

# Après la metformine, point de salut!

*Carl Fournier et Nathalie Marceau-Gauvin*

**Qui n'a pas déjà fait un test dans une revue grand public pour établir son profil de personnalité. Suis-je du style compétitif, altruiste ou centré sur moi-même? Quel genre de médecin suis-je quand vient le temps de traiter mes patients diabétiques?**

**D**ANS LE PRÉSENT ARTICLE, vous tenterez plutôt d'établir votre profil d'intervenant, le but de l'épreuve étant de mesurer vos choix de traitement contre le diabète de type 2. Toutefois, nous ne discuterons pas des interventions non pharmacologiques liées au mode de vie, à l'alimentation et à l'exercice. Pour faire le test, vous devez indiquer une réponse parmi toutes celles se trouvant à la fin de chacune des vignettes cliniques et comparer vos choix avec les données de la littérature. Une fois vos résultats compilés, vous découvrirez votre profil d'intervenant!

## Quand utiliser un second agent?

Étant donné que la maîtrise de la glycémie se dégrade progressivement en présence de diabète de type 2, il peut s'avérer nécessaire d'administrer plusieurs agents pour atteindre la cible visée. Des ajustements posologiques ou l'ajout d'autres antihyperglycémifiants en temps opportun devraient permettre d'atteindre le taux d'hémoglobine

*Le Dr Carl Fournier, médecin de famille, exerce à l'unité de médecine familiale (UMF) de l'Hôpital Notre-Dame, à Montréal, et est professeur adjoint de clinique au Département de médecine familiale de l'Université de Montréal. La Dre Nathalie Marceau-Gauvin, médecin de famille, a terminé sa résidence en médecine familiale à l'Hôpital Notre-Dame. Elle poursuit actuellement sa formation en périnatalité à l'Université Laval, à Québec.*

**Tableau 1**

**Objectifs recommandés pour la régulation de la glycémie\* et du taux d'hémoglobine glyquée**

	Taux d'HbA <sub>1c</sub> (%)	Glycémie à jeun ou préprandiale (mmol/l)	Glycémie postprandiale (2 h) (mmol/l)
Objectifs	≤ 7	4 – 7	5 – 10 5 – 8 (si le taux d'HbA <sub>1c</sub> est > 7 %)

\* Afin d'atteindre un taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) ≤ 7 %, visez une glycémie à jeun ou préprandiale de 4 mmol/l à 7 mmol/l. Si les valeurs cibles d'HbA<sub>1c</sub> ne peuvent être atteintes au moyen d'une cible postprandiale de 5 mmol/l à 10 mmol/l, une cible de 5 mmol/l à 8 mmol/l est envisageable.

Source : Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes* 2008 ; 32 (suppl. 1) : S33. Site Internet : [www.diabetes.ca/documents/about-diabetes/CPG\\_FR.pdf](http://www.diabetes.ca/documents/about-diabetes/CPG_FR.pdf) (Date de consultation : juin 2010). Reproduction autorisée.

glyquée (HbA<sub>1c</sub>) et les valeurs de glycémie visées en l'espace de six à douze mois<sup>1</sup> (tableau 1). Toutefois, chez les patients dont le taux d'hémoglobine glyquée est supérieur à 9 %<sup>1</sup>, il faut aussi prescrire immédiatement un agent pharmacologique et des modifications au mode de vie, puis considérer le recours à un traitement

**Des ajustements posologiques ou l'ajout d'autres antihyperglycémifiants en temps opportun devraient permettre d'atteindre le taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) et les valeurs de glycémie visées en l'espace de six à douze mois.**

Repère

d'association par deux agents ou plus ou l'insuline.

Les objectifs glycémiques doivent être personnalisés. Cependant, chez la plupart des patients atteints de diabète de type 1 ou 2, le traitement doit viser un taux d'HbA<sub>1c</sub> d'au plus 7 % afin de réduire le risque de complications microvasculaires (catégorie A, niveau 1A)<sup>1</sup> et macrovasculaires (catégorie C, niveau 3)<sup>1</sup>.

### Quelle classe d'hypoglycémiant utiliser après la metformine ?

#### Scénario 1

*Homme de race blanche de 55 ans atteint de diabète de type 2 depuis cinq ans, dont la pression artérielle et la dyslipidémie sont bien maîtrisées. Il est couvert par le régime d'assurance public. Son examen est normal : pression artérielle de 130 mm Hg/80 mm Hg et IMC de 30 kg/m<sup>2</sup>.*

Il prend actuellement les médicaments suivants :

- Metformine, 1 g, 2 f.p.j.
- Ramipril, 10 mg, 1 f.p.j.
- Atorvastatine, 10 mg, 1 f.p.j.
- Acide acétylsalicylique (AAS), 80 mg, 1 f.p.j.

Les résultats de ses épreuves de laboratoire sont les suivants :

- Glycémie à jeun : 9,5 mmol/l
- HbA<sub>1c</sub> : 8,5 %
- Créatininémie : 110 mmol/l
- Taux de filtration glomérulaire : 83 ml/min
- Kaliémie : 4,5 mmol/l
- Lipidémie conforme aux valeurs cibles

Quelle sera votre intervention ?

- a) Ajouter de l'acarbose
- b) Ajouter un inhibiteur de la DPP-4
- c) Ajouter un sulfamide hypoglycémiant
- d) Ajouter une thiazolidinédione
- e) Ajouter de l'insuline au coucher

**Réponse :** Le choix du médicament de deuxième intention, selon les lignes directrices, est guidé par le profil clinique du patient. Toutes les classes thérapeutiques peuvent constituer une option appropriée. Les inhibiteurs de la DPP-4 et les thiazolidinédiones, qui figurent sur la liste des médicaments d'exception de la RAMQ, ne sont remboursés que dans certains cas (*tableau II*)<sup>2</sup>. En effet, pour des raisons surtout d'économie, le Conseil du médicament du Québec a jugé en 2008 que les inhi-

biteurs de la DPP-4 ne devraient être utilisés que si les sulfamides hypoglycémiant, moins chers, n'ont pas donné de résultats. Dans le cas des thiazolidinédiones, elles sont utilisées en troisième intention depuis octobre 2009, après la metformine et les sulfamides hypoglycémiant, en raison du risque d'effets indésirables soulevé dans plusieurs études et de leur coût élevé. En somme, d'après le Conseil du médicament, ces deux classes de molécules sont indiquées dans le traitement du diabète de type 2 en association avec la metformine lorsqu'un sulfamide hypoglycémiant est contre-indiqué, non toléré ou inefficace<sup>3</sup>.

#### Scénario 2

*Femme de race blanche de 60 ans atteinte de diabète de type 2 depuis sept ans, dont la dyslipidémie et l'hypertension sont bien maîtrisées. Elle a subi un infarctus il y a six mois, mais ne souffre pas d'insuffisance cardiaque. Son examen physique est sans particularité, sa pression artérielle étant de 120 mm Hg/70 mm Hg et son IMC, de 28 kg/m<sup>2</sup>.*

Elle prend les médicaments suivants :

- Metformine, 1 g, 2 f.p.j.
- Irbésartan, 300 mg, 1 f.p.j.
- Rosuvastatine, 20 mg, 1 f.p.j.
- Acide acétylsalicylique, 80 mg, 1 f.p.j.
- Nitroglycérine, au besoin
- Misoprolol, 5 mg, 1 f.p.j.

Sa glycémie à jeun est de 9 mmol/l et son taux d'HbA<sub>1c</sub>, de 8,2 %. Par ailleurs, son bilan biochimique est dans les limites de la normale.

Quelle sera votre intervention ?

- a) Ajouter de l'acarbose
- b) Ajouter un inhibiteur de la DPP-4
- c) Ajouter un sulfamide hypoglycémiant
- d) Ajouter une thiazolidinédione
- e) Ajouter de l'insuline au coucher

**Réponse :** La régulation glycémique chez les patients atteints de diabète de type 2 a fait ses preuves en matière de protection microvasculaire. Cependant, deux études importantes, ADVANCE et ACCORD, terminées en 2008 et regroupant plus de 20 000 patients n'ont pas permis d'obtenir de réduction du risque macrovasculaire<sup>4,5</sup>. La seconde partie de l'essai UKPDS,

**Le choix du médicament de deuxième intention, selon les lignes directrices, est guidé par le profil clinique du patient. Toutes les classes thérapeutiques peuvent constituer une option appropriée.**

Repère

**Tableau II****Codes des médicaments d'exception de la RAMQ pour les antihyperglycémiantes**

Produit	Code	Indications
Sitagliptine (Januvia)	Formulaire à remplir	Pour le traitement du diabète de type 2, en association avec la metformine, lorsqu'un sulfamide hypoglycémiant est contre-indiqué, non toléré ou inefficace.
Sitagliptine et metformine (Janumet)	Formulaire à remplir	Pour le traitement du diabète de type 2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>☉ lorsqu'un sulfamide hypoglycémiant est contre-indiqué, non toléré ou inefficace ;</li> <li>☉ lorsque les doses quotidiennes de metformine sont stables depuis au moins trois mois.</li> </ul>
Saxagliptine (Onglyza)	Formulaire à remplir	Pour le traitement du diabète de type 2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>☉ en association avec la metformine, lorsqu'un sulfamide hypoglycémiant est contre-indiqué, non toléré ou inefficace ;</li> <li>☉ ou en association avec un sulfamide hypoglycémiant lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace.</li> </ul>
Rosiglitazone (Avandia) et pioglitazone (Actos)	EN117	Pour le traitement du diabète de type 2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>☉ en présence d'insuffisance rénale ;</li> </ul>
	EN118	☉ en association avec la metformine lorsqu'un sulfamide hypoglycémiant est contre-indiqué, non toléré ou inefficace ;
	EN119	☉ en association avec un sulfamide hypoglycémiant lorsque la metformine est contre-indiquée, non tolérée ou inefficace ;
	EN120	☉ en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant lorsque le passage à l'insulinothérapie est indiqué, mais que la personne n'est pas en mesure de la commencer ;
	EN121	☉ lorsque la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ne peuvent être utilisés en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance à ces agents.
Rosiglitazone et metformine (Avandamet)	EN81	<ul style="list-style-type: none"> <li>☉ Chez les personnes atteintes de diabète de type 2 recevant un traitement par la metformine et une thiazolidinédione et dont les doses quotidiennes sont stables depuis au moins trois mois ;</li> <li>☉ Les personnes doivent répondre également aux exigences de l'indication reconnue pour le remboursement des thiazolidinédiones.</li> </ul>
Gliclazide (Diamicon) Glimépiride (Amaryl)	EN23	Lorsqu'un autre sulfamide hypoglycémiant n'est pas toléré ou est inefficace.
Gliclazide (Diamicon) Répaglinide (GlucosNorm)	EN24	Pour le traitement du diabète de type 2 non insulino-dépendant en présence d'insuffisance rénale
Répaglinide	EN25	Lorsqu'un sulfamide hypoglycémiant est contre-indiqué, non toléré ou inefficace.

Source : Régie de l'assurance maladie du Québec. *Code des médicaments d'exception*. Chapitre endocrinologie. Québec : La Régie ; 21 avril 2010. Reproduction autorisée.

qui s'est prolongée sur une dizaine d'années et qui a été publiée en 2008, semble indiquer qu'une régulation glycémique très serrée par l'insuline, les sulfamides hypoglycémiantes ou une association des deux permet de diminuer les complications micro- et macrovasculaires de 24 % et de 15 % respectivement, chez les patients nouvellement atteints de diabète de type 2 au début de l'étude, qui ont été traités sur une longue période<sup>6</sup>.

Dans cette situation clinique, toutes les molécules sont donc indiquées. La plupart des études portant sur l'effet d'une maîtrise de la glycémie sur les risques vasculaires

n'ont pas souligné de danger lié à leur utilisation d'un point de vue macro- et microvasculaire. Cependant, l'étude ACCORD a mis en lumière une augmentation de la mortalité cardiovasculaire chez les patients suivant un traitement très vigoureux (visant un taux d'HbA<sub>1c</sub> cible < 6 %), ce qui porte à croire qu'une régulation glycémique trop importante chez les patients présentant un risque cardiovasculaire peut être dangereuse<sup>5</sup>.

Toutefois, un doute demeure quant à l'innocuité de la rosiglitazone sur le plan cardiovasculaire. Un lien entre le traitement par la thiazolidinédione et la survenue

d'infarctus du myocarde a en effet déjà été soulevé dans plusieurs études, mais ces résultats ne concordent pas avec ceux des récentes études ACCORD, VADT et RECORD<sup>5,7,8</sup>. L'évaluation des facteurs de risque et un suivi clinique demeurent donc importants lorsqu'on veut prescrire une thiazolidinédione à un patient atteint de maladie coronarienne. Pour ce qui est de la pioglitazone, l'ensemble des résultats semble indiquer qu'elle n'est pas dangereuse pour le cœur.

Enfin, les molécules agissant sur les incrétines constituent une nouvelle classe d'agents dont l'innocuité à long terme reste inconnue. Une revue Cochrane publiée en 2008 montre qu'elles sont bien tolérées en général<sup>9</sup>. Des études sont en cours pour déterminer les risques d'atteinte cardiovasculaire ou rénale chez les patients prenant un inhibiteur de la DPP-4.

### Scénario 3

*Homme de 64 ans atteint de diabète de type 2 depuis cinq ans, dont la dyslipidémie et l'hypertension sont stables. Il a subi un infarctus il y a un mois. Sa fraction d'éjection est de 35 %, ce qui dénote une insuffisance cardiaque. Son examen physique est normal : sa pression artérielle étant de 120 mm Hg/70 mm Hg et son IMC, de 25 kg/m<sup>2</sup>.*

Il prend les médicaments suivants :

- Metformine, 1 g, 2 f.p.j.
- Ramipril, 10 mg, 1 f.p.j.
- Atorvastatine, 40 mg, 1 f.p.j.
- Acide acétylsalicylique, 80 mg, 1 f.p.j.
- Nitroglycérine, au besoin
- Misoprolol, 5 mg, 1 f.p.j.

Les résultats des épreuves de laboratoire sont les suivants :

- Glycémie à jeun : 9,5 mmol/l
- HbA<sub>1c</sub> : 8,5 %
- Lipidémie conforme aux valeurs cibles
- Reste du bilan normal

Quelle sera votre intervention ?

- a) Ajouter de l'acarbose
- b) Ajouter un inhibiteur de la DPP-4
- c) Ajouter un sulfamide hypoglycémiant
- d) Ajouter une thiazolidinédione
- e) Ajouter de l'insuline au coucher

**Réponse :** Toutes les réponses sont acceptables, sauf l'ajout d'une thiazolidinédione, qui est contre-indiqué en présence d'insuffisance cardiaque. Plusieurs études publiées au cours des dernières années ont permis d'arriver à ce consensus. L'étude PROACTIVE<sup>10</sup>, un essai multicentrique à répartition aléatoire à double insu

comprenant plus de 5000 patients atteints de diabète de type 2 et présentant un risque d'accidents cardiovasculaires, a montré en 2005 que l'administration de la pioglitazone était associée à un risque accru d'insuffisance cardiaque. L'étude DREAM<sup>11</sup>, qui a pris fin en 2006, en est arrivée à la même conclusion pour la rosiglitazone. Chez plus de 5200 sujets sans antécédents cardiovasculaires, le groupe sous thiazolidinédione a connu 0,5 % de nouveaux cas d'insuffisance cardiaque contre 0,1 % dans le groupe témoin<sup>9</sup>. Enfin, l'étude RECORD<sup>8</sup>, publiée en 2009, va dans le même sens. Ayant pour objectif d'évaluer les risques cardiovasculaires d'un traitement par une thiazolidinédione (la rosiglitazone) chez un peu moins de 4500 patients, elle a révélé une augmentation du risque relatif d'insuffisance cardiaque de 2,10, soit une différence de risque de 2,6 pour 1000 années-personnes. Santé Canada a même émis un avis en 2007 soulignant le risque d'insuffisance cardiaque que peut entraîner l'utilisation de la rosiglitazone. Ce risque est d'ailleurs accru lorsque la rosiglitazone est employée en association avec l'insuline, traitement qui n'est pas approuvé au Canada. Cependant, bien que seule la rosiglitazone fasse l'objet d'un tel avis, une méta-analyse récente n'a pu établir de différence entre les deux molécules quant au risque d'insuffisance cardiaque congestive<sup>12</sup>.

**Y a-t-il de la place pour un troisième ou un quatrième agent ?**

### Scénario 4

*Homme de 58 ans atteint de diabète de type 2 depuis dix ans. À l'examen, sa pression artérielle est de 130 mm Hg/80 mm Hg et son IMC, de 32 kg/m<sup>2</sup>.*

Son traitement est le suivant :

- Metformine, 1 g, 2 f.p.j.
- Glyburide, 10 mg, 2 f.p.j.
- Ramipril, 10 mg, 1 f.p.j.
- Rosuvastatine, 20 mg, 1 f.p.j.

Les épreuves de laboratoire indiquent une glycémie à jeun de 9,7 mmol/l et un taux d'HbA<sub>1c</sub> de 8,2 %. Le reste du bilan est normal.

Quelle sera votre intervention ?

- a) Ajouter de l'acarbose
- b) Ajouter un inhibiteur de la DPP-4
- c) Remplacer le glyburide par un autre sulfamide hypoglycémiant
- d) Ajouter une thiazolidinédione
- e) Ajouter de l'insuline au coucher

**Tableau III****Caractéristiques des différents antihyperglycémiants par voie orale<sup>13</sup>**

Agents	Taux d'HbA <sub>1c</sub>	Poids	Hypo-glycémie	Considérations thérapeutiques
<b>Biguanides</b>				
Metformine (Glucophage)	↓↓	↓	Neutre	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Diarrhée</li> <li>⊗ Contre-indiquée si clairance de la créatinine (ClCr) &lt; 30 ml/min ; risque d'acidose lactique en présence d'insuffisance rénale</li> </ul>
<b>Thiazolidinédiones</b>				
Rosiglitazone (Avandia) Pioglitazone (Actos)	↓↓	↑↑	Neutre	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Œdème, insuffisance cardiaque et ostéoporose</li> <li>⊗ Effet maximal au bout de six à douze semaines</li> </ul>
<b>Sécrétagogues de l'insuline</b>				
Glyburide (Diabeta)	↓↓	↑↑	+++	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Risque d'hypoglycémie le plus élevé parmi les sécrétagogues</li> <li>⊗ ClCr &lt; 30 ml/min : à éviter</li> </ul>
Glimépiride (Amaryl)	↓↓	↑↑	+++	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Risque d'hypoglycémie légèrement supérieur à celui attribué au gliclazide à libération modifiée</li> </ul>
Gliclazide (Diamicron)	↓↓	↑↑	++	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Peut être utilisé jusqu'à une ClCr de 15 ml/min</li> <li>⊗ L'insuffisance rénale est un critère pour la prescription d'un médicament d'exception</li> <li>⊗ Incidence plus faible d'hypoglycémie</li> </ul>
Répaglinide (GlucNorm)	↓↓	↑↑	+++	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Peut être utilisé peu importe la clairance de la créatinine</li> <li>⊗ L'insuffisance rénale est un critère pour la prescription de médicaments d'exception</li> <li>⊗ Risque d'hypoglycémie grave de 3,3 % associé au glyburide contre 1,3 % pour le répaglinide, le gliclazide et le glimépiride</li> <li>⊗ Efficace pour diminuer la glycémie postprandiale</li> </ul>
Natéglinide (Starlix)	↓	↑↑	++	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Peut être utilisé peu importe la clairance de la créatinine</li> <li>⊗ Entraînerait moins d'hypoglycémie que le répaglinide, mais ne réduit pas autant le taux d'HbA<sub>1c</sub></li> </ul>
<b>Inhibiteurs des alphaglucosidases</b>				
Acarbose (Glucobay)	↓	Stable	Neutre	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Flatulences, ballonnements</li> <li>⊗ Agit au niveau de l'intestin, mais est quand même absorbé par l'organisme et peut donc s'accumuler en présence d'insuffisance rénale</li> <li>⊗ ClCr &lt; 30 ml/min : à éviter</li> </ul>
<b>Inhibiteurs de la DPP-4</b>				
Sitagliptine (Januvia) Saxagliptine (Onglyza)	↓↓	Stable	Neutre	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Innocuité à long terme inconnue</li> <li>⊗ Ajustement requis pour une ClCr &lt; 50 ml/min.</li> <li>⊗ Comprimés insécables</li> <li>⊗ ClCr &lt; 50 ml/min : non recommandée</li> </ul>

↓ diminution < 1 % ; ↓↓ diminution variant de 1 % à 2 % ; ↓ diminution de 2 kg ; ↑↑ augmentation de 4 kg.

**Réponse :** Si le traitement initial par un seul antihyperglycémiant de classes différentes (*tableaux III et IV*)<sup>13</sup>. Il faut le faire le plus tôt possible et tenir compte des propriétés pharmacocinétiques de chaque molécule.

**Tableau IV****Caractéristiques des différents antihyperglycémiant injectables<sup>13</sup>**

Agents	Taux d'HbA <sub>1c</sub>	Poids	Hypo-glycémie	Considérations thérapeutiques
<b>Insulines</b>				
Insuline humaine	↓↓↓	↑	+++++	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Administration en injection seulement</li> <li>⊗ Pas de dose maximale</li> <li>⊗ Schéma souple en raison des nombreuses préparations offertes</li> </ul>
Analogues de l'insuline	↓↓↓	Neutre	+	
<b>Analogues du GLP-1</b>				
Liraglutide (Victoza)	↓↓	↓↓↓	Rare	<ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ Injection sous-cutanée, 1 f.p.j.</li> <li>⊗ Préservation des cellules bêta</li> <li>⊗ Réduction du poids</li> <li>⊗ Produit non recommandé si ClCr &lt; 30 ml/min</li> <li>⊗ ClCr entre 30 ml/min et 60 ml/min : peu de données</li> <li>⊗ ClCr &gt; 60 ml/min : aucun ajustement nécessaire</li> <li>⊗ Nausées et diarrhées fréquentes</li> </ul>

↓↓ diminution variant de 1 % à 2 % ; ↓↓↓ diminution > 2 % ; ↓↓↓ diminution de 4 kg ; ↑ augmentation de 2 kg.

La modification de la posologie ou l'ajout d'autres antihyperglycémiant doit se faire en temps opportun de sorte que le taux d'HbA<sub>1c</sub> visé soit atteint à l'intérieur de six à douze mois (catégorie D, consensus).

Le schéma de la pharmacothérapie doit être personnalisé en tenant compte du degré d'hyperglycémie et des propriétés des antihyperglycémiant, notamment l'efficacité à réduire la glycémie, le maintien dans le temps de l'équilibre glycémique, les effets indésirables, les contre-indications, le risque d'hypoglycémie, la présence de complications du diabète ou de troubles comorbides et les préférences du patient (catégorie D, consensus).

La metformine doit être le médicament initial, que le patient ait un excès de poids (catégorie A, niveau 1A) ou non (catégorie D, consensus). Les antihyperglycémiant des autres classes, dont l'insuline, doivent être associés à la metformine ou les uns aux autres si les objectifs glycémiques ne sont pas atteints<sup>1</sup>.

Il existe peu de données probantes sur l'utilisation des trois classes d'antihyperglycémiant. L'étude INSIGHT a révélé que l'amorce de l'insulinothérapie améliore la qualité de vie des patients comparativement à la majoration du traitement par voie orale<sup>14</sup>.

Ainsi, l'ajout d'une thiazolidinédione, d'un inhibiteur de la DPP-4 ou d'insuline à un traitement par la metformine et par un sulfamide hypoglycémiant peut être considéré<sup>1</sup>. L'addition d'un inhibiteur des alpha-glucosidases pourrait l'être aussi, quoiqu'il n'existe pas de données probantes sur ce produit.

La quadrithérapie n'a jamais été étudiée. Dans l'étude ACCORD, seulement 10 % des sujets du groupe recevant le traitement intensif prenaient quatre ou cinq classes de médicaments<sup>5</sup>. Il est probable que l'ajout d'une quatrième classe ne fasse baisser le taux d'HbA<sub>1c</sub> que de 0,5 % à 1 %, ce qui est insuffisant pour atteindre les valeurs cibles. Il est alors plus que temps de considérer l'insulinothérapie.

**L'ajout d'une thiazolidinédione, d'un inhibiteur de la DPP-4 ou d'insuline à un traitement par la metformine et par un sulfamide hypoglycémiant peut être considéré. La quadrithérapie n'a jamais été étudiée.**

Repère

## Déterminez votre profil d'intervenant

Il est maintenant temps de compiler vos réponses.

Pondération des réponses :

- **Scénario 1**  
a : 3 points – b : 2 points – c : 3 points – d : 2 points – e : 3 points
- **Scénario 2**  
a : 3 points – b : 3 points – c : 3 points – d : 3 points – e : 3 points
- **Scénario 3**  
a : 3 points – b : 3 points – c : 3 points – d : 0 point – e : 3 points
- **Scénario 4**  
a : 2 points – b : 3 points – c : 2 points – d : 3 points – e : 3 points

Si vous avez obtenu entre 10 et 12 points, vous êtes à l'avant-garde et n'hésitez pas à inclure dans vos choix de traitement des approches novatrices. Les résultats d'études cliniques en cours répondront sûrement à vos interrogations sur l'efficacité à long terme de vos choix.

Si vous avez obtenu entre 8 et 10 points, votre utilisation des différents agents antihyperglycémiques repose sur les données probantes et montre que vous êtes habile à personnaliser le traitement de vos patients.

Si vous avez obtenu moins de 8 points, il serait important de réviser les limites et les inconvénients liés à chacun des agents en fonction des caractéristiques cliniques des patients. 📡

**Date de réception :** le 10 mars 2010

**Date d'acceptation :** le 26 avril 2010

La D<sup>re</sup> Nathalie Marceau-Gauvin n'a déclaré aucun intérêt conflictuel. Le D<sup>r</sup> Carl Fournier a été consultant pédagogique et conférencier-modérateur en 2008–2010 pour différentes entreprises pharmaceutiques.

## Bibliographie

1. Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes* 2008 ; 32 (suppl. 1) : S1-S225. Site Internet : [www.diabetes.ca/documents/about-diabetes/CPG\\_FR.pdf](http://www.diabetes.ca/documents/about-diabetes/CPG_FR.pdf) (Date de consultation : juin 2010).
2. Régie de l'assurance maladie du Québec. *Code des médicaments d'exception. Chapitre endocrinologie*. Québec : La Régie ; 21 avril 2010. Site Internet : [www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medicaments/codes\\_medicaments\\_exception/ordinateurs\\_de\\_poches/pdf/codes\\_medicaments\\_exception.pdf](http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/medicaments/codes_medicaments_exception/ordinateurs_de_poches/pdf/codes_medicaments_exception.pdf) (Date de consultation : juin 2010).
3. Conseil du médicament du Québec. Capsules CdM d'octobre 2008 (Januvia). Sites Internet : [www.cdm.gouv.qc.ca/site/doi/download.php?f=ac5f1f98b824f7470cc3c595e1423f5b](http://www.cdm.gouv.qc.ca/site/doi/download.php?f=ac5f1f98b824f7470cc3c595e1423f5b) et octobre 2009 (Actos, Avandia, Avandamet) [www.cdm.gouv.qc.ca/site/download.php?f=a7c031f4f26e5d694e12a2a36ff5087](http://www.cdm.gouv.qc.ca/site/download.php?f=a7c031f4f26e5d694e12a2a36ff5087). Québec. (Date de consultation : le 10 février 2010).
4. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vas-

## Summary

**Life after metformin.** In taking charge of patients with type 2 diabetes, it is important, within 6 to 12 months, to reach optimal glycemia and HbA<sub>1c</sub> values in order to avoid diabetes-related complications. To help attain that goal many classes of pharmacological agents, such as secretagogues, thiazolidinediones, insulin, acarbose and DPP-4 inhibitors are available, each with its advantages and inconveniences. Treatment should be adapted to each patient, therefore, those suffering from a cardiovascular condition such as angina or heart failure will be cared for differently than an elderly patient. Hypoglycemia must be kept under control as much as possible. Although there is little evidence-based research on tritherapy and quadritherapy, on occasion, physicians will use three or four different medications in an attempt to find the ideal combination. This article is a questionnaire introducing different scenarios – cumulated points will help determine the health care professional's profile.

cular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 (24) : 2560-72.

5. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 358 (24) : 2545-59.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel A et coll. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes UKPDS. *N Engl J Med* 2008 ; 359 (15) : 1577-89.
7. Duckworth WQ, Abraira C, Moritz T et coll. (VADT Investigators) Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009 ; 360 (2) : 129-39.
8. Home P, Pocock S, Beck-Nie H. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009 ; 373 (9681) : 2125-35.
9. Richter B, Bandeira-Echtler R, Bergerhoff K et coll. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2008 ; 2 : CD006739.
10. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et coll. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; 366 (9493) : 1279-89.
11. DREAM (Diabetes REDuction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006 ; 368 (9541) : 1096-105.
12. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007 ; 370 (9593) : 1129-36.
13. Association des pharmaciens du Canada. *Monographie des produits. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : l'Association : 2010.
14. Houlden R, Ross S, Harris S et coll. Treatment satisfaction and quality of life using an early insulinization strategy with insulin glargine compared to an adjusted oral therapy in the management of type 2 diabetes: the Canadian INSIGHT Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 ; 78 (2) : 254-8.