type 2
1994	11.000.000	99.000.000
2000	18.000.000	160.000.000
2000: pronostic 2010	24.000.000	215.000.000
2007	246.000.000	

On observe cette augmentation au niveau mondial, et surtout dans les pays en voie de développement. Dans certaines communautés (p.e. les minorités ethniques noires et hispaniques des USA) on observe des prévalences de 10 % et plus.

En Belgique il n'existe pas de chiffres précis: selon les sources, le nombre de patients diabétiques varierait entre 300.000 et 500.000. Un Belge sur 20 serait donc diabétique. Pour chaque patient diabétique de type 2 connu, il y aurait un patient non diagnostiqué.

D'après les données 2006 de Pharmanet en Belgique :

- Un total de 436.530 patients suit un traitement à base d'antidiabétiques (oraux (ADO) et/ou insuline).
- Plus de 114.000 personnes bénéficient d'un remboursement pour une ou plusieurs insulines.
- (dont plus de la moitié est constituée par des analogues d'insulines, qui coûtent plus cher à la société).
- 53.196 de ces 114.000 patients ont reçu des antidiabétiques oraux simultanément.

À côté du dépistage précoce, il faut tenter d'enrayer l'épidémie par la prévention chez les plus jeunes et l'expérience d'autres pays comme la Finlande par exemple, nous montre que l'on peut agir efficacement en faisant la promotion d'une bonne hygiène de vie.

Une fois le diagnostic posé, il est souhaitable de proposer aux patients une prise en charge adéquate et validée. Le jury espère que les trajets de soins qui sont en discussion pourront permettre d'optimiser les soins fournis aux diabétiques du type 2.

Il faut souligner que la prise en charge optimale du diabète de type 2 est une prise en charge globale du patient, en particulier en ce qui concerne le risque cardio-métabolique.

Pour le moment, les cibles sont :

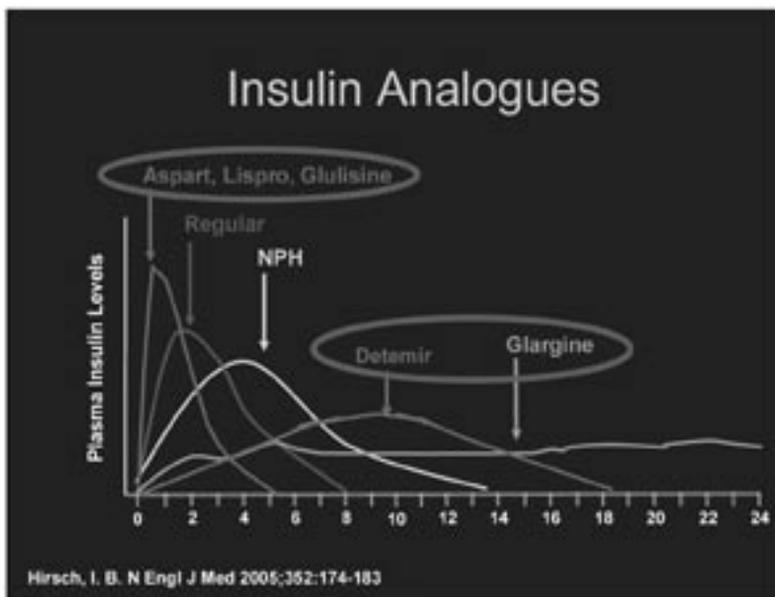
Pression artérielle	130/80 mm Hg
Cholestérol total	< 190 mg/dL
HDL cholestérol	> 40 mg/dL chez les hommes > 50 mg/dL chez les femmes
LDL cholestérol	< 100 mg/dL en prévention primaire < 70 mg/dL en cas de maladie CV avérée
Triglycérides	< 150 mg/dL

Source : Diabetes Care 2008 31: S107-S108.

Enfin, l'arrêt du tabac est essentiel avec une alimentation équilibrée et la promotion de l'exercice physique est recommandée.

Les insulines disponibles diffèrent en profil d'action et en coût :

1. Profil d'action. A ce propos, il convient de souligner que des variations inter-individuelles importantes ont été mesurées avec toutes les préparations.



2. Coût par DDD des différentes insulines

Principe actif	Coût/DDD
Insuline humaine (d'action rapide)	1,00 €
Insuline lispro (d'action rapide)	1,10 €
Insuline asparte (d'action rapide)	1,10 €
Insuline humaine (d'action intermédiaire)	1,00 €
Insuline humaine (association d'une insuline rapide et d'une insuline intermédiaire)	1,01 €
Insuline lispro (association d'une insuline rapide et d'une insuline intermédiaire)	1,09 €
Insuline asparte (association d'une insuline rapide et d'une insuline intermédiaire)	1,09 €
Insuline glargine	1,78 €
Insuline detemir	1,80 €

2. RÉPONSES AUX QUESTIONS

1. DIABÈTE DE TYPE 1

1.1. Quel(le)s sont les insulines / schémas d'insuline nécessaires pour le traitement du diabète de type 1 ?

Le jury se rallie à la proposition de l'expert pour un traitement intensif :

- L'administration sous-cutanée d'insuline avec un stylo dans le protocole insulinaire «basal bolus» ou avec une pompe à insuline.
- Le dosage de la glycémie par le patient au minimum quatre fois par jour.
- Une adaptation de la dose d'insuline par le patient lui-même en fonction des prises alimentaires et de la dépense physique escomptées, ainsi que des dosages de la glycémie.

Le jury est conscient du fait que le diabète de type 1 est une maladie particulièrement lourde sur le plan psychosocial pour les patients.

Sur base des RCT et des méta-analyses, le jury constate qu'il n'y a pas de différence entre l'insuline humaine et les analogues de l'insuline en termes d'HbA1c. Le choix entre l'insuline humaine et les analogues de l'insuline doit donc s'appuyer sur des considérations autres que l'HbA1c : qualité de vie, observance thérapeutique, ...

Le jury plaide en faveur de la flexibilité la plus élevée dans le choix entre l'insuline humaine et les analogues de l'insuline (selon la volonté et le profil du patient).

Afin d'éviter les hypoglycémies nocturnes en raison de leur profil d'action, d'une moindre variabilité et de leur confort d'utilisation (une seule injection plutôt que deux), le jury propose d'avoir recours, dans de nombreux cas, aux analogues à longue durée d'action. S'agissant des analogues à courte durée d'action, il suggère de laisser le choix entre les insulines rapides humaines et les analogues, en tenant compte des hypoglycémies nocturnes et interprandiales, du recours aux en-cas entre les repas et du confort du patient (injection juste avant le repas).

1.2. Quelles sont les conditions de mise en application pour l'implantation?

Le jury est d'avis qu'à l'heure actuelle, la prise en charge thérapeutique du diabète de type 1 est très bonne en Belgique : centres conventionnés de diabétologie, mise à disposition de glucose mètres et de tiges, remboursement à 100% des insulines par l'assurance obligatoire, etc.

Le jury marque son accord sur les propositions suivantes de l'expert:

- Visites régulières au centre de convention du diabète.
- Encadrement et soutien psychologique par une équipe pluridisciplinaire (diabétologue, éducateur en diabétologie, nutritionniste, psychologue, assistant(e) social(e), médecin généraliste, pharmacien, podologue).
- Si nécessaire, contacts téléphoniques fréquents avec des membres de cette équipe.
- Dosage de l'HbA1c tous les 3 à 6 mois, avec retour d'information au patient.

Le jury estime que le médecin traitant doit faire partie de l'équipe pluridisciplinaire qui offre au patient un soutien fondamental et psychologique. Ce médecin doit également être impliqué par le diabétologue et les autres membres de l'équipe dans le traitement et être tenu au courant de l'état de son patient. (Souvent, ce généraliste connaît «très bien» son patient, sa famille, sa situation sociale, son approche en matière d'observance thérapeutique, etc.)

2. DIABÈTE DE TYPE 2, INSUFFISAMMENT CONTRÔLÉ AVEC ADMINISTRATION D'UNE DOSE MAXIMALE TOLÉRABLE D'ANTIDIABÉTIQUES ORAUX

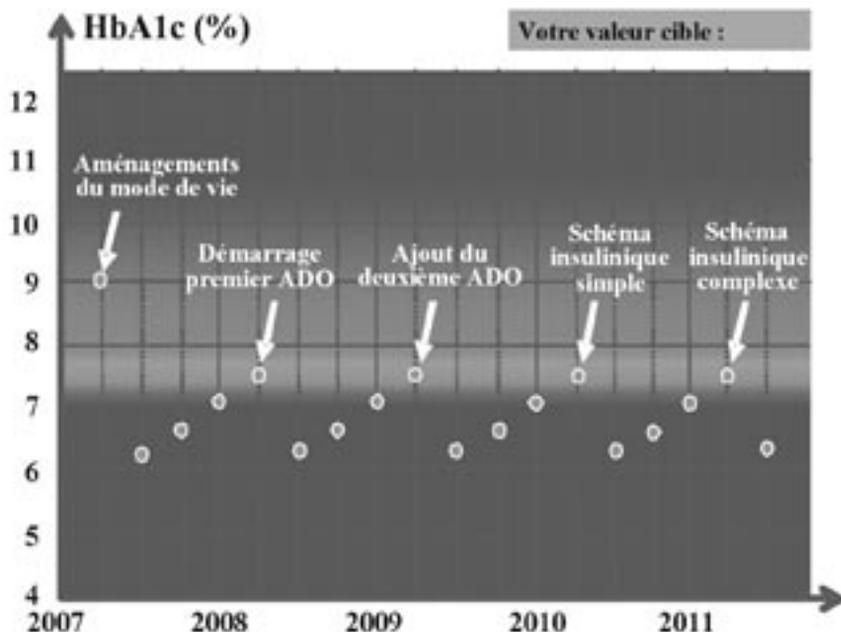
2.1. Insuline

2.1.1. Opter pour l'initiation d'un traitement par insuline ou pour l'ajout d'un troisième antidiabétique oral ?

Le jury choisit la formule deux antidiabétiques oraux (ADO) et ajout d'une insuline

- dans le cadre d'un schéma de type «step-up» dans le but d'atteindre une HbA1c < 7%,
- compte tenu du fait qu'aucune différence significative entre les deux stratégies n'a été mise en évidence pour les taux de l'HbA1c,
- des effets indésirables et du coût plus élevé des glitazones par DDD, et
- en dépit d'un risque accru d'hypoglycémies (globalement et nocturnes).

Tableau: Approche «step-up» pour le diabète de type 2



2.1.2 Quels sont les avantages et les inconvénients des différents schémas pour l'initiation d'un traitement par l'insuline ?

La revue de la littérature a livré quatre schémas :

Schéma 1 : Schéma insulinique **biphasique** versus schéma **prandial** : insuline biphasique asparte 30/70 deux fois par jour versus asparte d'insuline trois fois par jour.

Schéma 2 : Schéma insulinique **biphasique** versus schéma **basal** : insuline biphasique versus insuline glargine/detemir.

Schéma 3 : Schéma d'insuline **prandiale** versus schéma d'insuline **basale**.

Schéma 4 : Administration d'une insuline **basale** une fois par jour, en observant s'il y a une différence significative entre une administration **le matin ou le soir**.

On peut résumer les différences observées comme suit. Ce résumé n'a bien sûr pas de valeur scientifique et n'est fourni que pour clarifier le discours, aucun des schémas n'ayant été comparé côte à côte (« head-to-head») au cours d'une même étude.

Baisse HbA1c	Biphasique	=	prandiale	>>	basale _{matin}	>	basale _{soir}
Hypoglycémie	Biphasique	=	prandiale	>	basale _{matin}	=	basale _{soir}
Hypoglycémies nocturnes	pas de différence significative ou pas de données disponibles						
Hypoglycémies sévères	pas de différence significative ou pas assez de données disponibles						
Prise de poids	basale _{matin}	=	basale _{soir}	<	biphasique	<	prandiale

Il convient, d'après le jury :

- de déterminer pour chaque cas le schéma optimal.
- pour le meilleur confort du patient, de débiter par un schéma avec une seule injection : «schéma basal» – «fix fasting first» (sauf si la diabète est beaucoup trop déséquilibré). Dans ce schéma, on administre une insuline d'action longue que l'on titre sur base de la glycémie à jeun. Dans le cadre du schéma "Fix Fasting First", il faut viser une glycémie à jeun de 100 à 125 mg/dL pour atteindre une HbA1c de 7 à 7,5 %.
- Le jury insiste sur le fait que ce schéma peut parfaitement être appliqué par le médecin généraliste en première ligne.

Quels sont les avantages et les inconvénients des analogues de l'insuline par rapport à l'insuline humaine ?

Compte tenu du fait que les preuves scientifiques disponibles ne montrent aucune différence d'effet sur l'HbA1c entre les insulines humaines et les analogues de l'insuline et ces dernières sont plus coûteuses que les premières, le jury choisit d'utiliser les insulines humaines dans une première phase.

Il n'empêche que le jury est conscient de la différence au niveau des effets indésirables entre les deux types de produits (quelques hypoglycémies symptomatiques en moins par an avec les analogues de l'insuline). Par ailleurs, en raison de leur contexte psychosocial, il est conseillé à certains patients d'entamer le traitement d'emblée par les analogues de l'insuline.

Les analogues rapides sont justifiés :

- en cas de pic glycémique postprandial insuffisamment maîtrisé avec les insulines humaines, ou
- lorsque le mode de vie du patient exige davantage de flexibilité que ne le permettent les insulines humaines rapides (qui ont une action trop prolongée par rapport au pic glycémique postprandial).

Quant aux analogues lents, ils présentent un avantage parce qu'ils peuvent être injectés à n'importe quel moment de la journée de même que dans le cas où le patient éprouve des difficultés à optimiser sa glycémie à jeun (en raison d'un risque réduit d'hypoglycémies nocturnes en cas de titration forcé).

Est-il nécessaire de poursuivre l'administration d'antidiabétiques oraux lors de l'initiation d'un traitement par insuline ?

Sur base des recommandations, du présent examen de la littérature et de l'analyse des coûts favorable, la préférence pour un schéma de type «step-up» est confirmée :

1. antidiabétiques oraux
2. antidiabétiques oraux + insuline
3. antidiabétiques oraux (essentiellement metformine) + injections multiples

Le jury préfère (temporairement) continuer les antidiabétiques oraux au moment d'ajouter l'insuline au traitement oral.

2.1.3. Quelles sont les conditions de mise en application pour l'implantation ?

A cet égard, l'opinion du jury est que le patient a droit à un parcours de soins selon le principe de subsidiarité, accompagné d'un savoir faire suffisant des soignants impliqués. En ce moment, malgré un nombre d'initiatives locales (avec des efforts importants d'acteurs locaux) le jury souligne un besoin :

- d'un soutien structurel doté d'une coordination ainsi que de dispenser une éducation avec évaluation de qualité en aval (avec un coordinateur et des éducateurs en diabétologie).
- de dispenser une éducation et d'enseigner une méthodologie aux fins de la mise en œuvre des recommandations actuelles pour les bonnes pratiques médicales par les différents dispensateurs de soins.
- de rehausser le niveau de connaissances et l'autonomisation (« empowerment ») des patients.
- éducation du patient, en première ligne, dès que le diagnostic est posé.
- Dès le moment où l'on envisage une insulinothérapie, il est impératif de mettre du matériel d'autosurveillance à disposition du patient.
- Un bon encadrement (coaching) par la seconde ligne de soignants. « Teach the teacher ».
- L'attribution des missions au niveau régional (avec un coordinateur et des éducateurs 'diabète').
- un contexte multidisciplinaire réel et solide au sein duquel le patient et le médecin traitant, en sa qualité de gestionnaire du Dossier médical global, jouent un rôle prépondérant.

2.2. Exénatide

2.2.1. L'exénatide peut-elle être une alternative à l'initiation d'un traitement par insuline ?

Le jury constate :

- Qu'il n'y a aucun avantage au niveau de l'HbA1c avec l'adjonction d'exénatide en comparaison avec l'initiation de l'insulinothérapie.
- En outre, le mécanisme d'action de l'exénatide n'a été découvert que tout récemment.
- Et son innocuité n'a pas été montrée.
- A ce jour, on ne connaît que les effets à court terme,
- les effets à long terme n'ont pas encore été étudiés, pas plus que les effets indésirables à long terme.
- Bien évidemment, on ne dispose pas d'«end-points» solides en matière de mortalité.
- Le traitement avec l'exénatide exige deux injections par jour. Il convient d'évaluer dans quelle mesure un tel schéma est acceptable pour le patient et ne constitue pas un obstacle similaire ou encore plus important par rapport à l'initiation d'une insulinothérapie à injection unique.
- Le jury fait remarquer que l'exénatide coûte plus cher par DDD. La dose ne devant pas être titrée, éventuellement, l'encadrement et le matériel d'autosurveillance pourraient être moindres.
- En fin de compte, il faudra malgré tout avoir recours à l'insuline si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint !

La conclusion du jury est que l'exénatide pourrait avoir un rôle mineur dans le traitement, en tant qu'adjuvant chez les patients (très) obèses qui ne sont pas parvenus à une perte de poids suffisante avec des aménagements de leur mode de vie, si un traitement avec deux ADO (metformine et dérivés de type sulfonylurées) à la dose maximale acceptable et si l'HbA1c n'est pas supérieure à 9%.

2.2.2. Le traitement par insuline ou par exénatide peut-il être initié en première ligne ?

La réponse du jury à cette question est que, compte tenu du nombre relativement élevé de patients qui, à l'heure actuelle, ne sont placés sous insuline qu'après de longues hésitations, lorsque l'HbA1c a déjà largement dépassé la cible,

- l'initiation de l'insulinothérapie par le médecin traitant est souhaitable
- et l'introduction d'exénatide doit être possible.

Quelles sont les conditions de mise en application pour l'implantation ?

Conditions préalables à l'introduction de l'exénatide : voir la conclusion relative aux conditions préalables à l'initiation de l'insulinothérapie (point 2.1.3.), à la différence qu'en ce qui concerne l'utilisation de l'exénatide, l'autocontrôle et la titration ne sont pas nécessaires.

Les conditions de remboursement pour l'exénatide doivent être adaptées aux situations cliniques réalistes. Explication du jury :

- pas de remboursement si HbA1c \geq 9,0% ou
- ne pas prolonger le remboursement si après un an de traitement, HbA1c \geq 7,5%.

3. DIABÈTE DE TYPE 2, INSUFFISAMMENT CONTRÔLÉ AVEC UNE INJECTION D'INSULINE ASSOCIÉE À DES ANTIDIABÉTIQUES ORAUX

3.1. Comment poursuivre au mieux le traitement instauré: quel(le)s sont les insulines/ schéma d'insuline nécessaires ?

3.1.1. Le traitement par ADO doit-il être poursuivi à l'instauration de l'insulinothérapie ?

La metformine est le seul antidiabétique oral très étudié n'induisant pas de prise de poids. Il semble logique de le conserver chez les patients souffrant d'un excès de poids. En général, on diminue puis on arrête le dérivé de type sulfonylurée lors du passage à un schéma d'injections multiples.

3.1.2. Quel type d'insuline faut-il privilégier ; humaine ou analogue ?

3.1.3. Quel schéma faut-il privilégier ?

Le jury constate qu'il existe peu de preuves et se rallie à la proposition de l'expert.

→ Première étape : pour limiter le risque d'hypoglycémie, on peut remplacer l'insuline humaine d'action prolongée NPH par un analogue de l'insuline d'action longue, en maintenant les ADO.

→ Si cette approche devait se révéler trop peu efficace, plusieurs options sont envisageables :

- Soit on remplace l'analogue de l'insuline d'action longue par deux injections d'un mélange d'insuline humaine biphasique. Il est préférable de maintenir la metformine. Étant donné qu'ils stimulent la production d'insuline défaillante, on peut arrêter les sulfonylurées et les glinides.

- Soit on maintient l'analogue de l'insuline d'action longue et on ajoute une insuline d'action courte avant le repas qui est le plus hyperglycémiant.
- Si cette approche est elle aussi insuffisante, plusieurs options sont à nouveau disponibles:
- Soit on passe à deux injections de mélange d'insulines analogues biphasiques, ce qui ne va pas améliorer l'HbA1c de manière significative, mais qui entraînera une réduction des hyperglycémies postprandiales et des hypoglycémies nocturnes.
 - Soit on passe à 3 injections de mélange d'insulines analogues biphasiques. Le passage de 1 à 2 injections d'insuline humaine à un schéma de ce type entraîne une nette amélioration de l'HbA1c.
- Enfin, face à l'augmentation croissante de l'insulinopénie, on passe à un schéma basal-prandial comme chez les patients de type 1.

Les analogues de l'insuline, surtout d'action longue, sont nettement plus coûteux et ne constituent de ce fait pas nécessairement le premier choix.

Ce schéma par étapes ne s'impose pas et des facteurs liés au patient interviennent aussi dans le choix :

- degré d'équilibrage de la glycémie
- âge et durée du diabète
- degré d'insulinorésistance et de réduction de la sécrétion insulinaire
- IMC
- pathologie associée
- possibilité d'appliquer l'un ou l'autre schéma dans la pratique
- etc.

3.2. Quelles sont les conditions de mise en application pour l'implantation ?

Le jury conclut que, vu la complexité croissante des schémas insulinaires, ces traitements se réalisent le mieux dans les centres conventionnés en diabétologie, bien entendu en soins partagés avec la première ligne. Ces centres sont bien développés et indispensables pour les soins spécialisés dispensés aux patients souffrant de diabète de type 1, aux diabétiques de type 2 sous schéma insulinaire complexe et/ou présentant une morbidité importante, (ainsi qu'aux patientes qui font un diabète de grossesse et aux personnes souffrant de formes secondaires rares du diabète).

Les conditions de remboursement pour l'insuline doivent rendre possible une telle flexibilité. A ce stade avancé du diabète, et à ce niveau de soins (dans les centres conventionnés, avec la garantie que l'insuline sera utilisée de manière experte), il serait souhaitable d'adapter les seuils existants pour la prescription d'insuline. Lors de la définition des conditions de remboursement des médicaments hypoglycémiantes, outre les arguments scientifiques et économiques, il convient aussi de tenir compte des aspects organisationnels et du confort du patient.

3. CONCLUSIONS GÉNÉRALES

- Comme le soulignent l'examen de la littérature et toutes les recommandations internationales existantes, le jury insiste sur le fait qu'outre les schémas et produits proposés, le traitement par insuline s'inscrit toujours dans un paquet global, dont font également partie intégrante: la gestion du risque cardio-métabolique global, l'éducation, les conseils nutritionnels et l'entraînement de certaines aptitudes.
- En conséquence, l'approche se doit d'être multidisciplinaire : médecin traitant, diabétologue, éducateur en diabétologie, personnel infirmier, nutritionniste, psychologue, assistant social, pharmacien, podologue, etc. Chacun ayant sa mission spécifique dans l'accompagnement du patient diabétique.
- Chaque patient diabétique a également besoin d'une prise en charge individuelle, qui tienne compte de sa situation psychosociale, de ses possibilités, de son contexte de vie...
- Comme objectif du traitement, on propose pour chaque patient la stratégie «treat to target». Pour l'heure, l'objectif le plus généralement accepté est une HbA1c < 7,0%.
- Pour l'atteindre :
 - Dans le diabète de type 1 :
 1. La norme est le traitement intensif selon un schéma basal-prandial, adapté à chaque patient.
 2. De manière optimale, le traitement intensif doit être instauré dès le diagnostic.
 3. Le choix de l'insuline est effectué en fonction des besoins individuels du patient.
 - Dans le diabète de type 2, l'approche par étapes est préconisée :
 1. Le régime, associé à des mesures d'hygiène (exercice physique) reste essentiel.
 2. Adjonction d'un ADO (en général la metformine).
 3. Adjonction d'un deuxième ADO.
 4. Adjonction d'une injection d'insuline humaine d'action prolongée, en complément de la metformine et de la sulfonylurée.
 5. Éventuellement, passage à un analogue de l'insuline.
 6. Maintenir aussi longtemps que possible les injections multiples et la metformine chez les diabétiques obèses.
 7. Les sulfonylurées peuvent être abandonnées dans le schéma utilisant les insulines à action rapide, avec maintien de la metformine autant que possible (certainement) chez les patients obèses.

- En outre, dans le cadre de la prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires, il convient bien entendu de s'attaquer également à la comorbidité : tabac, mauvaises habitudes alimentaires, excès de poids, hypertension, hyperlipidémie...
- Le jury plaide également pour l'organisation de concertations locales et régionales entre tous les acteurs impliqués, le but étant de prendre des mesures et actions locales permettant l'optimisation des soins du diabète, et surtout des patients diabétiques de type 2.
- Par ailleurs, le jury désire insister sur différents éléments auprès des autorités compétentes. Ces éléments sont essentiels pour permettre le financement de soins optimaux aux diabétiques. A cet égard, le jury pense notamment à un budget pour :
 - l'éducation au diabète et à la formation des éducateurs,
 - l'élargissement de la possibilité de consulter plus fréquemment le nutritionniste pour tous les diabétiques,
 - la mise à disposition de matériel d'autocontrôle pour le diabète de type 2 à un stade suffisamment précoce (certainement dès l'adjonction d'un deuxième ADO),
 - des conditions de remboursement élargies de certaines insulines.

1. Diabète du type 1		Conditions de mise en application ?
<p>1.1. Quels sont les schémas d'insuline nécessaires pour le traitement du diabète de type 1 ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Schéma basal-bolus <ul style="list-style-type: none"> o stylo à insuline o (pompe à insuline) • Adaptation de la dose par le patient selon <ul style="list-style-type: none"> o la prise alimentaire o l'effort physique o les glycémies 	<ul style="list-style-type: none"> • Centres de convention de diabète • Equipe multidisciplinaire <ul style="list-style-type: none"> o généraliste o diabétologue o éducateur du diabète o diététicien(ne) o psychologue o assistant(e) social(e) o pharmacien(ne) o podologue
<p>1.2. Quelles sont les insulines nécessaires pour le traitement du diabète de type 1 ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Action lente: Analogues de l'insuline (en général) • Action rapide : libre choix entre humaine et analogue 	<ul style="list-style-type: none"> • contacts téléphoniques avec les membres de l'équipe • glycémie 4x/ jour • mesure de l'HbA1c 1x/ 3 à 6 mois

2. Diabète de type 2, insuffisamment contrôlé avec administration d'une dose maximale tolérable d'antidiabétiques oraux		
2.1. Insuline		
		Conditions de mise en application ?
<p>1.1. Opter pour l'initiation d'un traitement par insuline ou pour l'ajout d'un troisième antidiabétique oral ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • insuline >> ADO 	<ul style="list-style-type: none"> • Améliorer le niveau de connaissance et « empowerment » des patients • Education du patient, pour la première ligne, à partir du diagnostic • Matériel d'autocontrôle (à mettre à disposition) dès qu'on envisage le recours à l'insuline • Directives de formation et d'implantation offertes par les dispensateurs de soins • Coaching par la deuxième ligne. Teach the teacher • Répartition des tâches au niveau local avec mises en place de coordinateurs • Contrôle de qualité • Généraliste, éducateur du diabète • Une structure destinée à : <ul style="list-style-type: none"> o coordonner les soins o éduquer o évaluer les résultats
<p>2.1.2 Quels sont les avantages et les inconvénients des différents schémas pour l'initiation d'un traitement par l'insuline ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Schéma basal à une injection (sauf trop déséquilibré) : <ul style="list-style-type: none"> • faisabilité pratique ! • Par le généraliste ! 	
<p>Quels sont les avantages et les inconvénients des analogues de l'insuline par rapport à l'insuline humaine ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Insuline humaine dans un premier temps • pas de différence en termes d'HbA1c • analogues sont plus chers • avantages des analogues : <ol style="list-style-type: none"> 1. quelques hypoglycémies symptomatiques de moins/an 2. différences psychosociales <ul style="list-style-type: none"> • analogues rapides : <ul style="list-style-type: none"> o meilleure maîtrise du pic glycémique postprandial o plus de flexibilité en fonction du style de vie du patient • analogues lents : <ul style="list-style-type: none"> o injection à n'importe quel moment de la journée o risque moindre d'hypoglycémies nocturnes 	
<p>Est-il nécessaire de poursuivre l'administration d'antidiabétiques oraux lors de l'initiation d'un traitement par insuline ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oui, dans le cadre d'une prise en charge de type « step-up » 	

		Conditions de mise en application ?
<p>2.2. Exénatide</p> <p>2.2.1. L'exénatide peut-elle être une alternative à l'initiation d'un traitement par insuline ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'avantage sur l'HbA1c • Effets inconnus sur la sécurité à long terme • Pas de critère d'évaluation 'dur' • 2 injections par jour (acceptable par le patient ? aussi gros ou plus gros obstacle que l'initiation d'une injection d'insuline) • Prix élevé par DDD (cependant moins de matériel d'autocontrôle et d'encadrement) • L'insuline devra quand même être initiée plus tard si les cibles ne sont pas atteintes. • Rôle limité en traitement additionnel (après deux ADO) chez les patients (très) obèses non contrôlés mais dont l'HbA1c ne dépasse pas 9%. 	<ul style="list-style-type: none"> • Voir plus haut conditions pour l'administration de l'insuline 2.1 (différence : autocontrôle pas nécessaire) • Adapter les conditions de remboursement de l'exénatide <ul style="list-style-type: none"> o Ne pas rembourser si HbA1c \geq 9,0% o Ne pas prolonger après un an si HbA1c \geq 7,5%
<p>2.2.2. Le traitement par insuline ou par exénatide peut-il être initié en première ligne ?</p>	<p>Oui,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuline : souhaitable (nombre élevé de patients qui, à l'heure actuelle, ne sont placés sous insuline qu'après de longues hésitations, lorsque l'HbA1c a déjà largement dépassé la cible) • Exénatide: doit être disponible. 	

3. Diabète de type 2, insuffisamment contrôlé avec une injection d'insuline associée a des antidiabétiques oraux	
3.1. Comment poursuivre au mieux le traitement instauré:	Conditions de mise en application ?
<p>3.1.1 Le traitement par ADO doit-il être poursuivi à l'instauration de l'insulinothérapie ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oui, metformine (certainement en cas d'obésité) <ul style="list-style-type: none"> o pas de prise de poids o stimuler « l' utilisation de glucose » • Non, sulfonylurées et glimides <ul style="list-style-type: none"> o Stimulent l'insulino-sécrétion ! 	<p>Voire diabète de type 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centres de convention de diabète • Equipe multidisciplinaire <ul style="list-style-type: none"> o généraliste o diabétologue o éducateur du diabète o diététicien(ne) o psychologue o assistant(e) social(e) o pharmacien(ne) o podologue • contacts téléphoniques avec les membres de l'équipe <ul style="list-style-type: none"> glycémie 4x/ jour 1x /3 à 6 mois HbA1c + Adapter les conditions de remboursement pour l'insuline à fin de rendre possible cette flexibilité <ul style="list-style-type: none"> • à ce stade avancé du diabète • et à ce niveau de soins (dans les centres conventionnés)
<p>3.1.2. Quel type d'insuline faut-il privilégier ; humaine ou analogue ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Peu de preuve • Proposition de l'expert : → Insuline humaine à longue durée suivie de : <ol style="list-style-type: none"> 1. Analogue d'insuline à longue durée + garder les ADO
<p>3.1.3. Quel schéma faut-il privilégier ?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 2. → Ou deux injections avec un mélange d'insuline biphasiques humaines <ol style="list-style-type: none"> 1. Garder la metformine 2. Stopper sulfonylurées et glymides → Ou bien garder l' analogue d'insuline à longue durée + insuline à courte durée pour les repas hyperglycémiant 3. → Ou bien deux injections d'un mélange d'analogues (l'HbA1c ne va pas s'améliorer mais moins d'hyperglycémie postprandiale et moins d'hyppoglycémie nocturne) → Ou bien 3 injections d'un mélange d'analogues (1 ou 2 injections → 3: nette amélioration de l'HbA1c) 4. Schéma basal-prandial (comme dans le diabète de type 1)

