

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 2 février 2017
par Mme Delphine FAVARD GILOT

**Evaluation de la qualité des recommandations de bonne pratique sur le
traitement du diabète de type 2**

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Philippe BINDER

Membres : Monsieur le Professeur José GOMES DA CUNHA

Monsieur le Docteur Benoit TUDREJ

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Rémy BOUSSAGEON

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 2 février 2017
par Mme Delphine FAVARD GILOT

**Evaluation de la qualité des recommandations de bonne pratique sur le
traitement du diabète de type 2**

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Philippe BINDER

Membres : Monsieur le Professeur José GOMES DA CUNHA

Monsieur le Docteur Benoit TUDREJ

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Rémy BOUSSAGEON



LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (surnombre jusqu'en 08/2019)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (surnombre jusqu'en 08/2018)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (surnombre jusqu'en 08/2017)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Amand, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THULLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy

Professeur associé des disciplines médicales

- ROULLET Bernard, radiothérapie

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCOQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A Monsieur le Docteur Rémy Boussageon

Je te remercie infiniment pour ta confiance, ton aide précieuse et ta disponibilité qui m'ont permis de mener à bien ce travail. Merci pour ta gentillesse et pour l'ouverture d'esprit que tu m'as apportée au cours de ce semestre de SASPAS. Soit assuré de mon respect le plus sincère et de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Philippe Binder

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Soyez assuré de ma respectueuse considération.

A Monsieur le Professeur José Gomes Da Cunha

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de m'accorder de votre temps. Soyez assuré de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Benoit Tudrej

Merci pour votre présence dans ce jury et pour l'attention portée à ce travail. Je vous prie d'agréer toute ma gratitude.

Sommaire

I.	Introduction.....	6
II.	Méthodes.....	9
1.	Stratégie de recherche	9
2.	Evaluation de la qualité des RBP	10
3.	Extraction des données	12
III.	Résultats	13
1.	RBP inclus	13
2.	Qualité des RBP	13
3.	Citations des méta-analyses.....	23
4.	Bénéfices et risques absolus des thérapeutiques	24
IV.	Discussion.....	26
1.	Fiabilité des RBP	26
a)	Qualité des 6 domaines d'évaluation.....	26
b)	Méthode de recherche et revue systématique.....	29
c)	Niveau de preuves et forces des recommandations.....	30
d)	Citations des méta-analyses.....	32
e)	Risques et bénéfices absolus des thérapeutiques	35
f)	Synthèse	39
2.	Dangers et conséquences des RBP.....	41
3.	Les limites de l'étude :.....	42
V.	Conclusion	44
	Références	45
	Glossaire	53
	Annexe 1.....	56
	Annexe 2.....	57
	Annexe 3.....	59
	Annexe 4.....	60
	Annexe 5.....	61
	Résumé.....	66
	SERMENT	67

I. Introduction

Le nombre de personnes diabétiques dans le monde a quadruplé depuis 1980 pour atteindre les 422 millions en 2014¹. Il existe actuellement douze classes de médicaments antidiabétiques si l'on inclut l'insuline, engendrant un nombre exponentiel de combinaisons thérapeutiques possible². Cela explique la complexité de la prise en charge du diabète. Les RBP (Recommandations de Bonne Pratique ou guidelines) de qualité, fondées sur des données de haut niveau de preuve, sont donc nécessaires pour aider les praticiens et les patients à prendre des décisions adaptées, afin d'uniformiser les pratiques et d'améliorer la qualité des soins³.

L'UKPDS 33-34 (United Kingdom Prospective Diabetes Study)^{4,5} a été considérée depuis sa publication en 1998 comme une étude majeure pour le traitement du diabète de type 2. Elle a servi de base à toutes les recommandations thérapeutiques et est citée dans de très nombreuses RBP.

L'UKPDS 33 est à l'origine de la stratégie du contrôle glycémique visant à réduire l'HbA1C en dessous de 7%⁴. Les résultats de cette étude ont été interprétés comme la démonstration de l'efficacité d'une stratégie de contrôle glycémique intensif par sulfamide ou insuline sur la survenue des complications microvasculaires (RR = 0,75 ; IC 95% [0,60-0,93]; p = 0,0099) par rapport à un traitement conventionnel constitué de règles hygiéno-diététiques seules. L'UKPDS 34 est quant à elle à l'origine de la recommandation plaçant la metformine en traitement de première intention chez les diabétiques de type 2 en surpoids⁵. Ses résultats ont été interprétés comme une démonstration de l'efficacité de la metformine sur la réduction des complications macro et microvasculaires liées au diabète (RR = 0,68 ; IC 95% [0,53 – 0,87] ; p = 0,0023) ainsi que sur la mortalité chez les patients diabétiques de type 2 en surpoids comparé à un traitement conventionnel par règles hygiéno-diététiques seules (RR = 0,64 ; IC 95% [0,45-0,91] ; p = 0,011), et comparé à un traitement par sulfamide ou insuline (respectivement p=0,0034 et p=0,021).

Les résultats et les conclusions de l'UKPDS 33-34 sont cependant à interpréter avec prudence. Dans l'UKPDS 33, la diminution significative des complications microvasculaires liée à une stratégie de contrôle glycémique intensif était obtenue uniquement grâce à la réduction significative du risque de rétinopathie nécessitant une photocoagulation⁶. De plus, leurs résultats n'avaient pas mis en évidence de réduction significative des complications

macrovasculaires et du risque de mortalité. Par ailleurs, cette stratégie de contrôle glycémique intensif présentait également des effets indésirables sérieux comme un risque augmenté d'hypoglycémie ($p < 0,0001$) et une prise de poids (IC 99% [-0,9-7] ; $p < 0,0001$).

La deuxième partie des résultats de l'UKPDS 34 était préoccupante : le rajout de metformine chez des patients déjà traités par sulfamide augmentait significativement de 96% le risque de décès liés au diabète (RR = 1,96 ; IC 95% [1,02-3,75] ; $p = 0,039$) et de 60% le risque de décès toutes causes confondues (RR = 1,60 ; IC 95% [1,02-2,52] ; $p = 0,041$). Pourtant, les RBP préconisent souvent l'association metformine et sulfamides.

Par ailleurs, l'UKPDS 33 et 34 présentent de nombreux problèmes méthodologiques : protocole complexe dont la version initiale est indisponible et qui ne fait mention ni de la durée de l'étude ni du nombre de sujet à inclure, procédure de randomisation insuffisamment décrite, inclusion supplémentaire de patients en cours d'étude devant l'absence du résultat attendu, apparition de nouvelles questions avec modifications successives des critères de jugement et du seuil de signification statistique, prolongation non prévue de la durée de l'étude, diffusion de résultats intermédiaires, biais liés à l'absence de groupe placebo, à l'absence de double insu et à la prise d'autres traitements dont des antihypertenseurs, problèmes liés à la multiplicité des tests et aux choix de critères de jugement composites etc^{7,8}.

Plus récemment, des méta-analyses ont remis en question les résultats de l'UKPDS 33-34. En 2011, les méta-analyses de Boussageon et al.⁹ (13 essais cliniques randomisés ECR) et de Hemmingsen et al.¹⁰ (14 ECR) ont montré qu'une stratégie hypoglycémiant intensive ne réduisait pas de manière significative le risque de mortalité cardiovasculaire et toutes causes confondues. Concernant les complications microvasculaires, Boussageon et al.⁹ ont montré que seul le risque de microalbuminurie était significativement amélioré par une stratégie hypoglycémiant intensive (RR = 0,90 ; IC 99% [0,85-0,96] ; $p < 0,001$) avec une absence d'effet sur la perte visuelle, l'insuffisance rénale grave, la neuropathie et la rétinopathie diabétique. Hemmingsen et al.¹⁰ avaient conclu à une insuffisance de preuves pour la réduction du risque de complications microvasculaires. Concernant la metformine, la méta-analyse de Boussageon et al.¹¹ a montré qu'elle ne réduisait pas significativement la mortalité cardiovasculaire (RR = 1,05 ; IC 95% [0,67-1,64]), ni la mortalité toutes causes confondues (RR = 0,99 ; IC 95% [0,75-1,31]), ni les complications macro et microvasculaires.

Malgré la mise en lumière des biais et des lacunes de l'UKPDS 33-34 et la remise en cause de ses résultats par des études de haut niveau de preuve que sont les méta-analyses d'ECR, les RBP continuent de recommander une stratégie de contrôle glycémique intensif ainsi qu'un traitement de première intention par metformine pour le diabète de type 2 et ne semblent pas mentionner l'existence des méta-analyses suscitées^{2,12-16}.

A l'heure de l'EBM (Evidence Based Medicine), la qualité des RBP sur le traitement du diabète de type 2 (DT2) et leur méthode de recherche pour identifier les études à la base de leurs recommandations posent question. L'Institute of Medicine (IOM) a publié en mars 2011 le rapport « Clinical Practice Guidelines We Can Thrust » pour développer des RBP fiables³. Il recommande notamment que les RBP soient basées sur une revue systématique de la littérature et que la méthode de recherche soit clairement explicitée, ainsi que le niveau de preuve de chaque étude et le système de graduation des recommandations.

L'objectif premier de notre étude est d'évaluer la qualité générale des RBP sur le traitement du DT2 publiées après la méta-analyse de Boussageon et al. de 2012¹¹, et de rechercher combien de ces RBP citent les méta-analyses de Boussageon et al.^{9,11} et d'Hemmingsen et al.¹⁰.

De plus, pour être des guides thérapeutiques réellement utiles aux praticiens et aux patients, les RBP doivent présenter les bénéfices et les risques des différentes options thérapeutiques possibles¹⁷⁻¹⁹.

L'objectif secondaire est de rechercher si ces RBP fournissent ces données.

II. Méthodes

1. Stratégie de recherche

Entre août 2015 et juin 2016, les RBP sur le traitement du diabète de type 2 ont été recherchées sur PubMed, sur les principales bases de données répertoriant les RBP : le Guidelines International Network (www.g-i-n.net), le National Guideline Clearing House des Etats-Unis (www.guidelines.gov), et l'Infobanque des guides de pratique clinique de l'Association Médicale Canadienne (www.cma.ca) et par recherche manuelle par pays sur Google (Annexe 1). Une veille a été réalisée jusqu'en octobre 2016 afin de ne pas omettre de nouvelles publications de RBP ou de mises à jour.

Les mots clés utilisés étaient des mots combinés : type 2 diabetes ; treatment ou management ; et guideline, consensus, recommandation ou position statement. La recherche a été limitée aux publications en langues française et anglaise.

Pour être incluses, les RBP devaient concerner le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte ou le sujet âgé, et avoir été publiées en français ou en anglais à partir de mai 2012, c'est à dire après la publication de la méta-analyse de Boussageon et al.¹¹ sur l'efficacité de la metformine dans le diabète de type 2.

Dans un premier temps, les titres et les résumés des RBP ont été examinés. Les RBP exclues étaient celles publiées avant mai 2012 ou publiées en 2012 mais dont le mois de publication n'était pas précisé, les RBP écrites par un seul auteur ou non couvertes par une organisation, les RBP ne traitant pas des antidiabétiques oraux, et les RBP spécifiques concernant uniquement la prévention ou le dépistage du diabète, les complications du diabète, le diabète gestationnel, la population pédiatrique, les patients hospitalisés, la période du ramadan et les aborigènes.

Dans un deuxième temps, les méthodes des RBP ont été examinées. Les RBP dont la méthode précisait une période de recherche se terminant avant mai 2012 et qui n'indiquaient pas qu'une mise à jour avait été effectuée depuis mai 2012 ont été exclues puisque la méta-analyse de Boussageon et al.¹¹ de 2012 n'avait pas encore été publiée.

2. Evaluation de la qualité des RBP

La qualité des RBP a été évaluée par un seul évaluateur en utilisant la grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (AGREE II)²⁰. Si des RBP possédaient des mises à jour, celles-ci étaient évaluées conjointement aux RBP originales. La grille AGREE II est composée de 23 éléments organisés en 6 domaines : 1) Champs et objectifs ; 2) Participation des groupes concernés ; 3) Rigueur d'élaboration de la RBP ; 4) Clarté et présentation ; 5) Applicabilité ; 6) Indépendance éditoriale (Annexe 2).

Chacun des 23 éléments ont été notés sur une échelle allant de 1 (fortement en désaccord) à 7 (fortement en accord), en se basant sur le manuel d'utilisateur de la grille AGREE II²⁰ qui fournit les critères attendus pour chacun des 23 éléments. Plus les critères d'un élément sont respectés, plus son score doit être élevé. Lorsqu'une RBP ne donnait aucune information concernant un élément, la note donnée était de 1. Selon le manuel d'utilisateur de la grille AGREE II²⁰, le score de chaque domaine a été calculé en additionnant les scores des différents éléments du domaine, puis ce résultat a été traduit en pourcentage du score maximal pour ce domaine : [score obtenu – score minimal possible] divisé par [score maximal possible – score minimal possible].

La qualité générale des RBP a ensuite été évaluée en utilisant une échelle allant de 1 (de très mauvaise qualité) à 7 (d'excellente qualité). Le manuel d'utilisateur précise que l'évaluation générale doit tenir compte des critères d'évaluation attendus pour les 23 éléments, mais que les six domaines sont indépendants et ne doivent pas être regroupés en un score global de qualité²⁰. Il n'est donc pas recommandé de calculer la moyenne des scores obtenus pour les 23 éléments pour obtenir le score de qualité générale. Le manuel d'utilisateur stipule également qu'il n'existe pas de modèle de notation pour distinguer les RBP de grande et de mauvaise qualité. L'évaluation est laissée au jugement de l'évaluateur et doit être guidée par le contexte d'utilisation de la grille AGREE II. Par conséquent, nous avons choisi d'évaluer la qualité générale des RBP en prenant en considération les notes obtenues pour les 6 domaines et en attachant une importance particulière aux éléments concernant le domaine de rigueur méthodologique, considéré comme décisif pour juger de la qualité des RBP.

Nous avons élaboré le système de notation suivant :

- note de 7 : scores des 6 domaines $\geq 70\%$
- note de 6 : scores des 6 domaines $\geq 60\%$
- note de 5 : scores d'au moins 5 domaines dont le domaine de rigueur d'élaboration $\geq 50\%$
- note de 4 : scores d'au moins 4 domaines dont le domaine de rigueur d'élaboration $\geq 40\%$
- note de 3 : score du domaine de rigueur d'élaboration $\geq 20\%$
- note de 2 : $10\% \leq$ score du domaine de rigueur d'élaboration $< 20\%$
- note de 1 : score du domaine de rigueur d'élaboration $< 10\%$.

La dernière étape de l'évaluation des RBP avec la grille AGREE II consistait à juger si les RBP étaient recommandables ou non, que ce soit avec ou sans modifications. Le manuel d'utilisateur ne fournit pas d'indication sur les critères à prendre en compte pour juger du caractère recommandable ou non des RBP²⁰. Il s'en remet au jugement personnel des évaluateurs qui doivent se baser sur leur évaluation de la qualité générale des RBP, ainsi que sur la manière dont les RBP répondent à leurs besoins respectifs et à leurs perspectives.

Nous avons donc classé les RBP en 3 catégories : « RBP recommandées », « RBP recommandées avec modifications » et « RBP non recommandées », en prenant en compte le score de qualité générale, les notes obtenues pour le domaine de rigueur d'élaboration, ainsi que nos attentes personnelles en matière de RBP, c'est-à-dire la présence d'une revue systématique et la recherche de méta-analyses. Les « RBP recommandées » devaient avoir un score pour le domaine de rigueur d'élaboration $\geq 50\%$, un score de qualité générale ≥ 5 et avoir effectué une revue systématique et/ou avoir recherché des méta-analyses d'ECR. Les « RBP recommandées avec modifications » devaient avoir un score pour le domaine de rigueur d'élaboration $\geq 40\%$ et un score de qualité générale ≥ 4 . Si l'un de ces deux critères n'était pas rempli, les RBP étaient classées dans les « RBP non recommandées ».

3. Extraction des données

Pour chaque RBP, les informations suivantes ont été recherchées : existence d'une méthode de recherche avec précision sur la période, les sources et les mots clés utilisés, déclaration de revue systématique ou de recherche de méta-analyses d'ECR, citations de l'UKPDS 33 et 34^{4,5}, des 2 méta-analyses de Boussageon et al. de 2011⁹ et 2012¹¹, et de la méta-analyse de Hemmingsen et al. de 2011¹⁰, existence d'un système de graduation du niveau de preuve et de la force des recommandations, et recommandation de la metformine comme traitement de première intention dans le DT2.

Pour répondre à l'objectif secondaire, la citation des termes suivant a été recherchée dans les RBP :

- Réduction Absolue des Risques ou RAR, et formulations équivalentes : réduction absolue, réduction du risque absolu, différence absolue des risques (en anglais : Absolute Risk Reduction ou ARR, absolute reduction, reduced the absolute risk, absolute effect reduction, lower absolute risk event, absolute risk difference).
- Bénéfice absolu et formulations équivalentes : bienfaits absolus, avantage absolu (en anglais : absolute benefit, absolute benefit increased).
- Augmentation du risque absolu (en anglais : absolute risk increase ou ARI)
- Nombre de Sujets à Traiter ou NST (en anglais : Number Needed to Treat ou NNT).
- Nombre Nécessaire pour Nuire ou NNN (en anglais : Number Needed to Harm ou NNH).

Pour être prises en compte, les citations de ces termes devaient concerner le traitement ou la prévention du diabète et de ses complications (micro ou macrovasculaires), et devaient se rapporter à un risque d'événement. Les définitions des termes RAR, bénéfice absolu, augmentation du risque absolu, NST et NNN sont rappelées dans l'Annexe 3.

III. Résultats

1. RBP incluses

Vingt-sept RBP ont été publiées à partir de mai 2012 (Figure 1). Deux RBP ont été exclues car leur période de recherche se terminait avant la date de publication de la méta-analyse de Boussageon et al.¹¹, et qu'elles ne mentionnaient pas de mise à jour depuis mai 2012.

Au final, vingt-cinq RBP ont donc été incluses (Tableau I). Les dates de publication ou de mises à jour étaient comprises entre septembre 2012 et août 2016. La majorité des RBP ont été développées par les Etats Unis (n=5 ; 20%)^{2,21-25}, suivi par le Canada (n=2 ; 8%)²⁶⁻²⁸ et l'Australie (n=2 ; 8%)^{12,29}. Six RBP provenaient d'organisations de pays européens (n=6 ; 24%) : France³⁰, Royaume-Uni^{31,32}, Ecosse¹³, Irlande³³, Belgique³⁴ et Suisse³⁵. Trois RBP provenaient de pays d'Asie du Sud-Est (n=3 ; 12%)³⁶⁻³⁸. Deux RBP provenaient de pays du Moyen-Orient (n=2 ; 8%)^{39,40}. Le Maroc a également produit une RBP⁴¹. L'ADA et l'EASD ont produit conjointement une RBP^{14,15}. Une organisation internationale (IDF) a produit 2 RBP^{42,43} et une organisation européenne (ESC) a produit une RBP⁴⁴.

2. Qualité des RBP

Les résultats ont montré une importante hétérogénéité des scores des 6 domaines d'évaluation entre les RBP (Tableau II). Tous les domaines présentaient une différence de plus de 44% entre leurs scores le plus haut et le plus bas. Seules 4 RBP ont présenté un score supérieur à 50% pour chacun des 6 domaines d'évaluation : HAS³⁰, ICSI²⁴, SIGN¹³ et SSMG³⁴. Deux RBP ont présenté un score inférieur à 50% pour chacun des 6 domaines d'évaluation : GH²³ et MOH KOAS⁴⁰.

Les scores concernant le domaine de clarté et présentation étaient les plus élevés avec une moyenne de 64%, suivi du domaine du champ et des objectifs avec une moyenne de 51%. Les 4 autres domaines ont présenté des scores avec des moyennes inférieures à 50%. Les domaines de participation des groupes concernés, de rigueur d'élaboration et d'applicabilité ont obtenu des moyennes sensiblement similaires, respectivement 45%, 41% et 45%. Le domaine d'indépendance éditoriale présentait les scores les plus bas avec une moyenne de 35%. Plus du quart des RBP ne stipulait pas avoir recherché l'existence de conflits d'intérêts (Annexe 4).

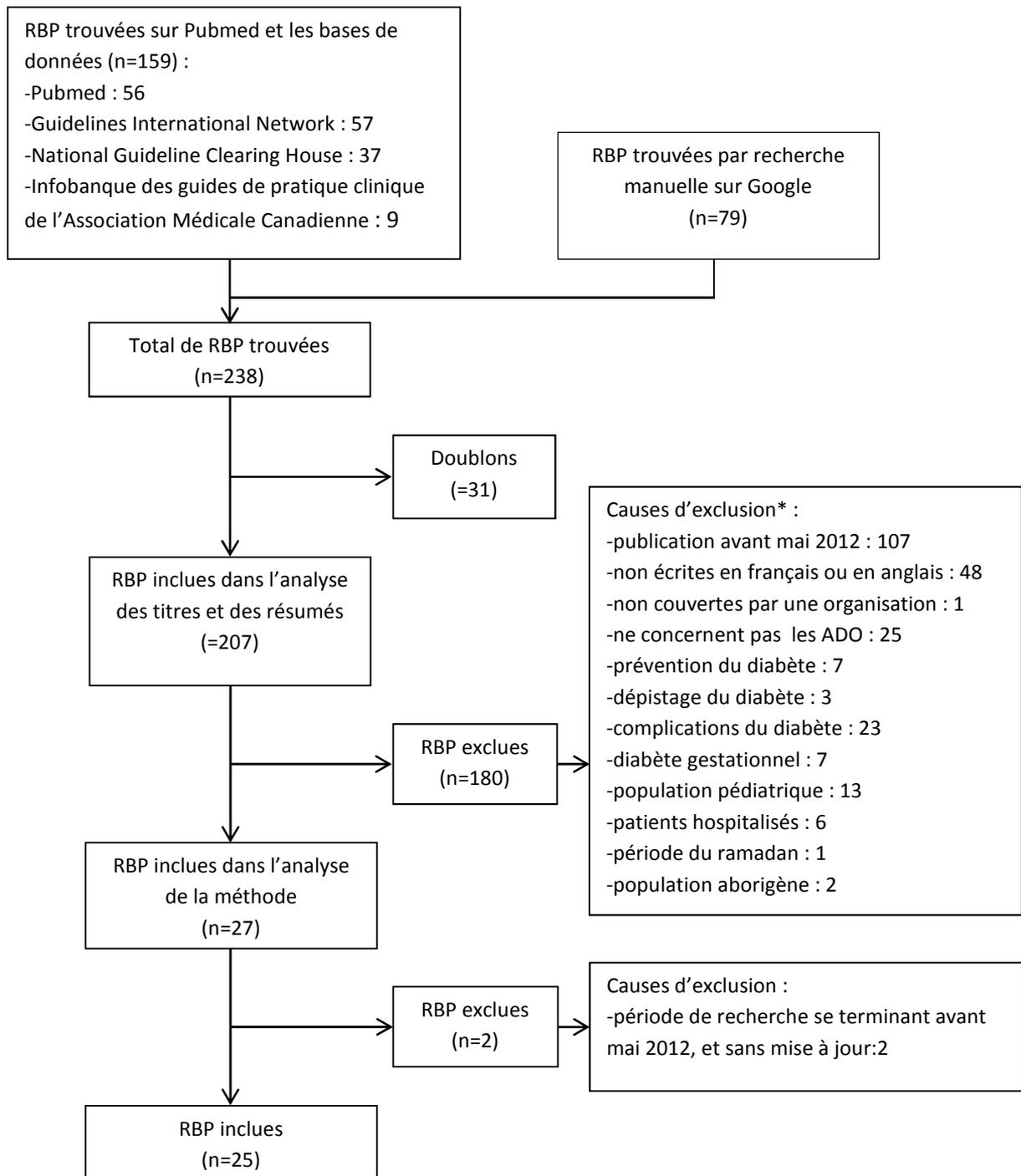


Figure 1 : Diagramme de flux

*Le total dépasse le nombre correspondant de RBP exclues car les RBP peuvent être exclues pour plus d'une seule raison.

Tableau I. Caractéristiques des 25 RBP incluses

Organisation responsable de la RBP	Pays	Titre de la RBP	Année de publication
AACE/ACE	Etats-Unis	-American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology –Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2015. ²¹	2015
		-Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive type 2 Diabetes management Algorithm – 2016 Executive Summary ²²	2016
ADA	Etats-Unis	Standards of Medical Care in Diabetes—2016 ²	2016
ADA/EASD	Etats-Unis/ Europe	- Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes ¹⁴	2012
		-Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes ¹⁵ (mise à jour)	2015
ADS	Australie	A new blood glucose management algorithm for type 2 diabetes A position statement of the Australian Diabetes Society ¹²	2014
CDA	Canada	- Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada ²⁶	2013
		-Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update ²⁷ (mise à jour)	2016
ESC	Europe	ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD ⁴⁴	2013
GPAC	Colombie Britannique (Canada)	Diabetes Care ²⁸	2015
Group Health	Etats-Unis	Type 2 Diabetes Screening and Treatment Guideline ²³	2015
HAS	France	Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ³⁰	2013
ICGP	Irlande	A Practical Guide to Integrated Type 2 Diabetes Care ³³	2016
ICSI	Etats-Unis	Health Care Guideline. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults ²⁴	2014
IDF	International	Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation Guideline Development Group ⁴²	2014
IDF	International	Managing older people with type 2 diabetes. Global guideline ⁴³	2013

Organisation responsable de la RBP	Pays	Titre de la RBP	Année de publication
INDC	Israël	Treatment of Type 2 Diabetes: From “Guidelines” to “Position Statements” and Back. Recommendations of the Israel National Diabetes Council ³⁹	2016
MOH KOAS	Arabie Saoudite	Guidelines for Diabetes ⁴⁰	2013
MOH Malaysia	Malaisie	Clinical Practice Guidelines. Management of Type 2 Diabetes Mellitus ³⁶	2015
MOH Singapore	Singapour	Diabetes Mellitus. MOH Clinical Practice Guideline ³⁷	2014
NICE	Royaume-Uni	-Type 2 diabetes in adults: management Clinical Guideline Update (NG28) Methods, evidence and recommendations ³¹	2015
		-Type 2 diabetes in adults: management. Update July 2016 ³² (mise à jour)	2016
PCD	Suisse	Recommandations de bonne pratique clinique ³⁵	2015
RACGP	Australie	General practice management of type 2 diabetes ²⁹	2014
SIGN	Ecosse	Management of diabetes A national clinical guideline ¹³	2013
SMEDIAN	Maroc	Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales, Diabète de type 2 ⁴¹	2013
SSMG	Belgique	Diabète sucré de type 2. Recommandations de Bonne Pratique ³⁴	2015
UFDP	Philippines	Philippine Practice Guidelines on the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus ³⁸	2014
UMHS	Etats-Unis	Management of Type 2 Diabetes Mellitus ²⁵	2014

AACE = American Association of Clinical Endocrinologists; ACE = American College of Endocrinology; ADA = American Diabetes Association; ADS = Australian Diabetes Society; CDA = Canadian Diabetes Association ; EASD = European Association for the study of Diabetes ; ESC = European Society of Cardiology; GPAC = Guidelines and Protocols Advisory Committee; HAS = Haute Autorité de Santé; ICGP = Irish College of General Practitioners ; ICSI = Institute for clinical systems improvement; IDF = International Diabetes Federation ; INDC = Israel National Diabetes Council ; MOH KOAS = Ministry of Health Kingdom of Saudi Arabia ; MOH Malaysia = Ministry of Health Malaysia ; MOH Singapore = Ministry of Health; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; PCD = Programme Cantonal Diabète ; RACGP = Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia; SIGN = Scottish Intercollegiate Guidelines Network; SMEDIAN = Société Marocaine d’Endocrinologie, de diabétologie et de Nutrition ; SSMG = Société Scientifique de Médecine Générale ; UFDP = Unite For Diabetes Philippines; UMHS = University of Michigan Health system.

Les scores du domaine de rigueur d'élaboration étaient généralement situés entre 30 et 60% (n=13). Cinq RBP ont obtenu un score supérieur compris entre 63% et 71% (HAS³⁰, NICE^{31,32}, ICSI²⁴, SIGN¹³ et SSMG³⁴), et 7 RBP ont obtenu un score inférieur compris entre 2% et 27%.

Le score moyen des 25 RBP pour l'item 7 sur la qualité de la méthode était de 3.0 sur 7 (Tableau III). Seulement 24% des RBP (n=6) précisaient à la fois leurs sources, leur période de recherche et les mots clés utilisés (Tableau IV et VI). La moitié des RBP (52%) déclaraient avoir effectué une revue systématique et/ou une recherche de méta-analyses d'ECR (Tableau IV).

La force des recommandations était précisée par 52% des RBP, 56% graduaient leur niveau de preuve (Tableau V).

Le score de qualité générale était considérablement variable d'une RBP à l'autre, allant de 1 à 6 sur 7 (Tableau III). En effet, 60% avaient un score de qualité générale faible inférieur ou égal à 3 (n=15), 16% avaient un score moyen égal à 4 (n=4) et 24% avaient un score supérieur ou égal à 5 (n=6).

Au total, 6 RBP (24%) étaient recommandées, 4 (16%) étaient recommandées avec des modifications et 15 n'étaient pas recommandées (60%) (Tableaux II et VI).

La moyenne concernant le domaine de rigueur d'élaboration était de 30% pour les RBP non recommandées, de 46% pour les RBP recommandées avec modifications et de 66% pour les RBP recommandées.

Parmi les RBP non recommandées, 53% ne faisaient mention d'aucune source, période ou mots clés pour la méthode de recherche, 67% ne mentionnaient pas de niveaux de preuves, 67% ne graduaient pas la force de leurs recommandations (Tableaux IV et V). La moyenne concernant le domaine d'indépendance éditoriale pour les RBP non recommandées était particulièrement faible à 23%, avec 4 RBP qui ont obtenu un score de 0%. A noter que la RBP de l'ADA/EASD^{14,15} n'a pas été recommandée. Son score de rigueur d'élaboration était de seulement 35%. Elle ne précisait ni la période de recherche, ni les sources et les mots clés utilisés. Elle n'indiquait pas non plus le niveau des preuves et la force de recommandations. Elle ne citait aucune des 3 méta-analyses.

Tableau II. Evaluation de la qualité des RBP avec la grille AGREE II : score des 6 domaines d'évaluation

RBP	Champs et objectifs	Participation des groupes concernés	Rigueur d'élaboration de la RBP	Clarté et présentation	Applicabilité	Indépendance éditoriale	Recommandation
AACE/ACE ^{21,22}	50%	50%	52%	78%	46%	25%	R+M
ADA ²	45%	44%	33%	61%	42%	42%	NR
ADA/EASD ^{14,15}	39%	44%	35%	67%	42%	50%	NR
ADS ¹²	56%	28%	27%	56%	29%	25%	NR
CDA ^{26,27}	61%	50%	58%	72%	46%	58%	R
ESC ⁴⁴	44%	28%	48%	67%	38%	58%	R+M
GPAC ²⁸	56%	33%	38%	50%	46%	33%	NR
Group Health ²³	17%	33%	17%	33%	21%	25%	NR
HAS ³⁰	67%	72%	71%	78%	63%	50%	R
ICGP ³³	33%	39%	17%	67%	54%	0%	NR
ICSI ²⁴	56%	56%	67%	50%	54%	67%	R
IDF ⁴²	61%	45%	42%	89%	79%	58%	R+M
IDF ⁴³	61%	28%	38%	83%	50%	8%	NR
INDC ³⁹	39%	39%	23%	50%	38%	33%	NR
MOH KOAS ⁴⁰	11%	39%	2%	22%	29%	0%	NR
MOH Malaysia ³⁶	67%	50%	42%	72%	46%	42%	R+M
MOH Singapoure ³⁷	44%	56%	27%	67%	50%	0%	NR
NICE ^{31,32}	89%	50%	69%	94%	67%	33%	R
PCD ³⁵	67%	67%	39%	67%	29%	50%	NR
RACGP ²⁹	33%	33%	33%	72%	50%	25%	NR
SIGN ¹³	72%	61%	63%	89%	63%	67%	R
SMEDIAN ⁴¹	50%	39%	48%	50%	33%	33%	NR
SSMG ³⁴	56%	72%	67%	72%	54%	67%	R
UFDP ³⁸	72%	44%	42%	39%	21%	0%	NR
UMHS ²⁵	39%	28%	25%	50%	42%	25%	NR
Moyenne	51% ; 11%-89%	45% ; 28%-72%	41% ; 2%-71%	64% ; 22%-94%	45% ; 21%-79%	35% ; 0%-67%	R:24% ;R+M:16% ;NR:60%

R : Recommandée ; R+M : Recommandée avec Modifications ; NR : Non Recommandée

Tableau III. Evaluation de la qualité des RBP : score détaillé des 23 éléments de la grille AGREE II

RBP/ éléments	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	QG	
AACE/ACE ^{21,22}	3	6	3	5	2	5	2	4	5	5	6	5	3	3	6	5	6	3	5	3	4	1	4	4	
ADA ²	5	3	3	5	2	4	3	1	3	1	5	4	2	5	4	4	6	3	3	4	4	3	3	3	
ADA/EASD ^{14,15}	4	2	4	6	4	1	2	2	2	2	5	5	4	3	5	6	4	3	4	4	3	4	4	3	
ADS ¹²	5	4	4	5	1	2	1	3	2	1	5	4	1	4	4	5	4	1	4	4	2	1	4	3	
CDA ^{26,27}	6	4	4	5	4	3	4	3	4	4	5	6	4	6	5	5	6	2	6	3	4	6	3	5	
ESC ⁴⁴	5	3	3	2	2	4	1	2	5	3	5	6	5	4	6	4	5	3	5	2	3	5	4	4	
GPAC ²⁸	6	2	5	3	1	5	2	3	2	1	5	3	5	5	4	4	4	3	4	4	4	4	4	2	3
Group Health ²³	2	2	2	4	1	4	2	1	3	1	3	4	1	1	3	2	4	1	2	1	5	1	4	2	
HAS ³⁰	5	4	6	6	5	5	6	6	6	4	6	5	5	4	5	6	6	2	7	5	5	2	6	5	
ICGP ³³	3	3	3	5	1	4	1	1	3	1	5	3	1	1	5	5	5	5	5	2	5	1	1	2	
ICSI ²⁴	6	2	5	5	4	4	5	5	5	3	6	5	5	6	5	1	6	4	4	4	4	5	5	5	
IDF ⁴²	5	5	4	3	4	4	2	1	4	1	6	5	4	5	6	6	7	6	5	6	6	6	3	4	
IDF ⁴³	4	3	7	2	2	4	2	3	3	1	5	5	2	5	6	6	6	5	3	2	6	1	2	3	
INDC ³⁹	4	3	3	3	3	4	3	1	3	1	4	5	1	1	5	5	2	2	3	4	4	1	5	3	
MOH KOAS ⁴⁰	1	2	2	5	1	4	1	1	1	1	2	1	1	1	2	2	3	1	4	2	4	1	1	1	
MOH Malaysia ³⁶	5	5	5	5	2	5	2	3	4	3	4	4	3	5	5	4	6	5	4	1	5	4	3	4	
MOH Singapoure ³⁷	5	3	3	5	4	4	1	1	3	1	4	4	1	6	5	4	6	4	5	2	5	1	1	3	
NICE ^{31,32}	5	7	7	5	2	5	7	7	6	1	6	6	3	5	6	7	7	3	5	6	6	1	5	5	
PCD ³⁵	5	5	5	5	4	6	4	4	1	3	4	2	4	5	5	5	5	3	2	2	4	5	3	3	
RACGP ²⁹	4	2	3	3	2	4	2	4	3	1	5	5	3	1	5	5	6	3	5	3	5	4	1	3	
SIGN ¹³	5	6	5	6	4	4	6	3	5	4	6	6	5	3	6	6	7	4	5	6	4	4	5	6	
SMEDIAN ⁴¹	4	2	6	4	1	5	3	4	3	1	5	4	5	6	4	5	3	1	4	3	4	4	2	3	
SSMG ³⁴	4	6	3	5	5	6	5	4	5	5	5	5	5	6	5	5	6	4	4	4	4	5	5	5	
UFD ³⁸	5	6	5	3	2	6	5	5	4	4	4	3	2	1	3	3	4	1	2	2	4	1	1	3	
UMHS ²⁵	5	1	4	4	3	1	4	4	2	1	4	2	2	1	4	4	4	3	3	3	5	1	4	3	
Moyenne	4.4	3.6	4.2	4.4	2.6	4.1	3.0	3.0	3.5	2.2	4.8	4.3	3.1	3.7	4.8	4.6	5.1	3.0	4.1	3.3	4.4	2.9	3.3	3.5	

RBP : recommandation de bonne pratique ; QG : qualité générale

Tableau IV. Résultats d'extraction des données

RBP	Période	Sources	mots clés	Déclaration de recherche de méta-analyses ou de revue systématique	Citation méta-analyse Bousageon et al. 2011 ⁹	Citation méta-analyse Bousageon et al. 2012 ¹¹	Citation méta-analyse Hemmingsen et al. 2011 ¹⁰	Citation UKPDS 33 ⁴	Citation UKPDS 34 ⁵	Metformine recommandée en première intention
AACE/ACE ^{21,22}				✓		✓		✓	✓	✓*
ADA ²	✓	✓		✓				✓	✓	✓
ADA/EASD ^{14,15}								✓	✓	✓
ADS ¹²								✓		✓
CDA ^{26,27}	✓	✓		✓	✓	✓		✓	✓	✓
ESC ⁴⁴							✓	✓	✓	✓
GPAC ²⁸								✓	✓	✓
Group Health ²³				✓						✓
HAS ³⁰	✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓
ICGP ³³										✓
ICSI ²⁴	✓	✓	✓	✓				✓		✓
IDF ⁴²								✓	✓	✓
IDF ⁴³						✓		✓		✓
INDC ³⁹	✓	✓								✓
MOH KOAS ⁴⁰										✓
MOH Malaysia ³⁶		✓		✓				✓	✓	✓
MOH Singapoure ³⁷								✓		✓
NICE ^{31,32}	✓	✓	✓	✓			✓			✓
PCD ³⁵		✓	✓	✓						✓
RACGP ²⁹		✓		✓				**	**	✓
SIGN ¹³	✓	✓	✓	✓				✓	✓	✓
SMEDIAN ⁴¹	✓	✓		✓				✓	✓	✓
SSMG ³⁴	✓	✓	✓	✓				✓	✓	✓
UFDP ³⁸		✓	✓					✓	✓	✓
UMHS ²⁵	✓	✓	✓					✓	✓	✓
moyenne	40%	56%	32%	52%	8%	16%	8%	76%	56%	100%

Notes Tableau IV :

* : La RBP de l'AACE/ACE de 2015²¹ recommande en première intention de débiter le traitement par de la metformine, un analogue du GLP1 (glucagon-like peptide 1), un inhibiteur DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4), un inhibiteur du SGLT2 (sodium glucose cotransporter 2), ou un inhibiteur des α -glucosidase pour les patients qui ont une Hb A1C de départ <7.5%. Mais le « consensus statement 2016 : executive summary » de l'AACE/ACE²² recommande en première intention la metformine.

** : L'étude « UKPDS » est citée 4 fois dans le corps de la RBP mais sans préciser s'il s'agit de l'étude UKPDS 33 et/ou 34. L'étude UKPDS n'est pas citée dans la partie références à la fin de la RBP.

Tableau V. Graduation des niveaux de preuves et de la force des recommandations

RBP	Niveaux de preuve	Force des recommandations
AACE/ACE^{21,22}	✓	✓
ADA²	*	✓ *
ADA/EASD^{14,15}		
ADS¹²		
CDA^{26,27}	✓	✓
ESC⁴⁴	✓	✓
GPAC²⁸	✓	
Group Health²³		
HAS³⁰	✓	✓
ICGP³³		✓
ICSI²⁴	✓	✓
IDF⁴²		
IDF⁴³		
INDC³⁹		
MOH KOAS⁴⁰		
MOH Malaysia³⁶	✓	✓
MOH Singapoure³⁷	✓	✓
NICE^{31,32}	✓	**
PCD³⁵		
RACGP²⁹	✓	
SIGN¹³	✓	✓
SMEDIAN⁴¹	✓	✓
SSMG³⁴	✓	✓
UFD³⁸	✓	✓
UMHS²⁵		
Moyenne	56%	52%

* : La RBP de l'ADA présente un tableau intitulé « ADA evidence-grading system » avec des niveaux de preuve notés A, B, C ou E. Cependant, l'explication associée est confuse : le système lettré faisant référence tantôt aux niveaux de preuve (« recommendations supported by A- or B-level evidence ») tantôt à la force des recommandations (« ADA recommendations are assigned ratings of A, B, or C, depending on the quality of evidence »).

** : La RBP du NICE n'a pas utilisé d'échelle ordinale pour graduer la force des recommandations. Le NICE a choisi de refléter la force des recommandations selon la formulation utilisée « The intervention must/should/could be used », mais ce vocabulaire n'est pas utilisé pour la formulation des recommandations finales.

Tableau VI : Récapitulatif des résultats

Analyse	Nombre de RBP
RBP recommandées	6 (24%)
RBP recommandées avec modifications	4 (16%)
RBP non recommandées	15 (60%)
Précision sources + période de recherche + mots clés	6 (24%)
RBP ayant déclaré avoir effectué une revue systématique et/ou avoir recherché des méta-analyses d'ECR	13 (52%)
Citation méta-analyse Boussageon et al. 2011 ⁹	2 (8%)
Citation méta-analyse Boussageon et al. 2012 ¹¹	4 (16%)
Citation méta-analyse Hemmingsen et al. 2011 ¹⁰	2 (8%)
Citation UKPDS 33 ⁴	19 (76%)
Citation UKPDS 34 ⁵	14 (56%)
Metformine recommandée en première intention	25 (100%)
Niveaux de preuve	14 (56%)
Force des recommandations	13 (52%)

Les 4 RBP recommandées avec modifications manquaient de précision sur le développement de leur méthode de recherche, sur leurs critères de sélection des preuves et sur la discussion des preuves.

Parmi les 6 RBP recommandées, 5 décrivaient à la fois leurs sources, leur période de recherche et les mots clés utilisés. A l'exception de la RBP du NICE^{31,32}, toutes les RBP recommandées précisaient le niveau des preuves et la force de leurs recommandations selon une grille de graduation codifiée.

3. Citations des méta-analyses

Sur les 25 RBP incluses, la méta-analyse de Boussageon et al. de 2012¹¹ concernant la metformine n'a été citée que par 16% des RBP (n=4) et celles de Boussageon et al. de 2011⁹ et de Hemmingsen et al. de 2011¹⁰ n'ont été citées chacune que par 8% des RBP (n=2) (Tableau IV et VI). Pour comparaison, l'étude UKPDS 33 a été citée par 76% des RBP (n=19) et l'étude UKPDS 34 (metformine) par 56% des RBP (n=14) (Tableau IV et VI). Aucune des 25 RBP n'a cité l'ensemble des 3 méta-analyses. Toutes ont recommandé la metformine comme traitement de première intention (Tableau IV).

Sur les 13 RBP qui ont déclaré avoir effectué une revue systématique et/ou avoir recherché des méta-analyses d'ECR, seulement 31% ont cité au moins une des 3 méta-analyses (n=4), et individuellement la méta-analyse de Boussageon et al.⁹ de 2011 a été citée

par 2 RBP (15%), la méta-analyse de Boussageon et al.¹¹ de 2012 a été citée par 3 RBP (23%) et la méta-analyse de Hemmingsen et al.¹⁰ a été citée par une seule RBP (7,5%) (Tableau VII).

Tableau VII : Citation des méta-analyses parmi les 13 RBP ayant déclaré avoir effectué une revue systématique et/ou avoir recherché des méta-analyses d’ECR

Méta-analyses	Nombre de RBP citant les méta-analyses parmi les 13 RBP ayant déclaré avoir effectué une revue systématique et/ou avoir recherché des méta-analyses d’ECR
Citation d’au moins une des 3 méta-analyses	4 (31%)
Citation de la méta-analyse de Boussageon et al.⁹ de 2011	2 (15%)
Citation de la méta-analyse de Boussageon et al.¹¹ de 2012	3 (23%)
Citation de la méta-analyse de Hemmingsen et al.¹⁰	1 (7,5%)

Sur les 11 RBP qui ne détaillaient pas leur méthode (ni période, ni sources, ni mots clés), 27% citaient au moins une des méta-analyses (n=3) (Tableau IV).

Sur les 5 RBP qui détaillaient leur méthode en précisant à la fois la période, les sources et les mots clés, et qui stipulaient avoir effectué une revue systématique et/ou avoir recherché des méta-analyses, seulement 2 (40%) citaient au moins une des méta-analyses (Tableau IV).

4. Bénéfices et risques absolus des thérapeutiques

Sur les 25 RBP incluses, seulement 36% (n=9) mentionnaient au moins une fois la RAR d’un événement, 20% (n=5) un bénéfice absolu, 12% (n=3) une augmentation du risque absolu, 12% (n=3) un NST, et 0% un NNN (Tableau VIII). Environ la moitié de l’emploi de ces termes concernait les antidiabétiques oraux ou l’insuline (46%), l’autre moitié concernait d’autres thérapeutiques utilisées pour la prévention des complications micro et macrovasculaires du diabète, telles que les statines, bêtabloquants, inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine et traitements antiplaquettaires (54%) (Annexe 5). Parmi les 46% de données concernant les traitements antidiabétiques, 50% (n=8) concernaient une RAR d’un événement, 12,5% (n=2) un bénéfice absolu, 12,5% (n=2) une augmentation du risque absolu et 25% (n=4) un NST (Annexe 5). Dans 38% des cas, l’emploi de ces termes n’était pas accompagné de données chiffrées (Annexe 5).

A noter que ni la RBP de l'ADA/EASD^{14,15}, ni celle de l'ESC⁴⁴ ne présentaient ces indices.

Tableau VIII : Risques et bénéfices absolus des thérapeutiques du diabète et de ses complications

RBP	RAR	BA	ARA	NST	NNN
AACE/ACE ^{21,22}				✓	
ADA ²	✓				
ADA/EASD ^{14,15}					
ADS ¹²					
CDA ^{26,27}	✓	✓			
ESC ⁴⁴					
GPAC ²⁸					
Group Health ²³	✓	✓		✓	
HAS ³⁰					
ICGP ³³					
ICSI ²⁴					
IDF ⁴²	✓	✓	✓		
IDF ⁴³	✓				
INDC ³⁹					
MOH KOAS ⁴⁰					
MOH Malaysia ³⁶					
MOH Singapoure ³⁷	✓				
NICE ^{31,32}	✓				
PCD ³⁵					
RACGP ²⁹		✓	✓		
SIGN ¹³	✓	✓	✓	✓	
SMEDIAN ⁴¹					
SSMG ³⁴					
UFD ³⁸	✓				
UMHS ²⁵					
Moyenne	36%	20%	12%	12%	0%

ARA : Augmentation du Risque Absolu, BA = bénéfice absolu, des Risques, NNN : Nombre Nécessaire pour Nuire, NST : Nombre de Sujets à Traiter, RAR : Réduction Absolue

IV. Discussion

1. Fiabilité des RBP

a) Qualité des 6 domaines d'évaluation

La qualité des 6 domaines d'évaluation était très variable entre les RBP. Il existait également une variabilité importante de qualité entre les domaines d'évaluation au sein des RBP elles-mêmes. Le domaine de clarté et présentation était globalement bien développé suggérant que cette composante de l'élaboration des RBP semblait être soit plus facile à atteindre, soit jugée plus utile par les auteurs des RBP. Au contraire, le domaine d'indépendance éditoriale était peu développé dans la majorité des RBP (score moyen : 33%) créant un risque de biais important liés aux conflits d'intérêts et au choix des organisations de financement. Le domaine d'applicabilité présentait de nombreuses lacunes notamment pour l'évaluation de l'impact économique des recommandations et le développement des outils permettant leurs applications. La majorité des RBP n'ont pas été recommandées ou bien ont été recommandées avec modifications dues à des faiblesses trop importantes concernant le domaine de rigueur d'élaboration, elles présentaient notamment un manque de précision concernant la force des recommandations et des niveaux de preuves.

D'autres études ont évalué la qualité des RBP sur le traitement du diabète de type 2. Holmer et al.⁴⁵ ont évalué la qualité de 24 RBP, publiées avant juin 2012, traitant du contrôle glycémique dans la population diabétique de type 2 en utilisant la grille AGREE II. La répartition des scores des 6 domaines était similaire à notre étude: les scores des domaines des champs et objectifs et de la clarté et de la présentation étaient les plus élevés, le score du domaine d'indépendance éditoriale était le plus faible et le score du domaine de rigueur d'élaboration était comme dans notre étude inférieur à 50% (Tableau IX). En revanche, le pourcentage de RBP recommandées était bien plus important que dans notre étude (54 % contre 24 %) alors que seules 7 RBP sur 24 incluaient ou faisaient référence à une revue systématique de la littérature qui de plus était de qualité variable. Cette différence observée suggère la subjectivité et la difficulté à établir un lien entre les scores des différents domaines et le caractère recommandable ou non des RBP.

Tableau IX. Comparaison de la qualité des RBP avec les études de Holmer et al.⁴⁵, Bennet et al.⁴⁶ et Stone et al.⁴⁷

Etudes	Champs et objectifs	Participation des groupes concernés	Rigueur d'élaboration de la RBP	Clarté et présentation	Applicabilité	Indépendance éditoriale	RBP recommandées	RBP recommandées avec modifications	RBP non recommandées
Notre étude	51%	45%	41%	64%	45%	35%	24%	16%	60%
Holmer et al.⁴⁵	64%	52%	48%	81%	43%	26%	54%	33%	13%
Bennet et al.⁴⁶	-	-	44%	-	-	62%	-	-	-
Stone et al.⁴⁷	81%	49%	67%	85%	51%	54%	37.5%	62.5%	0%

Bennet et al.⁴⁶ ont évalué avec la grille AGREE les domaines de rigueur d'élaboration et d'indépendance éditoriale de 11 RBP sur les antidiabétiques oraux, publiées entre 2007 et 2011. Hormis un score d'indépendance éditoriale élevé, les résultats étaient similaires à ceux de notre étude avec respectivement un score de 44% contre 41% pour la qualité du domaine de rigueur d'élaboration (Tableau IX), une note de 1.9 sur 4 contre 3.0 sur 7 pour la qualité de la méthode, et un pourcentage de 55% contre 52% pour les RBP qui graduaient la force des recommandations. Bennet et al. ont mis en évidence que les RBP qui avaient obtenu les plus hauts scores de qualité dans les domaines de rigueur d'élaboration et d'indépendance éditoriale contenaient plus de recommandations basées sur des preuves. Il faut noter que l'ancienne grille AGREE ne comptait que 7 éléments pour le domaine de la rigueur d'élaboration de la RBP au lieu des 8 éléments de la grille AGREE II avec l'introduction du nouvel élément « les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies ». De plus, le système de notation de l'ancienne grille AGREE était basé sur une échelle de 1 à 4.

En 2009, Stone et al.⁴⁷ ont évalué la qualité de RBP pour la prise en charge du diabète de type 2 de 8 pays européens avec l'ancienne grille AGREE. Leurs résultats ont retrouvé une grande variabilité de qualité entre les RBP. Comme dans notre étude, les domaines de champs et objectifs et de clarté et de présentation avaient obtenu les scores les plus élevés. Par contre, le domaine de rigueur d'élaboration était de 67%, soit nettement plus élevé que les résultats obtenus dans les études de Holmer et al.⁴⁵, de Bennet et al.⁴⁶ et dans notre étude. Cette différence peut s'expliquer en partie par le fait que dans l'étude de Stone les RBP ont été sélectionnées sans effectuer de revue systématique de la littérature. Les représentants de chaque pays participant devaient sélectionner la RBP la plus appropriée, ce qui a pu être à l'origine d'un biais de sélection en faveur de RBP de meilleure qualité que dans les cohortes des autres études. Par ailleurs, 37.5% des RBP ont été recommandées sans modifications, résultat intermédiaire entre notre étude (24%) et celle de Holmer et al.⁴⁵ (54%). Toutes les autres RBP ont été recommandées avec modifications, aucune RBP n'a été jugée non recommandable. Cela pourrait s'expliquer une fois de plus par un biais de sélection.

b) Méthode de recherche et revue systématique

Dans son rapport de 2011, l'IOM a établi une liste de 8 standards pour l'élaboration de RBP fiables³. Ces critères, qui rejoignent les domaines et les éléments de la grille AGREE II, sont : une revue systématique des preuves existantes, un développement par un panel d'experts multidisciplinaires et par des représentants de patients, un processus de développement et de financement transparent, une gestion des conflits d'intérêts, une explication sur la graduation des niveaux de preuves et des forces des recommandations, la clarté des recommandations, une revue externe et une mise à jour.

Les résultats de notre étude témoignent que les 8 critères de l'IOM, considérés comme un gold standard, sont encore loin d'être atteints avec des faiblesses particulièrement importantes pour les domaines d'indépendance éditoriale et de rigueur d'élaboration. La qualité des méthodes était très médiocre : à peine le quart des RBP précisaient à la fois la période de recherche, les sources et les mots clés utilisés. Seulement 52% déclaraient avoir effectué une revue systématique ou avoir recherché des méta-analyses, résultat supérieur à l'étude de Holmer et al.⁴⁵ dans laquelle 29% des RBP avaient effectué une revue systématique.

Or l'IOM a souligné que l'un des critères de gage de la fiabilité d'une RBP était l'existence d'une méthode de recherche détaillée et transparente qui devait inclure une revue systématique de la littérature. Cela implique de suivre une méthodologie systématique et rigoureuse qui peut être simplifiée en 3 étapes : recherche bibliographique exhaustive de toutes les études répondant à une question précise et conformes aux critères de sélection préétablis, évaluation critique de la qualité méthodologique des études retenues et synthèse des résultats obtenus^{48,49}. La stratégie de recherche bibliographique doit être intégrée dans la publication finale des RBP, en précisant notamment les mots-clés utilisés, les sources, la période de recherche ainsi que les critères de sélection des études et les résultats obtenus⁴⁹.

Une étude de 2002 a montré que la majorité des RBP ne mentionnant pas de revue systématique échouaient à citer l'ensemble des ECR pertinents pour les questions posées⁵⁰. La fiabilité d'une RBP ne présentant pas de méthode de recherche est donc d'emblée questionnable, et doit faire baisser le score global de qualité de la RBP.

c) Niveau de preuves et forces des recommandations

Notre étude a montré que de nombreuses RBP ne graduaient pas les niveaux de preuve et la force des recommandations comme le recommande pourtant l'IOM pour élaborer des RBP fiables. Plusieurs RBP présentant ces lacunes ont déjà été critiquées par le passé. Les recommandations de 2009 de l'ADA/EASD⁵¹ et de l'AAACE/ACE⁵² sur les algorithmes de traitement ont été appelées à être considérées comme des déclarations de consensus d'experts plutôt que comme de véritables RBP car elles manquaient de compliance avec les principes clés de développement des RBP : absence de graduation du niveau de preuves (bien que les preuves étaient prises en considération pour produire les algorithmes), conflits d'intérêts très fréquents et revue externe peu claire^{17,53,54}.

Si la RBP de l'AAACE/ACE²¹ de 2015 précise bien le niveau de preuve et le grade de ses recommandations, le document supplémentaire de 2016²² sur l'algorithme de traitement ne précise ni l'un ni l'autre. De même, la mise à jour de la RBP de l'ADA/ESAD¹⁵ ne grade toujours pas ni ses niveaux de preuves, ni la force de ses recommandations.

La RBP du NICE³¹ possède un système de graduation du niveau de preuve, mais ne présente pas d'échelle ordinale pour grader la force de ses recommandations. Le NICE explique refléter la force des recommandations selon la formulation utilisée « The intervention must/should/could be used », mais ce vocabulaire n'est pas employé pour la formulation des recommandations finales. La RBP de l'ADA² présente dans un tableau un unique système de graduation lettré intitulé « ADA evidence-grading system » avec des niveaux de preuve notés A, B, C ou E. Cependant, l'explication de ce tableau dans le corps de la RBP est confuse, le système lettré faisant référence tantôt aux niveaux de preuve (« recommendations supported by A- or B-level evidence ») tantôt à la force des recommandations (« ADA recommendations are assigned ratings of A, B, or C, depending on the quality of evidence »).

La graduation des niveaux de preuves et de la force des recommandations est donc encore loin d'être systématique, même au sein des RBP provenant de grandes organisations.

Pourtant, connaître le niveau de preuves et la force des recommandations fournit des renseignements indispensables aux utilisateurs de RBP, leur permettant de se faire leur propre opinion : la qualité des preuves reflète le niveau de confiance que l'on peut avoir de l'effet estimé pour soutenir les recommandations tandis que la force d'une recommandation reflète le niveau de confiance que l'on peut avoir que les bénéfices d'une intervention l'emportent sur les effets indésirables^{55,56}.

Par ailleurs, les utilisateurs doivent être attentifs au fait que les RBP dites « basées sur les preuves » ne signifient pas que les recommandations sont basées exclusivement sur des hauts niveaux de preuves, comme ils pourraient à tort le penser, mais qu'elles sont basées sur les meilleures preuves disponibles, même si celles-ci ne sont pas de haute qualité. La plupart des RBP prennent en considération uniquement la nature des études et leur validité interne pour juger de leur niveau de preuve, mais ces deux critères apparaissent insuffisants⁵⁷. En effet, une étude a montré que sur 338 recommandations sur la prise en charge du risque cardio-vasculaires provenant de 9 RBP, les deux-tiers étaient basées sur des preuves provenant d'ECR avec une bonne validité interne mais la moitié seulement de ces preuves ont été jugées de haute qualité⁵⁷. Les preuves étaient le plus souvent dévaluées à cause de réserves sur l'applicabilité des ECR à la population spécifiée dans les recommandations ou à cause de problème de pertinence clinique parce que les ECR utilisaient des critères d'évaluation biologiques au lieu de critères cliniques centrés sur le patient⁵⁷.

Il apparaît donc indispensable que les RBP fournissent à leurs utilisateurs un système transparent de graduation des niveaux de preuves sous-tendant les recommandations en utilisant des échelles qui prennent en considération la validité interne mais aussi externe des études, tel que le système GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), afin de permettre aux praticiens d'appliquer les recommandations de manière appropriée aux particularités individuelles de leurs patients.

Le système GRADE est actuellement largement utilisé. Il a été conçu dans l'optique d'uniformiser la graduation de la qualité des données scientifiques et des recommandations⁵⁴. Il existe en effet de multiples systèmes de graduation des preuves et des recommandations, utilisant des chiffres, des lettres ou des symboles dont la signification peut parfois être différente et source de confusion^{54,56}. Cette diversité de système de graduation a été retrouvée dans notre étude.

Le système GRADE détermine la qualité des données scientifiques en partant du type d'étude, qu'il distingue en deux catégories : les ECR qui fournissent généralement des données scientifiques de qualité élevée et les études observationnelles qui fournissent généralement des données scientifiques de qualité faible. Par ailleurs, les ECR sont généralement considérés comme les plus appropriés pour faire des recommandations sur les interventions thérapeutiques⁵⁰.

Dans le système GRADE, cinq facteurs sont ensuite à considérer car ils peuvent diminuer la qualité des données scientifiques et donc diminuer le niveau de preuve: risques de

biais liés par exemple aux limites des études (manque d'insu, nombreux sujets perdus de vue, absence d'analyse des résultats en intention de traiter, publication sélective des résultats etc), inconsistance des résultats, données probantes indirectes, imprécision des données et biais de publication⁵⁵. Cela explique que l'UKPDS 33-34 qui est un ECR et qui peut donc être considéré au départ comme une étude de haut niveau de preuve, ait vu sa qualité diminuée de par les nombreux biais et limites qu'elle présentait.

d) Citations des méta-analyses

Les résultats de notre étude ont pourtant montré que la majorité des RBP citaient l'UKPDS 33 et 34 de faible niveau de preuve, alors qu'une minorité citaient les 3 méta-analyses de haut niveau de preuve. De plus, toutes les RBP recommandaient la metformine comme traitement de première intention pour le diabète de type 2.

Par ailleurs, notre étude a mis en lumière un fait étonnant : seulement 31% des RBP qui ont déclaré avoir effectué une revue systématique et/ou avoir recherché des méta-analyses d'ECR, ont cité au moins une des 3 méta-analyses pourtant publiées dans des journaux à haut impact factor (BMJ et Plos Med). De plus, il n'y avait pas de différence majeure entre le nombre de RBP qui citaient au moins une des 3 méta-analyses en ayant déclaré avoir effectué une revue systématique et/ou recherché des méta-analyses d'ECR (31%) et celles qui citaient une des 3 méta-analyses sans avoir précisé leur période de recherche, leurs sources et leurs mots clés (27%). Une question se pose alors : s'agit-il d'oubli volontaire ou involontaire de la part de ces RBP ?

Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées :

Tout d'abord, la qualité d'une revue systématique dépend des méthodes utilisées pour diminuer les erreurs et les biais⁵⁸. Parmi ces méthodes, la description des critères de sélection des études doit être clairement explicitée afin de favoriser une recherche bibliographique efficace et reproductible. Notre étude a montré que la description de ces critères de sélection était encore insuffisante, en effet le score de l'item 8 de la grille AGREE II est inférieur à la moyenne (Tableau III). L'utilisation des critères PICO (Patient ou problème, Intervention, Comparateur, Outcome/critère de jugement) a été recommandée pour décrire ces critères de sélection de manière systématique⁴⁸. Cependant, force est de constater que même la RBP du NICE³¹ qui a utilisé les critères PICO ne cite qu'une des 3 méta-analyses.

Il faut également souligner le manque de clarté et de rigueur de certaines RBP concernant la définition des périodes de recherche. Par exemple, la première page de la RBP du SIGN¹³ précise que la publication date de mars 2010 avec une mise à jour faite en septembre 2013, or la période de recherche n'a pas été mise à jour et indique toujours de 2003 à 2009 alors que l'on trouve dans les références des études publiées en 2012. Autre exemple, la RBP de l'UMHS²⁵ indique avoir effectué ses recherches du premier janvier 2003 jusqu'à « présent », or ce terme est trop flou sachant que plusieurs mises à jour sont mentionnées sur la page de couverture : septembre 2012, mai 2014 et septembre 2015. Le texte laisse à penser que la revue de la littérature a été effectuée en 2010, mais les références présentent des études de 2014. Les RBP indiquant une date de début de recherche sans en préciser la fin ou inversement portent également à confusion, c'est le cas de la RBP du CDA²⁶ qui indique seulement la date de début de recherche (2008).

Une autre piste est la question de l'influence des conflits d'intérêts. Cet élément reste cependant difficile à évaluer étant donné le manque d'informations fournies par les RBP. En effet, 28% des RBP n'ont pas du tout abordé le sujet (Annexe 4). Pour les RBP restantes, la majorité ne fournissait pas d'informations concernant le type d'intérêts divergents pris en compte, les méthodes utilisées pour les faire ressortir, ainsi que leurs influences dans l'élaboration des RBP. Par exemple, la RBP du SMEDIAN⁴¹ stipulait uniquement que ses auteurs déclaraient ne pas avoir de conflits d'intérêts, sans aucune information supplémentaire. Autre exemple, les RBP de l'IDF^{42,43} mentionnaient qu'une déclaration des conflits d'intérêts avait été faite, sans fournir les données obtenues.

Pourtant, la transparence sur la gestion des conflits d'intérêts est indispensable pour juger de la qualité des RBP et évaluer le risque de biais, liés notamment aux conflits financiers³. Norris et al. ont montré que sur 13 RBP sur le traitement du diabète de type 2, 44.2% des auteurs présentaient des conflits d'intérêts financiers, et 30% présentaient des intérêts financiers liés directement aux industries pharmaceutiques produisant les médicaments recommandés dans les RBP⁵⁹. Ils ont également montré que 56% des industries pharmaceutiques produisant des médicaments recommandés dans les RBP sur le traitement du diabète de type 2 avaient un ou plusieurs auteurs présentant un conflit d'intérêt financier avec leur compagnie⁵⁹. A noter que sur leur cohorte de 13 RBP, celle de l'ADA de 2012⁶⁰ présentait la plus haute prévalence de conflits d'intérêts financiers. Des études ont montré que 84% des praticiens étaient inquiets de l'influence de l'industrie pharmaceutiques sur les RBP⁶¹. Des experts ont recommandé que ce soient des méthodologistes sans conflits d'intérêts

importants qui mènent le processus de développement et portent la responsabilité primaire de l'élaboration des RBP⁵³.

Enfin, on peut s'interroger sur l'influence des RBP provenant d'organisations respectées sur l'élaboration des recommandations d'organisations moins connues. Quatre RBP expliquaient clairement dans leur méthode se baser au moins en partie sur les recommandations d'autres RBP^{25,29,37,41}. La RBP du Smedian⁴¹ est explicite : « Les principales sources d'information utilisées (...) ont été les publications récentes des nouvelles recommandations de l'ADA, de l'IDF, du consensus d'experts européens de l'EASD » en supplément de la recherche de conférences de consensus, essais cliniques, méta-analyses etc. La RBP australienne du RACGP²⁹ indique avoir été conçue pour fournir des recommandations basées sur les preuves, tout en ajoutant adopter les recommandations les plus récentes provenant d'organisations telles que l'ADA et le SIGN. Pour élaborer leurs recommandations, 3 RBP^{34,35,38} ont utilisé au moins en partie la méthode ADAPTE qui consiste à développer des RBP à partir de RBP déjà existantes⁶². Par exemple, la RBP du SSMG³⁴ s'est basée notamment sur les RBP de l'ADA, NICE et SIGN. La RBP de l'ADA² sert donc souvent de source d'information pour l'élaboration d'autres RBP, or elle ne cite aucunes des 3 méta-analyses et recommande la metformine comme traitement de première intention. On peut donc se demander si il n'y a pas de lien avec le fait que les RBP faisant référence à l'ADA² ne citent pas elles non plus les méta-analyses et recommande la metformine en première intention, créant ainsi un biais méthodologique.

En 2002, Burgers et al. ont comparé les références citées par les RBP sur la prise en charge du diabète de type 2 de 13 pays⁶³. Les résultats ont montré que peu de RBP avaient effectué une revue systématique de la littérature et que les références liées aux recommandations et donc supposées les justifier ne se recoupaient que très peu entre les diverses RBP : seulement 18% des références concernant le traitement et le risque cardiovasculaire étaient partagées avec au moins une autre RBP, et seulement 1% des études étaient citées par au moins 6 RBP. Par ailleurs, seulement 2% des références citées étaient des méta-analyses, 3 des 12 références les plus citées étaient des publications de l'UKPDS, et 92% des RBP citaient une proportion significativement plus élevée de références provenant de leur propre pays. Étonnamment, il n'y avait globalement que peu de différences dans les recommandations entre les RBP, ce que les auteurs ont expliqué en partie par l'influence probable d'organisations phares telle que l'ADA.

e) Risques et bénéfices absolus des thérapeutiques

Notre étude a montré que la large majorité des RBP ne faisait aucune mention des risques et bénéfices absolus des thérapeutiques du diabète (Tableau VIII). De plus, dans 38% des cas, les rares RBP qui y faisaient allusion ne fournissaient pas de données chiffrées (Annexe 5).

Concernant l'augmentation absolue des risques sous metformine, seule la RBP du SIGN¹³ mentionnait, et ce de manière chiffrée, une augmentation du risque absolu de diarrhées de 6,8%, et d'hypoglycémie de 2,9% (Annexe 5). La deuxième information fournie par la RBP du SIGN¹³ au sujet d'une augmentation absolue des risques concernait la rosiglitazone (augmentation de risque absolu d'insuffisance cardiaque) (Annexe 5). La RBP du RACGP²⁹ indiquait que les risques et les bénéfices absolus des médicaments antidiabétiques n'étaient pas encore connus dans certaines populations de patients, notamment lorsqu'il existait des comorbidités (Annexe 5). Aucune autre RBP ne donnait d'indication sur l'augmentation absolue des risques des médicaments antidiabétiques.

Une seule information a été trouvée au sujet de la RAR sous metformine. Il s'agissait de la RBP de Group Health²³ qui précisait une RAR de diabète de 6%. Pour les autres antidiabétiques oraux, la RBP du MOH Singapour³⁷ indiquait une RAR de diabète de 9% sous acarbose, et la RBP du SIGN¹³ indiquait une réduction des syndromes coronariens aigus (SCA) sous Thiazolidinediones chez les patients aux antécédents de SCA (NST=51), ainsi qu'une réduction des AVC sous pioglitazone chez les patients aux antécédents d'AVC (NST=21) (Annexe 5).

Concernant la stratégie de contrôle glycémique intensive, plusieurs RBP précisaient une RAR de complications microvasculaires mais sans fournir de données chiffrées^{2,26,37,38}. Seules 3 RBP donnaient des valeurs chiffrées: le SIGN¹³ (RAR de microalbuminurie de 2,5% et RAR de complications microvasculaires de 1.5%), le Group Health²³ (réduction du risque de rétinopathie : NST=29, et réduction de traitement par laser : NST=71), et le CDA²⁶ (RAR d'événements cardiovasculaires majeurs de 20% avec une stratégie intensive de valeurs cibles de TA, de cholestérol et de glycémies) (Annexe 5).

Ces résultats montrent que les informations fournies par les RBP sur les bénéfices et risques absolus des thérapeutiques du diabète sont très insuffisantes. Pourtant, l'accès à ces

données présenterait de nombreux avantages. Tout d'abord, cela permettrait aux médecins d'avoir une vision plus juste de l'importance des risques et des bénéfices des traitements. L'enjeu serait donc de permettre aux médecins et aux patients de mieux évaluer la balance bénéfices/risques des thérapeutiques et de prendre le recul nécessaire face aux recommandations afin de prendre des décisions éclairées pour la prise en charge thérapeutique.

Des études ont en effet montré que les praticiens avaient tendance à largement surestimer les bénéfices des traitements¹⁸. Mühlhauser a montré que la manière de présenter les résultats des études influençait l'interprétation des praticiens sur l'efficacité des interventions⁶⁴. Par exemple, la différence d'HbA1C de 0.9% sur 10 ans entre une thérapie intensive et conventionnelle dans l'UKPDS 33 était jugée importante par 75% du panel d'experts, et 16% pensaient que cela devait engendrer une réduction des complications d'au moins 55%, alors que quand les résultats étaient présentés sous forme de risque absolu de complications (41% vs 46%) seul 9% des experts considéraient cet effet comme très important⁶⁴.

Plusieurs auteurs se sont intéressés à la meilleure manière de présenter les données afin de permettre des choix éclairés. Mc Carney et al. recommandent des résumés des preuves sous formes de représentations visuelles des bénéfices et des risques ou des NST et NNN¹⁹. Yudkin et al. recommandent la présentation de l'estimation des bénéfices dans une variété de formats : RAR, NST, et gain en espérance de vie en bonne santé¹⁸. Mühlhauser et al. ont montré différentes manières de présenter les résultats de l'UKPDS sur les effets d'une thérapie intensive vs conventionnelle sur le critère de jugement « toutes complications liées au diabète » : les données pouvaient être présentées soit en terme de différence de risques (DR=-5%), de réduction de risque relatif (RRR=-11%) ou de NST (20 sur 10 ans avec 95% IC)⁶⁵. Des estimations sur les effets indésirables (hypoglycémie, prise de poids) et les bénéfices en termes de qualité de vie (réduction des hospitalisations) devraient également être fournies⁶⁵.

Par ailleurs, les médecins pourraient partager les informations sur les bénéfices et risques absolus des thérapeutiques avec les patients qui le souhaitent dans l'optique d'une décision médicale partagée (DMP). La HAS a défini le concept de DMP comme un processus au cours duquel le professionnel de santé et le patient partagent de manière bilatérale une information médicale, notamment les éléments de preuves scientifiques, afin que le patient puisse envisager de manière éclairée les différentes options possibles concernant sa santé et

exprimer ses préférences⁶⁶. La prise de décision est ensuite acceptée d'un commun accord après délibération entre le patient et le professionnel de santé.

La DMP découle donc directement du concept d'EBM puisque son objectif est de proposer les soins les plus appropriés en prenant en compte les données actuelles de la recherche clinique, l'expérience du praticien et les préférences du patient⁶⁶. Traditionnellement, l'éducation des patients à travers le système de santé avait pour but d'améliorer leur compliance aux objectifs thérapeutiques définis par les médecins, mais ils étaient exclus du processus de décision médicale⁶⁷. L'évolution de la société avec la remise en cause du modèle paternaliste et la réflexion éthique sur le respect et les droits des patients a conduit à l'élaboration de la loi du 4 mars 2002 sur le droit des patients à une décision partagée : « Toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé » (Article. L. 1111-4 du Code de la santé publique).

La DMP est particulièrement propice aux situations de santé pour lesquelles il n'existe pas de solution « unique » du fait d'incertitudes scientifiques et lorsque la qualité de vie des patients pourrait être améliorée par la prise en compte de leurs préférences liées aux caractéristiques de chaque option thérapeutique (bénéfices et effets indésirables)⁶⁶. Le DT2 apparaît comme un terrain propice à la DMP par plusieurs aspects : il s'agit d'une maladie chronique ayant un impact direct et durable sur la qualité de vie des patients de par les complications qu'il engendre et de par les contraintes d'un traitement à vie dont les effets indésirables peuvent nuire à l'observance thérapeutique⁶⁵. De plus, les patients ont le droit d'être au courant des incertitudes scientifiques concernant les recommandations des objectifs glycémiques et des traitements antidiabétiques liés au manque d'études et de preuves afin d'évaluer les risques et les efforts qu'ils sont prêts à prendre^{65,68}.

Pour que les patients puissent exprimer leurs préférences de manière éclairée il est nécessaire de leur communiquer des données scientifiques basées sur des preuves concernant notamment les bénéfices et les effets indésirables des différentes options thérapeutiques. Le désir des patients d'être impliqués dans les décisions médicales qui les concernent est de plus en plus présent⁶⁶. Une enquête française a montré que 93% des patients préféraient un médecin qui leur explique clairement la situation et les options possibles, et les associe à la décision⁶⁶. Pourtant, la croyance de l'effet bénéfique d'un contrôle intensif de la glycémie et des autres facteurs de risques cardio-vasculaires est tellement forte que le système de santé a

toujours eu tendance à convaincre les patients d'adopter des recommandations spécifiques en imposant des directives, plutôt que de faire de la DMP⁶⁵.

Devant la masse de recommandations basées sur des faibles niveaux de preuves, la DMP apparaît comme un élément de réponse aux situations d'incertitudes scientifiques en permettant aux patients d'effectuer leur choix selon l'importance personnelle accordée aux caractéristiques de chaque option⁶⁶.

De plus, plusieurs auteurs ont pointé du doigt le fait que les RBP ne permettaient pas de prendre des décisions personnalisées pour chaque patient qui soient basées sur des preuves¹⁹. En effet, les essais cliniques excluent le plus souvent les personnes fragiles ou ayant des comorbidités, il est donc difficile de personnaliser les recommandations des RBP, même pour ceux compétents en EBM¹⁹. Or l'adhérence stricte aux recommandations peut ne pas être bénéfique individuellement¹⁸. La DMP permettrait une démarche individualisée de soins, tout en prenant en compte la variabilité des préférences et des valeurs des patients face aux situations d'incertitude en médecine⁶⁹. L'enjeu est d'améliorer la qualité et la sécurité des soins, notamment la réduction des événements indésirables, et d'améliorer l'observance des traitements⁶⁶.

Pour prendre des décisions éclairées, les patients et les praticiens doivent peser les bénéfices et les inconvénients des différentes options thérapeutiques dont celle de ne pas traiter, en s'adaptant au contexte de santé individuel^{53, 65}. Ils seront influencés par la meilleure estimation des bénéfices et des risques attendus, mais aussi par leur confiance dans ces estimations⁷⁰.

f) Synthèse

Notre étude a montré que la qualité générale des RBP sur le DT2 était médiocre, avec une moyenne de 3,5 sur 7 obtenue avec la grille AGREE II. Sur les 25 RBP incluses, la majorité ont été jugées non recommandables (60%) ou recommandables avec modifications (16%) à cause notamment de faiblesses trop importantes du domaine de rigueur d'élaboration. En effet, la plupart des RBP ne précisaient pas leurs sources, période et mots clés pour la méthode de recherche (76%) et n'indiquaient pas le niveau des preuves (67%) et la force des recommandations (67%). La fiabilité de ces RBP est donc mauvaise selon les critères de l'IOM³.

Seule une minorité des RBP a cité les méta-analyses de Boussageon et al. de 2011⁹ et 2012¹¹ et d'Hemmingsen et al.¹⁰ (respectivement 8%,16%,8%). Pourtant, ce sont des méta-analyses d'intérêt : les deux méta-analyses sur le contrôle intensif de la glycémie^{9,10} sont en effet les seules ayant évalué l'effet du contrôle glycémique sur les complications microvasculaires. De plus, ces méta-analyses ont été publiées dans des revues à haut Impact Factor (en 2016 : IF > 19 pour le BMJ et IF > 13 pour le Plos Medecine).

Par ailleurs, parmi les RBP ayant déclaré avoir effectué une revue systématique et/ou avoir recherché des méta-analyses d'ECR, seules 31% ont cité au moins une des 3 méta-analyses, ce qui remet une fois de plus en question la qualité des méthodes de recherche. Le principe de l'EBM est donc encore loin d'être respecté dans les RBP sur le traitement du DT2. De plus, il faut souligner que la RBP de l'ADA/EASD^{14,15}, probablement la plus influente dans le monde, est de mauvaise qualité selon les critères de la grille AGREE II et ne cite aucune des 3 méta-analyses.

Malgré le manque de preuves scientifiques^{7,8} et la remise en cause des résultats de l'UKPDS 33-34^{9,10,11}, les RBP continuent de prôner les bénéfices de la stratégie de contrôle glycémique intensif et de la metformine en traitement de première intention dans le DT2. Rodríguez-Gutiérrez et Montori ont mis en évidence une discordance entre les preuves scientifiques existantes sur l'effet d'un contrôle glycémique strict pour réduire les complications micro et macrovasculaires dans le DT2 et la vision de ces preuves publiées dans les revues médicales et les RBP de ces 10 dernières années⁷¹. En effet, bien que les preuves trouvées dans la littérature n'aient pas mis en évidence d'impact significatif du contrôle glycémique strict sur le risque de dialyse, de transplantation rénale, de décès de cause

rénale, de cécité et de neuropathie, la majorité des RBP et des articles approuvaient explicitement son effet bénéfique sur la prévention des complications microvasculaires⁷¹. De plus, les preuves trouvées dans la littérature n'avaient pas montré de bénéfices significatifs sur la mortalité toutes causes confondues, la mortalité cardiovasculaire et les AVC. Pourtant, avant l'étude ACCORD⁷² de 2008, la majorité des publications déclaraient qu'un contrôle glycémique strict était bénéfique pour la prévention des complications macrovasculaires⁷¹. Après l'incertitude soulevée par les résultats de l'étude ACCORD⁷² qui a mis en évidence une augmentation significative du risque de mortalité cardiovasculaire et toutes causes confondues avec un contrôle glycémique strict, le pourcentage de publications qui approuvaient l'effet bénéfique d'un contrôle glycémique strict sur les complications macrovasculaires a tout de même baissé mais n'était pas négligeable (21%)⁷¹. Pour les auteurs, l'utilisation de critères de jugement composites et de substitution dans les essais cliniques sur le diabète (tels que la microalbuminurie et la photocoagulation rétinienne) a pu contribuer à embrouiller leur interprétation et être à l'origine du consensus sur les bénéfices d'un contrôle glycémique strict. Par exemple, l'étude UKPDS 33 avait conclu à une réduction significative du risque de complications liées au diabète avec un contrôle glycémique strict, alors que 85% de cet effet était dû à un seul élément : la photocoagulation rétinienne, avec pratiquement aucun effet sur les composants jugés de plus grande importance pour les patients tels que la mortalité, les AVC, les amputations, la cécité ou la dialyse. Autre exemple, l'étude ADVANCE⁷³ a montré une réduction relative de 14% du risque de complications microvasculaires, alors que l'effet était principalement dû à la réduction du risque de micro et macroalbuminurie. Pour les auteurs, le consensus en faveur de l'effet bénéfique d'un contrôle glycémique strict pour la prévention des complications micro et macrovasculaires ne tient pas face aux preuves accumulées cette dernière décennie. Ce consensus repose uniquement sur les preuves de bénéfices sur des critères de substitution tels que la microalbuminurie et la photocoagulation rétinienne, et non pas sur le risque de complications jugées importantes pour les patients.

Pour finir, la majorité des RBP de notre étude ne mentionnait pas les bénéfices et les risques absolus des thérapeutiques. Pourtant, ces informations sont indispensables pour prendre des décisions éclairées et partagées sur la meilleure stratégie de prise en charge pour un patient donné. Les RBP qui ne fournissent pas ces données sont donc moins utiles pour le praticien et le patient.

2. Dangers et conséquences des RBP

L'objectif des RBP est d'améliorer les prises de décisions des praticiens et des patients ainsi que la qualité des soins. Cet objectif ne peut être atteint que si les RBP sont développées de manière rigoureuse et transparente en combinant les preuves scientifiques, l'expérience clinique et les préférences des patients, trépied de l'EBM³.

Fournir des RBP fiables est primordiale au vue des larges et lourdes répercussions qu'elles peuvent entraîner. En effet, elles peuvent notamment servir de référentiel (« standard of care ») dans les hôpitaux, les universités et autres institutions ou encore être utilisées comme source de référence par des experts pour juger des cas de mauvaises pratiques⁶¹. Elles peuvent également servir à définir des objectifs pour mesurer la performance des praticiens avec des récompenses financières à la clé, comme via le système de Rémunération sur Objectif de Santé Publique (ROSP) lancé en 2012 en France⁶⁷.

Dans le cas du diabète de type 2, le consensus en faveur de l'effet bénéfique d'un contrôle glycémique strict pour la prévention des complications diabétiques a conduit à une politique de prise en charge des patients focalisée sur le contrôle glycémique⁷¹. Une des conséquences est l'évaluation et la comparaison de l'efficacité des médicaments antidiabétiques en se basant uniquement sur leur effet antiglycémiant, sans s'intéresser à leur capacité de réduction du risque de complications⁷¹. En prendre conscience inciterait la recherche à découvrir de nouvelles approches thérapeutiques pour prévenir les complications du diabète.

Nos résultats ont montré que l'idéal de l'EBM est encore loin d'être atteint. Pourtant, ne pas payer suffisamment d'attention à la qualité des preuves scientifiques risque de mener à des recommandations inappropriées, qui conduiraient les praticiens à agir au détriment de leurs patients. Les utilisateurs de RBP doivent donc se montrer vigilants et devraient idéalement s'efforcer d'évaluer la fiabilité des RBP. Des études ont cependant montré que la plupart des médecins manquait de compétences nécessaires pour appliquer la méthode de l'EBM¹⁷. De plus, devant la masse croissante de connaissances, il apparaît utopique pour un individu de surveiller continuellement l'entière littérature sur le sujet, même pour les spécialistes du diabète¹⁷. Le risque est alors grand que les RBP et leurs algorithmes deviennent des prescriptions inflexibles auxquelles les praticiens, notamment les moins expérimentés, adhèrent de façon rigide sans se référer au contexte clinique individuel⁵⁴.

Les praticiens peuvent également être confrontés à un dilemme éthique face à des RBP qu'ils jugent biaisées : soit ils peuvent suivre les recommandations même s'ils suspectent un effet nuisible, soit ils peuvent les ignorer pour faire ce qu'ils pensent le mieux pour leur patient mais au risque d'être poursuivis pour faute professionnelle et de mettre potentiellement leur carrière en jeu⁶¹. Des études ont ainsi montré que même lorsque des praticiens croient qu'une RBP peut être néfaste et compromise par des biais, un bon nombre les suit quand même⁶¹. De plus, même si les praticiens sont septiques au sujet d'une recommandation, ils se sentent d'autant plus obligés de la suivre quand celle-ci provient d'organisations respectées⁶¹.

3. Les limites de l'étude :

L'évaluation de la qualité des RBP avec la grille AGREE II présente néanmoins plusieurs limites. Tout d'abord, l'importance relative des 6 domaines d'évaluation n'est pas prise en compte. Cela peut fausser l'évaluation de la qualité générale des RBP, bien que le manuel d'utilisateur de la grille AGREE II précise que « les 6 domaines d'évaluation sont indépendants et ne devraient pas être regroupés en un score global de qualité »²⁰. Pour apprécier la qualité générale d'une RBP, certains domaines devraient peser plus lourds que d'autres. Le domaine de la rigueur d'élaboration apparaît comme la base d'une RBP de qualité : un faible score dans ce domaine suggère un risque de biais important, et ce malgré de très bons scores qui pourraient être obtenus dans les autres domaines. Nous avons donc choisi d'élaborer une échelle de notation pour la qualité générale des RBP reflétant l'importance accordée au domaine de rigueur d'élaboration. Cette échelle n'en est pas moins subjective et critiquable. Nous aurions pu par exemple faire ressortir dans notre système de notation l'importance du domaine d'indépendance éditoriale qui est également un domaine décisif pour juger de la qualité d'une RBP. En effet, une RBP qui présente des conflits d'intérêts majeurs ou qui manque de transparence à ce sujet est à risque de biais non négligeables, ce qui doit entraîner une baisse importante de la qualité générale de la RBP. On pourrait imaginer que les domaines jouant un rôle majeur dans l'appréciation de la qualité générale d'une RBP soient pondérés par des coefficients d'importance.

De plus, le manuel d'utilisateur ne fournit aucune information sur les critères à prendre en compte pour juger qu'une RBP soit recommandée, recommandée avec modifications, ou non recommandée. Cette interprétation reste donc très subjective et potentiellement source de

confusion. Par exemple, un évaluateur pourrait être tenté de recommander une RBP qui présente de très bons scores dans tous les domaines à l'exception du domaine de la rigueur d'élaboration qui pourtant est un domaine clé pour garantir une RBP de qualité. Cela est d'autant plus probable que le manuel d'utilisateur précise qu'il n'a « pas été fixé de score minimal ou de modèle de notation pour distinguer les RBP de grande ou de mauvaise qualité. Nous avons choisi de juger le caractère recommandable ou non des RBP en établissant de manière subjective des valeurs seuils pour le score de qualité générale et le domaine de rigueur d'élaboration. La grille AGREE II devrait fournir des instructions supplémentaires pour garantir une évaluation plus objective et reproductible afin d'obtenir des conclusions similaires d'un évaluateur à l'autre.

On retrouve ce problème de subjectivité dans le système de notation des éléments avec une échelle allant de 1 à 7. En effet, le manuel d'utilisateur « ne précise pas d'attentes explicites pour les sept points de l'échelle de notation ». Par ailleurs, le manuel d'utilisateur explique que le score à attribuer à un élément devrait être de 1 sur 7 en l'absence d'information pertinente ou lorsque le concept est très mal présenté. La grille ne permet donc pas de distinguer un manque d'information et une faiblesse effective de la RBP. Par exemple, on ne peut pas faire la différence entre un manque d'information sur l'indépendance éditoriale et des conflits d'intérêts avérés.

Pour contrebalancer l'évaluation parfois subjective des RBP avec la grille AGREE II, nous avons recherché des critères permettant une évaluation plus objective : description d'une méthode de recherche précisant les sources, la période et les mots-clés utilisés, mention d'une revue systématique, citation de méta-analyses, précision du niveau des preuves et de la force des recommandations et informations sur les bénéfices et risques absolus des thérapeutiques.

Cette étude présente d'autres limites. Tout d'abord, seules les RBP en langue anglaise et française ont été incluses, notre cohorte n'est donc peut-être pas représentative de la qualité de toutes les RBP sur le traitement du diabète de type 2. De plus, la revue systématique réalisée pour rechercher les RBP à inclure a été effectuée par un seul évaluateur : en l'absence de vérification par un deuxième évaluateur des RBP ont pu être oubliés. De plus, l'évaluation de la qualité des RBP avec la grille AGREE II a été effectuée par un seul évaluateur, créant un risque de biais d'interprétation. Le manuel d'utilisateur de la grille AGREE II recommande en

effet que les RBP soit revues par au moins deux lecteurs, et préférablement par quatre afin d'accroître la fiabilité de l'évaluation.

V. Conclusion :

La qualité générale des RBP était globalement faible avec un manque de rigueur concernant notamment la méthode d'élaboration : 76% des RBP ne présentaient pas de méthode de recherche systématique incluant au minimum la description des sources, de la période et des mots clés utilisés. Selon les critères de l'IOM, la fiabilité de ces RBP est donc lourdement questionnable. Par ailleurs, la majorité des RBP citaient l'UKPDS 33-34 dont le faible niveau de preuve a été démontré, et toutes recommandaient l'utilisation de la metformine en traitement de première intention, alors qu'une minorité de RBP faisaient référence à l'une des 3 méta-analyses de Boussageon et al. ou d'Hemmingsen et al., pourtant de plus haut niveau de preuve et publiées dans des journaux à haut impact factor. De plus, les informations concernant les bénéfices et risques absolus des thérapeutiques étaient quasiment inexistantes rendant les RBP non pertinentes pour la DMP. L'objectif d'une médecine fondée sur les preuves est donc encore loin d'être atteint pour le traitement du diabète de type 2 et doit encourager les utilisateurs de RBP à garder leur esprit critique.

Références :

1. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva, 2016.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2016 ; 39 (Suppl 1).
3. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E ; Institute of Medicine. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington, D.C. : The National Academies Press ; 2011.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylurea as compared with insulin in type 2 diabetes: an intensive treatment trial. Lancet 1998;352:837–853.
5. 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;352:854–865.
6. Boussageon R, Gueyffier F, Cornu C. Metformin as first line treatment for type 2 diabetes: are we sure? BMJ 2016;352:h6748.
7. Boussageon R, Boissel JP. Le « côté obscur » d'UKPDS. 1^{ère} partie : présentation critique de l'essai clinique. Médecine 2009;7:315-8.
8. Boussageon R, Boissel JP. Le « côté obscur » d'UKPDS. 2^{ème} partie : Quels sont les points faibles de l'essai clinique ? Médecine 2009;8:369-73.
9. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2011;343:d4169.
10. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. BMJ 2011;343:d6898.

11. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2012;9(4):e1001204.
12. Gunton J, Wah Cheung N, Davis T, Zoungas S, Colagiuri S. A new blood glucose management algorithm for type 2 diabetes: A position statement of the Australian Diabetes Society. *MJA* 2014;201(11):650-3. Version longue sur <https://diabetessociety.com>
13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes: A national clinical guideline. Edinburgh : Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2010, updated 2013.
14. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(6):1364-79.
15. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred 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.
16. Fox C, Golden S, Anderson C, Bray G, Burke L, De Boer I, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1777–1803.
17. Mühlhauser I. From authority recommendations to fact sheet - a future for guidelines. *Diabetologia* 2010;53:2285-8.
18. Yudkin J, Kavanagh J, McCormack J. Guidelines for treating risk factors should include tools for shared decision making. *BMJ* 2016;353:i3147.
19. McCartney M, Treadwell J, Maskrey N, Lehman R. Making evidence based medicine work for individual patients. *BMJ* 2016;353:i2452.
20. The AGREE Next Steps Research Consortium. Grille AGREE II. 2009. [en ligne]. <http://www.agreetrust.org> Consulté le 28/07/2016.

21. Handelsman Y, Bloomgarden Z, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman R, Bailey T, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – Clinical Practice Guidelines for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2015. *EndocrPract* 2015;21(Suppl 1)
22. Garber A, Abrahamson M, Barzilay J, Blonde L, Bloomgarden Z, Bush M, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive type 2 Diabetes management Algorithm – 2016 Executive Summary. *EndocrPract* 2016;22(No.1)
23. Group Health Cooperative. Type 2 Diabetes Screening and Treatment Guideline. 2015. [en ligne]. <https://www1.ghc.org/static/pdf/public/guidelines/diabetes2.pdf> Consulté le 28/07/2016.
24. Institute for clinical systems improvement. Redmon B, Caccamo D, Flavin P, Michels R, O'Connor P, Roberts J, et al. Health Care Guideline. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Adults. Updated July 2014. [en ligne]. https://www.icsi.org/_asset/3rrm36/Diabetes.pdf Consulté le 28/07/2016.
25. University of Michigan Health system. Management of Type 2 Diabetes Mellitus. University of Michigan ; 2014. [en ligne] <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/diabetes/dm.pdf> Consulté le 28/07/2016.
26. Canadian Diabetes Association. Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl5):A3-A15.
27. Canadian Diabetes Association. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes* 2016;40:93–195.
28. Guidelines and Protocols Advisory Committee, Medical Services Commission of British Columbia. Diabetes Care. 2015. Disponible sur <http://www.bcguidelines.ca/>.
29. The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia. General practice management of type 2 diabetes. Melbourne : The Royal Australian College of General Practitioners ; 2014. [en

ligne].<http://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Diabetes/2014diabetesmanagement.pdf> Consulté le 28/07/2016.

30. Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Saint-Denis La Plaine: HAS ; 2013. [en ligne]. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_argu_diabete_type_2.pdf Consulté le 28/07/2016.

31. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management Clinical Guideline. Update (NG28) Methods, evidence and recommendations. London : NICE ; 2015.

32. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline. Last updated July 2016. NICE ;2016.

33. Irish College of General Practitioners. A Practical Guide to Integrated Type 2 Diabetes Care. 2016. [en ligne] <http://www.icgp.ie/go/library/catalogue/item/B5C683DA-ECE8-2264-DD43F57101FDA2A6> Consulté le 28/07/2016.

34. Société Scientifique de Médecine Générale. Bastiaens H, Benhalima K, Cloetens H, Feyen L, Nobels F, Koeck P, et al. Diabète sucré de type 2. Recommandations de Bonne Pratique. Belgique ; 2015. [en ligne].http://www.ssmg.be/images/ssmg/files/Recommandations_de_bonne_pratique/Diabete_type_II.pdf Consulté le 28/07/2016.

35. Programme Cantonal Diabete. Recommandations de bonne pratique clinique. Suisse;2015. [en ligne].<http://recodiab.ch/RPC.php> Consulté le 28/07/2016.

36. Azmi N, Ahmad O, Azura M, Barakatun Y, Chan Siew P, Winnie S, et al. Clinical Practice Guidelines. Management of Type 2 Diabetes Mellitus (5th Edition). Ministry of Health Malaysia ; 2015. [en ligne].<http://www.acadmed.org.my/index.cfm?&menuid=67> Consulté le 28/07/2016.

37. Ministry of Health. Clinical Practice Guideline. Diabetes Mellitus. Singapore : Ministry of Health ; 2014. [en ligne].https://www.moh.gov.sg/content/dam/moh_web/HPP/Doctors/cpg_medical/current/201

4/diabetes_mellitus/cpg_Diabetes%20Mellitus%20Booklet%20-%20Jul%202014.pdfConsulté le 28/07/2016.

38. Unite For Diabetes Philippines. Philippine Practice Guidelines on the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. 2014. [en ligne].<http://endo-society.org.ph/v5/wp-content/uploads/2013/06/Diabetes-United-for-Diabetes-Phil.pdf>Consulté le 28/07/2016.

39. Mosenzon O, Pollack R, Raz I. Treatment of Type 2 Diabetes: From “Guidelines” to “Position Statements” and Back. Recommendations of the Israel National Diabetes Council. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl.2):S146–S153.

40. Yahia Alharbi M, Tayeb K, Abdulrahman Sheshah E, Ahmad Awwad M, Ba-Essa E, Ali Ghandoura N. Guidelines for Diabetes. Kingdom of Saudi Arabia Ministry of Health ; 2013 [en ligne]. http://static.moh.gov.sa/internet_layouts/MOH/Internet/Guidelines/diabetes.pdfConsulté le 28/07/2016.

41. Société Marocaine d’Endocrinologie, de diabétologie et de Nutrition. Recommandations de Bonnes Pratiques Médicales, Diabète de type 2. 2013. [en ligne].<http://www.anam.ma/upload/document/Diabetedetype2.pdf>Consulté le 28/07/2016.

42. International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes International Diabetes Federation Guideline Development Group. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104(1):1-52.

43. International Diabetes Federation. Managing older people with type 2 diabetes. Global guideline. Brussels : International Diabetes Federation ; 2013. [en ligne]. <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-older-people-T2D.pdf>Consulté le 28/07/2016.

44. Ryden L, Grant P, Anker S, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *EurHeart J* 2013;34(39):3035-87.

45. Holmer K, Ogden L, Burda B, Norris S. Quality of Clinical Practice Guidelines for Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS ONE* 2013;8(4):e58625.

46. Bennet W, Odelola O, Wilson L, Bolen S, Selvaraj S, Robinson K, et al. Evaluation of Guideline Recommendations on Oral Medications for type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 2012;156:27-36.
47. Stone MA, Wilkinson JC, Charpentier G, Clochard N, Grassi G, Lindblad U, et al. Evaluation and comparison of guidelines for the management of people with type 2 diabetes from eight European countries. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:252-60.
48. The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. Higgins JPT, Green S (editors). 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
49. HAS. Guide méthodologique. Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». Décembre 2010 Mise à jour : Mars 2016.
50. Giannakakis I, Haidich AB, Contopoulos-Ioannidis D, Papanikolaou G, Baltogianni M, Ioannidis J. Citation of randomized evidence in support of guidelines of therapeutic and preventive interventions. *J Clin Epidemiol* 2002;55:545-55.
51. Nathan D, Buse J, Davidson M, Ferrannini E, Holman R, Sherwin R, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(1):193-203.
52. Rodbard H, Jellinger P, Davidson J, Einhorn D, Garber A, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists /American College of Endocrinology Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control. *EndocrPract* 2009;15(6):541-59.
53. Mühlhauser I, Meyer G. Evidence base in guideline generation in diabetes. *Diabetologia* 2013;56:1201-9.
54. Vigersky R. A review and critical analysis of professional societies' guidelines for pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus. *CurrDiabRep* 2012;12:246-54.

55. Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Schünemann H. GRADE: what is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8.
56. Guyatt G, Oxman A, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist G, Liberati A, et al. GRADE : going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-51.
57. McAlister F, Van Diepen S, Padwal R, Johnson J, Majumdar S. How evidence-based are the recommendations in evidence-based guidelines ? *PLoS Med* 2007;4(8):e250.
58. HAS. Etat des lieux. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Avril 2013.
59. Norris S, Holmer H, Ogden L, Burda B, Fu R. Conflicts of interest among authors of clinical practice guidelines for glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2013;8(10):e75284.
60. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. V. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl1):S16-S28.
61. Lenzer J. Why we can't trust clinical guidelines. *BMJ* 2013;346:f3830.
62. The ADATE Collaboration. The ADAPTE Process : Resource Toolkit for Guideline Adaptation. 2009 : Version 2.0. Available from : <http://www.g-i-n.net>.
63. Burgers J, Bailey J, Klazinga N, Van Der Bij A, Grol R, Feder G. Inside Guidelines : Comparative analysis of recommendations and evidence in diabetes guidelines from 13 countries. *Diabetes Care* 2002;25:1933-9.
64. Mühlhauser I. Diabetes experts' reasoning about diabetes prevention studies: a questionnaire survey 2008. *BMC Research Notes* 2008;1:90.
65. Mühlhauser I, Berger M. Evidence-based patients information in diabetes. *Diabet Med* 2000;17(12):823-9.
66. Haute Autorité de Santé. Patient et professionnels de santé : décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la « décision médicale partagée ». 2013. [en ligne]. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/12iex04_decision_medicale_partagee_mel_vd.pdf Consulté le 22/10/2016.

67. Tricoci P, Allen J, Kramer J, Califf R, Smith S. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009;301(8):831-41.
68. Lenz M, Mühlhauser I. Decision aids in diabetes. In : Edwards A, Elwyn G. Shared decision-making in health care: Achieving evidence-based patient choice. 2nd ed. Oxford: Broché; 2009. p. 285-295.
69. Hargraves I, Kunneman M, Brito J, Montori V. Caring with evidence based medicine. *BMJ* 2016;353:i3530.
70. Guyatt G, Oxman A, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE : an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924.
71. Rodríguez-Gutiérrez R, Montori V. Glycemic Control for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Our Evolving Faith in the Face of Evidence. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9 :504-512
72. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2008;358:2545–2559.
73. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Laurent Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.

Glossaire :

AACE : American Association of Clinical Endocrinologists

ACE : American College of Endocrinology

ADA : American Diabetes Association

ADO : Antidiabétiques Oraux

ADS : Australian Diabetes Society

ARA : Augmentation du Risque Absolu

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BA : Bénéfice Absolu

CDA : Canadian Diabetes Association

CV : cardiovasculaire

DMP : Décision médicale partagée

DT2 : Diabète de Type 2

EASD : European Association for the study of Diabetes

EBM : Evidence Based Medecine

ECR : Essai Clinique Randomisé

ESC : European Society of Cardiology

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

GPAC : Guidelines and Protocols Advisory Committee

GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Intervalle de Confiance

ICC : Insuffisance Cardiaque Chronique

ICGP : Irish College of General Practitioners

ICSI : Institute for clinical systems improvement

INDC : Israel National Diabetes Council

IDF : International Diabetes Federation

IDM : Infarctus du myocarde

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

IF : Impact Factor

IOM : Institute Of Medicine

MOH KOAS : Ministry of Health Kingdom of Saudi Arabia

MOH Malaysia : Ministry of Health Malaysia

MOH Singapore : Ministry of Health

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

NST : Nombre de sujets à traiter

NNH : Number Needed to Harm

NNN : Nombre Nécessaire pour Nuire

NNT : Number Needed to Treat

PA : Pression Artérielle

PCD : Programme Cantonal Diabete

RACGP : Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia

RAR : Réduction Absolu du Risque

RBP : Recommandations de bonnes pratiques

ROSP : Rémunération sur Objectif de Santé Publique

RR : Risque Relatif

SCA : Syndrome Coronarien Aigu

SIGN : Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SMEDIAN : Société Marocaine d'Endocrinologie, de diabétologie et de Nutrition

SSMG : Société Scientifique de Médecine Générale

UFDP : Unite For Diabetes Philippines

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

UMHS : University of Michigan Health System.

Annexe 1 : Liste des pays pour lesquels il a été effectué une recherche manuelle sur Google.

Europe : Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Ecosse, Espagne, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Italie, Irlande, Islande, Liban, Luxembourg, Malte, Norvège, Pays-Bas, Pays de Galles, Pologne, Portugal, Roumanie, Royaume-Uni, Russie, Suède, Suisse

Amérique : Antilles, Brésil, Canada, Caraïbes, Colombie Britannique, Etats-Unis, Hawaï, Mexique

Afrique : Algérie, Afrique du Sud, Arabie Saoudite, Côte d'Ivoire, Egypte, Emirats Arabes Unis, Maroc, Tunisie

Asie : Chine, Corée, Inde, Indonésie, Iran, Israël, Japon, Malaisie, Pakistan, Philippines, Singapour, Taiwan, Thaïlande, Vietnam

Océanie : Australie, Nouvelle-Zélande

Annexe 2 : Outil AGREE II pour l'évaluation de la qualité des RBP

Domaine 1. Champ et objectifs

1. Le ou les objectifs de la RBP sont décrits explicitement.
2. La ou les questions de santé couvertes par la RBP sont décrites explicitement.
3. La population (patients, public, etc.) à laquelle la RBP doit s'appliquer est décrite explicitement.

Domaine 2. Participation des groupes concernés

4. Le groupe ayant élaboré la RBP inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.
5. Les opinions et les préférences de la population cible (patients, public, etc.) ont été identifiées.
6. Les utilisateurs cibles de la RBP sont clairement définis.

Domaine 3. Rigueur d'élaboration

7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.
8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.
9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.
10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.
11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.
12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.
13. La RBP a été revue par des experts externes avant sa publication.
14. Une procédure d'actualisation de la RBP est décrite.

Domaine 4. Clarté et présentation

15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.
16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.
17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.

Domaine 5. Applicabilité

18. La RBP décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.

19. La RBP offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.

20. Les répercussions potentielles sur les ressources de l'application des recommandations ont été examinées.

21. La RBP propose des critères de suivi et de vérification.

Domaine 6. Indépendance éditoriale

22. Le point de vue des organismes de financement n'ont pas influencé le contenu de la RBP.

23. Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RBP ont été pris en charge et documentés

Annexe 3 : Définitions

Réduction absolue des risques (RAR): Différence entre le risque absolu d'un événement dans le groupe expérimental (RAe) et le risque absolu de l'événement dans le groupe témoin (RA_t). Le risque absolu d'un événement étant la probabilité de survenue de cet événement. Le terme RAR est employé quand le traitement expérimental réduit le risque de survenu d'un événement indésirable. $RAR = RAe - RA_t$

Bénéfice absolu : Ce terme est employé quand le traitement expérimental augmente la probabilité d'un événement bénéfique. Bénéfice absolu = $RAe - RA_t$

Augmentation absolue du risque : Ce terme est employé quand le traitement expérimental augmente la probabilité de survenue d'un événement indésirable. Augmentation absolue du risque = $RAe - RA_t$

Nombre de sujets nécessaire de traiter (NNT) : Nombre de patients qu'il est nécessaire de traiter pour éviter 1 événement indésirable. $NNT = 1/RAR$.

Nombre Nécessaire pour Nuire (NNN) : nombre de patients qu'il faut exposer au traitement pour observer un effet indésirable du traitement. $NNN = 1/\text{Augmentation absolue du risque}$.

Annexe 4 : Déclaration de recherche de conflits d'intérêt par les RBP

RBP	Déclaration de recherche de conflits d'intérêt
AACE/ACE ^{21,22}	✓
ADA ²	✓
ADA/EASD ^{14,15}	✓
ADS ¹²	✓
CDA ^{26,27}	✓
ESC ⁴⁴	✓
GPAC ²⁸	
Group Health ²³	✓
HAS ³⁰	✓
ICGP ³³	
ICSI ²⁴	✓
IDF ⁴²	✓
IDF ⁴³	✓ (*)
INDC ³⁹	✓
MOH KOAS ⁴⁰	
MOH Malaysia ³⁶	✓
MOH Singapoure ³⁷	
NICE ^{31,32}	✓
PCD ³⁵	
RACGP ²⁹	
SIGN ¹³	✓
SMEDIAN ⁴¹	✓ (**)
SSMG ³⁴	✓
UFDP ³⁸	
UMHS ²⁵	✓
Moyenne	72%

(*) La RBP mentionne simplement qu'une déclaration des conflits d'intérêt a été faite, mais celle-ci n'est pas détaillée.

(**) La RBP déclare une absence de conflits d'intérêts, mais ne précise pas le type de conflits d'intérêts pris en compte.

Annexe 5 : Détails sur les bénéfices et les risques absolus fournies par les RBP

RBP	RAR	BA	ARA	NST	Données exclues
AACE/ACE ^{21,22}				- Réduction du risque de rétinopathie avec une pompe à insuline comparé à des injections pluriquotidiennes d'insuline: NST 9	-Exclue car ne concernait pas la thérapeutique : La différence de risque absolu d'hospitalisations liées au virus influenza chez les diabétiques comparé aux patients non diabétiques est de 6 pour 1000 patients-année.
ADA ²	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de données chiffrées : La RAR de complications microvasculaires est moins importante quand la baisse de l'HbA1C passe de 7% à 6%. - Pas de données chiffrées : Sous statine, la réduction absolue des coronaropathies et des IDM est plus importante chez les patients dont le risque CV initial est élevé. - RAR d'AVC de 1% chez les DT2 soumis à une stratégie intensive de contrôle de la PA comparé à des objectifs de PA standards. - RAR d'événements CV majeurs de 5% sous l'association simvastatin et ezetimibe comparé à un traitement par simvastatine seule chez les diabétiques de ≥ 50 ans aux antécédents de SCA<10 jours et avec des LDLc ≥ 50mg/dL. 				-Exclue car ne concernait pas la réduction absolue d'un risque d'événement : Pour le diabète de type 1, la metformine entraîne une réduction absolue d'HbA1C de 0.11%.

RBP	RAR	BA	ARA	NST	Données exclues
CDA ^{26,27}	<p>- Pas de données chiffrées : Réduction du risque de progression de rétinopathie avec une stratégie de contrôle glycémique intensive, mais RAR « moindre » avec des taux d'HbA1C faibles.</p> <p>- RAR d'événements CV majeurs de 20% chez les DT2 présentant une microalbuminurie traités avec une stratégie de prise en charge énergétique et multifactorielle (valeurs cibles de PA, de cholestérol et de glycémie) par rapport aux soins habituels.</p>	<p>-Pas de données chiffrées : Les BA d'une statine pour la prévention primaire et secondaire des maladies CV dépendent du risque absolu initial, qui est généralement plus important chez les diabétiques</p> <p>-Pas de données chiffrées : Les BA d'une statine sur la diminution du risque CV sont plus faibles chez les patients DT2 chez qui le risque CV est initialement plus faible par rapport aux patients dont le risque initial est plus élevé.</p> <p>-Pas de données chiffrées : Amélioration des BA en termes de réduction de la mortalité CV, d'IDM, et d'AVC avec l'utilisation du prasugrel chez les DT2 ayant subi un SCA, comparé au clopidogrel.</p> <p>-Pas de données chiffrées : Les diabétiques retirent un avantage absolu plus élevé d'un traitement contre l'insuffisance cardiaque malgré un risque accru de morbidité et de mortalité comparé aux non diabétiques.</p>			<p>-Exclue car simple déclaration générale sur le fait que le NST et le NNN ont été pris en compte pour évaluer l'impact d' « interventions données ».</p> <p>-Exclue car ne correspond pas à la réduction absolue d'un risque : Chez les DT2 traités par des modifications du mode de vie, avec ou sans ADO, la réduction absolue de l'HbA1C allait de 0.2% à 0,5% chez ceux pratiquant l'autosurveillance glycémique, comparativement à ceux qui ne la pratiquaient pas.</p> <p>-Exclue car pas de citation du terme « NST » : « seulement cinq patients atteints de DT2 et présentant une microalbuminurie ont dû recevoir le traitement énergétique multifactoriel (valeurs cibles de TA, de cholestérol et de glycémie) pendant huit ans pour prévenir un événement CV. »</p>

RBP	RAR	BA	ARA	NST	Données exclues
Group Health ²³	-RAR de diabète de 6% sous metformine.	- Augmentation absolue de 20% du nombre de patients dont la glycémie est < 140 mg/dL sous metformine.		- La stratégie de contrôle glycémique intensive réduit le risque de rétinopathie (NNT=29), et réduit le risque de traitement par laser en cas de rétinopathie déjà existante (NST=71).	
HAS ³⁰					-Exclue car ne se rapporte pas à un risque d'événement : Les sulfamides entraînent une réduction absolue de 0,75% de l'HbA1C par rapport aux inhibiteurs des alpha-glucosidases.
IDF ⁴²	-Pas de données chiffrées : Agir de manière intensive sur plusieurs facteurs de risque CV permet une RAR CV chez les DT2 à haut risque CV avec microalbuminurie.	- Basé sur les bénéfices absolus, la prise d'aspirine pendant 6,4 ans prévient 3 événements CV sur 1000 femmes et 4 événements CV sur 1000 hommes.	- Basé sur les risques absolus, la prise d'aspirine pendant 6,4 ans provoque 2,5 hémorragies massives sur 1000 femmes et 3 hémorragies massives sur 1000 hommes.		
IDF ⁴³	-Pas de données chiffrées : La RAR de coronaropathie chez les patients traités pour avoir un taux de cholestérol bas est plus importante chez les sujets âgés que chez les sujets plus jeunes.				
MOH Singapour ³⁷	- Pas de données chiffrées : La baisse de l'HbA1C de 7% à 6% est associée à une réduction plus importante du risque de complications CV, bien que la RAR devienne plus faible. - RAR de diabète de 9% avec un traitement par acarbose comparé à un placebo chez les patients présentant un syndrome d'intolérance au glucose.				

RBP	RAR	BA	ARA	NST	Données exclues
NICE ^{31,32}	-Le risque absolu de photocoagulation et de cécité mono-oculaire est plus faible avec des objectifs de PA stricts par rapport à des objectifs de PA moins stricts. Les chiffres sont donnés en termes d'incidence par 1000 patients-année (respectivement : photocoagulation : 11 vs 17 ; cécité mono-oculaire : 3,1 vs 4,1)				
RACGP ²⁹		<p>-Pas de données chiffrées : Les risques associés aux efforts nécessaires pour atteindre des valeurs cibles concernant les facteurs de risques CV pourraient surpasser n'importe quel petit BA.</p> <p>- Pas de données chiffrées : Les BA des ADO ne sont pas encore connus dans certaines populations de patients (comorbidités nécessitant des stéroïdes ou des médicaments qui altèrent la pharmacodynamie, maladies psychiatriques, douleur chronique, cancer)</p>	<p>- Pas de données chiffrées : Les risques absolus ADO ne sont pas encore connus dans certaines populations de patients (comorbidités nécessitant des stéroïdes ou médicaments altérant la pharmacodynamie, maladies psychiatriques, douleur chronique, cancer)</p>		

RBP	RAR	BA	ARA	NST	Données exclues
SIGN ¹³	<ul style="list-style-type: none"> - RAR de microalbuminurie de 2,5% avec une stratégie de contrôle glycémique intensif, et réduction absolue des complications microvasculaires de 1.5%. -RAR d'hypoglycémies sous analogues d'insulines lentes par rapport à l'insuline lente NPH. - RAR de décès toutes causes confondues de 3% lors de l'utilisation de bétabloquant dans les suites de SCA. -RAR de décès de 6,1% et RAR d'hospitalisations pour décompensation cardiaque de 10,2% sous IEC chez les ICC. - RAR de décès de 5,7% sous carvedilol comparé au metoprolol tartrate chez les ICC. - RAR de mortalité CV (0,86%) et de mortalité toutes causes confondues (1,06%) sous IEC chez les patients coronariens avec une FEVG préservée. - RAR de décès sous IEC de 4,5% chez les patients diabétiques et ICC. -RAR CV sous IEC chez les patients IC ou à la FEVG altérée (3,8% à 6%) - RAR d'amputation avec traitement des plaies par pression négative par rapport au mode de cicatrisation standard (7,9%) 	<p>-pas de données chiffrées : Le BA des IEC sur le risque de mortalité au décours d'un SCA est plus important chez les patients à haut risque de décès.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation du risque absolu d'effets indésirables sous metformine (6,8% pour les diarrhées et 2,9% pour les hypoglycémies) - Augmentation du risque absolu d'insuffisance cardiaque de 0.7% à 2.2% sous rosiglitazone 	<ul style="list-style-type: none"> -Réduction des SCA sous Thiazolidinediones chez les patients aux antécédents de SCA (NST=51). -Réduction des AVC sous pioglitazone chez les patients aux antécédents d'AVC (NST=21). 	<p>-Exclue car ne se rapporte pas à un risque d'événement : Les inhibiteurs des alpha-glucosidases pourraient être moins efficaces pour réduire l'HbA1C par rapport à d'autres monothérapie comme le montre la réduction absolue d'HbA1C de 0.75% sous acarbose par rapport aux sulfamides.</p>
UFDP ³⁸	<p>- Pas de données chiffrées : La baisse de l'HbA1C de 7% à 6% est associée à une réduction plus importante du risque de complications CV, bien que la RAR devienne plus faible.</p>				

ADO : Antidiabétiques Oraux ; ARA : Augmentation du Risque Absolu ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; BA : Bénéfice Absolu ; CV : cardiovasculaire ; DT2 : Diabète de Type 2 ; FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche ; IC : Insuffisant Cardiaque ; ICC : Insuffisance Cardiaque Chronique ; IDM : Infarctus du myocarde ; IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion de l'angiotensine ; NST : Nombre de sujets à traiter ; PA : Pression Artérielle ; RAR : Réduction Absolu du Risque ; SCA : Syndrome Coronarien Aigu

Résumé

Introduction : La complexité thérapeutique du diabète de type 2 nécessite des recommandations de bonne pratique (RBP) de qualité, basées sur des études de haut niveau de preuve, afin de répondre aux exigences de l'EBM (Evidence Based Medicine). L'UKPDS 33-34 (United Kingdom Prospective Diabetes Study) est à l'origine de la stratégie de contrôle glycémique intensif et de la recommandation de la metformine comme traitement de première intention dans le diabète de type 2. Malgré les biais de cette étude et la remise en question de ses résultats par les méta-analyses de Boussageon et al. et d'Hemmingsen et al., les RBP continuent de la considérer comme une référence majeure.

Objectifs : L'objectif premier de notre étude est d'évaluer la qualité générale des RBP sur le traitement du diabète de type 2, et de rechercher combien de ces RBP citent les méta-analyses de Boussageon et al. et d'Hemmingsen et al. L'objectif secondaire est de rechercher si ces RBP fournissent des données concernant les bénéfices et les risques absolus des thérapeutiques pour la prévention et le traitement du diabète et de ses complications.

Méthodes : Nous avons cherché les RBP sur le traitement du diabète de type 2 publiées à partir de mai 2012, sur Pubmed, le Guidelines International Network, le National Guidelines Clearing House et l'Infobanque des guides de pratique clinique de l'Association Médicale Canadienne. La qualité générale des RBP a été évaluée en utilisant la grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (AGREE II). Pour chaque RBP, nous avons cherché la citation des méta-analyses de Boussageon et al. et d'Hemmingsen et al., ainsi que la description des sources, période et mots clés de la méthode de recherche. La citation des termes de bénéfices et risques absolus des thérapeutiques a également été recherchée.

Résultats : Vingt-cinq RBP ont été incluses. La qualité générale des RBP avait une moyenne de 3,5 sur 7. Les scores des domaines de rigueur d'élaboration et d'indépendance éditoriale étaient les plus faibles. Les trois quarts des RBP ne détaillaient pas leur méthode de recherche. Les méta-analyses de Boussageon et al. et d'Hemmingsen et al. ont été citées par 8% à 16% des RBP. Une minorité des RBP faisait mention des risques et des bénéfices absolus des thérapeutiques.

Conclusion : La majorité des RBP sur le traitement du diabète de type 2 était de faible qualité et manquait de rigueur méthodologique. Très peu citaient les méta-analyses de Boussageon et al. et d'Hemmingsen et al., pourtant de plus haut niveau de preuves que l'étude UKPDS 33-34. L'EBM est encore loin d'être systématique pour les RBP sur le diabète de type 2, leur fiabilité doit donc être remise en cause.

Mots clés

Diabète de type 2, recommandations de bonnes pratiques, méthodes, revue systématique, evidence based medicine, méta-analyses, qualité, bénéfices absolus, réduction absolue des risques, nombre de sujets à traiter et nombre nécessaire pour nuire.



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de
Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Résumé

Introduction : La complexité thérapeutique du diabète de type 2 nécessite des recommandations de bonne pratique (RBP) de qualité, basées sur des études de haut niveau de preuve, afin de répondre aux exigences de l'EBM (Evidence Based Medicine). L'UKPDS 33-34 (United Kingdom Prospective Diabetes Study) est à l'origine de la stratégie de contrôle glycémique intensif et de la recommandation de la metformine comme traitement de première intention dans le diabète de type 2. Malgré les biais de cette étude et la remise en question de ses résultats par les méta-analyses de Boussageon et al. d'Hemmingsen et al., les RBP continuent de la considérer comme une référence majeure.

Objectifs : L'objectif premier de notre étude est d'évaluer la qualité générale des RBP sur le traitement du diabète de type 2, et de rechercher combien de ces RBP citent les méta-analyses de Boussageon et al. et d'Hemmingsen et al. L'objectif secondaire est de rechercher si ces RBP fournissent des données concernant les bénéfices et les risques absolus des thérapeutiques pour la prévention et le traitement du diabète et de ses complications.

Méthodes : Nous avons cherché les RBP sur le traitement du diabète de type 2 publiées à partir de mai 2012, sur Pubmed, le Guidelines International Network, le National Guidelines Clearing House et l'Infobanque des guides de pratique clinique de l'Association Médicale Canadienne. La qualité générale des RBP a été évaluée en utilisant la grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (AGREE II). Pour chaque RBP, nous avons cherché la citation des méta-analyses de Boussageon et al. et d'Hemmingsen et al., ainsi que la description des sources, période et mots clés de la méthode de recherche. La citation des termes de bénéfices et risques absolus des thérapeutiques a également été recherchée.

Résultats : Vingt-cinq RBP ont été incluses. La qualité générale des RBP avait une moyenne de 3,5 sur 7. Les scores des domaines de rigueur d'élaboration et d'indépendance éditoriale étaient les plus faibles. Les trois quarts des RBP ne détaillaient pas leur méthode de recherche. Les méta-analyses de Boussageon et al. et d'Hemmingsen et al. ont été citées par 8% à 16% des RBP. Une minorité des RBP faisait mention des risques et des bénéfices absolus des thérapeutiques.

Conclusion : La majorité des RBP sur le traitement du diabète de type 2 était de faible qualité et manquait de rigueur méthodologique. Très peu citaient les méta-analyses de Boussageon et al. et d'Hemmingsen et al., pourtant de plus haut niveau de preuves que l'étude UKPDS 33-34. L'EBM est encore loin d'être systématique pour les RBP sur le diabète de type 2, leur fiabilité doit donc être remise en cause.

Mots clés

Diabète de type 2, recommandations de bonnes pratiques, méthodes, revue systématique, evidence based medicine, méta-analyses, qualité, bénéfices absolus, réduction absolue des risques, nombre de sujets à traiter et nombre nécessaire pour nuire.