



Article spécial

Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2 : mise à jour de 2020

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

Lorraine Lipscombe M.D., M.Sc., FRCPC ^a; Sonia Butalia M.D., FRCPC, M.Sc. ^b;
 Kaberi Dasgupta M.D., M.Sc., FRCPC ^c; Dean T. Eurich B.Sc. (pharm.), Ph. D. ^d;
 Lori MacCallum B.Sc. (pharm.), Ph. D. (pharm.), EAD ^{e,f};
 Baiju R. Shah M.D., Ph.D., FRCPC ^{g,h,i}; Scot Simpson B.Sc. (pharm.), Ph. D. (pharm.), M.Sc. ^j;
 Peter A. Senior B.Med.Sci., MBBS, Ph. D., FRCP ^k

^aDivision de l'endocrinologie, département de médecine, Hôpital Women's College, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada

^bDivision de l'endocrinologie, départements de médecine et des sciences de la santé communautaire, Université de Calgary, Calgary, Alberta, Canada

^cDivisions de médecine interne, d'épidémiologie clinique, et de l'endocrinologie et du métabolisme, département de médecine; Centre de recherche évaluative en santé, Institut de recherche, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, Québec, Canada

^dÉcole de santé publique, Université de l'Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

^eBanting & Best Diabetes Centre, Faculté de médecine, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada

^fLeslie Dan Faculty of Pharmacy, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada

^gDivision de l'endocrinologie et du métabolisme, Centre Sunnybrook des sciences de la santé, Toronto, Ontario, Canada

^hDépartement de médecine et Institute for Health Policy, Management and Evaluation, Université de Toronto, Toronto, Ontario, Canada

ⁱInstitute for Clinical Evaluative Sciences, Toronto, Ontario, Canada

^jFaculté de pharmacie et des sciences pharmaceutiques, Université de l'Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

^kDivision de l'endocrinologie et du métabolisme, Université de l'Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

Introduction

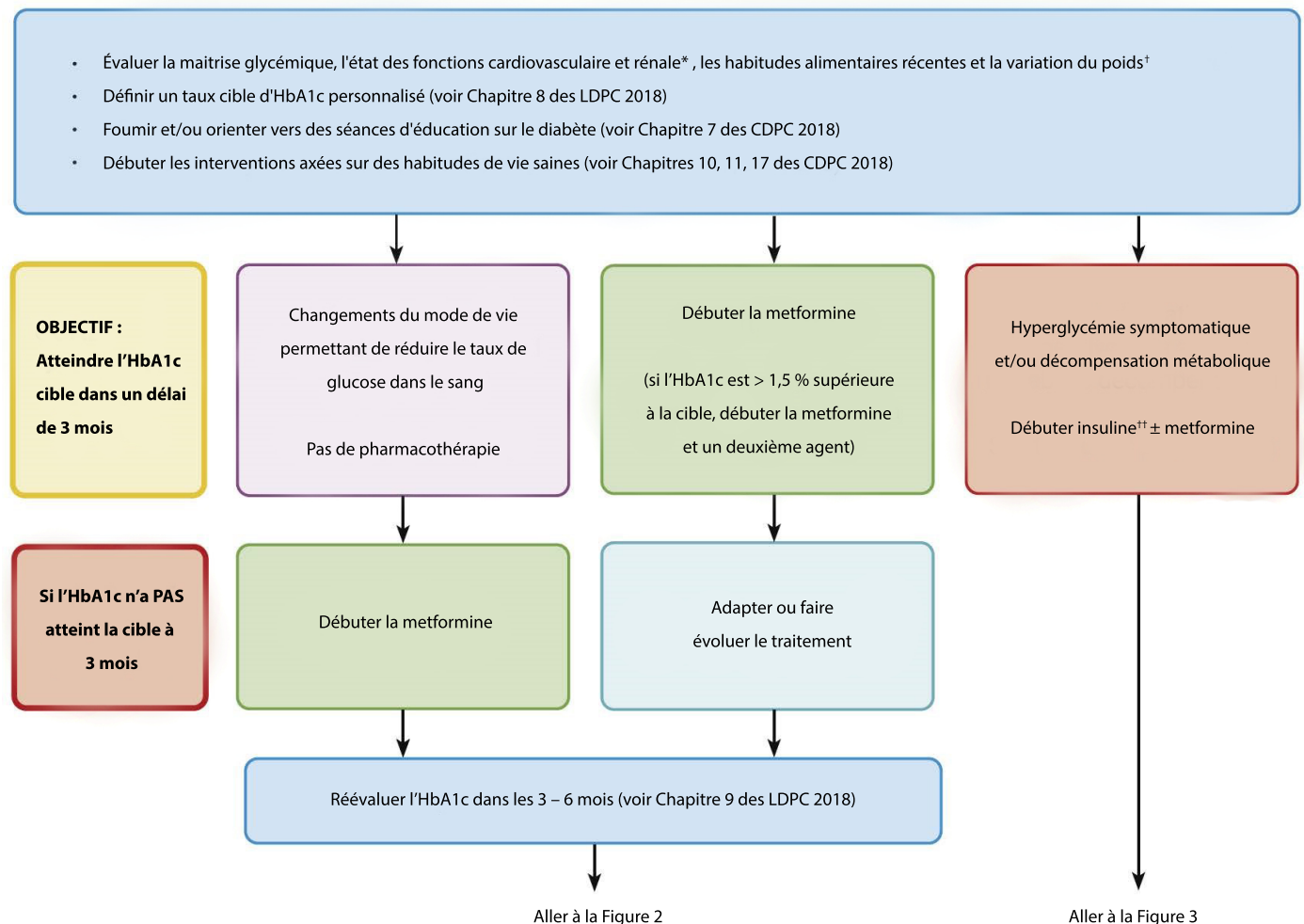
Les Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada pour la prévention et le traitement du diabète au Canada (LDPC) ont été publiées pour la dernière fois en 2018 (1). Comme de nouvelles données probantes ont été publiées depuis les lignes directrices de 2018, nous avons mis à jour nos recommandations s'agissant du chapitre 13, « Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2 » (1).

Éléments nouveaux en 2020

Premièrement, il a été démontré que d'autres agents dont l'utilisation est approuvée au Canada ont des bienfaits cardiovasculaires (CV) chez les patients atteints de diabète de type 2. Deuxièmement, certains de ces bienfaits CV ont à présent été démontrés chez les personnes

qui ont des facteurs de risque CV, mais qui ne présentent pas de maladie cardiovasculaire athérosclérotique établie. Troisièmement, davantage de données probantes démontrent que les inhibiteurs du cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) réduisent le risque d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque et la progression de la néphropathie chronique. Enfin, d'autres études sur l'efficacité comparative des anti-hyperglycémiques fournissent des données probantes plus significatives à l'appui du fait que les agonistes des récepteurs du GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et les inhibiteurs du SGLT-2 sont associés à une perte de poids plus prononcée par rapport à d'autres agents.

De ce fait, nous avons ajouté de nouvelles recommandations ou mis à jour les recommandations existantes d'après un examen aussi minutieux que rigoureux des données probantes relatives à l'efficacité concer-



* Chez les personnes ayant une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, des antécédents d'insuffisance cardiaque (avec fraction d'éjection réduite) ou une néphropathie chronique, des agents ayant des bienfaits cardiorénaux (Figures 2A et 2B) peuvent être envisagés (voir « Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2 », mise à jour 2020 – Guide d'utilisation).

† Une perte de poids involontaire doit amener à envisager d'autres diagnostics (par exemple, diabète de type 1 ou affection pancréatique).

†† Réévaluer le besoin d'insulinothérapie continue une fois que le type de diabète est établi et que la réponse aux interventions axées sur l'adoption de comportements sains est évaluée.

HbA1c : hémoglobine glycosylée; LDPC : lignes directrices de pratique clinique

Figure 1. Au moment du diagnostic de diabète de type 2.

nant des paramètres cliniques importants et les effets indésirables des médicaments disponibles. Des modifications mineures ont également été apportées à la formulation de certaines recommandations dans un souci de clarté. La version mise à jour des recommandations, des algorithmes de traitement (Figures 1, 2A, 2B, 3), de la liste des agents disponibles (Tableau 1) et du sommaire des études sur les événements CV (Tableau 2), ainsi qu'une justification et un sommaire des études à l'appui, sont présentés ici afin d'aider les praticiens qui envisagent un traitement antihyperglycémiant pour des personnes atteintes de diabète de type 2.

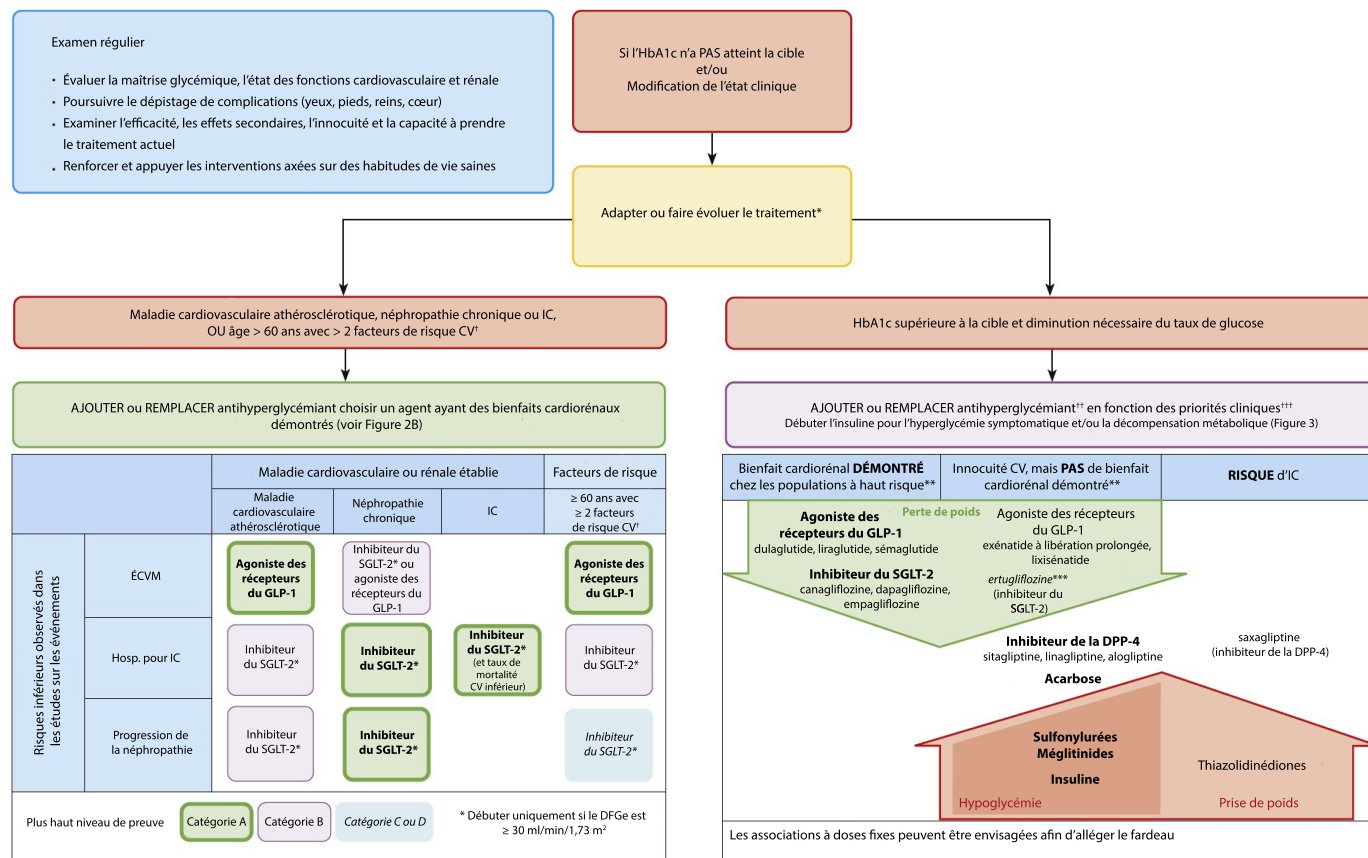
L'exigence pour les professionnels de la santé de prendre en compte divers facteurs lors du choix d'antihyperglycémiants reste inchangée. Ces facteurs incluent notamment les éléments suivants : le degré d'hyperglycémie; l'efficacité des agents pour ce qui est de réduire les complications du diabète et d'abaisser la glycémie; les effets du médicament sur le risque d'hy-

poglycémie, le poids corporel, les problèmes médicaux concomitants et d'autres effets adverses; la capacité du patient d'observer le traitement; l'élargissement des besoins sociaux et en matière de santé; l'abordabilité des médicaments; et les valeurs et préférences du patient.

D'autres mises à jour du texte du chapitre et des annexes associées seront publiées sur le site Web des lignes directrices de Diabète Canada (guidelines.diabetes.ca).

Méthodes

Les objectifs et principes méthodologiques d'ensemble des LDPC de Diabète Canada restent inchangés par rapport à 2018 (2,3). En reprenant les méthodes de recherche et les questions PICR (population, intervention, comparaison, résultat) utilisées pour les LDPC de 2018, une recherche systématique des articles pertinents a été menée parmi les articles publiés d'octobre 2017 à octobre 2019 par des bibliothécaires du milieu



* Chez les personnes ayant une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, des antécédents d'insuffisance cardiaque (avec fraction d'éjection réduite) ou une

* Des modifications de l'état clinique peuvent nécessiter l'adaptation des cibles glycémiques et/ou la déprescription.

† Tabagisme; dyslipidémie (traitement hypolipidémiant ou taux observé et non traité de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (LDL) ≥ 3,4 mmol/L, ou cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL) < 1,0 mmol/L pour les hommes et < 1,3 mmol/L pour les femmes, ou triglycérides ≥ 2,3 mmol/L); ou hypertension (traitement antihypertenseur, ou tension artérielle [TA] systolique ≥ 140 mmHg ou TA diastolique ≥ 95 mmHg non traitée).

†† L'efficacité de tous les antihyperglycémiant en matière de réduction de la glycémie est attestée par des preuves de catégorie A.

††† Prendre en compte le degré d'hyperglycémie, les coûts et la prise en charge, la fonction rénale, la comorbidité, le profil d'effets secondaires et l'éventualité d'une grossesse.

** Dans les études sur les événements CV menées chez des personnes ayant une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, une néphropathie chronique, une insuffisance cardiaque (IC) ou un risque cardiovasculaire (CV) élevé.

*** L'étude VERTIS (étude sur les événements CV pour l'ertugliflozine) présentée à l'American Diabetes Association (ADA) en juin 2020 a démontré la non-infériorité pour les événements CV majeurs (ÉCVM). Manuscrit non publié au moment de la rédaction.

HbA1c : hémoglobine glycosylée; inhibiteurs de la DPP-4 : inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4; DFG : débit de filtration glomérulaire estimé; agonistes des récepteurs du GLP-1 : agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1; hosp. pour IC : hospitalisations causées par une insuffisance cardiaque; inhibiteurs du SGLT-2 : inhibiteurs du cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2.

Figure 2A. Examiner, adapter ou faire évoluer le traitement du diabète de type 2.

des sciences de la santé appartenant à l'équipe MERST (McMaster Evidence Review and Synthesis Team). La recherche était limitée aux études menées chez l'être humain et excluait les études de phase II et de phase III sur des antihyperglycémiant ne faisant pas intervenir de comparateur actif. L'équipe MERST a examiné tous les articles pertinents aux échelons du titre, du résumé et de l'article complet. Les articles pertinents pouvant potentiellement mener à de nouvelles recommandations ou à des recommandations modifiées ont fait l'objet d'un résumé et d'une évaluation critique réalisés par un ou une spécialiste de la méthodologie de l'équipe MERST. Les articles complets et les rapports d'évaluation critique ont été fournis au groupe de travail d'experts qui a également procédé à une évaluation critique des articles, à une détermination du niveau des données probantes et à la rédaction de l'ébauche des

recommandations mises à jour. De façon générale, la détermination du niveau de l'ensemble de l'essai a été appliquée à toutes les recommandations soutenues par cet essai, même si cela représentait un sous-ensemble de la population de l'étude, sauf si des données probantes indiquaient une hétérogénéité entre des sous-groupes.

La composition du groupe de travail d'experts et du Comité consultatif, ainsi que l'approche en matière de déclaration et de gestion des conflits d'intérêts, ont été définies en conformité avec les recommandations du Comité provisoire des LDPC. Ces recommandations ont été incluses dans une ébauche de manuel sur les processus, dont la version finalisée sera publiée et mise à jour sur le site Web de Diabète Canada. Les membres du groupe de travail n'avaient pas de liens financiers directs avec des partenaires industriels ou se conformaient aux politiques institutionnelles concer-

Résumé des études sur l'issue portant sur des médicaments ayant des bienfaits cardiorénaux								
Agent (essai sur l'issue)	Population	Résultats cliniques (RR [IC à 95 %] contre placebo)						
		ECVM	Mortalité CV	Mortalité toutes causes confondues	IM fatal/non fatal	AVC fatal/non fatal	Hosp. pour IC	Progression de la néphropathie chronique
Agonistes des récepteurs du GLP-1								
Exénatide (EXSCEL)	MCV (73 %) ou facteurs de risque CV	0,91* (0,83 à 1,00)	0,88 (0,76 à 1,02)	0,86 (0,77 à 0,97)	0,97 (0,85 à 1,10)	0,85 (0,70 à 1,03)	-	-
Liraglutide (LEADER)	MCV (72 %) ou facteurs de risque CV	0,87* (0,78 à 0,97)	0,78 (0,66 à 0,93)	0,85 (0,74 à 0,97)	0,86 (0,73 à 1,00)	0,86 (0,71 à 1,06)	-	-
Sémaglutide par voie SC (SUSTAIN 6)	MCV (59 %) ou facteurs de risque CV	0,74* (0,58 à 0,95)	0,98 (0,65 à 1,48)	1,05 (0,74 à 1,50)	0,74 (0,51 à 1,08)†	0,61 (0,38 à 0,99)†	-	-
Sémaglutide par voie orale (PIONEER 6)	MCV (85 %) ou facteurs de risque CV	0,79* (0,57 à 1,11)	0,49 (0,27 à 0,92)	0,50 (0,31 à 0,84)	1,18 (0,73 à 1,90)†	0,74 (0,35 à 1,57)†	-	-
Dulaglutide (REWIND)	MCV (31,5 %) ou facteurs de risque CV	0,88* (0,79 à 0,99)	0,91 (0,78 à 1,06)	0,90 (0,80 à 1,01)	0,96 (0,79 à 1,16)†	0,76 (0,61 à 0,95)†	-	-
Albiglutide (HARMONY) (retiré du marché)	MCV ou MVP	0,78* (0,68 à 0,90)	0,93 (0,73 à 1,19)	0,95 (0,79 à 1,16)	0,96 (0,79 à 1,15)	0,76 (0,62 à 0,94)	-	-
Inhibiteurs du SGLT-2								
Empagliflozine (EMPA-REG)	MCV	0,86* (0,74 à 0,99)	0,62 (0,49 à 0,77)	0,68 (0,57 à 0,82)	0,87 (0,70 à 1,09)	1,18 (0,89 à 1,56)	0,65 (0,50 à 0,85)	0,61 (0,53 à 0,70)
Canagliflozine (Programme CANVAS)	MCV (66 %) ou facteurs de risque CV	0,86* (0,75 à 0,97)	0,87 (0,72 à 1,06)	0,87 (0,74 à 1,01)	0,89 (0,73 à 1,09)	0,87 (0,69 à 1,09)	0,67 (0,52 à 0,87)	0,73 (0,67 à 0,79)
Canagliflozine (CREDENCE)	Néphropathie chronique (DFGe 30 à 90 + protéinurie)	0,80 (0,67 à 0,95)	0,78 (0,61 à 1,00)	0,83 (0,68 à 1,02)	-	-	0,61 (0,47 à 0,80)	0,70* ² (0,59 à 0,82)
Dapagliflozine (DECLARE-TIMI)	MCV (41 %) ou facteurs de risque CV	0,93* (0,84 à 1,03)	0,98 (0,82 à 1,17)	0,93 (0,82 à 1,04)	0,89 (0,77 à 1,01)	1,01 (0,84 à 1,21)	0,73 (0,61 à 0,88)	0,76 (0,67 à 0,87)
Dapagliflozine (DAPA-HF)	ICC (fraction d'éjection réduite) ± DS (42 %)	- ¹	0,82 (0,69 à 0,98)	0,83 (0,71 à 0,97)	-	-	0,70 (0,59 à 0,83)	0,71 (0,44 à 1,16)

* Paramètre principal.

† Événements non fatals uniquement.

Remarque : ce tableau présente la réduction du risque relatif par rapport au placebo et NON la réduction du risque absolu. Les résultats significatifs sur le plan statistique sont indiqués en caractères gras, et les cellules sont encadrées lorsqu'il s'agissait du paramètre principal. ¹Paramètre principal de l'étude DAPA-HF = hospitalisation en raison d'IC (hosp. pour IC) ou décès d'origine cardiovasculaire (CV). Risque relatif (RR) 0,74* (0,64 à 0,99), p < 0,05. ²Paramètre principal = progression de la néphropathie chronique ou décès d'origine CV. ICC : insuffisance cardiaque congestive; IC : intervalle de confiance; MCV : maladie cardiovasculaire; DS : diabète sucré; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé en mL/minute/1,73 m²; agonistes des récepteurs du GLP-1 : agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1; RR : risque relatif; ÉCVM : événements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine CV, infarctus du myocarde [IM] non fatal, AVC non fatal); IM : infarctus du myocarde; MVP : maladie vasculaire périphérique; inhibiteurs du SGLT-2 : inhibiteurs du cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2.

Figure 2B. Examiner, adapter ou faire évoluer le traitement du diabète de type 2.

nant les interactions avec l'industrie. Le Comité consultatif se compose de femmes et d'hommes, de différentes professions de santé, d'utilisateurs finaux et de personnes ayant une expérience concrète du diabète.

Deux membres du Comité consultatif ont mené un examen indépendant de la détermination du niveau. Un petit groupe de cliniciens experts en diffusion et en mise en œuvre a évalué les recommandations préliminaires en matière d'applicabilité clinique et a contribué à l'élaboration des figures. L'ensemble du processus a été supervisé par la présidente des LDPC et vice-présidente, sciences et politiques, de Diabète Canada. Les recommandations finalisées ont été approuvées à l'unanimité par le Comité consultatif.

Justification et sommaire des données probantes à l'appui des recommandations mises à jour et des nouvelles recommandations

Agonistes des récepteurs du GLP-1

Prévention CV secondaire chez les personnes ayant une maladie cardiovasculaire athérosclérotique : Les résultats d'études sur les événements CV pour quatre agonistes des récepteurs du GLP-1, menées en grande partie chez des personnes ayant une maladie cardiovasculaire (MCV) préexistante, étaient disponibles au moment de la publication des lignes directrices de 2018. Tous les agonistes des récepteurs du GLP-1 étaient non inférieurs au placebo concernant les événements

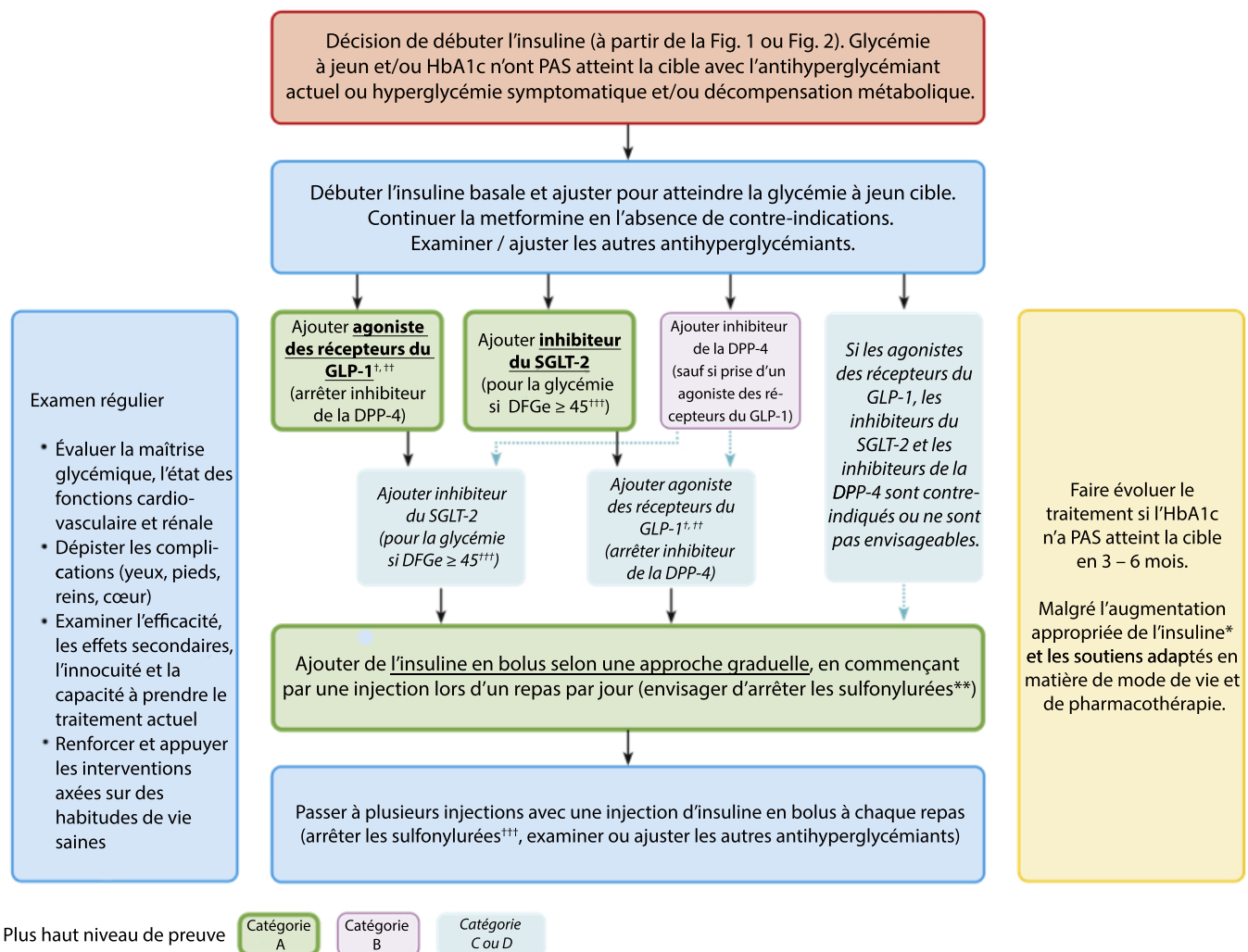


Figure 3. Débiter ou faire évoluer l'insulinothérapie pour le traitement du diabète de type 2.

CV majeurs (infarctus du myocarde [IM] non fatal, AVC ou décès d'origine CV). Les taux de risque pour les événements CV majeurs étaient inférieurs pour le liraglutide, le sémaglutide administré par voie sous-cutanée et l'exénatide à libération prolongée (de façon non significative) par rapport au placebo. Il n'y avait aucun bienfait CV supposé concernant le lixisénatide.

Le lixisénatide a été comparé à un placebo chez 6 068 patients atteints de diabète de type 2 et ayant subi un événement CV récent sur une période de suivi médiane de 2,1 ans (événement CV majeur ou hospitalisation en raison d'une angine de poitrine instable : 13,4 % contre 13,2 %; RR = 1,02, IC à 95 % : 0,89 à 1,17) (4). L'exénatide à libération prolongée a été comparée à un placebo chez 14 752 participants atteints de diabète de type 2 (73 % ayant une MCV préexistante) sur une période de suivi médiane de 3,2 ans (événement CV majeur : 11,4 % contre 12,2 %; RR = 0,91, IC à 95 % : 0,83 à 1,00)

(5). Le premier agoniste des récepteurs du GLP-1 à avoir démontré un bienfait CV significatif a été le liraglutide (6). L'étude LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results) a consisté à évaluer les événements CV chez 9 340 participants atteints de diabète de type 2, dont 81 % avaient une MCV établie et/ou une néphropathie chronique de stade 3 ou supérieur et 72 % avaient une MCV uniquement (6). Sur une période de suivi médiane de 3,8 ans, le liraglutide a été associé à une incidence nettement plus faible d'événements CV majeurs par rapport au placebo (13,0 % contre 14,9 %; RR = 0,87, IC à 95 % : 0,78 à 0,97), avec nettement moins de décès d'origine CV chez les patients recevant du liraglutide par rapport au placebo (4,7 % contre 6,0 %; RR = 0,78, IC à 95 % : 0,66 à 0,93).

Depuis la publication des lignes directrices de 2018, le sémaglutide administré par voie sous-cutanée est disponible au Canada et des études sur

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} [†]	Effet sur le poids [†]	Précautions d'emploi	Autres considérations thérapeutiques
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	\$ \$\$	Env. 1,0 % ^{††}	Neutre	Utiliser une dose inférieure si DFGe < 60 mL/min/1,73m ² Ne pas débiter si DFGe < 30 mL/min/1,73m ² Effets secondaires GI	Suspendre lors d'affections aiguës associées à un risque de déshydratation ou lors d'interventions associées à un risque élevé d'insuffisance rénale aiguë Assurer une éducation concernant la gestion des jours de maladie (Annexe 8, LDPC 2018) Peut réduire l'absorption de la vitamine B ₁₂
Incrétine : augmente la sécrétion glucodépendante d'insuline, ralentit la vidange gastrique et inhibe la libération de glucagon	Agonistes des récepteurs du GLP-1 Courte durée d'action Exénatide Lixénatide Durée d'action prolongée Dulaglutide Exénatide à libération prolongée Liraglutide Sémaglutide	\$\$\$\$	0,6 à 1,4 %	Perte de 1,1 à 4,4 kg	Effets secondaires GI Surveiller la rétinopathie (en particulier en cas de rétinopathie préexistante) du fait du risque de progression en lien avec les chutes rapides du taux d'HbA _{1c} 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 Prudence en cas d'antécédents de pancréatite ou de cancer du pancréas	Baisse du taux d'HbA _{1c} moins marquée avec les agents à courte durée d'action Pas de bienfait CV démontré avec la lixisénatide ou l'exénatide à courte durée d'action
	Inhibiteurs de la DPP-4 Alogliptine Linagliptine Saxagliptine Sitagliptine	\$\$\$	0,5 à 0,7 %	Neutre	Risque d'insuffisance cardiaque avec la saxagliptine Prudence en cas d'antécédents de pancréatite ou de cancer du pancréas	Rares cas de pancréatite Rares cas de douleurs articulaires intenses
Inhibiteurs du SGLT-2 : réduisent la réabsorption du glucose par le rein	Canagliflozine Dapagliflozine Empagliflozine <i>Ertugliflozine***</i>	\$\$\$	0,5 à 0,7 %	Perte de 2 à 3 kg	Mycoses génitales Infections urinaires Hypotension Rares cas d'acidocétose diabétique (pouvant survenir sans hyperglycémie) Prudence si association avec un régime alimentaire pauvre en glucides ou une carence soupçonnée en insuline Soins des pieds attentifs toujours recommandés, en particulier chez les personnes présentant un risque accru (perte de la sensation de protection, antécédents d'ulcères ou d'amputation) Contre-indication de la dapagliflozine en présence d'un cancer de la vessie	Efficacité sur la glycémie réduite avec un DFG inférieur Ne pas débiter si DFGe < 30 mL/min/1,73m ² Suspendre avant toute intervention chirurgicale majeure ou en cas de maladie ou d'infection grave Suspendre lors d'affections aiguës associées à un risque de déshydratation ou lors d'interventions associées à un risque élevé d'insuffisance rénale aiguë Assurer une éducation concernant la gestion des jours de maladie (Annexe 8, LDPC 2018) Légère baisse du DFGe (< 20 %) attendue lors de l'instauration du traitement Innocuité CV uniquement démontrée pour l'ertugliflozine
Inhibiteur des alpha-glucosidases : inhibe l'alpha-amylase pancréatique et l'alpha-glucosidase intestinale	Acarbose	\$\$	0,7 à 0,8 % ^{†††}	Neutre	Effets secondaires GI courants	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} [†]	Effet sur le poids [†]	Précautions d'emploi	Autres considérations thérapeutiques
Insuline : active les récepteurs de l'insuline pour réguler le métabolisme des glucides, lipides et protéines	Insulines prandiales (bolus) Analogues à action rapide Asparte Asparte (à action ultra-rapide) Glulisine Lispro 100 unités Lispro 200 unités Courte durée d'action Régulière Insulines basales NPH à action intermédiaire Analogues à longue durée d'action Dégludec 100 unités/mL Dégludec 200 unités/mL Détémir Glargine 100 unités/mL Glargine 300 unités/mL Insulines prémélangées Régulière et NPH prémélangées Insuline asparte biphasique Lispro/lispro protamine en suspension Autres Régulière concentrée 500 unités	\$ – \$\$\$\$ (selon l'agent et la dose)	0,9 à 1,2 % ou plus	Gain	Éducation requise concernant - la surveillance de la glycémie - la prévention, la reconnaissance et le traitement de l'hypoglycémie De nombreuses préparations et une grande variété de dispositifs d'administration - accroît la complexité et le risque d'erreurs	Réduction potentiellement la plus marquée du taux d'HbA _{1c} et (théoriquement) pas de dose maximale L'augmentation de la dose peut être limitée par l'hypoglycémie De nombreuses préparations et une grande variété de dispositifs d'administration procure de la souplesse à l'égard du traitement
				Gain de 1,0 à 2,0 kg		
				Gain de 2,0 à 3,5 kg		Recommandée chez les personnes prenant > 200 unités d'insuline basale par jour en 4 injections ou plus** Utilisée 2 ou 3 fois par jour à la place de l'insuline basale
	Associations à doses fixes d'insuline et d'agonistes des récepteurs du GLP-1 Dégludec/liraglutide Glargine/lixisénatide	\$\$\$ – \$\$\$\$		Neutre		Peut atténuer le gain de poids observé lors de l'instauration ou de l'intensification de l'insuline basale Dose maximale d'insuline de 50 unités pour l'association dégludec et liraglutide ou de 60 unités pour l'association glargine et lixisénatide
Sécrétagogues de l'insuline : activent le récepteur des sulfonylurées sur les cellules bêta du pancréas pour stimuler la sécrétion d'insuline endogène	Sulfonylurées Gliclazide Gliclazide à libération modifiée Glimépiride Glyburide	\$	0,6 à 1,2 %	Gain de 1,2 à 3,2 kg	Risque d'hypoglycémie plus élevé avec le glyburide Risque accru d'hypoglycémie en cas de jeûne ou avec un DFG < 60 mL/min/1,73 m ² Assurer une éducation concernant la gestion des jours de maladie (Annexe 8, LDPC 2018)	La maîtrise glycémique est relativement rapide, mais peut ne pas être durable Gliclazide à privilégier par rapport au glyburide en raison du risque moindre d'hypoglycémie On a observé une innocuité CV du Glimépiride semblable à celle d'un inhibiteur de la DPP-4 (linagliptine) dans l'étude CAROLINA

(suite à la page suivante)

Tableau 1 (suite)

Classe thérapeutique et mécanisme d'action	Médicament	Coût*	Réduction du taux d'HbA _{1c} [†]	Effet sur le poids [†]	Précautions d'emploi	Autres considérations thérapeutiques
	Méglitinides Répaglinide	\$\$	0,7 à 1,1 %	Gain de 1,4 à 3,3 kg	Répaglinide contre-indiqué en association avec le clopidogrel ou le gemfibrozil	Utile pour réduire l'hyperglycémie postprandiale Nécessité d'administrer une dose à chaque repas (soit 3 doses par jour) Risque d'hypoglycémie inférieur par rapport aux sulfonyles en cas d'atteinte rénale
Thiazolidinédiones : améliorent la sensibilité à l'insuline dans les tissus périphériques et dans le foie en activant les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR) de type gamma	Pioglitazone Rosiglitazone	\$\$\$	0,7 à 0,9 %	Gain de 2,0 à 2,5 kg	Gain de poids plus important chez certaines personnes Peut causer de l'œdème ou une insuffisance cardiaque congestive	Maîtrise glycémique durable Rares cas d'œdème maculaire • Incidence des fractures plus élevée • Utilisation de la pioglitazone à proscrire en présence d'un cancer de la vessie • Incertitude en matière d'innocuité CV de la rosiglitazone, possibilité d'accroissement du risque d'IM

Les agents sont classés par ordre alphabétique.

* Coûts estimés d'après les doses journalières recommandées (d'après *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 11^e édition, de Joseph T. DiPiro) et l'examen des coûts établis par les provinces pour les agents génériques (lorsqu'il en existe) en Alberta et en Ontario. Lorsque les coûts étaient différents entre les provinces, le coût le plus élevé a été utilisé. \$ = moins de 50 ¢ par jour, \$\$ = 50 ¢ à 1 \$ par jour, \$\$\$ = 1 à 4 \$ par jour et \$\$\$\$ = > 4 \$ par jour.

† Les valeurs représentent les estimations ponctuelles min. et max. issues de trois méta-analyses ou méta-analyses en réseau^(26,27,47). Elles ne représentent pas la gamme de réponses dans les populations traitées. D'importantes variations entre les personnes en matière de gain de poids peuvent être observées avec l'insuline et avec les thiazolidinédiones.

†† Réduction du taux d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) par rapport à un placebo, Sherifail D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. *Diabetes Care*, 2010, vol. 33, p. 1859–1864.

††† D'après les données de deux études chez < 100 patients.

** Hood RC, Arakaki RF, Wysham C, Li YG, Settles JA, Jackson JA. « Two treatment approaches for human regular U-500 insulin in patients with type 2 diabetes not achieving adequate glycemic control on high-dose U-100 insulin therapy with or without oral agents: A randomized, titration-to-target clinical trial », *Endocr Pract*, 2015, vol. 21, p. 782–793.

***L'étude VERTIS (étude sur les événements cardiovasculaires [CV] pour l'ertugliflozine) présentée à l'American Diabetes Association (ADA) en juin 2020 a démontré la non-infériorité pour les événements CV majeurs. Manuscrit non publié au moment de la rédaction.

Env. : environ; LDPC : lignes directrices de pratique clinique; *inhibiteurs de la DPP-4* : inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4; *DFGe* : débit de filtration glomérulaire estimé; *GI* : gastro-intestinal; *agonistes des récepteurs du GLP-1* : agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1; *IM* : infarctus du myocarde; *inhibiteurs du SGLT-2* : inhibiteurs du cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2. |

Tableau 2

Caractéristiques des principales études sur l'issue clinique concernant les antihyperglycémiants depuis la publication des lignes directrices de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis de 2009

Nom de l'étude	Traitement [dose, mg] (n)	Âge (ans)	Hommes	Durée du diabète (ans)	Taux d'HbA1c (%)		Suivi (ans)	Achevée	Résultats*
					Au début de l'étude	Final			Les paramètres d'évaluation principaux montrant un bienfait sont indiqués en gras
Inhibiteurs de la DPP-4									
EXAMINE ^{1,2}	Alogliptine [25 ou 12,5] (2 701)	6,1 [†]	68 %	7,1 [†] †	8,0 (± 1,1)	-0,33	1,5 [†]	2 692 (99 %) ^{††}	ÉCVM : 0,96 (LS : 1,16) Hosp. pour IC : 1,07 (0,79 à 1,46)
	Placebo (2 679)			7,3 [†]		+ 0,33		2 663 (99 %) ^{††}	
CARMELINA ^{3,4}	Linagliptine [5] (3 499)	66,1	62 %	15,0	7,9 (± 1,1)	0,36 < placebo	2,2 [†]	3 458 (99 %)	ÉCVM : 1,02 (0,89 à 1,17) ÉCVM + AI : 1,00 (0,88 à 1,13) Hosp. pour IC : 0,87 (0,57 à 1,31)
	Placebo (3 492)	65,6	64 %	14,5	8,0 (± 1,1)			3 430 (98 %)	
CAROLINA ^{5,6}	Linagliptine [5] (3 028)	63,9	61 %	6,3 [†]	7,2 (± 0,6)	MPD 0 %	6,3 [†]	2 899 (96 %)	ÉCVM : 0,98 (0,84 à 1,14) ÉCVM + AI : 0,99 (0,86 à 1,14) Hosp. pour IC : 1,21 (0,92 à 1,59)
	Glimépiride [1 à 4] (3 014)	64,2	59 %					2 988 (96 %)	
SAVOR-TIMI 53 ⁷	Saxagliptine [5 ou 2,5] (8 280)	65,1	67 %	10,3 [†]	8,0 (± 1,4)	7,7	2,1 [†]	8 078 (97 %)	ÉCVM : 1,00 (0,89 à 1,12) Hosp. pour IC : 1,27 (1,07 à 1,51), 289 (4 %) c. 228 (3 %)
	Placebo (8 212)					7,9		7 998 (97 %)	
TECOS ⁸	Sitagliptine [100 ou 50] (7 332)	65,5	71 %	11,6	7,2 (± 0,5)	0,29 < placebo	3,0 [†]	6 972 (95 %)	ÉCVM + AI : 0,98 (0,88 à 1,09) Hosp. pour IC : 1,00 (0,83 à 1,20)
	Placebo (7 339)							6 905 (94 %)	
Agonistes des récepteurs du GLP-1									
HARMONY Outcomes ^{9,10}	Albiglutide [30 ou 50] (4 731)	64,1	70 %	14,1	8,8 (± 1,5)	0,52 < placebo	1,6 [†]	4 620 (97 %)	ÉCVM : 0,78 (0,68 à 0,90), 338 (7 %) [4,6] c. 428 (9 %) [5,9] Mortalité CV : 0,93 (0,73 à 1,19)
	Placebo (4 732)	64,2	69 %	14,2	8,7 (± 1,5)			4 578 (97 %)	
REWIND ^{11,12}	Dulaglutide [1,5] (4 949)	66,2	53 %	10,5	7,3 (± 1,1)	0,61 < placebo	5,4 [†]	4 817 (97 %)	ÉCVM : 0,88 (0,79 à 0,99), 594 (12 %) [2,4] c. 663 (13 %) [2,7] Mortalité CV : 0,91 (0,78 à 1,06) Hosp. pour IC : 0,93 (0,77 à 1,12)
	Placebo (4 952)	66,2	54 %	10,6	7,4 (± 1,1)			4 793 (97 %)	

Tableau 2 (suite)

Nom de l'étude	Traitement [dose, mg] (n)	Âge (ans)	Hommes	Durée du diabète (ans)	Au début de l'étude			Taux d'HbA _{1c} (%)	Suivi (ans)	Achevée	Résultats*
Les paramètres d'évaluation principaux montrant un bienfait sont indiqués en gras											
EXSCEL ^{13,14}	Exénatide à libération prolongée [2] (7 356)	62,0 [†]	62 %	12,0 [†]	8,0 [†]		0,53 < placebo	3,2 [†]	7 094 (96 %)	ÉCVM : 0,91 (0,83 à 1,00) Mortalité CV : 0,88 (0,76 à 1,02) Hosp. pour IC : 0,94 (0,78 à 1,13)	
	Placebo (7 396)	62,0 [†]	62 %						7 093 (96 %)		
LEADER ¹⁵	Liraglutide [1,8] (4 668)								4 529 (97 %)	ÉCVM : 0,87 (0,78 à 0,97). 608 (13 %) [3,4] c. 694 (15 %) [3,9] Mortalité CV : 0,78 (0,66 à 0,93). 219 (5 %) [1,2] c. 278 (6 %) [1,6] Hosp. pour IC : 0,87 (0,73 à 1,05)	
	Placebo (4 672)	64,2	65 %	12,8	8,7 (± 1,5)		0,40 < placebo	3,8 [†]	4 513 (97 %)		
ELIXA ^{16,17}	Lixisénatide [20 µg] (3 034)	59,9	70 %	9,2	7,7 (± 1,3)				2 922 (96 %)	ÉCVM + AI : 1,02 (0,89 à 1,17) Mortalité CV : 0,98 (0,78 à 1,22) Hosp. pour IC : 0,96 (0,75 à 1,23)	
	Placebo (3 034)	60,6	69 %	9,4	7,6 (± 1,3)		0,27 < placebo	2,1 [†]	2 916 (96 %)		
PIONEER 6 ^{18,19}	Sémaglutide [14] (1 591)	66,7	68 %	14,9	8,2 (± 1,6)		- 1,0	1,3 [†]	1 586 (99 %)	ÉCVM : 0,79 (0,57 à 1,11) Mortalité CV : 0,49 (0,27 à 0,92). 15 (1 %) [0,7] c. 30 (2 %) [1,4] Hosp. pour IC : 0,86 (0,48 à 1,55)	
	Placebo (1 592)						- 0,3		1 586 (99 %)		
SUSTAIN 6 ²⁰	Sémaglutide [0,5] (826)						- 1,1		1 623 (99 %)	ÉCVM : 0,74 (0,58 à 0,95). 108 (7 %) [3,2] c. 146 (9 %) [4,4] Mortalité CV : 0,98 (0,65 à 1,48) Hosp. pour IC : 1,11 (0,77 à 1,61) Rétinopathie : 1,76 (1,11 à 2,78). 50 (3 %) [1,5] c. 29 (2 %) [0,9]	
	Sémaglutide [1,0] (822)	64,6	61 %	13,9	8,7 (± 1,5)		- 1,4	2,1 [†]			
	Placebo (1 649)						- 0,4		1 609 (98 %)		
Inhibiteurs du SGLT-2											
Programme CANVAS ^{21,22,23}	Canagliflozine [100 ou 300] (5 795)	63,3	64 %	13,5	8,2 (± 0,9)		0,58 < placebo	3,6	5 571 (96 %)	ÉCVM : 0,86 (0,75 à 0,97). [2,7] c. [3,2] Prog. alb. : 0,73 (0,67 à 0,79) [8,9] c. [12,9] Hosp. pour IC : 0,67 (0,52 à 0,87). [0,6] c. [0,9] Amp. Minf. : 1,97 (1,41 à 2,75) [0,6] c. [0,3]	
	Placebo (4 347)								4 163 (96 %)		
CREDENCE ²⁴	Canagliflozine [100] (2 202)								2 187 (99 %)	IRST, 2 x CrS, mortalité rénale ou CV : 0,70 (0,59 à 0,82). 245 (11 %) [4,3] c. 340 (15 %) [6,1] ÉCVM : 0,80 (0,67 à 0,95). 217 (10 %) [3,9] c. 269 (12 %) [4,9]	
	Placebo (2 199)	63,0	66 %	15,8	8,3 (± 1,3)		0,25 < placebo	2,6	2 174 (99 %)		

(suite à la page suivante)

Tableau 2 (suite)

Nom de l'étude	Traitement [dose, mg] (n)	Âge (ans)	Hommes	Durée du diabète (ans)	Taux d'HbA _{1c} (%)	Suivi (ans)	Achevée	Résultats*
Au début de l'étude Final								
DAPA-HF ^{25,†††}	Dapagliflozine [10] (1 075)	66,3					1 071 (99 %)	Mortalité CV, hosp. pour IC ou consult. urgente pour IC : 0,75 (0,63 à 0,90). 215 (20 %) [14,6] c. 271 (26 %) [19,4]
	Placebo (1 064)	66,7	78 %	7,4 [†]	7,4 (± 1,5)	1,5 [†]	1 054 (99 %)	Mortalité CV ou hosp. pour IC : 0,75 (0,63 à 0,90). 213 (20 %) [14,4] c. 268 (25 %) [19,1] Mortalité CV : 0,79 (0,63 à 1,01) Hosp. pour IC : 0,76 (0,61 à 0,95). 138 (13 %) [9,3] c. 172 (16 %) [12,2]
								ÉCVM : 0,93 (0,84 à 1,03)
	Dapagliflozine [10] (8 582)	63,9	63 %	10,0 [†]			8 534 (99 %) ^{††}	Mortalité CV ou hosp. pour IC : 0,83 (0,73 à 0,95). 417 (5 %) [1,2] c. 496 (6 %) [1,5]
DECLARE-TIMI 58 ^{26,27}	Placebo (8 578)	64,0	62 %	11,0 [†]	8,3 (± 1,2)	4,2 [†]	8 514 (98 %) ^{††}	Mortalité CV : 0,98 (0,82 à 1,17) Hosp. pour IC : 0,73 (0,61 à 0,88). 212 (3 %) [0,6] c. 286 (3 %) [0,9]
EMPA-REG Outcome ^{28,29}	Empagliflozine [10] (2 345)	63,0	71 %				2 264 (97 %)	ÉCVM : 0,86 (0,74 à 0,99). 490 (11 %) [3,7] c. 282 (12 %) [4,4] Mortalité CV : 0,62 (0,49 à 0,77). 172 (4 %) [1,2] c. 137 (6 %) [2,0]
	Empagliflozine [25] (2 342)	63,2	72 %	57 % des sujets avaient un DS depuis > 10 ans	8,1 (± 0,8)	3,1 [†]	2 279 (97 %)	Hosp. pour IC : 0,65 (0,50 à 0,85). 126 (3 %) [0,9] c. 95 (4 %) [1,5]
	Placebo (2 333)	63,2	72 %				2 266 (97 %)	

* Paramètre d'évaluation principal présenté en premier; risque relatif (IC à 95 %). Les taux d'événements sont indiqués sous la forme n (%) et/ou [x,x par 100 années-patients] pour les paramètres qui diffèrent du placebo (ou comparateur); † Médiane; †† Statut vital connu (nombre de patients qui ont suivi l'ensemble du protocole non communiqué); ††† L'étude incluait des patients insuffisants cardiaques atteints ou non de diabète : le sous-groupe atteint de diabète est mentionné ici.
2 x Cr5 : doublement du taux de créatinine sérique; HbA_{1c} : hémoglobine glycosylée; mortalité CV : mortalité attribuable à des causes cardiovasculaires; inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4; IRST : insuffisance rénale au stade terminal; agonistes des récepteurs du GLP-1 : agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1; 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; inhibiteurs du SGLT-2 : inhibiteurs du cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2; LS : limite supérieure de l'intervalle de confiance à 99 %; MPD : moyenne pondérée des différences.

Tableau 3
Facteurs de risque cardiovasculaire.

•	Tabagisme
•	Hypertension
-	TA $\geq$ 140/95 non traitée, ou
-	Traitement antihypertenseur en cours
•	Dyslipidémie
-	Taux non traité de cholestérol LDL $>$ 3,4 mmol/L OU
-	cholestérol HDL $<$ 1,0 mmol/L (hommes)
-	$<$ 1,3 mmol/L (femmes) OU triglycérides $>$ 2,3 mmol/L, ou
-	Traitement hypolipémiant en cours
•	Obésité centrale

TA : tension artérielle; cholestérol HDL : cholestérol à lipoprotéines de haute densité; cholestérol LDL : cholestérol à lipoprotéines de faible densité

les événements CV ont été publiées pour le sémaglutide administré par voie orale, le dulaglutide et l'albiglutide. Les essais portant sur ces agents sont décrits ci-dessous (voir également le Tableau 2).

Le sémaglutide administré par voie sous-cutanée a été comparé à un placebo dans l'étude de phase IIIa SUSTAIN-6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes) (7). De la même façon que pour l'étude LEADER sur le liraglutide (6), les patients étaient admissibles s'ils avaient un diabète de type 2 et un taux d'HbA1c de 7 % ou plus; ils devaient également être âgés de 50 ans ou plus et présenter une MCV établie ou une néphropathie chronique de stade 3 ou supérieur, ou être âgés de 60 ans ou plus et présenter au moins un facteur de risque CV (microalbuminurie ou protéinurie, hypertension et hypertrophie ventriculaire gauche, dysfonction systolique ou diastolique du ventricule gauche, ou un indice de pression systolique cheville-bras inférieur à 0,9). L'étude SUSTAIN-6 comptait 3 297 participants, ayant un diabète de type 2 d'une durée moyenne de 13,9 ans et un taux d'HbA1c moyen de 8,7 % (7), qui ont été randomisés pour recevoir le sémaglutide par voie sous-cutanée à raison de 0,5 mg ou 1,0 mg par semaine, ou un placebo. Au début de l'étude, 98 % des sujets suivaient un traitement antihyperglycémiant, 83 % des sujets avaient une MCV établie ou une néphropathie chronique de stade 3 ou plus, et 59 % des sujets avaient une MCV uniquement. Après un suivi médian de 2,1 ans, la survenue d'un premier événement du paramètre principal composé d'événements CV majeurs 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 ultérieur de supériorité a également été significatif ($p = 0,02$). Alors que les principaux résultats de cette étude étaient semblables à ceux concernant le liraglutide dans l'étude LEADER (6), étant donné que l'hypothèse de supériorité du bienfait CV n'était pas prédéterminée, les données probantes concernant le bienfait CV du sémaglutide par voie sous-cutanée ont été estimées de niveau inférieur à celles concernant le liraglutide.

Le sémaglutide administré par voie orale, le premier agoniste des récepteurs du GLP-1 disponible pour cette voie d'administration, a été évalué dans l'étude de phase IIIa PIONEER 6 (Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes) (8). Cette étude comparait le sémaglutide administré par voie orale une fois par jour à un placebo chez les participants à haut risque CV, c'est-à-dire âgés de 50 ans ou plus et ayant une MCV ou une néphropathie chronique établie, ou âgés de 60 ans ou plus et ayant des facteurs de risque CV uniquement. L'étude PIONEER 6 comptait 3 183 participants ayant un âge moyen de 66,7 ans, un taux moyen d'HbA1c de 8,2 % et un diabète d'une durée moyenne de 14,9 ans. La plupart des participants (84,7 %) avaient une MCV ou une néphropathie chronique établie au début de l'étude. Après une période de suivi relativement courte de 15,9 mois, le paramètre principal composé d'événements CV majeurs était similaire dans les deux groupes : 3,8 % dans le groupe sous sémaglutide et 4,8 % dans le groupe placebo (RR = 0,79; IC à 95 % : 0,57 à 1,11), ce qui indique l'innocuité CV, mais ne démontre pas la supériorité, l'étude n'étant pas conçue pour évaluer cette hypothèse. Le taux de décès d'origine CV était inférieur avec le sémaglutide : 1,4 % par rapport à 2,8 % avec le placebo (RR = 0,51; IC à 95 % : 0,31 à 0,84). Ce résultat notable doit être interprété avec prudence du fait du nombre réduit d'événements et de la courte durée du suivi. En outre, du fait de la hiérarchisation des tests statistiques, ce résultat ne doit être considéré que comme exploratoire. Sur la base de ces résultats, le bienfait du sémaglutide s'agissant de la réduction des événements CV majeurs du paramètre composé n'est pas démontré.

Enfin, les événements CV associés à l'albiglutide ont été évalués dans l'étude Harmony Outcomes (9). L'albiglutide a été comparé à un placebo chez 9 463 patients ayant un diabète de type 2 et une MCV établie, et des événements CV majeurs sont survenus chez 7 % des patients recevant de l'albiglutide et chez 9 % des patients recevant le placebo (RR = 0,78; IC à 95 % : 0,68 à 0,90) après un suivi médian de 1,6 an, ce qui répondait au critère de non-infériorité et de supériorité de l'albiglutide. L'albiglutide n'est plus commercialisé et n'est donc pas inclus en tant que traitement potentiel dans cette mise à jour.

Prévention CV primaire chez les personnes ayant des facteurs de risque CV : À la différence de la plupart des études sur les événements CV, qui incluaient principalement des participants ayant des antécédents de maladie CV, la majorité des participants de l'étude REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes) (10) avaient des facteurs de risque CV uniquement. Cette étude comptait 9 901 participants atteints de diabète de type 2 âgés de 50 ans ou plus et ayant subi un événement CV précédemment, ou âgés de 60 ans et plus et ayant au moins deux facteurs de risque CV (hypertension, tabagisme, obésité abdominale

ou dyslipidémie); ils ont été randomisés pour recevoir du dulaglutide par voie sous-cutanée (un agoniste des récepteurs du GLP-1) à raison de 1,5 mg par semaine ou un placebo. L'âge moyen des participants était de 66,2 ans, la durée médiane du diabète était de 9,5 ans, le taux médian d'HbA1c était de 7,2 % avec 25 % de sujets ayant un taux d'HbA1c au début de l'étude inférieur à 6,6 %, et 68,5 % des participants n'avaient pas de MCV au début de l'étude. Après un suivi médian de 5,4 ans, une incidence plus faible des événements CV majeurs a été constatée avec le dulaglutide par rapport au placebo (12,0 % contre 13,4 %; RR = 0,88, IC à 95 % : 0,79 à 0,99; p = 0,026). Le risque relatif était similaire chez les participants ayant ou non une maladie CV préexistante. La mortalité toutes causes confondues ou CV ne présentait pas de différence entre les groupes. Étant donné que la majorité des participants à cette étude avaient des facteurs de risque CV plutôt qu'une MCV préexistante, et que de nombreux participants avaient un taux d'HbA1c pouvant être considéré comme correspondant au taux cible, cette étude fournit des données probantes sur la prévention des événements CV majeurs avec le dulaglutide chez les personnes atteintes de diabète de type 2 n'ayant pas de maladie cardiovasculaire athérosclérotique établie et chez les personnes ayant un taux d'HbA1c pouvant correspondre au taux cible.

En résumé, il existe des données probantes substantielles à l'appui du fait que les agonistes des récepteurs du GLP-1 (à l'exception du lixisénatide) sont associés à une réduction significative du risque d'événement CV majeur chez les patients ayant un diabète de type 2 et une MCV établie (11) (voir également le Tableau 2). Les données probantes les plus fiables à l'appui du bienfait CV issues d'études cliniques distinctes concernent le liraglutide, le dulaglutide et le sémaglutide. Alors que l'innocuité CV est confirmée pour tous les agonistes des récepteurs du GLP-1, il n'y a pas de donnée probante à l'appui du bienfait CV pour le lixisénatide. Les bienfaits CV de l'exénatide à libération prolongée et du sémaglutide par voie orale ne sont pas démontrés. D'après ces résultats, nos recommandations ont été mises à jour afin d'inclure le dulaglutide et le sémaglutide par voie sous-cutanée en tant qu'options thérapeutiques pour les patients ayant une maladie cardiovasculaire athérosclérotique. Nous disposons également à présent de données probantes suggérant que les agonistes des récepteurs du GLP-1, en particulier le dulaglutide, peuvent réduire le risque d'événement CV majeur chez les personnes n'ayant pas de MCV établie. Ces données probantes ont conduit à formuler une recommandation selon laquelle un agoniste des récepteurs du GLP-1 ayant un bienfait démontré sur les événements CV peut être envisagé chez les patients âgés de 60 ans ou plus ayant au moins deux facteurs de risque CV, les données probantes du niveau le plus élevé étant celles concernant le dulaglutide, suivies par le liraglutide et le sémaglutide par voie sous-cutanée.

Inhibiteurs du SGLT-2

Prévention CV secondaire chez les personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique : En 2018, l'empagliflozine et la canagliflozine ont été incluses en tant qu'options thérapeutiques pour les patients ayant une MCV établie d'après des études démontrant un bienfait CV; les données concernant la dapagliflozine n'étaient pas encore disponibles. L'étude EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial) comptait 7 020 participants atteints de diabète de type 2 et de MCV clinique, randomisés pour recevoir l'empagliflozine ou un placebo. Après un suivi médian de 3,1 ans, les sujets traités avec l'empagliflozine ont eu nettement moins d'événements CV que les participants ayant reçu un placebo (10,5 % contre 12,1 %, RR = 0,86, IC à 95 % : 0,74 à 0,99). L'empagliflozine était également associée à une réduction importante de la mortalité CV (RR = 0,62, IC à 95 % : 0,49 à 0,77) et des hospitalisations en raison d'IC (RR = 0,65, IC à 95 % : 0,50 à 0,85), mais pas à des réductions des IM ou des AVC non fatals (12,13). En tant que composante prédéterminée du paramètre microvasculaire composé secondaire, la progression de la néphropathie était également inférieure chez les patients recevant l'empagliflozine par rapport à ceux recevant le placebo (12,7 % contre 18,8 %, RR = 0,61, IC à 95 % : 0,53 à 0,70) (14). Le programme CANVAS (CANagliflozin CardioVascular Assessment Study) a permis d'évaluer les effets CV de la canagliflozine; il intégrait les résultats de deux études contrôlées par placebo (CANVAS et CANVAS-R) (15). Ces études réunissaient 10 142 participants (4 330 pour CANVAS et 5 812 pour CANVAS-R) atteints de diabète de type 2 âgés d'au moins 30 ans et ayant une MCV symptomatique (maladie cardiovasculaire 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 (34 % des sujets). Sur une période de suivi médiane de 2,4 ans, le nombre de personnes présentant un événement CV majeur 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). Il n'y avait aucune différence statistique dans les composantes individuelles du paramètre composé. On a observé une réduction des hospitalisations en raison d'IC et de plusieurs événements rénaux indésirables d'une ampleur semblable à celles observées dans le cadre de l'étude EMPA-REG; toutefois, ces événements ont été considérés comme des résultats exploratoires compte tenu des règles préétablies de hiérarchisation des tests statistiques. Alors que le tiers des participants ne présentaient pas de MCV, une importante baisse du paramètre principal n'a été constatée que chez ceux qui avaient une MCV. Dans l'étude CANVAS, la canagliflozine a été

associée à un risque plus élevé d'amputation d'un membre inférieur par rapport au placebo. La canagliflozine n'a pas été associée à un risque accru d'amputation lors de l'étude CREDENCE menée plus récemment (16).

Prévention CV primaire chez les personnes ayant des facteurs de risque CV : Étant donné que tous les participants de l'étude EMPA-REG et la majorité des participants de l'étude CANVAS avaient une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, les effets des inhibiteurs du SGLT-2 sur les événements CV majeurs chez les personnes atteintes de diabète de type 2 n'ayant pas de MCV préexistante restaient obscurs. L'étude DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes) était la première étude sur les événements CV concernant les inhibiteurs du SGLT-2 qui comptait une majorité de patients ayant des facteurs de risque CV uniquement (59 % des sujets) (17) (voir également le Tableau 2). Les patients atteints de diabète de type 2 âgés de 40 ans ou plus ayant une MCV établie, ou bien âgés de 55 ans ou plus pour les hommes ou 60 ans ou plus pour les femmes et ayant au moins un facteur de risque CV (hypertension, dyslipidémie, tabagisme) étaient admissibles. Cette étude comptant 17 160 participants devait initialement porter sur l'innocuité de la dapagliflozine relative aux événements CV majeurs. Le protocole a ensuite été modifié pour inclure deux paramètres principaux d'évaluation de l'efficacité : 1) les événements CV majeurs et 2) la mortalité CV ou les hospitalisations en raison d'IC. Les participants avaient un âge moyen de 64 ans, un taux moyen d'HbA1c de 8,3 %, une durée médiane du diabète de 11 ans, et 41 % des sujets avaient une maladie cardiovasculaire athérosclérotique établie. Seuls 10 % des participants avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque (IC) au début de l'étude. Après une période de suivi médiane de 4,2 ans, la dapagliflozine répondait au critère prédéterminé de non-infériorité par rapport au placebo pour les événements CV majeurs, mais ne répondait pas au critère de supériorité (8,8 % contre 9,4 %, RR = 0,93, IC à 95 % : 0,84 à 1,03). La dapagliflozine a été associée à une incidence plus faible de l'autre paramètre principal d'évaluation de l'efficacité que constituaient la mortalité CV et les hospitalisations en raison d'IC (4,9 % contre 5,8 %, RR = 0,83, IC à 95 % : 0,73 à 0,95; p = 0,005), qui était attribuable à la réduction des hospitalisations en raison d'IC. La dapagliflozine a également été associée à une réduction importante concernant le paramètre secondaire de risque de progression des maladies rénales (4,3 % contre 5,6 %, RR = 0,76, IC à 95 % : 0,67 à 0,87). Bien que les cas soient rares, la dapagliflozine a été associée à un taux supérieur d'acidocétose diabétique (0,3 % contre 0,1 %; RR = 8,36; IC à 95 % : 4,19 à 16,68; p < 0,001). Cette étude incluant plus de 10 000 participants ayant des facteurs de risque CV uniquement n'a pas fait apparaître de bienfait en matière de réduction

des événements CV majeurs, mais a élargi les données probantes à l'appui du bienfait des inhibiteurs du SGLT-2 en matière de réduction des hospitalisations en raison d'IC et de la progression des maladies rénales dans ce groupe présentant un niveau de risque inférieur.

Une méta-analyse des études susmentionnées sur les événements CV concernant les inhibiteurs du SGLT-2 fournit d'autres données probantes à l'appui de l'efficacité des inhibiteurs du SGLT-2 sur les événements CV et rénaux dans certains sous-groupes en fonction du risque CV (18). Cette méta-analyse intégrait les données de 34 322 participants, dont 20 650 (60,2 %) avaient une maladie cardiovasculaire athérosclérotique et 13 672 (39,8 %) avaient plusieurs facteurs de risque CV uniquement; 3 891 (11,3 %) participants avaient des antécédents d'IC au début de l'étude. Premièrement, il a été constaté que les inhibiteurs du SGLT-2 réduisaient le risque d'événements CV majeurs de 11 % (RR = 0,89, IC à 95 % : 0,83 à 0,96; p = 0,0014). Cependant, cet effet bénéfique était restreint exclusivement aux participants ayant une maladie cardiovasculaire athérosclérotique (RR = 0,86, IC à 95 % : 0,80 à 0,93) et aucune différence n'a été constatée chez les participants ayant plusieurs facteurs de risque CV uniquement (RR = 1,00, IC à 95 % : 0,87 à 1,16). Deuxièmement, il a été constaté que les inhibiteurs du SGLT-2 réduisaient nettement le risque du paramètre composé de mortalité CV ou d'hospitalisations en raison d'IC (RR = 0,77, IC à 95 % : 0,71 à 0,84; p < 0,0001). À la différence des événements CV majeurs, ce bienfait a été constaté pour les participants ayant une maladie cardiovasculaire athérosclérotique (RR = 0,76, IC à 95 % : 0,69 à 0,84) et chez les participants ayant plusieurs facteurs de risque CV (RR = 0,84, IC à 95 % : 0,69 à 1,01). Troisièmement, les inhibiteurs du SGLT-2 ont été associés à une réduction importante de la progression des maladies rénales (paramètre composé de détérioration de la fonction rénale, maladie du rein au stade terminal ou mortalité rénale) (RR = 0,55, IC à 95 % : 0,48 à 0,64; p < 0,0001). De la même façon que pour l'effet sur les hospitalisations en raison d'IC, cet effet a été constaté à la fois chez les personnes ayant une maladie cardiovasculaire athérosclérotique (RR = 0,56, IC à 95 % : 0,47 à 0,67) et chez les personnes ayant plusieurs facteurs de risque CV (RR = 0,54, IC à 95 % : 0,42 à 0,71). Ces résultats fournissent des données probantes justifiant d'envisager un inhibiteur du SGLT-2 chez les patients ayant plusieurs facteurs de risque CV afin de réduire les hospitalisations en raison d'IC et la progression des néphropathies.

Événements CV chez les personnes ayant des antécédents d'IC : Des études précédentes sur les événements CV ont démontré que les inhibiteurs du SGLT-2 réduisent le risque d'hospitalisation en raison d'IC chez les personnes atteintes de diabète de type 2, ayant ou non une MCV préexistante (18). Il convient de not-

er cependant que seuls 10 % des participants environ avaient des antécédents d'IC au début de l'étude dans ces études précédentes. En outre, à l'exception de l'étude DECLARE-TIMI, pour laquelle le paramètre composé d'hospitalisations en raison d'IC ou mortalité CV était inclus en tant que paramètre principal complémentaire (17), les hospitalisations en raison d'IC étaient considérées comme un paramètre secondaire.

L'étude DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) était la première étude sur un inhibiteur du SGLT-2 à évaluer l'IC en tant que paramètre principal chez des patients ayant une IC (19). Cette étude comptait 4 744 participants présentant une IC de classe II, III ou IV de la NYHA (New York Heart Association) et une fraction d'éjection ≤ 40 %, randomisés pour recevoir la dapagliflozine à raison de 10 mg par jour ou un placebo, en plus des traitements recommandés pour l'IC. Il est à noter que la présence de diabète n'était pas un critère d'inclusion et que la randomisation était stratifiée en fonction du diagnostic de diabète de type 2 au début de l'étude. Seuls 42 % des participants avaient un diagnostic de diabète de type 2 au début de l'étude et 3 % de plus ont reçu ce diagnostic au cours de l'étude; il s'agit ainsi de la première étude sur les événements CV à évaluer un inhibiteur du SGLT-2 dans une population sans diabète. Le paramètre principal était un paramètre composé d'aggravation de l'IC (hospitalisation ou consultation urgente nécessitant un traitement en IV pour l'IC) ou décès d'origine CV. Sur une période médiane de 18,2 mois, des événements du paramètre principal sont survenus chez 16,3 % des sujets du groupe dapagliflozine et 21,1 % des sujets du groupe placebo (RR = 0,74, IC à 95 % : 0,65 à 0,85; $p < 0,001$). La dapagliflozine a été associée à un risque inférieur d'aggravation de l'IC (RR = 0,70, IC à 95 % : 0,59 à 0,83), de décès d'origine CV (RR = 0,82, IC à 95 % : 0,69 à 0,98) et de mortalité toutes causes confondues (RR = 0,83, IC à 95 % : 0,71 à 0,97). L'effet sur le paramètre principal était semblable entre les sous-groupes de personnes prédéterminés ayant ou non un diabète de type 2 au début de l'étude. Ces résultats fournissent des données probantes justifiant de recommander un inhibiteur du SGLT-2 chez les patients ayant une IC afin de réduire le risque d'hospitalisation en raison d'une IC ou de décès d'origine CV, les données probantes du niveau le plus élevé étant celles issues de cette étude concernant la dapagliflozine, suivies par les données issues d'études précédentes concernant la canagliflozine et l'empagliflozine.

Événements cardiorénaux chez les personnes ayant une néphropathie chronique : Il a été constaté que les inhibiteurs du SGLT-2 réduisaient la progression de la néphropathie en tant que paramètre secondaire chez les patients ayant une MCV ou ayant plusieurs facteurs de risque CV¹⁸. L'étude CREDENCE (Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephrop-

athy Clinical Evaluation) était la première étude à évaluer l'effet d'un inhibiteur du SGLT-2 sur la progression de la maladie rénale en tant que paramètre principal chez des personnes ayant un diabète de type 2 et une néphropathie chronique établie avec une protéinurie importante (16). Les participants étaient des adultes âgés d'au moins 30 ans atteints de diabète de type 2, présentant un DFGe de 30 à < 90 mL/min/1,73 m² et une albuminurie (rapport albuminurie/créatininurie entre 300 et 5 000 mg/g) et recevant une dose stable d'un bloqueur du système rénine-angiotensine; ils étaient randomisés pour recevoir la canagliflozine à raison de 100 mg par jour ou un placebo. Le paramètre principal composé de progression de la maladie rénale comprenait la néphropathie au stade terminal (dialyse, transplantation, ou DFGe se maintenant < 15 mL/min/1,73 m²), le doublement du taux de créatinine sérique et la mortalité rénale ou CV. L'étude a été arrêtée de façon anticipée, à la suite d'une analyse intermédiaire planifiée ayant indiqué que la réduction du risque pour le paramètre principal était démontrée. À ce moment, 4 401 personnes avaient été randomisées, avec une période de suivi médiane de 2,62 ans. L'âge moyen était de 63 ans, le taux d'HbA1c moyen était de 8,3 %, le DFGe moyen était de 56,2 mL/min/1,73 m² avec un rapport albuminurie/créatininurie médian de 927 mg/g. Le risque relatif du paramètre principal était inférieur de 30 % dans le groupe canagliflozine par rapport au groupe placebo, avec des taux d'événements de 43,2 et 61,2 pour 1 000 années-patients respectivement (RR = 0,70; IC à 95 % : 0,59 à 0,82; $p = 0,00001$). Le groupe canagliflozine présentait également un risque inférieur s'agissant du paramètre secondaire d'événements CV majeurs (RR = 0,80; IC à 95 % : 0,67 à 0,95; $p = 0,01$) et d'hospitalisations en raison d'IC (RR = 0,61; IC à 95 % : 0,47 à 0,80; $p < 0,001$). Il n'y avait pas de différences significatives concernant les taux d'amputation ou de fracture, qui avaient été mises en avant en lien avec la canagliflozine lors de l'étude CANVAS. Le taux d'acidocétose diabétique était supérieur avec la canagliflozine, bien qu'étant relativement faible (2,2 contre 0,2 pour 1 000 années-patients). Cette étude fournit des données à l'appui d'une recommandation d'un inhibiteur du SGLT-2 chez les patients ayant une néphropathie chronique et un DFGe > 30 mL/min/1,73 m² afin de réduire le risque de progression de la maladie rénale, les données probantes du niveau le plus élevé étant celles concernant la canagliflozine, suivies par la dapagliflozine et l'empagliflozine.

Il a également été constaté que deux agonistes des récepteurs du GLP-1 réduisent les événements CV majeurs spécifiquement chez les patients ayant un diabète de type 2 et une néphropathie chronique. Dans l'étude LEADER, les bienfaits du liraglutide sur les événements CV majeurs sont apparus comme plus importants chez les 23 % des patients ayant au moins une néphropathie chronique modérée (DFGe < 60 mL/min/1,73 m²) (RR pour néphropathie = 0,69, IC à 95 % : 0,57 à 0,85 et pas de

néphropathie = 0,94, IC à 95 % : 0,83 à 1,07; $p = 0,01$ pour l'interaction) (6). Dans l'étude SUSTAIN-6, 28 % des participants avaient une néphropathie chronique et les bienfaits du sémaglutide administré par voie sous-cutanée étaient comparables aux effets chez les personnes n'ayant pas de néphropathie chronique (7). Ces agents peuvent donc être envisagés chez les patients ayant une néphropathie chronique pour réduire le risque d'événements CV majeurs.

Inhibiteurs de la DPP-4

Cinq études sur les événements CV concernant des inhibiteurs de la DPP-4 ont été réalisées; deux études sur les événements CV supplémentaires concernant la linagliptine (comparaison à un placebo ou au glimépiride) ont été publiées depuis les lignes directrices de 2018 (voir Tableau 2). Aucun inhibiteur de la DPP-4 n'a montré d'infériorité ou de supériorité par rapport au placebo concernant le risque d'événements CV majeurs (20-23). Cela était également applicable à la linagliptine par comparaison au glimépiride. La saxagliptine a été associée à une incidence supérieure des hospitalisations en raison d'IC (21) qui est encore imparfaitement expliquée et, de ce fait, cet agent n'est pas recommandé chez les personnes ayant des antécédents d'IC, une maladie CV ou plusieurs facteurs de risque CV.

Sommaire des bienfaits et des risques CV des antihyperglycémiantes

Plus récemment, Zhu et coll. ont mené un examen d'ensemble des essais contrôlés randomisés afin de synthétiser les données probantes concernant l'association entre les antihyperglycémiantes et les événements CV (24). Cet examen a confirmé les données probantes précédentes selon lesquelles plusieurs agonistes des récepteurs du GLP-1 et inhibiteurs du SGLT-2 avaient des bienfaits en matière d'événements CV, notamment la réduction du risque d'événements CV majeurs (dulaglutide, liraglutide, sémaglutide, canagliflozine, empagliflozine), de décès (canagliflozine, empagliflozine), d'IM (dulaglutide, exénatide, liraglutide, sémaglutide), d'IC (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine) et d'AVC (dulaglutide). Il convient de souligner que certains médicaments provoquaient également un accroissement du risque d'événements CV, notamment un accroissement du risque d'IC (saxagliptine, rosiglitazone, pioglitazone), d'IM (rosiglitazone) et d'AVC (glimépiride). La pioglitazone a été associée à la fois à des effets néfastes et bénéfiques, notamment un risque accru d'IC mais un risque inférieur d'événements CV majeurs, d'IM et d'AVC. Plusieurs classes thérapeutiques se sont avérées neutres, avec une innocuité CV confirmée, notamment l'insuline, les inhibiteurs de la DPP-4, les méglinitides et les agonistes dopaminergiques. Cet examen confirme les résultats de chacune des études et appuie les recommandations actuelles; il fournit des

données probantes justifiant de recommander de ne pas utiliser les thiazolidinédiones (TZD) et la saxagliptine chez les patients ayant une IC. Bien que la metformine n'ait pas été formellement évaluée dans une étude sur les événements CV, toutes les études chez des patients atteints de diabète de type 2 ont été menées avec l'administration de metformine en tant que traitement de fond.

Il convient également de souligner que toutes les études sur les événements CV liées au diabète de type 2 ont été menées chez des patients ayant un diabète de type 2 établi et prenant déjà un traitement antihyperglycémiant. De ce fait, nous ne disposons pas de données probantes issues d'essais cliniques concernant les bienfaits cardiorénaux des agonistes des récepteurs du GLP-1 et des inhibiteurs du SGLT-2 chez les patients ayant un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué. Cependant, si l'on considère l'ensemble des données probantes à ce jour, il est probable que ces bienfaits puissent être extrapolés aux patients nouvellement diagnostiqués AYANT une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, des antécédents d'IC et/ou une néphropathie chronique. Néanmoins, en l'absence de données issues d'essais cliniques, nous n'avons pas ajouté de recommandation, mais nous avons mentionné cette situation dans le document explicatif d'accompagnement (25).

Comparaison de l'efficacité des antihyperglycémiantes

Pour les patients n'ayant pas de MCV chez lesquels les cibles glycémiques ne sont pas atteintes au moyen de leur traitement antihyperglycémique actuel, les lignes directrices de 2018 recommandaient le recours à des incrétines (inhibiteurs de la DPP-4 ou agonistes des récepteurs du GLP-1) et/ou à des inhibiteurs du SGLT-2 plutôt qu'à des sécrétagogues de l'insuline, à l'insuline et à des TZD pour améliorer la maîtrise glycémique dans les cas où un risque d'hypoglycémie et un gain pondéral inférieurs étaient prioritaires. Cette recommandation se fondait sur des méta-analyses qui synthétisaient des comparaisons directes d'associations incluant de la metformine (26-30). Pour la maîtrise glycémique, ces études démontraient que les associations de metformine avec une sulfonyleurée, une TZD, un inhibiteur du SGLT-2, un inhibiteur de la DPP-4 ou un agoniste des récepteurs du GLP-1 ont des bienfaits globalement comparables en matière de réduction du taux d'HbA1c (26-29,31-33). En théorie, l'insuline n'a pas de limite de dose, et elle aurait le potentiel le plus important de réduction du taux d'HbA1c (bien que les augmentations de dose puissent être limitées par l'hypoglycémie et que des doses plus importantes d'insuline puissent s'avérer coûteuses). En revanche, il a été démontré que certains agents présentent des effets différents sur le risque d'hypoglycémie et la variation du poids. Le risque d'hypoglycémie est inférieur avec les TZD, les inhibiteurs de la DPP-4, les inhibiteurs du SGLT-2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1 par rapport aux sulfonyleurées et à l'insuline (26-29,31,32,34,35). Concernant le poids, les TZD, l'insuline

et les sulfonylurées sont associées au gain pondéral le plus important (1,5 à 5,0 kg), les inhibiteurs de la DPP-4 ont un effet neutre sur le poids, et les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT-2 conduisent à une perte de poids. Les prescripteurs doivent garder à l'esprit le fait que les différences moyennes observées lors d'essais de phase III de courte durée peuvent ne pas prévoir avec exactitude la réponse chez chaque patient. Les réponses à certains médicaments présentent également d'importantes variations d'une personne à l'autre, en particulier en ce qui concerne les fluctuations du poids et du taux d'HbA1c.

D'autres essais à comparaison directe publiés depuis lors confirment ces résultats et fournissent des données probantes d'un niveau plus élevé à l'appui des bienfaits des agonistes des récepteurs du GLP-1 et des inhibiteurs du SGLT-2 en matière de perte de poids (30). Nous disposons également de données probantes attestant une prévention CV primaire pour certains agonistes des récepteurs du GLP-1 et une prévention de l'IC pour les inhibiteurs du SGLT-2 chez les patients ayant plusieurs facteurs de risque CV, comme indiqué ci-dessus. Nous avons de ce fait procédé à deux modifications de la recommandation concernant le choix d'antihyperglycémiant chez les patients n'ayant pas de MCV. Premièrement, un agoniste des récepteurs du GLP-1 et/ou un inhibiteur du SGLT-2 ayant un bienfait CV démontré est recommandé chez les personnes âgées de 60 ans ou plus et présentant au moins deux facteurs de risque CV. Deuxièmement, afin de prendre en compte les effets différents de certains agents sur le risque d'hypoglycémie et la perte de poids, nous avons modifié notre recommandation afin d'envisager séparément les priorités consistant à éviter l'hypoglycémie et la prise de poids. Pour les patients nécessitant une optimisation du traitement antihyperglycémiant et chez lesquels la réduction du risque d'hypoglycémie est prioritaire, une incrétine (inhibiteur de la DPP-4 ou agoniste des récepteurs du GLP-1), un inhibiteur du SGLT-2 et/ou la pioglitazone doivent être envisagés en tant que traitement d'appoint avant un sécrétagogue de l'insuline (sulfonylurée ou méglinide) ou l'insuline du fait du risque inférieur d'hypoglycémie. Pour les patients chez lesquels la perte de poids est prioritaire, un agoniste des récepteurs du GLP-1 et/ou un inhibiteur du SGLT-2 doivent être considérés comme les premières options pour un traitement d'appoint, étant donné qu'ils sont associés à une perte de poids nettement plus importante par rapport à d'autres antihyperglycémians.

Résumé

La publication rapide de données probantes issues des essais menés sur les antihyperglycémians au cours des quelques dernières années a conduit à une évolution importante des décisions de traitement, qui se fondaient uniquement sur les effets en matière de glycémie, et incluent désormais les bienfaits potentiels sur d'autres paramètres pertinents sur le plan clinique. En

se fondant sur un examen minutieux de ces données probantes, les recommandations mises à jour fournissent des orientations de traitement plus précises pour les cliniciens et les personnes atteintes de diabète de type 2. Nous disposons à présent de données probantes complémentaires permettant de recommander certains agents plutôt que d'autres chez les patients ayant une MCV, des antécédents d'IC, une néphropathie chronique, et chez les patients âgés de 60 ans ou plus présentant plusieurs facteurs de risque CV. Comme toujours, les décisions de traitement doivent être adaptées à chaque patient, en prenant en compte ses besoins et ses préférences, l'accessibilité et le coût des médicaments, ainsi que le degré de la réduction requise de la glycémie.

RECOMMANDATIONS

Traitement des personnes ayant un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué (voir Figure 1)

- 1) Les interventions axées sur l'adoption de comportements sains doivent commencer au moment du diagnostic de diabète de type 2 [catégorie B, niveau 2 (36)], puis être renforcées et maintenues à long terme. La metformine peut être débutée au moment du diagnostic, en association 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 1A (37)]. La metformine doit généralement être choisie avant d'autres agents en raison de son faible risque d'hypoglycémie et de prise de poids [catégorie A, niveau 1A (26)] et de la vaste expérience d'utilisation dont on dispose avec ce médicament [catégorie D, consensus].
- 3) Si le taux d'HbA1c excède le taux cible d'au moins 1,5 %, 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 2 (38-40) pour les inhibiteurs du SGLT-2 (41); pour les inhibiteurs de la DPP-4 (42,43)].
- 4) Les personnes qui présentent une décompensation métabolique (p. ex., hyperglycémie marquée, cétose ou perte de poids involontaire) doivent recevoir de l'insuline, avec ou sans metformine, jusqu'à l'atteinte de la maîtrise glycémique OU l'établissement du type de diabète [catégorie D, consensus].

Réévaluation et surveillance

- 5) La maîtrise glycémique ainsi que l'état des fonctions cardiovasculaire et rénale doivent faire l'objet d'un examen régulier (au moins une fois par an). Les interventions axées sur l'adoption de comportements sains doivent être renforcées et appuyées. L'efficacité, les effets secondaires et l'observance des traitements antihyperglycémiant en cours doivent être évalués [catégorie D, consensus].
- 6) Des ajustements posologiques, le remplacement ou l'ajout d'antihyperglycémiant doivent être effectués afin de maintenir le taux d'HbA1c ou d'atteindre le taux cible dans un délai de trois à six mois [catégorie D, consensus].
- 7) Si les cibles glycémiques ne sont pas atteintes avec les antihyperglycémiant existants ou si l'état clinique de la personne change, des médicaments appartenant à d'autres classes thérapeutiques doivent être utilisés (par ajout ou remplacement) afin de réduire les événements cardiorénaux et/ou d'améliorer la maîtrise de la glycémie; ou les cibles glycémiques doivent être réévaluées [catégorie D, consensus].
- 8) Chez les adultes diabétiques de type 2 qui souffrent de décompensation métabolique (p. ex., hyperglycémie marquée ou symptomatique, cétose ou perte de poids involontaire), l'insuline doit être utilisée (voir n° 12 à 16 ci-dessous) [catégorie D, consensus].

Évolution ou adaptation du traitement chez les personnes atteintes de diabète de type 2

- 9) Chez les adultes atteints de diabète de type 2 **AYANT une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, de l'IC et/ou une néphropathie chronique, le traitement doit inclure des médicaments appartenant aux classes thérapeutiques suivantes ayant des bienfaits CV ou rénaux démontrés** (voir Figures 2A, 2B et Tableau 2).
 - a) Chez les adultes ayant un **diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire athérosclérotique**, un agoniste des récepteurs du GLP-1 ou un inhibiteur du SGLT-2 ayant un bienfait CV ou rénal doit être utilisé pour réduire les risques suivants :
 - i) Événements CV majeurs [catégorie A, niveau 1A (6,10) pour le liraglutide et le dulaglutide; catégorie B, niveau 2 pour le sémaglutide par voie sous-cutanée (7); catégorie A, niveau 1A (12) pour l'empagliflozine;

catégorie B, niveau 2 (15) pour la canagliflozine].

- ii) Hospitalisations en raison d'IC [catégorie B, niveau 2 (12,15,17) pour l'empagliflozine, la canagliflozine et la dapagliflozine].
 - iii) Progression d'une néphropathie [catégorie B, niveau 2 (44,15,17) pour l'empagliflozine, la canagliflozine et la dapagliflozine].
- b) Chez les adultes ayant un diabète de type 2 et **des antécédents d'IC** (fraction d'éjection réduite $\leq 40\%$) :
 - i) Un inhibiteur du SGLT-2 doit être utilisé pour réduire le risque d'hospitalisation en raison d'IC ou de décès d'origine CV, si le DFGe est $> 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ [catégorie A, niveau 1A (19) pour la dapagliflozine; catégorie A, niveau 1 (18) pour l'empagliflozine et la canagliflozine].
 - ii) Les TZD et la saxagliptine doivent être évitées en raison du risque supérieur d'IC [catégorie A, niveau 1A (21,45,46)].
 - c) Chez les adultes ayant un diabète de type 2, une **néphropathie chronique et un DFGe $> 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$** :
 - i) Un inhibiteur du SGLT-2 doit être utilisé pour réduire les risques suivants :
 - (1) Progression de la néphropathie [catégorie A, niveau 1A (16) pour la canagliflozine; catégorie A, niveau 1 (18) pour l'empagliflozine et la dapagliflozine].
 - (2) Hospitalisations en raison d'IC [catégorie A, niveau 1 (18) pour la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine].
 - (3) Événements CV majeurs [catégorie B, niveau 2 pour la canagliflozine (16); catégorie C, niveau 3 (12) pour l'empagliflozine].
 - ii) Un agoniste des récepteurs du GLP-1 peut être envisagé pour réduire le risque d'événements CV majeurs [catégorie B, niveau 2 (6,7) pour le liraglutide et le sémaglutide].
- 10) Chez les adultes atteints de diabète de type 2 nécessitant une évolution ou une adaptation du traitement afin d'améliorer la maî-

trise de la glycémie, le choix d'un antihyperglycémiant doit être adapté à chaque patient en fonction des priorités cliniques (voir Figure 2A et Tableau 1 pour les considérations thérapeutiques et les précautions d'emploi) [catégorie B, niveau 2 (26)].

a) Chez les adultes atteints de diabète de type 2 **âgés de 60 ans ou plus et présentant au moins deux facteurs de risque CV (voir Tableau 3)**, il faut envisager d'inclure des agents des classes thérapeutiques suivantes aux fins de prise en charge de la glycémie :

i) Un agoniste des récepteurs du GLP-1 ayant un bienfait démontré sur les événements CV afin de réduire le risque d'événements CV majeurs [catégorie A, niveau 1A (10) pour le dulaglutide; catégorie B, niveau 2 (6) pour le liraglutide et catégorie C, niveau 2 (7) pour le sémaglutide par voie sous-cutanée]; OU

ii) Un inhibiteur du SGLT-2 ayant un bienfait démontré sur les événements cardiorénaux si le DGF_e est > 30 mL/min/1,73 m² pour réduire les risques suivants :

(1) Hospitalisations en raison d'IC [catégorie B, niveau 2 (15,17) pour la dapagliflozine et la canagliflozine].

(2) Progression d'une néphropathie [catégorie C, niveau 3 (15,17) pour la canagliflozine et la dapagliflozine].

b) Si la réduction du risque d'hypoglycémie est prioritaire : des incrétines (inhibiteurs de la DPP-4 ou agonistes des récepteurs du GLP-1), des inhibiteurs du SGLT-2, l'acarbose et/ou la pioglitazone doivent être envisagés en tant que traitement d'appoint pour améliorer la maîtrise glycémique car ils présentent un risque d'hypoglycémie inférieur par rapport à d'autres agents [catégorie A, niveau 1A (26,28,29,47,48,49,74)] (Voir Tableau 1).

c) Si la perte de poids est prioritaire : un agoniste des récepteurs du GLP-1 et/ou un inhibiteur du SGLT-2 doivent être envisagés en tant que traitement d'appoint pour améliorer la maîtrise glycémique car ils sont associés à une perte de poids supérieure par rapport à

d'autres agents [catégorie A, niveau 1A (26,28,29,30,47,48,49)] (Voir Tableau 1).

Instauration d'un traitement par l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 2

11) Chez les personnes qui n'atteignent pas les cibles glycémiques avec leurs antihyperglycémiants non insuliniques actuels, l'ajout d'insuline basale doit être envisagé avant l'insuline prémélangée ou en bolus seulement, si la réduction du risque d'hypoglycémie et/ou de la prise de poids est prioritaire [catégorie B, niveau 2 (50)].

12) 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/mL, insuline glargine à 300 unités/mL, 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 (51-56)].

b) L'insuline dégludec ou l'insuline glargine à 300 unités (57) peut être préférée à l'insuline glargine à 100 unités pour réduire l'hypoglycémie globale et nocturne [catégorie B, niveau 2 pour les personnes ayant au moins un facteur de risque d'hypoglycémie (58,59); catégorie C, niveau 3 pour les autres personnes n'ayant pas de facteurs de risque d'hypoglycémie (56)] et l'hypoglycémie grave chez les patients présentant un risque CV élevé [catégorie C, niveau 3 (60)].

Évolution ou adaptation du traitement chez les personnes atteintes de diabète de type 2 traitées avec de l'insuline

13) Chez les adultes atteints de diabète de type 2 qui prennent de l'insuline, les doses doivent être ajustées, ou bien des antihyperglycémiants 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 (61,62)] avant d'introduire de l'insuline en bolus ou d'intensifier l'insulinothérapie pour assurer une amélioration de la maîtrise de la glycémie avec des bienfaits potentiels de perte de poids et de réduction du risque d'hypoglycémie, par rapport à des injections d'insuline en bolus

simple ou multiples [catégorie A, niveau 1A (63-71)].

- b) La prise d'un inhibiteur du SGLT-2 doit être envisagée comme traitement d'appoint visant l'amélioration de la maîtrise glycémique avec des bienfaits potentiels de perte de poids et de diminution du risque d'hypoglycémie, comparativement à l'ajout d'insuline [catégorie A, niveau 1A (72-74)].
 - c) La prise d'un inhibiteur de la DPP-4 peut être envisagée comme traitement d'appoint visant à améliorer la maîtrise glycémique avec des bienfaits potentiels de réduction de la prise de poids et du risque d'hypoglycémie, par rapport à l'ajout d'insuline [catégorie B, niveau 2 (72,75-77)].
- 14) Lorsque l'insuline en bolus est ajoutée à des antihyperglycémiants, des analogues de l'insuline à action rapide peuvent être utilisés à la place de l'insuline à courte durée d'action (régulière) pour obtenir une amélioration supérieure de la maîtrise glycémique [catégorie B, niveau 2 (78,79) pour l'insuline asparte].
- 15) L'insuline en bolus peut être introduite selon une approche graduelle (en commençant par une injection lors d'un repas, suivie d'injections supplémentaires au moment des repas, au besoin) afin d'obtenir une réduction semblable du taux d'HbA1c, mais avec un risque d'hypoglycémie inférieur comparativement à l'instauration d'injections en bolus à chaque repas [catégorie B, niveau 2 (80)].

Considérations en matière d'innocuité concernant le traitement pharmacologique du diabète de type 2

- 16) Toutes les personnes atteintes de diabète de type 2 qui reçoivent ou amorcent un traitement avec de l'insuline ou des sécrétagogues de l'insuline doivent recevoir des conseils sur la prévention, la détection et le traitement de l'hypoglycémie [catégorie D, consensus].
- 17) Il peut s'avérer nécessaire d'adapter temporairement le traitement pharmacologique lors de maladies aiguës ou au moment de certains examens :
- a) La metformine et les inhibiteurs du SGLT-2 doivent être temporairement arrêtés pendant les maladies aiguës qui sont associées à un risque de déshydratation ou lors d'interventions associées

à un risque élevé d'insuffisance rénale aiguë [catégorie D, consensus] (voir Annexe 8, Liste de médicaments pendant les journées de maladie, LDPC 2018).

- b) Les doses d'insuline et des sécrétagogues de l'insuline doivent être réduites ou leur prise doit être suspendue, afin de réduire le risque d'hypoglycémie en cas de diminution de l'alimentation [catégorie D, consensus] (voir Annexe 8, Liste de médicaments pendant les journées de maladie, LDPC 2018).
- 18) 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 grave pour réduire le risque d'acidocétose [catégorie D, consensus]. Il convient de porter une attention particulière à ce risque chez les personnes suivant un régime alimentaire pauvre en glucides (81) ou ayant une carence soupçonnée en insuline [catégorie D, consensus].

Déclarations de conflits d'intérêts des auteurs

Le Dr Senior déclare n'avoir pas reçu d'honoraires personnels de conférence, de consultation ou pour des essais cliniques pour des partenaires industriels depuis 2018, mais il est chercheur principal à l'échelon local pour des essais cliniques commandités par Novo Nordisk menés à l'Université de l'Alberta, et il se conforme aux politiques institutionnelles régissant les interactions avec l'industrie. Il déclare avoir reçu un soutien à la recherche de l'American Diabetes Association, de la Fondation de la recherche sur le diabète juvénile, des National Institutes of Health, ainsi qu'un appui salarial dans le cadre de l'Academic Medicine and Health Services Program (AMHSP) de l'Alberta. Il est également membre du conseil d'administration de Diabète Canada. La Dre Lipscombe déclare avoir reçu un appui salarial dans le cadre d'une bourse de Diabète Canada accordée aux recherches consacrées au diabète. La Dre MacCallum déclare avoir reçu des honoraires personnels de la part de Janssen et de Novo Nordisk, ainsi que des subventions de la part d'Eli Lilly et de Merck, et son conjoint est un employé de Johnson and Johnson. Elle se conforme aux politiques de l'Université de Toronto régissant les interactions avec l'industrie. Les autres auteurs n'ont rien à déclarer.

Références

1. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada. « Lignes directrices de pratique clinique 2018 de Diabète Canada pour la prévention et le traitement du diabète au Canada », *Can J Diabetes*, 2018, vol. 42, suppl. 1, p. S1–S25.
2. Houlden RL. « Lignes directrices de pratique clinique 2018 de Diabète Canada pour la prévention et le traitement du diabète au Canada : Introduction », *Can J Diabetes*, 2018, vol. 42, suppl. 1, p. S1–S5.
3. Sherifali D, Rabi D, Houlden RL. « Lignes directrices de pratique clinique 2018 de Diabète Canada pour la prévention et le traitement du diabète au Canada : Méthodes », *Can J Diabetes*, 2018, vol. 42, suppl. 1, p. S6–S9.
4. Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, et coll. « Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome », *N Engl J Med*, 2015, vol. 373, p. 2247–2257.
5. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et coll.; EXSCEL Study Group. « Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes », *N Engl J Med*, 2017, vol. 377, p. 1228–1239.
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et coll. « Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes », *N Engl J Med*, 2016, vol. 375, p. 311–322.
7. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et coll. « Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes », *N Engl J Med*, 2016, vol. 375, p. 1834–1844.
8. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et coll.; chercheurs de l'étude PIONEER 6. « Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes », *N Engl J Med*, 2019, vol. 381, p. 841–851.
9. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et coll.; comités et chercheurs de l'étude Harmony Outcomes. « Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): A double-blind, randomised placebo-controlled trial », *Lancet*, 2018, vol. 392, p. 1519–1529.
10. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et coll.; chercheurs de l'étude REWIND. « Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial », *Lancet*, 2019, vol. 394, p. 121–130.
11. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et coll. « Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials », *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, vol. 7, p. 776–785.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et coll. « Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes », *N Engl J Med*, 2015, vol. 373, p. 2117–2128.
13. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et coll. « Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: Results of the EMPA-REG OUTCOME trial », *Eur Heart J*, 2016, vol. 37, p. 1526–1534.
14. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et coll.; chercheurs de l'étude EMPA-REG OUTCOME. « Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes », *N Engl J Med*, 2016, vol. 375, p. 323–334.
15. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et coll. « Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes », *N Engl J Med*, 2017, vol. 377, p. 644–657.
16. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et coll.; chercheurs de l'étude CREDENCE. « Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy », *N Engl J Med*, 2019, vol. 380 (24), p. 2295–2306.
17. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et coll.; chercheurs de l'étude DECLARE-TIMI 58. « Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes », *N Engl J Med*, 2019, vol. 380, p. 347–357.
18. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et coll. « SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*, 2019, vol. 393, p. 31–39.
19. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et coll.; comités et chercheurs de l'étude DAPA-HF. « Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction », *N Engl J Med*, 2019, vol. 381, p. 1995–2008.
20. White WB, Cannon CP, Heller SR, et coll. « Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes », *N Engl J Med*, 2013, vol. 369, p. 1327–1335.
21. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et coll. « Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus », *N Engl J Med*, 2013, vol. 369, p. 1317–1326.
22. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et coll.; chercheurs de l'étude CAROLINA. « Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: The CAROLINA randomized clinical trial », *JAMA*, 2019, vol. 322, p. 1155–1166.
23. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et coll.; chercheurs de l'étude CARMELINA. « Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial », *JAMA*, 2019, vol. 321, p. 69–79.
24. Zhu J, Yu X, Zheng Y, et coll. « Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: An umbrella review and evidence map », *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, vol. 8, p. 192–205.
25. Senior PA, Houlden RL, Kim J, et coll. « Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2 : mise à jour 2020 – Guide d'utilisation », *Can J Diabetes*, 2020, vol. 44, p. 593–596.
26. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et coll. « Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis », *Ann Intern Med*, 2016, vol. 164, p. 740–751.
27. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, et coll. « 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, vol. 10, e0125879.
28. 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, vol. 109, p. 378–388.
29. 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, vol. 39, p. E48–62.
30. Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, et coll. « Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis », *Diabetes Obes Metab*, 2019, vol. 20, p. 2255–2263.

31. Clar C, Gill JA, Court R, et coll. « Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes », *BMJ Open*, 2012, vol. 2, e001007.
32. Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, et coll. « 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, vol. 32, p. 469–476.
33. Zhong X, Lai D, Ye Y, et coll. « 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, vol. 72, p. 655–663.
34. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, et coll. « 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, vol. 30, p. 11–22.
35. Kim SS, Kim IJ, Lee KJ, et coll. « 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, vol. 9, p. 412–422.
36. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, et coll. « Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes », *JAMA*, 2012, vol. 308, p. 2489–2496.
37. 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, vol. 352, p. 837–853.
38. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, et coll. « Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis », *Diabetes Obes Metab*, 2014, vol. 16, p. 410–417.
39. Rosenstock J, Chuck L, Gonzalez-Ortiz M, et coll. « Initial combination therapy with canagliflozin plus metformin versus each component as monotherapy for drug naive type 2 diabetes », *Diabetes Care*, 2016, vol. 39, p. 353–362.
40. Gao W, Dong J, Liu J, et coll. « 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, vol. 16, p. 179–185.
41. Milder TY, Stocker SL, Shaheed CA, et coll. « Combination therapy with an SGLT2 inhibitor as initial treatment for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis », *J Clin Med*, 2019, vol. 8, 45.
42. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et coll. « Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): A 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial », *Lancet*, 2019, vol. 394, p. 1519–1529.
43. Frias JP, Zimmer Z, Lam RLH, et coll. « Double-blind, randomized clinical trial assessing the efficacy and safety of early initiation of sitagliptin during metformin uptitration in the treatment of patients with type 2 diabetes: The CompoSIT-M study », *Diabetes Obes Metab*, 2019, vol. 21, p. 1128–1135.
44. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et coll. « Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes », *N Engl J Med*, 2016, vol. 375, p. 323–334.
45. Wallach JD, Wang K, Zhang AD, et coll. « Updating insights into rosiglitazone and cardiovascular risk through shared data: Individual patient and summary level meta-analyses », *BMJ*, 2020, vol. 368, l7078.
46. Zhu J, Yu X, Zheng Y, et coll. « Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: An umbrella review and evidence map », *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, vol. 8, p. 192–205.
47. Liu SC, Tu YK, Chien MN, et coll. « 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, vol. 14, p. 810–820.
48. Zhou JB, Bai L, Wang Y, et coll. « The benefits and risks of DPP4-inhibitors vs. sulfonylureas for patients with type 2 diabetes: Accumulated evidence from randomised controlled trial », *Int J Clin Pract*, 2016, vol. 70, p. 132–141.
49. McIntosh B, Cameron C, Singh SR, et coll. « 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, vol. 6, p. e62–74.
50. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et coll. « Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes », *N Engl J Med*, 2009, vol. 361, p. 1736–1747.
51. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et coll. « Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long) », *Diabetes Care*, 2012, vol. 35, p. 2464–2471.
52. Singh SR, Ahmad F, Lal A, et coll. « Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: A meta-analysis », *CMAJ*, 2009, vol. 180, p. 385–397.
53. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et coll. « Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev, 2007, vol. 2, CD005613.
54. 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, vol. 81, p. 184–189.
55. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, et coll. « Systematic review and meta-analysis 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, vol. 52, p. 649–662.
56. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et coll. « 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, vol. 15, p. 175–184.
57. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et coll. « More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulin-naive type 2 diabetes: The randomized head-to-head BRIGHT trial », *Diabetes Care*, 2018, vol. 41, p. 2147–2154.
58. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et coll. « Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial », *JAMA*, 2017, vol. 318, p. 45–56.
59. Heller SR, DeVries JH, Wysham C, et coll. « Lower rates of hypoglycaemia in older individuals with type 2 diabetes using insulin degludec versus insulin glargine U100: Results from SWITCH 2 », *Diabetes Obes Metab*, 2019, vol. 21, p.

- 1634–1641.
60. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et coll. « Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017, vol. 377, p. 723–732.
61. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et coll. « Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial », *Ann Intern Med*, 2011, vol. 154, p. 103–112.
62. Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, et coll. « 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, vol. 17, p. 1056–1064.
63. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, et coll. « 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, vol. 16, p. 636–644.
64. Rosenstock J, Guerci B, Hanefeld M, et coll. « 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, vol. 39, p. 1318–1328.
65. Eng C, Kramer CK, Zinman B, et coll. « 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, vol. 384, p. 2228–2234.
66. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et coll. « Insulin and Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist Combination Therapy in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials », *Diabetes Care*, 2017, vol. 40, p. 614–624.
67. Wysham CH, Lin J, Kuritzky L. « Safety and efficacy of a glucagon-like peptide-1 receptor agonist added to basal insulin therapy versus basal insulin with or without a rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes: Results of a meta-analysis », *Postgraduate Medicine*, 2017, vol. 129, p. 436–445.
68. Pozzilli P, Norwood P, Jodar E, et coll. « Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9) », *Diabetes Obes Metab*, 2017, vol. 19, p. 1024–1031.
69. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et coll. « Semaglutide added to basal insulin in type 2 diabetes (SUSTAIN 5): A randomized, controlled trial », *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, vol. 103, p. 2291–2301.
70. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et coll. « Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): A randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial », *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, vol. 5, p. 355–366.
71. Billings LK, Doshi A, Goulet D, et coll. « Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: DUAL VII randomized clinical trial », *Diabetes Care*, 2018, vol. 41, p. 1009–1016.
72. Min SH, Yoon JH, Hahn S, et coll. « 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, vol. 33, e2818.
73. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, et coll. « 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, vol. 37, p. 1815–1823.
74. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, et coll. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: Efficacy and safety over 2 years », *Diabetes Obes Metab*, 2014, vol. 16, p. 124–136.
75. Zinman B, Ahren B, Neubacher D, et coll. « 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, vol. 40, p. 50–57.
76. Kesavadev J, Sadasivan Pillai Pradeep Babu, Shankar A, et coll. « Sitagliptin 100 mg vs glimepiride 1-3 mg as an add-on to insulin and metformin in type 2 diabetes (SWIM) », *Endocrine Connections*, 2017, vol. 6, p. 748–757.
77. Ledesma G, Umpierrez GE, Morley JE, et coll. « Efficacy and safety of linagliptin to improve glucose control in older people with type 2 diabetes on stable insulin therapy: A randomized trial », *Diabetes Obes Metab*, 2019, vol. 21, p. 2465–2473.
78. 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, vol. 11, p. 53–59.
79. Bowering K, Case C, Harvey J, et coll. « Faster aspart versus insulin sspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: The onset 2 trial », *Diabetes Care*, 2017, vol. 40, p. 951–957.
80. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, et coll. « 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, vol. 2, p. 30–37.
81. « Diabetes Canada position statement on low-carbohydrate diets for adults with diabetes: A rapid review », *Can J Diabetes*, 2020, vol. 44, p. 295–299.