

# The Medical Letter®

## On Drugs and Therapeutics

### Edition Française

Vol. 39 N° 4 (ML USA N° 1512)

10 février 2017

#### Médicaments pour traiter le diabète de type 2

L'objectif du traitement médicamenteux du diabète de type 2 est d'obtenir et maintenir un taux presque normal d'hémoglobine glyquée (HbA1c) sans induire d'hypoglycémies; la cible du taux d'HbA1c est généralement fixée à <7%.<sup>1</sup> Il a été démontré qu'un traitement visant cette cible prévenait les complications microvasculaires (rétinopathies, néphropathies et neuropathies), mais on ne sait pas s'il prévient les problèmes macrovasculaires. Une cible d'HbA1c <8% peut être appropriée pour les patients plus âgés et ceux qui ont une maladie cardiovasculaire sous-jacente, des antécédents d'hypoglycémies sévères, de complications et de comorbidités en relation avec le diabète, ou dont la maladie est présente depuis longtemps.<sup>2,3</sup>

#### Recommandations pour le traitement du diabète de type 2

- Pour la plupart des patients, la cible du traitement médicamenteux est un taux d'HbA1c <7%.
- Les médicaments antihyperglycémisants oraux abaissent le taux d'HbA1c de 0,5 à 1,5%.
- La metformine est généralement le médicament de choix pour le traitement initial du diabète de type 2.
- Si la metformine seule ne permet pas d'atteindre la valeur cible de l'HbA1c, un second médicament est généralement ajouté. La plupart des patients avec un diabète de type 2 ont finalement besoin de plusieurs médicaments pour contrôler leur glycémie.
- Les agents de seconde ligne incluent raisonnablement une sulfonylurée, un agoniste des récepteurs du GLP-1, un inhibiteur de la DPP-4 ou un inhibiteur du SGLT2.
- Si des doses maximales de deux médicaments se révèlent insuffisantes, l'ajout d'une insuline peut être approprié pour contrôler la glycémie.
- Quelques experts diabétologues favorisent une utilisation précoce de l'insuline si le taux d'HbA1c reste mal contrôlé par une monothérapie à dose maximale.

**MODIFICATIONS DU STYLE DE VIE** – Le régime, l'activité physique et la perte de poids peuvent améliorer le contrôle glycémique et sont recommandés pour tous les patients, mais la plupart de ceux présentant un diabète de type 2 nécessitent finalement un traitement médicamenteux. Dans une étude randomisée et contrôlée de 10 ans portant sur 5145 patients obèses ou en surpoids avec un diabète de type 2, un programme intensif de modification du style de vie a permis de réduire le poids, d'abaisser le taux d'HbA1c et d'améliorer les facteurs de risque cardiovasculaire, mais il n'a pas diminué l'incidence des événements cardiovasculaires.<sup>4</sup>

**METFORMINE** – La metformine (Glucophage et autres – F, CH, B), un biguanide oral, est le médicament de choix pour le traitement initial du diabète de type 2 chez la plupart des patients.<sup>1,3,5</sup> Son

mécanisme d'action est complexe.<sup>6,7</sup> La metformine diminue la production hépatique de glucose et augmente la sécrétion du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*). Elle pourrait aussi réduire l'absorption intestinale du glucose et (dans une moindre mesure) augmenter l'assimilation périphérique de celui-ci. Une méta-analyse de 177 études comparant la metformine à une sulfonylurée, une thiazolidinedione, un inhibiteur de la DPP-4 ou un inhibiteur de l'alpha-glucosidase a montré que la metformine était plus efficace que tous les autres médicaments pour atteindre les valeurs cibles d'HbA1c.<sup>8</sup> La metformine produit à peu près la même diminution du taux d'HbA1c qu'une sulfonylurée (1-1,5%), mais les réductions induites par la metformine sont plus durables, elle n'induit pas de prise pondérale et provoque rarement des hypoglycémies.

**Bénéfices cardiovasculaires** – La metformine a été associée à une diminution des complications aussi bien microvasculaires que macrovasculaires. Dans un suivi à 10 ans de l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), en comparaison des restrictions alimentaires seules, l'utilisation de la metformine a réduit le risque d'infarctus myocardiques de 33% et celui des décès toutes causes confondues de 27%.<sup>9</sup>

**Atteinte rénale** – La FDA des Etats-Unis a supprimé les restrictions imposées antérieurement à la metformine chez les patients présentant une maladie rénale chronique légère à modérée parce que des études récentes indiquent qu'elle n'augmente pas le risque d'acidose lactique chez ceux-ci.<sup>10</sup> La metformine est maintenant contre-indiquée chez les patients avec un TFGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, et il n'est pas recommandé de commencer un traitement chez les patients avec un TFGe entre 30 et 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.<sup>11</sup>

**SULFONYLURÉES** – Le **glimépiride** (Amarel et autres – F; Amaryl et autres – CH; Amaryl et autres – B), le **glipizide** (Glibenèse et autres – F; Glibenese et autre – B; non commercialisé – CH) et le **glibenclamide** (= glyburide; Daonil/Hemi-Daonil et autres – F, CH; Daonil et autre – B) réduisent le taux d'HbA1c de 1-1,5%. Ils interagissent avec les canaux potassiques sensibles à l'ATP dans la membrane des cellules bêta pour augmenter la sécrétion d'insuline. Dans un suivi à 10 ans de l'étude UKPDS, en comparaison des restrictions alimentaires seules, l'utilisation d'une sulfonylurée ou d'insuline a diminué le risque d'infarctus myocardiques de 15%, les atteintes microvasculaires de 24% et les décès toutes causes confondues de 13%.<sup>9</sup> Les hypoglycémies et la prise de poids sont les éléments principaux en défaveur de l'utilisation des sulfonylurées.

**Sécurité cardiovasculaire** – Une revue de l'étude NHS (*Nurses' Health Study*), qui a suivi 4902 femmes diabétiques sans maladie cardiovasculaire, a montré une association entre la durée de l'utilisation d'une sulfonylurée et une augmentation du risque de maladie coronarienne, mais pas d'AVC.<sup>12</sup> Cependant, une méta-analyse de 47 études randomisées et contrôlées n'a pas montré d'augmentation du risque d'infarctus myocardiques, d'AVC ou des mortalités d'origine cardiovasculaire ou toutes causes confondues lors de l'utilisation des sulfonylurées, et les études à long terme ont montré que les sulfonylurées réduisaient à la fois les complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète.<sup>13</sup>

EDITOR IN CHIEF: Mark Abramowicz, M.D. EXECUTIVE EDITOR: Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School. EDITOR: Jean-Marie Pflomm, Pharm.D. ASSISTANT EDITORS, DRUG INFORMATION: Susan M. Daron, Pharm.D., Corinne E. Zanone, Pharm.D. CONSULTING EDITORS: Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D. CONTRIBUTING EDITORS: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jules Hirsch, M.D., Rockefeller University; David N. Juurlink, BPhM, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Hans Meinertz, M.D., University Hospital, Copenhagen; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; F. Estelle R. Simons, M.D., University of Manitoba; Jordan W. Smoller, M.D., Sc.D., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M.F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weil Medical College of Cornell University. SENIOR ASSOCIATE EDITORS: Donna Goodstein, Amy Faucard. ASSOCIATE EDITOR: Cynthia Macapagal Covey. EDITORIAL FELLOW: Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School. MANAGING EDITOR: Susie Wong. ASSISTANT MANAGING EDITOR: Liz Donohue. PRODUCTION COORDINATOR: Cheryl Brown. EXECUTIVE DIRECTOR OF SALES: Gene Carbona. FULFILLMENT & SYSTEMS MANAGER: Cristine Romatowski. DIRECTOR OF MARKETING COMMUNICATIONS: Joanne F. Valentino. VICE PRESIDENT AND PUBLISHER: Yosef Wissner-Levy. Founded 1959 by Arthur Kallet and Harold Aaron, M.D. Copyright® 2017. The Medical Letter, Inc. (ISSN 0025 – 732X). TRADUCTION ET ADAPTATION DE L'ÉDITION FRANÇAISE: D' Pierre-Alain Plan, Grandson.

## Avantages et effets indésirables des antidiabétiques oraux

Classe (réduction du taux d'HbA1c <sup>1</sup> )	Quelques avantages	Quelques effets indésirables
<b>Biguanides (1-1,5%)</b>		
Metformine	Bon marché; baisse durable du taux d'HbA1c; effet neutre sur le poids ou perte pondérale (2-3 kg); hypoglycémies rares lors de l'utilisation en monothérapie; réduction des événements microvasculaires et macrovasculaires.	Effets gastro-intestinaux (goût métallique, nausées, diarrhées et douleurs abdominales) <sup>2</sup> ; déficits en vitamine B12 <sup>3</sup> ; acidoses lactiques <sup>4</sup> ; baisses de l'hémoglobine et de l'hématocrite (première année de traitement).
<b>Sulfonylurées<sup>5</sup> (1-1,5%)</b>		
Glimépiride, glipizide, glyburide	Bon marché; réduction des complications microvasculaires et macrovasculaires sur le long terme.	Hypoglycémies; prises pondérales; possibles aggravations d'une ischémie myocardique; le glyburide est associé à une incidence plus élevée d'hypoglycémies et de mortalité que le glimépiride ou le glipizide; <sup>6</sup> augmentation du risque de fractures de la hanche ou autres. <sup>7</sup>
<b>Agonistes du récepteur du GLP-1 (1-1,5%)</b>		
Albiglutide, dulaglutide, exénatide, liraglutide, lixisénatide <sup>8</sup>	Perte pondérale (1,5-2,8 kg); pas d'hypoglycémies lors de l'utilisation en monothérapie; l'albiglutide, le dulaglutide et la forme à libération prolongée de l'exénatide (Bydureon – F, CH, B) s'administrent une fois par semaine; diminution des événements cardiovasculaires avec le liraglutide chez les patients à haut risque.	Nausées; <sup>9</sup> vomissements; diarrhées; insuffisances rénales et défaillances rénales aiguës avec nausées et vomissements; <sup>10</sup> possible risque de pancréatites aiguës; des carcinomes des cellules C de la thyroïde ont été rapportés chez les animaux et des hyperplasies des cellules C de la thyroïde ont été rapportées chez l'homme (liraglutide et exénatide à libération prolongée). <sup>11</sup>
<b>Inhibiteurs de la DPP-4 (0,5-1%)</b>		
Alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine	Effet neutre sur le poids; hypoglycémies rares lors de l'utilisation en monothérapie. <sup>12</sup>	Réactions d'hypersensibilité (urticaires, angioedèmes, anaphylaxies, syndromes de Stevens-Johnson et vasculites); possible risque de pancréatites aiguës; insuffisances hépatiques mortelles; augmentation du taux d'hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque dans une étude avec la saxagliptine; possibles douleurs articulaires sévères et invalidantes.

- Lors d'une utilisation en monothérapie.
- Les effets indésirables gastro-intestinaux s'estompent généralement avec le temps et peuvent être évités en commençant le traitement avec une faible dose. L'utilisation des formulations à libération prolongée peut aussi diminuer les effets indésirables gastro-intestinaux.
- Aroda VR, et al. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:1754.
- Se produit rarement. La metformine ne doit pas être administrée pendant les 48 heures suivant un examen d'imagerie avec produit de contraste iodé chez les patients avec un TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou des antécédents de maladie hépatique, d'alcoolisme ou d'insuffisance cardiaque décompensée, ou chez ceux qui ont reçu un produit de contraste intra-artériel; le TFG doit être à nouveau évalué avant de reprendre le traitement.
- Les sulfonylurées de première génération, comme le tolbutamide et le chlorpropamide, ont été associées à un risque augmenté de mortalité cardiovasculaire.
- En raison de ses effets indésirables, de nombreux experts ne recommandent plus l'utilisation du glyburide (Riddle MC. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4867).
- Starup-Linde J, et al. Bone 2016;95:136.
- L'albiglutide et l'exénatide à libération prolongée (Bydureon – F, CH, B) doivent être reconstitués avant emploi.
- L'augmentation progressive de la dose, sur une semaine pour le liraglutide et sur un mois pour l'exénatide, peut aider à diminuer les nausées.
- Chez les patients avec une maladie rénale préexistante ou qui reçoivent d'autres médicaments néphrotoxiques (Filippatos TD, Elisaf MS. World J Diabetes 2013;4:190).
- L'albiglutide, le dulaglutide, le liraglutide et l'exénatide à libération prolongée ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant un carcinome médullaire de la thyroïde ou un syndrome de néoplasies endocriniennes multiples de type 2, ou chez qui il existe des antécédents familiaux pour ces maladies.
- Le risque d'événements hypoglycémiques augmente significativement lorsque ces médicaments sont pris avec une sulfonylurée (Chacra AR, et al. Int J Clin Pract 2009; 63:1395) ou une insuline.

**AGONISTES DES RÉCEPTEUR DU GLP-1** – Les agonistes du GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) potentialisent la sécrétion d'insuline dépendante du glucose, suppriment la sécrétion de glucagon, ralentissent la vidange gastrique et favorisent la satiété. Ils abaissent le taux d'HbA1c de 1-1,5% et ont été associés à une perte de poids.

L'**exénatide** s'injecte en sous-cutané deux fois par jour (Byetta – F, CH, B)<sup>14</sup> ou une fois par semaine (Bydureon – F, CH, B).<sup>15</sup> L'exénatide à libération immédiate peut être utilisé avec de l'insuline basale; l'utilisation de l'exénatide une fois par semaine avec l'insuline basale n'a pas été étudiée.

Le **liraglutide** (Victoza et autre – F, CH, B) s'injecte en sous-cutané une fois par jour et peut être utilisé avec de l'insuline basale. Le liraglutide est aussi disponible en combinaison avec l'insuline dégludec (Xultophy 100/3,6 – F, CH; non commercialisé dans cette association – B). Dans une étude randomisée en double aveugle portant sur 9340 patients avec un diabète de type 2 à haut risque d'événements cardiovasculaires, l'ajout du liraglutide au traitement standard a significativement réduit le critère de jugement composite (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus myocardiques non mortels ou AVC non mortels) en comparaison de l'addition d'un placebo. Cet effet a été observé principalement chez les patients qui avaient déjà présenté un événement cardiovasculaire avant l'inclusion dans l'étude.<sup>16</sup> Le liraglutide est aussi

disponible en combinaison avec l'insuline dégludec (Xultophy 100/3,6 – F, CH; non commercialisé dans cette association – B).

Le **dulaglutide** (Trulicity – F, CH, B) et l'**albiglutide** (Tanzeum – USA; Eperzan – B; non commercialisé – F, CH) s'injectent en sous-cutané une fois par semaine. Le dulaglutide a réduit le taux d'HbA1c de 0,8-1,6% lorsqu'il était ajouté à la metformine seule, à la metformine plus la pioglitazone ou le glimépiride, ou à une insuline prandiale. L'albiglutide a diminué le taux d'HbA1c de 0,6-0,8% lorsqu'il était associé à la metformine seule, à la metformine plus la pioglitazone ou une sulfonylurée, ou à l'insuline glargine basale. Il provoque une moins grande perte pondérale que le dulaglutide et davantage de réactions au point d'injection.<sup>17</sup> Une revue systématique et une méta-analyse de 34 études randomisées et contrôlées ont montré que l'exénatide à libération prolongée et le dulaglutide étaient plus efficaces que l'albiglutide pour diminuer le taux d'HbA1c et le poids corporel, sans augmenter les hypoglycémies.<sup>18</sup>

Le **lixisénatide** (Adlyxin – USA; Lyxumia – B; non commercialisé – F, CH) s'injecte en sous-cutané une fois par jour.<sup>19</sup> Il est aussi disponible en combinaison avec l'insuline glargine (Soliqua – USA; non commercialisé – F, CH, B). Le lixisénatide a réduit le taux d'HbA1c de 0,6-1% lorsqu'il était ajouté à la metformine, à une sulfonylurée, à la pioglitazone ou à une insuline basale (ou une

## Avantages et effets indésirables des antidiabétiques oraux (suite)

Classe (réduction du taux d'HbA1c <sup>1</sup> )	Quelques avantages	Quelques effets indésirables
<b>Inhibiteurs du SGLT2 (0,5-1 %)</b>		
Canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine	Perte pondérale (0,1-4 kg) ; risque d'hypoglycémies comparable au placebo; <sup>13</sup> baisses de la tension artérielle, de la mortalité d'origine cardiovasculaire et du risque de néphropathies avec l'empagliflozine. <sup>14</sup>	Mycoses génitales chez les hommes et les femmes; infections urinaires récurrentes; déshydratation; augmentations de la fréquence et du volume des mictions; hypotensions; acidocétoses; élévations de la créatinine sérique et diminutions du TFG; hyperphosphatémies avec la canagliflozine et la dapagliflozine; hyperkaliémies et hypermagnésémies avec la canagliflozine; fractures; élévations du cholestérol LDL; augmentations de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite; possibles augmentations du risque de cancers de la vessie avec la dapagliflozine.
<b>Méglitinides (0,5-1 %)</b>		
Natéglinide, répaglinide	Courte durée d'action	Hypoglycémies; prise pondérale; augmentation du risque d'hypoglycémies chez les patients avec une insuffisance rénale sévère qui reçoivent le natéglinide.
<b>Thiazolidinediones (1-1,5 %)</b>		
Pioglitazone, rosiglitazone	Baisse durable du taux d'HbA1c; faible risque d'hypoglycémies.	Prise pondérale (2-3 kg sur 6-12 mois); <sup>15</sup> œdèmes périphériques; anémies; augmentations du risque d'insuffisance cardiaque; <sup>16,17</sup> œdèmes maculaires; possibles diminutions de la densité minérale osseuse et augmentations du risque de fractures, en particulier chez les femmes; <sup>18</sup> insuffisances hépatiques; la pioglitazone a été associée à une augmentation du risque de cancers de la vessie. <sup>19</sup>
<b>Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (0,5-1 %)</b>		
Acarbose, miglitol	Pas d'hypoglycémies lors d'une utilisation en monothérapie. <sup>20</sup>	Douleurs abdominales, diarrhées et flatulences; <sup>21</sup> l'acarbose peut provoquer des élévations des transaminases.
<b>Autres (0,5 %)</b>		
Pramlintide	Perte pondérale: réduction des excursions glycémiques postprandiales.	Nausées; vomissements; céphalées; anorexies; hypoglycémies sévères (lors de l'administration avec une insuline).
Colésévélam	Pas d'hypoglycémies; diminutions du cholestérol LDL.	Constipation; nausées; dyspepsies; augmentations de la concentration sérique des triglycérides.
Bromocriptine	Pas d'hypoglycémies; pourrait diminuer le risque d'événements cardiovasculaires.	Nausées, vomissements, fatigue, céphalées et vertiges (plus fréquents pendant la phase d'augmentation progressive de la dose, durée médiane: 14 jours); somnolence; hypotension orthostatique; syncopes, en particulier chez les patients prenant des anti-hypertenseurs; abaissements des taux de prolactine.

13. Cefalu WT, et al. Lancet 2013;382:941.

14. Zinman B, et al. N Engl J Med 2015;373:2117; Wanner C, et al. N Engl J Med 2016;375:323.

15. La prise pondérale peut être plus importante lors d'une utilisation avec une insuline.

16. Contre-indiquées chez les patients avec une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA.

17. Maxwell CB, Jenkins AT. Am J Health Syst Pharm 2011;68:1791.

18. Loke YK, et al. CMAJ 2009;180:32.

19. Communication de la FDA relative à la sécurité d'emploi. Accessible à: [www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm532772.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm532772.htm).

20. Si une hypoglycémie survient, elle doit être traitée avec du glucose oral parce que ces médicaments interfèrent avec la décomposition du sucre.

21. Une augmentation lente de la dose peut minimiser ces effets.

combinaison de ces agents) et il a diminué le poids de 0,2-2,8 kg. Dans une étude randomisée et contrôlée par placebo portant sur 6068 patients avec un diabète de type 2 qui avaient présenté soit un infarctus myocardique soit un angor instable au cours des 6 mois précédents, l'addition de lixisénatide au traitement standard n'a ni augmenté ni diminué le risque d'événements cardiovasculaires majeurs pendant un suivi médian de 25 mois.<sup>20</sup>

**Pancréatites** – Les agonistes des récepteurs du GLP-1 ont été associés à des pancréatites aiguës (voir p. 26).<sup>21</sup>

**INHIBITEURS DE LA DPP-4** – Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 **alogliptine** (Vipidia et autres – CH, B; non commercialisé – F),<sup>22</sup> **linagliptine** (Trajenta et autre – CH, B; non commercialisé – F),<sup>23</sup> **saxagliptine** (Onglyza et autre – F, CH, B)<sup>24</sup> et **sitagliptine** (Januvia et autres – F, CH, B)<sup>25</sup> potentialisent la sécrétion de l'insuline dépendante du glucose et suppriment la sécrétion de glucagon. Ils produisent de petites réductions du taux d'HbA1c (0,5-1 %) lorsqu'ils sont utilisés en monothérapie.

**Sécurité cardiovasculaire** – La **saxagliptine** n'a ni augmenté ni diminué le risque d'événements ischémiques en comparaison du placebo chez 16 492 patients avec un diabète de type 2 présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou à risque d'événements

cardiovasculaires, mais davantage de patients recevant la saxagliptine ont été hospitalisés en raison d'une insuffisance cardiaque (3,5 vs 2,8 %).<sup>26</sup> Chez 5380 patients avec un diabète de type 2 qui avaient récemment présenté un syndrome coronarien aigu, l'**alogliptine** n'a pas augmenté l'incidence des décès d'origine cardiovasculaire, des infarctus myocardiques non mortels ou des AVC non mortels en comparaison du placebo.<sup>27</sup> On a observé une tendance non significative vers plus d'hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque chez les patients traités avec l'alogliptine en comparaison de ceux du groupe placebo.<sup>28</sup> Chez 14 671 patients avec un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire avérée, en comparaison du placebo, l'addition de la **sitagliptine** au traitement standard n'a pas augmenté le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus myocardiques non mortels, AVC non mortels ou hospitalisations en raison d'un angor instable) ou d'hospitalisations dues à une défaillance cardiaque.<sup>29</sup> Une méta-analyse de ces trois études a conclu que l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 n'augmentait pas le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de manière significative.<sup>30</sup> Une analyse groupée de 19 études portant sur un total de 9459 patients a montré que la **linagliptine** n'avait pas augmenté le critère de jugement composite (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus myocardiques non mortels, AVC non mortels ou hospitalisations en raison d'un angor instable) en comparaison du placebo ou de comparateurs actifs.<sup>31</sup>

Dans une analyse cas-témoins portant sur 29 741 patients diabétiques qui avaient été hospitalisés en raison d'une défaillance cardiaque, on n'a pas observé d'augmentation des taux d'hospitalisation lors de l'utilisation d'un inhibiteur de la DPP-4 ou d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, en comparaison de l'utilisation des autres médicaments antidiabétiques oraux, que des antécédents d'insuffisance cardiaque aient été présents ou non.<sup>32</sup>

**Pancréatites** – Les médicaments de type incrétine (agonistes des récepteurs du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4) ont été associés à des pancréatites aiguës.<sup>21</sup> Après ajustement pour les facteurs de confusion, une étude de population cas-témoins portant sur 12 868 patients avec une pancréatite aiguë et 128 680 témoins appariés a conclu que l'utilisation de médicaments de type incrétine ne semblait pas associée à un risque augmenté de pancréatites aiguës.<sup>33</sup> Une revue des données par la FDA et l'Agence européenne des médicaments (EMA) n'a pas trouvé de lien de causalité entre l'utilisation de ces médicaments et les atteintes pancréatiques, mais les deux agences vont continuer à considérer qu'un risque de pancréatite est associé à ces médicaments jusqu'à ce que davantage de données soient disponibles.<sup>34</sup>

**INHIBITEURS DU SGLT2** – Le SGLT2 (cotransporteur sodium-glucose de type 2), une protéine membranaire exprimée au niveau des reins, transporte le glucose filtré des tubules proximaux vers les cellules épithéliales tubulaires. Les inhibiteurs du SGLT2 **canagliflozine** (Invokana – CH, B; non commercialisé – F),<sup>35</sup> **dapagliflozine** (Farxiga – CH; non commercialisé – F, B)<sup>36</sup> et **empagliflozine** (Jardiance – CH, B; non commercialisé – F)<sup>37</sup> diminuent la réabsorption rénale du glucose et augmentent son excrétion urinaire, ce qui diminue les glycémies prandiales et à jeun; cela permet d'abaisser le taux d'HbA1c de 0,5-1 % lors d'une utilisation en monothérapie ou en addition à d'autres médicaments. Les autres effets bénéfiques incluent une réduction de la tension artérielle systolique de 3-6 mmHg et une perte pondérale d'environ 0,1-4 kg.

Dans une étude randomisée en double aveugle portant sur 7020 patients avec un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire avérée, en comparaison d'un placebo, l'ajout de l'empagliflozine au traitement standard a réduit l'incidence des événements cardiovasculaires groupés (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus myocardiques non mortels ou AVC non mortels) ainsi que les hospitalisations en raison d'une insuffisance cardiaque, les décès d'origine cardiovasculaire et les décès toutes causes confondues.<sup>38</sup> Sur la base des résultats de cette étude, la FDA a approuvé l'utilisation de l'empagliflozine pour réduire le risque de décès d'origine cardiovasculaire chez les adultes avec un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire avérée. En comparaison d'un placebo, l'empagliflozine a également diminué le risque de néphropathies.<sup>39,40</sup>

Comme les inhibiteurs du SGLT2 augmentent l'excrétion du sodium, ils peuvent induire une hypovolémie et une déshydratation; une atteinte rénale aiguë peut se produire.

**MÉGLITINIDES** – Le **répaglinide** (NovoNorm et autres – F, B; NovoNorm et autre – CH) et le **natéglinide** (Starlix /mite – CH; non commercialisé – F, B), bien que structurellement différents des sulfonylurées, se lient également aux canaux potassiques sensibles à l'ATP des cellules bêta et stimulent la libération de l'insuline. Le répaglinide est plus efficace que le natéglinide pour diminuer le taux d'HbA1c (1 vs 0,5 %) et possède l'avantage d'une utilisation sûre chez les patients présentant une insuffisance rénale.<sup>41</sup> Les deux médicaments sont rapidement absorbés et éliminés; les concentrations plasmatiques d'insuline atteignent leur pic 30-60 minutes après chaque dose et plusieurs administrations quotidiennes sont nécessaires. Ces médicaments permettent un dosage plus flexible que les sulfonylurées, mais ils provoquent aussi des hypoglycémies et ils n'ont pas montré qu'ils diminuaient les complications microvasculaires et macrovasculaires.

**THIAZOLIDINEDIONES (TZD)** – La **pioglitazone** (Actos – CH, B; non commercialisé – B) et la **rosiglitazone** (Avandia – USA; non commercialisé – F, CH, B) augmentent la sensibilité à l'insuline du tissu adipeux, des muscles squelettiques et du foie; elles réduisent également la production hépatique de glucose. Les TZD abaissent le taux d'HbA1c de 1-1,5 %. On ne sait pas si les bénéfices de ces agents dépassent les risques (prise pondérale, défaillances cardiaques, anémies, augmentation du risque de fractures) qui leur sont associés. Elles sont approuvées par la FDA pour une utilisation en monothérapie ou en combinaison avec la metformine, une sulfonylurée ou (pioglitazone seulement) l'insuline.

**Risque cardiovasculaire** – La pioglitazone et la rosiglitazone ont toutes deux été associées à un risque augmenté d'insuffisance

cardiaque.<sup>42</sup> Une méta-analyse a montré une augmentation du risque d'infarctus myocardiques avec la rosiglitazone,<sup>43</sup> mais dans une réévaluation indépendante des données d'une étude randomisée et contrôlée, il n'y avait pas de différence significative entre la rosiglitazone et la metformine plus une sulfonylurée quant au risque de décès d'origine cardiovasculaire, d'infarctus myocardiques ou d'AVC.<sup>44</sup> Les restrictions imposées à la rosiglitazone en 2010 en raison des craintes relatives à son innocuité cardiovasculaire ont été levées.<sup>45</sup>

**INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE** – L'**acarbose** (Glucor – F, CH, B) et le **miglitol** (Glyset – USA; non commercialisé – F, CH, B) inhibent l'enzyme alpha-glucosidase présente le long de la bordure en brosse de l'intestin grêle, interférant ainsi avec l'hydrolyse des glucides et retardant l'absorption du glucose et des autres monosaccharides. Ils diminuent le taux d'HbA1c de 0,5-1 %. Pour abaisser les glycémies postprandiales, ces médicaments doivent être pris avec chaque repas.

**PRAMLINTIDE** – Le pramlintide (Symlin – USA; non commercialisé – F, CH, B), un agent amylinomimétique, agit en ralentissant la vidange gastrique, en augmentant la satiété et en supprimant le glucagon plasmatique postprandial et la production hépatique de glucose. Il s'injecte en sous-cutané avant les repas et est homologué pour une utilisation chez les patients avec un diabète de type 2 sous insuline prandiale.<sup>46</sup> Il abaisse le taux d'HbA1c de 0,5 %. Les doses d'insulines à courte durée d'action, y compris les insulines prémélangées, doivent être réduites de 50 % lors de l'instauration d'un traitement de pramlintide, et une surveillance fréquente (y compris postprandiale) de la glycémie est recommandée. Pour éviter les hypoglycémies, le pramlintide ne doit pas être administré avant les repas comportant <30 g de glucides.

**COLÉSÉVÉLAM** – Le colésévélam (Welchol – USA; non commercialisé – F, CH, B), un chélateur des acides biliaires utilisé pour abaisser le cholestérol LDL, est également approuvé par la FDA comme adjuvant à un régime alimentaire et à l'exercice pour le traitement du diabète de type 2.<sup>47</sup> Son mécanisme d'action reste incompris. Il diminue le taux d'HbA1c de 0,5 %. L'utilisation du colésévélam en monothérapie n'est pas recommandée.

**BROMOCRIPTINE** – Une forme à libération immédiate de mésylate de bromocriptine (Parlodel et autre – F; Parlodel – CH, B), un agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot, est peu efficace pour abaisser le taux d'HbA1c (0,5 %) chez les patients avec un diabète de type 2,<sup>48</sup> mais elle peut diminuer le risque de survenue d'événements cardiovasculaires. Dans une étude randomisée et contrôlée par placebo de 52 semaines portant sur 3070 patients avec un diabète de type 2, l'addition de *Cycloset* a réduit l'incidence du critère de jugement composite (infarctus myocardiques, AVC, hospitalisations en raison d'un angor instable ou d'une insuffisance cardiaque, ou revascularisation chirurgicale).<sup>49</sup>

**INSULINES ORDINAIRES ET À ACTION RAPIDE** – Les analogues de l'insuline à action rapide ont un début d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que l'insuline ordinaire et s'administrent généralement avec ou juste avant un repas. En général, l'**insuline aspartate** (Novorapid et autre – F; NovoRapid – CH, B), l'**insuline glulisine** (Apidra – F, CH, B) et l'**insuline lispro** (Humalog KwikPen – F, CH, B) sont légèrement plus efficaces que l'insuline ordinaire pour abaisser le taux d'HbA1c, avec moins d'hypoglycémies.<sup>50</sup>

**Insuline inhalée** – L'*Afrezza* (USA; non commercialisé – F, CH, B) est une insuline à action rapide qui s'administre en inhalations sous forme de poudre sèche d'insuline humaine recombinante; elle est approuvée par la FDA comme insuline prandiale chez les adultes avec un diabète de type 2. Comparée à l'insuline lispro, l'*Afrezza* a un effet maximum plus précoce (50 vs 120 minutes) et une durée d'action plus courte (~3 vs ~4 heures). Dans une étude de 24 semaines, l'addition d'*Afrezza* à la metformine (seule ou avec d'autres agents oraux) s'est montrée plus efficace pour diminuer le taux d'HbA1c que l'addition d'un placebo (réduction supplémentaire de 0,4 %).<sup>51</sup> La toux a été la cause la plus fréquente d'interruption du traitement, et des hypoglycémies peuvent se produire.

**INSULINES À DURÉE D'ACTION PLUS LONGUE** – L'**insuline NPH**, une insuline à durée d'action intermédiaire, peut être utilisée avec l'insuline ordinaire et les insulines à action rapide. Elle possède une durée d'action de 16 à >24 heures, avec un pic d'effet aux alentours de 4-8 heures. À défaut, les patients peuvent utiliser des insulines prémélangées, qui simplifient l'administration de l'insuline, mais l'ajustement posologique est plus difficile et les hypoglycémies peuvent être plus fréquentes qu'avec les insulines administrées individuellement.

## Formulations, dosages et coût des médicaments antidiabétiques

Médicaments	Formes galéniques et dosages	Posologie adulte habituelle	Coût <sup>1</sup>		
			France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Biguanides					
<b>Metformine<sup>2</sup> à libération immédiate</b> Glucophage et autres – F, CH, B	Comprimés pelliculés sécables à : <b>F, CH</b> : 500, 850 et 1000 mg <b>B</b> : 500 et 850 mg	1500-2550 mg PO en 2-3 doses quotidiennes <sup>3</sup>	7.14	17.47 (15.88)	11.72
Riomet – USA; non commercialisé – F, CH, B	Solution à 500 mg/5 ml en flacons de 114 et 460 ml	1500-2550 mg PO en 2-3 doses quotidiennes <sup>3</sup>	–	–	–
<b>Metformine à libération prolongée</b> Glucophage XR – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés à libération prolongée à 500 et 750 mg	1500-2000 mg 1×/jour <sup>4</sup>	–	–	–
Sulfonylurées					
<b>Glimépiride</b> Amarel et autres – F; Amaryl et autres – CH Amarylle et autres – B	Comprimés sécables à : <b>F</b> : 1, 2, 3 et 4 mg <b>CH, B</b> : 2, 3 et 4 mg	1 à 4 mg PO 1×/jour <sup>5</sup>	2.99	7.60 (6.93)	3.53
<b>Glipizide à libération immédiate</b> Glibénèse et autres – F; Glibenese et autre – B; non commercialisé – CH	Comprimés sécables à 5 mg	10-20 mg PO en 1 <sup>5</sup> ou 2 <sup>6</sup> doses quotidiennes	5.71	–	8.92
<b>Glipizide à libération prolongée</b> Ozidia – F; non commercialisé – CH, B	Comprimés à libération prolongée à 5 et 10 mg	5-20 mg PO 1×/jour <sup>5</sup>	5.26	–	–
<b>Glyburide<sup>7</sup> (= glibenclamide)</b> Daonil/Hemi-Daonil et autres – F, CH; Daonil et autre – B	Comprimés sécables à : <b>F</b> : 2,5 mg <b>CH, B</b> : 5 mg	5-20 mg PO en 1 <sup>5</sup> ou 2 <sup>3</sup> doses quotidiennes	2.42	7.51 (6.83)	4.76
<b>Glyburide<sup>7</sup> micronisé</b> Glynase Prestab – USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B	Comprimés sécables à 1,5, 3, 6 mg	0,75-12 mg PO en 1 <sup>5</sup> ou 2 <sup>3</sup> doses quotidiennes	–	–	–
Agoniste des récepteurs du GLP-1					
<b>Albiglutide<sup>8</sup></b> Eperzan – B; non commercialisé – F, CH	Poudre et solvant pour solution injectable SC en stylos unidoses préremplis à 30 et 50 mg/0,5 ml <sup>9</sup>	30 ou 50 mg SC 1×/semaine	–	–	98.13
<b>Dulaglutide<sup>8</sup></b> Trulicity – F, CH, B	Solution injectable SC en stylos unidoses pré- remplis à 0,75 mg/0,5 ml et 1,5 mg/0,5 ml	0,75 ou 1,5 mg SC 1×/semaine	90.74	173.25 (157.50)	111.93
<b>Exénatide à libération immédiate</b> Byetta – F, CH, B	Solution injectable SC en stylos injecteurs avec cartouches préremplies à 5 µg (1,2 ml soit 60 doses de 20 µl) et à 10 µg (2,4 ml, soit 60 doses de 40 µl)	5-10 µg 2×/jour <sup>10,11</sup>	107.55 <sup>12</sup>	139.80 <sup>12</sup> (127.09)	104.02 <sup>12</sup>
<b>Exénatide à libération prolongée<sup>8</sup></b> Bydureon – F, CH, B	Poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée (SC) à 2 mg en stylos à double compartiment de poudre et de solvant délivrant 2 mg dans 0,65 ml	2 mg SC 1×/semaine <sup>11</sup>	90.74	148.70 (135.18)	98.22
<b>Liraglutide à libération retardée<sup>8</sup></b> Victoza et autre – F, CH, B	Solution injectable SC à 6 mg/ml en car- touches multidoses préremplies à 3 ml (18 mg/3 ml) pour stylo injecteur délivrant 30 doses de 0,6 mg, 15 doses de 1,2 mg ou 10 doses de 1,8 mg.	1,2 ou 1,8 mg SC 1×/jour <sup>13</sup>	680.05 <sup>14</sup>	1054.20 <sup>14</sup> (958.36)	739.62 <sup>14</sup>
<b>Lixisénatide</b> Lyxumia – B; non commercialisé – F, CH	Solution injectable à 10 et 20 µg en stylo de 3 ml	20 µg SC 1×/jour <sup>15</sup>	–	–	87.74

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

- Prix pour 28 jours de traitement à la posologie la plus faible. Taux de change : 1 € = 1.10 CHF.
- La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un TFGé <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, et il n'est pas recommandé de commencer un traitement chez les patients avec un TFGé entre 30 et 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Si le TFGé chute en deçà de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez les patients qui prennent déjà la metformine, il faut s'assurer les bienfaits et les risques liés à la poursuite du traitement.
- A prendre avec les repas.
- A prendre avec le repas du soir.
- A prendre avec le petit-déjeuner ou le premier repas du jour.
- Les doses > 15 mg/jour doivent être divisées et données avant des repas aux charges caloriques adaptées.
- En raison de ses effets indésirables, beaucoup d'experts ne recommandent plus l'utilisation du glyburide (Riddle MC. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4867).
- L'albiglutide et le dulaglutide sont contre-indiqués chez les patients présentant un carcinome médullaire de la thyroïde ou un syndrome de néoplasies endocriniennes multiples de type 2, ou chez qui il existe des antécédents familiaux pour ces maladies.
- Reconstitution nécessaire avant l'administration.
- La posologie initiale de l'exénatide est de 5 µg 2×/jour, administrée jusqu'à une heure avant les repas du matin et du soir. Après un mois, la posologie peut être augmentée à 10 µg 2×/jour.
- Non recommandée chez les patients avec une ClCr < 30 ml/min.
- Coût d'un stylo injecteur de 1,2 ml.
- La posologie initiale est de 0,6 mg 1×/jour pendant 7 jours, puis 1,2 mg/jour ensuite. Après 7 jours supplémentaires, la dose peut être portée à 1,8 mg/jour selon la réponse clinique.
- Coût de 2 dispositifs à 18 mg/3 ml.
- La posologie initiale est de 10 µg 1×/jour 1 heure avant le petit-déjeuner pendant 14 jours, puis elle peut être augmentée à 20 µg 1×/jour.

## Formulations, dosages et coût des médicaments antidiabétiques (suite)

Médicaments	Formes galéniques et dosages	Posologie adulte habituelle	Coût <sup>1</sup>		
			France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Inhibiteurs de la DDP-4					
<b>Alogliptine</b> Vipidia et autre – CH, B; non commercialisé – F	Comprimés pelliculés à 6,25, 12,5 et 25 mg	25 mg 1×/jour <sup>16</sup>	–	65.95 (62.81)	54.78
<b>Linagliptine</b> Trajenta et autre – CH, B; non commercialisé – F	Comprimés pelliculés à 5 mg	5 mg 1×/jour	–	69.45 (66.14)	44.79
<b>Saxagliptine</b> Onglyza et autre – F, CH, B	Comprimés pelliculés à : <b>F</b> : 5 mg <b>CH, B</b> : 2,5 et 5 mg	5 mg 1×/jour <sup>17</sup>	43.63	71.40 (68.01)	52.06
<b>Sitagliptine</b> Januvia et autres – F, CH, B	Comprimés pelliculés à : <b>F</b> : 50 et 100 mg <b>CH, B</b> : 25, 50, 100 mg	100 mg 1×/jour <sup>18</sup>	46.02	77.10 (73.42)	49.21
Inhibiteurs du SGLT2					
<b>Canagliflozine</b> Invokana – CH, B; non commercialisé – F	Comprimés pelliculés à 100 et 300 mg	100-300 mg 1×/jour <sup>5,19</sup>	–	76.00 (69.09)	61.11
<b>Dapagliflozine</b> Farxiga – CH; non commercialisé – F, B	Comprimés pelliculés à 5 et 10 mg	5-10 mg 1×/jour <sup>5,20</sup>	–	79.95 (72.66)	–
<b>Empagliflozine</b> Jardiance – CH, B; non commercialisé – F	Comprimés pelliculés à 10 mg	10 mg 1×/jour <sup>5,21</sup>	–	76.20 (69.27)	49.29
Méglitinides					
<b>Natéglinide</b> Starlix/-mite – CH; non commercialisé – F, B	Comprimés pelliculés à 60 et 120 mg	60-120 mg PO 3×/jour <sup>22</sup>		59.85 (54.41)	–
<b>Répaglinide</b> NovoNorm et autres – F, B; NovoNorm et autre – CH	Comprimés à 0,5, 1 et 2 mg	1-4 mg 3×/jour <sup>22,23</sup>	11.41	26.70 (24.27)	8.02
Thiazolidinediones					
<b>Pioglitazone</b> Actos – CH, B; non commercialisé – F	Comprimés pelliculés à : <b>CH</b> : 15, 30 et 45 mg <b>B</b> : 15 et 30 mg	15-45 mg PO 1×/jour <sup>24,25</sup>	–	52.15 (47.50)	24.07
<b>Rosiglitazone</b> Avandia – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés pelliculés à 2, 4 et 8 mg	4-8 mg PO en 1 ou 2 doses quotidiennes <sup>26</sup>	–	–	–
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase					
<b>Acarbose</b> Glucor – F, CH, B	Comprimés à 50 mg Comprimés sécables à 100 mg	50-100 mg PO 3×/jour <sup>3,27</sup>	11.27	27.30 (24.82)	19.86
<b>Miglitol</b> Glyset – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés à 25, 50, 100 mg	50-100 mg PO 3×/jour <sup>3,27</sup>	–	–	–

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

- Prix pour 28 jours de traitement à la posologie la plus faible. Taux de change : 1 € = 1.10 CHF.
- A prendre avec les repas.
- A prendre avec le petit-déjeuner ou le premier repas du jour.
- La posologie recommandée est de 12,5 mg 1×/jour chez les patients avec une ClCr de 30 à 59 ml/min et de 6,25 mg 1×/jour pour une ClCr <30 ml/min.
- La posologie recommandée est de 2,5 mg 1×/jour chez les patients avec une ClCr ≤ 50 ml/min.
- La posologie recommandée est de 50 mg 1×/jour chez les patients avec une ClCr ≥ 30-49 ml/min, et de 25 mg 1×/jour pour une ClCr <30 ml/min.
- La posologie maximale est de 100 mg chez les patients avec une insuffisance rénale modérée (TFGe 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Elle ne doit pas être administrée aux patients avec un TFGe <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Ne doit pas être commencée chez les patients avec TFGe <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou ceux avec un cancer de la vessie actif.
- Ne doit pas être commencée chez les patients avec un TFGe <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- Doit être pris 15-30 min avant les repas. En cas de repas manqué, le médicament ne doit pas être pris.
- Une posologie initiale de 0,5 mg 3×/jour avec les repas est recommandée chez les patients avec une ClCr de 20-40 ml/min.
- Un traitement de pioglitazone ne doit pas être commencé chez les patients avec des ALAT >3 fois la limite supérieure de la norme (LSN) et une bilirubine totale >2 fois la LSN. Elle est contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA.
- La posologie initiale de la pioglitazone est de 15 mg 1×/jour chez les patients avec insuffisance cardiaque de classe I ou II selon la NYHA.
- Ne doit pas être commencée chez les patients avec une maladie hépatique active ou des ALAT >2,5 fois la LSN. La rosiglitazone est contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA.
- Non recommandés chez les patients avec une créatinine sérique > 177 µmol/l (>2 mg/dl).



## Formulations, dosages et coût des médicaments antidiabétiques (suite)

Médicaments	Formes galéniques et dosages	Posologie adulte habituelle	Coût <sup>1</sup>		
			France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Autres					
<b>Colésévelam</b> Welchol – USA; non commercialisé -F, CH, B	Comprimés à 625 mg	3,75 g 1×/ jour ou 1,875 g 2×/ jour <sup>3</sup>	–	–	–
Welchol Packets – USA; non commercialisé -F, CH, B	Poudre pour suspension orale en sachet de 3,75 g de DCI	3,75 g 1×/jour ou 1,875 g 2×/jour <sup>3</sup>	–	–	–
<b>Bromocriptine</b> <sup>28</sup> Parlodel et autre – F; Parlodel – CH, B	<b>F, B</b> : Comprimés sécables à 2,5 mg et gélules à 5 et 10 mg <b>CH</b> : Comprimé sécable à 2,5 mg	1,25-5 mg PO 1×/jour <sup>29</sup>	ND	14.65 (13.30)	6.46 (5.87)
<b>Pramlintide</b> Symlin – USA; non commercialisé – F, CH, B	Solution injectable en flacons de 5 ml à 0,6 mg/ml et en stylos préremplis multidoses à 1000 µg/ml (1,5, 2,7 ml) (60 et 120 µg/dose)	60-120 µg SC 3×/jour <sup>30</sup>	–	–	–
Préparations combinées					
<b>Metformine/glipizide</b> <sup>2</sup> Metaglip – USA; non commercialisé dans cette association- F, CH, B	Comprimés pelliculés à 250/2,5, 500/2,5 et 500/5 mg	500/2,5 mg PO 2×/jour <sup>3</sup>	–	–	–
<b>Metformine/glyburide</b> <sup>2</sup> (= glibenclamide) Glucovance – F, CH; non commercialisé dans cette association – B	Comprimés pelliculés à : <b>F</b> : à 500/2,5 , 500/5 et 1000/5 mg <b>CH</b> : 500/2,5 et 250/1,25 mg	500/5mg PO 2×/jour <sup>3</sup>	14.42	20.60 (18.73)	–
<b>Metformine/répaglinide</b> <sup>2</sup> Prandimet – USA; non commercialisé dans cette association – F, CH, B	Comprimés à 500/1 et 500/2 mg	500/1 mg PO 2-3×/jour <sup>22</sup>	–	–	–
<b>Metformine/pioglitazone</b> <sup>2</sup> Comptact – CH; non commercialisé dans cette association – F, B	Comprimés pelliculés à 850/15 mg	500/15 mg PO 2×/jour <sup>3,24</sup>	–	103.20 (93.80)	–
Actoplus Met XR – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés pelliculés à libération prolongée à 1000/15 et 1000/30 mg	1000/15 mg PO 1×/jour <sup>3,24</sup>	–	–	–
<b>Metformine/rosiglitazone</b> <sup>2</sup> Avandamet – USA; non commercialisé dans cette association – F, CH, B	Comprimés pelliculés à 500/2, 500/4, 1000/2 et 1000/4 mg	500/2 mg PO 2×/jour <sup>3,26</sup>	–	–	–
<b>Metformine/alogliptine</b> <sup>2</sup> Vipdomet – CH, B; non commercialisé dans cette association – F	Comprimés pelliculés à 850/12,5 et 1000/12,5 mg	850/12,5-1000/12,5 mg PO 2×/jour <sup>3</sup>	–	58.55 (53.23)	54.51
<b>Metformine/linagliptine</b> <sup>2</sup> Jentadueto – B; non commercialisé dans cette association – F, CH	Comprimés pelliculés à 850/2,5 et 1000/2,5 mg	850/2,5-1000/2,5 mg PO 2×/jour <sup>3</sup>	–	–	45.89
Jentadueto XR – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés à libération prolongée à 1000/2,5 et 1000/5 mg	1000/5-2000/5 mg PO 1×/jour <sup>3,31</sup>	–	–	–
<b>Metformine/saxagliptine</b> <sup>2</sup> Komboglyze – F, B; non commercialisé dans cette forme galénique – CH	Comprimés pelliculés à : F: 1000/2,5 mg B: 850/2,5 mg	850/2,5 mg 2×/jour <sup>4</sup>	35.23	–	51.79
Kombiglyze XR – CH; non commercialisé dans cette forme galénique – F, B	Comprimés pelliculés à 500/5, 1000/2,5 et 1000/5 mg	1000/5-2000/5 mg PO 1×/jour <sup>4</sup>	–	71.85 (65.31)	–
<b>Metformine/sitagliptine</b> <sup>2</sup> Janumet et autre – F, CH, B	Comprimés pelliculés à : F: 1000/50 mg CH: 500/50, 850/1000 et 1000/50 mg, B: 850/1000 et 1000/50 mg	500/50-1000/50 mg PO 2×/jour <sup>3</sup>	35.46	78.90 (71.74)	55.84
Janumet XR – CH; non commercialisé dans cette forme galénique – F, B	Comprimés à libération prolongée à 500/50, 1000/50 et 1000/100 mg	1000/100-2000/100 mg PO 1×/jour <sup>4</sup>	–	78.90 (71.74)	–

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

- Prix pour 28 jours de traitement à la posologie la plus faible. Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.
- La metformine est contre-indiquée chez les patients avec un TFG<sub>e</sub> <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, et il n'est pas recommandé de commencer un traitement chez les patients avec un TFG<sub>e</sub> entre 30 et 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Si le TFG<sub>e</sub> chute en deçà de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> chez les patients qui prennent déjà la metformine, il faut soupeser les bienfaits et les risques liés à la poursuite du traitement.
- A prendre avec les repas.
- A prendre avec le repas du soir.
- Contre-indiquée chez les femmes qui allaitent.
- Doit être prise le matin dans les 2 heures qui suivent le réveil.
- Chez les patients avec un diabète de type 2, doit être pris immédiatement avant les repas contenant ≥30 g de glucides. La dose d'insuline doit être réduite de 50%.
- Les patients qui ont besoin de 2000mg de metformine par jour doivent prendre 2 comprimés à 1000/2,5 mg 1×/jour.

## Formulations, dosages et coût des médicaments antidiabétiques (suite)

Médicaments	Formes galéniques et dosages	Posologie adulte habituelle	Coût <sup>1</sup>		
			France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
<b>Metformine/canagliflozine</b> <sup>2</sup> Vokanamet – CH, B; non commercialisé dans cette association – F, CH	Comprimés pelliculés à 850/50, 850/150, 1000/50 et 1000/150mg	850/50-850/150 mg PO 2×/jour <sup>3,32</sup>	–	77.90 (70.82)	60.85
Invokamet XR – USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B	Comprimés à libération prolongée à 500/50, 1000/50, 500/150 et 1000/150 mg	1000/100-1000/300 mg 1×/jour <sup>5,32</sup>	–	–	–
<b>Metformine/dapagliflozine</b> <sup>2</sup> Xigduo – B; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH	Comprimés pelliculés à 850/5 et 1000/50 mg	850/5-1000/5 mg PO 2×/jour <sup>5,20</sup>	–	–	49.07
<b>Metformine/dapagliflozine</b> <sup>2</sup> Xigduo XR – CH; non commercialisé dans cette forme galénique – F, B	Comprimés pelliculés à 500/5, 1000/5, 500/10 et 1000/10 mg	500/5-1000/10 mg PO 1×/jour <sup>5,20</sup>	–	49.40 (44.90)	–
<b>Metformine/empagliflozine</b> <sup>2</sup> Jardiance – CH; Synjardy – B; non commercialisé dans cette association – F	Comprimés pelliculés à : CH: 500/5, 1000/5, 500/12,5, 1000/12,5 mg B: 850/5, 850/12,5, 1000/5 et 1000/12,5mg	500(850)/5-1000/12,5 mg PO 1×/jour <sup>3,21</sup>	–	78.40 (71,27)	49.29
<b>Glimépiride/pioglitazone</b> Duetact – USA; non commercialisé dans cette association – F, CH, B	Comprimés à 2/30 et 4/30 mg	2/30-4/30 mg PO 1×/jour <sup>5,24</sup>	–	–	–
<b>Alogliptine/pioglitazone</b> Oseni – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés pelliculés à 12.5/15, 12,5/30, 12,5/45, 25/15, 25/30 et 25/45 mg	25/15-25/45 mg PO 1×/jour <sup>24,33</sup>	–	–	–
<b>Empagliflozine/linagliptine</b> Glyxambi – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés pelliculés à 10/5 et 25/5 mg	10/5-25/5 mg PO 1×/jour <sup>5,21</sup>	–	–	–
<b>Combinaisons d'une insuline à longue durée d'action et d'un agoniste des récepteurs du GLP-1</b>					
<b>Insuline dégludec/liraglutide</b> Xultophy 100/3,6 – F, CH; non commercialisé dans cette association – B	Solution injectable (SC) à 100 unités/ml + 3,6 mg/ml en cartouche pour stylos préremplis multidoses jetables de 3 ml	16-50 unités SC 1×/jour	38.48 <sup>34</sup> –	68.45 <sup>34</sup> (62.23)	–
<b>Insuline glargine/lisénatide</b> Soliqua 100/33 – USA; non commercialisé dans cette association – F, CH, B	Solution injectable (SC) à 100 unités/ml + 33 µg/ml en cartouche pour stylos préremplis multidoses jetables de 3 ml	15-60 unités SC 1×/jour <sup>35</sup>	–	–	–

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

- Prix pour 28 jours de traitement à la posologie la plus faible. Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.
- A prendre avec les repas.
- A prendre avec le petit-déjeuner ou le premier repas du jour.
- La posologie quotidienne maximale est de 2000/300 mg chez les patients avec un TFG<sub>e</sub> ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Les patients avec un TFG<sub>e</sub> 45- < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ne doivent pas recevoir plus de 500 mg de canagliflozine 2×/jour.
- Limiter la posologie initiale de pioglitazone à 15 mg 1×/jour chez les patients avec une insuffisance cardiaque de classe I ou II selon la NYHA. Réduire la posologie d'alogliptine à 12,5 mg/jour chez les patients avec une ClCr de 30-59 ml/min.
- Prix pour un dispositif d'injection.
- Dans l'heure qui précède le premier repas de la journée.

L'**insuline glargine** (Lantus, Abasaglar, Toujeo – F, CH, B), un analogue de l'insuline humaine obtenu par ADN recombinant, forme des microprécipités dans le tissu sous-cutané, ce qui prolonge sa durée d'action. La variation entre les taux plasmatiques maximaux et minimaux (*peak-to-trough*) de l'insuline glargine est moindre et elle provoque moins d'hypoglycémies nocturnes que l'insuline NPH. La *Basaglar* est une insuline « apparentée » de l'insuline glargine similaire à la *Lantus*; toutes deux contiennent 100 UI/ml.<sup>52</sup> La *Toujeo* est une formulation concentrée d'insuline glargine (300 UI/ml) qui est absorbée plus lentement à partir du dépôt sous-cutané, résultant en une activité plus constante durant l'intervalle posologique et une plus longue durée d'action. Une étude randomisée comparant l'insuline glargine à 300 UI/ml à la glargine à 100 UI/ml chez des patients avec un diabète de type 2 utilisant une insuline basale et prandiale a montré des réductions comparables du taux d'HbA<sub>1c</sub>; les taux d'hypoglycémies nocturnes ont été plus faibles avec l'insuline glargine à 300 UI/ml.<sup>53</sup> Les recommandations initiales pour passer de l'insuline glargine à 100 UI/ml à l'insuline glargine concentrée à 300 UI/ml sont de convertir les unités selon un rapport 1:1, mais les patients peuvent finalement nécessiter environ 10-15% d'insuline basale en plus par jour.<sup>54</sup>

L'**insuline détémir** (Levemir – F, CH, B) possède à la fois une absorption retardée depuis le tissu sous-cutané et, en raison d'une liaison réversible à l'albumine, une clairance retardée de la circulation. Comme l'insuline glargine, l'insuline détémir provoque moins d'hypoglycémies nocturnes que l'insuline NPH. Comme son efficacité semble diminuer après 12 heures, l'insuline détémir est plus efficace lorsqu'elle est administrée deux fois par jour.<sup>55</sup>

L'**insuline dégludec** (Tresiba – CH; non commercialisé – F, B), un analogue recombinant de l'insuline formant des multihexamères dans le tissu sous-cutané, a une absorption et une élimination retardées qui prolongent sa durée d'action au-delà de 42 heures. Comparée aux autres insulines à longue durée d'action, elle induit des réductions similaires du taux d'HbA<sub>1c</sub> avec des taux d'hypoglycémies équivalents et, dans certaines études, moins d'hypoglycémies nocturnes, particulièrement en comparaison de l'insuline glargine.<sup>56-58</sup> Dans une étude randomisée portant sur 7637 patients, l'insuline dégludec s'est montrée non inférieure à l'insuline glargine pour le critère de jugement composite (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus myocardiques non mortels ou AVC non mortels) chez des patients avec un diabète de type 2 à haut risque d'événements cardiovasculaires; elle a également été associée à un risque significativement plus faible d'hypoglycémies.<sup>59</sup>



## Quelques insulines

Médicament	Forme galénique et dosage <sup>1</sup>	Début d'action	Pic	Durée d'action	Coût <sup>2</sup>		
					France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Insuline à action rapide		10-30 min	30 min-3 h	3-5 h			
Insuline asparte Insuline Novorapid et autre – F; Insuline NovoRapid – CH; Novorapid – B	Solution injectable SC à 100 unités/ml en flacons de 10 ml				18.99	46.40 (42.18)	25.28
	Insuline Novorapid Penfill et autre – F; NovoRapid Penfill – CH; Novorapid – B	Solution injectable SC à 100 unités/ml en cartouches de 3 ml (boîtes de 5)			36.03	66.75 (60.68)	32.32
	Insuline Novorapid FlexPen et autre – F; NovoRapid FlexPen – CH; Novorapid – B	Solution injectable SC à 100 unités/ml en cartouches de 3 ml en stylos injecteurs multidoses préremplis jetables (boîtes de 5)			39.29	72.40 (65.82)	42.52
	Insuline NovoRapid PumpCart – F, CH; non commercialisé – B	Solution injectable SC à 100 unités/ml en cartouches de 1,6 ml (boîtes de 5)			25.04	43.25 (39.32)	–
Insuline glulisine Apidra – F, CH, B	Solution injectable SC et IV en flacons de 10 ml				18.99	52.10 (47.36)	24.34
	Solution injectable SC en cartouches de 3 ml pour OptiClick/OptiPen/ClikSTA/JuniorSt, (boîtes de 5)				36.03	75.30 (68.46)	40.71
	Solution injectable SC en cartouches de 3 ml, scellées dans un stylo prérempli jetable Solostar (boîtes de 5)				39.29	66.45 (60.41)	40.71
Insuline lispro Humalog – F, CH, B	Solution injectable SC et IV en flacons de 10 ml				18.99	51.30 (46.64)	25.28
	<b>F, CH</b> : cartouches pour stylos injecteurs (5 × 3 ml) <b>B</b> : cartouches (5 × 3 ml)				36.03	74.85 (68.05)	39.32
	Humalog KwikPen – F, CH, B	Solution injectable à 100 UI/ml en cartouches de 3 ml scellées dans un stylo injecteur prérempli jetable KwikPen (boîtes de 5)			39,29	84.60 (76.91)	42,52
	<b>CH, B</b> : Solution injectable à 200 UI/ml en cartouches de 3 ml scellées dans un stylo injecteur prérempli jetable KwikPen (boîtes de 5)				–	152.85 (138.96)	78.43
Insuline en poudre à inhaler Afrezza – USA; non commercialisé – F, CH, B	Dispositif d'inhalation à 4 et 8 unités	10-30 min	12-15 min	~3 h	–	–	–
Insuline ordinaire		30-60 min	2,5-5 h	4-12 h			
Humulin R – USA; non commercialisé – F, CH, B	Solution injectable SC et IV en flacons de 3 et 10 ml <sup>3</sup>				–	–	–
Novolin R – USA; non commercialisé –F, CH, B	Solution injectable SC et IV en flacons de 10 ml				–	–	–
Insuline à durée d'action intermédiaire		1-2 h	4-8 h	16->24 h			
Umuline NPH – F; Humuline NPH – B; non commercialisé – CH	Solution injectable en flacon de 10 ml, à utiliser avec une seringue appropriée marquée 100 UI/ml.				18.99	–	33.16
Umuline NPH – F; Huminsulin basal pen – CH; Humuline NPH cartridge – B	Suspension injectable en cartouches de 3 ml (boîtes de 5). A utiliser avec un stylo injecteur compatible				32.67	67.00 (60.91)	22.66
Umuline NPH KwikPen – F; Huminsulin basal KwikPen – CH; non commercialisé -B	Suspension injectable en cartouches de 3 ml en stylos injecteurs préremplis jetables KwikPen (boîtes de 5)				36.92	58.80 (53.46)	–

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

1. Disponible en solution ou suspension à 100 unités/ml.
2. Prix d'un flacon (100 UI/ml), de 5 cartouches de 3 ml (100 UI/ml) ou de 5 seringues préremplies de 3 ml (100 UI/ml). Taux de change: 1 € = 1.10 CHF.
3. Egalement disponible à une concentration de 200 unités/ml.

## Quelques insulines (suite)

Médicament	Forme galénique et dosage <sup>1</sup>	Début d'action	Pic	Durée d'action	Coût <sup>2</sup>		
					France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Insuline à longue durée d'action							
Insuline détémir Lévémir – F, CH, B	Solution injectable SC à 100 U/ml en cartouches de 3 ml (Penfill -F, B; Penf – CH) et en cartouches de 3 ml en stylos préremplis multidoses jetables (FlexPen -F, CH, B ou InnoLet -F)	1-4 h	Pas de pic	12-20 h	64.14	112.70 (102.46)	66.09
					64.14	105.80 (96.18)	64.18
Insuline glargine Abasaglar <sup>4</sup> – F, CH, B	Solution injectable SC à : <b>F, CH</b> : 100 UI/ml en cartouches de 3 ml (boîtes de 5) <b>F, CH, B</b> : 100 UI/ml en cartouches de 3 ml scellées dans un stylo injecteur prérempli jetable KwikPen (boîtes de 5)	1-4 h	Pas de pic	~24 h <sup>5</sup>	44.54	66.95 (60.86)	–
					44.54	68.40 (62.18)	49.62
Lantus – F, B; Lantus sol inj Clikstar/OptiPen/ JuniorSt – CH	Solution injectable SC à 100 U/ml : <b>F</b> : flacons de 10 ml <b>F, CH, B</b> : cartouches de 3 ml	1-4 h	Pas de pic	22-24 h	36.71 53,34	– 83.80 (76.18)	– 49.62
					53,34	85.75 (77.96)	49.62
Lantus SoloStar – F, B; Lantus SoloStar Pen – CH	<b>F, CH, B</b> : cartouches de 3 ml scellées dans un stylo prérempli SoloStar						
Toujeo 300 U/ml – F; Toujeo SoloStar – CH, B	Solution injectable SC à 300 U/ml en cartouches de 1,5 ml scellées dans un stylo prérempli SoloStar	1-6 h	Pas de pic	24-36 h	45.21	79.50 (72.27)	76.79
Insuline dégludec Tresiba 100 et 200 U/ml et autres – CH; non commercialisé – F, B	Solution injectable SC à 100 U/ml en stylos préremplis ou en cartouches de 3 ml et 200 U/ml, en stylos préremplis de 3 ml	1-9 h	Pas de pic	>42 h	–	130.05 (118.23)	–
						152.80 (138.91)	
Mélanges d'insulines							
Humalog Mix25 – F, CH, B	Suspension injectable à 100 UI/ml d'insuline lispro protamine (75%) et d'insuline lispro (25%) en cartouches de 3 ml, à utiliser avec un stylo injecteur marqué CE (boîtes de 5)	15-30 min	1-6,5 h	14-24 h	37,59	69.95 (63.59)	42,52
Humalog Mix25 KwikPen – F, CH; non commercialisé dans cette forme galénique – B	Suspension injectable à 100 UI/ml d'insuline lispro protamine (75%) et d'insuline lispro (25%) en cartouches de 3 ml scellées dans un stylo injecteur prérempli jetable KwikPen (boîtes de 5)	15-30 min	1-6,5 h	14-24 h	39,29	84.60 (76.91)	–
Humalog Mix50 – F, CH; non commercialisé dans cette forme galénique – B	Suspension injectable à 100 UI/ml d'insuline lispro protamine (50%) et d'insuline lispro (50%) en cartouches de 3 ml à utiliser avec un stylo injecteur marqué CE (boîtes de 5)	15-30 min	50 min-5 h	14-24 h	37,59	75.40 (68.55)	–
Humalog Mix50 KwikPen – F, CH; non commercialisé dans cette forme galénique – B	Suspension injectable à 100 UI/ml d'insuline lispro protamine (50%) et d'insuline lispro (50%) en cartouches de 3 ml scellées dans un stylo injecteur prérempli jetable KwikPen (boîtes de 5)	15-30 min	50 min-5 h	14-24 h	39,29	84.60 (76.91)	–
Combinaisons insuline à longue durée d'action/agoniste des récepteurs du GLP-1							
Insuline dégludec/ liraglutide Xultophy 100/3,6 – F, CH; non commercialisé dans cette association – B	Solution injectable (SC) à 100 unités/ml + 3,6 mg/ml en cartouches de 3 ml en stylos préremplis multidoses jetables	1-9 h <sup>6</sup>	Pas de pic	cf. note 7	38.48 <sup>8</sup>	68.45 <sup>8</sup> (62.23)	–
Insuline glargine/ lixisénatide Soliqua 100/33 – USA; non commercialisé dans cette association – F, CH, B	Solution injectable (SC) à 100 unités/ml + 33 µg/ml en cartouches de 3 ml en stylos préremplis multidoses jetables	1-4 h <sup>6</sup>	Pas de pic	cf. note 7	–	–	–

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

1. Disponible en solution ou suspension à 100 unités/ml.
4. L'*Abasaglar* est une insuline apparentée à l'insuline glargine similaire à la *Lantus*.
5. Linnebjerg H, et al. Diabetes Obes Metab 2016 Aug 3 (epub).
6. Début d'action de l'insuline seulement.
7. Se référer aux composants individuels seuls.
8. Prix pour un dispositif d'injection.

**Effets indésirables** – Toutes les insulines, y compris celles à longue durée d'action et les formulations à inhaler, peuvent induire des hypoglycémies et une prise de poids. L'insuline inhalée peut provoquer un bronchospasme, une toux et une diminution du volume expiratoire maximum par seconde (VEMS); elle n'est pas recommandée pour les patients fumeurs ou souffrant d'une maladie pulmonaire chronique. En attendant que davantage de données concernant la sécurité d'emploi à long terme soient disponibles, l'insuline prandiale injectable doit être préférée à l'insuline inhalée. Quelques études observationnelles ont montré un risque augmenté de cancer, en particulier de cancer du sein, chez les patients utilisant l'insuline glargine, mais une étude randomisée et contrôlée portant sur > 12 000 patient n'a pas montré d'augmentation des cancers en comparaison de la prise en charge standard du diabète.<sup>60</sup>

## COMBINAISONS D'UNE INSULINE À LONGUE DURÉE D'ACTION ET D'UN AGONISTE DES RÉCEPTEURS DU GLP-1

Le *Xultophy*, une combinaison d'insuline dégludec et de liraglutide, et le *Soliqua*, une combinaison d'insuline glargine et de lixisenatide, ont été approuvés pour les patients avec un diabète de type 2 non contrôlé de manière adéquate par une insuline basale, le liraglutide ou le lixisenatide. Le *Xultophy* a davantage réduit le taux d'HbA1c que ses composants individuels lorsqu'il était ajouté à la metformine, à la pioglitazone ou à une sulfonilurée.<sup>61,62</sup> Lorsqu'il était ajouté à la metformine, le *Soliqua* a significativement plus réduit le taux d'HbA1c que l'insuline glargine seule (1,1 vs 0,6%).<sup>63</sup>

**AJOUT D'INSULINE** – Lorsque l'insuline est ajoutée à un médicament oral, elle est généralement administrée sous forme d'une dose unique le soir ou au coucher. En général, 10 unités (ou 0,2-0,5 unité/kg) de NPH, d'insuline détémir ou d'insuline glargine au coucher peuvent être ajoutées initialement. La dose peut ensuite être augmentée pour obtenir une glycémie à jeun entre 3,9 et 7,2 mmol/l (70-130 mg/dl). Etant donné l'augmentation du risque d'hypoglycémies et la diminution de la flexibilité du dosage, les insulines prémélangées ne sont pas recommandées pour les patients n'ayant jamais reçu d'insuline.

Une insuline prémélangée (30% d'insuline asparte à action rapide et 70% de protamine d'insuline asparte à durée d'action intermédiaire) administrée deux fois par jour, l'insuline asparte prandiale avant les repas trois fois par jour, et l'insuline détémir basale au coucher ou deux fois par jour ont été comparées pour le traitement insulinoïque initial de patients avec un diabète de type 2 et un contrôle glycémique sous-optimal (taux moyen d'HbA1c: 8,5%) sous metformine et une sulfonilurée. Tous les schémas thérapeutiques ont permis d'obtenir des taux similaires d'HbA1c (6,8-7,1%), avec une incidence maximale de prise de poids et d'hypoglycémies dans le groupe sous insuline prandiale et une incidence minimale dans le groupe sous insuline basale.<sup>64</sup>

**GROSSESSE** – L'insuline est le médicament de choix pour le traitement du diabète prégestationnel de type 2 insuffisamment contrôlé par le régime alimentaire, l'exercice et la metformine.<sup>65</sup>

## Références

- American Diabetes Association. Professional practice committee for the standards of medical care in diabetes – 2016. *Diabetes Care* 2016;39 (Suppl 1).
- Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140.
- Garber AJ, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2016 executive summary. *Endocr Pract* 2016;22:84.
- Look AHEAD Research Group et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145.
- Qaseem A, et al. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017 January 3 (epub).
- Ferrannini E. The target of metformin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1547.
- Buse JB, et al. The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies. *Diabetes Care* 2016;39:198.
- Palmer SC, et al. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:313.
- Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577.
- Inzucchi SE, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668.
- FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. Accessible à: [www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm493244.htm](http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm493244.htm). Consulté le 5 janvier 2017.
- Li Y, et al. Sulfonylurea use and incident cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes: prospective cohort study among women. *Diabetes Care* 2014;37:3106.
- Varvaki Rados D, et al. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med* 2016;13:e1001992.
- Exénatide pour traiter le diabète de type 2. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2005;27:71.
- Exénatide à libération prolongée pour traiter le diabète de type 2. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2012;34:29.
- Marso SP, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311.
- Deux nouveaux agonistes du récepteur du GLP-1 pour traiter le diabète. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2014;36:123.
- Zaccardi F, et al. Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:102.
- Lixisenatide (Adlyxin) and insulin glargine/lixisenatide (Soliqua) for type 2 diabetes. *Med Lett Drugs Ther* (in press).
- Pfeffer MA, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247.
- Butler PC, et al. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care* 2013;36:2118.
- Alogliptine pour traiter le diabète de type 2. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2013;35:49.
- Linagliptine – un nouvel inhibiteur de la DPP-4 pour traiter le diabète de type 2. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2011;33:57.
- Saxagliptine pour traiter le diabète de type 2. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2009;31:95.
- Sitagliptine pour traiter le diabète de type 2. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2007;29:9.
- Scirica BM, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317.
- White WB, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327.
- Sanon VP, et al. Play of chance versus concerns regarding dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: heart failure and diabetes. *Clin Diabetes* 2014;32:121.
- Green JB, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232.
- Filion KB, Suissa S. DPP-4 inhibitors and heart failure: some reassurance, some uncertainty. *Diabetes Care* 2016;39:735.
- Rosenstock J, et al. Cardiovascular safety of linagliptin in type 2 diabetes: a comprehensive patient-level pooled analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:57.
- Filion KB, et al. A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure. *N Engl J Med* 2016;374:1145.
- Thomsen RW, et al. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study. *Diabetes Care* 2015;38:1089.
- Egan AG, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014;370:794.
- Canagliflozine pour traiter le diabète de type 2. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2013;35:45.
- Dapagliflozine pour traiter le diabète de type 2. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2014;36:21.
- Empagliflozine pour traiter le diabète. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2014;36:113.
- Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117.
- Wanner C, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323.
- Inhibiteurs du SGLT2 et fonction rénale. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2016;38:105.
- Nathan DM. Diabetes: advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2015;314:1052.
- Hernandez AV, et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:115.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457.
- Mahaffey KW, et al. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J* 2013;166:240.
- En bref – Rosiglitazone sans limitation. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2014;36:17.
- Pramlintide contre le diabète. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2005;27:67.
- En bref: une nouvelle indication pour le colésévelam. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2008;30:41.
- Bromocriptine contre le diabète de type 2. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2011;33:2.
- Gaziano JM, et al. Effect of bromocriptine-QR (a quick-release formulation of bromocriptine mesylate) on major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes subjects. *J Am Heart Assoc* 2012;1:e002279.
- Analogues de l'insuline à action rapide. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2010;32:2.
- Une insuline à inhaler. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2015;37:46.
- Une autre insuline glargine pour traiter le diabète. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2017;39:17.

53. Riddle MC, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:835.
54. Insuline glargine concentrée pour traiter le diabète. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2015;37:83.
55. Insuline détémir une nouvelle insuline à longue durée d'action. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2006;28:70.
56. Hollander P, et al. Insulin degludec improves long-term glycaemic control similarly to insulin glargine but with fewer hypoglycaemic episodes in patients with advanced type 2 diabetes on basal-bolus insulin therapy. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:202.
57. Zinman B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012;35:2464.
58. Insuline dégludec – Une nouvelle insuline à longue durée d'action pour traiter le diabète. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2016;38:1.
59. Marso SP, et al. Design of DEVOTE (trial comparing cardiovascular safety of insulin degludec vs insulin glargine in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events) – DEVOTE 1. *Am Heart J* 2016;179:175.
60. ORIGIN Trial Investigators et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319.
61. Rodbard HW, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med* 2016 Sep 2 (epub).
62. Aroda VR, et al. Effect of adding insulin degludec to treatment in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and liraglutide: a double-blind randomized controlled trial (BEGIN: ADD TO GLP-1 Study). *Diabetes Obes Metab* 2016;18:663.
63. Aroda VR et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:1972.
64. Holman RR, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736.
65. American Diabetes Association. Professional practice committee for the standards of medical care in diabetes – 2016. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1): S94.

L'ÉDITION de The Medical Letter, paraît chaque quinzaine.		Abonnement annuel individuel (26 N <sup>os</sup> ),	pour la Suisse,	CHF 138.–	
			pour l'étranger	CHF 145.–	€ 106.– (€ 66.–)*
		Abonnement annuel institutionnel	pour la Suisse	CHF 159.–	
			pour l'étranger	CHF 169.–	€ 124.–

**Edition et abonnements :** Editions Médecine et Hygiène, Case postale 475, CH – 1225 Chêne-Bourg  
Tél. 022/702 93 11 – Fax 022/702 93 55 – E-mail : abonnements@medhyg.ch

*Toute reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement écrit et préalable de l'éditeur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite. Cette interdiction recouvre notamment l'utilisation de la revue, de nos ouvrages et des textes les composant par tout procédé tel que saisie et stockage dans une banque de données, reproduction ou transmission par quels que moyens et formes que ce soient : électronique, mécanique, photographique, photocomposition, cinématographique, magnétique, informatique, télématique, ainsi que par tout autre moyen existant ou à créer. En conclusion, toute représentation ou adaptation par quel que procédé que ce soit constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par le Code Pénal.*