

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 16

2 décembre 2019

ML
1584

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Médicaments contre le diabète de type 2p. 121

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégées par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)
Ou appelez le service à la clientèle: 800-211-2769

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 16 (ML 1584)

2 décembre 2019

ML
1584

DANS CE NUMÉRO

Médicaments contre le diabète de type 2p. 121

► Médicaments contre le diabète de type 2

TABLEAUX

Avantages et effets indésirables p. 122
Présentations, doses et coût p. 124-126

L'alimentation, l'exercice et la perte pondérale améliorent la maîtrise de la glycémie, mais presque tous les patients atteints de diabète de type 2 nécessitent éventuellement un médicament. Le traitement visant une concentration d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) $< 7\%$ prévient les complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), mais on ignore si ce traitement prévient aussi les complications macrovasculaires et les décès. Une cible de l' HbA_{1c} inférieure à 8% serait appropriée chez les patients âgés et ceux qui sont atteints de maladie cardiovasculaire sous-jacente (MCV), qui présentent des antécédents d'hypoglycémies graves, des complications du diabète, une espérance de vie limitée ou un diabète de longue durée^{1,2}.

METFORMINE – Le biguanide oral metformine (*Glucophage* et autres) est généralement le médicament de choix en traitement initial du diabète de type 2^{1,2}. Son mode d'action est complexe^{3,4}. La metformine réduit la production hépatique du glucose et stimule la sécrétion du peptide-1 semblable au glucagon (GLP-1). Elle réduirait aussi l'absorption intestinale du glucose et (dans une moindre mesure) augmenterait la captation du glucose périphérique. La monothérapie par la metformine abaisse de 1 à $1,5\%$ le taux d' HbA_{1c} , a un effet neutre sur le poids ou induit une perte pondérale légère, et ne cause pas d'hypoglycémies.

Bienfaits cardiovasculaires – Dans un suivi de 10 ans de l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), le traitement initial par la metformine était associé à une réduction de 33% du risque d'infarctus du myocarde et de 27% du risque de décès toutes causes comparativement aux restrictions alimentaires seules⁵.

Atteinte rénale – La metformine est contre-indiquée chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est < 60 mL/min (< 30 mL/min/1,73 m² aux É.-U.) et il est déconseillé d'instaurer ce traitement chez les patients dont le DFGe se situe entre 60 et 90 mL/min⁶. Une étude de cohorte rétrospective menée auprès de 49 478 patients

Résumé : Médicaments contre le diabète de type 2

- L'objectif du traitement est généralement un taux d' HbA_{1c} $< 7\%$.
- Les antihyperglycémiant oraux et les antidiabétiques non insuliniques par injection abaissent le taux d' HbA_{1c} de 0,5 à $1,5\%$.
- La metformine est généralement le médicament de choix en monothérapie initiale.
- Si la metformine seule ne permet pas d'atteindre la cible de l' HbA_{1c} , les comorbidités ou le coût déterminent le choix d'un deuxième médicament : un inhibiteur du SGLT2 ou un agoniste des récepteurs du GLP-1 chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire ou une néphropathie chronique, un inhibiteur du SGLT2 chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, une sulfonylurée si le coût est problématique.
- Si une bithérapie à dose maximale ne permet pas de maîtriser la glycémie, on peut ajouter une insuline ou un autre médicament.

atteints de diabète de type 2 ayant continué de prendre la metformine ou une sulfonylurée après avoir développé une atteinte rénale (DFGe < 60 mL/min/1,73 m²) a montré que la monothérapie par la metformine était liée à un risque significativement inférieur d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs comparativement à la monothérapie par une sulfonylurée⁷.

Autres comorbidités – Dans une revue de 17 études observationnelles, la metformine était associée à une réduction de la mortalité toutes causes chez les patients atteints de diabète de type 2 et de néphropathie chronique modérée à grave, d'insuffisance cardiaque (IC) ou d'hépatopathie chronique⁸.

INHIBITEURS DU SGLT2 – Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) réduisent la réabsorption rénale du glucose et en stimulent l'excrétion urinaire, ce qui abaisse la glycémie à jeun et postprandiale. Ils réduisent le taux d' HbA_{1c} de 0,5 à 1% ; les autres effets bénéfiques sont baisse de la tension artérielle systolique, perte pondérale, réduction des décès d'origine cardiovasculaire chez les patients atteints de MCV ou qui présentent un risque cardiovasculaire élevé, et amélioration des issues rénales chez les patients atteints de néphropathie.

Canagliflozine (Invokana)⁹ – Dans deux études à répartition aléatoire et à double insu (CANVAS et CANVAS-R) avec suivi médian de 126 semaines, totalisant 10 142 patients atteints de diabète de type 2 et présentant un risque cardiovasculaire élevé, le paramètre d'évaluation composé des décès d'origine cardiovasculaire, des infarctus du myocarde (IM) non mortels ou des AVC non mortels était

Tableau 1. Avantages et effets indésirables

Classe de médicaments (baisse de l'HbA _{1c})	Quelques avantages	Quelques effets indésirables
Biguanide (1-1,5 %)		
Metformine	Peu coûteux; baisse durable de l'HbA _{1c} ; pas d'effet sur le poids ou perte pondérale légère; pas d'hypoglycémie en monothérapie; risque réduit d'événements microvasculaires et macrovasculaires	Effets GI (goût métallique, nausées, diarrhées, douleurs abdominales) ¹ ; carence en vitamine B ₁₂ ² ; acidose lactique ³
Inhibiteurs du SGLT2 (0,5-1 %)		
Canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, ertugliflozine	Perte pondérale; baisse de la tension artérielle systolique; pas d'hypoglycémie en monothérapie; incidence réduite d'événements CV, d'insuffisance cardiaque et de néphropathie	Mycoses génitales; gangrène de Fournier; déplétion volémique; atteinte rénale aiguë; hypotension; acidocétose ⁴ ; fracture ⁵ ; hausse du C-LDL; hausse possible du risque d'amputation d'un membre inférieur, principalement un orteil ou au niveau des métatarses, sous la canagliflozine
Agonistes des récepteurs du GLP-1 (1-1,5 %)		
Dulaglutide, exénatide, liraglutide, lixisénatide, sémaglutide	Perte pondérale; pas d'hypoglycémie en monothérapie; incidence réduite d'événements CV et de néphropathies; le dulaglutide, l'exénatide à libération prolongée et le sémaglutide s'administrent en s.c. une fois par semaine; le sémaglutide est commercialisé en présentation orale*	Effets GI (nausées, vomissements, diarrhée) ⁶ ; atteinte rénale et insuffisance rénale aiguë liées à la déshydratation causée par la toxicité GI; réactions au point d'injection; risque possible de pancréatite aiguë; le carcinome à cellules C de la thyroïde a été rapporté chez les animaux et l'hyperplasie de cellules C de la thyroïde a été rapportée chez l'homme
Inhibiteurs de la DPP-4 (0,5-1 %)		
Alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine	Pas d'effet sur le poids; hypoglycémie rare en monothérapie	Risque possible de pancréatite aiguë; insuffisance hépatique mortelle; aggravation possible de l'IC ⁷ ; possibilité de douleurs articulaires intenses et invalidantes
Sulfonylurées (1-1,5 %)		
Glimépiride, glipizide*, glyburide, gliclazide†	Peu coûteux; réduction à long terme des complications microvasculaires et macrovasculaires; baisse de l'albuminurie	Hypoglycémie; prise pondérale; le glyburide est lié à une incidence supérieure d'hypoglycémie et de mortalité par rapport au glimépiride ou au glipizide ⁸
Thiazolidinédiones (1-1,5 %)		
Pioglitazone, rosiglitazone	Baisse durable de l'HbA _{1c} ; faible risque d'hypoglycémies	Prise pondérale; insuffisance cardiaque ⁹ ; œdème maculaire; baisse possible de la densité minérale osseuse et hausse de l'incidence des fractures, surtout chez les femmes ¹⁰ ; insuffisance hépatique; la pioglitazone est liée à un risque accru de cancer de la vessie
Méglitinides (0,5-1 %)		
Natéglinide*, répaglinide	Courte durée d'action	Hypoglycémie, surtout chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave sous le natéglinide; prise pondérale
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (0,5-1 %)		
Acarbose, miglitol*	Pas d'hypoglycémie en monothérapie ¹¹	Douleur abdominale, diarrhée, flatulences ⁵ ; hausse des transaminases hépatiques sous l'acarbose
Autres (0,5 %)		
Pramlintide*	Perte pondérale; réduction des excursions glycémiques postprandiales	Nausées, vomissements, anorexie; céphalées; hypoglycémie grave (lorsque administré avec l'insuline)
Colésévélam	Pas d'hypoglycémie; baisse du C-LDL	Constipation, nausées, dyspepsie; hausse des concentrations sériques de triglycérides
Bromocriptine ¹²	Pas d'hypoglycémie; pourrait réduire le risque d'événements CV	Nausées, vomissements; fatigue; céphalées; étourdissements; somnolence; syncope

GI : gastro-intestinal; CV : cardiovasculaire; C-LDL : cholestérol des lipoprotéines de faible densité; * non commercialisé au Canada; † non commercialisé aux É.-U.

1. Les effets indésirables gastro-intestinaux s'estompent généralement dans le temps et peuvent être évités en instaurant le traitement à faible dose. La présentation à libération prolongée peut aussi réduire les effets indésirables gastro-intestinaux.

2. VR Aroda et coll. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101:1754.

3. Survient rarement. La metformine ne doit pas être administrée dans les 48 heures suivant un examen d'imagerie avec produit de contraste iodé chez les patients dont le DFG est < 60 mL/min/1,73 m² ou qui présentent des antécédents de maladie hépatique, d'alcoolisme, d'insuffisance cardiaque ou encore chez les patients qui reçoivent un produit de contraste intra-artériel; le DFG doit être évalué à nouveau avant de reprendre le traitement.

4. PS Hamblin et coll. J Clin Endocrinol Metab 2019; 104:3077.

5. D Abrahami et coll. Diabetes Care 2019; 42:e150.

6. L'augmentation lente et progressive des doses permet de réduire ces effets au minimum.

7. M Packer. JACC Heart Fail 2018; 6:445.

8. En raison de ses effets indésirables, de nombreux spécialistes ne recommandent plus le glyburide (MC Riddle. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:4867).

9. Contre-indiquées chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la NYHA. Contre-indiquées au Canada chez tous les patients atteints d'insuffisance cardiaque (classes I-IV selon la NYHA).

10. YK Loke et coll. CMAJ 2009; 180:32.

11. Si l'hypoglycémie survient, elle doit être traitée avec du glucose par voie orale puisque ces médicaments perturbent la dégradation du sucrose.

12. La bromocriptine n'est pas indiquée au Canada dans le traitement du diabète de type 2.

significativement moins fréquent lorsque la canagliflozine plutôt qu'un placebo était ajoutée au traitement standard (26,9 c. 31,5 cas pour 100 années-patients). Cependant, le risque d'amputation d'un orteil, d'un pied ou d'une jambe était supérieur sous la canagliflozine (6,3 c. 3,4 cas pour 1000 années-patients); cette association n'a pas été rapportée dans les études ayant porté sur d'autres inhibiteurs du SGLT2¹⁰. La canagliflozine est homologuée pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs chez les adultes atteints de diabète de type 2 et de MCV avérée.

Une étude à répartition aléatoire et à double insu (CREDENCE) menée auprès de 4401 patients atteints de diabète de type 2, avec albuminurie (rapport albumine/créatinine [RAC] urinaire > 300 mg/g) et DFGe se situant entre 30 et < 90 mL/min/1,73 m² a été prématurément interrompue puisque les données montraient que le risque de néphropathie terminale, de créatininémie deux fois plus élevée ou de décès d'origine rénale ou cardiovasculaire était réduit de 30 % sous la canagliflozine comparativement au placebo. Le groupe canagliflozine présentait également un risque réduit de décès d'origine cardiovasculaire, d'IM, d'AVC et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC), et l'étude n'a pas donné lieu à un risque accru d'amputation par rapport au placebo¹¹. Ces résultats ont permis à la FDA (mais pas Santé Canada) d'homologuer la canagliflozine pour réduire le risque de néphropathie terminale, de créatininémie deux fois plus élevée, de décès cardiovasculaire et d'hospitalisations pour IC chez les adultes atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique avec albuminurie.

Dapagliflozine (Forxiga; Farxiga aux É.-U.)¹² – Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu (DECLARE-TIMI 58) menée auprès de 17 160 patients atteints de diabète de type 2 et aussi atteints ou à risque d'athérosclérose, la dapagliflozine n'a pas réduit le paramètre d'évaluation principal composé des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, IM ou AVC ischémique) comparativement au placebo, mais elle a réduit le taux d'hospitalisations pour IC¹³. Dans une autre étude à répartition aléatoire et à double insu (DAPA-HF) menée auprès de 4744 patients atteints d'IC et dont la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) était ≤ 40 %, le paramètre d'évaluation principal composé de l'aggravation de l'IC ou du décès d'origine cardiovasculaire était significativement réduit lorsque la dapagliflozine était ajoutée au traitement standard (16,3 c. 21,2 % avec le placebo), chez les patients diabétiques ou non¹⁴. La dapagliflozine est homologuée par la FDA (mais pas Santé Canada) pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC chez les adultes atteints de diabète de type 2.

Empagliflozine (Jardiance)¹⁵ – Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu (EMPA-REG OUTCOME) menée auprès de 7020 patients atteints de diabète de type 2 et de MCV avérée, l'ajout d'empagliflozine au traitement standard a réduit le taux de décès d'origine cardiovasculaire, d'hospitalisation pour IC et de décès toutes causes comparativement au placebo¹⁶. L'empagliflozine a aussi réduit le risque de néphropathie (progression à la macroalbuminurie, à la créatininémie deux fois plus élevée, à l'instauration d'un traitement de remplacement rénal)^{17,18}.

Dans un sous-groupe de patients ayant un DFGe de < 60 mL/min/1,73 m² et/ou atteints d'albuminurie, l'empagliflozine a réduit de 29 % le risque de décès d'origine cardiovasculaire, de 24 % le risque de mortalité toutes causes et de 39 % le risque d'hospitalisations pour IC comparativement au placebo¹⁹. L'empagliflozine est homologuée par Santé Canada et la FDA pour réduire le risque de décès d'origine cardiovasculaire chez les patients atteints de diabète de type 2 et de MCV avérée.

Ertugliflozine (Steglatro) – Aucune étude clinique portant sur les effets de l'ertugliflozine sur les issues cardiovasculaires ou rénales n'est terminée à ce jour²⁰.

Bienfaits de classe – Dans une étude de cohorte de population (EASEL) menée auprès de 25 258 patients atteints de diabète de type 2 et de MCV avérée, l'instauration d'un traitement par inhibiteur du SGLT2 était liée à un taux réduit de mortalité toutes causes, d'hospitalisations pour IC et d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs comparativement à l'instauration d'un médicament autre qu'un inhibiteur du SGLT2²¹. Une méta-analyse de 3 études sur les résultats cardiovasculaires à l'emploi d'inhibiteurs du SGLT2 (empagliflozine, dapagliflozine et canagliflozine) menée auprès de 34 322 patients atteints de diabète de type 2 (60 % avec athérosclérose confirmée) a montré que ces médicaments réduisaient de 11 % le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (IM, AVC ou décès d'origine cardiovasculaire), mais seulement chez les patients atteints d'athérosclérose avérée. Des réductions du risque de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC (23 %) et de progression de l'atteinte rénale (34 %) se sont produites indépendamment des antécédents d'athérosclérose ou d'IC chez les patients²².

AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU GLP-1 – Les agonistes du peptide-1 semblable au glucagon (GLP-1) potentialisent la sécrétion glucodépendante d'insuline, suppriment la sécrétion du glucagon, ralentissent la vidange gastrique et favorisent la satiété. Ils abaissent le taux d'HbA_{1c} de 1 à 1,5 % et font perdre du poids. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 réduisent l'incidence des événements cardiovasculaires indésirables majeurs et auraient un effet bénéfique sur la protéinurie, mais on ignore toujours s'ils empêchent la progression de la néphropathie chronique.

Dulaglutide (Trulicity)²³ – Les méta-analyses n'ont montré ni hausse ni baisse du risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs à l'emploi du dulaglutide²⁴. Cependant, dans une étude à répartition aléatoire et à double insu (REWIND) avec suivi médian de 5,4 ans menée auprès de 9901 patients qui présentaient des facteurs de risque cardiovasculaire ou avaient subi un événement cardiovasculaire, le paramètre d'évaluation composé des IM non mortels, des AVC non mortels ou des décès d'origine cardiovasculaire était significativement inférieur lorsque le dulaglutide était ajouté au traitement standard comparativement à l'ajout d'un placebo (12,0 c. 13,4 %)²⁵.

L'emploi prolongé (environ 5 ans) du dulaglutide est associé à une incidence réduite du paramètre d'évaluation composé de nouvelle macroalbuminurie, du déclin soutenu du DFGe ou de la nécessité d'un traitement de remplacement rénal²⁶.

Tableau 2. Présentations, doses et coût

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁵⁰
Biguanide				
Metformine ² – générique	co. à 500, 850, 1000 mg ⁵¹	1500-2550 mg/jour PO fractionnée 2 ou 3 f.p.j. ³	3,60 \$	2,20 \$
Glucophage (Sanofi; BMS aux É.-U.)			100,20	25,80
Riomet (Sun)	sol. de 500 mg/5 mL (125, 500 mL)	1500-2550 mg/jour PO fractionnée 2 ou 3 f.p.j. ³	665,20 ⁴	N.H.C.
libération prolongée – générique	co. ER à 500, 750, 1000 mg ⁵²	1500-2000 mg PO 1 f.p.j. ^{5,6}	8,10	46,40
Glucophage XR	co. ER à 500, 750 mg		90,60	N.H.C.
Glumetza (Valeant; Santarus aux É.-U.)	co. ER à 500, 1000 mg		4884,30	57,90
Riomet ER	susp. ER de 500 mg/5 mL (500 mL)		P.N.D	N.H.C.
Inhibiteurs du SGLT2				
Canagliflozine – Invokana (Janssen)	co. à 100, 300 mg	100-300 mg PO 1 f.p.j. ⁷⁻⁹	494,30	88,90
Dapagliflozine – Forxiga; Farxiga aux É.-U. (AstraZeneca)	co. à 5, 10 mg	5-10 mg PO 1 f.p.j. ^{9,10,11}	492,40	86,40
Empagliflozine – Jardiance (Boehringer Ingelheim/Lilly)	co. à 10, 25 mg	10-25 mg PO 1 f.p.j. ^{9,10,12}	492,90	86,60
Ertugliflozine – Steglatro (Merck)	co. à 5, 15 mg	5-15 mg PO 1 f.p.j. ^{9,10,13}	281,40	77,60
Agonistes des récepteurs du GLP-1				
Dulaglutide – Trulicity (Lilly) ¹⁴	stylos à dose unique de 0,75 mg/0,5 mL, 1,5 mg/0,5 mL	0,75 ou 1,5 mg SC 1 f.p.s.	759,40	215,00
Exénatide – Byetta (AstraZeneca)	stylos préremplis de 250 µg/mL (1,2, 2,4 mL)	5 ou 10 µg SC 2 f.p.j. ^{15,16}	729,60	151,60
libération prolongée – Bydureon (AstraZeneca) ¹⁴	stylos à dose unique de 2 mg/0,65 mL ou poudre pour susp. injectable ¹⁷	2 mg SC 1 f.p.s. ¹⁶	699,80	213,80
Bydureon BCise ¹⁴	auto-injecteurs à dose unique de 2 mg/0,85 mL ¹⁷	2 mg SC 1 f.p.s. ¹⁶	699,80	N.H.C.
Liraglutide – Victoza (Novo Nordisk) ¹⁴	stylos préremplis de 6 mg/mL (3 mL)	1,2 ou 1,8 mg SC 1 f.p.j. ¹⁸	614,50	191,60
Lixisenatide – Adlyxin (Sanofi)	stylos préremplis de 50 µg/mL, 100 µg/mL (3 mL)	20 µg SC 1 f.p.j. ¹⁹	620,20	128,80
Sémaglutide – Ozempic (Novo Nordisk) ¹⁴	stylos préremplis de 1,34 mg/mL (1,5 mL) ⁵³	0,5 ou 1 mg SC 1 f.p.s. ²⁰	772,40	205,80
Rybelsus (Novo Nordisk) ¹⁴	co. à 3, 7, 14 mg	7 ou 14 mg PO 1 f.p.j. ²¹	772,40	N.H.C.
Inhibiteurs de la DPP-4				
Alogliptine – générique	co. à 6,25, 12,5, 25 mg	25 mg PO 1 f.p.j. ²²	195,00	N.H.C.
Nesina (Takeda)			385,60	69,60
Linagliptine – Trajenta; Tradjenta aux É.-U. (Boehringer Ingelheim/Lilly)	co. à 5 mg	5 mg PO 1 f.p.j.	436,20	84,40
Saxagliptine – Onglyza (AstraZeneca)	co. à 2,5, 5 mg	2,5-5 mg PO 1 f.p.j. ²³	420,50	80,10
Sitagliptine – Januvia (Merck)	co. à 25, 50, 100 mg	100 mg PO 1 f.p.j. ²⁴	451,20	98,20
Sulfonylurées				
Glimépiride – générique	co. à 1, 2, 4 mg	1-4 mg PO 1 f.p.j. ⁷	2,70	24,60
Amaryl (Sanofi)	co. à 2, 4 mg		64,60	N.H.C.
Glipizide – générique	co. à 5, 10 mg	10-20 mg PO 1 f.p.j. ⁷ ou fractionnée 2 f.p.j. ²⁵	2,40	N.H.C.
Glucotrol (Pfizer)	co. à 10 mg		90,20	N.H.C.
libération prolongée – générique	co. ER à 2,5, 5, 10 mg	5-20 mg PO 1 f.p.j. ⁷	5,10	N.H.C.
Glucotrol XL	co. ER à 5, 10 mg		49,30	N.H.C.
Glyburide ²⁶ – générique	co. à 1,25, 2,5, 5 mg ⁵⁴	1,25-20 mg PO 1 f.p.j. ⁷ ou fractionnée 2 f.p.j. ^{3,55}	1,80	1,00
DiaBeta (Sanofi)			N.D.	4,60
comprimés micronisés – générique	co. à 1,5, 3, 6 mg	0,75-12 mg PO 1 f.p.j. ⁷ ou fractionnée 2 f.p.j. ³	3,80	N.H.C.
Glynase Prestab (Pfizer)			26,80	N.H.C.
Gliclazide – générique	co. à 80 mg	80-320 mg/jour fractionnée 2 f.p.j.	N.D.	2,80
Diamicron (Servier)			N.D.	12,10
libération prolongée – générique	co. ER à 30, 60 mg	30-120 mg 1 f.p.j. ^{6,7}	N.D.	2,80
Diamicron MR (Servier)			N.D.	4,60

ER : libération prolongée; sol. : solution; susp. : suspension; P.N.D. : prix non disponible; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; P.E.C. : pas encore commercialisé

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 4 semaines ou 30 jours à la dose habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 octobre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2018. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

2. La metformine est contre-indiquée chez les patients dont le DFGe est < 60 mL/min (< 30 mL/min/1,73 m² aux É.-U.). Il est déconseillé d'instaurer un traitement par la metformine chez les patients dont le DFGe se situe entre 30 et 45 mL/min/1,73 m². Si le DFGe chute en deçà de 45 mL/min/1,73 m² chez les patients déjà sous metformine, il faut évaluer le rapport risque-bienfait de la poursuite du traitement.

3. Pris avec les repas.

4. Prix d'un flacon de 500 mL.

5. Pris avec le repas du soir.

6. Les comprimés doivent être avalés entiers; ils ne doivent pas être divisés, écrasés ni mâchés.

7. Pris avec le déjeuner ou le premier repas de la journée.

8. La dose maximale est de 100 mg chez les patients dont le DFGe est de 30 à < 60 mL/min/1,73 m². Ne doit pas être instauré chez les patients dont le DFGe est < 30 mL/min/1,73 m² avec albuminurie > 300 mg/jour ou chez les patients dont le DFGe est < 45 mL/min/1,73 m² avec albuminurie < 300 mg/jour.

9. Contre-indiqué chez les patients dont le DFGe est < 30 mL/min/1,73 m². Au Canada, la dapagliflozine et l'empagliflozine peuvent être prises à n'importe quel moment de la journée (avec ou sans aliments).

10. Pris le matin avec ou sans aliments.

11. Ne doit pas être instauré chez les patients dont le DFGe est < 45 mL/min/1,73 m² ou chez les patients atteints d'un cancer évolutif de la vessie.

12. Ne doit pas être instauré chez les patients dont le DFGe est < 45 mL/min/1,73 m². Au Canada, il est recommandé de surveiller étroitement le patient.

Tableau 2. Présentations, doses et coût (suite)

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹	Coût Canada ⁵⁰
Thiazolidinédiones				
Pioglitazone – générique <i>Actos</i> (Takeda)	co. à 15, 30, 45 mg	15-45 mg PO 1 f.p.j. ^{27,28}	4,00 \$ 388,60	47,10 \$ N.H.C.
Rosiglitazone – générique <i>Avandia</i> (GSK)	co. à 2, 4 mg ⁵⁶	4-8 mg PO 1 f.p.j. ou fractionnée 2 f.p.j. ²⁹	N.D. 169,40	58,10 72,60
Méglitinides				
Natéglinide – générique	co. à 60, 120 mg	60-120 mg PO 3 f.p.j. ³⁰	41,60	N.H.C.
Répaglinide – générique <i>GlucoNorm</i> (Novo Nordisk)	co. à 0,5, 1, 2 mg co. à 0,5, 1, 2 mg	1-4 mg PO 3 f.p.j. ^{30,31}	19,10 N.D.	19,50 33,20
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase				
Acarbose – générique <i>Glucobay; Precose</i> aux É.-U. (Bayer)	co. à 25, 50, 100 mg ⁵⁷	50-100 mg PO 3 f.p.j. ^{3,32}	41,60 90,00	N.H.C. 25,60
Miglitol – générique <i>Glyset</i> (Pfizer)	co. à 25, 50, 100 mg	50-100 mg PO 3 f.p.j. ^{3,33}	170,30 271,80	N.H.C. N.H.C.
Autres				
Bromocriptine ³⁴ – <i>Cycloset</i> (Salix)	co. à 0,8 mg	1,6-4,8 mg PO 1 f.p.j. ³⁵	251,60	N.H.C.
Colésévelam – générique <i>Welchol</i> (Daiichi Sankyo)	co. à 625 mg; sachets de 3,75 g	3,75 g PO 1 f.p.j. ou fractionnée 2 f.p.j. ³	561,50 ³⁶ 657,00 ³⁶	N.H.C. N.H.C.
<i>Lodalis</i> (Valeant)	co. à 625 mg; sachets de 3,75 g	3,75 g PO 1 f.p.j. ou fractionnée 2 f.p.j.	N.D.	220,80 ³⁶
Pramlintide – <i>Symlin</i> (AstraZeneca)	1000 µg/mL (stylos préremplis de 1,5, 2,7 mL)	60-120 µg SC 3 f.p.j. ³⁷	1093,00	N.H.C.
Produits d'association				
Metformine/glipizide ² – générique	co. à 250/2,5, 500/2,5, 500/5 mg	500/2,5 mg PO 2 f.p.j. ³	24,00	N.H.C.
Metformine/glyburide ^{2,26} – générique	co. à 250/1,25, 500/2,5, 500/5 mg	500/5 mg PO 2 f.p.j. ³	35,20	N.H.C.
Metformine/pioglitazone ² – générique <i>Actoplus Met</i> (Takeda)	co. à 500/15, 850/15 mg	500/15 mg PO 2 f.p.j. ^{3,27}	75,00 P.N.D.	N.H.C. N.H.C.
Metformine/alogliptine ² – générique <i>Kazano</i> (Takeda)	co. à 500/12,5, 1000/12,5 mg ⁵⁸	1000/12,5 mg PO 2 f.p.j. ^{3,13}	195,00 385,60	N.H.C. 75,70
Metformine/linagliptine ² – <i>Jentadueto</i> (Boehringer Ingelheim/Lilly)	co. à 500/2,5, 850/2,5, 1000/2,5 mg	500/2,5-1000/2,5 mg PO 2 f.p.j. ³	436,20	88,50
<i>Jentadueto XR</i>	co. ER à 1000/2,5, 1000/5 mg	1000/5-2000/5 mg PO 1 f.p.j. ^{3,6,38}	436,20	N.H.C.
Metformine/saxagliptine ² – <i>Komboglyze</i> (BMS)	co. à 500/2,5, 850/2,5, 1000/2,5 mg	500/2,5-1000/2,5 mg PO 2 f.p.j.	N.D.	80,40
<i>Komboglyze XR</i> (BMS)	co. ER à 500/5, 1000/2,5, 1000/5 mg	1000/5-2000/5 mg PO 1 f.p.j. ^{5,6}	420,50	N.H.C.
Metformine/sitagliptine ² – <i>Janumet</i> (Merck)	co. à 500/50, 1000/50 mg ⁵⁹	500/50-1000/50 mg PO 2 f.p.j. ³	225,60	106,60
<i>Janumet XR</i>	co. ER à 500/50, 1000/50, 1000/100 mg	1000/100-2000/100 mg PO 1 f.p.j. ^{5,6}	225,60	106,60
Metformine/canagliflozine ² – <i>Invokamet</i> (Janssen)	co. à 500/50, 1000/50, 500/150, 1000/150 mg	500/50-500/150 mg PO 2 f.p.j. ^{3,39}	494,30	100,00
<i>Invokamet XR</i>	co. ER à 500/50, 1000/50, 500/150, 1000/150 mg	1000/100-1000/300 mg PO 1 f.p.j. ^{6,7,39}	494,30	P.E.C.
Metformine/dapagliflozine ² – <i>Xigduo</i> (AstraZeneca)	co. à 850/5, 1000/5 mg	850/5-1000/5 mg PO 2 f.p.j.	N.D.	77,60
<i>Xigduo XR</i> (AstraZeneca)	co. ER à 1000/2,5, 500/5, 1000/5, 500/10, 1000/10 mg	500/5-1000/10 mg PO 1 f.p.j. ^{6,7,11,38}	492,40	N.H.C.
Metformine/empagliflozine ² – <i>Synjardy</i> (Boehringer Ingelheim/Lilly)	co. à 500/5, 1000/5, 500/12,5, 1000/12,5 mg ⁶⁰	500/5-1000/12,5 mg PO 2 f.p.j. ^{3,40}	492,90	87,20
<i>Synjardy XR</i>	co. ER à 1000/5, 1000/10, 1000/12,5, 1000/25 mg	1000/5-1000/25 mg PO 1 f.p.j. ^{5,7,40}	246,40	N.H.C.
Metformine/ertugliflozine ² – <i>Segluromet</i> (Merck)	co. à 500/2,5, 500/7,5, 1000/2,5, 1000/7,5 mg	500/2,5-1000/7,5 mg PO 2 f.p.j. ^{3,13}	281,40	P.E.C.
Metformine/dapagliflozine/saxagliptine ² – <i>Qternmet XR</i> (AstraZeneca)	co. ER à 1000/2,5/2,5, 1000/5/2,5, 1000/5/5, 1000/10/5 mg	1000/5/5-2000/10/5 mg PO 1 f.p.j. ^{6,7,11}	P.N.D.	N.H.C.
Glimépiride/pioglitazone – générique <i>Duetact</i> (Takeda)	co. à 2/30, 4/30 mg	2/30-4/30 mg PO 1 f.p.j. ^{7,27}	390,50 593,80	N.H.C. N.H.C.

13. Ne doit pas être instauré chez les patients dont le DFG se situe entre 30 et < 60 mL/min/1,73 m². Au Canada, l'ertugliflozine est contre-indiquée chez les patients dont le DFG est < 45 mL/min/1,73 m².

14. Contre-indiqué chez les patients qui présentent des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ainsi que chez les patients atteints de néoplasies endocriniennes multiples de type 2.

15. La dose initiale est 5 µg 2 fois par jour, jusqu'à une heure avant les repas du matin et du soir. Après un mois, la dose peut passer à 10 µg 2 fois par jour.

16. La présentation à libération immédiate n'est pas recommandée chez les patients dont la ClCr est < 30 mL/min et les produits à libération prolongée ne sont pas recommandés chez les patients dont le DFG est < 45 mL/min/1,73 m². Au Canada, les présentations à libération immédiate et prolongée ne sont pas recommandées chez les patients dont la ClCr est < 30 mL/min. Les produits à libération prolongée doivent être utilisés avec prudence chez les patients dont la ClCr est de 30-50 mL/min.

17. Doit être reconstitué avant administration.

18. La dose initiale est de 0,6 mg 1 fois par jour pendant 7 jours, puis de 1,2 mg 1 fois par jour.

19. La dose initiale est de 10 µg 1 fois par jour jusqu'à une heure avant le repas du matin pendant 14 jours; elle peut ensuite passer à 20 µg 1 fois par jour.

20. La dose initiale est de 0,25 mg 1 fois par semaine pendant 4 semaines.

21. La dose initiale est de 3 mg 1 fois par jour pendant 30 jours. Les comprimés doivent être avalés entiers avec au maximum 120 mL d'eau 30 minutes avant le premier repas ou la première boisson de la journée, ou avant d'autres médicaments par voie orale.

22. La dose recommandée est de 12,5 mg 1 fois par jour chez les patients dont la ClCr se situe entre 30 et 59 mL/min, et elle est de 6,25 mg 1 fois par jour chez les patients dont la ClCr est < 30 mL/min.

23. La dose recommandée est de 2,5 mg 1 fois par jour chez les patients dont le DFG est < 45 mL/min/1,73 m².

24. La dose recommandée est de 50 mg 1 fois par jour chez les patients dont le DFG se situe entre 30 et < 45 mL/min/1,73 m², et elle est de 25 mg 1 fois par jour chez les patients dont le DFG est < 30 mL/min/1,73 m².

Tableau 2. Présentations, doses et coût (suite)

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁵⁰
Produits d'association (suite)				
Alogliptine/pioglitazone – générique <i>Oseni</i> (Takeda)	co. à 12,5/15, 12,5/30, 12,5/45, 25/15, 25/30, 25/45 mg	25/15-25/45 mg PO 1 f.p.j. ^{10,27,28,41}	195,00 \$ 385,60	N.H.C. N.H.C.
Dapagliflozine/saxagliptine – <i>Qtern</i> (AstraZeneca)	co. à 5/5, 10/5 mg	10/5 mg PO 1 f.p.j. ^{10,11,42}	492,40	N.H.C.
Empagliflozine/linagliptine – <i>Glyxambi</i> (Boehringer Ingelheim/Lilly)	co. à 10/5, 25/5 mg	10/5-25/5 mg PO 1 f.p.j. ^{10,12}	539,30	150,70 \$
Ertugliflozine/sitagliptine – <i>Steglujan</i> (Merck)	co. à 5/100, 15/100 mg	5/100-15/100 mg PO 1 f.p.j. ^{10,13}	549,90	P.E.C.
Associations insuline à action prolongée/agoniste des récepteurs du GLP-1				
Insuline dégludec/liraglutide ¹⁴ – <i>Xultophy 100/3.6</i> (Novo Nordisk)	stylos préremplis de 3 mL ⁴³	16-50 unités SC 1 f.p.j. ^{44,45}	831,90 ⁴⁶	782,00 ⁴⁶
Insuline glargine/lixisenatide – <i>Soliqua 100/33</i> (Sanofi)	stylos préremplis de 3 mL ⁴⁷	15-60 unités SC 1 f.p.j. ^{48,49}	565,40 ⁴⁶	480,50 ⁴⁶

25. Les doses > 15 mg/jour doivent être fractionnées et administrées avant des repas ayant une teneur calorique suffisante.
26. En raison de ses effets indésirables, de nombreux spécialistes ne recommandent plus le glyburide (MC Riddle. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95:4867).
27. Ne doit pas être instauré chez les patients dont le taux d'ALAT est 2,5 fois (> 3 fois aux É.-U.) la limite supérieure de la normale (LSN) et le taux de bilirubine totale est > 2 fois la LSN. Contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe I-IV (III ou IV aux É.-U.) selon la NYHA.
28. La dose initiale de pioglitazone est de 15 mg 1 fois par jour chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe I ou II selon la NYHA. Au Canada, la pioglitazone est contre-indiquée chez tous les patients atteints d'insuffisance cardiaque (classe I à IV selon la NYHA).
29. Ne doit pas être instaurée chez les patients atteints de maladie hépatique évolutive ou qui présentent un taux d'ALAT > 2,5 fois la LSN. Contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe I-IV (III ou IV aux É.-U.) selon la NYHA.
30. Les doses doivent être prises 15 à 30 minutes avant les repas. Elles ne doivent pas être prises si le repas est sauté.
31. Une dose initiale de 0,5 mg 3 fois par jour avec les repas est recommandée chez les patients dont la ClCr est de 20-40 mL/min. Au Canada, aucun ajustement posologique du répaglinide n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
32. Non recommandée chez les patients dont le taux sérique de créatinine est > 177 µmol/L (> 2 mg/dL). Au Canada, l'acarbose n'est pas recommandé chez les patients dont la ClCr est < 25 mL/min.
33. Non recommandé chez les patients dont la ClCr est < 25 mL/min.
34. Contre-indiquée chez les femmes qui allaitent.
35. Doit être prise le matin dans les 2 heures qui suivent le réveil.
36. Prix pour un approvisionnement de sachets de 30 jours.
37. Doit être pris immédiatement avant les repas qui contiennent ≥ 30 g de glucides. La dose d'insuline doit être réduite de 50 %.
38. Les patients qui ont besoin de 2000 mg/jour de metformine doivent prendre deux comprimés à 1000/2,5 mg 1 fois par jour.
39. La dose quotidienne maximale est de 2000/300 mg chez les patients dont le DFGe est ≥ 60 mL/min/1,73 m². Les patients dont le DFGe se situe entre 45 et < 60 mL/min/1,73 m² ne doivent pas recevoir plus de 50 mg de canagliflozine 2 fois par jour. Au Canada, *Invokamet* est contre-indiqué chez les patients dont le taux sérique de créatinine est supérieur à la limite supérieure de la normale (taux sérique de créatinine ≥ 136 µmol/L [hommes], ≥ 124 µmol/L [femmes] ou clairance de la créatinine < 60 mL/min).
40. Contre-indiqué chez les patients dont le DFGe est < 45 mL/min/1,73 m². Au Canada, *Synjardy* est contre-indiqué chez les patients dont le taux sérique de créatinine est supérieur à la limite supérieure de la normale (taux sérique de créatinine ≥ 136 µmol/L [hommes], ≥ 124 µmol/L [femmes] ou clairance de la créatinine < 60 mL/min).
41. Réduire la dose d'alogliptine à 12,5 mg/jour chez les patients dont la ClCr est de 30 à 59 mL/min.
42. La dose initiale est de 5 mg/5 mg chez les patients déjà sous dapagliflozine.
43. Contient 100 unités/mL d'insuline dégludec et 3,6 mg/mL de liraglutide.
44. Doit être administré à la même heure chaque jour, avec ou sans aliments.
45. L'insuline basale ou l'agoniste des récepteurs du GLP-1 doivent être interrompus avant le début du traitement. La dose initiale est de 10 unités/0,36 mg chez les patients n'ayant jamais reçu d'insuline basale ni un agoniste des récepteurs du GLP-1, et elle est de 16 unités/0,58 mg chez les patients sous insuline basale ou agoniste des récepteurs du GLP-1; ajuster la dose de 2 unités à la hausse ou à la baisse tous les 3-4 jours jusqu'à l'atteinte de la glycémie à jeun désirée. Au Canada, *Xultophy* n'est pas indiqué chez les patients n'ayant jamais pris d'insuline; ainsi, la dose initiale est de 16 unités/0,58 mg.
46. Prix d'un traitement de 30 jours chez un patient qui utilise *Xultophy* à raison de 40 unités/1,44 mg par jour ou *Soliqua* à raison de 40 unités/13,3 µg par jour.
47. Contient 100 unités/mL d'insuline glargine et 33 µg/mL de lixisénatide.
48. À prendre dans l'heure précédant le premier repas de la journée.
49. Il faut mettre un terme au traitement par insuline basale ou agoniste des récepteurs du GLP-1 avant de débiter le traitement. La dose initiale est de 15 unités/5 µg chez les patients n'ayant jamais pris d'insuline basale ou un agoniste des récepteurs du GLP-1, qui prennent < 30 unités d'insuline basale ou un agoniste des récepteurs du GLP-1; elle est de 30 unités/10 µg chez les patients sous 30 à 60 unités d'insuline basale; ajuster la dose de 2-4 unités par semaine à la hausse ou à la baisse jusqu'à l'atteinte de la glycémie à jeun désirée. Au Canada, *Soliqua* n'est pas indiqué chez les patients qui n'ont jamais pris d'insuline.
50. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 4 semaines ou 30 jours à la dose habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, octobre 2019).
51. Au Canada, la metformine (*Glucophage* et générique) est commercialisée en comprimés à 500 et 850 mg.
52. Commercialisé au Canada en comprimés ER à 500 et 1000 mg.
53. Le sémaglutide est commercialisé au Canada en seringues préremplies de 1,5 et 3 mL.
54. Le glyburide est commercialisé au Canada en comprimés à 2,5 et 5 mg.
55. Au Canada, la dose habituelle chez les adultes est de 2,5 à 20 mg 1 fois par jour ou fractionnée deux fois par jour.
56. *Avandia* est commercialisé au Canada en comprimés à 2, 4 et 8 mg.
57. Commercialisé au Canada en comprimés à 50 et 100 mg.
58. Commercialisé au Canada en comprimés à 500/12,5, 850/12,5 et 1000/12,5 mg.
59. Commercialisé au Canada en comprimés à 500/50, 850/50 et 1000/50 mg.
60. Commercialisé au Canada en comprimés à 500/5, 850/5, 1000/5, 500/12,5, 850/12,5 et 1000/12,5 mg.

Exénatide (*Byetta*, *Bydureon*)^{27,28} – Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu (EXSCLE) menée auprès de 14 752 patients (73 % atteints de MCV), l'incidence du paramètre d'évaluation composé des décès d'origine cardiovasculaire, des IM non mortels ou des AVC non mortels était de 11,4 % à l'ajout de l'exénatide une fois par semaine au traitement standard et de 12,2 % à l'ajout du placebo; l'innocuité de l'exénatide était non inférieure à celle du placebo, mais son efficacité n'était pas supérieure²⁹.

Liraglutide (*Victoza*) – Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu (ELLIPSE) menée auprès d'enfants de 10 à < 17 ans atteints de diabète de type 2, le liraglutide (ajouté à la metformine, avec ou sans insuline basale) s'est montré être supérieur au placebo pour abaisser le taux d'HbA_{1c}

durant les 52 semaines de l'étude (-0,50 c. +0,80 %) ³⁰. Au Canada, le liraglutide est homologué exclusivement chez les adultes atteints de diabète de type 2; aux É.-U., il est homologué par la FDA chez les patients de ≥ 10 ans atteints de diabète de type 2.

Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu (LEADER) avec suivi médian de 3,8 ans auprès de 9340 patients à risque cardiovasculaire élevé et atteints de diabète de type 2, l'ajout de liraglutide au traitement standard a significativement réduit l'incidence du paramètre d'évaluation composé des décès d'origine cardiovasculaire, des IM non mortels ou des AVC non mortels comparativement à l'ajout d'un placebo (13,0 c. 14,9 %) ³¹. Le liraglutide est homologué par Santé Canada et la FDA pour réduire le risque

d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs chez les adultes atteints de diabète de type 2.

Dans une analyse secondaire prédéfinie des résultats rénaux de l'étude LEADER, le paramètre d'évaluation composé de nouveaux cas de macroalbuminurie persistante, de créatininémie deux fois plus élevée, de néphropathie terminale ou de décès d'origine rénale a été observé chez 5,7 % des patients sous le liraglutide et 7,2 % des patients sous le placebo. Cette différence était principalement due à la réduction des nouveaux cas de macroalbuminurie persistante sous le liraglutide³².

Lixisénatide (Adlyxin)³³ – Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu (ELIXA) menée auprès de 6068 patients atteints de diabète de type 2 qui avaient récemment subi un événement coronarien aigu, l'ajout du lixisénatide au traitement standard s'est avéré être non inférieur, sans toutefois être supérieur, à l'ajout d'un placebo pour réduire l'incidence d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs³⁴.

Comparativement au placebo, parmi les 5978 patients de l'étude ELIXA atteints du syndrome coronarien aigu, l'ajout de lixisénatide au traitement standard a réduit le RAC urinaire de 21 % chez les patients atteints de microalbuminurie et de 39 % chez les patients atteints de macroalbuminurie. Le lixisénatide a aussi réduit le risque de nouveaux cas de macroalbuminurie, mais il n'y avait pas de différence significative pour ce qui est du déclin du DFGe entre les deux groupes à la semaine 108³⁵.

Sémaglutide (Ozempic; Rybelsus; non homologué au Canada)^{36,37} – Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu (SUSTAIN-6) menée auprès de 3297 patients atteints de diabète de type 2 et qui présentaient un risque cardiovasculaire élevé, l'ajout d'injections hebdomadaires de sémaglutide au traitement standard s'est montré non inférieur à l'ajout d'un placebo pour réduire l'incidence des décès d'origine cardiovasculaire, des IM non mortels et des AVC non mortels (6,6 c. 8,9 %). L'incidence des nouveaux cas de néphropathie ou d'aggravation des néphropathies existantes a été de 3,8 % sous le sémaglutide par rapport à 6,1 % sous le placebo, une différence significative principalement attribuable à la réduction de la macroalbuminurie persistante. L'incidence des nouveaux cas de néphropathie ou d'aggravation des néphropathies existantes était inférieure sous le sémaglutide, mais le taux de complications de la rétinopathie était plus élevé surtout chez les patients déjà atteints de néphropathie³⁸.

Une présentation orale de sémaglutide (*Rybelsus*) a récemment reçu l'homologation de la FDA. Dans les études cliniques, l'ajout de sémaglutide par voie orale au traitement standard s'est montré supérieur à l'ajout d'un placebo, de l'inhibiteur du SGLT2 empagliflozine ou de l'inhibiteur de la DPP-4 sitagliptine et s'est montré non inférieur à l'ajout du liraglutide pour abaisser le taux d'HbA_{1c}³⁹⁻⁴⁵. Dans une étude d'innocuité à répartition aléatoire (PIONEER 6) menée auprès de 3183 patients qui présentaient un risque cardiovasculaire élevé, le sémaglutide par voie orale n'était pas inférieur au placebo pour ce qui est de l'incidence des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (3,8 c. 4,8 %) ⁴⁶.

Bienfaits de classe – Une méta-analyse de 7 études contrôlées par placebo portant sur les résultats cardiovasculaires à l'emploi de l'albiglutide (qui n'est plus commercialisé), de l'exénatide, du liraglutide, du lixisénatide et du sémaglutide a montré que ces agonistes des récepteurs du GLP-1 réduisaient significativement le risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (12 %), la mortalité toutes causes (12 %) et un paramètre d'évaluation composé des effets indésirables rénaux (17 %) ⁴⁷. Le dulaglutide a aussi démontré des bienfaits cardiovasculaires.

Pancréatites – Les médicaments de type incrétine (agonistes des récepteurs du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4) sont associés à la pancréatite aiguë⁴⁸. Une revue des données effectuée par Santé Canada, la FDA et l'EMA (*European Medicines Agency*) n'a pas montré de lien de cause à effet entre ces médicaments et la pancréatite, mais jusqu'à ce que davantage de données soient publiées, les trois agences continuent de considérer qu'un risque de pancréatite est associé à ces médicaments⁴⁹.

INHIBITEURS DE LA DPP-4 – Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) **alogliptine** (*Nesina*)⁵⁰, **linagliptine** (*Trajenta*; *Tradjenta* aux É.-U.)⁵¹, **saxagliptine** (*Onglyza*)⁵² et **sitagliptine** (*Januvia*)⁵³ potentialisent la sécrétion glucodépendante d'insuline et suppriment la sécrétion du glucagon. Ils abaissent le taux d'HbA_{1c} de 0,5 à 1 %, ont un effet neutre sur le poids et sont généralement bien tolérés.

Innocuité cardiovasculaire – Dans des études à répartition aléatoire d'envergure menées auprès de patients atteints de diabète de type 2, les inhibiteurs de la DPP-4 n'ont ni augmenté ni diminué le risque d'événements cardiovasculaires ischémiques. Dans une méta-analyse de 236 études totalisant 176 310 patients, les inhibiteurs du SGLT2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1 étaient associés à un taux significativement plus faible de mortalité cardiovasculaire et toutes causes comparativement aux inhibiteurs de la DPP-4 ou au placebo; les inhibiteurs de la DPP-4 n'étaient pas liés à un taux inférieur de mortalité toutes causes comparativement aux témoins⁵⁴.

Dans les études portant sur la saxagliptine et l'alogliptine, davantage de patients ont été hospitalisés pour IC dans le groupe sous inhibiteur de la DPP-4⁵⁵. Un risque accru d'IC n'a pas été observé dans les études portant sur la sitagliptine ou la linagliptine⁵⁶⁻⁶¹. Dans une analyse cas-témoins (CNODES) ayant inclus 29 741 patients atteints de diabète de type 2 qui étaient hospitalisés pour IC, un médicament de type incrétine (inhibiteur de la DPP-4 ou agoniste des récepteurs du GLP-1) n'était pas associé à un risque accru d'hospitalisation pour IC comparativement à d'autres antihyperglycémiants oraux⁶².

Néphropathies – On ne dispose d'aucune donnée à long terme sur les effets des inhibiteurs de la DPP-4 sur l'albuminurie et les néphropathies.

Pancréatites – Les inhibiteurs de la DPP-4 sont associés à la pancréatite aiguë⁴⁸.

SULFONYLURÉES – Les sulfonyles interagissent avec les canaux potassiques sensibles à l'ATP de la membrane des cellules bêta pour stimuler la sécrétion

d'insuline. Les sulfonyles **glimépiride** (Amaryl et génériques; générique seulement au Canada), **glipizide** (Glucotrol et autres; non homologué au Canada), **glyburide** (DiaBeta et génériques; Glynase Prestab et autres aux É.-U.) et, au Canada, **glicazide** (Diamicon et génériques) au Canada abaissent le taux d'HbA_{1c} de 1 à 1,5 %, mais cette réduction est moins durable que celle obtenue avec la metformine, et ces médicaments causent une prise pondérale et les hypoglycémies. Une méta-analyse d'études prolongées a montré que les sulfonyles étaient associées à une réduction du risque de complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète⁶³. Ces médicaments sont grandement utilisés en deuxième intention en raison de leur efficacité et de leur faible coût.

Innocuité cardiovasculaire – Jusqu'à récemment, l'innocuité cardiovasculaire des sulfonyles était suspecte en raison d'un rapport publié en 1970⁶⁴, mais dans une récente étude à répartition aléatoire et contrôlée (CAROLINA) menée auprès de 6042 patients atteints de diabète de type 2 et qui présentaient un risque cardiovasculaire élevé, l'ajout de glimépiride au traitement standard s'est montré être non inférieur à l'ajout de l'inhibiteur de la DPP-4 linagliptine pour ce qui est de l'innocuité cardiovasculaire⁶⁵. Dans une étude antérieure (CARMELINA), l'ajout de linagliptine au traitement standard s'est montré être non inférieur à l'ajout d'un placebo pour ce qui est de l'innocuité cardiovasculaire⁶⁶. Au Canada, des changements visant à refléter ces préoccupations en matière d'innocuité ont été apportés à la monographie et sont toujours actuels.

THIAZOLIDINÉDIONES (TZD) – La **pioglitazone** (Actos et génériques) et la **rosiglitazone** (Avandia; et génériques au Canada) augmentent la sensibilité du tissu adipeux, des muscles squelettiques et du foie à l'insuline, et réduisent la production hépatique de glucose. Les TZD abaissent le taux d'HbA_{1c} de 1 à 1,5 %. On ignore toujours si les bienfaits des TZD surpassent leurs risques (prise pondérale, IC, anémie, risque accru de fracture).

Risque cardiovasculaire – La pioglitazone et la rosiglitazone ont été associées à un risque accru d'IC⁶⁷, mais dans une étude à répartition aléatoire et contrôlée, on n'a observé aucune différence significative entre la rosiglitazone et la metformine en plus d'une sulfonyle quant au risque de décès d'origine cardiovasculaire, d'IM ou d'AVC⁶⁸. Les restrictions imposées à la rosiglitazone en 2010 en raison d'inquiétudes concernant son innocuité cardiovasculaire ont été levées⁶⁹. Au Canada, des changements visant à refléter ces préoccupations en matière d'innocuité ont été apportés à la monographie et sont toujours actuels.

MÉGLITINIDES – Le **natéglinide** (non homologué au Canada) et le **répaglinide**, bien que structurellement différents des sulfonyles, se lient aussi aux canaux potassiques sensibles à l'ATP des cellules bêta et stimulent la libération d'insuline. Le répaglinide est plus efficace que le natéglinide pour abaisser le taux d'HbA_{1c} (1,0 c. 0,5 %) et a l'avantage d'être sûr chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les deux médicaments sont rapidement absorbés et éliminés; les concentrations plasmatiques d'insuline culminent 30 à 60 minutes après chaque dose, ce qui impose plusieurs

prises quotidiennes. Ces médicaments offrent une plus grande flexibilité posologique que les sulfonyles, mais ils causent aussi l'hypoglycémie et n'ont pas montré pouvoir réduire les complications microvasculaires ni avoir d'effet bénéfique sur les résultats cardiovasculaires.

INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE – L'**acarbose** (Glucobay; Precose et génériques aux É.-U.) et le **miglitol** (Glyset et génériques; non homologué au Canada) inhibent l'enzyme alpha-glucosidase qui couvre la bordure en brosse de l'intestin grêle, ce qui perturbe l'hydrolyse des glucides et retarde l'absorption du glucose et d'autres monosaccharides. Ils abaissent le taux d'HbA_{1c} de 0,5 à 1 %. Pour réduire la glycémie postprandiale, ces médicaments doivent être pris avec chaque repas.

AUTRES AGENTS – La présentation à libération immédiate de l'agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot mésylate de **bromocriptine** (Cycloset; non homologué au Canada), le chélateur des acides biliaires **colésévelam**⁷⁰ (Lodalis; Welchol et génériques aux É.-U.) et l'agoniste de l'amyline à injection sous-cutanée **pramlintide** (Symlin; non homologué au Canada) sont parmi d'autres agents homologués par Santé Canada et la FDA dans le traitement du diabète de type 2. Aucun de ces agents n'est recommandé en monothérapie, car leur efficacité est minime pour réduire le taux d'HbA_{1c} (réduction d'environ 0,5 %).

INSULINE – De nombreux patients atteints de diabète de type 2 ont besoin d'insuline pour maîtriser leur glycémie. L'insulinothérapie dans le diabète de type 2 a fait l'objet d'un numéro antérieur⁷¹.

GROSSESSE – L'insuline est le médicament de choix chez les femmes enceintes atteintes de diabète de type 2 puisqu'elle ne traverse pas le placenta. Elle est excrétée dans le lait maternel, mais les femmes sous insulinothérapie peuvent allaiter en toute sécurité. La metformine semble aussi relativement sûre chez les femmes enceintes⁷². Les données d'innocuité des autres antihyperglycémiants durant la grossesse sont insuffisantes pour en recommander l'usage. ■

1. American Diabetes Association. Professional practice committee for the standards of medical care in diabetes – 2019. Diabetes Care. 2019; 42:(Suppl 1).
2. AJ Garber et coll. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2019 executive summary. Endocr Pract 2019; 25:69.
3. E Ferrannini. The target of metformin in type 2 diabetes. N Engl J Med 2014; 371:1547.
4. JB Buse et coll. 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.
5. RR Holman et coll. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359:1577.
6. 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. Consulté le 23 octobre 2019.

7. CL Roumie et coll. Association of treatment with metformin vs sulfonylurea with major adverse cardiovascular events among patients with diabetes and reduced kidney function. *JAMA* 2019; 322:1167.
8. MJ Crowley et coll. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2017; 166:191.
9. Canagliflozine (Invokana) pour traiter le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2013; 37:13.
10. B Neal et coll. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644.
11. V Perkovic et coll. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295.
12. Dapagliflozine (Farxiga) pour traiter le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2014; 37:93.
13. SD Wiviott et coll. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347.
14. JJV McMurray et coll. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. Sept 2019 (epub).
15. Empagliflozine (Jardiance) pour traiter le diabète. *Lettre Médicale* 2014;38:75.
16. B Zinman et coll. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117.
17. C Wanner et coll. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:323.
18. Inhibiteurs du SGLT2 et fonction rénale. *Lettre Médicale* 2016; 40:53.
19. C Wanner et coll. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation*. 2018; 137:119.
20. Ertugliflozine dans le traitement du diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2018; 42:21.
21. JA Udell et coll. Cardiovascular outcomes and risks after initiation of a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor: results from the EASEL population-based cohort study (evidence for cardiovascular outcomes with sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the real world). *Circulation* 2018; 137:1450.
22. TA Zelniker 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; 393:31.
23. Deux nouveaux agonistes du récepteur du GLP-1 contre le diabète. *Lettre Médicale* 2014; 38:85.
24. KC Ferdinand et coll. Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified metaanalysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. *Cardiovasc Diabetol* 2016; 15:38.
25. HC Gerstein et coll. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:121.
26. HC Gerstein et coll. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394:131.
27. Exénatide (Byetta) pour traiter le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2005;29:21.
28. Exénatide à libération prolongée (Bydureon) pour traiter le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2012; 35:101.
29. RR Holman et coll. Effects of once-weekly exenatide on cardio-vascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1228.
30. WV Tamborlane et coll. Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381:637.
31. SP Marso et coll. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311.
32. JFE Mann et coll. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:839.
33. Lixisénatide dans le traitement du diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2017; 40:145.
34. MA Pfeffer et coll. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247.
35. MHA Muskiet et coll. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6:859.
36. Sémaglutide (Ozempic) – Un autre agoniste du récepteur du GLP-1 par injection dans le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2018; 41:181.
37. Sémaglutide oral (Rybelsus) dans le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2019; 43:118.
38. SP Marso et coll. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834.
39. R Pratley et coll. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019; 394:39.
40. VR Aroda et coll. PIONEER 1: randomized clinical trial of the efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy in comparison with placebo in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019; 42:1724.
41. HW Rodbard et coll. Oral semaglutide versus empagliflozin in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin: the PIONEER 2 trial. *Diabetes Care* 2019 Sep 17 (epub).
42. J Rosenstock et coll. Effect of additional oral semaglutide vs sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: the PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321:1466.
43. O Mosenzon et coll. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:515.
44. TR Pieber et coll. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7:528.
45. B Zinman et coll. Efficacy, safety, and tolerability of oral semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: the PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care* 2019 Sep 17 (epub).
46. M Husain et coll. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381:841.
47. SL Kristensen 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; 7:776.

48. PC Butler et coll. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care* 2013; 36:2118.
49. AG Egan et coll. Pancreatic safety of incretin-based drugs – FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014; 370:794.
50. Alogliptine (Nesina) pour traiter le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2013; 37:17.
51. Linagliptine (Tradjenta) – un nouvel inhibiteur de la DPP-4 contre le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2011; 35:25.
52. Saxagliptine (Onglyza) pour traiter le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2009; 33:61.
53. Sitagliptine (Januvia) pour traiter le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2007; 30:81.
54. SL Zheng et coll. Association between use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, glucagon-like peptide 1 agonists, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors with all-cause mortality in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319:1580.
55. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. Accessible à : www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safetycommunication-fda-adds-warnings-about-heart-failure-risk-labels-type-2-diabetes. Consulté le 24 octobre 2019.
56. BM Scirica et coll. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369:1317.
57. WB White et coll. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369:1327.
58. JB Green et coll. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232.
59. DK McGuire et coll. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in Individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation* 2018; 139:351.
60. VP Sanon et coll. Play of chance versus concerns regarding dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: heart failure and diabetes. *Clin Diabetes* 2014; 32:121.
61. KB Filion et S Suissa. DPP-4 inhibitors and heart failure: some reassurance, some uncertainty. *Diabetes Care* 2016; 39:735.
62. KB Filion et coll. A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure. *N Engl J Med* 2016; 374:1145.
63. D Varvaki Rados et coll. The association between sulfonylurea use and all-cause and cardiovascular mortality: a metaanalysis with trial sequential analysis of randomized clinical trials. *PLoS Med* 2016; 13:e1001992.
64. DJ Wexler. Sulfonylureas and cardiovascular safety: the final verdict. *JAMA* 2019; 322:1147.
65. J Rosenstock et coll. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322:1155.
66. J Rosenstock et coll. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular outcomes in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321:69.
67. AV Hernandez et coll. 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.
68. KW Mahaffey et coll. Results of a reevaluation of cardiovascular outcomes in the RECORD trial. *Am Heart J* 2013; 166:240.
69. En bref – Rosiglitazone (Avandia) sans limitation. *Lettre Médicale* 2014; 37:92.
70. En bref : une nouvelle indication pour le colésévélam (Welchol). *Lettre Médicale* 2008; 32:9.
71. Insulines dans le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2019; 43:17.
72. KC Bishop et coll. Pharmacologic treatment of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2019; 4:289.

À venir sous peu

- ▶ Suppléments de curcuma
- ▶ Cannabis et cannabinoïdes
- ▶ Upadacitinib (*Rinvoq*) contre la polyarthrite rhumatoïde
- ▶ Pitolisant (*Wakix*) contre la somnolence diurne excessive
- ▶ Médicaments contre les affections oculaires courantes

Nous voulons savoir

Y a-t-il des sujets que vous aimeriez voir traités dans un prochain numéro? Vos suggestions sont les bienvenues à : articles@medicalletter.org

Suivez-nous sur Twitter



Connectez-vous avec nous sur LinkedIn



The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

Choose CME from The Medical Letter in the format that's right for you!

- **Issue-based CME** – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 questions, and submit answers online. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: \$15/2 credits.
- **Comprehensive Activities** – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits immediately upon successful completion of the 130-question post-activity exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive activities allow you to learn at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive activities are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$79.50/activity.

ACCREDITATION INFORMATION:

ACCME: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 AMA PRA Category 1 Credits™. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

ABIM MOC: Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

AAFP: This Enduring Material activity, The Medical Letter Continuing Medical Education Program, has been reviewed and is acceptable for credit by the American Academy of Family Physicians. Term of approval begins 01/01/2019. Term of approval is for one year from this date. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Participants who successfully complete this activity can claim 2 Prescribed credits.



AAPA: This program has been reviewed and is approved for a maximum of 52.00 AAPA Category 1 CME credits by the AAPA Review Panel. Approval is valid for one year from the issue date of 01/01/2019. Participants may submit the post-test at any time during that period. Each issue is approved for 2 AAPA Category 1 CME credits. This program was planned in accordance with AAPA CME Standards for Enduring Material Programs and for Commercial Support of Enduring Material Programs.



ACPE: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education. This exam is acceptable for 2.0 hour(s) of knowledge-based continuing education credit (0.2 CEU).



AOA: This activity, being ACCME (AMA) accredited, is acceptable for Category 2-B credit by the American Osteopathic Association (AOA).

The American Nurses Credentialing Center (ANCC) and the American Academy of Nurse Practitioners (AANP) accept AMA PRA Category 1 Credit™ from organizations accredited by the ACCME.

Physicians in Canada: Members of The College of Family Physicians of Canada are eligible to receive Mainpro-M1 credits (equivalent to AAFP Prescribed credits) as per our reciprocal agreement with the American Academy of Family Physicians.

PRINCIPAL FACULTY FOR THIS ACTIVITY

Mark Abramowicz, M.D., President – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Jean-Marie Pflomm, Pharm.D., Editor in Chief – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Brinda M. Shah, Pharm.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
F. Peter Swanson, M.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

In addition to the Principal Faculty above, the following have also contributed to this activity:

Eric J. Epstein, M.D., Contributing Editor - The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*.

The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

LEARNING OBJECTIVES:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this activity, the participant will be able to:

1. Explain the current approach to the management of a patient with type 2 diabetes.
2. Discuss the pharmacologic options available for treatment of type 2 diabetes and compare them based on their efficacy, dosage and administration, and potential adverse effects.
3. Determine the most appropriate therapy given the clinical presentation of an individual patient with type 2 diabetes.

Privacy and Confidentiality: The Medical Letter guarantees our firm commitment to your privacy. We do not sell any of your information. Secure server software (SSL) is used for commerce transactions through VeriSign, Inc. No credit card information is stored.

IT Requirements: Windows 7/8/10, Mac OS X+; current versions of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser. High-speed connection.

Have any questions? Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: custserv@medicalletter.org

Questions on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to:
medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1584 Questions

(Correspond to questions #81-90 in Comprehensive Activity #81, available January 2020)

Drugs for Type 2 Diabetes

- Advantages of metformin for initial monotherapy of type 2 diabetes include:
 - low cost
 - durable A1C reductions
 - reduction in micro- and macrovascular events
 - all of the above
- A 74-year-old woman with type 2 diabetes has an A1C >8.5% on metformin monotherapy. Because cost is a concern, you suggest that she take glimepiride in addition to metformin to reduce her A1C. You tell her that, unlike metformin, glimepiride can cause:
 - reduced bone mineral density
 - weight gain
 - vitamin B12 deficiency
 - genital mycotic infections
- SGLT2 inhibitors:
 - increase secretion of insulin
 - decrease secretion of glucagon
 - decrease renal glucose reabsorption
 - decrease glucose absorption from the GI tract
- SGLT2 inhibitors have improved outcomes in patients with:
 - cirrhosis
 - nephropathy
 - atrial fibrillation
 - all of the above
- Which of the following drug classes is most effective in reducing A1C?
 - SGLT2 inhibitors
 - GLP-1 receptor agonists
 - DPP-4 inhibitors
 - meglitinides
- DPP-4 inhibitors have been shown to decrease:
 - the risk of a cardiovascular event
 - the risk of nephropathy
 - the risk of hospitalization for heart failure
 - A1C by 0.5-1%
- A 30-year-old woman with cardiovascular disease and type 2 diabetes has been taking metformin for years. Her A1C is 7.5% and her endocrinologist suggested that she add a GLP-1 receptor agonist. She refuses to give herself injections. Which GLP-1 receptor agonist would you recommend?
 - dulaglutide
 - liraglutide
 - lixisenatide
 - semaglutide
- A 64-year-old man with type 2 diabetes has been treated with metformin for the past year. Liraglutide was added to his regimen about one week ago. He presents to urgent care today complaining of diarrhea and vomiting for the past few days. His serum creatinine is 1.8 mg/dL today (was 0.9 mg/dL at his last office visit). The increase in serum creatinine is most likely due to:
 - renal injury caused by metformin
 - a hypersensitivity reaction to liraglutide
 - dehydration caused by gastrointestinal toxicity of liraglutide
 - hypoglycemia caused by the addition of liraglutide
- Saxagliptin and alogliptin have been associated with hospitalization due to:
 - genital mycotic infections
 - cardiovascular events
 - nephropathy
 - heart failure
- Which of the following is the drug of choice for treatment of pregnant women with type 2 diabetes?
 - metformin
 - canagliflozin
 - liraglutide
 - insulin

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-19-584-H01-P; Release: November 4, 2019, Expire: November 4, 2020
Comprehensive Activity 81: 0379-0000-20-081-H01-P; Release: January 2020, Expire: January 2021

PRÉSIDENT: Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhm; Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP, Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P. Duke University School of Medicine; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Franco M. Muggia, M.D., New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., 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., Weill Medical College of Cornell University

DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU: Susie Wong; **ADJOINTE À LA RÉDACTION:** Karrie Ferrara

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: Cristine Romatowski; **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DES VENTES:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **ÉDITRICE INTÉRIMAIRE:** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

Droit d'auteur avertissement: The Medical Letter est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommandations impartiales sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. The Medical Letter ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommages-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

Adresse:
The Medical Letter, Inc.
145 Huguenot St. Ste. 312
New Rochelle, NY 10801-7537

Service à la clientèle:
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
Télec.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

Permissions:
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:
permissions@medicalletter.org

Abonnements (É.-U.):
1 an - 159 \$; 2 ans - 298 \$;
3 ans - 398 \$. 65 \$ par année
pour les étudiants, internes, résidents
et associés aux É.-U. et au Canada.
Réimpressions - 45 \$/article ou
numéro

**Questions sur la licence
d'utilisation du site:**
Courriel: SubQuote@medicalletter.org
Tél.: 800-211-2769
Tarif spécial pour les groupes
d'abonnement.