

Hypoglycémiantes oraux - Traitement du diabète de type 2

Dr Claude Garceau MD FRCP en médecine interne
IUCPQ-UL

mis à jour le 30 septembre 2021

Les personnes atteintes de diabète de type 2 forment une population hétérogène. Le traitement et les cibles thérapeutiques doivent donc être personnalisés. Le but du traitement consiste à prévenir les complications micro et macrovasculaires. La prévention des complications microvasculaires exige un contrôle rigoureux des glycémies à long terme. L'approche thérapeutique des cinquante dernières années était surtout glucocentrique. Toutefois, les grandes études cliniques de la dernière décennie ont porté sur la prévention des complications cardiaques et rénales.

S'il est prouvé qu'un contrôle rigoureux de la glycémie aide à diminuer l'incidence de certaines complications comme la neuropathie, l'atteinte rétinienne ou la protéinurie, il est maintenant admis qu'indépendamment du contrôle glycémique, le choix du traitement hypoglycémiant peut exercer une influence majeure dans la prévention et le traitement des complications cardiaques (dont l'insuffisance cardiaque) ou de l'atteinte rénale diabétique.

Dans sa mise à jour 2020 de recommandations, Diabète Canada¹ tient compte des résultats spectaculaires des grandes études d'intervention comportant l'utilisation de nouvelles classes d'hypoglycémiantes, soit les inhibiteurs du sodium-glucose cotransporteur 2 (iSGLT2), ou les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (aRGLP1).

Diabète Canada mentionne qu'on devrait tenir compte de plusieurs facteurs dans le choix d'un hypoglycémiant :

- L'efficacité du médicament
- Le contrôle du poids
- Le risque d'hypoglycémie
- Le coût du médicament
- La préférence du patient
- La présence de complications cardiovasculaires (dont l'insuffisance cardiaque) et rénales
- La cible glycémique visée.¹

Recommandations du consensus canadien en diabète (2020)*

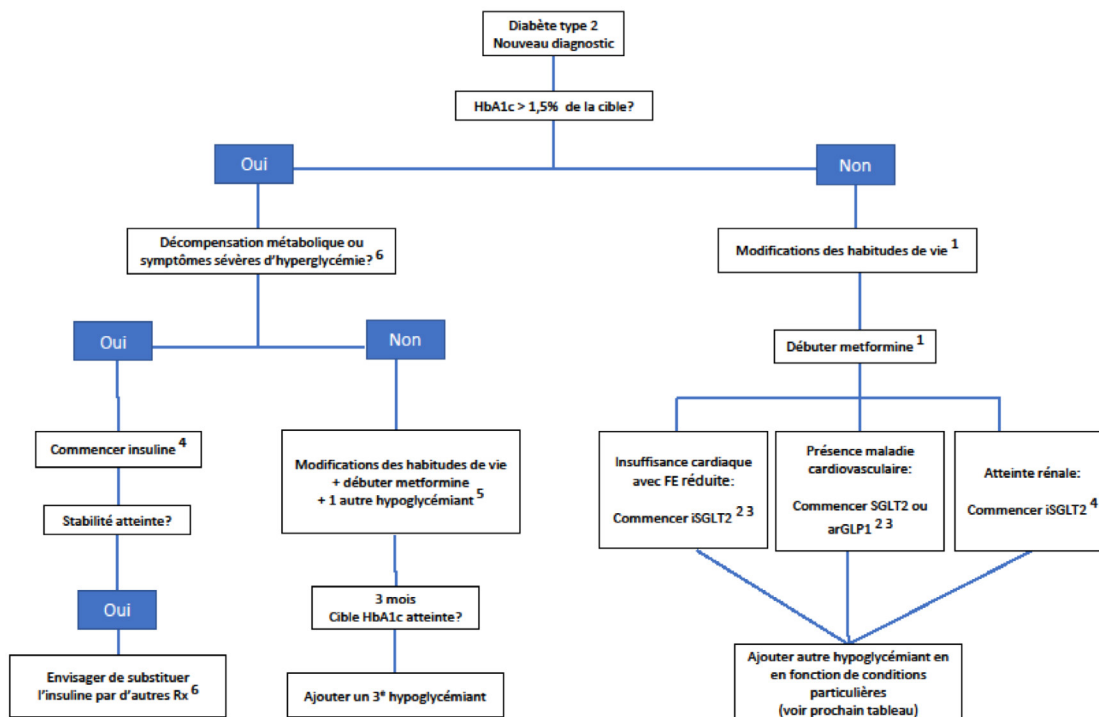
À la suite d'un diagnostic de diabète de type 2, un patient devrait :

- Recevoir une formation sur le diabète par une équipe de professionnels
- Disposer d'un plan d'interventions axées sur le développement de comportements sains
- En présence d'embonpoint, se doter d'un objectif de perte pondérale de 5 à 10 %
- Faire l'objet d'un dépistage des complications du diabète.

*Interprétation de Dr Claude Garceau

Source : Diabète Canada

Recommandations du consensus canadien en diabète (2020)*



Notes complémentaires de Dr Claude Garceau :

- 1 La présence d'une hémoglobine glyquée (HbA1c) > 1,5 % de la cible prévue rend improbable l'atteinte de cette cible avec une simple modification des habitudes de vie. Parmi les patients traités avec la diète seule et l'exercice, 95 % auront besoin d'un hypoglycémiant 12 mois après le diagnostic. L'administration de metformine peut donc être commencée en même temps que la prise en charge des habitudes de vie.
- 2 En présence d'insuffisance cardiaque, d'atteinte rénale ou cardiovasculaire, Diabète Canada recommande d'entamer un traitement d'inhibiteurs du sodium-glucose cotransporteur 2 (iSGLT2) ou d'agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (arGLP1) indépendamment des valeurs de l'HbA1c. Dans ce contexte, ces médicaments sont considérés comme cardio ou néphroprotecteurs.
- 3 En présence d'insuffisance cardiaque avec fonction d'éjection (FE) réduite, certains iSGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine) sont considérés comme un traitement influençant l'évolution de l'insuffisance cardiaque. Les iSGLT2 ajoutés au traitement reconnu de l'insuffisance cardiaque, c'est-à-dire bêtabloqueur + inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEAC) OU antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) OU sacubitril-valsartan + spironolactone, diminuent le risque de mortalité d'origine cardiovasculaire et d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque.
En présence de maladie cardiovasculaire (infarctus, AVC, maladie vasculaire artérielle périphérique documentée, pontage cardiaque), il a été démontré que certains iSGLT2 ou arGLP1 réduisent le risque de complications cardiovasculaires. Pour plus de détails, voir la section sur les complications cardiaques et diabète.

- 4 En présence d'atteinte rénale, c'est-à-dire les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 ml/min ou un ratio albumine/créatinine urinaire (RACU) > 3 mg/mmol, l'ajout d'un iSGLT2 à faible dose est un traitement efficace pour diminuer la protéinurie. Il existe des données probantes de haute qualité prouvant que l'ajout d'un iSGLT2 à faible dose diminue le risque :
- d'avoir recours à l'hémodialyse
 - de doublement de la créatinine
 - de mortalité de cause rénale tout en conservant les éléments de cardioprotection.
- 5 Il est acceptable de commencer 2 hypoglycémiant oraux en même temps car leurs mécanismes d'action complémentaires augmentent de beaucoup la probabilité d'atteindre la cible d'HbA1c en moins de 3 à 6 mois.
- 6 En présence d'une décompensation métabolique sévère (perte de poids involontaire, polyurie, valeurs de glycémie très élevées, acidocétose), il est recommandé de commencer l'insuline. La décompensation métabolique s'accompagne d'une insulino-pénie relative qui peut se corriger après quelques semaines de contrôle glycémique avec l'insuline. Une fois le contrôle métabolique acquis, on peut tenter de diminuer l'insuline ou de la remplacer par des hypoglycémiant oraux. En présence d'acidocétose, il faut déterminer la possibilité d'un diabète de type 1 avant d'interrompre l'insuline (mesure du taux de la peptide C, anticorps anti-GAD, anti-îlots de Langerhans, etc.).

Facteurs affectant le choix d'un hypoglycémiant	Hypoglycémiant recommandé
HbA1c	arGLP1 longue durée ¹ , insuline
Poids	arGLP1 > iSGLT2 ²
Hypoglycémies	iSGLT2, arGLP1, IDPP4, metformine, TZD
Coût	Metformine, sulfonylurées, iDPP4
Atteinte rénale	iSGLT2
Insuffisance cardiaque	iSGLT2
Atteinte cardiovasculaire	iSGLT2 ou arGLP1
Syndrome de fragilité gériatrique	iDPP4 ³

Source: Diabète Canada et Dr Claude Garceau

¹ Les arGLP1 de longue durée sont plus efficaces que les iSGLT2 ou les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP4) pour le pourcentage de patients qui atteignent l'HbA1c cible (7 % ou 6,5 %) ou pour la valeur de HbA1c atteinte.^{22,23,24}

² Les arGLP1 entraînent une perte de poids plus importante que les iSGLT2 ou les iDPP4.^{22,23,24}

³ Selon la Société américaine de gériatrie.

Cibles glycémiqes: valeurs de l'HbA1c à atteindre¹

- < 6,5 % chez les jeunes patients avec faible risque de complication en cas d'hypoglycémie
- ≤ 7,0 % chez la plupart des diabétiques
- 7,0 % à 8,5 % chez les patients avec :
 - o une espérance de vie limitée
 - o des risques élevés d'hypoglycémie ou antécédents d'hypoglycémies sévères répétées ou perte des symptômes d'alerte de l'hypoglycémie
 - o de nombreuses comorbidités
 - o un syndrome de fragilité gériatrique



Les agents hypoglycémisants^{1c}

Metformine

Mode d'action

- Diminution de la production de glucose par le foie en période de jeûne.
- Diminution de la résistance à l'insuline au niveau musculaire.
- Augmentation de la production de GLP1 par l'intestin.



Dose

Noms commerciaux de metformine	Durée d'action	Dose	Moment de la prise
Glucophage ^{MD}	9-18 heures	500 à 850 mg 2 à 3 fois/jour	Milieu du repas
Glumetza ^{MD}	24 heures	500-2000 mg/jour	Avec repas du soir

- De départ : 250 mg BID
- Maximale : 850 mg TID

Avantages

- Aucune hypoglycémie lorsqu'utilisée en monothérapie
- Aucun gain de poids
- Coût abordable
- Diminution discrète des complications cardiovasculaires (évidence faible de bénéfice)
- Augmente la fertilité dans le syndrome de résistance à l'insuline associé aux ovaires polykystiques.

Désavantages

- Effets gastro-intestinaux (diarrhée)
- Malabsorption de la vitamine B12 lors d'utilisation au long cours
- Augmentation du risque d'acidose lactique lorsqu'utilisée en présence d'insuffisance rénale sévère.

Le point sur la metformine

■ Metformine et vitamine B12

- La metformine provoque la malabsorption de la vitamine B12 par l'intestin grêle.
- Le risque de neuropathie diabétique est majoré par des taux anormaux de vitamine B12.
- Avec une prise chronique de metformine (surtout à fort dosage), il est recommandé de :
 - o mesurer le taux sérique de vitamine B12 et ou de l'acide méthylmalonique
 - o supplémenter en vitamine B12 orale en présence de résultats anormaux.
- Un dosage annuel de la B12 est recommandé, particulièrement chez le patient gériatrique prenant de la metformine.



■ Metformine et acidose lactique

- La metformine provoque très rarement ce type d'acidose métabolique.
- Il s'agit d'un phénomène survenant en présence d'autres facteurs tels que :
 - o l'insuffisance rénale
 - o une infection sévère
 - o un état de choc
 - o un surdosage volontaire.
- L'analyse de plusieurs cas rapportés d'acidose, probablement provoquée par la metformine, démontre que :
 - o le patient n'était tout simplement pas en acidose lactique
 - o d'autres facteurs reconnus d'acidose étaient présents (par exemple un choc septique)1b
 - o le patient n'avait pas des concentrations sériques de metformine suffisantes pour provoquer l'acidose lactique
- Les recommandations actuelles suggèrent de :
 - o Diminuer les doses quotidiennes de metformine de 50 % en présence d'insuffisance rénale modérée (DFGe entre 30 et 45 ml/min)
 - o Cesser la metformine lorsque la DFGe < 30 ml/min ou avant une exposition à un produit de contraste radiologique ou durant la période péri opératoire d'une chirurgie majeure.

La présence d'insuffisance cardiaque modérée ou sévère augmente le risque d'acidose lactique en présence d'insuffisance rénale modérée.

■ Metformine et diarrhées

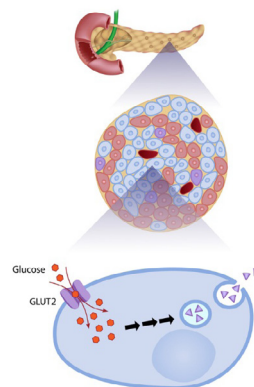
- 20 % des patients qui prennent de la metformine se plaignent de diarrhées ou d'inconfort abdominal.
- Les malaises digestifs sont proportionnels au dosage.
- En présence de diarrhée, cesser temporairement la metformine et réintroduire à plus faible dose (250 mg BID).
- La fréquence des diarrhées diffère selon les formes génériques de metformine :
 - o La combinaison sitagliptine-metformine Janumet^{MD} XR cause moins de diarrhée que la metformine donnée à dose équivalente en monothérapie.
 - o La metformine à libération lente (Glumetza^{MD}) cause moins de problèmes digestifs que les formes régulières de metformine.



Sulfonylurées et méglidinides

Mode d'action

- Agissent sur des récepteurs spécifiques sur la paroi du pancréas, au niveau des cellules bêta.
- Stimulent la sécrétion d'insuline.



Dosage

Sulfonylurées et méglidinides	Durée d'action	Dosage
Diabeta ^{MD} (glyburide)	12-24 hres	1,25 à 10 mg, 1 à 2 fois/jour
GlucNorm ^{MD} (répaglinide)	3-5 hres	0,5 à 4 mg, 2 à 4 fois/jour
Diamicon ^{MD} (gliclazide)	12-24 hres	40 à 160 mg, 1 à 2 fois/jour
Diamicon MR ^{MD} (gliclazide à libération modifiée)	24 hres	30 à 120 mg/jour
Tolbutamide	6-8 hres	500 à 100 mg, 2 à 3 fois/jour

Avantages

- Médicaments qui sont tous des génériques (cout abordable)
- Efficaces rapidement pour abaisser les glycémies

Désavantages

- Gain de poids de quelques kilos
- Risques d'hypoglycémies
- S'accumulent en insuffisance rénale
- Ne préviennent pas les complications cardiovasculaires du diabète
- Perdent une partie de leur capacité hypoglycémiante en moins d'une année de traitement

Le point sur les sulfonyles

■ Sulfonyles et insuffisance rénale

- En raison de son accumulation lorsqu'un DFGe < 45 ml/min, il est recommandé de remplacer le glyburide par du gliclazide ou du répaglinide qui peuvent être administrés jusqu'à un DFGe de 15 ml/min. Cette substitution diminue le risque d'hypoglycémie.
- En présence d'insuffisance rénale, l'hypoglycémie provoquée par la prise de gliclazide peut être prolongée et récurrente pendant plus de 24 heures.



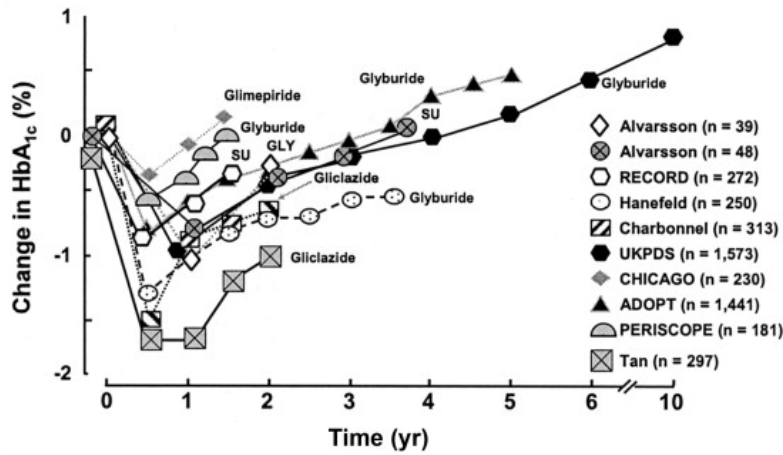
■ Sulfonyles et risque cardiovasculaire

- Auparavant, on supposait que la prise de sulfonyles était associée à un risque d'évènement coronarien plus élevé qu'avec la prise de metformine. Depuis l'étude CAROLINA (*Cardio vascular Outcome study of Linagliptin versus Glimpiride in Patients with T2D*), on sait maintenant que les sulfonyles sont neutres quant au risque cardiovasculaire, du moins sur des périodes de quelques années.
- L'étude CAROLINA a comparé la sécurité cardiovasculaire d'une sulfonyle (le glimépiride) à un inhibiteur de la DPP4 (la linagliptine) chez des patients possédant un haut risque de maladie cardiovasculaire. Cette étude, d'une durée de 6,3 ans avec 6042 patients, a démontré que la sulfonyle n'était pas inférieure à un inhibiteur de la DPP4 quant à la survenue d'évènements cardiovasculaires.²



■ Sulfonyles et pancréas

- La réponse aux sulfonyles est vigoureuse durant les premiers mois de traitement. Dès la première année de suivi, on assiste toutefois à une diminution de leur efficacité.
- L'étude ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial)^{2b} a confirmé cette perte rapide d'efficacité. Dans cette étude, 4360 nouveaux diabétiques ont été répartis aléatoirement dans 3 bras de traitement : a) sulfonyles b) rosiglitazone c) metformine.
- Les patients sous sulfonyles avaient une réponse robuste de l'HbA1c durant les premiers de mois de traitement. Par la suite, cet effet s'estompait pour disparaître presque complètement après la 3e année de prise tandis l'efficacité hypoglycémiante était davantage maintenue chez les patients sous rosiglitazone. Après 5 ans de suivi, une intensification du traitement a été nécessaire pour 34 % des patients sous sulfonyles contre environ 21 % de ceux sous metformine, et 15 % de ceux sous rosiglitazone.



Les sulfonyles améliorent rapidement les glycémies durant la première année, mais leur efficacité diminue rapidement avec le temps (étude ADOPT)

Interaction entre répaglinide et clopidogrel

La prise de clopidogrel (inhibiteur du cytochrome CYP2C8):

- Interfère avec le métabolisme du répaglinide
- Accentue considérablement l'aire sous la courbe de ce médicament (quantité de médicament dans le sang durant une période de temps donné)
- Augmente le risque d'hypoglycémie.

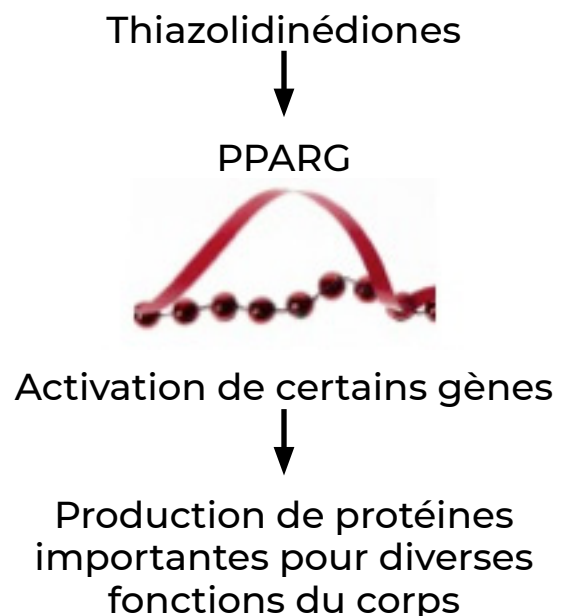
Depuis 2015, Santé Canada mentionne que «l'utilisation concomitante du répaglinide et du clopidogrel est maintenant contre-indiquée».²⁵

Thiazolidinédiones (TZD)

Mode d'action

Les TZD ont un mode d'action très complexe. Ils agissent sur le PPAR γ (récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes), un récepteur nucléaire qui régularise la transcription d'innombrables gènes impliqués dans le métabolisme des lipides et du glucose dans différents tissus, notamment ceux qui :

- Stimulent la différenciation des cellules graisseuses.
- Influencent le transport membranaire du glucose (augmentation de l'activité des transporteurs de glucose GLUT4 au niveau cellulaire).
- Modifient le métabolisme des acides gras et des triglycérides (activent le gène codant pour la lipoprotéine lipase).



- Modifient la production de protéines impliquées dans l'inflammation.
- Agissent sur la différenciation osseuse.
- Sont impliqués dans la régulation du transport sodé par le rein (les TZD augmentent la réabsorption du sodium par les reins).
- Sont impliqués dans l'apoptose cellulaire.

Dosage

Thiazolidinédiones	Durée d'action	Dosage
Actos ^{MD} (pioglitazone)	Plusieurs semaines	15, 30 et 45 mg ID
Avandia ^{MD} (rosiglitazone)	Plusieurs semaines	2 et 4 mg ID

Avantages

- Diminue la résistance à l'insuline.
- Effet plus durable dans le temps sur les glycémies comparativement aux sulfonylurées ou à la metformine.
- Action anti-inflammatoire présumée sur les plaques d'athérosclérose
- Pas d'hypoglycémie en monothérapie ou en association avec la metformine, les iDPP4, les agonistes des récepteurs du GLP1 ou avec un iSGLT2.
- La pioglitazone diminue :
 - o le risque d'AVC chez les patients avec antécédents d'ischémie cérébrale³
 - o le risque d'apparition du diabète chez les prédiabétiques²⁶ (il n'existe toutefois aucune recommandation de la pioglitazone dans ce contexte)^{CG}

Désavantages

- Début d'action lente sur la glycémie (l'effet hypoglycémiant débute seulement après 6 à 8 semaines de traitement).
- Possibilité de réabsorption sodée et augmentation des épisodes d'insuffisance cardiaque chez les patients avec des antécédents d'insuffisance cardiaque.
- Accélération de la perte osseuse et augmente le risque de fractures du poignet et du pied.
- Gain de poids de 2 à 4 kg.
- La pioglitazone (Actos^{MD}) est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents de polypes vésicaux ou de cancer de la vessie car elle augmente le risque de cancer de la vessie.
- La rosiglitazone (Avandia^{MD}) est associée à une possible augmentation du risque cardiovasculaire, donc des restrictions sévères s'appliquent pour son utilisation chez les diabétiques.

■ Controverse sur la sécurité cardiovasculaire des TZD

Au début des années 2000, l'approbation des nouveaux médicaments par la Food and Drug Administration (FDA) et les autres organismes réglementaires n'exigeait que des données probantes concernant leur efficacité sur la baisse des glycémies, ainsi que des données générales de sécurité. Il n'était pas nécessaire de réaliser des études portant sur des populations de diabétiques avec atteintes cardiovasculaires ou rénales.



À cette époque, les TZD étaient des médicaments importants pour le diabète. Ils étaient très efficaces pour contrôler les glycémies de façon durable en abaissant la résistance à l'insuline.

Toutefois, certains cliniciens, dont Steve Nissen, cardiologue à la *Cleveland Clinic* en Ohio, avaient remarqué dans les données de sécurité des TZD une augmentation des épisodes de décompensation cardiaque et des événements cardiovasculaires (méta-analyse des données d'homologation de la rosiglitazone).

Des épisodes de surcharge sodée furent rapportés chez des patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque. Ces épisodes de décompensation cardiaque semblaient survenir rapidement, dès les premières semaines d'introduction des TZD. On sait maintenant que les TZD favorisent la rétention sodée rénale.

S'en est suivi un tollé scientifique et médiatique sans précédent qui a conduit la FDA (par principe de prudence) à émettre un avertissement concernant la rosiglitazone pour en réduire considérablement l'usage.

Toutefois les analyses cardiovasculaires de Nissen portaient sur des études non conçues spécifiquement avec des points d'aboutissement primaires cardiovasculaires. Par la suite, pour l'approbation des nouveaux médicaments en diabète, la FDA a exigé des études spécifiques portant sur des patients atteints de problèmes de santé cardiovasculaire ou rénale. Durant la décennie suivante, grâce à des études mieux conçues et ciblées sur la prévention des complications importantes du diabète, la communauté scientifique a prouvé sans aucun doute les bénéfices cliniques cardiovasculaires des iSGLT2 et des aRGLP1, et la neutralité des iDPP4 au plan cardiovasculaire.

Deux études de grande envergure, randomisées et contrôlées, portant sur des points d'aboutissements cardiovasculaires ont été conduites avec la pioglitazone.^{5,6}

Vingt après la controverse rosiglitazone il est généralement admis que :

- a) Les TZD augmentent le risque d'insuffisance cardiaque chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque et ne devraient pas être utilisées dans ces circonstances.
- b) Le risque d'infarctus semble diminuer avec la pioglitazone^{3b} mais un doute subsiste avec la rosiglitazone.
- c) La pioglitazone diminue le risque d'AVC chez les patients avec antécédents d'AVC. L'étude IRIS (*Insulin Resistance Intervention after Stroke*), regroupant 3876 patients diabétiques et prédiabétiques avec AVC, démontre une diminution du risque de 33 % d'AVC.³

Pertinence des TZD dans le traitement du diabète de type 2 en 2021 malgré leurs effets secondaires

Les glitazones font encore partie des recommandations de traitement possible selon les lignes directrices 2020 de Diabète Canada, mais n'ont jamais retrouvé la place qu'ils occupaient auparavant

Les glitazones ne causent pas d'hypoglycémie seules ou en association avec un iSGLT2 ou un aRGLP1. Elles demeurent surtout utiles en combinaison avec d'autres agents pour bien contrôler les glycémies sans augmenter le risque d'hypoglycémie chez des patients à qui on veut absolument éviter l'utilisation d'insuline (ex. : chauffeurs de véhicule commercial, pilotes d'avion ou camionneurs qui se rendent aux États-Unis).

Augmentation des fractures

Les fractures surviennent dans des sites généralement non classiquement reliés à l'ostéoporose, dont la cheville et le pied. Une partie des fractures serait explicable par une augmentation du risque de chute chez certains patients. Les fractures sont plus fréquentes chez les femmes ayant des antécédents d'ostéoporose fracturaire et surviennent tant avant qu'après la ménopause. Les hommes ne semblent pas risquer davantage de fractures avec ces agents.

Il est maintenant bien démontré que la prise de glitazones peut s'accompagner d'une déperdition rapide de la densité osseuse. L'activation des PPARG par les glitazones inhiberait :

- la différenciation des ostéoblastes parallèlement à une augmentation de l'adipogenèse dans la moëlle osseuse.
- la formation des ostéoclastes.^{3c}

Cancer de vessie et pioglitazone

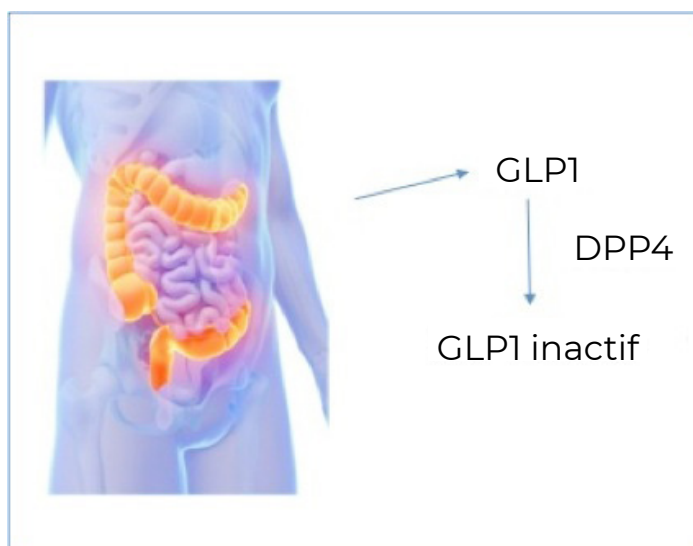
L'association entre la pioglitazone et le cancer de la vessie n'est pas établie. Malgré tout, en particulier pour des raisons médicolégales, la pioglitazone est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents de cancer de la vessie ou de polypes vésicaux.²⁷

Inhibiteurs de la DPP4 (iDPP4)

Mode d'action

- Inhibent l'enzyme qui scinde le GLP1 au niveau plasmatique.
- Augmentent modestement les taux sériques du GLP1.

L'augmentation du GLP1 qui en résulte s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion d'insuline en présence d'hyperglycémie et d'une diminution des taux de glucagon.



Dosage

Nom	Dosage	Dosage en présence d'insuffisance rénale
Sitagliptine (Januvia ^{MD})	100 mg ID	DFGe <ul style="list-style-type: none"> • > 100 ml/min: 100 mg ID • 30-60 ml/min: 50 mg ID • < 30 ml/min: 25 mg ID • peut être utilisée en dialyse
Saxagliptine (Onglytza ^{MD})	5 mg ID	DFGe <ul style="list-style-type: none"> • < 45 ml/min: 2,5 mg ID • < 30 ml/min: 2,5 mg ID • Non recommandée en dialyse
Linagliptine (Tranjenta ^{MD})	5 mg ID	5 mg id indépendamment du DFGe DFGe < 30 ml/min: 5 mg ID et utilisation avec prudence
alogliptine (Nesina ^{MD})	25 mg ID	DFGe <ul style="list-style-type: none"> • 60 ml/min: 25 mg ID • 30-60 ml/min: 12,5 mg ID • < 30 ml/min: 6,25 mg ID • Hémodialyse: 6,25 mg ID

Avantages

- Diminution modeste de l'HbA1c (-0,5 à - 0,9 %).
- Aucune hypoglycémie en monothérapie.
- Aucun gain de poids.
- Neutralité cardiovasculaire démontrée par plusieurs études de grande envergure.
- Prescription en insuffisance rénale en ajustant les doses selon les agents choisis :
 - o Maintiennent l'efficacité hypoglycémiante jusqu'à l'hémodialyse
 - o N'induisent pas de détérioration de la fonction rénale.
- Cout faible (disponibles sous forme générique au Canada).
- Pratiquement aucun effet secondaire.

■ Insuffisance rénale et iDPP4

- Les iDPP4 ne sont pas néphroprotecteurs.
- Comparativement aux iSGLT2, l'action hypoglycémiante des iDPP4 demeure intacte en présence d'insuffisance rénale modérée ou sévère (l'action hypoglycémiante des iSGLT2 est pratiquement inexistante avec un DFG_e < 45 ml/min).
- Les iDPP4 ne sont pas associés à un risque de détérioration aiguë ou transitoire de la fonction rénale chez les patients ayant une insuffisance rénale (ce qui peut survenir avec les aRGLP1 ou les iSGLT2).
- La sitagliptine et la linagliptine ont été utilisées dans des études avec des patients hémodialysés.
- Le dosage de la linagliptine est le même, tant en présence d'insuffisance rénale modérée que sévère.



■ Gériatrie

Les iDPP4 sont un excellent choix chez les patients gériatriques ou frêles en raison de l'absence d'effets secondaires ou d'hypoglycémie sans prise concomitante d'insuline ou de sulfonyles.

■ Sécurité cardiovasculaire des iDPP4

Les iDPP4 ont été étudiés du point de vue de la sécurité cardiovasculaire dans 4 grandes études cliniques randomisées avec placebo ou comparateur actif.

	EXAMINE	CAROLINA	SAVOR-TIMI 53	TECOS
Inhibiteur de la DPP4	Alogliptine	Linagliptine	Saxagliptine	Sitagliptine
Comparateur	Placébo	SU (actif)	Placébo	Placébo
Nombre de patients	5 400	6 000	16 500	14 000

EXAMINE : *Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin Versus Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome.*³⁴

CAROLINA : *Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes.*³⁵

SAVOR-TIMI 53 : *Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.*³⁶

TECOS : *Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin.*³⁷

Dans ces 4 études, l'ajout d'un inhibiteur de la DPP4 n'a entraîné aucune augmentation ou diminution du risque d'évènements cardiovasculaires comparativement au placebo ou aux sulfonyles. La seule exception demeure la saxagliptine :

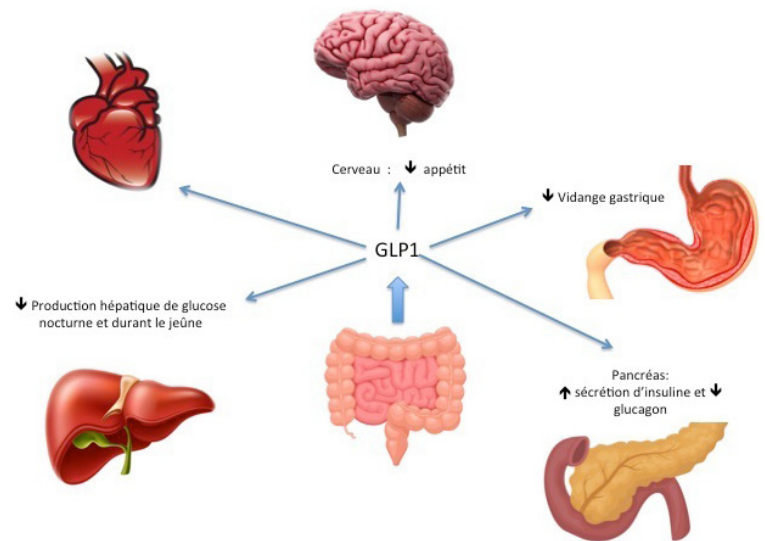
- Dans l'étude SAVOR-TIMI 53, la prise de la saxagliptine comparativement au placebo s'est accompagnée d'une hausse des épisodes d'insuffisance cardiaque de 1 % en risque absolu.

La saxagliptine ne doit pas être utilisée chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque.

Insuffisance rénale et iDPP4

Mode d'action

- Se lie sur les récepteurs du GLP1 situés dans de nombreux tissus (cerveau, cœur, pancréas, intestin, foie, estomac).
- Sont résistants à la dégradation par l'enzyme DPP4, ce qui augmente leur demi-vie.
- Augmentent la sécrétion d'insuline en présence d'hyperglycémie et diminuent les taux de glucagon.
- Ont une action sur les centres de la satiété au niveau cérébral ; diminuent l'absorption calorique et favorisent la perte de poids.
- Diminuent la vidange gastrique et favorisent une redistribution des triglycérides chez les sujets ayant une stéatose hépatique.
- Ont une action présumée sur l'inflammation des plaques athérosclérotiques.



Dosage

	Liraglutide (Victoza^{MD})	Exénatide (Bydureon^{MD})	Dulaglutide (Trulicity^{MD})	Sémaglutide (Ozempic^{MD})	Sémaglutide (Rybelsus^{MD})
Dosage	ID s.c. 0,6 mg 1,2 mg 1,8 mg	1 fois/sem s.c. 2 mg	1 fois/sem s.c. 0,75 mg 1,5 mg	1 fois/sem s.c. 0,25-1 mg	ID p.o. 3 mg 7 mg 14 mg
Effets secondaires particuliers		- Pancréatite - Nodules s.c. - Apparition anticorps qui ↓ efficacité		Œdème maculaire	
Titrage	0,6 mg sem 1 1,2 mg sem 2 1,8 mg sem 3	2 mg Max efficacité après 7 sem	0,75 mg sem 1 1,5 mg sem 2	0,25 mg sem 1-4 0,5 mg sem 4-8 1 mg ensuite	3 mg sem 1-4 7 mg sem 4-8 14 mg par la suite
Études prouvant ↓ complications CV	+		+	+	
Perte de poids	++	+	++	+++	++
Indication face à insuffisance rénale	> 30 ml/min	> 30 ml/min	Jusqu'à dialyse	> 15 ml/min	> 30 ml/min

Source : Dr Claude Garceau

Avantages

- Effet robuste sur la diminution du taux d'HbA1c avec une efficacité plus grande à cet égard comparativement aux iSGLT2, aux iDPP4, aux sulfonyles ou à la metformine.
- possibilité d'obtenir un taux d'HbA1c < 7 % ou même 6,5 % en monothérapie, en combinaison avec d'autres hypoglycémisants ou avec de l'insuline.
- perte de poids plus grande qu'avec les iSGLT2.
- Diminution de la stéatose hépatique.
- Diminution des doses d'insuline nécessaires tout en améliorant le contrôle glycémique et en favorisant la perte de poids.
- Données probantes prouvant la diminution du risque cardiovasculaire en prévention primaire. (avec le dulaglutide) et en prévention secondaire (dulaglutide, semaglutide, liraglutide).
- Aucune hypoglycémie en monothérapie.
- Efficaces pour améliorer les glycémies, même en insuffisance rénale modérée.
- Forme orale de la semaglutide (Rybelsius^{MD}) récemment disponible.

Désavantages

- Effets secondaires : nausées, vomissements, diarrhées ou inappétence durant la phase de titrage chez 20 % des patients. Ces effets s'estompent au bout de 6 à 8 semaines lorsque le dosage est stabilisé. Moins de 5 % des patients sont contraints de cesser définitivement ces médicaments en raison des effets secondaires.
- Insuffisance rénale aiguë : secondaire à la déshydratation et aux vomissements.
- Pancréatite qui peut être provoquée avec l'exénatide (Bydureon^{MD}).
- Augmentation du risque de cholécystite : perte de poids rapide associée à la cholécystite ou la

Le point sur les aRGLP1

■ Protection cardiovasculaire et aRGLP1

Il n'existe pas de données démontrant une diminution des événements cardiovasculaires avec l'usage des agonistes à courte durée d'action.

Certains agonistes à longue durée d'action (liraglutide, semaglutide, dulaglutide) ont démontré une diminution significative des événements cardiovasculaires lors de grands essais cliniques. Il s'agissait de prévention secondaire.³⁰

Dans l'étude REWIND (*Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes*), le dulaglutide devient le seul hypoglycémiant ayant une indication de prévention primaire des complications cardiovasculaires en présence de diabète de type 2.



Les aRGLP1 ne diminuent pas les hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque. Leur action est surtout marquée sur :

- la diminution des événements coronariens.
- la survenue d'AVC.

Les mécanismes expliquant la cardioprotection sont mal connus : on attribue aux aRGLP1 des effets anti-inflammatoires sur la plaque d'athérosclérose et il existerait des récepteurs pour le GLP1 au niveau cardiaque.

Résumé des caractéristiques des études complétées en cardiovasculaires avec les aRGLP-1					
Étude	N patients	Durée (an)	% avec maladie CV en début d'étude	Point aboutissement CV composé primaire	Valeur de P
Lixenatide ELIXA	6068	2.1	100%	1.02 (0.89-1.17)	0.81
Liraglutide LEADER	9340	3.8	81%	0.87 (0.78-0.97)	0.01
Semaglutide SUSTAIN-6	3297	2.1	60%	0.74 (0.58-0.95)	0.02
Exanatide EXSCEL	14752	3.2	73.1%	0.91 (0.83-1.00)	0.06
Albiglutide Harmony	9463	1.6	100%	0.78 (0.68-0.90)	0.0006
Dulaglutide REWIND	9901	5.4	31.5%	0.88 (0.79-0.99)	0.026
Semaglutide orale PIONNER 6	3183	1.3	84,7%	0.79 (0.57-1.11)	0.17

Postgrad MED j 2020 ; 96; 156-161

Source : Dr Claude Garceau

■ iDPP4 et introduction d'un aRGLP1

Le maintien de l'iDPP4 ne donne pas d'avantage supplémentaire sur la diminution de l'HbA1c. Lors de l'introduction d'un aRGLP1, l'iDPP4 est cessé.²⁹

■ Efficacité des différents aRGLP1

Concernant la perte de poids et la baisse du taux d'HbA1c :

- L'aRGLP1 de longue durée d'action est plus efficace que celui à très courte durée d'action.
- Parmi les agonistes à longue durée d'action, le semaglutide est plus efficace que le liraglutide et le dulaglutide.⁷

Dans l'étude SUSTAIN-7, on a comparé le dulaglutide au semaglutide chez des patients prenant de la metformine. La dose de 1 mg du semaglutide a permis une diminution d'HbA1c plus importante que la dose de 1,5 mg de dulaglutide (-1,6 % comparativement à -1,3 % pour une différence de -0,3 % (IC -0,5, -0,1 %) p = 0,0004). La différence de perte de poids était de -3,1 kg en faveur du semaglutide.¹³

■ Agonistes de courte action comparés aux agonistes longue durée d'action

- Les agonistes à courte durée d'action sont moins efficaces pour abaisser le taux d'HbA1c et faire perdre du poids que ceux avec longue durée d'action. Cependant, ils semblent être plus efficaces pour améliorer le contrôle postprandial de la glycémie.¹⁴
- Certains agonistes de courte durée d'action ont été formulés en stylo injectable en combinaison avec de l'insuline à longue durée d'action. L'insuline à longue durée d'action améliore le contrôle des glycémies nocturnes ou matinales tandis que l'agoniste de courte durée d'action améliore les glycémies postprandiales. À l'heure actuelle, ces combinaisons sont très peu prescrites.
- Il n'existe pas d'étude démontrant l'efficacité des agonistes à courte durée d'action en prévention primaire ou secondaire cardiovasculaire.
- L'exénatide à courte durée d'action se donne 2 fois par jour tandis que le lixisénatide (LyxumiaMD) se donne 1 fois par jour. Leur demi-vie est de 2 à 3 heures.
- La plus grande efficacité des aRGLP1 à courte durée d'action sur la glycémie postprandiale s'explique par le fait qu'ils ralentissent la vidange gastrique du repas avant lequel ils sont pris. Les agonistes de très longue durée d'action perdent cet effet sur la vidange gastrique au bout de quelques semaines de prise en continu (tachyphylaxie).

	aRGLP1 courte durée d'action	aRGLP1 longue durée d'action
	Exénatide Lixisénatide	Dulaglutide Liraglutide Sémaglutide Exénatide LA
Glycémie à jeun	Faible réduction	Importante réduction
Glycémie postprandiale	Faible réduction	Importante réduction
Vidange gastrique	Ralentissement se maintenant avec le temps	Ralentissement s'estompant avec une prise continue (tachyphylaxie)
Perte de poids	1 à 5 kg	≥ 2-5 kg
Nausées	Chez 20-50 % des patients • s'atténuent après des mois de prise	Chez 20-40 % des patients: • s'atténuent après 4-8 semaines de titrage du dosage

Source : Dr Claude Garceau

■ aRGLP1 et diabète de type 1

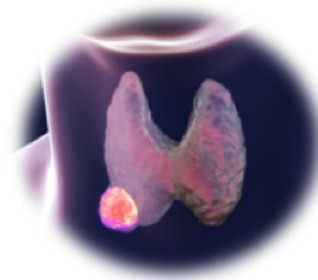
Des études avec les aRGLP1 ont été faites concernant le diabète de type 1 : ADJUNCT ONE et ADJUNCT TWO ont comparé le liraglutide (dose maximale de 1,8 mg) et un placebo chez des diabétiques de type 1.

Les résultats sont décevants pour le liraglutide : la baisse de l'HbA1c est modeste ($< -0,02\%$) et des doses d'insuline sont nécessaires. Une perte de poids supplémentaire de 3,8 kg a été observée, mais elle est accompagnée d'une augmentation marquée du risque d'hypoglycémie et d'épisodes d'acidocétose. Après la publication de ces 2 études, les fabricants d'insuline semblent avoir abandonné l'idée d'obtenir l'approbation de ces molécules pour le traitement du diabète de type 1.^{8,9}

Toutefois chez les patients de type 1 avec obésité et utilisant de fortes doses d'insuline, certains endocrinologues utilisent quand même les aRGLP1 pour réduire les doses nécessaires d'insuline requises.

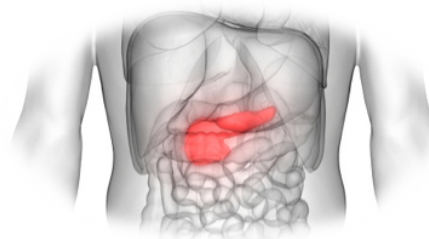
■ aRGLP1 et risque de cancer médullaire de la thyroïde

- Dans certaines études de toxicité pré commercialisation, le liraglutide a été utilisé chez des lignées de souris spontanément à risque de cancer médullaire de la thyroïde. À des doses énormément plus élevées que celles utilisées chez l'humain, il y a eu une augmentation marquée des tumeurs médullaires chez ces souris.
- Chez l'humain, le cancer médullaire de la thyroïde est excessivement rare ($< 1\%$ de tous les cancers thyroïdiens). Les études de surveillance de vraie vie avec le liraglutide n'ont pas démontré de signal d'augmentation du cancer médullaire. De plus, les taux de la calcitonine (marqueur sanguin de la présence du cancer médullaire) ne sont pas altérés par la prise d'un aRGLP1.²⁸
- Dans la monographie de certains aRGLP1, on mentionne que ces produits ne sont pas indiqués pour les patients ayant des antécédents de cancer médullaire de la thyroïde ou de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2).
- Par principe et par prudence, la FDA recommande de ne pas utiliser le liraglutide chez les patients ayant un antécédent de cancer médullaire et/ou de tumeur polyendocrinienne familiale (NEM2).



■ aRGLP1 et risque de pancréatite¹⁰

- Les inquiétudes au sujet des aRGLP1 proviennent surtout des données de sécurité concernant l'exénatide (Bydureon^{MD}). Dans de rares cas, ce médicament provoque la pancréatite. La structure chimique de l'exénatide est totalement différente de celle des autres aRGLP1.

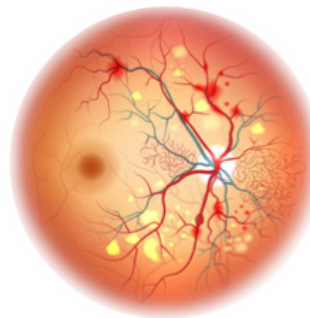


- Les aRGLP1 peuvent augmenter le taux de lipase (\uparrow 31 %), mais ce n'est pas relié à la présence clinique ou radiologique d'une pancréatite.
- Les aRGLP1 augmentent le risque de problèmes biliaires en raison de la perte de poids qui, en soi, est un facteur de risque pour la cholécystite. Dans les méta-analyses publiées, il n'y a pas de preuves concluantes que les aRGLP1 favorisent le risque de pancréatite ou de cancer du pancréas.^{15a,15b}
- Malgré tout, les organismes règlementaires avisent les médecins qu'en cas de pancréatite pendant la prise d'un aRGLP1, on devrait :
 - cesser cette médication et ne pas la reprendre par la suite.
 - envisager d'autres types de médicaments hypoglycémisants chez un patient ayant des antécédents de pancréatite (monographie : liraglutide, semaglutide).

■ Semaglutide et risque de détérioration de la rétinopathie diabétique

Résultat de l'essai clinique SUSTAIN 6³³ avec le semaglutide :

- Groupe semaglutide comparé au groupe placebo :
 - o Augmentation des complications ophtalmologiques dans le groupe semaglutide.
 - o 2,3 % ont eu besoin de traitement de photocoagulation comparativement à 1,2 % dans le groupe placebo
 - o Hémorragies du vitré chez 1 % comparativement à 0,4 % dans le groupe placebo.
- Les complications sont survenues en grande majorité chez des patients ayant déjà une rétinopathie : 29% des cas de complications avaient une rétinopathie proliférative préalable. La détérioration ophtalmologique semble être reliée à la baisse rapide de l'HbA1c.
- Une analyse plus fine de ces données démontre que le patient sans antécédent de rétinopathie ne court pas de risque de détérioration visuelle avec le semaglutide.
- Un examen ophtalmologique s'impose lorsqu'on envisage de commencer cette médication.



■ Introduction d'un aRGLP1 chez un patient déjà traité à l'insuline

Les aRGLP1 abaissent les glycémies en augmentant la sécrétion d'insuline, en diminuant la sécrétion du glucagon et en facilitant la perte de poids.

Chez un patient déjà traité à l'insuline :

- L'introduction d'un aRGLP1 peut induire des épisodes d'hypoglycémie.
- Avant de commencer un traitement avec un aRGLP1 :
 - o S'enquérir auprès du patient d'épisodes récents d'hypoglycémie : s'assurer qu'il est capable de reconnaître l'hypoglycémie et de la corriger s'il le faut.
- En l'absence d'épisodes d'hypoglycémie et en présence d'une HbA1c > 8 % :
 - o Il n'est généralement pas nécessaire de diminuer préventivement les doses d'insuline en prévision de l'introduction de l'aRGLP1.



- En présence d'hypoglycémie et/ou d'une HbA1c < 8 % :
 - o L'expérience usuelle avec les aRGLP1 indique qu'une diminution de 10 % des doses d'insuline rapide et/ou d'insuline longue action est généralement suffisante pour prévenir l'hypoglycémie.
- En cas d'antécédents d'hypoglycémies sévères et/ou très fréquentes :
 - o Il convient peut-être de diminuer préventivement les doses d'insuline de 20 à 30 %.
- Après l'introduction de l'aRGLP1 :
 - o Il convient de suivre le patient pendant plusieurs semaines et de réajuster à la hausse ou à la baisse les doses d'insuline selon les variations des glycémies.

■ aRGLP1 en cas d'hospitalisation et de chirurgie

Les agonistes qui sont les plus utilisés en pratique sont maintenant à longue durée d'action. Le problème des effets secondaires digestifs, fréquents en début de traitement ne se retrouve que chez un faible pourcentage des patients lorsque le dosage est stabilisé.



Lors d'épisodes d'hospitalisation majeure :

- La poursuite des aRGLP1 n'est pas associée à des effets secondaires importants, en particulier l'hypoglycémie. Des petits essais cliniques ont démontré la sécurité de traiter des patients avec le liraglutide durant la période périopératoire de chirurgie cardiaque.^{30,31}
- Cependant, à cause de leur effet sur la régulation de l'appétit, la poursuite de l'aRGLP1 peut entraver la reprise calorique après une chirurgie majeure et nuire à la nutrition des patients en catabolisme.
- Sauf exception, les aRGLP1 sont maintenus durant la période postopératoire mais sont rarement débutés durant un séjour hospitalier pour toutes ces raisons.^{CG}

Inhibiteurs du SGLT2

Mode d'action

- Le glucose est constamment filtré par le rein. Des pertes importantes de glucose et de calories pourraient survenir sans l'action d'un système de transporteurs du glucose au niveau du glomérule. Des transporteurs (SGLT2 et SGLT1) permettent de réabsorber activement tout le glucose filtré au niveau glomérulaire en le retournant dans la circulation sanguine. On estime que le SGLT2 est responsable de 90 % la réabsorption du glucose filtré tandis que le SGLT1 est responsable d'au plus 10 % de la réabsorption rénale du glucose.
- Chez les diabétiques de types 1 et 2, l'activité des SGLT est magnifiée par rapport aux non diabétiques. Le seuil de réabsorption du glucose rénal en est donc modifié. Ceci explique que certains patients maintiennent des glycémies élevées en l'absence de glycosurie.



- Les iSGLT2 bloquent l'action de ces transporteurs de glucose. Ils facilitent donc la glycosurie qui est proportionnelle à l'élévation de la glycémie. Les pertes de glucose urinaire peuvent atteindre 80 grammes par jour, ce qui correspond à un déficit quotidien de 320 calories.
- L'efficacité hypoglycémiante des iSGLT2 est dépendante de la fonction rénale et du taux d'HbA1c de départ. Ces médicaments provoquent une diminution du taux d'HbA1c (1 à 1,5 %) tout en permettant une réduction du poids corporel d'environ 2 à 3 kg. Les iSGLT2 perdent beaucoup de leur efficacité hypoglycémiante en présence d'insuffisance rénale modérée ou sévère. Avec un DFGe de ≤ 45 ml/min, la baisse attendue du taux d'HbA1c est de -0,2 % tout au plus.
- La baisse du taux d'HbA1c atteint :
 - 1,5 à 2 % pour un taux d'HbA1c de départ $> 8,5$ %.
 - 0,2 à 0,4 % pour un taux d'HbA1c de départ entre 7 et 7,5 %.

Dosage

Canaglifloxine (Invokana ^{MD})	Dapaglifloxine (Froxiga ^{MD})	Empaglifloxine (Jardiance ^{MD})
100 mg ID, 300 mg ID	5 mg ID, 10 mg ID	10 mg ID, 25 mg ID
<ul style="list-style-type: none"> • Commencer si DFGe > 30 ml/min • DFGe < 45 mg/min: 100 mg ID • Peut être continuée à 100 mg ID jusqu'à la dialyse si l'indication est la néphroprotection 	<ul style="list-style-type: none"> • N'est pas recommandée pour le contrôle de la glycémie si DFGe < 45 ml/min • Les études démontrent une efficacité pour le traitement de l'insuffisance cardiaque et en néphroprotection jusqu'à la dialyse pour une dose maximale de 10 mg ID 	<ul style="list-style-type: none"> • Contre-indiquée si DFGe < 30ml/min • DFGe 30-60 ml/min: commencer la dose à 10 mg ID; dose peut être augmentée pour améliorer le contrôle glycémique

Source: Dr Claude Garceau

Avantages

- **Effet durable : aucune perte d'efficacité avec le temps.**
 - o Contrairement à la metformine et aux autres médications sécrétagogues, l'activité hypoglycémiante des iSGLT2 se maintient dans le temps, en autant que la fonction rénale soit préservée.
- **Complémentarité d'action avec les iDPP4, les aRGLP1 et l'insuline.**
- **Ne causent pas d'hypoglycémie** en l'absence de prise concomitante d'insuline ou de sulfonylurées.
- **Perte de poids :**
 - o La prise d'un iSGLT2 s'accompagne d'une amélioration de l'HbA1c avec une perte de poids modeste d'environ 3 kg. La perte de poids qui est en lien avec la glycosurie est plus prononcée avec un DFGe près de la normale. Elle est proportionnelle à l'HbA1c de départ. Cette perte de poids est limitée par des phénomènes de contre-régulation dont une augmentation de l'appétit et de l'absorption calorique des patients traités.

• Néphroprotection et réduction de la tension artérielle

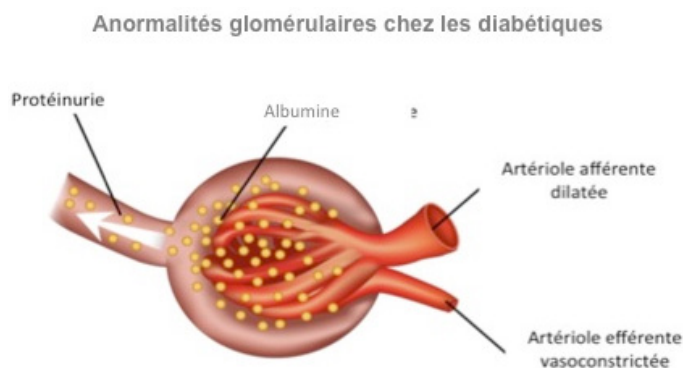
Favorisée par la prise d'un iSGLT2, l'arrivée du sodium dans le tube ascendant de Henlé provoque un réflexe vasomoteur appelé le **reflexe tubuloglomérulaire**.

Il existe une balance dynamique vasomotrice au niveau de la circulation glomérulaire.

Chez les diabétiques, l'artériole afférente est relativement plus dilatée que chez le non diabétique. L'artériole efférente est plus vasoconstricte.

Au niveau de certains néphrons, il existe une hausse de la pression de filtration glomérulaire qui conduit à long terme à une hyperfiltration, ce qui favorise des lésions glomérulaires. Cette hypertension intraglomérulaire s'accompagne :

- d'une augmentation de la protéinurie
- d'une stimulation des processus de fibrose
- d'une augmentation de l'inflammation locale
- d'un déclin progressif de la fonction rénale.



Les médicaments de la classe des IEAC ou des ARA modifient cette hypertension glomérulaire en :

- agissant sur le tonus anormal de l'artériole efférente du glomérule
- favorisant sa vasodilatation.

Les iSGLT2 :

- Provoquent une vasoconstriction relative des artéiotes afférentes, complémentaire à l'action des IEAC ou des ARA
- Diminuent la tension artérielle systolique de 3 à 4 mm Hg en moyenne par leur action sur le sodium et par d'autres mécanismes dont la perte de poids
- Ont des données probantes de néphroprotection de très haute qualité. Les essais cliniques CREDENCE et DAPA-CKD ont permis de redéfinir les recommandations de la prise en charge optimale de la néphropathie diabétique.

Étude CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*)¹⁹

Dans l'étude CREDENCE¹⁶, la canagliflozine (dose faible de 100 mg) a permis de diminuer de 30 % la protéinurie de patients diabétiques de type 2 ayant un ratio albumine/créatine urinaire élevé (RACU au départ > 30 mg/mmol) et une insuffisance rénale modérée (DFGe au départ entre 30 et 90 ml/min).

La prise de la canagliflozine a permis :

- d'influencer le déclin de la fonction rénale
- de diminuer le nombre de patients avec un doublement de la créatinine

- de diminuer le nombre de patients évoluant vers l'hémodialyse
- de diminuer les événements cardiovasculaires et les épisodes d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Concernant la canagliflozine, Santé Canada a accordé une indication pour la néphroprotection chez les patients avec néphropathie diabétique.

La néphroprotection est indépendante de l'action hypoglycémisante de la canagliflozine. Pour une vue d'ensemble de la néphroprotection rénale, voir la section sur les complications rénales.

Étude DAPA-CKD (*Dapagliflozine in Patients with Chronic Kidney Disease*)

L'étude DAPA-CKD¹⁷ publiée en octobre 2020 a confirmé l'activité néphroprotectrice d'un autre iSGLT2 : la dapagliflozine. L'étude suivait des patients diabétiques et non diabétiques ayant une protéinurie importante et un DFGe entre 25 et 75 ml/min (en début d'étude).

La dapagliflozine à faible dose (10 mg) a permis de :

- diminuer l'indice composé : déclin de la DFGe > 50 % ou maladie rénale terminale ou la mort de cause rénale ou cardiovasculaire
- diminuer l'indice composé de la mort d'origine cardiovasculaire
- diminuer l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

Les bénéfices de néphroprotection de la dapagliflozine étaient présents tant chez les diabétiques que chez les non diabétiques. Santé Canada a accordé une indication à la dapagliflozine pour la néphroprotection chez les patients avec néphropathie diabétique (octobre 2021).

Pour une analyse plus détaillée de cette étude phare, voir la section sur les néphropathies diabétiques.

iSGLT2 et cardioprotection^{18,20}

L'agence réglementaire américaine du médicament (FDA) a exigé des études portant sur la sécurité des nouveaux agents en diabète chez les patients ayant déjà une atteinte cardiovasculaire ou ayant souffert d'insuffisance cardiaque. Les iSGLT2 (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) ont été étudiés dans ce contexte.

Dans 3 essais cliniques majeurs, on a démontré de façon cliniquement et statistiquement significative la diminution de :

- la mortalité totale
- la mortalité cardiovasculaire ou
- l'indice composé mort cardiovasculaire + AVC + infarctus.

Dans ces 3 études phares, le bénéfice de l'iSGLT2 était particulièrement frappant par rapport à la diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque.

Les effets cardioprotecteurs des iSGLT2 persistent même en présence d'insuffisance rénale modérée.

Santé Canada reconnaît maintenant une indication de cardioprotection pour certains iSGLT2 (DFGe de 30-60 ml/min).

Pour plus d'informations, voir la section sur le diabète et l'insuffisance cardiaque.

■ **iSGLT2 et traitement de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection diminuée**

Des études de grande envergure ont démontré que plusieurs iSGLT2 diminuent la mortalité ou la ré hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les diabétiques et les non diabétiques.

Pour plus d'informations, voir la section sur le diabète et l'insuffisance cardiaque.

De tous les hypoglycémiantes, seuls les iSGLT2 ont une efficacité prouvée pour influencer l'évolution de l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection diminuée.



Désavantages

- Perte d'efficacité hypoglycémiant en présence d'insuffisance rénale modérée ou sévère.
- Hypotension possible chez certains patients.
- Possibilité d'épisodes d'acidocétose diabétique.
- Favorisent les infections génitales.
- Faible augmentation des infections urinaires.
- Aucune indication pour les femmes enceintes.
- Risque discutable d'augmentation du risque d'amputation du pied ou des orteils.

Le point sur les iSGLT2

■ **iSGLT2 et augmentation du risque d'amputation chez les diabétiques**

Il est bien connu que le diabète entraîne une augmentation du risque d'amputation des orteils, du pied ou de la jambe (risque relatif augmenté 20 x).



L'analyse de l'étude CANVAS (*Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*), des chercheurs ont rapporté un effet secondaire inattendu soit une augmentation du risque d'amputation des membres inférieurs (risque absolu de 1 %).

Par prudence, à la suite de la publication de l'étude CANVAS, la FDA a émis une notice dans la monographie de la canagliflozine au sujet du risque d'amputation. Ce risque semblait plus fréquent, sans être exclusif, chez les patients ayant une histoire antérieure de gangrène, d'ulcère ou d'infection active du pied.

Plus tard, dans l'étude prospective CREDENCE (10142 patients ayant une néphropathie diabétique) les auteurs ont considéré l'amputation comme point d'intérêt prévisionnel.²¹



Saviez-vous qu'en 2020, la FDA a retiré de la monographie de la canagliflozine la notion de risque d'amputation?

Au début de l'étude, près de 5 % de ces patients avaient des antécédents d'amputation, d'ischémie des membres inférieurs ou d'ulcères du pied. Il s'agissait d'une population ayant un risque de base pour l'amputation beaucoup plus grand que la population diabétique prise en charge par les professionnels en première ligne. Cette étude n'a pas retrouvé d'augmentation du risque d'amputation avec la canagliflozine. Toutefois, certains essais cliniques d'un autre iSGLT2 qui n'est pas commercialisé au Canada, la sotagliflozine, ont démontré de façon prospective une légère hausse du risque d'amputation.

Après une analyse attentive des données de l'étude CREDENCE, la FDA a retiré le risque d'amputation dans la monographie de la canagliflozine.

Il est important de souligner que lors de l'étude CREDENCE, la FDA a imposé aux chercheurs de cesser temporairement la canagliflozine en présence de gangrène, d'ulcère ou d'infection du pied. Une fois ces problèmes réglés, les chercheurs avaient la possibilité de reprendre la canagliflozine chez ces patients, ce qui a été fait la plupart du temps.

Conclusion^{CG} : les données concernant les patients diabétiques et le risque d'amputation provoqué par les iSGLT2 sont rassurantes. En l'absence de gangrène, d'ischémie critique, d'ulcère et/ou d'infection active, il semble

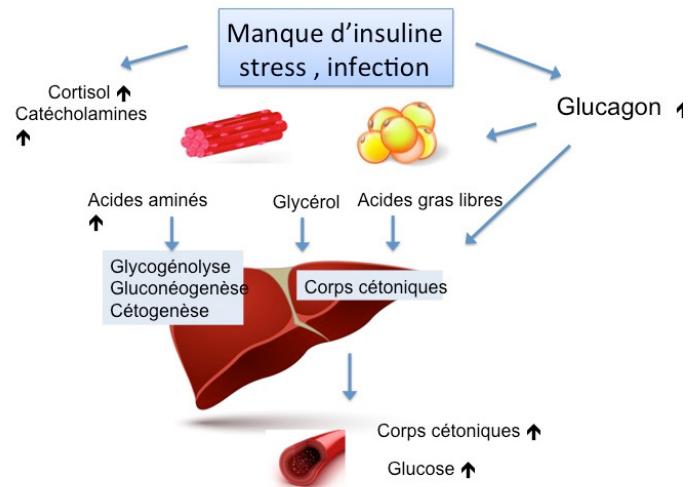
sécuritaire de prescrire un iSGLT2 aux patients. Les « données de vraie vie » de la base de données de la RAMQ (Régie d'assurance maladie du Québec) concernant les nouveaux utilisateurs d'un iSGLT2 comparativement aux autres hypoglycémisants oraux a permis à l'INESSS (Institut national d'excellence en santé et en services sociaux) de conclure à l'absence d'un risque accru d'amputation avec l'utilisation de la canagliflozine.³²

■ Acidocétose diabétique associée aux iSGLT2

L'acidocétose est une complication rare associée à la prise d'un iSGLT2 (moins de 0,1 % des diabétiques de type 2 traités avec un iSGLT2 feront une acidocétose diabétique).

En temps normal, les iSGLT2 favorisent une production modérée de corps cétoniques par le foie.

Dans des circonstances cliniques particulières, cette production de corps cétoniques devient plus importante et peut conduire (si non détectée) à un tableau clinique d'acidocétose diabétique :



Situations favorisant l'acidocétose avec un iSGLT2

Diabète de type 1 : 2 à 8 % par an

Diabète de type 2 : < 0,5 % par an

- Antécédent d'acidocétose diabétique
- Infection sévère
- État de jeûne
- Perte de poids active après une chirurgie bariatrique
- Exercice intense et/ou prolongé
- Introduction d'un iSGLT2 chez un diabétique en décompensation métabolique (particulièrement une introduction simultanée d'un iSGLT2 et d'un aRGLP1)
- Diète cétogène
- Ramadan
- Diabète LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) (anti-GAD (décarboxylase de l'acide glutamique) +)
- Grossesse
- Infections aiguës
- Chirurgie majeure

Présentation clinique de l'acidocétose diabétique euglycémique



- Nausée, vomissement, douleur abdominale
- Dyspnée, tachycardie, hypotension, choc
- Confusion, agitation, délirium, coma
- Déshydratation
- PH sanguin < 7,2 avec diminution HCO₃ et augmentation trou anionique (> 14), augmentation des Bêta-hydroxy butyrates sanguins (≥ 1,5 mmol/l)
- Glycémies souvent peu élevées ou normales

L'acidocétose diabétique provoquée par les iSGLT2 en diabète de type 2 peut être différente de l'acidocétose diabétique normalement rencontrée chez les diabétiques de type 1. Contrairement à ce que l'on observe dans le type 1, l'acidocétose s'accompagne de glycémies normales ou peu élevées, ce que l'on appelle l'acidocétose diabétique euglycémique.

Lorsqu'une acidocétose est pressentie chez un patient qui prend un iSGLT2, la démarche initiale devrait inclure une mesure du taux de β -hydroxybutyrate à l'aide de bandelettes spéciales (les moniteurs de glycémie FreeStyle Libre^{MD} ou FreeStyle Precision Neo^{MD} permettent le dosage de β -hydroxybutyrate par glycémie capillaire).

Lorsque le taux de β -hydroxybutyrate est > 3 mmol/l, la possibilité que le patient soit en acidocétose ou en risque de le devenir est élevée. On devrait conseiller à ce patient de :

- Cesser immédiatement son iSGLT2
- Prendre du glucose supplémentaire par la bouche
- S'administrer de l'insuline supplémentaire
- Probablement se diriger vers les urgences pour effectuer la mesure d'un gaz capillaire et pour une prise en charge rapide par les équipes compétentes.

Pour éviter l'acidocétose diabétique il est important de cesser la prise d'un iSGLT2 en cas de maladie aiguë, 3 jours avant un épisode de soins comportant une chirurgie majeure (5 jours avant si altération marquée de la fonction rénale) et reprendre iSGLT2 lors de la reprise d'une alimentation normale



Pour plus de détails, voir le chapitre sur le Syndrome hyperosmolaire.

■ Acidocétose diabétique associée aux iSGLT2

On estime qu'une femme sur 12 souffrira d'une vaginite causée par la prise d'un iSGLT2. Le risque de vaginite semble se concentrer surtout en début de traitement.

Les hommes non circoncis peuvent souffrir d'une balanite.

Puisque cet effet secondaire est fréquent, il faut expliquer à la patiente les symptômes de la vaginite (et au patient ceux de la balanite) et recommander les médicaments à se procurer en pharmacie pour l'auto traitement antifongique.



Environ 8 % des femmes traitées avec un iSGLT2 feront des vaginites mycosiques et un plus petit pourcentage devra cesser la médication pour ce problème. En général, les infections mycosiques sont d'une intensité légère à modérée.

Le risque d'infection urinaire est légèrement augmenté avec la prise d'un iSGLT2. Toutefois le risque de pyélonéphrite ou d'une infection urinaire plus sévère ne l'est pas.

■ iSGLT2 et hypoglycémie

En monothérapie, ou combiné avec la metformine et/ou un iDPP4 et/ou un aRGLP1, l'iSGLT2 ne cause pas d'hypoglycémie.

Toutefois, l'iSGLT2 peut potentialiser l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées et/ou de l'insuline.

Lors de la prescription d'iSGLT2 :

- Il faut mitiger le risque d'hypoglycémie en tenant compte de la fréquence d'hypoglycémie et de l'HbA1c du patient.
 - En l'absence d'histoire d'hypoglycémie et d'une HbA1c > 8 %, il n'est pas nécessaire de modifier les doses d'insuline et/ou des sulfonylurées.
 - En présence d'une HbA1c < 8 % ou d'histoire d'hypoglycémies fréquentes :
 - on peut réduire de 10 à 20 % les doses d'insuline et les réajuster par la suite lors du suivi
 - réduire les doses de sulfonylurées de 50 %, quitte à les réajuster par la suite.

■ iSGLT2 et accidents hypotensifs

Les iSGLT2 :

- Agissent comme des diurétiques
- Potentialisent les effets des autres antihypertenseurs.

La baisse de tension artérielle (T.A.) est modeste : -3 à -7 mm HG mais elle peut être plus importante chez certaines personnes.



Au début d'un traitement avec un iSGLT2, les patients les plus sujets à l'hypotension :

- sont âgés
- prennent des diurétiques de l'anse (furosémide)
- ont une histoire d'hypotension

Comment éviter le risque d'hypotension avec un iSGLT2

- Diminuer la dose des diurétiques ou d'un bloquant calcique au début du traitement avec un iSGLT2 en présence de T.A. limite ou d'antécédents d'hypotension (une baisse de 50 % est généralement conseillée pour le furosémide).
- Prendre la T.A. couchée et debout pour dépister l'hypotension orthostatique.
- Augmenter de nouveau le diurétique ou la dose du bloquant calcique si nécessaire par la suite.

■ iSGLT2 et diabète de type 1

Pour le moment au Canada, il n'y a pas d'indication des iSGLT2 pour le traitement du diabète de type 1. Cependant, certains spécialistes en diabète prescrivent les iSGLT2 pour améliorer le contrôle glycémique et favoriser la perte de poids chez certains patients diabétiques de type 1.

L'organisme réglementaire du médicament en Europe EMA (*European Medicines Agency*), a autorisé l'utilisation de la dapagliflozine (Forxiga^{MD}) dans le traitement du diabète de type 1. Les iSGLT2 sont efficaces dans le diabète de type 1 pour :

- Diminuer le taux d'HbA1c (baisse modeste de -0,3 à -0,5 %)
- Diminuer le poids (-3 kg)
- Diminuer les doses requises d'insuline.

Les patients semblent très satisfaits de la baisse de la variabilité glycémique, particulièrement en période postprandiale et aussi pour contrecarrer la montée des glycémies au petit matin.

Toutefois, les différents essais cliniques publiés¹¹ ont démontré en contrepartie une nette augmentation :

- du risque d'acidocétose
- du risque d'hypoglycémie
- d'infection urinaire.

Le risque d'acidocétose annuel pouvait atteindre 2 à 6 % par an (selon les études utilisant l'iSGLT2). Le bénéfice sur la diminution du taux d'HbA1c semble s'estomper avec le temps et on remarque aussi une augmentation de l'absorption calorique par les patients.

Reconnaissant le fait que les iSGLT2 étaient très fréquemment utilisés hors indication en endocrinologie, un groupe de travail¹² (*International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes Treated with Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors*) a émis des recommandations encadrant la prescription d'un iSGLT2 chez les diabétiques de type 1. Ce groupe d'experts autorise un iSGLT2 à certains patients diabétiques de type 1 sous les conditions suivantes :

- Ne pas avoir fait d'épisodes répétés d'acidocétose.
- Avoir plus de 18 ans.
- Être un patient avec un bon suivi et capable d'initiative.
- Ne pas utiliser de pompe à l'insuline (le risque d'acidose est plus élevé dans ce groupe).
- Utiliser des doses faibles d'iSGLT2.
- Pouvoir surveiller le taux de β -hydroxybutyrate et savoir comment agir lorsque les taux sont anormaux.
- Cesser l'iSGLT2 durant 3 jours avant toute chirurgie majeure ou en cas de maladie.
- Suivre un programme de formation avec accent sur l'acidocétose (sa mesure, les actions à prendre en sa présence), faire avec le patient une révision du calcul des glucides pour tenir compte de l'effet de l'introduction de l'iSGLT2.

- Consommer de l'alcool de façon modérée.
- Ne pas consommer de drogues.
- Avoir des fonctions cognitives normales.
- Ne pas être enceinte ni vouloir le devenir à court terme.

En raison d'un risque inhérent plus élevé de faire de l'acidocétose diabétique avec l'iSGLT2, il faut probablement exclure les diabétiques de type 1 ayant les caractéristiques suivantes :

- Nécessité de diminuer de plus de 20 % l'insuline en raison d'hypoglycémie lors de l'introduction de l'iSGLT2.
- Petit poids corporel avec faible dosage d'insuline par kg (IMC < 25 kg/m²).
- Utilisation d'une pompe à l'insuline.
- Exercices vigoureux ou prolongés.
- Horaire de travail irrégulier ou voyages fréquents.

Conclusion

La prescription d'un iSGLT2 chez un diabétique de type 1 ne devrait être faite que par des équipes multidisciplinaires très expérimentées avec une prise en charge structurée et spécifique pour ces patients qui en outre seront bien ciblés. Avant de commencer un traitement d'iSGLT2 chez un diabétique de type 1, une lecture rigoureuse du consensus international publié dans la revue médicale mensuelle *Diabetes Care* (publiée par l'American Diabetes Association) est recommandée.¹²

Références

1) Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update

[https://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499-2671\(20\)30229-X/pdf](https://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499-2671(20)30229-X/pdf)

1b) Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. *Metabolism*. 2016 Feb;65(2):20-9.

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=DeFronzo+R&cauthor_id=26773926 (free access)

1c) <http://www.schalifouxdiabete.com/> Ce site contient un tableau des tous les hypoglycémifiants avec identification visuelle, indications reconnues par Santé Canada, tableau ajustement en insuffisance rénale et code de la RAMQ. Il s'avère une ressource utile pour certains éléments non couverts dans cette section de notre guide.

2) Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial *JAMA*. 2019 Sep 19;322(12):1155-1166

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31536101/>

2b) Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2427-43

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145742/> (free access)

3) *N Engl J Med* 2016 Apr 7;374(14):1321-31. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack

3b) The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study *J Am Coll Cardiol*. 2007 May 1;49(17):1772-80.

3c) The effects of rosiglitazone on osteoblastic differentiation, osteoclast formation and bone resorption. *Mol Cells*. 2012 Feb;33(2):173-81

4) Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Current Diabetes Reports* (2019) 19: 151

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6881429/pdf/11892_2019_Article_1270.pdf (free access)

5) Dormandy JA, Charbonnel B, DJA E, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention on macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized, controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89

- 6) Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, et al. Effects of the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomized, multicenter trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5 :887–97.
- 7) Pratley R, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): A randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018 ;6:275–86
- 8) *Diabetes Care* 2016 Oct;39(10):1693-701. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Capped Insulin Treatment in Subjects With Type 1 Diabetes : The ADJUNCT TWO Randomized Trial
- 9) *Diabetes Care* 2016 Oct;39(10):1702-10. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes : The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial
- 10) Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis) : Data from randomized controlled trials: *Diabetes Obes Metab* 2017 Sep;19(9):1233-1241.
- 11) SGLT2 Inhibitors as Adjunctive Therapy for Type 1 Diabetes : Balancing Benefits versus Risks *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Dec ; 7(12): 949–958.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6872914/> (free access)
- 12) Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes Treated with Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care* 2019. [PMC free article]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6973545/>
- 13) Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial *The Lancet Diabetes and Endocrinology* vol 6 issue 4 p 275-286 APRIL 01 2018
- 14) A review of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and their effects on lowering postprandial plasma glucose and cardiovascular outcomes in the treatment of type 2 diabetes mellitus May 2017 [Diabetes Obesity and Metabolism](#) 19(12)
- 15) Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis) : Data from randomized controlled trials *Diabetes Obes Metab* 2017 Sep;19(9):1233-1241.
- 15b) Incretin-based therapy and pancreatitis : accumulating evidence and unresolved questions [Ann Transl Med.](#) 2018 Apr ; 6(7): 131.

- 16) Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy . N Engl J Med 2019 ; 380 :2295-2306
- 17) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease . N Engl J Med 2020 ; 383 :1436-1446 8 0c0t 2020
- 18) Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes . N Engl J Med 2019 ; 380 :347-357 . 24 jan 2019
- 19) Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes . N Engl J Med 2017 ; 377 :644-657 17 août 2017
- 20) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes . N Engl J Med 2015 ; 373 :2117-2128 . 26 nov 2015
- 21) Effects of canagliflozin on amputation risk in type 2 diabetes : the CANVAS Program . Diabetologia 2019 Jun ;62(6):926-938.
- 22) Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea : The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019 Apr 16 ;321(15):1466-1480
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30903796/> (free access)
- 23) Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial . Lancet Diabetes Endocrinol 2017 May ;5(5):341-354.
- 24) Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial Lancet Diabetes Endocrinol. 2019 Nov ;7(11):834-844. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540867/>
- 25) <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/infovigilance-produits-sante/infovigilance-produits-sante-aout-2015.html>
- 26) Pioglitazone for Diabetes Prevention in Impaired Glucose Tolerance . N Engl J Med 2011 ; 364 :1104-1115
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1010949>
- 27) Pioglitazone (Actos) and bladder cancer : Legal system triumphs over the evidence J Diabetes Complication. 2016 Aug ;30(6):981-5

- 28) GLP-1 and calcitonin concentration in humans : lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide J Clin Endocrinol Metab 2011 Mar ;96(3) :853-60
- 29) Addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, to ongoing therapy with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide : A randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017 Feb ;19(2) :200-207
- 30) An overview of GLP-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042958/pdf/postgradmedj-2019-137186.pdf> (free access)
- 31) Peri-operative management of patients with type-2 diabetes mellitus undergoing noncardiac surgery using liraglutide, glucose-insulin-potassium infusion or intravenous insulin bolus regimens : a randomised controlled trial . Anaesthesia 2017 ; 73 :332–339
- 32) Prévention d'événements cardiovasculaires et innocuité des inhibiteurs du SGLT2 comparativement aux inhibiteurs de la DPP4 en contexte réel chez les personnes atteintes de diabète de type 2
<https://www.inesss.qc.ca/publications/repertoire-des-publications/publication/prevention-devenements-cardiovasculaires-et-innocuite-des-inhibiteurs-du-sgl2-comparativement-aux-inhibiteurs-de-la-dpp-4-en-contexte-reel-chez-les-personnes-atteintes-de-diabete-de-type-2.html>
- 33) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01720446>
- 34) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349194/>
- 35) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424>
- 36) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24279445/>
- 37) <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2015/06/08/15/55/tecos>