

aa **ANNEXE HYPOGLYCÉMIANTS** aa

[Hypoglycemics Annex]

Complément anglais-français de l'*alter dictionnaire médico-pharmaceutique bilingue*
[English-French Supplement to the *Alternative Bilingual Medico-Pharmaceutical Dictionary*]

Mise à jour

31.12.2019

> 68 entrées <

Disponible au téléchargement – Free download available
http://alterdictionnaire.homovivens.org/fr/nouveaux_documents

On trouvera les occurrences d'un terme/locution/titre anglais/français par le raccourci Recherche (Ctl-F/Cmd-F)

[Click on the Research shortcut Ctl-F or Cmd-F to find all occurrences of a term, expression or title in either language]

AVIS DE NON-RESPONSABILITÉ - Cet ouvrage ne doit en aucun cas être assimilé à un conseil médical personnalisé, ni servir de guide de pratique clinique pour traiter un patient, mais être considéré comme source de connaissances générales en pharmacologie sociale

[**Disclaimer** : This work should in no circumstances be construed as a source of personalised medical advice or serve as clinical practice guideline to treat a patient, but be construed as a source of background information on social pharmacology issues]

ACCORD, THE TRIAL

Effet paradoxal – Surtraitement - Médicaments mortels - Antihypertenseurs – Hypoglycémiant

Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

* Princeps publication: Gerstein et al. *NEJM* 2008; 358(24): 2545

* Financing : public

« Landmark ACCORD Trial Finds Intensive Blood Pressure and Combination Lipid Therapies **do not Reduce** Combined Cardiovascular Events in Adults with Diabetes »¹ - « Intensified glucose control in type 2 diabetes - whose agenda ?²

« The ACCORD trial was halted because of **deaths from CVD**. After 3.5 y of follow-up, there were 257 deaths in the intensive-therapy group compared with 203 deaths in the standard-therapy group (RRI = +22%; ARI = +54 deaths). Hypoglycemia requiring assistance and weight gain >10 kg were more frequent in the intensive-therapy group (P < 0.001)...

The results were interpreted as showing “a previously unrecognized **harm** of intensive glucose lowering in high-risk patients with type 2 diabetes.” Results were reported as such in the popular media. Logically, however, it is not the target but the method of trying to attain it : Intensive use of medications in high-risk patients is a more reasonable explanation. There are *numerous concerns about diabetes medications* »³

l'essai dit Accord

« Les résultats amènent à conclure qu'il n'est pas souhaitable de viser une HbA_{1c} inférieure à 7% »⁴ par une médication

« L'essai fut interrompu devant la **mortalité** accrue du groupe visant une HbA_{1c} inférieure à 6% »⁵ avec des hypoglycémiant

* La médication hypoglycémiante est probablement la cause de la mortalité accrue, car en épidémiologie un faible niveau de

¹ <http://www.nih.gov/news/health/mar2010/nhlbi-15.htm>

² Yudkin JS, Richter B, Gale EAM. *Lancet* 2010; 377: 1220

³ Feinman et al. *Nutrition* 2014 :1, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2014.06.011>

⁴ *Prescrire* 2012 ; 30(325) : 846

⁵ *Prescrire* 2010 ; 30(325) : 847

HbA1c est associé de façon indiscutable à un moindre risque de complications microvasculaires (diminution relative de -37% pour chaque réduction de 1%) et, un peu moins fortement, de complications macrovasculaires (diminution relative de -14% des IDM pour chaque réduction de 1%), selon Feinman et coll., 2014 (commentant l'essai phare UKPDS)

ADVANCE, THE TRIAL *Diabète et hypertension*

l'essai ADVANCE

« Dans le sous-groupe dont la tension artérielle systolique initiale était < 140 mm Hg l'incidence de survenue du critère principal n'a pas été réduite de manière statistiquement significative » - « Les résultats amènent à conclure qu'il n'est pas souhaitable de viser une HbA1c inférieure à 7% »⁶

AMBULANCE CALLS FOR FALLS (CA) *Pharmacovigilance – Surtraitement - Antihypertenseurs*

* Something like 25% of ambulance calls for falls are due to either low blood sugar or low blood pressure, in Alberta (CA)

appels d'urgence pour chutes

* Et quelles sont les causes les plus fréquentes d'hypoglycémie si ce ne sont pas les hypoglycémiantes ? Et quelles sont les causes les plus fréquentes d'hypotension si ce ne sont pas les antihypertenseurs ?

ANTIDIABETICS OR HYPOGLYCEMICS IN T2 DIABETES ?

* The name is given to several classes of oral hypoglycemic agents and several types of hormonal replacement with insulin; all of them lower fasting glycemia and glycated hemoglobin in T2D.

Insulins are proven capable of preventing severe *hyperglycemia* leading to coma and death, and to some extent oral hypoglycemics. But insulin carries a greater risk of *hypoglycemia*

For postponement of *micro-vascular* complications with the standard oral metformin, the evidence is skimpy or marginal, and nonexistent with new oral hypoglycemics.

Neither insulin nor oral hypoglycemics, old and new, have been shown with both statistical and clinical significance to postpone *macro-vascular* complications. Of course insulin prevents death in T1D and in severe T2D by preventing hyperglycemic coma. Intensive lowering of Hb1ac is inefficacious and seems harmful by hypoglycemia.

antidiabétiques ou hypoglycémiantes dans le DT2 ?

* on accorde ce qualificatif d'antidiabétiques aux hypoglycémiantes oraux, en souhaitant non seulement de prévenir les comas hyperglycémiques parfois mortels, mais en souhaitant aussi de modifier le cours évolutif de la maladie, c.a.d. de retarder ou prévenir les complications macro- et micro-vasculaires. Pourtant on manque de preuves à l'appui. Même pour la metformine, elle s'avère incapable de prolonger la vie ni de prévenir les complications macro-vasculaires et micro-vasculaires

* Les nouvelles classes pharmacologiques comme les glitazones, les glinides, n'ont pas été démontrées capables de prévenir les complications CV⁷ - Mise à part la prévention de comas hyperglycémiques mortels, aucun antidiabétique – insuline ou hypoglycémiant oral - n'est à ce jour reconnu capable de prévenir le risque accru d'IDM et d'AVC entraînant un excès de mortalité CV chez les diabétiques de T2 et, partant, de prolonger leur vie

AVANDIA™ AND DRUG AGENCIES

« FDA approval granted in 1999 for use in diabetes. EMA did not approve, initially, over concerns about lack of evidence of efficacy, but granted approval in 2000. In 2001, FDA issued new warnings over concerns about CV risks (especially acute MI). In a separate lawsuit in 2004, GSK agreed to publicly post online details of all its clinical trials. In 2010, the EMA suspended rosiglitazone. The company is dealing with 10,000 to 20,000 cases of litigation in the USA alone (in 2012) »⁸

l'Avandia™ et les agences du médicament

CANADIAN DIABETIC ASSOCIATION; CDA (CA) *Conflits d'intérêts – Association-écran – Promotion indirecte - Diabète*

« Advocacy groups are powerful drivers of patient access, industry is being told by CDA spokeswoman. Fostering collaborative relationships with these organizations remains an essential dimension of the market access strategy... Among them, the

⁶ *Prescrire* 2012 ; 30(325) : 846

⁷ Jean-Louis Montastruc. *Rev Prescrire* 2007 ; 27(288) : 793

⁸ Doshi et al. *PLoS Med* 2012; 9(4): e1001201 - doi: 10.1371/journal.pmed.1001201

Canadian Diabetes Association (CDA) represents a large and complex population of chronic disease sufferers. Support diabetes patients and advance access with insights into:

- a) How the CDA envisions patient input into policy and drug plan decision-making
- b) Strategies you can use to promote effective collaboration
- c) Out-of-pocket expenses and their effect on patients
- d) How government and benefit plans treat diabetes and how they should act going forward
- e) Collaborate with patient groups to support their ability to access therapies »⁹ is the message passed to Canadian manufacturers by Aileen Leo, Executive Director, Government Relations and Public Policy, *Canadian Diabetes Association*

* In 2013 one can find experts with COIs on various CDA committees:¹⁰

- a) expert A, linked to Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Novartis and Eli Lilly
- b) expert B, linked to Sanofi-aventis, Janssen, Novo Nordisk, BD Canada, Bristol-Myers Squibb, Lifescan, Abbott Nutrition, Bayer Canada
- c) expert C, linked to Lifescan, Bayer, Abbott, Sanofi-aventis, Roche
- d) expert D, linked to Bayer Healthcare Diabetes Care Advisory Board, Saxagliptin National Advisory Board, AstraZeneca, Bayer, Becton-Dickson, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Medtronic

Association canadienne du diabète

* un bras droit des firmes, dès qu'elle discute des traitements pharmacologiques

CLINICAL BENEFITS OF HYPOGLYCEMICS IN T2D QUESTIONED *Maitrise glycémique – Critère de substitution*

« Our drug regulators approve diabetes drugs solely on the basis of their glucose lowering effect without knowing what they do to patients. The only large trial of tolbutamide was stopped prematurely because the drug increased CV mortality, but nothing material happened with its regulatory status and people continued to use it...

More recently, rosiglitazone, which was once the *most sold* diabetes drug in the world, was *taken off* the market in Europe, as it causes MI and CV death, and pioglitazone could also face trouble, as it has been linked to heart failure and bladder cancer »¹¹

« In 2013, the level of evidence for the clinical efficacy of oral antidiabetic drugs and insulin in patients with T2D is low. As double-blind RCTs using relevant (patient-centered) clinical criteria remain the gold standard, such efficacy has yet to be clearly demonstrated. Any benefit is currently *hypothetical* and relies on *extrapolations* from observational and pathophysiological data...

Despite this, marketing authorizations are still being issued on the basis that they decrease levels of HbA1c. Yet, the hypothesis that HbA1c is an adequate *surrogate* marker for clinical outcomes in T2D should probably be questioned »¹² according to Boussageon et al.

remise en question des bienfaits cliniques des hypoglycémifiants dans le DT2

COST OF INSULINS IN CANADA

Pharmacoéconomie - Insulines

“Since 1995, prices have increased from approximately \$11 for a 10 ml vial – cartridges cost more - of Connaught Novo NPH beef/pork insulin to \$19 to \$25 per vial of Humulin N, equivalent recombinant human insulin. Now consumers are being *encouraged and forced* to use even more expensive synthetic insulin analogues at up to \$60-\$65 per vial...

The number of choices of insulins (related to how they act in the body) has decreased and hypoglycemia problems encountered by some diabetics with the use of new insulins requires frequent daily use of glucose monitoring strips at a cost of \$1 each...

Animal insulin is no longer made in Canada. Manufacturers of insulins have **strategically removed older, reliable and lower cost** insulins off the market (including all animal-sourced insulins) and conducted massive marketing campaigns aimed at getting

⁹ <http://www.pdci.ca/pdf/events/marketaccess2013.pdf>

¹⁰ http://guidelines.diabetes.ca/App_Themes/CDACPG/resources/dualityofinterestdisclosures.pdf - 6.4.2013

¹¹ Peter C Gøtzsche et al. *BMJ* 2014; 348: g3680 - doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g3680>

¹² Boussageon et al. *Diabetes Metab* 2014 at <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2013.12.010>

doctors and diabetics to switch to newer and more expensive therapies¹³»

« In the US, commonly-used Humalog is selling for between \$115 and \$140 for a 10ml vial - the cheaper Canadian price is what we get with price reviews... Porcine insulin is available both in Canada and in most countries outside of the USA, one of the only countries where none is currently approved for the market...

Bovine insulin is available through the Special Access Program (and Health Canada has, to their credit, worked to ensure the process is as simple as possible). Canada, where the great discovery of insulin was made, no longer produces a drop of insulin - it is all imported, both animal and biosynthetic as well as analogues »¹⁴

« Animal insulins, which were a safe, effective and low-cost treatment for Type 1 diabetes. These insulins were withdrawn from the market by Novo Nordisk and Eli Lilly (the two monopoly suppliers in North America and Europe) between ~1992 and 2005, supported by an acquisition strategy of animal insulin producers such as BioBras in Brazil...

These *low cost insulins* were replaced by branded products that were 2-3 times more expensive. Now, of course, the *diabetes establishment* is wringing its hands because poor people in developed countries are skipping doses in order to stretch their dollars. Meanwhile in LDCs people, mainly children, are dying because their families cannot afford this expensive foreign import »¹⁵

cout des insulines au Canada

* les nouvelles insulines biosynthétiques ADN-recombinantes sont de plus en plus chères et non supérieures aux anciennes
« Il n'est pas prouvé que les analogues insuliniques entraînent une meilleure maîtrise de l'HbA1c que les insulines humaines »¹⁶

COST OF INSULINS IN THE UNITED KINGDOM AND IN AUSTRALIA (UK; AU)

« Until the 1980s, insulins used for the treatment of people with diabetes were obtained from animal pancreas. Then, they were genetically engineered to reproduce human insulin. And later still, insulin analogues, which are an altered form of human insulin, were promoted as more effective and safer – but marketed at a much higher cost...

The latest review by the WHO in 2011 concluded that 'analogue insulins had little advantage over conventional insulins in terms of glycaemic control or reduced hypoglycaemia'. Nevertheless, insulin analogues have taken over the market...

In the UK, the total annual cost of insulin increased by 130% over a 10-year period, mainly due to the increased use of insulin analogues rising from 12% of the total cost in 2000 to 84% in 2009. The *National Health Service* would have saved an estimated £625 million if human insulins had been used instead of insulin analogues

The situation is similar in AU. The *Prescribing Benefits Scheme* expenditure on insulins rose by 125%, from around \$100 million in 2001 (18% of the costs on insulin analogues) to around \$225 M in 2009 (81% of the costs on insulin analogues) »¹⁷

cout des insulines au R-U et en AU

COST OF INSULINS IN THE USA

« The first of these new biosynthetic DNA-recombinant insulins in North America was Eli Lilly's Humulin, approved about 5 months after the application was submitted to the FDA at a time of the Bush-Quayle White House, both of whose families held controlling interest in the company. Lilly argued its branded insulin was just like the insulin in the body of a non diabetic, which is exactly how it was marketed. Even the name - Humulin - was a violation of FDA regs »

« Insulin is one of the oldest drugs around, yet the price of this *essential* medicine keeps rising, with no generic in sight. In the face of insulin's rising price, some diabetic patients are skipping doses or skimping on their recommended dose. Three pharmaceutical titans manufacture insulin in the U.S. and their *combined profits* for 2014—made up partly by insulin sales—accounted for more than \$12 G...

¹³ Wendy Armstrong. 5th Annual Insight Health Policy Summit, 2007

¹⁴ Colleen Fuller 2011, communication

¹⁵ Colleen Fuller, 2016, communication

¹⁶ http://www.cbip.be/GGR/MPG/MPG_EAA.cfm

¹⁷ Agnes Vitry. at <http://theconversation.edu.au/how-big-pharma-opens-the-market-to-new-expensive-drugs-7620>

In a *New York Times* piece, endocrinologist Kasia Lipska says that Eli Lilly, Sanofi and Novo Nordisk have extended the lives of the patents they hold for insulin products by making small tweaks to them, preventing generics from entering the market. At the same time, pharmacy benefit managers, companies that are supposed to negotiate drug prices on behalf of insurers for employer and government plans, receive hefty “rebates” from pharma based on sales they broker (along with other criteria)...

“Benefit managers are supposed to be driving down costs, but the system incentivizes them to choose the products with the largest rebates,” asserts Lipska, who calls for transparency in pricing. “Sure, we need to protect the intellectual capital of pharmaceutical companies so that they continue to invest in innovative new drugs (sic). But those drugs should ultimately result in better health for patients, not just wider profit margins”¹⁸

cout des insulines aux É.-U.

DIABETES HEALTH BURDEN (CA)

« The diabetes cohort at age 55 had a loss in *health-adjusted life expectancy* of **5.8 years** for women and **5.3 years** for men compared to the cohort without diabetes »¹⁹; the loss associated with hypertension was 2.9 times smaller in women and 2 times smaller in men

poids du diabète sur la santé²⁰

* une étude populationnelle canadienne accorde plus de conséquences néfastes sur l'espérance de vie (ajustée pour sa qualité) au diabète qu'à l'hypertension ; dans l'ordre, le tabagisme est plus nocif que le diabète et celui-ci dépasse l'hypertension

DIABETES OVERESTIMATIONS AS A RISK FACTOR

“Using data from the 7000+ diabetic individuals in 20 countries in the *International Action in Diabetes and Vascular Disease* (ADVANCE) trial, the Framingham and UKPDS risk equations *overestimated* 4-year CHD risk by as much as almost 300%... The UKPDS equation overestimated risk of major CHD by 198%, and similarly, the two Framingham equations overestimated the risk by 146% and 289% ”²¹

surestimations du diabète comme facteur de risque cardiovasculaire

* les deux équations de l'enquête de Framingham surestiment le risque coronarien du diabète par 1,5 et 3 fois, tandis que l'étude UKPDS le surestime par 2 fois

DIABETES OVERTREATMENT

* Diabetes screening campaigns often lead to expensive drug treatments and treatment targets not proven effective on clinical outcomes - « With type 2 diabetes, heavily promoted drug strategies to aggressively reduce blood sugar have raised people's risks of heart disease and death »²²

« Do analogue insulins, new diabetic drugs, and self monitoring of blood glucose improve outcomes? Does even tight glycaemic control make a difference? No data on mortality or morbidity exist for the new therapeutics. Likewise intensive glycaemic control is not superior with respect to mortality and CV disease. So billions of pounds are being spent chasing a ghostly surrogate endpoint: low blood sugar... »

« Our analyses did not show any statistically significant reduction in either death from any cause or death from heart disease when targeting intensive glycaemic control compared with conventional control. Intensive glycaemic control seemed to reduce the risk of non-fatal MI, amputation of a lower extremity, and microvascular complications while increasing the risk of severe adverse events and hypoglycaemia. Targeting intensive glycaemic control did not appear to change the risk of non-fatal stroke, cardiac revascularization, and peripheral revascularization. Health-related quality of life did not differ significantly when comparing targeting intensive with conventional glycaemic control. »²³

surtraitement du diabète

DIABETES SCREENING *Dépistage inefficace et inefficace*

« In a large UK sample, *screening* for type 2 diabetes in patients at increased risk was **not associated with a** reduction in all-cause, CV, or diabetes-related mortality within 10 years....

¹⁸ Lown Institute, 2016

¹⁹ *Rapport Hale* 2012, pour 1991-2001, Canada

²⁰ *Ibidem*

²¹ Andre Pascal Kengne. 20th World Diabetes Congress; October 20, 2009; Montreal

²² Ray Moynihan. *BMJ* 2011; 343: d5160

²³ Cochrane Summaries, 2013

We noted **no significant reduction** in CV (HR 1.02 or +2%, 95% CI 0.75—1.38), cancer (1.08 or 8%, 0.90—1.30), or **diabetes-related mortality** (1.26 or +26%, 0.75—2.10) associated with invitation to screening. The benefits of screening might be smaller than expected and restricted to individuals with detectable disease »²⁴

« Beneficial effects of screening could be outweighed by harmful ones and type 2 diabetes might be an example »²⁵

« In 2014 the USPSTF found **inadequate** direct evidence that **measuring** blood glucose leads to improvements in mortality or CV morbidity. Lifestyle modifications (including improved nutrition, healthy eating behaviors, and increased physical activity) are the first line of therapy for the prevention of impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance and diabetes...

The USPSTF found **adequate** evidence that intensive **lifestyle modifications** result in a lower incidence of diabetes, CV mortality, and all-cause mortality »²⁶ - Lifestyle modifications do not need screening for diabetes but they do need public health interventions (such as on the food industry), impartial health education (nutrition, exercise) especially for obese parents with obese children

dépistage du diabète

* les campagnes de dépistage sont généralement financées en sous-main par des fabricants de produits hypoglycémifiants qui utilisent parfois comme paravents des fondations et associations. Améliorer les déterminants sociaux sont bien plus prioritaires en santé publique qu'une précoce et stricte maîtrise pharmacologique de la glycémie prônée par l'industrie et ses collaborateurs universitaires, éditoriaux et médiatiques

« Dans une vaste étude au RU – un essai clinique pragmatique randomisé par grappes - le dépistage du diabète de type 2 n'a pas été associé à une réduction de la mortalité de toutes causes, ni de la mortalité cardiovasculaire, ni de la mortalité liée au diabète, après un suivi de 10 ans chez des patients à risque élevé de développer la maladie »²⁷

* Les recommandations du Groupe de travail étatsunien des services de prévention admettent en 2014 que les preuves sont *insuffisantes* (inadequate evidence) pour affirmer que le dépistage du diabète réduit le risque de mortalité CV ou toutes causes, mais qu'elles sont *suffisantes* (adequate evidence) pour affirmer que l'amélioration du mode de vie (alimentation, exercice) réduit ce risque

DIABETES SOCIAL DETERMINANTS

« According to *Canadian Community Health Survey* data, prevalence of Type 2 diabetes in the lowest household income group (income less than \$15,000) is more than **4 times as high** as in the highest income group (over \$80,000)...

According to the authors of this study, 'individual risk behaviours do not explain a substantial part of the income association,' suggesting 'that the diabetes burden associated with poor health behaviours should be looked at through the lens of **socioeconomic conditions**'. In the 2011 *Diabetes in Canada* report²⁸ of the *Public Health Agency of Canada*, **the word 'poverty' appears nowhere** »²⁹

« Type 2 diabetes (T2D) is a serious life-threatening chronic disease whose prevalence is especially high among **Canadians living in poverty**. And these Canadians with T2D in poverty are especially likely to experience serious consequences of the disease. Of special concern is *Statistics Canada* reporting an explosive increase in mortality rates from diabetes (of which 90% represent T2DM) in low-income urban neighbourhoods across Canada »³⁰

« In 2005 an estimated 1.3 M Canadians (4.9%) reported having diabetes. The prevalence of T2D in the **lowest income** group is

²⁴ Simmons RK et al. *Lancet* 2012 site [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)61422-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)61422-6/fulltext)

²⁵ Peter C Gøtzsche et al. *BMJ* 2014; 348: g3680 - doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g3680>

²⁶ <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementDraft/screening-for-abnormal-glucose-and-type-2-diabetes-mellitus>

²⁷ http://www.cma.ca/index.php?ci_id=205871&la_id=2

²⁸ <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/pdf/facts-figures-faits-chiffres-eng.pdf>

²⁹ Ted Schrecker. Site http://www.chnet-works.ca/index.php?option=com_easyblog&view=entry&id=14&Ite

³⁰ Taylor & Francis <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09581596.2011.607797>, quoting Dennis Raphael et al. *Critical Public Health* 2011

4.14 times higher than in the highest income group. Prevalence of diabetes decreases steadily as income goes up »³¹

déterminants sociaux du diabète de type 2

* il faudrait d'abord s'attaquer à la pauvreté, aux disparités, si on est sérieusement intéressé à pratiquer la *vraie*, l'authentique prévention

DIABETES SURROGATE OUTCOMES CONTROL : DISAPPOINTING RESULTS

« Some argue the treatment of type 2 diabetes is a classic example of the medical profession ignoring unfavourable evidence that shows no benefit on meaningful outcomes, while favouring studies that show positive effects on surrogate numbers »³²

maitrise des critères substitutifs du diabète : résultats décevants

« L'HbA1c, reflet d'une hyperglycémie chronique, est bien un facteur de risque de complications macrovasculaires et microvasculaires en épidémiologie (corrélation interindividuelle simple) mais de façon surprenante et non encore expliquée, elle ne semble pas être un bon *critère de substitution* pour les thérapeutiques visant à diminuer le risque de complications macro- et microvasculaires liées au DT2 dans les essais cliniques randomisés »³³

« Dans le cas diabète non-insulino dépendant, savez vous qu'en 2010, **aucun traitement médicamenteux**, insuline comprise, **n'a prouvé son efficacité** à réduire et prévenir les complications macrovasculaires ou microvasculaires dans un essai contrôlé randomisé contre placebo et en double-insu ? Savez-vous d'ailleurs qu'il n'existe que 3 essais cliniques randomisés qui ont tenté d'évaluer ces traitements sur des critères cliniquement pertinents? ...

Face aux dizaines de milliers d'études sur le diabète, on peut se demander si la recherche est au service des malades? »³⁴

DIAGNOSTIC THRESHOLDS FOR TYPE 2 DIABETES

* 140 mg/dl or 7,8 mmol/L for fasting glycemia was the threshold in early 1990s

“In 1997 the fasting plasma glucose concentration for diagnosis of type 2 diabetes was lowered arbitrarily from ≥ 7.8 to 126 mg/dl or ≥ 7.0 mmol/l”^{35,36}

seuils diagnostiques pour le diabète type 2

* en 2019 des gériatres et diabétologues indépendants croient que l'on peut tolérer 8,0 à 8,5 mmol/L dans les T2B sévères chez des âgés fragiles, au lieu de viser entre 6 et 7 mmol/L

« On préconise de diminuer la glycémie ou même la pression artérielle à des valeurs cibles (comme moins de 6,5 % d'HbA1C pour le diabète³⁷ ou moins de 140 mmHg pour la Pression Artérielle Systolique) alors même que des essais cliniques randomisés ne prouvent pas le bien fondé de ces valeurs cibles »³⁸

DIET AND ACTIVITY TO PREVENT DT2

diète et activité pour prévenir le DT2

« Une méta-analyse montre que les programmes de promotion de l'*activité physique* associée à la *diététique* réduisent le risque d'apparition d'un diabète de type 2 chez des sujets à risque. Aux É-U, la *Community Preventive Services Task Force* a publié de nouvelles recommandations³⁹ fondées sur une analyse de la littérature avec méta-analyses⁴⁰.

Les auteurs ont identifié 53 études évaluant 66 programmes de promotion de l'activité physique associée à la diététique chez des sujets à risque élevé de DT2...

Ces programmes faisaient intervenir pour une durée d'au moins 3 mois divers professionnels formés avec de multiples sessions combinant conseils, accompagnement et soutien. Une méta-analyse (16 études) montre une réduction de l'incidence du diabète de type 2 avec un tel programme par rapport à la prise en charge habituelle (RR 0,59 ; 0,51-0,66). D'autres méta-analyses montrent une baisse de la glycémie, de la pression artérielle et des lipides avec les programmes par rapport à la prise en charge

³¹ [http://www.healthpolicyjrnl.com/article/S0168-8510\(10\)00224-1/abstract](http://www.healthpolicyjrnl.com/article/S0168-8510(10)00224-1/abstract)

³² Ray Moynihan. <http://www.bmj.com/content/343/bmj.d5160>

³³ Rémy Bousageon et coll. *Presse Médicale* 2013 ; 42(9) : 1284

³⁴ Rémy BOUSSAGEON, Diabète de type 2 : le traitement est-il fondé sur les preuves ? *Revue Médicale Suisse*, 260, 2010, p.1624-1625.

³⁵ Clare L Gillies. *BMJ* 2007;334:299

³⁶ Gilbert Welch, *Overdiagnosed*, 2011

³⁷ Pour le traitement du diabète de type 2 voir : The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, « Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes », *N Engl J Med*, 358, 2008, p. 2545-2559

³⁸ Rémy Bousageon, 2013

³⁹ Pronk NP et al. *Ann Intern Med* 2015; 163 - doi:10.7326/M15-1029

⁴⁰ Balk EM et al. *Ann Intern Med* 2015 ;163 - doi:10.7326/M15-0452

habituelle⁴¹»

DRUGS OR LIFESTYLE FOR DIABETES TYPE 2 PREVENTION ?

* improvement in the SEEEES of the population is the best prevention and has little to do with medicine and nothing to do with drugs, but politicians dont seem interested...

« Weight loss and exercise can curb the *progression* of diabetes by 50% »⁴²

médication ou style de vie pour prévenir le diabète de type 2 ?

« L'incidence du diabète peut être réduite de moitié par des modifications diététiques et une augmentation de l'activité physique, mais aucun médicament n'a une balance bénéfico-risque favorable en *prévention* du diabète ... Prévention du diabète : toujours pas de médicament »⁴³

« La modification intensifiée du style de vie (alimentation, exercice) retarde l'apparition annuelle du diabète chez un sur 30 sujets à risque (intolérance au glucose) tandis que l'utilisation d'hypoglycémifiants oraux ne retarde cette apparition que chez un sur 55 sujets traités une année, une **supériorité relative de 70% de l'hygiène sur les pilules**, et ses effets persistent après l'intervention »⁴⁴

« Une étude regroupant 3 000 personnes à risque de contracter le diabète montrait qu'une **diète accompagnée d'un programme d'activité physique** est 2 fois plus efficace [qu'un médicament] pour prévenir l'apparition de la maladie : après 3 ans, 42% des personnes du premier groupe n'étaient pas atteintes, contre 69% de celles qui prenaient un médicament »,⁴⁵ une différence absolue de 27%, un NNT de 3,7...

Autrement dit, l'hygiène est plus efficace que la médication, et coute moins cher en argent et en ressources médicales
« **Aucun médicament** n'a une balance bénéfices-risques favorable en *prévention* du diabète type 2 »^{46, 47} ni pour en retarder la *progression*

EXCESSIVE GLYCEMIA CONTROL

« Prescribing pills to aggressively decrease blood sugar in high risk diabetes patients has been increasing their risks of disease and premature death rather than reducing them⁴⁸» - "The older you are, the more likely your blood sugar is elevated, but the less likely hyperglycemia will have time to wreak havoc or deprive you of your longevity⁴⁹"

« In 2004, Aventis worked with a marketing firm to launch the *A1c<7 by 2007* campaign on World Diabetes Day [A1c is glycated hemoglobin, reflecting glycemia control over last 3 months]. It was co-sponsored by the *America Diabetes Association* (which receives funding from Aventis), supported by the National Committee on Quality Assurance (the folks who brought you HEDIS) and the Congressional Diabetes Caucus... This is despite the fact that the Technical Expert Panel of the National Diabetes Quality Improvement Alliance unanimously rejected the A1c < 7 measure....

In 2008, a series of trials (ACCORD, ADVANCE, VADT) came out which suggested that **decreasing A1c levels to <7 may be harmful**. Aventis makes Lantus™ insulin, and the worldwide sales in 2007 was \$2.785 billion, 33% increase from 2006. To be fair, some patients probably benefited from getting their A1c < 7; however, the best data now suggests that more were harmed. Clearly, Aventis benefited...

This push to lowering A1c probably also led to overuse of rosiglitazone (Avandia™), which has now been shown to increase CV events. For more detailed information, see Aron & Pogach^{50,51}

maitrise glycémique excessive; contrôle glycémique excessif *anglicisme répandu*

⁴¹ Michel Gerson. *Médecine* 2015 ; 7(11) : 294 - DOI : 10.1684/med.2015.1259

⁴² Woolf SH. *JAMA* 2007 ; 297(5) : 523

⁴³ *Prescrire* 2007; 27(280) : 133

⁴⁴ Clare L Gillies. *BMJ* 2007; 334: 299

⁴⁵ Jean-Claude St-Onge, communication

⁴⁶ *Prescrire* 2008 ; 28(291) : 34

⁴⁷ *Prescrire* 2011 ;31(335) :689

⁴⁸ ACCORD Study Group. *NEJM* 2011;364:818-28, cité par Ray Moynihan 2011

⁴⁹ **Nortin Hadler**. *Worried Sick*, p 47

⁵⁰ <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=183187>

⁵¹ <http://www.geripal.org/2009/07/pharmaceutical-industry-influence-on.html>

FIRST-LINE PRESCRIPTIONS IN NEW TYPE 2 DIABETES

« In a 4-year retrospective cohort study of patients who were fully insured members of a large national health insurer, use of first line medications other than *metformin* was significantly associated with an increased risk of adding a second oral agent only, insulin only, and a second agent or insulin... In an adjusted Cox proportional hazards models, initiation of therapy with sulfonylureas (HR = 1.68), thiazolidinediones (HR = 1.61), and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (HR = 1.62) was associated with an increased hazard of intensification...

Alternatives to metformin were not associated with a reduced risk of hypoglycemia, emergency department visits, or CV events. Despite guidelines, only 58% of individuals began diabetes treatment with metformin. Beginning treatment with metformin was associated with reduced subsequent treatment intensification, without differences in rates of hypoglycemia or other adverse clinical events »⁵²

ordonnance de première intention dans un nouveau diabète type 2

* Cette observation est un argument de plus contre l'utilisation des nouveaux antidiabétiques oraux en première intention ; de toute façon aucun nouvel antidiabétique oral n'a été étudié sur critères cliniques CV, et ils entraînent tous plus d'effets indésirables et de dépenses que la metformine

* On se rappellera qu'il n'y a même pas de preuves solides que les antidiabétiques oraux prolongent la vie des diabétiques type 2 ou en préviennent les complications macrovasculaires, alors qu'il est hautement probable que l'amélioration du mode de vie puisse le faire, sans oublier le statut socio-économique car le DT2 est aussi une 'maladie de la pauvreté'

GESTATIONAL DIABETES *Directives fautives*

« A 2010 revision of the definition has just dramatically lowered the threshold for diagnosis, more than doubling the number as having the condition, to almost 20% of the entire pregnant population⁵³»

diabète gravidique / gestationnel

GLIFLOZINS AND KETOACIDOSIS - *Nouveaux hypoglycémisants oraux – Pharmacovigilance – Liste noire de Prescrire-* SGLT2 inhibitors and ketoacidosis

« Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors used to treat type 2 diabetes may cause *ketoacidosis*. Drugs in this class include canagliflozin (Invokana™), dapagliflozin (Forxiga™), and empagliflozin (Jardiance™)... 20 cases of diabetic ketoacidosis, ketoacidosis, or ketosis in patients taking SGLT2 inhibitors were reported to the FDA from March 2013 to June 2014. Symptoms began at a median of 2 weeks after treatment initiation; all patients required hospitalization »

« In 2014, after failing its first review cycle, Health Canada approved canagliflozin (Invokana™) on the basis that it lowered HbA1c despite having identified that the drug increased non-traumatic amputation: "an apparent observed risk attributable to Invokana treatment of approximately one case per 480 patients treated for one year." »⁵⁴

* Repeated spontaneous reports with short times to onset (2 weeks), positive dechallenges (100%), and plausible mechanisms, trump sponsored clinical trials insensitive to rare serious ADRs whose authors report and brandish absent or non-significant increases in the rates of those ADRs for concluding to their absence, another blatant misuse of statistics

gliflozines et acidoacétose; inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 / du SGLT2 et acidoacétose

* Sans efficacité démontrée sur les complications du diabète malgré un effet hypoglycémiant modéré ; effets indésirables rapportés (infections urogénitales, hypotensions, déshydratation, fonction rénale) et potentiels (fractures, cancers, CV), font partie des médicaments à écarter, selon *Prescrire* 2015 ; 35(375) : 40

* En 2016 le FAERS de la FDA soupçonne cette classe d'être associée à des pancréatites aiguës

EX : Un patient en post-op de chirurgie cardiaque, diabétique de type II sous Invokana, a présenté une *acidoacétose* le lendemain de sa chirurgie avec une glycémie à 4 et une glucosurie persistante. La durée d'action de ce médicament est longue et l'arrêt le jour de la chirurgie était insuffisant dans ce cas ci, a rapporté un intensiviste canadien

GLIFLOZINS AND KIDNEY FAILURE *Médicaments mortels*

⁵² Berkowitz et al. 27.10.2014 - *JAMA Intern Med* - doi:10.1001/jamainternmed.2014.5294

⁵³ *Diabetes Care* 2010;33:676-82 – Hyperglycemia in Pregnancy Recommendations

⁵⁴ <http://www.ti.ubc.ca/2016/09/14/100-questioning-basis-approval-non-insulin-glucose-lowering-drugs/>

« A search of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database from March 29, 2013, to October 19, 2015, identified 101 cases of acute kidney injury (AKI) with sufficient detail to confirm the diagnosis and demonstrate a temporal relationship with canagliflozin (Invokana, Invokamet - 73 patients) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR - 28 patients).

Hospitalization for evaluation and management of AKI was necessary in 96 of the 101 cases [95%], and 22 cases involved admission to an intensive care unit [22%]. 4 deaths occurred during hospitalization, 2 of which were cardiac-related. 15 patients received dialysis. In 58 cases, the *time to onset* of AKI occurred within 1 month or less of initiating the drug. The median age was 57 years.

In the 78 cases reporting drug *discontinuation*, 56 cases reported improvement [72% positive dechallenge], demonstrating reversibility of this adverse event in a majority of cases. 11 patients did not recover, which included the 4 deaths noted previously. Three patients recovered with sequelae upon discontinuation, suggesting that kidney injury may not be fully reversible in some situations⁵⁵ »

gliflozines et insuffisance rénale

* Prescrire a relayé cette mise en garde dès février 2017⁵⁶ et même si ces deux molécules ne sont pas commercialisées en France, les ont inscrite parmi les médicaments à écarter à cause de nombreux autres EIM graves et sans effectivité clinique démontrée contre les complications du DT2

GLIFLOZINS AS A CLASS *Liste noire*

« SGLT-2 inhibitors should be banned. We strongly recommend physicians not to prescribe them... renal failure... possibly cancer⁵⁷ » says a Japanese independent drug bulletin

la classe des gliflozines

« De graves fasciites nécrosantes du périnée (gangrène de Fournier) ont été rapportées à la FDA (12 cas) et l'EMA (58 cas)... hospitalisations, chirurgies répétées, invalidité, même 1 décès⁵⁸ », et les fabricants s'en sortent indemnes et les traitements correcteurs sont à charge des régimes publics de soins

* Acidoacétoses, amputations, gangrène de Fournier, tous des EIM graves rapportées sous gliflozines ont incité la France à dégrader en 2019 le Service médical rendu à 'insuffisant' en estimant que l'empagliflozine n'a plus sa place dans le DT2⁵⁹. L'amputation est un EIM dit *paradoxal* puisque le produit est allégué capable de prévenir cette complication du diabète

GLIPTINS AND DISABLING ARTHRALGIAS *Liste noire*

DPP-4 / dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

* The US FDA has warned that the type 2 diabetes medicines sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, and alogliptin may cause joint pain that can be severe and disabling, even requiring hospitalization. The FDA has added a new Warning and Precaution about this risk to the labels of all medicines in this drug class⁶⁰

- a) Seriousness required hospitalization in 10/33 (30%);
- b) Time to onset was < 1 month in 33/33 cases (100%);
- c) Dechallenge was positive < 1 month in 23/33 cases (70%);
- d) Rechallenge was positive in 8/8 cases (100%; reintroduction of same product in 2/2 and of same class in 6/6).

An immune reaction is a probable mechanism⁶¹. Gliptins are on the 'do not use' list of *Prescrire International*⁶²

gliptines et arthralgies invalidantes

* Considérant l'homogénéité du délai d'apparition (1 mois), du déchallenge positif chez 70%, du rechallenge positif chez 100%, l'imputabilité est très vraisemblable (definite), 4/4 sur une échelle de -1 à +4. Sans avoir besoin d'enquête épidémiologique ni d'essai clinique ni de confirmation statistique, comme s'évertue toujours à exiger le marketing qui a l'habitude de nier la validité des notifications spontanées, dont le nombre ne représente s'ailleurs que la pointe de l'iceberg

GLITAZONES AND CONGESTIVE HEART FAILURE *Épidémiologie*

« Clinical trials suggest that thiazolidinediones (TZDs) may increase the risk of congestive heart failure (CHF). Using data from the

⁵⁵ <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm505860.htm>, 14.6.2016 - consulté 27.2.2017

⁵⁶ *Rev Prescrire* 2017 ; 37(400) : 105

⁵⁷ *Med Check – TIP* 2015 ;1(1) : 3 (Japan)

⁵⁸ *Prescrire* 2019 ; 39(426) : 262

⁵⁹ Michel Gerson, *Médecine*, mai 2019, page 204

⁶⁰ Drug Safety Communication, FDA, 28.8.2015 (www.fda.gov)

⁶¹ *Rev Prescrire International* 2016 ; 25(170) : 100

⁶² *Ibidem*

UK's *General Practice Research Database*, we conducted a case-control study within a population-based cohort of patients with type 2 diabetes. Prescription of TZDs was associated with an increased rate of possible or probable CHF (adjusted rate ratio (RR) = 1.24 and adjusted RR = 1.24)... Similar results were obtained when using a 180-day exposure window (RR = 1.38 and RR = 1.44, , respectively). Given the totality of the evidence from this and previous studies, the probability of an increased risk for CHF with these agents remains high »⁶³

glitazones et insuffisance cardiaque congestive

* cette étude renforce la probabilité d'un faible risque cardiaque, au lieu d'un effet protecteur sur le cœur qui pourrait justifier l'emploi de cette nouvelle classe pharmacologique qu'il serait sage d'abandonner au vu des autres soupçons d'EIM graves (pancréas, vessie...) qui pèsent sur elle

GLITAZONES, A CANARD *Classe à éviter*

The Avandia™ canard⁶⁴

« Initial medication management for type II Diabetes Mellitus includes metformin and insulin. There are no circumstances in which use of glitazone medications is preferable to other medication groups, and there are no clinical circumstances in which use of glitazone medications is absolutely necessary, as opposed to other classes of diabetic medication...

There are significant contraindications, warnings and precautions to use of glitazones, which must be taken into consideration before use in every individual patient. Glitazones in particular should not be used in the following circumstances: congestive heart failure (CHF), concurrent bladder cancer or severe osteoporosis »⁶⁵

“The safety of new drugs has never been as well established as pharmaceutical company promotions may suggest... These evolving problems with thiazolidinediones [aka glitazones, for diabetics] reinforce the fact that *new is not always better*”⁶⁶

le bobard / le canard des glitazones; la fausse histoire / l'histoire inventée des glitazones

« Le bobard entourant l'Avandia™ (rosiglitazone) » - « Avec le recul, la balance bénéfices-risques défavorable des glitazones s'est confirmée »⁶⁷ - « Les glitazones n'ont pas à ce jour démontré une balance bénéfices-risques favorable mais ont néanmoins une AMM... »⁶⁸ - « Ni seule, ni associée : pas de glitazone pour les patients diabétiques »⁶⁹

* Cette classe est une innovation hypoglycémiant décevante. L'Actos™ (pioglitazone), fut suspendue des marchés français et allemands en 2011 pour cause de pharmacovigilance (suspicion de cancers de la vessie). La rosiglitazone (Avandia™) fut suspendue par l'Agence européenne du médicament (EMA) à l'automne 2010, pour motif d'effets indésirables non compensés par son effet hypoglycémiant et en raison de l'absence de prévention démontrée des complications vasculaires du diabète

GLYCEMIA CONTROL

1. surveillance ; monitoring

surveillance / contrôle de la glycémie

2. lowering (to target)

maitrise de la glycémie

GLYCEMIA TIGHT CONTROL AND TARGET LOWERING *Acharnement préventif – Santéisme biologique – Cibles trop basses – Critères de substitution*

intensive glycaemic control to lower targets

“A 2009 meta-analysis of 5 trials showed that compared with conventional control, intensive glucose control reduced the relative risk for non fatal MI, but pooled absolute risk reduction (ARR) was only 0.3 per 100 patient-years, for an annualized NNT of 333. Cardiovascular death was not reduced and neither was all cause mortality. Intensive glucose control increased the absolute risk for severe hypoglycemia, for an annualized NNH of 128, and presumably increased costs⁷⁰”

“Three randomized controlled trials in type 2 diabetes (UKPDS 33, ADVANCE, VADT) have shown that tight control did not

⁶³ Fillion KB et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011 ;785 - doi: 10.1002/pds.2165

⁶⁴ Nordin Hadler, *Rethinking Aging*, page 36

⁶⁵ DH Marks. *JGIM* 2013 ; 25(1) : 39, summary at <http://iospress.metapress.com/content/j7t2h44735176620/?id=J7T2H44735176620>

⁶⁶ Gillian Shenfield. *Australian Prescriber* 2008;31(3):58

⁶⁷ *Rev Prescrire* 2012 ; 32(343) : 324

⁶⁸ JL Goriaux. *Rev Prescrire* 2006 ; 26(270) : 230

⁶⁹ *Rev Prescrire* 2008 ; 28(294) : 245

⁷⁰ TN Kelly. *Ann Int Med* 2009;151(6):394

benefit diabetic neuropathy. In the largest of these, with more than 10 000 patients, there was a non–statistically significant increase in new or worsening neuropathy in the tight control group⁷¹“

maitrise glycémique serrée et abaissement de niveaux cibles

« Les résultats des essais dits *Ukpds, Accord et Advance* amènent à conclure qu’il n’est pas souhaitable de viser une HbA_{1c} inférieure à 7% »⁷² - « Comme aucun des grands essais cliniques récents ne permet d’identifier clairement une cible d’HbA_{1c} à atteindre puisqu’ils ne montrent globalement pas de différences entre les deux groupes dans le critère de jugement principal, excepté une surmortalité statistiquement significative dans l’étude Accord, on peut même affirmer que le rapport bénéfice-risque est globalement défavorable pour les cibles d’HbA_{1c} trop basses et pour la stratégie thérapeutique utilisée dans Accord ...

« Globalement, le traitement intensif de la glycémie ne réduit pas la mortalité totale. Un bénéfice supérieur à 10 % peut même être exclu. Il existe un bénéfice sur les infarctus non fatals, qui ne se traduit pas en diminution de la mortalité cardiovasculaire. L’effet favorable sur la microalbuminurie et la rétinopathie n’a pas d’impact sur des critères ‘durs’ comme l’insuffisance rénale terminale ou la perte de vision »⁷³

GLYCEMIC CONTROL RECOMMENDATIONS

recommandations sur la maitrise glycémique

« Elles sont basées sur des *niveaux de preuve très bas*. La maitrise de la glycémie n’est pas un objectif thérapeutique en soi, surtout si :

- a) les études ayant évalué son intérêt donnent des résultats pouvant le *remettre en cause*
- b) les médicaments disponibles n’ont *pas démontré* clairement leur efficacité sur des critères de morbi-mortalité...

Globalement le traitement intensif de la glycémie ne réduit pas la *mortalité totale* et un bienfait supérieur à 10% peut même être exclu ... L’effet favorable sur la microalbuminurie et la rétinopathie n’a pas d’impact sur des critères solides comme l’insuffisance rénale terminale ou la perte de vision, respectivement »⁷⁴

HYPOGLYCEMICS IN LONG TERM CARE UNITS *Acharnement préventif*

hypoglycémiant en unités de soins de longue durée

« Il y a peu de place pour le traitement *intensif* de l’hyperglycémie. On évitera les nouveaux hypoglycémiant – qualifiés à *tort* d’antidiabétiques, car ils n’ont pas été prouvés capables d’en prévenir les complications. Notamment dans les formes bénignes de type 2. L’un de ces nouveaux produits vient justement, bien que tardivement, d’être banni en Europe le 23.9.2010; il s’agit de la rosiglitazone (Avandia™) soupçonnée d’augmenter – au lieu de réduire - les risques cardiovasculaires...

On se limitera dans les cas sévères aux antidiabétiques oraux qui ont eu le temps d’être génériqués, comme la metformine, recourant à l’insuline dans les cas très sévères; tout en se fixant des objectifs raisonnables et *non stricts* quant au taux désirable de la glycémie ou de l’hémoglobine glyquée, témoin plus stable qu’une glycémie à jeun ponctuelle...

On évitera également d’imposer des glycémies capillaires aux patients sous hypoglycémiant oraux à doses stables; sauf si on suspecte une hypoglycémie, 4 à 6 dosages par année de l’hémoglobine glyquée devraient suffire...

Ces glycémies à répétition, plusieurs fois par semaine, voire plusieurs fois par jour, coûtent cher en plus d’être inutiles et d’induire un état ‘d’insécurité glycémique’ dont on pourrait se passer »⁷⁵

INHALED INSULIN : MARKET WITHDRAWAL OF NEW ROUTE OF ADMINISTRATION

Retrait du marché pour échec commercial - Diabète

* Pfizer’s first inhalable insulin, Exubera™, is FDA approved in January 2006, then takes it off the market in October 2007. This technological innovation was purely driven by marketing since there was no unmet medical need for this new route, except that a minority of maturity type diabetics hesitate before moving to injections when pills don’t control hyperglycemia

“Drug companies often cancel drugs during human trials, and occasionally after they go on the market if there are any red flags

⁷¹ Thomas E. Finucane. *JAMA* 2010;303(5):420 Letter

⁷² *Prescrire* 2012 ; 30(325) : 846

⁷³ Rémy Bousageon. *Presse Médicale* 2013 ; 42(9) : 1284

⁷⁴ Bousageon R et coll. *La Presse Médicale* 2013 ; 42(9) : 1284

⁷⁵ Biron P. <http://pharmacocritique.20minutes-blogs.fr/archive/2011/08/23/la-pharmaco-prevention-dans-les-unites-de-soins-de-longue-du.html>

about safety. But to pull a new drug from the market because it didn't sell -- in the absence of a red flag -- is almost unprecedented...

Still, Pfizer promoted the drug until the bitter end. In July 2007, the company rolled out slick television commercials with the catch line 'Now I get it' to get patients comfortable with the inhaler⁷⁶, but the safety signal of lung cancer was already posted in April 2007

« Pfizer announced it would withdraw the first inhaled insulin from the market, as sales were too low. In January 2006 Pfizer bought the worldwide rights from Sanofi-Aventis for \$1.3 billion, and in August 2006 the product was introduced in Britain. In the first 9 months of 2007, worldwide sales of Exubera™ amounted to \$12 M, rather short of its projected \$2 billion blockbuster status »⁷⁷

retrait d'une nouvelle voie d'administration : insuline inhalée

« Les données étaient déjà défavorables au moment de l'AMM »⁷⁸

« Fin 2007 la firme avait abandonné la commercialisation de cette insuline inhalée, qu'elle jugeait financièrement peu rentable et qui exposait à des risques pulmonaires graves à long terme, dont des cancers du poumon »⁷⁹

* Qu'on pense à tous les patients participants 'volontaires' qui ont été les cobayes inutiles d'une nouveauté qui ne procurait pas une innovation thérapeutique tangible et qui croyaient naïvement contribuer à l'amélioration des soins. D'autant plus que l'utilisation de l'insuline dans le diabète type 2, un marché lucratif visé par le fabricant, ne prolonge pas la vie et ne prévient pas les complications cardiovasculaires du diabète tout en étant plus dispendieuse

INSULIN, THE NAME

TN : from French *insuline*, itself derived from *îlot* (islet) de Langerhans to *insulaire* (islander) to *insuline*

insuline, le nom

N.d.T. terme proposé par Jean de Meyer en 1909 (FR)

INSULINS : SYNTHETIC VERSUS NATURAL *Pharmacie – Biotechnologie – Dénigrement des anciens produits*

« Laurent Azoulay of McGill University found **all-cause mortality rates were higher** among Type 1 patients who used biosynthetic and analogue insulins, compared to patients who used insulin from pigs or cows »⁸⁰

insulines synthétiques contre insulines naturelles

* en dénigrant les insulines d'origine animale, moins chères, les promoteurs ont imposé sur le marché leurs insulines biosynthétiques plus chères - mais pas plus efficaces contre les complications cliniques du diabète. Il en résulte une augmentation substantielle des coûts de la pharmacothérapie du diabétique sans amélioration comparable du bénéfice médical rendu.

* Question : avez-vous déjà vu une association de diabétiques, de diabétologues, de diabétologie dénoncer ouvertement et fortement cet désolante situation? Avez-vous déjà vu de telles associations refuser les aides financières des fabricants d'insulines biosynthétiques?

INTIMIDATION OVER ROSIGLITAZONE (Avandia™) *Diabétologie - Harcèlement*

« Rosiglitazone was lauded for reducing blood sugar levels in people with diabetes and so for reducing heart attacks. Before long, however, John Buse, a doctor from the University of North Carolina became concerned that instead of reducing heart problems, the drug was actually increasing them. His chair of department was rung by GlaxoSmithKline, the company who made the drug; a US Senate Committee later released a report saying Dr Buse had been subject to **intimidation** »⁸¹

intimidation concernant le rosiglitazone

« En novembre 2007, une commission du Congrès des États-Unis (United States Congressional committee) publia un rapport relatant l'intimidation du Dr John Buse (University of North Carolina, Chapel Hill) par GlaxoSmithKline (GSK) en raison de ses doutes concernant les risques cardiovasculaires associés à un médicament antidiabétique de la compagnie, le rosiglitazone...

⁷⁶ Avery Johnson. *Wall Street Journal* 19.10.2007 page A1

⁷⁷ Bailey & Barnett. *BMJ* 2007; 335: 1156

⁷⁸ *Prescrire* 2009 ; 29(304) : 141

⁷⁹ *Prescrire* 2009 ; 29(304) : 99

⁸⁰ Unpublished study. Quote by Coleen Fuller

⁸¹ Luisa Gillner. <http://www.guardian.co.uk/books/2012/oct/17/bad-pharma-ben-goldacre-review>

Ce risque est suffisamment important pour que plusieurs sociétés savantes aient émis en 2008 des avis défavorables quant à la poursuite de l'utilisation de cette molécule »⁸²

* Un autre chercheur, le cardiologue Steve Nissen de Cleveland, conduisit sa propre enquête et mis au jour une augmentation de 43% du risque cardiovasculaire associé à ce produit supposément protecteur des complications cardiaques du diabète. En 2010 le produit fut l'objet de sévères restrictions d'emploi aux É-U, et retiré du marché dans plusieurs pays, donnant raison à l'expert en diabétologie John Buse

« Dans le cas de la rosiglitazone (Avandia™), un rapport du 20.2.2010 du Sénat américain explique que la principale stratégie de GSK face à la publication de résultats cliniques défavorables a été de minimiser l'importance de ces résultats et d'intimider les chercheurs indépendants »⁸³

LIFESTYLE OR HYPOGLEMICS ? hygiène ou hypoglycémifiants ?

« On a beau abaisser les glycémies [par hypoglycémifiants], le diabète continue à faire des ravages du point de vue vasculaire. Pas de salut donc sans perte de poids et exercice »⁸⁴ déclare un cardiologue expert en réhabilitation des coronariens

MACROVASCULAR COMPLICATIONS AND ANTIDIABETIC DRUGS

Complications macrovasculaires

« There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with Januvia™ (sitagliptin) or any other anti-diabetic drug », according to the product monograph

complications macrovasculaires et médicaments antidiabétiques

* il s'agit des angiopathies coronaires, cérébrales et périphériques

a) infarctus, angine de poitrine, insuffisance cardiaque;

b) accident vasculaire cérébral (AVC);

* d'où mortalité cardiovasculaire et mortalité toute cause

c) artériopathie du membre inférieur

* d'où gangrène, amputation.

* ces complications constituent des critères cliniques d'évaluation valides des traitements antidiabétique mais ils sont rarement utilisés, vu le coût des suivis prolongés qu'ils exigent et l'aversion des commanditaires pour les résultats négatifs

* Mais malheureusement une méta-analyse indépendante⁸⁵ de 13 essais vient de démontrer en 2012 une absence dans le DT2 d'avantage de la metformine, l'hypoglycémifiant oral de référence, sur la mortalité toute cause ou cardiovasculaire ni sur la morbidité cardiovasculaire

MANIPULATING THE TERM INSULIN DEPENDENCE *Glissement sémantique*

manipulation du terme insulino-dépendance

N.d.T. l'industrie des insulines délaisse le qualificatif 'non insulino-dépendant' afin de promouvoir l'idée que les diabétiques de type 2 mal contrôlés par hypoglycémifiants oraux devraient passer à l'insuline, devenue beaucoup plus chère et plus rentable. Comme quoi les mots valent de l'argent...

METFORMIN AND CLINICAL ENDPOINTS *Diabète*

« There is **no evidence that metformin has any beneficial effect on all-cause mortality, on CV mortality, or on CV morbidity among patients with type 2 diabetes...** Although metformin is considered the gold standard, its benefit/risk ratio remains uncertain...

We cannot exclude a 25% reduction or a 31% increase in all-cause mortality. We cannot exclude a 33% reduction or a 64%

⁸² <http://fr.wikipedia.org/wiki/GlaxoSmithKline>

⁸³ Marc-André Gagnon. *Prescrire* 2012 ; 32(342) : 313

⁸⁴ Martin Juneau cité par Fabienne Papin. *L'Actualité médicale (Montréal)* 23.11.2011 page 29

⁸⁵ Boussageon et coll. 10.04.2012 *PLoS Med* 9(4): e1001204 - Site

<http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.1001204#abstract2>

increase in CV mortality », ⁸⁶ according to a 2012 independent meta-analysis of 13 clinical trials

« In the U.S. in 2017 metformin was the 5th most frequently prescribed drug, taken by 17.3 M adults who reported filling 88.9 M prescriptions. I calculated the above from the Medical Expenditure Panel Survey » says Thomas Moore in 2019

metformine et critères cliniques d'évaluation

* cette synthèse statistique nous rappelle que la glycémie n'est qu'un critère de substitution et qu'il en coûte très cher pour la maîtriser parfaitement au cours de toute une vie de diabétique de type 2, trop cher si la réduction des complications cardiovasculaires du diabète n'est pas au rendez-vous...

Et qu'il ne faut pas de fier sur un seul essai clinique (*UK Prospective Diabetes Study*) pour entraîner - pendant des décennies - des générations de diabétologues et des millions de diabétiques dans l'utilisation de ce produit de première intention, au lieu de remettre en question une pratique dont l'effet préventif sur les complications majeures n'a pas été confirmé par plusieurs essais subséquemment publiés au fil des ans

METFORMIN IN DIABETIC CHRONIC KIDNEY DISEASE

« Use of metformin in people with type 2 diabetes and a serum creatinine concentration greater than 530 µmol/L is associated with a significantly increased risk (2X), dose dependent, of all-cause mortality compared with non-users. Metformin use should not be encouraged in this patient group » ⁸⁷

la metformine dans l'insuffisance rénale diabétique

METFORMIN REVISITED

« La metformine n'est associée à aucun gain clinique significatif lorsque la synthèse des faits de niveau de preuve satisfaisant est réalisée sans biais de sélection » ⁸⁸

la metformine revisitée

METFORMIN VS. EXERCISE

« Exercise—not metformin—is already considered by much of the diabetic medical community as the most effective first route to lowering blood sugar concentrations... Metformin actually seems to interfere with the beneficial effects of exercise in patients with diabetes » ⁸⁹

metformine contre exercice

MICROVASCULAR COMPLICATIONS OF DIABETES Critères d'évaluation valides – Validité externe

= retinopathy, neuropathy, nephropathy

complications microvasculaires du diabète

= rétinopathie, néphropathie, neuropathie

* Elles sont secondaires à une artériosclérose accélérée des petits vaisseaux (artérols) de la rétine, des reins, des nerfs périphériques.

* Ces complications constituent des critères d'évaluation clinique valides des traitements antidiabétiques mais ils sont rarement utilisés à cause du coût des suivis prolongés qu'ils exigent et de la crainte, chez les promoteurs d'hypoglycémisants, de résultats négatifs

NEW HYPOGLYCEMIANTS : MORE DANGEROUS THAN USEFUL ?

* There is evidence that **new diabetes drugs cause harm**. Rosiglitazone (Avandia™) has already been withdrawn; pioglitazone (Actos™) has been linked to bladder cancer; and *exenatide* (Byetta™) and *sitagliptin* (Januvia™) double the risk of acute pancreatitis » ⁹⁰

« *Rosiglitazone*, which was the most sold diabetes drug in the world, was taken off the market in Europe, as it causes myocardial infarction and CV death, and *pioglitazone* could also face trouble, as it has been linked to heart failure and bladder cancer » ⁹¹

⁸⁶ Boussageon et al., 2012 on <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001204>

⁸⁷ Hung et al. *Lancet* 17.6.2015 - DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00123-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00123-0)

⁸⁸ Boussageon et al. *PLoS Med* 2012 ; 9(4) : e1001204

⁸⁹ James D Watson. *Lancet* 2014; 383: 841

⁹⁰ Des Spence. *BMJ* 2013; 346: f2695 doi: 10.1136/bmj.f2695

⁹¹ Gøtzsche et al. *BMJ* 2014;348:g3680 - doi: 10.1136/bmj.g3680

« In a claims database, *sitagliptin* (Januvia™) use was associated with an increased risk of heart failure hospitalizations (12.5% versus 9.0%, absolute risk increase of 3.5% - adjusted OR: 1.84 or +84 %) among type 2 diabetes patients with pre-existing heart failure »

nouveaux hypoglycémiantes : plus dangereux qu'utiles ?

NEW INSULINS TOO COSTLY, WITH UNCERTAIN ADVANTAGES

Pharmacoeconomie

* There was a 50% increase in the prescribing and use of biosynthetic and - especially - analogue insulins specifically among adults (over 18) with Type 2 diabetes in the USA. Much of that increase is due to marketing as opposed to evidence that insulin therapy for this group yields the best outcomes and quality of life...

The average cost of insulin, 2000-2010, rose from an average \$19 a 100ml vial to \$36 a vial. Insulin is a great story of a drug that seems to fly under the radar, although the quality has generally deteriorated, the options narrowed and the cost increased by leaps and bounds⁹²

« Natural animal insulin was removed from the market and replaced with an rDNA branded product that is inferior and dangerous for an unknown number, up to 10% according to *British Diabetes Association*...

Not a single study showed the new product to be safer or more effective, but one can find dozens, thousands, of advertisements claiming it was the next best thing to a cure for diabetes - which helped prop up the price increase when introduced in the 1980s from \$10-\$11 per 100ml vial to \$18-\$22, and in 2014 of course the price has gone off the charts ...

Insulin is also a T2 diabetes drug - roughly 30-40% of people with T2 diabetes are using insulin (according to PHAC). But most people think you don't have to worry about insulin because it's been around since 1922. However, the insulin that is currently on the market has only been available since 1983 and manufacturers had a hard time convincing most people to use it. Which is why the original animal-sourced insulins were withdrawn from country after country after country...

Like the 30 hypoglycemics available in 2014, neither rDNA human insulin or natural animal insulin was ever tested to see what impact it might have on "reducing heart attacks or strokes, blindness, or other complications of the disease". The only question asked in clinical trials of rDNA brands was, "does it lower glucose levels?" »⁹³

nouvelles insulines trop coûteuses et aux avantages incertains

« L'insuline détémir (Levemir™) est très prescrite malgré l'absence d'avantage démontré et un cout élevé certain »⁹⁴

NEW ORAL HYPOGLYCEMICS AND CLINICAL OUTCOMES *Prévention macro-vasculaire non démontrée – Nouveaux hypoglycémiantes oraux*

« The following is pasted from the professional product label (product monograph) for Januvia™ one of the drugs listed in the article : "5.5 Macrovascular Outcomes. There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with JANUVIA™ or any other anti-diabetic drug". Januvia™ can be replaced with the name of any other anti-diabetic drug approved in the US...

This statement has appeared in the professional labels for these drugs for at least the last 5-6 years. These drugs will reduce the frequent symptoms of urination and thirst associated with type-2 diabetes. A beneficial effect on microvascular risk is less clear and may be absent for the new drugs. The risks of any drug without a meaningful health benefit to patients always outweigh a lack of benefit »⁹⁵

nouveaux hypoglycémiantes oraux et critères d'évaluation

ORAL HYPOGLYCEMIANTS REVISITED

hypoglycémiantes revisités

⁹² Colleen Fuller, 2014, commenting URL : <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1878705>

⁹³ Colleen Fuller, 2014

⁹⁴ *Prescrire* 2008; 28(297): 542

⁹⁵ Larry Sasich, 2014

« En 40 années de pratique je n'ai jamais prescrit un médicament hypoglycémiant par voie orale. J'attends toujours la démonstration d'un avantage significatif. Je m'attends à ce que la FDA soit au moins aussi exigeante »⁹⁶ déclare Nordin Hadler...
« La protection contre les complications micro- et surtout macro-vasculaires s'avère douteuse même avec la metformine selon des synthèses indépendantes⁹⁷ »

ORAL HYPOGLYCEMIC *Glissement sémantique*

* What's in a name ? Much... The term *antidiabetic* should be reserved to *hypoglycemics* proven to achieve a clinically significant absolute reduction of the excess in micro- and macro-vascular complication rate observed in untreated diabetics

hypoglycémiant oral

* seul mérite le terme de '*antidiabétique*' le médicament qui s'est démontré capable de réduire la morbi-mortalité liée aux complications CV du diabète; c'est un abus de langage et un glissement sémantique de qualifier les *hypoglycémiantes* d'*antidiabétiques*

* les nouveaux produits dits antidiabétiques devraient simplement être nommés hypoglycémiantes tant qu'un bénéfice clinique tangible n'a pas été démontré en termes de prévention des complications micro et macro vasculaires observées chez les diabétiques non traités

* les glitazones sont largement prescrites alors que les données de l'évaluation ne leur sont pas favorables⁹⁸

* aucune des nouvelles classes pharmacologiques d'hypoglycémiantes n'a été évaluée sur des critères cliniques, puisque les agences les approuvent – malheureusement pour les diabétiques - sans cette exigence

PATIENT INFORMATION LEAFLET; PIL (USA) Pharmacie - Hypoglycémiantes

« An illustration of the type of information that should be given to patients (through PIL) are the drugs currently approved in the US to manage glycemic control. All of these drugs contain a statement in their Warnings and Precaution sections of their professional labels that there have been *no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction* with any anti-diabetic drug »⁹⁹

notice (d'information destinée) au patient; brochure / feuillet destiné au patient

PEDIATRIC SCREENING : PREFER OBESITY RATHER DIABETES (USA)

« 93% percent of the children with type 2 diabetes are aged 12 to 19 years and 90% of these are overweight or obese. In children with type 2 diabetes, the prevalence of obesity is higher in African Americans, followed by American Indians and Hispanics, compared to non-Hispanic whites or Asian Pacific Islander youth »¹⁰⁰

* fighting against obesity, by non pharmacologic interventions, especially at the population level, is much more reasonable and efficient than medical screening at the individual level by glycemia-testing, often followed by hypoglycemiants 'for life'. DM2 is linked to poverty and this is a political issue

dépistage pédiatrique : préférer obésité au diabète (É.-U.)

PHARMACOLOGICAL GLYCEMIC CONTROL : UNRELATED TO CARDIOVASCULAR PREVENTION *Critères de substitution*

« It is disappointing, that neither *intensive glycemic control* nor the use of *specific diabetes medications* is associated with any suggestion of CV benefit. Thus the evidence does not support the use of glycated hemoglobin as a valid surrogate for assessing either the CV risks or the CV benefits of diabetes therapy...

The optimal approach to the reduction of CV risk in diabetes should focus on aggressive management of the standard CV risk factors rather than on intensive glycemic control »¹⁰¹ by weight control, exercise, smoking cessation and moderate control of definite hypertension

⁹⁶ NM Hadler, *Patient et Citoyen*, page 92

⁹⁷ Rémy Bousageon

⁹⁸ *Prescrire* 2008 ; 28(297) : 542

⁹⁹ Hung A et al. *JAMA Intern Med* 30.11.2015 - doi:10.1001/jamainternmed.2015.6656, quoted by Larry Sasich

¹⁰⁰ <http://health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/PDFs/Scientific-Report-of-the-2015-Dietary-Guidelines-Advisory-Committee.pdf>

¹⁰¹ Hatt et al. *N Engl J Med* 2013; 369:1285 - DOI: 10.1056/NEJMp1309610 at <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1309610?query=TOC>

« There was no evidence that *intensive glucose control* during the trial led to long-term benefits with respect to mortality or macrovascular events in follow-up of ADVANCE trial »¹⁰²

la maîtrise glycémique médicamenteuse : non associée à la prévention cardiovasculaire

PIOGLITAZONE AND PANCREATIC CANCER

Pharmacovigilance - Glitazones

« A cohort analysis of cancers included 236 507 persons aged 40+ years in 1997-2005 and followed until June 2012. Cohorts were from Kaiser Permanente Northern California. Ever use of *pioglitazone* (Actos™) was associated with increased risk of *pancreatic cancer* (HR, **1.41**). Crude incidences of pancreatic cancer in pioglitazone users vs nonusers were 81.1 vs 48.4 per 100 000 person-years »¹⁰³

pioglitazone et cancer du pancréas

PREDIABETES *Maladie inventée – Façonnage de maladie – Campagne de peur*

proto-diabète ; latent diabetes

= a non-disease, a precursor diagnosis pushed by Big Pharma among healthy people and healthy prescribers, with the complicity of guideline panels and professional associations with vested interests, It was coined in 2001 by the American Diabetes Association in Arlington VA, to replace impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance

« Richard Kahn and other medical authorities have *rejected* prediabetes as a diagnostic category because they are not convinced that it routinely leads to diabetes or that existing treatments do much good. John Yudkin, a diabetes researcher and emeritus professor of medicine at University College in London, describes the ominous *warnings* about prediabetes from American Diabetes Association (ADA) and CDCs as "scaremongering"¹⁰⁴. »

* It is clear that the ADA (non profit but industry funded) and the CDCs (publicly funded but complicit), by coining the term prediabetes, were advocating mass screening, awareness campaigns, war against prediabetes, leading to greater use of hypoglycemics without addressing the problems of obesity, overeating, bad eating, sedentarism, and poverty which is often at the root of those problems

« The recent *invention* of the disease category *prediabetes*... Rosiglitazone (Avandia™) marketing especially benefited from the invention of *prediabetes* »¹⁰⁵ as well as all other branded hypoglycemics optimistically called antidiabetics

« Until mid 1950s there was no one being treated for *latent diabetes* »¹⁰⁶

« By the early 1960s the territory of prediabetes had shifted, and those formerly diagnosed as prediabetics were now diagnosed as chemical, mild or early diabetes. The *American Diabetes Association's* slogan in 1961 was 'Be alert - be tested - be sure - check diabetes' »¹⁰⁷

prédiabète ; diabète occulte / chimique / silencieux / latent ; protodiabète

PREVENTION OF COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETES: is drug glucose control evidence based? – (Article)

Rémy Boussageon, Denis Pouchain and Vincent Renard. *Br J Gen Pract* 2017; 67 (655): 85-87 - DOI:

<https://doi.org/10.3399/bjgp17X689317>

« As the risk–benefit ratio of glycemic control remains uncertain, the benefit–risk ratio of each antidiabetic drug is the key point of the therapeutic decision, independently of its glucose-lowering action. Patients have to be informed about the absence of evidence of the effectiveness of diabetes drugs regarding macro- and microvascular complications, metformin and insulin included »

La prévention des complications du diabète type 2 : Le contrôle glycémique est-il basé sur les faits ? (Traduction libre d'un article phare)

QUATERNARY PREVENTION IN LOW RISK TYPE 2 DIABETICS ...

la prévention quaternaire dans le diabète de type 2 à faible risque...

a) D'une maîtrise glycémique trop serrée, car elle ne prolonge pas la vie

¹⁰² Zoungas et al. 2014 - DOI: 10.1056/NEJMoa1407963 – full paper at <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1407963#t=articleResults>

¹⁰³ Lewis et al. *JAMA* 2015; 314(3): 265 - doi: 10.1001/jama.2015.7996

¹⁰⁴ Charles Piller, *sciencemag.org*, 7.3.2019

¹⁰⁵ Brody & Light. *AJPH* 2011 ; 101(3) : 399

¹⁰⁶ *Pharmageddon*, page 46

¹⁰⁷ Joseph Dumit. *Drugs for life*, page 115

- b) Des nouvelles classes d'hypoglycémiantes orales, aux risques plus élevés ou méconnus, sans bénéfices cliniques démontrés
- c) Des anciens hypoglycémiantes autres que la metformine

d) De la metformine, avant d'avoir insisté sur (et obtenu) une amélioration du mode de vie

e) De l'insuline utilisée pour atteindre des cibles trop basses

f) D'une auto-surveillance glycémique, parfois obsessionnelle, chez ceux sous hypoglycémiantes orales

g) De cholestérolémies périodiques et de statines 'à vie', car elles ne prolongent pas leurs vies

*Noter que si le DT2 est une maladie de la pauvreté, la prévention passe par le statut socio-économique

RECORD, THE TRIAL Résultats falsifiés – Glitazone – Phase IV

l'essai dit Record

« En 2001 à la demande de la FDA, GSK met en marche un vaste essai de 6 ans pour évaluer les risques cardiaques de l'Avandia™ (rosiglitazone) ; l'étude *Record* conclut à un risque minime. En 2010 on apprit que les résultats avaient été grossièrement falsifiés, la FDA découvrit qu'une douzaine d'accidents cardiovasculaires graves n'apparaissaient pas parmi les EIM »¹⁰⁸ écrit Mikkel Borch-Jacobsen

SALES OF HYPOGLYCEMICS

ventes d'hypoglycémiantes

« Le marché du diabète est l'un des plus lucratifs et l'un des plus compétitifs du secteur pharmaceutique. *Evaluate Pharma*, un cabinet de conseil, estime que les ventes d'anti-diabétiques ont rapporté plus de 41 milliards de dollars (36,3 milliards d'euros) aux laboratoires en 2014, et pourraient dépasser 60 milliards de dollars (53 milliards d'euros) dès 2020. Champion incontesté, le danois Novo Nordisk trône 30 % du marché devant Sanofi; avec 23 % des ventes mondiales, le français est bien positionné »¹⁰⁹

SAXAGLIPTIN AND HEART FAILURE Nouveaux hypoglycémiantes oraux - Pharmacovigilance

saxagliptine et insuffisance cardiaque

« Seule (Onglyza®) ou en association fixe avec la metformine (Komboglyze®), la saxagliptine est un inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4). SAVOR est une étude de sécurité CV, réalisée chez 16 492 patients diabétiques de type II et à risque ou à antécédents CV. Il a été observé une augmentation relative de +27 % et absolue de +0.7% (NNH = 143) du risque d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients sous saxagliptine en comparaison au placebo¹¹⁰

SCREENING FOR DIABETES T2

« Of 16 047 high-risk individuals in screening practices, 15 089 (94%) were invited for screening during 2001–06, 11 737 (73%) attended, and 466 (3%) were diagnosed with diabetes. 4137 control individuals were followed up. During 184 057 person-years of follow up (median duration 9.6 years), there were 1532 deaths in the screening practices and 377 in control practices (**total mortality HR 1.06**, a NS +6% increase...

We noted no significant reduction in **CV mortality (HR 1.02**, 95% CI 0.75–1.38), cancer (1.08, 0.90–1.30), or **diabetes-related mortality (1.26**, 0.75–2.10, a NS +26% increase) associated with invitation to screening. In this large UK sample, screening for T2 diabetes in patients at increased risk was not associated with a reduction in all-cause, CV, or diabetes-related mortality within 10 years. The benefits of screening might be smaller than expected and restricted to individuals with detectable disease »¹¹¹

dépistage du diabète de type 2

* ce dépistage est inutile, inefficace, directement et indirectement coûteux, et plus profitable aux fabricants et aux professionnels impliqués qu'à la qualité de vie et à l'espérance de vie des dépistés, sans mentionner les EIM des hypoglycémiantes (dont la protection CV n'est pas démontrée dans les formes bénignes chez les patients à faible risque) et notamment ceux engendrés par les nouvelles classes pharmacologiques, sans oublier l'effet nocebo de l'étiquetage 'diabétique'

* c'est la malbouffe depuis l'enfance et l'obésité depuis l'enfance qu'il faut dépister, ainsi que les composants alimentaires diabéto-gènes de l'alimentation industrialisée et de ses mets préparés qu'il faut dépister, sans oublier que le DT2 est en partie secondaire au SÉEES et à ses déterminants (politiques d'emploi, répartition des richesses, accès à l'éducation, politiques fiscales,

¹⁰⁸ MB-J. 2014, page 57

¹⁰⁹ Pascale Witz. *Le Monde* 2.9.2015

¹¹⁰ JL Montastruc, 2015

¹¹¹ Simmons et al. *Lancet* 2012; 380(9855): 1741 – doi:10.1016/S0140-6736(12)61422-6 - Full paper at <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612614226>

etc.)

SELF MONITORING OF BLOOD GLUCOSE *Monitoring – Médicalisation - Gaspillage*

« Lack of benefit from *self-monitoring* has been reported in trials of glucose self-monitoring, including a recent trial that randomized 450 individuals with type 2 diabetes to (1) no self-monitoring; (2) standard self-monitoring; and (3) enhanced self-monitoring with tailored feedback. Neither form of self-monitoring improved glycemic control, and for some patients, it may have worsened quality of life. Furthermore, nearly 50% of patients stopped glucose monitoring by the end of the 12-month study; patients who received enhanced feedback had the greatest attrition. This phenomenon may help explain why there has been little overall improvement in the hemoglobin A1c levels of many patients with type 2 diabetes despite myriad new drugs and *monitoring* devices.¹¹² »

« Evidence from a meta-analysis of individual patient data was not convincing for a clinically meaningful effect of clinical management of non-insulin treated type 2 diabetes by self monitoring of blood glucose levels compared with management without self monitoring, although the difference in HbA1c level between groups was statistically significant »¹¹³

« I advise my patients with non-insulin treated diabetes that routine self-monitoring is unnecessary; some patients resist this advice, but others are happy to abandon routine fingersticks and the associated discomfort and expense »¹¹⁴

« By smearing blood on a glucose test strip and inserting it into a machine, you can find out how much sugar is in your blood. Some people repeat the procedure up to eight or 10 times a day. But what if most of that bleeding and checking is a waste of time, does almost nothing to control your disease, makes you anxious or depressed and threatens the sustainability of the public healthcare system?... »

This seems to be the case, at least according to some of the best independent health information around, which advises that frequent checking of blood glucose, by people who don't use insulin, is not a good idea. It leads to anxiety and depression, while the test strips, at about a dollar each, lead to unnecessary spending of hundreds of millions of dollars annually...

The *Canadian Agency for Drugs in Technology and Health* (CADTH) issued a report in 2011 saying that too-frequent checking of blood sugar is unnecessary and potentially harmful. A report from Ontario in 2011 estimated that the waste on unnecessary test strips was somewhere between \$20 to \$40 M per year. So given what the agency says, and extrapolating across the country, Canadians could be wasting somewhere between \$50 to \$100 M each year on unnecessary test strips »¹¹⁵

autosurveillance glycémique

* chez les diabétiques de type 2 sans insuline, cette pratique n'améliore pas de façon cliniquement significative la maîtrise glycémique par hypoglycémiantes oraux et mesures hygiéniques. Elle constitue donc un gaspillage financier et une médicalisation inutile qui réduit la qualité de vie de ces patients, d'autant plus que le contrôle glycémique strict n'a pas fait ses preuves en termes de réduction des complications micro et macro vasculaires du diabète

TIDE, THE TRIAL *Toxicité paradoxale – Prévention transformée en aggravation – Essai non éthique*

« In 2010 the senators (USA) asked the FDA to describe what steps the Agency has taken to protect patients in an ongoing Avandia™ clinical trial (TIDE), and why the study is allowed to continue, given that the FDA itself estimated that the drug caused approximately 83,000 excess heart attacks between 1999 and 2007. In 2008, FDA officials called the TIDE trial, as then-designed, 'unethical and exploitative' of patients »¹¹⁶

l'essai dit Tide

* Il s'agit d'un méga-essai de la rosiglitazone (Avandia™) : 16.000 patients, 14 pays, 140 lieux, entrepris sous la pression de la FDA qui ne réalisait pas la problématique éthique, pour tenter de démontrer un bénéfice statistiquement significatif sur les complications vasculaires du diabète (sans demander qu'il soit d'ampleur cliniquement suffisante). Les résultats sont décevants, la FDA ordonne la cessation du recrutement en mi-2010 et fait arrêter l'essai peu après¹¹⁷, en partie pour motifs éthiques qui auraient dû prévaloir plus tôt durant l'essai

¹¹² Kangovi & Asch.

https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2680117?utm_source=silverchair&utm_medium=email&utm_campaign=article_alert-jama&utm_content=olf&utm_term=042618

¹¹³ Andrew J Farmer et al. *BMJ* 2012; 344 :e486 – Site <http://www.bmj.com/content/344/bmj.e486>

¹¹⁴ Paul S Mueller

¹¹⁵ http://umanitoba.ca/outreach/evidencenetwork/wp-content/uploads/2012/12/Canadian-Health-Policy-in-the-News_DEC-10_12.pdf

¹¹⁶ <http://www.finance.senate.gov/newsroom/ranking/release/?id=bc56b552-efc5-4706-968d-f7032d5cd2e4>

¹¹⁷ Hadler, *Rethinking Aging*, page 42

TIGHT CONTROL *Pharmaco-prévention – Tension - Glycémie*

intensive lowering / control

« A hemoglobin A1c level higher than 9% is common in people with non-hemodialysis-dependent chronic kidney disease and is associated with markedly worse clinical outcomes; lower levels of HbA1c (<6.5%) also seemed to be associated with excess mortality »¹¹⁸

maîtrise étroite ; contrôle strict / serré *impropriété répandue*

* d'une variable biologique considérée facteur de risque, telle la glycémie

N.d.T. en français *contrôle* glycémique veut dire surveillance, monitoring, mesure de la glycémie

TREATMENT TARGETS IN INTENSIVE CARE *Cibles glycémiques*

« Recent evidence does not show a consistent benefit and even shows *harm* associated with the use of intensive insulin treatment. Clinicians should target a blood glucose level of 7.8 to 11.1 mmol/L (140 to 200 mg/dL) if insulin therapy is used in intensive care unit patients. Clinicians should avoid targets less than 7.8 mmol/L (<140mg/dL) because harms are likely to increase with lower blood glucose targets »¹¹⁹

cibles glycémiques aux soins intensifs

TREATMENT TARGETS IN OLD DIABETICS *Valeurs seuils*

« The *American Diabetes Association* and the *European Association for the Study of Diabetes* recommend that in frail older people the goal should be 7.5 to 8.0% for average glycemia (= 59 to 64 mmol/L for HbA_{1c}) or possibly even *slightly higher* »¹²⁰ writes the *Lancet* en 2013 [7.5 to 8.5]

cibles thérapeutiques chez les diabétiques âgés

* ces associations traditionnellement proches des promoteurs industriels admettent enfin qu'il faut relever les valeurs seuils glycémiques en gériatrie, mais même cette recommandation ne met pas à l'abri de surmédication car une prévention tangible des complications n'est pas prouvée et un rapport avantage-risque favorable reste à démontrer

WEIGHT LOSS VERSUS DRUG TREATMENT OF DIABETES *Intervention non pharmacologique*

« Can diabetes be reversed or cured by weight loss? A small, well designed study of 11 patients irrefutably showed that it can.¹²¹ And clinical effect is more important than any statistically significant yet clinically undetectable effect that a huge study funded by the drug industry might find »¹²²

WRONG ALLOCATION OF SPENDING ON DIABETES *Priorités mal placées*

« The therapeutic approach in diabetes is upside down. Incredibly, spending on diabetes drugs could employ 40, 000 personal trainers (UK). The **complicity of doctors and lack of dissent** against the drug model of *diabetes* care is bad medicine »¹²³

* spending on diabetes surged 30% in 2014 in the USA, mainly due to high prices of new oral hypoglycemics and of insulins

mauvaise allocation des dépenses contre le diabète

* les dépenses en hypoglycémiques pourraient permettre d'employer 40 000 diététistes, ce qui est encore plus important que des entraîneurs personnels...

¹¹⁸ Shurraw S et al. *Arch Intern Med.* 2011; 171(21): 1920

¹¹⁹ Qaseem et al. *American Journal of Medical Quality*, May 23, 2013 – DOI 10.1177/1062860613489339 - <http://ajm.sagepub.com/content/early/2013/05/23/1062860613489339.1.full>

¹²⁰ Morley & Sinclair. *Lancet* 2013 - doi:10.1016/S0140-6736(13)61055-7

¹²¹ Lim et al. *Diabetologia* 2011; 54: 2506

¹²² Des Spence. *BMJ* 2013; 346: f2695 doi: 10.1136/bmj.f2695

¹²³ Des Spence. *BMJ* 2013; 346: f2695 doi: 10.1136/bmj.f2695