



Les listes de sujets sont publiées dans [ScienceDirect](#)

Canadian Journal of Diabetes

Page d'accueil de la revue :
www.canadianjournalofdiabetes.com

DIABETES CANADA



Lignes directrices de pratique clinique 2018

Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2



Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada

Lorraine Lipscombe, M.D., M.Sc., FRCPC, Gillian Booth, M.D., M.Sc., FRCPC, Sonia Butalia, M.D., FRCPC, M.Sc., Kaberi Dasgupta, M.D., M.Sc., FRCPC, Dean T. Eurich, B.Sc. (pharm.), Ph.D., Ronald Goldenberg, M.D., FRCPC, FACE, Nadia Khan, M.D., M.Sc., FRCPC, Lori MacCallum, B.Sc. (pharm.), Ph.D. (pharm.), EAD, Baiju R. Shah, M.D., Ph.D., FRCPC, Scot Simpson, B.Sc., Ph.D. (pharm.), M.Sc.

MESSAGES CLÉS

- Les interventions axées sur l'adoption de comportements sains devraient commencer peu de temps après le diagnostic du diabète de type 2.
- Chez les personnes atteintes de diabète de type 2 dont le taux d'HbA_{1c} dépasse de moins de 1,5 % la cible individuelle personnalisée, un traitement antihyperglycémiant doit être ajouté si les cibles glycémiques ne sont pas atteintes dans les trois mois qui suivent les premières interventions de mode de vie sain.
- Si le taux d'HbA_{1c} dépasse la cible d'au moins 1,5 %, un traitement antihyperglycémiant doit être instauré simultanément, et l'administration de deux agents en association peut être envisagée.
- L'insuline doit être administrée sans délai chez les personnes en situation de décompensation métabolique ou d'hyperglycémie symptomatique.
- En l'absence de décompensation métabolique, et à moins de contre-indication, la metformine doit constituer le traitement initial de choix chez les personnes qui présentent un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué.
- Il faut modifier les doses ou ajouter des antihyperglycémiants pour atteindre le taux d'HbA_{1c} visé dans un délai de trois à six mois. Le choix des antihyperglycémiants de deuxième intention doit être déterminé par les caractéristiques individuelles du patient, ses préférences, toute contre-indication au médicament, son efficacité à réduire la glycémie, son abordabilité et son accessibilité, son effet sur le poids corporel et le risque d'hypoglycémie associé, entre autres facteurs.
- Chez les personnes atteintes de maladie cardiovasculaire (CV) clinique qui n'atteignent pas les valeurs cibles d'HbA_{1c} au moyen de leur traitement pharmacologique actuel, il convient d'ajouter un autre antihyperglycémiant dont les bienfaits CV ont été démontrés afin de réduire le risque CV.
- En l'absence de maladie CV clinique, si les valeurs cibles d'HbA_{1c} ne sont pas atteintes au moyen du traitement actuel et que l'abordabilité et l'accessibilité ne sont pas des obstacles, les personnes atteintes de diabète de type 2 et leurs fournisseurs de soins de santé qui redoutent l'hypoglycémie et la prise de poids peuvent préférer la prise d'une incrétine (inhibiteur de la DPP-4 ou agoniste des récepteurs du GLP-1) ou d'un inhibiteur du SGLT-2, voire des deux, à la prise d'autres agents, car ils permettent de mieux maîtriser la glycémie, avec un faible risque d'hypoglycémie et de gain pondéral.
- Chez les personnes qui suivent un traitement antihyperglycémiant à base d'insuline et qui n'atteignent pas leurs cibles glycémiques, l'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, d'un inhibiteur de la DPP-4 ou d'un inhibiteur du SGLT-2 peut être envisagé avant l'ajout ou l'intensification du traitement par l'insuline prandiale afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie avec une prise de poids inférieure et un risque d'hypoglycémie comparable ou moindre.

MESSAGES CLÉS POUR LES PERSONNES DIABÉTIQUES

- Certaines personnes atteintes de diabète de type 2 parviennent à respecter leurs cibles glycémiques uniquement en appliquant des conseils nutritionnels et en faisant de l'activité physique, mais la majorité des personnes ont aussi besoin de médicaments qui abaissent la glycémie. Le choix des médicaments qui vous conviendront le mieux repose sur de nombreux facteurs, notamment votre glycémie, vos symptômes, vos autres problèmes de santé et l'abordabilité de vos médicaments. Votre fournisseur de soins de santé peut même combiner des médicaments qui agissent différemment sur votre organisme pour vous aider à maîtriser votre glycémie.
- Les médicaments qui réduisent la glycémie en présence de diabète de type 2 sont les suivants : Antihyperglycémiant de première intention :
 - Metformine : La metformine constitue généralement le premier choix chez les personnes atteintes de diabète de type 2 en raison de son innocuité, son faible coût et ses bienfaits possibles pour le cœur. Elle agit en rendant votre organisme plus réactif à l'insuline, pour qu'il l'utilise plus efficacement. La metformine diminue également la production de glucose par le foie. Les nausées et la diarrhée sont des effets secondaires possibles. Toutefois, elles disparaissent normalement en 1 ou 2 semaines, au fur et à mesure que votre organisme s'y habitue. La metformine est associée à un faible risque d'hypoglycémie et n'entraîne pas de prise de poids.
 - Si, conjuguée à l'adoption de comportements sains, elle ne suffit pas à maîtriser votre glycémie, d'autres médicaments peuvent être ajoutés.

Antihyperglycémiant de deuxième intention :

- Inhibiteurs de la DPP-4 : Ces médicaments agissent en augmentant la concentration d'insuline après les repas, tout en réduisant la concentration du glucagon (hormone qui augmente la glycémie). Ils n'entraînent pas de prise de poids et sont associés à un faible risque d'hypoglycémie.
- Agonistes des récepteurs du GLP-1 : Ces médicaments injectables agissent quand la glycémie augmente après l'ingestion d'aliments. Ils provoquent une augmentation de la concentration d'insuline, ce qui aide à abaisser la glycémie ainsi que la concentration du glucagon. Ils ralentissent également la digestion et diminuent l'appétit. Leurs effets secondaires possibles comprennent les nausées, mais celles-ci disparaissent généralement avec le temps. Ces médicaments sont associés à la perte de poids et à un faible risque d'hypoglycémie.
- Inhibiteurs du SGLT-2 : Ces médicaments agissent en éliminant le glucose sanguin dans l'urine. Leurs effets secondaires sont notamment l'augmentation de la fréquence des mictions et de l'incidence des infections génitales à levures et des infections urinaires ainsi que la basse pression (faible tension artérielle). Ils sont associés à la perte de poids et à un faible risque d'hypoglycémie.
- Sécrétagogues de l'insuline (mégliitinides et sulfonylurées) : Ces médicaments aident votre pancréas à sécréter davantage d'insuline. Leurs effets secondaires possibles comprennent l'hypoglycémie et la prise de poids.
- Thiazolidinédiones : Comme la metformine, ces médicaments rendent les tissus de votre corps plus réceptifs à l'insuline. Leurs effets secondaires sont notamment la prise de poids et un risque accru d'insuffisance cardiaque et de fractures.
- Insulinothérapie : Parmi les personnes atteintes de diabète de type 2, certaines ont besoin d'être traitées avec de l'insuline également. Selon vos besoins, votre fournisseur de soins de santé vous prescrira – ou non – différents types d'insuline en mélange à utiliser le jour et la nuit. Souvent, les personnes atteintes de diabète de type 2 commencent leur insulinothérapie avec une injection d'insuline à longue durée d'action le soir.
- Discutez des avantages et des inconvénients des différents plans de traitement avec votre fournisseur de soins de santé. Ensemble, vous pouvez décider du meilleur médicament pour vous, en tenant compte de nombreux facteurs, tels que les coûts et d'autres aspects de votre santé.

Introduction

Les personnes atteintes de diabète de type 2 forment un groupe hétérogène. Par conséquent, leurs traitements et leurs cibles thérapeutiques doivent être personnalisés. Le traitement du diabète de type 2 implique une approche sur plusieurs fronts pour traiter et prévenir les symptômes d'hyperglycémie, comme la déshydratation, la fatigue, la polyurie, les infections et les syndromes hyperosmolaires, d'une part, et atténuer les risques de complications CV et microvasculaires, d'autre part¹. Une telle approche englobe les interventions axées sur l'adoption de comportements sains (voir le chapitre Réduction du risque de développer le diabète, p. S20, et le chapitre Protection cardiovasculaire chez les personnes diabétiques, p. S162) et les traitements antihyperglycémiant. Le présent chapitre fournit des recommandations à jour relativement à l'approche du traitement antihyperglycémiant et au choix d'agents pharmacologiques. Puisque la gamme d'antihyperglycémiant offerts sur le marché se diversifie constamment, le professionnel de la santé doit faire son choix en considérant bon nombre des facteurs suivants : degré d'hyperglycémie, efficacité du médicament à réduire les complications (microvasculaires et CV) et à abaisser la glycémie, effets du médicament sur le risque d'hypoglycémie et le poids corporel, entre autres effets secondaires, problèmes médicaux concomitants, capacité du patient d'observer le traitement, hausse des besoins sociaux et en matière de santé, et valeurs et préférences du patient. Les recommandations de ce chapitre sont basées sur un examen aussi minutieux que rigoureux des données probantes relatives à l'efficacité et aux effets indésirables des médicaments disponibles en fonction de paramètres cliniques importants.

Schémas thérapeutiques

Diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué

Les personnes chez qui le diabète de type 2 a été diagnostiqué récemment requièrent un plan de traitement multidimensionnel. Un tel plan englobe une formation sur le diabète dispensée par une équipe interprofessionnelle (voir le chapitre Éducation sur l'autogestion et encadrement, p. S36), des interventions axées sur l'adoption de comportements sains (alimentation adéquate et activité physique, abandon du tabac, etc.), avec un objectif de perte de poids de 5 à 10 % pour les personnes qui font de l'embonpoint (voir le chapitre Prise en charge du poids corporel en présence de diabète, p. S124, et le chapitre Protection cardiovasculaire des personnes diabétiques, p. S162), et le dépistage des complications. Il est important de souligner auprès des diabétiques de type 2 que l'adoption de comportements sains et la perte de poids peuvent conduire à l'arrêt du traitement antihyperglycémiant, voire à une rémission du diabète de type 2 dans certains cas². L'étude Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) a révélé qu'une intervention énergique visant l'adoption de comportements sains a permis d'obtenir une perte de poids et une probabilité de rémission du diabète de type 2 après 1 an nettement supérieures, comparativement au traitement classique, le plus grand progrès ayant été observé chez les sujets diagnostiqués récemment (taux de rémission de 21,2 %) ². Le traitement antihyperglycémiant par la metformine peut aussi être amorcé au moment du diagnostic, selon le taux courant et le taux cible d'HbA_{1c}.

Le traitement de l'hyperglycémie doit commencer par l'établissement d'une cible glycémique (taux d'HbA_{1c}), laquelle sera ≤ 7,0 % dans la plupart des cas, car il a été montré que le maintien d'une telle cible réduit les complications microvasculaires à long terme chez les personnes ayant récemment reçu un diagnostic de diabète de type 2³. Les valeurs cibles d'HbA_{1c} peuvent être supérieures (jusqu'à 8,5 %) s'il est improbable que les avantages de la maîtrise énergique de la glycémie excèdent les risques et le fardeau associés à cette stratégie, par exemple chez les personnes qui ont une espérance de vie limitée ou qui présentent un risque élevé d'hypoglycémie ou de multiples morbidités, ou si les valeurs et préférences de la personne diabétique le justifient (voir le chapitre Cibles pour la maîtrise glycémique, p. S42 pour les recommandations). On doit rappeler aux diabétiques de type 2 que la baisse du taux d'HbA_{1c} est associée à de meilleurs résultats, même lorsque les cibles glycémiques recommandées ne peuvent être atteintes, et que l'incapacité à obtenir les valeurs cibles d'HbA_{1c} ne doit pas être considérée comme un échec thérapeutique^{3,4}.

Si le taux d'HbA_{1c} au moment du diagnostic est moins de 1,5 % supérieur à la cible et que la personne diabétique de type 2 ne présente pas de décompensation métabolique ou de symptômes d'hyperglycémie, le traitement de première intention doit consister en des interventions

d'adoption de comportements sains (voir le chapitre Réduction du risque de développer le diabète, p. S20). Si ces interventions ne suffisent pas pour atteindre les cibles d'HbA_{1c} dans un délai de trois mois, elles doivent être combinées à des antihyperglycémiant. En cas d'épisodes d'hyperglycémie marquée (taux d'HbA_{1c} supérieur à 1,5 % au-dessus de la cible), un traitement pharmacologique est habituellement requis au moment du diagnostic, conjointement aux interventions axées sur l'adoption de comportements sains. Les personnes qui présentent des signes de décompensation métabolique (p. ex., hyperglycémie marquée, cétose ou perte de poids involontaire) ou une hyperglycémie symptomatique doivent commencer à prendre de l'insuline immédiatement, peu importe leur taux d'HbA_{1c}. L'insuline peut être diminuée ou arrêtée ensuite, une fois la stabilité atteinte.

Le taux d'HbA_{1c} décroît normalement d'environ 0,5 à 1,5 % grâce à la monothérapie, mais ce résultat dépend de l'agent utilisé et du taux d'HbA_{1c} initial. En règle générale, plus le taux d'HbA_{1c} initial est élevé, plus la réduction produite par chaque agent pharmacologique est grande. L'effet maximal de la monothérapie mise en œuvre avec un antihyperglycémiant autre que l'insuline est observé après trois à six mois^{5,6}.

Un traitement d'association initial (avec ou sans insuline) peut être nécessaire dans les situations d'hyperglycémie grave ou de décompensation métabolique afin de déclencher une baisse plus rapide et plus marquée du taux d'HbA_{1c}⁷⁻¹¹. Les données probantes indiquent qu'une association initiale de metformine et d'un autre agent produit une réduction moyenne additionnelle de 0,4 à 1,0 % du taux d'HbA_{1c} avec une augmentation relative de 40 % quant à la probabilité d'atteindre un taux < 7,0 % après 6 mois par rapport à la metformine seule^{7-9,12}.

Administrée d'emblée à des doses sous-maximales, une association d'antihyperglycémiant maîtrise mieux et plus rapidement la glycémie et produit moins d'effets indésirables qu'une dose maximale d'un seul médicament¹³⁻¹⁷. Le [tableau 1](#) présente toutes les classes d'antihyperglycémiant disponibles sur le marché, y compris l'insuline et les agents non insuliques. À moins de contre-indication, la metformine devrait être le premier traitement pharmacologique prescrit aux personnes atteintes de diabète de type 2. Les contre-indications incluent la néphropathie chronique aux stades 4 et 5 (DFGe < 30 mL/min) et l'insuffisance hépatique. La recommandation d'utiliser la metformine en première intention chez la plupart des personnes est fondée sur son efficacité à réduire le taux d'HbA_{1c}, ses effets secondaires relativement légers, son innocuité vérifiée de longue date, son abordabilité, le fait qu'elle soit associée à un risque négligeable d'hypoglycémie et qu'elle n'entraîne aucune prise de poids. Comparée aux sulfonylurées, la metformine en monothérapie présente un effet de réduction du taux d'HbA_{1c} similaire, mais une meilleure durabilité glycémique¹⁸, un risque d'hypoglycémie moindre¹⁹, une prise de poids réduite^{19,20} et un risque CV inférieur²⁰. La metformine est associée à une prise de poids moindre, comparativement aux thiazolidinédiones²¹, en plus d'offrir un meilleur effet de réduction du taux d'HbA_{1c} et une perte de poids plus marquée que les inhibiteurs de la DPP-4¹⁹. Les bienfaits CV établis de la metformine utilisée seule chez les participants de l'étude UKPDS¹⁷ qui avaient récemment reçu leur diagnostic et faisaient de l'embonpoint fournissent une autre raison de choisir la metformine en première intention. Toutefois, des données probantes tirées d'une méta-analyse sur cet agent sont équivoques quant à ces bienfaits^{21,22}. La metformine doit d'abord être administrée à une faible dose, laquelle peut ensuite être augmentée graduellement sur plusieurs semaines afin de réduire au minimum le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux. Si elle est contre-indiquée ou qu'un traitement d'association initial est nécessaire, un deuxième agent doit être choisi en fonction des caractéristiques individuelles du patient et du profil d'efficacité et d'innocuité des autres agents (voir le [tableau 1](#) et la [figure 2](#)). Dans la famille des antihyperglycémiant, les inhibiteurs de la DPP-4, les agonistes des récepteurs du GLP-1 ou les inhibiteurs du SGLT-2 doivent être envisagés en priorité, car ils sont associés à moins d'hypoglycémie et de prise de poids^{19,23-27}, à condition qu'ils ne soient pas contre-indiqués, qu'ils soient abordables et accessibles.

L'insuline peut être utilisée au moment du diagnostic quand l'hyperglycémie est marquée et, temporairement, pendant une maladie, une grossesse, en période de stress ou quand un patient subit une intervention médicale ou chirurgicale. L'administration d'un traitement insulinaire énergique peut conduire à un rétablissement partiel de la fonction des cellules bêta du pancréas chez les personnes en décompensation métabolique, et des études indiquent qu'un traitement insulinaire précoce peut induire une rémission chez les personnes atteintes de diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué^{28,29-31}. Des études sur cette stratégie sont en cours.

Tableau 1

Antihyperglycémiant pour le traitement du diabète de type 2

Classe thérapeutique et mécanisme d'action	Médicament	Coût	Réduction du taux d'HbA _{1c} *	Hypoglycémie	Effet sur le poids	Effet sur les principaux paramètres CV	Autres considérations thérapeutiques
Première intention							
Biguanide : améliore la sensibilité à l'insuline dans le foie et les tissus périphériques en activant la protéine kinase activée par l'AMP	Metformine Metformine à libération prolongée	\$	Approx. 1,0 [†]	Risque négligeable en monothérapie	Neutre	Réduction du nombre d'IM chez les personnes qui font de l'embonpoint	<ul style="list-style-type: none"> • Effets secondaires GI • Carence en vitamine B₁₂ • Contre-indication si ClCr/DFGe < 30 mL/min ou insuffisance hépatique • Prudence si ClCr/DFGe = 30 à 60 mL/min
Deuxième intention							
Incrétine : augmente la sécrétion glucodépendante d'insuline, ralentit la vidange gastrique et inhibe la libération de glucagon	Inhibiteurs de la DPP-4 Alogliptine Linagliptine Saxagliptine Sitagliptine	\$\$\$	0,5 à 0,7	Risque négligeable en monothérapie	Neutre	Neutre (avec l'alogliptine, la saxagliptine et la sitagliptine)	<ul style="list-style-type: none"> • Rares cas de pancréatite • Rares cas de douleurs articulaires intenses • Prudence avec la saxagliptine en cas d'insuffisance cardiaque
	Agonistes des récepteurs du GLP-1** <i>Courte durée d'action</i> Exénatide Lixisénatide <i>Durée d'action prolongée</i> Dulaglutide Exénatide à libération prolongée Liraglutide	\$\$\$\$	1,0	Risque négligeable en monothérapie	Perte de 1,6 à 3 kg	Réduction des ÉCVM [‡] et de la mortalité CV chez les participants atteints de MCV clinique (avec le liraglutide) Neutre (avec l'exénatide LP et le lixisénatide)	<ul style="list-style-type: none"> • Injection sous-cutanée • Nausées, vomissements et diarrhée • Baisse du taux d'HbA_{1c} moins marquée avec les agents à courte durée d'action qu'avec ceux à durée d'action prolongée • Rares cas de lithiase biliaire aiguë • Progression réduite des néphropathies avec le liraglutide • Contre-indication en présence d'antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou de syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2
Inhibiteurs du SGLT-2 : inhibent la protéine (transporteur) SGLT-2 pour éviter la réabsorption du glucose par le rein	Canagliflozine Dapagliflozine Empagliflozine	\$\$\$	0,4 à 0,7	Risque négligeable en monothérapie	Perte de 2 à 3 kg	Réduction du nombre d'ÉCVM [‡] (empagliflozine et canagliflozine) et de la mortalité CV (empagliflozine) chez les participants souffrant de MCV clinique	<ul style="list-style-type: none"> • Progression réduite des néphropathies et réduction de l'insuffisance cardiaque chez les participants atteints de MCV clinique avec l'empagliflozine et la canagliflozine <ul style="list-style-type: none"> • Mycoses génitales • Infections urinaires • Hypotension • Légère hausse du taux de C-LDL • Rares cas d'acidocétose diabétique (pouvant survenir sans hyperglycémie) • Risque accru de fractures avec la canagliflozine • Risque accru d'amputation des membres inférieurs avec la canagliflozine (éviter s'il y a déjà eu amputation) • Utilisation de la dapagliflozine à proscrire en présence d'un cancer de la vessie • Cas d'insuffisance rénale aiguë signalés avec la canagliflozine et la dapagliflozine • Contre-indication si ClCr/DFGe < 45 mL/min (canagliflozine, empagliflozine) ou < 60 mL/min (dapagliflozine) • Prudence en cas de dysfonctionnement rénal et de prise de diurétiques de l'anse ainsi que chez les personnes âgées • Cesser le traitement avant toute intervention chirurgicale majeure ou en cas de maladie ou d'infection grave
Inhibiteur des alpha-glucosidases : inhibe l'alpha-amylase pancréatique et l'alpha-glucosidase pancréatique	Acarbose	\$\$	0,7 à 0,8 [§]	Risque négligeable en monothérapie	Neutre		<ul style="list-style-type: none"> • Effets indésirables GI courants <ul style="list-style-type: none"> • Nécessité d'administrer 3 doses par jour

(suite à la page suivante)

Tableau 1
(suite)

Classe thérapeutique et mécanisme d'action	Médicament	Coût	Réduction du taux d'HbA _{1c} *	Hypoglycémie	Effet sur le poids	Effet sur les principaux paramètres CV	Autres considérations thérapeutiques
Insuline : active ses récepteurs pour réguler le métabolisme des glucides, lipides et protéines	Insulines prandiales (bolus) <i>Analogues à action rapide</i> Aspartate Aspartate (à action ultra rapide) Glulisine Lispro 100 unités Lispro 200 unités <i>Courte durée d'action</i> Régulière	\$ - \$\$\$\$	0,9 à 1,2 ou plus	Risque significatif	Gain de 4 à 5 kg Gain de 0 à 0,4 kg pour l'analogue à longue durée d'action seul	Neutre (glargine et dégludec)	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction peut-être la plus marquée du taux d'HbA_{1c} et pas de dose maximale • De nombreuses préparations et une grande variété de dispositifs d'administration procurent de la souplesse à l'égard du traitement
	Insulines basales <i>NPH à action intermédiaire</i> <i>Analogues à longue durée d'action</i> Dégludec 100 unités Dégludec 200 unités Détémir Glargine 100 unités Glargine 100 unités (biosimilaire) Glargine 300 unités						
Sécrétagogues de l'insuline : activent le récepteur des sulfonyleurées sur les cellules bêta du pancréas pour stimuler la sécrétion d'insuline endogène	Sulphonylurées Gliclazide Gliclazide à libération modifiée Glimépiride Glyburide (Remarque : le chlorpropamide et le tolbutamide sont toujours disponibles)	\$	0,7 à 1,3	Risque minime/modéré Risque modéré Risque modéré	Gain de 1,5 à 2,5 kg		<ul style="list-style-type: none"> • Gliclazide à privilégier par rapport au glyburide en raison du risque moindre d'hypoglycémie, d'événements CV et de mortalité • Baisse relativement rapide de la glycémie • Glycémie postprandiale particulièrement réduite par les méglitinides • Nécessité d'administrer 3 doses par jour (méglitinides) • Répaglinide contre-indiqué en association avec le clopidogrel ou le gemfibrozil
	Méglitinides Répaglinide	\$\$	0,7 à 1,1	Risque minime/modéré	Gain de 0,7 à 1,8 kg	—	
Thiazolidinédiones (TZD) : améliorent la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques et dans le foie en activant les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) de type gamma	Pioglitazone Rosiglitazone	\$\$\$	0,8 à 0,9	Risque négligeable en monothérapie	Gain de 2,5 à 5 kg	Neutre (pioglitazone)	<ul style="list-style-type: none"> • Légère hausse du taux de C-HDL • Peut causer de l'œdème ou une ICC • Rares cas d'œdème maculaire • Incidence des fractures plus élevée • Utilisation de la pioglitazone à proscrire en présence d'un cancer de la vessie • Risque d'IM controversé (rosiglitazone)
Médicament anti-obésité : inhibe les lipases	Orlistat	\$\$\$	0,2 à 0,4	Risque négligeable en monothérapie	Perte de 3 à 4 kg	—	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de poids favorisée • Risque de diarrhée, entre autres effets indésirables GI • Nécessité d'administrer 3 doses par jour

C-HDL : cholestérol à lipoprotéines de haute densité; C_{ICr} : clairance de la créatinine; C-LDL : cholestérol à lipoprotéines de faible densité; CV : cardiovasculaire; DFG_e : débit de filtration glomérulaire estimé; GI : gastro-intestinal; HbA_{1c} : hémoglobine glycosylée; ICC : insuffisance cardiaque congestive; IM : infarctus du myocarde; MCV : maladie cardiovasculaire.

* Maruthur et al., 2016¹⁹; Mearns et al., 2015²⁴; Liu et al., 2012²³.

** Le sémaglutide a reçu l'approbation de Santé Canada après que les présentes lignes directrices ont été imprimées.

† Réduction du taux d'HbA_{1c} par rapport à un placebo (Sherifali et al., 2010)⁶.

‡ ÉCVM : événement cardiovasculaire majeur.

§ D'après les données de deux études menées auprès de moins de 100 patients.

Déroutement du traitement chez les personnes qui présentent un diabète de type 2 pré-existant

L'évolution naturelle du diabète de type 2 est le déclin continu de la fonction des cellules bêta, par conséquent la glycémie augmente souvent avec le temps, même si l'observance des traitements et des recommandations de mode de vie sain est excellente³². Le traitement doit donc susciter une réponse, car les exigences thérapeutiques risquent d'augmenter en présence d'un diabète de longue durée. Si les valeurs cibles d'HbA_{1c} ne sont pas atteintes ou maintenues avec le traitement pharmacologique courant, une intensification du traitement est souvent requise. Un examen des facteurs qui ont potentiellement causé la hausse de ce taux (p. ex., une infection ou de l'ischémie) et de l'observance du traitement médicamenteux doit être mené dans un premier temps; le traitement courant pourrait devoir être modifié s'il existe des obstacles notables à l'observance. Des ajustements posologiques ou l'ajout d'antihyperglycémiant doivent être effectués afin d'atteindre la cible dans un délai de trois à six mois et, ultimement, d'éviter l'inertie clinique et de prendre en charge la progression continue de la maladie³³. Les interventions axées sur l'adoption de comportements sains, y compris la thérapie nutritionnelle et l'activité physique, doivent se poursuivre et être optimisées pendant que le traitement pharmacologique s'intensifie. La metformine doit toujours être prescrite avec les autres agents, à moins qu'elle soit contre-indiquée.

En général, quand il y a association d'antihyperglycémiant, avec ou sans insuline, des classes de médicaments ayant des mécanismes d'action

différents devraient être choisies. Comme l'association de médicaments de la même classe ou de classes différentes, mais dont les mécanismes d'action sont semblables (p. ex., sulfonylurées et méglinitides ou inhibiteurs de la DPP-4 et agonistes des récepteurs du GLP-1), n'a pas encore été testée et qu'elle pourrait être moins efficace pour maîtriser la glycémie, elle n'est pas recommandée à l'heure actuelle. Le **tableau 1** illustre le mécanisme d'action de toutes les classes d'antihyperglycémiant pour aider le lecteur à ne pas choisir des agents dont les mécanismes se chevauchent.

Effets des antihyperglycémiant sur les complications microvasculaires et cardiovasculaires

Pour décider du médicament à ajouter à la metformine, il faut absolument tenir compte des effets à court terme sur la maîtrise de la glycémie et des effets à long terme sur les complications cliniques. Les médicaments qui se sont révélés efficaces pour réduire la glycémie ainsi que le risque à long terme de complications microvasculaires ou cardiovasculaires doivent être choisis en priorité. La maîtrise énergétique de la glycémie au moyen de divers médicaments est associée à une réduction des complications microvasculaires³ et, possiblement, des complications cardiovasculaires³⁴ (voir le chapitre Cibles pour la maîtrise glycémique, p. S42). Le **tableau 1** présente en outre les effets propres à différents agents sur les complications CV ou microvasculaires (p. ex., une néphropathie chronique), ces effets ayant été observés lors d'études dans lesquelles les écarts glycémiques entre groupes de traitement ont été réduits au minimum.

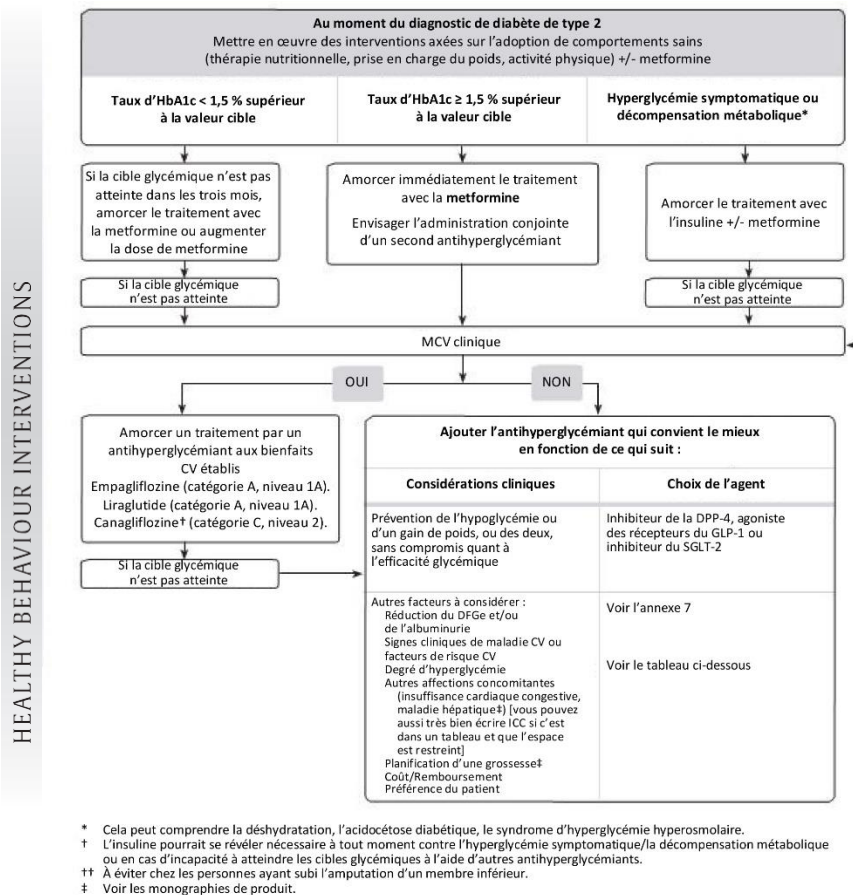


Figure 1. Prise en charge de l'hyperglycémie en présence de diabète de type 2

HbA_{1c} : hémoglobine glycosylée; ICC : insuffisance cardiaque congestive; CV : cardiovasculaire; MCV : maladie cardiovasculaire; AD : acidocétose diabétique; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; SHH : syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire.

Ajouter l'antihyperglycémiant qui convient le mieux en classant les caractéristiques du patient par ordre de priorité (classes énumérées en ordre alphabétique) :						
Classe*	Effet sur les événements CV	Hypoglycémie	Poids corporel	Réduction relative du taux d'HbA1c avec l'ajout de la metformine	Autres considérations thérapeutiques	Coût
Agonistes des récepteurs du GLP-1	Lira : supériorité chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et d'une MCV clinique Exé à LP et lixi : Neutre	Rare	↓↓	↓↓ à ***	Effets indésirables GI Calculs biliaires Contre-indiqués en présence d'antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou du syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 Nécessité d'administrer des injections sous-cutanées	
Inhibiteurs du SGLT-2	Cana et empa : supériorité chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et d'une MCV clinique	Rare	↓↓	↓↓ à ***	Infections génitales, infections de voies urinaires, hypotension, changements du taux de C-LDL liés à la dose. Faire preuve de prudence en cas de dysfonctionnement rénal et de prise de diurétiques de l'anse, surtout chez les personnes âgées. La dapagliflozine ne doit pas être utilisée en présence d'un cancer de la vessie. Rare cas d'acidocétose diabétique (peut survenir en l'absence d'hyperglycémie). Risque accru de fractures et d'amputations avec la canagliflozine. Réduction de la progression avec l'empagliflozine et la canagliflozine chez les personnes atteintes d'une MCV clinique.	
Inhibiteurs de la DPP-4	Neutre (alo, saxa, sita)	Rare	Neutre	↓↓	À utiliser avec prudence en association avec la saxagliptine en présence d'insuffisance cardiaque. Rare douleur articulaire	
Insuline	Glar : Neutre Dégludec : non inférieur à la glar	Rare	↑↑	↓↓ à ↓↓↓↓	Aucune dose maximale, schémas souples Nécessité d'administrer une injection sous-cutanée	
Thiazolidinédiones	Neutre	Rare	↑↑	↓↓	ICC, œdème, fractures, rares cas de cancer de la vessie (pioglitazone), controversé quant aux effets CV (rosiglitazone), 6 à 12 semaines doivent s'écouler avant l'obtention de l'effet maximal	
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose)		Rare	Neutre	*	Effets indésirables GI courants Nécessité d'administrer 3 doses par jour	
Sécrétagogues de l'insuline : Méglitinide		Oui	↑	↓↓	Baisse plus rapide de la glycémie Réduction de la glycémie postprandiale avec des méglitinides, mais généralement, il faut administrer de 3 à 4 doses par jour Le gliclazide et le glimépiride causent moins d'hypoglycémie que le glyburide Réponse peu soutenue	
Sulfonylurée		Oui	↑	↓↓		
Médicament anti-obésité (orlistat)		Aucune	↓	*	Effets indésirables GI Nécessité d'administrer 3 doses par jour	

alo = alogliptine; cana = canagliflozine; empa = empagliflozine; exé à LP = exénatide à libération prolongée; glar = insuline glargine; lixi = lixisénatide; saxa = saxagliptine; sita = sitagliptine.

Si les cibles glycémiques ne sont pas atteintes

Ajouter un antihyperglycémiant d'une autre classe ou ajouter/intensifier l'insulinothérapie
Ajuster le traitement en temps opportun pour atteindre le taux cible d'HbA1c en 3 à 6 mois

* Liste établie en fonction des événements CV

* Listed by CV outcome data

Figure 1. (suite)

L'effet de l'insuline exogène sur le risque de complications CV est neutre^{35,36}. L'étude ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) a évalué l'utilisation d'une insuline basale ajustée pour une glycémie à jeun inférieure à 5,3 mmol/L chez des personnes atteintes d'un prédiabète et ayant un risque CV élevé ou un diabète de type 2 à un stade précoce sur 6 ans. Il n'y a eu aucun effet sur les résultats CV et sur la manifestation d'un cancer, et une légère augmentation de l'hypoglycémie et du poids a été observée^{36,37}.

Des études antérieures ont permis d'évaluer les effets des thiazolidinédiones (TZD) sur les événements CV. Des méta-analyses d'études de plus petite envergure donnent à penser que la rosiglitazone pourrait être associée à un risque plus élevé d'infarctus du

myocarde (IM)^{38,39}, toutefois les événements CV n'ont pas été beaucoup plus nombreux lors d'un essai clinique de plus grande envergure et à répartition aléatoire^{40,41}. À l'inverse, les données probantes concernant la pioglitazone laissent supposer que cette dernière pourrait réduire le risque d'événements CV, mais le résultat obtenu pour le paramètre CV principal était neutre^{42,43}. Bien que ces agents aient des effets hypoglycémiant comparables à ceux des autres médicaments, l'œdème, la prise de poids, le risque d'ICC⁴⁴, le risque accru de fractures^{45,46}, ainsi que des données non convergentes sur le risque d'IM avec la rosiglitazone³⁸⁻⁴⁰ et le risque de cancer de la vessie avec la pioglitazone limitent sérieusement l'utilité clinique de cette classe de médicaments^{47,48}.

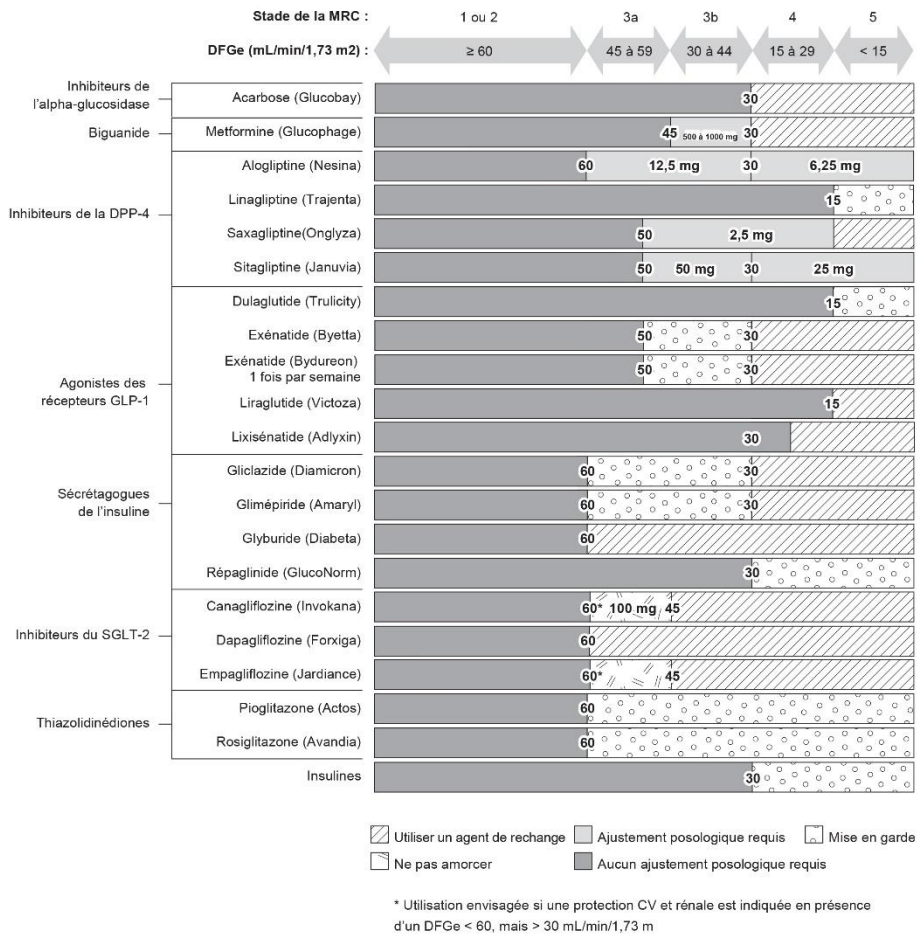


Figure 2. Antihyperglycémiants et fonction rénale D'après les précautions indiquées dans la monographie.

IRST : insuffisance rénale au stade terminal; CV : cardiovasculaire; DFG : débit de filtration glomérulaire; TZD : thiazolidinédione.

En raison de la controverse entourant la rosiglitazone, en 2008, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a exigé que tous les nouveaux traitements antidiabétiques fassent l'objet d'une évaluation de l'innocuité CV au moment de l'approbation. Par la suite, plusieurs études contrôlées par placebo, commanditées par l'industrie, ont été lancées afin d'évaluer les paramètres CV d'agents appartenant à trois nouvelles classes : les inhibiteurs de la DPP-4, les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT-2 (voir le tableau 2). La durée de ces études variait de 1,5 à 5 ans, et la majorité des participants présentait un diabète de type 2 établi ainsi qu'une maladie CV (MCV) clinique ou des facteurs de risque CV multiples. Par conséquent, les conclusions de ces études s'appliquent directement aux personnes qui présentent un diabète de type 2 établi ainsi qu'une MCV clinique ou plusieurs facteurs de risque CV. Aucune étude n'a visé à déterminer si ces résultats peuvent être généralisés aux personnes atteintes d'un diabète de type 2 qui vient d'être diagnostiqué ou aux personnes dont le risque CV est moyen ou inférieur à la moyenne.

Trois études sur les inhibiteurs de la DPP-4 ont été achevées (voir le tableau 2). Aucune d'entre elles n'a permis d'établir la supériorité ou l'infériorité de l'agent par rapport au placebo en ce qui concerne le risque d'événements CV majeurs^{49,50}. La saxagliptine était associée à une incidence accrue des hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque⁵⁰, fait qui n'est pas encore totalement compris. Par conséquent, elle n'est pas recommandée chez les personnes qui ont des antécédents d'ICC, surtout en présence d'une atteinte rénale ou d'antécédents d'IM. Une hausse - non significative sur le plan statistique - des hospitalisations en raison d'ICC a été observée avec l'allogliptine dans le cadre de l'étude EXAMINE (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care)⁴⁹, et l'expérience relative à l'utilisation de la linagliptine pour le traitement de personnes souffrant d'ICC est limitée. Ainsi, ces deux agents devraient être utilisés avec prudence dans ces conditions. De plus, selon une analyse secondaire des données, la saxagliptine serait associée à un risque relatif supérieur d'angine instable et de mortalité toutes causes confondues chez les personnes de moins de 65 ans⁵¹. L'importance clinique

de ces résultats reste incertaine; d'autres études doivent être menées.

Le lixisénatide, agoniste des récepteurs du GLP-1, s'est également révélé non inférieur au placebo après un suivi médian de 2,1 ans⁵².

Jusqu'à présent, trois antihyperglycémiants approuvés et un, non approuvé, ont eu des bienfaits CV (réduction des paramètres d'événements CV majeurs) chez les personnes qui souffraient d'une MCV : l'empagliflozine⁵³ et la canagliflozine⁵⁴, des inhibiteurs du SGLT-2, et le liraglutide⁵⁵ et le sémaglutide⁵⁶, des agonistes des récepteurs du GLP-1. L'étude EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial) réunissait 7 020 personnes atteintes de diabète de type 2 et de MCV clinique (définie par l'occurrence d'au moins l'un des événements suivants : IM plus de 2 mois auparavant; coronaropathie multivasculaire; coronaropathie touchant un seul vaisseau avec épreuve d'effort positive ou hospitalisation en raison d'une angine de poitrine instable au cours de l'année antérieure; angine de poitrine instable plus de 2 mois auparavant et signes de coronaropathie; accident vasculaire cérébral plus de 2 mois auparavant; maladie artérielle périphérique occlusive), dont la plupart (78 %) suivaient déjà un traitement antihyperglycémiant et 82 % souffraient de diabète depuis plus de 5 ans. Les sujets traités avec l'empagliflozine ont eu beaucoup moins d'événements CV (mortalité CV, IM non fatal et AVC non fatal) que ceux qui ont reçu un placebo après un suivi médian de 3,1 ans (10,5 % contre 12,1 %, avec un risque relatif [RR] de 0,86; $p < 0,001$ pour la non-infériorité et $p = 0,04$ pour la supériorité), ce qui était la conséquence d'une baisse importante de la mortalité CV, car les événements non mortels n'étaient pas nettement moins nombreux. Dans une analyse secondaire, l'empagliflozine était associée à une réduction importante des hospitalisations en raison d'ICC (4,1 contre 2,7 %; RR = 0,65; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,50 à 0,85)^{53,57}. Des méta-analyses récentes portant sur les inhibiteurs du SGLT-2 ont confirmé les bienfaits importants de cette classe de médicaments sur les événements CV majeurs. Ces bienfaits ont d'ailleurs été mis en évidence en grande partie dans l'étude EMPA-REG OUTCOME⁵⁸⁻⁶⁰.

Tableau 2

Caractéristiques des principales études sur l'issue clinique – Antihyperglycémiants

Étude	Clinicaltrials.gov	Agent (dose) [n]	Âge (ans)	Hommes	Diabète (ans)	Taux d'HbA _{1c} (%)		Suivi (ans)	Terminé	Résultats*
						Initial	Final			
Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)										
EXAMINE ^{49,145}	NCT00968708	Alogliptine (25 ou 12,5 mg) [n = 2 701] Placebo (n = 2 679)	61,0 [†]	68 %	7,1 [†] 7,3 [†]	8,0 (±1,1)	-0,33 +0,03	1,5 [†]	n = 2 692 (99 %) [†] n = 2 663 (99 %) [†]	ÉCVm : 0,96 (LS : 1,16) Hosp. pour IC : 1,07 (0,79 à 1,46)
CARMELINA ⁵	NCT01897532	Linagliptine (5 mg) [n = 4 150, estimé] Placebo (n = 4 150, estimé)						Achèvement prévu en 2018		ÉCVm + AI
CAROLINA ¹⁴³	NCT01243424	Linagliptine (5 mg) [n = inconnu] Glimépiride (1 à 4 mg) [n = inconnu] (total des inscrits : n = 6 051)	64	60 %	6,2	7,2		Achèvement prévu en 2019		ÉCVm + AI
SAVOR-TIMI 53 ⁵⁰	NCT01107886	Saxagliptine (5 ou 2,5 mg) [n = 8 280] Placebo (n = 8 212)	65,1 65,0	67 %	10,3 [†]	8,0 (±1,4)	7,7 7,9	2,1 [†]	n = 8 078 (97 %) n = 7 998 (97 %)	ÉCVm : 1,00 (0,89 à 1,12) Hosp. pour IC : 1,27 (1,07 à 1,51)
TECOS ¹⁴⁴	NCT00790205	Sitagliptine (100 ou 50 mg) [n = 7 332] Placebo (n = 7 339)	65,4 65,5	71 % 70 %	11,6	7,2 (±0,5)	Inférieur de 0,29 au	3,0 [†]	n = 6 972 (95 %) n = 6 905 (94 %)	ÉCVm + AI : 0,98 (0,88 à 1,09) Hosp. pour IC : 1,00 (0,83 à 1,20)
Antagonistes des récepteurs GLP-1										
HARMONY Outcomes ⁵	NCT02465515	Albiglutide (30 ou 50 mg) [n = inconnu] nombre d'inscrits estimé : 9 400 Placebo (n = inconnu)						Achèvement prévu en 2018		ÉCVm
REWIND ⁵	NCT01394952	Dulaglutide (1,5 mg) [n = inconnu] total des inscrits = 9 622 Placebo (n = inconnu)						Achèvement prévu en 2018		ÉCVm
EXSCEL ¹⁴⁶	NCT01144338	Exénatide (2 mg) [n = 7 356] Placebo (n = 7 396)	60,2 [†] 60,2 [†]	62 % 62 %	12,0 [†]	8,0 [†]	Inférieur de 0,53 au placebo	3,8 [†]	n = 7 094 (96 %)	ÉCVm : 0,91 (0,83 à 1,00) Hosp. pour IC : 0,94 (0,78 à 1,13)
FREEDOM-CVO ⁸	NCT01455896	ITCA 650 (exénatide par pompe DUROS ^{MD}) (60 µg) [n = inconnu] nombre d'inscrits estimé n = 4 000 Placebo (n = inconnu)						Étude achevée en avril 2016		ÉCVm + AI : résultats à venir
LEADER ³⁵	NCT01179048	Liraglutide (1,8 mg) [n = 4 668] Placebo (n = 4 672)	64,2	65 %	12,8	8,7 (±1,5)	Inférieur de 0,40 au placebo	3,8 [†]	n = 4 529 (97 %)	ÉCVm : 0,87 (0,78 à 0,97) Mortalité CV : 0,78 (0,66 à 0,93) Hosp. pour IC : 0,87 (0,73 à 1,05)
ELIXA ⁵²	NCT01147250	Lixisénatide (20 µg) [n = 3 034] Placebo (n = 3 034)	64,4 59,9	64 % 70 %	9,2	7,7	Inférieur de 0,27 au placebo	2,1 [†]	n = 2 922 (96 %)	ÉCVm + AI : 1,02 (0,89 à 1,17)
PIONEER 6 ⁵	NCT02692716	Sémaglutide (non précisé) [inconnu] nombre d'inscrits estimé n = 3 176 Placebo (n = inconnu)	60,6	69 %	9,4	7,6			n = 2 916 (96 %) Achèvement prévu en 2018	Hosp. pour IC : 0,96 (0,75 à 1,23) ÉCVm
SUSTAIN 6 ⁵⁶	NCT01720446	Sémaglutide (0,5 mg) [n = 826] Sémaglutide (1,0 mg) [n = 822] Placebo (n = 1 649)	64,6 64,7 64,6	60 % 63 % 60 %	14,3 14,1 13,6	8,7 8,7 8,7	-1,1 -1,4 -0,4	2,1 [†]	1 623 (99 %) n = 1 609	ÉCVm : 0,74 (0,58 à 0,95) Hosp. pour IC : 1,11 (0,77 à 1,61) Rétinopathie : 1,76 (1,11 à 2,78)

(suite à la page suivante)

Tableau 2
(suite)

Étude	Clinicaltrials.gov	Agent (dose) [n]	Âge (ans)	Hommes	Diabète (ans)	Taux d'HbA _{1c} (%)		Suivi (ans)	Terminé	Résultats
						Initial	Final			
Inhibiteurs du cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2 (SGLT-2)										
CANVAS⁵⁴	NCT01032629	Canagliflozine (100 mg) [n = 1 445]	62,4	66 %	13,4	8,2 (±0,9)		5,7		ÉCVM : 0,88 (0,75 à 1,03)
		Canagliflozine (300 mg) Placebo								Hosp. pour IC : 0,77 (0,55 à 1,08)
CANVAS-R⁵⁴	NCT01989754	Canagliflozine (300 mg) [n = 2 907]	64,0	63 %	13,7	8,3 (±1,0)		2,1		Prog. alb. : 0,64 (0,57 à 0,73)
		Placebo (n = 2 905)								
Programme CANVAS⁵⁴		Canagliflozine (100 ou 300 mg) [n = 5 795]	63,2	65 %	13,5	8,2 (±0,9)	Inférieur de 0,58 au placebo	3,6	n = 9 734 (96 %)	ÉCVM : 0,82 (0,66 à 1,01) ÉCVM : 0,86 (0,75 à 0,97)
		Placebo (n = 4 347)	63,4	63 %	13,7					Prog. alb. : 0,73 (0,67 à 0,79) Hosp. pour IC : 0,67 (0,52 à 0,87) Amp. MInf. : 1,97 (1,41 à 2,75) IRST, 2 x CrS, mortalité rénale ou CV
CREDESCENCE⁵	NCT02065791	Canagliflozine (100 mg) [n = inconnu] nombre d'inscrits estimé : n = 4 200							Achèvement prévu en 2019	
		Placebo (inconnu)								
Dapa-CKD⁵	NCT03036150	Dapagliflozine (5 ou 10 mg) [n = inconnu] nombre d'inscrits estimé : n = 4 000							Achèvement prévu en 2020	ÉCVM + IC + AI ↓ DFGe ≥ 50 %, IRST, mortalité rénale ou CV
		Placebo (n = inconnu)								
Dapa-HF⁵	NCT03036124	Dapagliflozine (5 ou 10 mg) [n = inconnu] nombre d'inscrits estimé : n = 4 500							Achèvement prévu en 2019	Mortalité CV ou hosp. pour IC
		Placebo (n = inconnu)								
DECLARE-TIMI 58⁵	NCT01730534	Dapagliflozine (10 mg) [n = inconnu] nombre d'inscrits : n = 17 276							Achèvement prévu en 2019	ÉCVM
		Placebo (n = inconnu)								
EMPA-REG Outcome^{53,57}	NCT01131676	Empagliflozine 10 mg (n = 2 345)	63,0	71 %	57 % des sujets diabétiques depuis plus de 10 ans	~ 8,0	Inférieur de 0,24	3,1 [†]	n = 2 264 (97 %)	ÉCVM : 0,86 (0,74 à 0,99) Mortalité CV : 0,62 (0,49 à 0,77)
		Empagliflozine (25 mg) [n = 2 342]	63,2	72 %			Inférieur de 0,36		n = 2 279 (97 %)	Hosp. pour IC : 0,65 (0,50 à 0,85)
		Placebo (n = 2 333)	63,2	72 %			à 206 sem.		n = 2 266 (97 %)	
EMPEROR-Preserved⁵	NCT03057951	Empagliflozine (10 mg) [n = inconnu] nombre d'inscrits estimé : n = 4 126							Achèvement prévu en 2020	Mortalité CV ou hosp. pour IC
		Placebo (n = inconnu)								
EMPEROR-Reduced⁵	NCT03057977	Empagliflozine (non précisé) [n = inconnu] nombre d'inscrits estimé : n = 2 850							Achèvement prévu en 2020	Mortalité CV ou hosp. pour IC
		Placebo (n = inconnu)								
VERTIS CV⁵	NCT01986881	Ertugliflozine (15 mg) [n = 4 000, estimé]							Achèvement prévu en 2019	ÉCVM
		Placebo (n = 4 000, estimé)								

2 x CrS : doublement du taux de créatinine sérique; \square DFGe \geq 50 % : chute d'au moins 50 % du débit de filtration glomérulaire estimé; mortalité CV : mortalité attribuable à des causes cardiovasculaires; IRST : insuffisance rénale au stade terminal; hosp. pour IC : hospitalisations causées par une insuffisance cardiaque; amp.MInf. : amputation d'un membre inférieur; ÉCVM : événement cardiovasculaire majeur (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou AVC non fatal); ÉCVM + AI : ÉCVM plus hospitalisation en raison d'une angine de poitrine instable; prog. alb. : progression de l'albuminurie; LS : limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95%.

* Premier risque relatif du paramètre d'évaluation principal présenté (IC à 95%).

† Médiane.

‡ Statut vital connu (nombre de participants qui ont suivi l'ensemble du protocole non communiqué).

§ Aucune publication révisée par des pairs; données tirées de Clinicaltrials.gov.

Le programme CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study), qui intégrait les résultats de deux études contrôlées par placebo (CANVAS et CANVAS-R), a évalué les effets CV de la canagliflozine⁵⁴. Ces études réunissaient 10 142 participants (4 330 pour CANVAS et 5 812 pour CANVAS-R) atteints de diabète de type 2 (durée moyenne de 13,5 ans) âgés d'au moins 30 ans et souffrant de MCV symptomatique (maladie vasculaire athérosclérotique symptomatique [coronaire, cérébrovasculaire ou périphérique]; 66 % des sujets), ou bien âgés d'au moins 50 ans et présentant au moins deux facteurs de risque CV (durée du diabète \geq 10 ans, TA systolique $>$ 140 mm Hg, prise d'au moins un antihypertenseur, fumeur, présence de microalbuminurie, de macroalbuminurie ou C-HDL $<$ 1,0 mmol/L; 34 % des sujets). Sur une période de suivi médiane de 2,4 ans, le nombre de personnes présentant un événement du paramètre principal (décès d'origine CV, IM non fatal ou AVC non fatal) était nettement inférieur dans le groupe canagliflozine par rapport au groupe placebo (26,9 contre 31,5 pour 1 000 années-personnes, respectivement; RR = 0,86; IC à 95 % : 0,75 à 0,97; $p <$ 0,001 pour la non-infériorité et $p =$ 0,02 pour la supériorité), la répartition étant aléatoire. Il n'y avait aucune différence statistique dans les composantes individuelles du paramètre composé. On a observé une réduction des hospitalisations en raison d'insuffisance cardiaque et de plusieurs événements rénaux indésirables; toutefois, ces événements ont été considérés comme des résultats exploratoires compte tenu des règles préétablies de hiérarchisation des données probantes. Bien que le tiers des participants ne présentaient pas de MCV, une importante baisse du paramètre principal n'a été constatée chez ceux qui souffraient de MCV. Ainsi, comme ceux d'autres études portant sur les événements CV, ces résultats s'appliquent en grande partie aux personnes atteintes de diabète de type 2 qui ont besoin d'un traitement antihyperglycémiant d'appoint et qui présentent une MCV clinique établie. La canagliflozine a également été associée à une hausse des taux de fractures (RR = 1,26; IC à 95 % : 1,04 à 1,52) et à un nombre de cas d'infections génitales et de diminution du volume liquidien plus élevé. Fait important, elle a été associée à un doublement du risque d'amputation d'un membre inférieur (RR = 1,97; IC à 95 % = 1,41 à 2,75). Ce sont les participants ayant déjà été amputés qui présentaient le risque le plus élevé. La canagliflozine doit donc être évitée chez les personnes qui ont déjà été amputées, car elle semble procurer plus d'effets néfastes que de bienfaits dans cette population.

L'étude LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) a été menée auprès de 9 340 participants atteints de diabète de type 2 de longue date (durée médiane de 12,8 ans), dont 88 % suivaient un traitement antihyperglycémiant au début de l'étude⁵⁵. La majorité (81 %) des participants inclus étaient âgés de 50 ans et plus, recevaient déjà un traitement antihyperglycémiant et présentaient au moins une affection CV (maladie coronarienne, maladie cérébrovasculaire, maladie artérielle périphérique, ICC ou néphropathie chronique de stade 3 ou supérieur). Sur une période de suivi médiane de 3,8 ans, la proportion de participants présentant un événement du paramètre principal (décès d'origine CV, IM non fatal ou AVC non fatal) était moins élevée dans le groupe liraglutide que dans le groupe placebo (13 % contre 14,9 %, respectivement; RR = 0,87; IC à 95 % : 0,78 à 0,97), ce qui répondait aux critères statistiques de non-infériorité ($p <$ 0,001) et de supériorité ($p =$ 0,01). Bien que l'étude LEADER incluait quelques personnes qui présentaient uniquement des facteurs de risque CV, plus de 80 % des participants avaient une MCV, et seulement 10,5 % des événements du paramètre principal sont survenus chez ceux qui ne présentaient aucune maladie clinique. Par conséquent, les résultats s'appliquent davantage aux personnes atteintes de diabète de type 2 et de MCV clinique qui ont besoin d'un traitement antihyperglycémiant d'appoint.

L'étude SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) comptait 3 297 participants présentant un diabète de type 2 d'une durée

moyenne de 13,9 ans⁵⁶. Au début de l'étude, 98 % des sujets suivaient un traitement antihyperglycémiant et 83 % des sujets avaient une MCV établie ou une néphropathie chronique de stade 3 ou plus. Après un suivi médian de 2,1 ans, la survenue d'un premier événement du paramètre principal composé (décès d'origine CV, IM non fatal ou AVC non fatal) a été observée chez 6,6 % des participants traités avec le sémaglutide, et chez 8,9 % des participants recevant le placebo (RR = 0,74; IC à 95 % : 0,58 à 0,95), ce qui répondait au critère statistique de non-infériorité ($p <$ 0,001); un test de supériorité non prédéterminé a également été significatif ($p =$ 0,02). Le taux de complications liées à la rétinopathie diabétique a toutefois été supérieur dans le groupe sémaglutide par rapport au groupe placebo (3,0 % contre 1,8 %; RR = 1,76; IC à 95 % : 1,11 à 2,78; $p =$ 0,02). Il n'est pas certain à l'heure actuelle que le sémaglutide ait un effet direct, ou qu'il y ait d'autres explications de cette différence inattendue de taux de complications liées aux rétinopathies, bien que le risque ait semblé supérieur chez les personnes souffrant de rétinopathie pré-existante et dont le taux d'HbA_{1c} baissait rapidement.

Les quatre études faisaient état de taux inférieurs de progression des maladies rénales dans les groupes de traitement, comparé aux groupes sous placebo^{53,55,56}. Il convient également de signaler que la majorité des participants à ces études avaient une MCV pré-existante et requerraient un traitement antihyperglycémiant d'appoint. De plus, comme il s'agissait d'études contrôlées par placebo, aucune conclusion ne peut être tirée quant aux propriétés cardioprotectrices de l'empagliflozine, de la canagliflozine, du liraglutide et du sémaglutide, comparativement à celles d'autres agents. Des études sur les événements CV portant sur d'autres médicaments devraient se terminer d'ici la fin de 2019; donc, d'après les données probantes recueillies jusqu'à présent, un agoniste des récepteurs du GLP-1 ou un inhibiteur du SGLT-2 dont les bienfaits CV ont été démontrés devrait être envisagé comme traitement d'appoint initial chez les personnes qui ont un diabète de type 2 pré-existant et une MCV clinique et qui n'ont pas atteint leur taux cible d'HbA_{1c} avec leur traitement courant afin de réduire leur risque CV.

Un examen attentif des méthodes et des résultats de ces études a été effectué par un comité indépendant. Bien que les résultats des analyses primaires aient été similaires pour la canagliflozine, l'empagliflozine et le liraglutide, la preuve des bienfaits CV était moins solide pour la canagliflozine que pour les autres agents. Cette conclusion était basée sur trois facteurs. Premièrement, en 2012, une analyse provisoire de l'étude CANVAS aux fins d'approbation d'un médicament a requis la levée de l'insu et la divulgation des données de l'étude. Il a ensuite été décidé que cette étude serait combinée avec CANVAS-R, vraisemblablement dans le but de rendre les résultats CV plus probants. La levée provisoire de l'insu et la révision du protocole ont été perçues comme des menaces potentielles à la validité interne de l'étude, ce qui a réduit la qualité des données probantes sur les bienfaits. Deuxièmement, même si la canagliflozine était associée à une baisse marquée des ÉCVM du paramètre composé, il n'y a pas eu d'avantage important sur les paramètres individuels, tels que la mortalité toutes causes confondues ou le décès d'origine CV. Troisièmement, la constatation d'un risque accru de fractures et d'amputations associé au traitement par la canagliflozine dans le contexte d'un protocole d'essai de non-infériorité où le comparateur est un placebo était particulièrement inquiétante, car elle permettait de douter que les bienfaits du médicament surpassent ses effets néfastes. Pour toutes ces raisons, le comité a décidé qu'une recommandation de catégorie inférieure devait être attribuée à la canagliflozine en raison de l'incertitude entourant ses bienfaits, comparativement aux autres agents dont les bienfaits CV sont établis.

Effets des antihyperglycémiant sur la maîtrise de la glycémie et autres résultats à court terme

En l'absence de données probantes sur les bienfaits cliniques à long terme, le recours aux agents qui réduisent efficacement le taux d'HbA_{1c} doit être pris en compte, autant sur le plan de la correction de l'hyperglycémie initiale que pour les préoccupations soulevées quant à l'hypoglycémie (p. ex., patients âgés ou qui présentent une dysfonction rénale ou hépatique) [voir le chapitre Diabète chez les personnes âgées, p. S283]. Bien que la plupart des médicaments ajoutés à la metformine abaissent le taux d'HbA_{1c} de manière similaire, l'insuline et les sécrétagogues de l'insuline sont associés à des taux d'hypoglycémie plus élevés que les autres agents^{21,23,24,61}. L'insulinothérapie est recommandée en cas de décompensation métabolique ou d'hyperglycémie symptomatique. Si l'état de la personne est stable, d'autres avantages et désavantages propres à l'agent doivent être mesurés pour établir un traitement personnalisé qui convient le mieux aux besoins et aux préférences du patient. Chacun des médicaments du [tableau 1](#) et de la [figure 1](#) a des avantages et des inconvénients dont il faut tenir compte. La [figure 2](#) présente les antihyperglycémiant, avec les précautions à prendre en tenant compte de la fonction rénale. Ces éléments sont tirés de la monographie respective de chacun des produits.

Des méta-analyses récentes ont résumé les comparaisons directes d'associations à base de metformine^{19,24,62,63}. Les associations de metformine incluant une sulfonylurée, une TZD, un inhibiteur du SGLT-2 et un inhibiteur de la DPP-4 ont des effets réducteurs du taux d'HbA_{1c} comparables^{9,24,62-66}, tandis que l'association metformine-agoniste des récepteurs du GLP-1 a abaissé ce taux davantage qu'une association avec un inhibiteur de la DPP-4. Les TZD, l'insuline et les sulfonylurées sont associées à la prise de poids la plus importante (1,5 à 5,0 kg) lorsqu'elles sont ajoutées à la metformine, et les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT-2, à une perte de poids. Le risque d'hypoglycémie est également inférieur avec les TZD, les inhibiteurs de la DPP-4, les inhibiteurs du SGLT-2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1, comparativement aux sulfonylurées et à l'insuline^{19,24,62-65,67,68}. Des méta-analyses en réseau ayant comparé indirectement les avantages nets d'options thérapeutiques de deuxième et troisième intentions ont révélé des résultats similaires^{21,23,24,69-71}. Les données probantes sur l'efficacité comparative de l'acarbose et de l'orlistat sont limitées, mais ces agents sont associés à un faible risque d'hypoglycémie et de prise de poids. À la lumière de ces résultats, les personnes qui suivent un traitement à base de metformine seule et qui ont besoin d'un traitement plus énergique, ainsi que leurs fournisseurs de soins de santé, peuvent préférer une incrétine (inhibiteur de la DPP-4 ou agoniste des récepteurs du GLP-1) ou un inhibiteur du SGLT-2, voire les deux, aux autres agents en l'absence de contre-indications et si l'abordabilité et l'accès ne constituent pas des obstacles, car ils amélioreront la maîtrise glycémique avec un faible risque d'hypoglycémie et de prise de poids. Ces agents doivent être envisagés avant un sécrétagogue de l'insuline (sulfonylurée ou méglinide) ou l'insuline comme traitement d'appoint chez les personnes qui présentent un risque élevé d'hypoglycémie (p. ex., les personnes âgées ou atteintes d'insuffisance rénale) ou d'obésité. L'innocuité des incrétines, des inhibiteurs du SGLT-2 et des TZD pendant la grossesse est inconnue; ces agents doivent donc être évités ou arrêtés chez les femmes enceintes ou qui prévoient le devenir (voir le chapitre Diabète et grossesse, p. S255).

Si une sulfonylurée est ajoutée à la metformine, le gliclazide doit constituer le premier choix, car il est associé à un risque inférieur d'hypoglycémie^{67,72}, d'événements CV et de décès, comparativement aux autres sulfonylurées⁷³. Le glimépiride est lui aussi associé à un risque inférieur d'événements et de décès d'origine CV⁷³, mais il a un taux d'hypoglycémie similaire^{67,72} à celui des autres sulfonylurées.

Chez les personnes qui prennent déjà de la metformine et une sulfonylurée, l'ajout d'un inhibiteur de la DPP-4, d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 ou d'un inhibiteur du SGLT-2 peut être envisagé

étant donné qu'ils sont associés à une diminution efficace du taux d'HbA_{1c} et à un moindre risque d'épisodes hypoglycémiques que l'insuline ou les TZD^{21,69,70,74,75}; les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT-2 sont également associés à une perte de poids^{70,71} (voir le chapitre Prise en charge du poids corporel en présence de diabète, p. S124). L'ajout simultané de deux antihyperglycémiant (avec ou sans insuline) à la metformine est une option dans les situations d'hyperglycémie plus grave. Par exemple, l'association d'un inhibiteur de la DPP-4 ou d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 et d'un inhibiteur du SGLT-2 ajoutée à la metformine s'est avérée aussi sûre et plus efficace pour réduire le taux d'HbA_{1c} après 24 semaines que l'un ou l'autre des agents seuls^{76,77}.

De plus, les inhibiteurs du SGLT-2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1 ajoutés à la metformine réduisent la TA systolique, comparativement à la metformine seule, et l'ajout d'inhibiteurs du SGLT-2 réduit la TA systolique davantage que l'ajout de sulfonylurées ou d'inhibiteurs de la DPP-4¹⁹.

Insulinothérapie et diabète de type 2

Une association d'antihyperglycémiant non insuliniqes et d'insuline permet souvent de maîtriser efficacement la glycémie. L'insulinothérapie comprend des injections d'un analogue de l'insuline à action prolongée ou intermédiaire une ou deux fois par jour pour la maîtrise de la glycémie basale et des injections en bolus au moment des repas pour la maîtrise de la glycémie prandiale. L'ajout d'insuline à un ou plusieurs antihyperglycémiant non insuliniqes peut améliorer la maîtrise glycémique avec une plus petite dose d'insuline⁷⁸ et peut causer une prise de poids moindre et moins d'épisodes hypoglycémiques que lorsque les antihyperglycémiant non insuliniqes sont arrêtés et que l'insuline est utilisée seule^{79,80}. Une injection unique d'insuline à action intermédiaire (NPH)⁸¹ ou d'analogue de l'insuline à action prolongée (insuline glargine à 100 unités, insuline glargine à 300 unités, insuline détémir ou insuline dégludec)⁸²⁻⁸⁴ peut être ajoutée. L'ajout d'insuline au traitement par la metformine, au coucher, entraîne une prise de poids moindre qu'un traitement associant l'insuline et une sulfonylurée ou que deux injections d'insuline NPH par jour⁸⁵. Lorsque l'insuline est utilisée pour traiter le diabète de type 2, le traitement doit être personnalisé afin de parvenir à un bon contrôle métabolique, tout en évitant l'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie augmente avec l'intensité de la maîtrise glycémique, mais ce risque est moindre en présence de diabète de type 2 qu'en présence de diabète de type 1. Le mode d'administration de l'insuline (perfusion sous-cutanée continue vs injections), le nombre d'injections (de 1 à 4 par jour) et le moment des injections peuvent varier selon la situation du patient⁸⁶.

À mesure que le diabète de type 2 progresse, une augmentation de l'insuline et des doses supérieures d'insuline basale (analogues de l'insuline à action intermédiaire ou prolongée) sont susceptibles d'être nécessaires. Les inhibiteurs de la DPP-4, les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT-2 se sont avérés efficaces pour abaisser davantage la glycémie lorsqu'ils sont associés à une insulinothérapie⁸⁷⁻⁹⁸. Une méta-analyse a établi que l'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 aux traitements par l'insuline basale entraîne une plus grande réduction du taux d'HbA_{1c}, davantage de perte de poids et moins d'hypoglycémie que l'ajout d'insuline en bolus⁹⁹. Par conséquent, la prise d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 doit être envisagée avant l'insuline en bolus comme traitement d'appoint chez les personnes qui prennent de l'insuline basale (seule ou avec d'autres agents) et qui requièrent une intensification de leur traitement antihyperglycémiant, s'il n'y a aucun obstacle pour ce qui est de l'abordabilité ou de l'accès.

Si la maîtrise de la glycémie est sous-optimale avec des schémas thérapeutiques qui incluent de l'insuline basale et d'autres agents, l'insuline en bolus (analogues de l'insuline à courte durée d'action ou à action rapide) peut être ajoutée. En général, quand de l'insuline en bolus est ajoutée à un schéma thérapeutique, soit en bolus séparés aux repas, soit dans le cadre d'un traitement à base d'insulines prémélangées, les sécrétagogues de l'insuline, tels que les sulfonylurées et les méglinides,

ne devraient plus être administrés. Le traitement concomitant par la metformine et, le cas échéant, un agoniste des récepteurs du GLP-1, un inhibiteur de la DPP-4 ou un inhibiteur du SGLT-2 doit être maintenu avec les traitements à base d'insuline en bolus, à moins qu'il y ait des contre-indications, pour mieux maîtriser la glycémie et réduire le risque de prise de poids et d'hypoglycémie¹⁰⁰.

La baisse du taux d'HbA_{1c} obtenue avec l'insulinothérapie dépend de la dose et du nombre d'injections quotidiennes¹⁰¹. Une méta-analyse de 12 articles a comparé des traitements à base d'insuline biphasique et basale-bolus et a révélé que les deux approches sont aussi efficaces l'une que l'autre pour réduire le taux d'HbA_{1c}, avec des effets comparables sur le risque d'hypoglycémie et le poids, le schéma basal-bolus étant toutefois légèrement plus efficace chez les personnes atteintes de diabète de type 2 qui prenaient déjà de l'insuline¹⁰². L'insuline en bolus devrait être introduite selon une approche graduelle (en commençant par 1 injection lors du repas principal et des injections additionnelles au moment des repas à trois mois d'intervalle, au besoin), car cela est tout aussi efficace pour réduire le taux d'HbA_{1c} qu'un schéma basal-bolus complet, avec moins d'hypoglycémie et une plus grande satisfaction du patient après un an¹⁰³.

Des taux d'hypoglycémie inférieurs ont été observés lors de certaines études portant sur des personnes diabétiques de type 2 traitées avec des analogues de l'insuline à action rapide (insuline asparte, insuline lispro et insuline glulisine), comparativement à d'autres personnes traitées avec de l'insuline régulière à courte durée d'action¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Chez les personnes qui prennent déjà des antihyperglycémiques, les analogues de l'insuline basale à action prolongée (insuline détémir, insuline glargine et insuline dégludec) réduisent le risque relatif d'hypoglycémie symptomatique et nocturne par rapport au traitement par l'insuline NPH^{83,104,107-112}. Des méta-analyses indiquent une réduction relative de 0,89 (IC à 95% : 0,83 à 0,96) et 0,63 (IC à 95% : 0,51 à 0,77) pour les hypoglycémies symptomatique et nocturne, respectivement¹¹², ainsi que des taux de 26 % contre 34 % et 13 % contre 22 % pour au moins un événement hypoglycémique symptomatique et nocturne avec un analogue, comparativement à la NPH¹¹¹. L'insuline dégludec a été associée à des taux inférieurs d'hypoglycémie globale et nocturne par rapport à l'insuline glargine à 100 unités^{82,84,113}. Lors de l'essai SWITCH 2 (une étude avec permutation de groupes, à répartition aléatoire et à double insu, visant à comparer l'innocuité et l'efficacité de l'insuline dégludec à celles de l'insuline glargine chez des diabétiques de type 2 qui utilisaient une insuline basale avec ou sans antidiabétiques oraux), des patients présentant un diabète de type 2 et au moins un facteur de risque d'hypoglycémie (antécédents d'hypoglycémie, plus de 5 ans d'insulinothérapie, non-perception l'hypoglycémie ou insuffisance rénale chronique modérée) ont été répartis au hasard pour recevoir soit l'insuline dégludec, soit l'insuline glargine à 100 unités. Après 32 semaines de traitement, l'insuline dégludec a été associée à une incidence du paramètre principal (épisodes d'hypoglycémie symptomatique; ratio des taux = 0,70; IC à 95 % : 0,61 à 0,80) nettement plus faible. Les proportions de patients qui ont connu des épisodes hypoglycémiques étaient de 9,7 % et 14,7 % pour l'insuline dégludec et l'insuline glargine à 100 unités, respectivement¹¹⁴. Dans le cadre de l'étude DEVOTE (visant à comparer l'innocuité CV de l'insuline dégludec à celle de l'insuline glargine chez les diabétiques de type 2 présentant un risque élevé d'événements CV), des diabétiques de type 2 à forte susceptibilité d'être atteints de MCV ont été répartis au hasard pour recevoir soit l'insuline dégludec, soit l'insuline glargine à 100 unités; aucune différence quant aux principaux paramètres (événements CV) n'a été observée, mais le nombre d'épisodes hypoglycémiques graves a considérablement diminué avec l'insuline dégludec (4,6 %), comparativement à l'insuline glargine à 100 unités (6,6 %; rapport de cotes [RC] = 0,73; $p < 0,001$ pour la supériorité)⁸⁴. L'insuline dégludec peut donc être préférée à l'insuline glargine à 100 unités chez les patients présentant un risque élevé d'hypoglycémie ou atteints de MCV. Il existe également certaines données associant l'insuline glargine à 300 unités à

des taux d'hypoglycémie moins élevés que l'insuline glargine à 100 unités¹¹⁵, et la première peut également être envisagée plutôt que la seconde si la prévention de l'hypoglycémie est prioritaire¹¹⁶. L'efficacité et les taux d'hypoglycémie sont similaires entre l'insuline glargine à 100 unités et l'insuline détémir¹¹⁷.

Effets indésirables

Mis à part les effets de certains antihyperglycémiques sur la survenue de l'hypoglycémie et le poids corporel, chaque agent a des effets indésirables qui lui sont propres (voir le [tableau 1](#)). Les effets secondaires gastro-intestinaux sont plus fréquents avec la metformine, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les agonistes des récepteurs du GLP-1 et l'orlistat qu'avec les autres agents. La metformine peut causer de la diarrhée, qui tend à disparaître avec le temps et peut être atténuée en commençant le traitement avec une faible dose, en l'augmentant graduellement. La metformine à libération prolongée peut également servir à améliorer le profil de tolérance du traitement chez les personnes qui ont des effets secondaires gastro-intestinaux avec la metformine à libération immédiate¹¹⁸⁻¹²¹. De plus, comme la metformine est associée à une incidence de la carence en vitamine B₁₂¹²²⁻¹²⁴ environ deux fois plus importante, les taux de cette vitamine doivent donc être mesurés périodiquement chez les personnes qui prennent de la metformine ou qui présentent des signes ou des symptômes de carence (p. ex., une proprioception déficiente ou une neuropathie périphérique). Les agonistes des récepteurs du GLP-1 et, moins fréquemment, les inhibiteurs de la DPP-4 peuvent causer des nausées, et les agonistes des récepteurs du GLP-1, de la diarrhée également. Une méta-analyse comparant le risque d'ICC associé à plusieurs traitements antihyperglycémiques a mis en évidence un risque accru avec les TZD et les inhibiteurs de la DPP-4 (attribuable à un risque supérieur avec la saxagliptine)⁴⁴, bien qu'une autre méta-analyse¹²⁵ et qu'une vaste étude observationnelle menée auprès de plus d'un million de participants¹²⁶ ne soient pas parvenues à mettre en évidence un risque accru d'insuffisance cardiaque avec les inhibiteurs de la DPP-4, comparativement aux autres agents. Les TZD sont en outre associées à une augmentation de 47 % du risque de fractures par rapport aux autres agents; augmentation qui touche principalement les femmes¹²⁷. Des cas de pancréatite aiguë ont été signalés avec les inhibiteurs de la DPP-4 et les agonistes des récepteurs du GLP-1. Une hausse légère et significative de l'incidence des pancréatites, mais pas du cancer du pancréas, avec les inhibiteurs de la DPP-4 a été relevée par une méta-analyse de trois essais contrôlés d'envergure avec répartition aléatoire comptant plus de 20 000 participants¹²⁸. Toutefois, une vaste étude observationnelle canadienne menée récemment auprès de plus de 1,5 million de personnes n'a pas confirmé le risque supérieur de pancréatite avec les traitements à base d'incrétines, comparativement aux autres agents¹²⁹. Les inhibiteurs du SGLT-2 sont associés à un risque multiplié par 3 à 4 de mycoses génitales^{19,69,95} ainsi qu'à des taux supérieurs d'infections urinaires, de diminution du volume liquidien, d'insuffisance rénale aiguë rare et d'acidocétose diabétique rare^{130,131}. Le traitement par la canagliflozine est associé à un risque accru de fractures^{54,132} et un risque deux fois plus élevé d'amputations⁵⁴. Dans une analyse rétrospective, l'empagliflozine n'a pas été associée à un risque accru d'amputations lors de l'étude EMPA-REG¹³³. Certaines études, pas toutes¹³⁴⁻¹³⁶, renferment des données probantes indiquant que le risque de cancer de la vessie est supérieur avec la pioglitazone^{47,48}; d'autres études font état d'un risque accru de cancer de la vessie avec la dapagliflozine¹³⁷. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 favorisent le développement du cancer du pancréas et du carcinome médullaire de la thyroïde chez les rongeurs, mais aucun risque accru n'a été observé chez l'humain¹³⁸. L'étude SUSTAIN-6 (voir ci-dessus) a associé le sémaglutide à un risque accru de rétinopathie⁵⁶. Les données épidémiologiques antérieures indiquant un lien possible entre l'insuline glargine et le cancer n'ont pas été confirmées par la revue des données d'essais cliniques concernant l'insuline glargine ou l'insuline détémir^{36,139,140}.

RECOMMANDATIONS

Traitement des personnes ayant récemment reçu un diagnostic de diabète de type 2

1. Les interventions axées sur l'adoption de comportements sains doivent commencer au moment du diagnostic [catégorie B, niveau 2⁷]. La metformine peut être utilisée au moment du diagnostic et associée à ces interventions [catégorie D, consensus].
2. Si ces interventions seules ne permettent pas d'atteindre les cibles glycémiques dans un délai de trois mois, un traitement antihyperglycémiant doit être ajouté afin de réduire le risque de complications microvasculaires [catégorie A, niveau 1A³]. La metformine doit être préférée aux autres agents en raison de son faible risque d'hypoglycémie et de prise de poids [catégorie A, niveau 1A¹⁹] et de la vaste expérience d'utilisation dont on dispose avec ce médicament [catégorie D, consensus].
3. Si le taux d'HbA_{1c} excède d'au moins 1,5 % la cible au moment du diagnostic, il faut envisager d'amorcer un traitement par la metformine en association avec un autre antihyperglycémiant afin d'augmenter la probabilité d'atteindre la valeur cible [catégorie B, niveau 2⁷⁻⁹].
4. Les personnes qui souffrent de décompensation métabolique (p. ex., hyperglycémie marquée, cétose ou perte de poids involontaire) doivent recevoir de l'insuline, avec ou sans metformine, pour corriger la carence relative en insuline [catégorie D, consensus].

Déroulement du traitement chez les personnes atteintes de diabète de type 2 dont les cibles glycémiques ne sont pas atteintes avec les antihyperglycémiants existants

5. Il faut modifier la posologie ou ajouter des antihyperglycémiants afin d'atteindre le taux d'HbA_{1c} visé en trois à six mois [catégorie D, consensus].
6. Si les cibles glycémiques ne sont pas atteintes avec les antihyperglycémiants existants, on doit ajouter des médicaments appartenant à d'autres classes thérapeutiques pour améliorer la maîtrise de la glycémie. Le choix doit être personnalisé en tenant compte de l'information présentée à la [figure 1](#) et au [tableau 1](#) [catégorie B, niveau 2¹⁹].
7. Chez les adultes diabétiques de type 2 qui souffrent également de MCV clinique et dont les cibles glycémiques ne sont pas atteintes avec leurs antihyperglycémiants actuels et qui ont un DFG > 30 mL/min/1,73 m², un antihyperglycémiant aux bienfaits CV confirmés doit être ajouté pour réduire les risques suivants :
 - a. Événements CV graves [catégorie A, niveau 1A⁵³ pour l'empagliflozine; catégorie A, niveau 1A⁵⁵ pour le liraglutide; catégorie C, niveau 2⁵⁴ pour la canagliflozine]
 - b. Hospitalisation en raison d'insuffisance cardiaque [catégorie B, niveau 2⁵³ pour l'empagliflozine; catégorie C, niveau 2⁵⁴ pour la canagliflozine]
 - c. Progression d'une néphropathie [catégorie B, niveau 2⁴⁴ pour l'empagliflozine; catégorie C, niveau 3⁵⁴ pour la canagliflozine].
8. Chez les adultes diabétiques de type 2 ne présentant aucune MCV clinique et dont les cibles glycémiques ne sont pas atteintes avec leurs antihyperglycémiants actuels, les incrélines (inhibiteurs de la DPP-4 ou agonistes des récepteurs du GLP-1) ou les inhibiteurs du SGLT-2, doivent être envisagés comme traitement d'appoint avant les sécrétagogues de l'insuline, l'insuline et les TZD pour améliorer la maîtrise de la glycémie si l'atténuation du risque d'hypoglycémie ou de prise de poids est prioritaire [catégorie A, niveau 1A^{19,23,26,62,63,74}].
9. Chez les adultes diabétiques de type 2 qui souffrent de décompensation métabolique (p. ex., hyperglycémie marquée, cétose ou perte de poids involontaire), l'insuline doit être utilisée [catégorie D, consensus].
10. L'insuline peut être utilisée en tout temps pendant l'évolution du diabète de type 2 [catégorie D, consensus; voir annexe 9, « Exemples d'instauration d'un traitement par l'insuline et d'augmentation de la dose chez les patients atteints de diabète de type 2 »]. Si les personnes n'atteignent pas les cibles glycémiques avec leurs antihyperglycémiants non insuliniqes actuels et que la réduction du risque d'hypoglycémie ou de prise de poids est prioritaire, l'ajout d'insuline basale une fois par jour doit être envisagé avant l'insuline prémélangée ou en bolus seulement [catégorie B, niveau 2¹⁰¹].
11. Chez les adultes diabétiques de type 2 traités avec de l'insuline basale, si la réduction du risque d'hypoglycémie est prioritaire :
 - a. Les analogues de l'insuline à longue durée d'action (insuline glargine à 100 unités, insuline glargine à 300 unités, insuline détémir ou insuline dégludec) doivent être envisagés plutôt que l'insuline NPH pour réduire le risque d'hypoglycémie nocturne et symptomatique [catégorie A, niveau 1A^{82,104,110-113}]
 - b. L'insuline dégludec peut être préférée à l'insuline glargine à 100 unités pour réduire l'hypoglycémie globale et nocturne [catégorie B, niveau 2 pour les patients avec au moins un facteur de risque d'hypoglycémie¹¹⁴; catégorie C, niveau 3 pour les autres¹¹³] et l'hypoglycémie grave chez les patients présentant un risque CV élevé [catégorie C, niveau 3⁸⁴]

c. L'insuline glargine à 300 unités peut être préférée à l'insuline glargine à 100 unités pour réduire l'hypoglycémie globale et nocturne [catégorie C, niveau 3¹¹⁶].

12. Chez les adultes atteints de diabète de type 2 qui prennent de l'insuline, les doses doivent être ajustées, ou bien des antihyperglycémiants (non insuliniqes ou insuline en bolus, ou les deux) doivent être ajoutés si les cibles glycémiques ne sont pas atteintes [catégorie D, consensus].
 - a. La prise d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 doit être envisagée comme traitement d'appoint [catégorie A, niveau 1A^{87,97}] avant d'introduire de l'insuline en bolus ou d'intensifier l'insulinothérapie (injections d'insuline en bolus simple ou multiples) pour assurer une amélioration de la maîtrise de la glycémie, une perte de poids et réduire le risque d'hypoglycémie [catégorie A, niveau 1A^{25,98,99}].
 - b. La prise d'un inhibiteur du SGLT-2 doit être envisagée comme traitement d'appoint visant l'amélioration de la maîtrise glycémique, sans perte de poids et une diminution du risque d'hypoglycémie, comparativement à l'ajout d'une insuline [catégorie A, niveau 1A^{27,93,94}].
 - c. La prise d'un inhibiteur de la DPP-4 peut être envisagée comme traitement d'appoint visant à améliorer la maîtrise glycémique, sans prise de poids ni risque d'hypoglycémie accru, plutôt que l'ajout d'une insuline [catégorie B, niveau 2^{77,91}].
13. Lorsque l'insuline en bolus est ajoutée à un antihyperglycémiant, des analogues de l'insuline à action rapide peuvent être utilisés à la place de l'insuline à courte durée d'action (régulière) pour améliorer la maîtrise de la glycémie [catégorie B, niveau 2¹⁴²].
14. L'insuline en bolus peut être introduite suivant une approche graduelle (en commençant par une injection lors d'un repas, suivie d'injections additionnelles au moment des repas, au besoin) afin d'abaisser autant le taux d'HbA_{1c}, mais avec un risque d'hypoglycémie inférieur comparativement à l'instauration d'un traitement par injections entièrement basal-bolus [catégorie B, niveau 2¹⁰³].
15. Toutes les personnes atteintes de diabète de type 2 qui reçoivent ou amorcent un traitement avec l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline doivent recevoir des conseils sur la prévention, la détection et le traitement de l'hypoglycémie [catégorie D, consensus].
16. La metformine, les sécrétagogues de l'insuline et les inhibiteurs du SGLT-2 doivent être temporairement arrêtés pendant les maladies aiguës qui sont associées à une diminution de l'alimentation ou à une déshydratation [catégorie D, consensus; voir l'annexe 8, Liste de médicaments pendant les journées de maladie].
17. Les inhibiteurs du SGLT-2 doivent être temporairement arrêtés avant toute intervention chirurgicale majeure ainsi qu'en présence d'une infection aiguë et d'une maladie graves pour réduire le risque d'acidocétose [catégorie D, consensus].

Abréviations

HbA_{1c}: hémoglobine glycosylée; TA: tension artérielle; ICC: insuffisance cardiaque congestive; IC: intervalle de confiance; MCV: maladie cardiovasculaire; AD: acidocétose diabétique; RR: risque relatif; IM: infarctus du myocarde; NPH: neutral protamine Hagedorn; TZD: thiazolidinédione.

Autres lignes directrices pertinentes

Cibles pour la maîtrise glycémique, p. S42

Prise en charge de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 1, p. S80

Hypoglycémie, p. S104

Prise en charge du poids corporel en présence de diabète, p. S124

Le diabète de type 2 chez les enfants et les adolescents, p. S247

Diabète et grossesse, p. S255

Le diabète chez les personnes âgées, p. S283

Annexes pertinentes

Annexe 6 – Types d'insuline

Annexe 7 – Considérations thérapeutiques en présence d'une atteinte rénale

Annexe 8 – Liste de médicaments pendant les journées de maladie

Annexe 9 – Exemples d'instauration d'un traitement par l'insuline et d'augmentation de la posologie chez les patients atteints de diabète de type 2

Déclarations de conflits d'intérêts des auteurs

Le Dr Goldenberg déclare avoir reçu des honoraires personnels des sociétés Abbott, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi et Servier, sans lien avec les travaux présentés ici. La D^{re} MacCallum déclare avoir reçu des honoraires personnels des sociétés Janssen et Novo Nordisk, sans lien avec les travaux présentés ici. Les autres auteurs n'ont rien à déclarer.

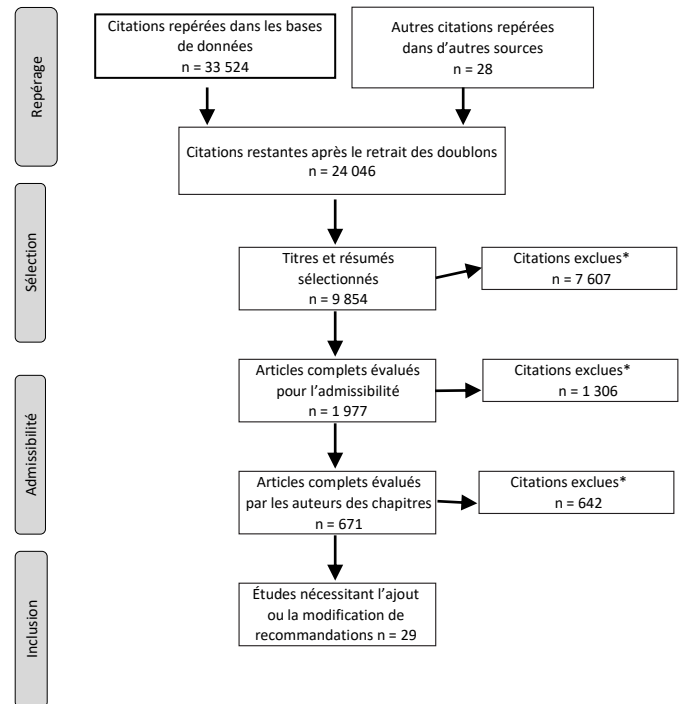
Références

1. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-591.
2. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, et al. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA*. 2012;308:2489-2496.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*. 1998;352:837-853.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-412.
5. Bloomgarden ZT, Dosis R, Viscio CM, et al. Lower baseline glycaemia reduces apparent oral agent glucose-lowering efficacy: A meta-regression analysis. *Diabetes Care*. 2006;29:2137-2139.
6. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, et al. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010;33:1859-1864.
7. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, et al. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:410-417.
8. Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M, et al. Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39:353-362.
9. Gao W, Dong J, Liu J, et al. Efficacy and safety of initial combination of DPP-IV inhibitors and metformin versus metformin monotherapy in type 2 diabetes: A systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:179-185.
10. Lewin A, DeFronzo RA, Patel S, et al. Initial combination of empagliflozin and linagliptin in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:394-402.
11. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for type 2 diabetes (EDICT): A randomized trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:268-275.
12. Hadjadj S, Rosenstock J, Meinicke T, et al. Initial combination of empagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39:1718-1728.
13. Garber AJ, Larsen J, Schneider SH, et al. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2002;4:201-208.
14. Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik AI, et al. Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (>60 years): The Rosiglitazone Early vs. Sulphonylurea Titration (RESULT) study. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:49-57.
15. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, et al. Improvement in glycaemic control with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy in patients with type 2 diabetes with very poor glycaemic control. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:643-649.
16. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, et al. Initial treatment with rosiglitazone/ metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8:650-660.
17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*. 1998;352:854-865.
18. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-2443.
19. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164:740-751.
20. Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013;36:1304-1311.
21. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:313-324.
22. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med*. 2012;9:e1001204.
23. Liu SC, Tu YK, Chien MN, et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:810-820.
24. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0125879.
25. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, et al. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:636-644.
26. Zhou JB, Bai L, Wang Y, et al. The benefits and risks of DPP4-inhibitors vs. sulphonylureas for patients with type 2 diabetes: Accumulated evidence from randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2016;70:132-141.
27. Min SH, Yoon JH, Hahn S, et al. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;33.
28. Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*. 2008;371:1753-1760.
29. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1028-1032.
30. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1:28-34.
31. Kramer CK, Choi H, Zinman B, et al. Determinants of reversibility of beta-cell dysfunction in response to short-term intensive insulin therapy in patients with early type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013;305:E1398-E1407.
32. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA*. 1999;281:2005-2012.
33. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:100.
34. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288-2298.
35. American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom prospective diabetes study. *Diabetes Care*. 1998;21:2180-2184.
36. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:319-328.
37. Gerstein HC, Yale JF, Harris SB, et al. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose-lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. *Diabet Med*. 2006;23:736-742.
38. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-2471.
39. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: An updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2010;170:1191-1201.
40. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): A multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373:2125-2135.
41. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes—an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007;375:28-38.
42. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-1289.
43. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298:1180-1188.
44. Udell JA, Cavender MA, Bhatt DL, et al. Glucose-lowering drugs or strategies and cardiovascular outcomes in patients with or at risk for type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:356-366.
45. Meyme RH, Wooltorton E. Diabetes drug pioglitazone (Actos): Risk of fracture. *CMAJ*. 2007;177:723-724.
46. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: An Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care*. 2008;31:845-851.
47. Tuccori M, Filion KB, Yin H, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: Population based cohort study. *BMJ*. 2016;352:i1541.
48. Colmers IN, Bowker SL, Majumdar SR, et al. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: A meta-analysis. *CMAJ*. 2012;184:E675-E683.
49. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369:1327-1335.
50. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369:1317-1326.
51. Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care*. 2015;38:1145-1153.
52. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:2247-2257.
53. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
54. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017.
55. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-322.
56. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
57. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPAREG OUTCOME trial. *Eur Heart J*. 2016;37:1526-1534.
58. Wu JHY, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4:411-419.
59. Savarese G, D'Amore C, Federici M, et al. Effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;220:595-601.
60. Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al. Cardiovascular safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of data from randomized placebocontrolled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:1034-1040.

61. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetologia*. 2013;56:973-984.
62. Mishriky BM, Cummings DM, Tanenberg RJ. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;109:378-388.
63. Foroutan N, Muratov S, Levine M. Safety and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs sulfonylurea in metformin-based combination therapy for type 2 diabetes mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Invest Med*. 2016;39:E48-E62.
64. Clar C, Gill JA, Court R, et al. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012;2:e001007.
65. Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Drugs Aging*. 2015;32:469-476.
66. Zhong X, Lai D, Ye Y, et al. Efficacy and safety of empagliflozin as add-on to metformin for type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72:655-663.
67. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, et al. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Metabolism Res Rev*. 2014;30:11-22.
68. Kim SS, Kim IJ, Lee KJ, et al. Efficacy and safety of sitagliptin/metformin fixed-dose combination compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes: A multicenter randomized double-blind study. *J Diabetes*. 2016;9:412-422.
69. Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, et al. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabet Med*. 2015;32:1530-1540.
70. Lee CMY, Woodward M, Colagiuri S. Triple therapy combinations for the treatment of type 2 diabetes—a network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;116:149-158.
71. Lozano-Ortega G, Goring S, Bennett HA, et al. Network meta-analysis of treatments for type 2 diabetes mellitus following failure with metformin plus sulfonylurea. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:807-816.
72. Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: A systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82:1291-1302.
73. Simpson SH, Lee J, Choi S, et al. Mortality risk among sulfonylureas: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:43-51.
74. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, et al. Choice of therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulphonylurea: A systematic review and mixed-treatment comparison meta-analysis. *Open Med*. 2012;6:e62-e74.
75. Downes MJ, Bettington EK, Gunton JE, et al. Triple therapy in type 2 diabetes; a systematic review and network meta-analysis. *PeerJ*. 2015;3:e1461.
76. Rosenstock J, Hansen L, Zee P, et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: A randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. *Diabetes Care*. 2015;38:376-383.
77. Frias JP, Guja C, Hardy E, et al. Exenatide once weekly plus dapagliflozin once daily versus exenatide or dapagliflozin alone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy (DURATION-8): A 28 week, multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2016;4:1004-1016.
78. Johnson JL, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch Intern Med*. 1996;156:259-264.
79. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med*. 1998;128:165-175.
80. Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, et al. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: Systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. *BMJ*. 2012;344:e1771.
81. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992;327:1426-1433.
82. Zinman B, Phillis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care*. 2012;35:2464-2471.
83. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care*. 2001;24:631-636.
84. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017.
85. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999;130:389-396.
86. Abraira C, Colwell JA, Nuttall FQ, et al. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes. *Diabetes Care*. 1995;18:1113-1123.
87. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2011;154:103-112.
88. Arnolds S, Dellweg S, Clair J, et al. Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: A proof-of-concept study. *Diabetes Care*. 2010;33:1509-1515.
89. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, et al. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:513-523.
90. Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:167-177.
91. Zinman B, Ahren B, Neubacher D, et al. Efficacy and cardiovascular safety of linagliptin as an add-on to insulin in type 2 diabetes: A pooled comprehensive post hoc analysis. *Can J Diabetes*. 2016;40:50-57.
92. Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, when used in conjunction with insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38:403-411.
93. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37:1815-1823.
94. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: Efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:124-136.
95. Liakos A, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16:984-993.
96. Kim YG, Min SH, Hahn S, et al. Efficacy and safety of the addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor to insulin therapy in patients with type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;116:86-95.
97. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, et al. Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:1056-1064.
98. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, et al. Prandial options to advance basal insulin glargine therapy: Testing lixisenatide plus basal insulin versus insulin glulisine either as basal-plus or basal-bolus in type 2 diabetes: The GetGoal Duo-2 Trial. *Diabetes Care*. 2016;39:1318-1328.
99. Eng C, Kramer CK, Zinman B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet*. 2014;384:2228-2234.
100. Wulfele MG, Kooy A, Lehert P, et al. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:2133-2140.
101. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361:1736-1747.
102. Wang C, Mamza J, Idris I. Biphasic vs basal bolus insulin regimen in Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2015;32:585-594.
103. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, et al. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): A randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:30-37.
104. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: A meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180:385-397.
105. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P, et al. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Arch Intern Med*. 1997;157:1249-1255.
106. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, et al. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clin Ther*. 1997;19:62-72.
107. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care*. 2000;23:1130-1136.
108. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU, et al. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138:952-959.
109. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:254-259.
110. Horvath K, Jettler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005613.
111. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81:184-189.
112. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, et al. Systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2015;52:649-662.
113. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: A pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:175-184.
114. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(1):45-56.
115. Clements JN, Bello L. Insulin glargine 300 units/mL: A new basal insulin product for diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm*. 2016;73:359-366.
116. Ritzel R, Rousset R, Volli GB, et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:859-867.
117. Zhuang YG, Peng H, Huang F. A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:2566-2570.
118. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: Results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:565-572.
119. Ali S, Fonseca V. Overview of metformin: Special focus on metformin extended release. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13:1797-1805.
120. Jabbour S, Ziring B. Advantages of extended-release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med*. 2011;123:15-23.
121. Levy J, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of efficacy and tolerability of oncedaily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:16.

122. de Jager J, Kooy A, Lehert P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: Randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c2181.
123. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1754-1761.
124. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, et al. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: A meta-analysis review. *Intern Emerg Med*. 2015;10:93-102.
125. Kongwacharapong J, Dilokthornsakul P, Nathisuwan S, et al. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on heart failure: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2016;211:88-95.
126. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, et al. A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure. *N Engl J Med*. 2016;374:1145-1154.
127. Zhu ZN, Jiang YF, Ding T. Risk of fracture with thiazolidinediones: An updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Bone*. 2014;68:115-123.
128. Buse JB, Bethel MA, Green JB, et al. Pancreatic safety of sitagliptin in the TECOS Study. *Diabetes Care*. 2017;40:164-170.
129. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Association between incretin-based drugs and the risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1464-1473.
130. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:2849-2852.
131. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care*. 2015;38:1638-1642.
132. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:157-166.
133. Kohler S, Zeller C, Iliev H, et al. Safety and tolerability of empagliflozin in patients with type 2 diabetes: Pooled analysis of phase I-III clinical trials. *Adv Ther*. 2017.
134. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. *JAMA*. 2015;314:265-277.
135. Levin D, Bell S, Sund R, et al. Pioglitazone and bladder cancer risk: A multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia*. 2015;58:493-504.
136. Erdmann E, Harding S, Lam H, et al. Ten-year observational follow-up of PROactive: A randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:266-273.
137. Vivian EM. Dapagliflozin: A new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72:361-372.
138. Tseng CH, Lee KY, Tseng FH. An updated review on cancer risk associated with incretin mimetics and enhancers. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2015;33:67-124.
139. Home PD, Lagarenne P. Combined randomised controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. *Diabetologia*. 2009;52:2499-2506.
140. Dejgaard A, Lynggaard H, Rastam J, et al. No evidence of increased risk of malignancies in patients with diabetes treated with insulin detemir: A metaanalysis. *Diabetologia*. 2009;52:2507-2512.
141. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-334.
142. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:53-59.
143. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA®). *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12:164-174.
144. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232-242.
145. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2015;385:2067-2076.
146. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:1228-1239.
147. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.

Diagramme de flux de la recherche documentaire pour le chapitre 13 : Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2



* Raisons de l'exclusion : population, intervention/exposition, comparateur/témoins, ou protocole de l'étude.

D'après : Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 6(6):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097¹⁴⁷.

Pour en savoir plus, visitez le site www.prisma-statement.org. [en anglais seulement]