

VIGNETTE THÉRAPEUTIQUE DE L'ÉTUDIANT

Quel médicament antidiabétique choisir chez un patient diabétique de type 2 avec insuffisance cardiaque ?

A.J. SCHEEN (1), N. PAQUOT (2)

RÉSUMÉ : La prévention de l'insuffisance cardiaque suscite un intérêt croissant chez le patient diabétique de type 2 qui cumule divers facteurs de risque pour développer cette complication et qui survit de plus en plus longtemps aux autres complications cardiovasculaires. Outre le traitement classique de l'insuffisance cardiaque, la prise en charge doit sélectionner les médicaments antidiabétiques les plus opportuns. En effet, tous n'ont pas le même impact puisque certains ont montré un effet favorable sur le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque alors que d'autres ont montré un risque accru, soit évident, soit au moins suspecté. Le but de cette vignette clinique est de discuter le choix des médicaments anti-hyperglycémiques chez le patient diabétique de type 2 avec ou à risque de développer une insuffisance cardiaque.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 - Insuffisance cardiaque - Agoniste des récepteurs du GLP-1 - Inhibiteur de la DPP-4 - Inhibiteur des SGLT2 - Insuline - Metformine - Glitazone

WHICH ANTIDIABETIC AGENT IN A PATIENT WITH TYPE 2 DIABETES AND HEART FAILURE ?

SUMMARY : Heart failure is raising an increasing interest in patients with type 2 diabetes. Indeed, they combine different risk factors for this complication and they have time to develop it because they survive longer due to a better prevention of atherothrombotic cardiovascular events. Beyond the classical therapy of heart failure, management should select the most suited glucose-lowering agents. Indeed, all do not have the same impact as some of them have proven their ability to reduce the risk of hospitalisation for heart failure whereas others are associated with an increased risk, either well proven or at least suspected. The aim of this clinical case is to discuss the use of glucose-lowering drugs in a patient with type 2 diabetes with or at risk to develop heart failure.

KEYWORDS : Heart failure - DPP-4 inhibitor - Glitazone - GLP-1 receptor agonist - Insulin - Metformin - SGLT2 inhibitor - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie à haut risque cardiovasculaire (CV). Il est possible de réduire considérablement le risque d'infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux par une approche globale multi-risques, ciblant non seulement l'hyperglycémie, mais aussi l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et l'agrégation plaquettaire (1). Néanmoins, il persiste un risque résiduel non négligeable par rapport à une population non diabétique appariée pour les autres facteurs confondants (1).

L'insuffisance cardiaque (IC) est devenue un problème croissant dans la population avec un DT2. Les causes de l'IC chez le patient DT2 sont multiples car celui-ci cumule plusieurs facteurs de risque : a) l'hyperglycémie en tant que telle, contribuant à une cardiomyopathie diabétique et une neuropathie autonome cardiaque; b) les facteurs classiques d'athérosclérose, favorisant une cardiopathie ischémique; c) des comorbidités comme l'hypertension artérielle,

l'obésité abdominale, le syndrome d'apnée du sommeil et l'insuffisance rénale (IR), tous facteurs connus pour favoriser ou aggraver une IC (2, 3). De plus, les patients DT2 sont de mieux en mieux protégés vis-à-vis des complications athérombotiques classiques grâce à la prise en charge globale des différents facteurs de risque (1). Cette approche a, certes, augmenté l'espérance de vie des patients DT2, mais les expose ainsi à d'autres complications plus tardives comme l'IC et l'IR chronique.

Les médicaments antidiabétiques peuvent avoir des effets contrastés sur le risque d'IC comme cela a été démontré dans plusieurs essais cliniques contrôlés *versus* placebo au cours des dernières années (4-6). En effet, certains augmentent le risque, via des mécanismes identifiés ou encore mal connus (Tableau I) alors que d'autres ont prouvé leur capacité à réduire le risque d'hospitalisation pour IC (Tableau II). Cette vignette clinique a pour but de discuter les effets des différents médicaments antidiabétiques sur le risque d'IC chez le patient DT2.

VIGNETTE CLINIQUE

Monsieur Y, 65 ans, présente un DT2 connu depuis une dizaine d'années, dans un contexte familial et d'excès pondéral de longue date. Il a d'abord été traité par un renforcement des mesures hygiéno-diététiques et par metformine à doses progressivement croissantes jusqu'à

(1) Professeur ordinaire honoraire, Université de Liège, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Chargé de cours, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

TABLEAU I. EFFETS NÉGATIFS RAPPORTÉS POUR CERTAINS MÉDICAMENTS ANTIDIABÉTIQUES CHEZ DES PATIENTS DT2 À RISQUE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Classes	Molécules	Référence	Niveau d'évidence	Mécanisme sous-jacent
Glitazones	Pioglitazone Rosiglitazone	PRO-active RECORD	Elevé	Rétention hydrique par un effet rénal
Sulfamides	Glibenclamide	Etudes observationnelles	Moyen	Risque d'arythmie
Inhibiteurs de la DPP-4	Saxagliptine	SAVOR-TIMI 53	Faible (*)	Inconnu
Agonistes des récepteurs du GLP-1	Liraglutide	FIGHT LIVE LEADER (**)	Faible	Inconnu

(*) Effet non observé avec la sitagliptine dans TECOS
 (**) A noter que le grand essai LEADER n'a pas montré d'augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

TABLEAU II. EFFETS POSITIFS RAPPORTÉS POUR CERTAINS MÉDICAMENTS ANTIDIABÉTIQUES CHEZ DES PATIENTS DT2 À RISQUE D'INSUFFISANCE CARDIAQUE

Classes	Molécules	Référence	Niveau d'évidence	Mécanisme sous-jacent
Biguanides	Metformine	Registre REACH	Moyen	Effets pléiotropes?
Inhibiteurs des SGLT2	Canagliflozine Empagliflozine	CANVAS EMPA-REG OUT-COME	Elevé	Effet natriurétique/diurétique

3 x 850 mg/jour avec ajout, secondairement, d'un sulfamide hypoglycémiant (gliclazide à libération contrôlée 60 mg/jour). Il a présenté un infarctus antérieur STEMI il y a 3 ans avec, comme séquelle, une dysfonction ventriculaire gauche (fraction d'éjection réduite à 40 %), avec dyspnée d'effort de classe III et léger œdème malléolaire. La symptomatologie évocatrice d'une IC a été bien améliorée par un traitement classique comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un diurétique thiazidique et un bêta-bloquant cardio-sélectif. Le reste du traitement à visée CV comprend de l'acide acétylsalicylique et une statine. Dans les suites de l'infarctus du myocarde, la dose de metformine a été réduite à 2 x 850 mg/jour

et le sulfamide a été remplacé par une gliptine (saxagliptine 5 mg/jour) suite à la survenue de quelques hypoglycémies non sévères. Le patient a une obésité abdominale (indice de masse corporelle 32 kg/m², périmètre abdominal 106 cm) et une pression artérielle bien contrôlée (138/76 mm Hg). Le dernier bilan biologique révèle un taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) modérément accru à 7,7 % (61 mmol/mol), un bilan lipidique bien contrôlé sous statine avec un taux de LDL cholestérol à 65 mg/dl, et une fonction rénale à peine altérée avec un débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD à 65 ml/min/1,73 m². Lors d'une visite récente chez le cardiologue, celui-ci constate une fonction ventriculaire gauche stable, sans ischémie résiduelle objectivée à l'échographie de stress. Au vu d'un diabète imparfaitement équilibré et de la situation cardiologique (prévention secondaire avec IC stable), il suggère un avis diabétologique. Le diabétologue propose de renforcer les mesures hygiéno-diététiques, de maintenir la dose de metformine à 2 x 850 mg/jour et de remplacer l'inhibiteur de la DPP-4 (gliptine, ici la saxagliptine) par un inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) (gliflozine, en l'occurrence l'empagliflozine, 10 mg/jour à augmenter si nécessaire à 25 mg/jour), avec contrôle du taux d'HbA_{1c} et de la fonction rénale 3 mois plus tard.

QUESTIONS POSÉES

1. Justifiez brièvement le maintien de la metformine chez ce patient DT2 avec IC.

2. Mentionnez les antidiabétiques à éviter chez un patient DT2 avec IC et expliquez les raisons pour les différentes classes/molécules mentionnées.

3. Mentionnez les antidiabétiques à privilégier chez un patient DT2 avec IC et expliquez les raisons pour les différentes classes/molécules mentionnées.

RÉPONSES AUX QUESTIONS POSÉES

1. JUSTIFIEZ BRIÈVEMENT LE MAINTIEN DE LA METFORMINE CHEZ CE PATIENT DT2 AVEC IC

La metformine a été longtemps considérée comme contre-indiquée chez les patients DT2 avec une maladie CV, en particulier une insuffisance coronarienne, *a fortiori* en présence d'une IC (7). Le risque redouté était la survenue d'une acidose lactique. Pourtant, cette complication est rare et ne survient que dans des conditions

exceptionnelles, dans lesquelles coïncident une insuffisance rénale sévère, un bas débit hépatique et une hypoperfusion musculaire, trois conditions que l'on peut néanmoins retrouver dans l'IC sévère (8). Pourtant, diverses données, essentiellement observationnelles, ont démontré non seulement que le risque d'acidose lactique est minime en cas d'IC stable, mais aussi que les patients DT2 avec IC traités par metformine ont un meilleur pronostic que ceux ne recevant pas ce médicament (9). Ce fut particulièrement le cas dans le registre REACH dans lequel la mortalité, après un suivi de deux ans, était significativement plus basse dans le groupe avec IC stable traité par metformine par comparaison au groupe traité par d'autres antidiabétiques [hasard ratio (HR) 0,69; intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %), 0,54-0,90; P = 0,006] (10). Dès lors, la metformine n'est plus contre-indiquée chez les patients avec IC stable (11). Il faut cependant surveiller régulièrement la fonction rénale. Si la metformine peut être utilisée en cas d'insuffisance rénale légère à modérée, en réduisant éventuellement la posologie de moitié, elle doit être interrompue si le débit de filtration glomérulaire descend en-dessous de 30 ml/min/1,73 m² (12, 13).

Comme le patient présente une IC stable, sans IR sévère, le maintien de la metformine est pleinement justifié.

2. MENTIONNEZ LES ANTIDIABÉTIQUES À ÉVITER CHEZ UN PATIENT DT2 AVEC IC ET EXPLIQUEZ LES RAISONS POUR LES DIFFÉRENTES CLASSES/MOLÉCULES MENTIONNÉES

Les thiazolidinediones (glitazones) ont été les premiers médicaments antidiabétiques à montrer un risque accru d'IC (14, 15). Celui-ci a d'abord été rapporté dans les essais cliniques contrôlés *versus* placebo ou un autre médicament anti-hyperglycémiant (15), dont l'étude phare PROactive avec la pioglitazone (16) (Tableau III). Cette manifestation indésirable a été confirmée dans l'étude RECORD avec la rosiglitazone (HR 2,10; IC 95 % 1,35 - 3,27) (17) et dans les études observationnelles de vie réelle dans lesquelles le risque d'IC s'est révélé plus important avec la rosiglitazone (retirée du marché depuis) qu'avec la pioglitazone (18). Les glitazones n'exercent pas d'effet direct négatif sur la fonction ventriculaire gauche (19). Par contre, elles entraînent une rétention hydro-sodée par un effet rénal qui peut être, ou moins en partie, contrecarré par la prescription d'un diurétique thiazide (20). Chez des patients DT2 avec un myocarde fragilisé

TABLEAU III. RÉSULTATS DE DEUX ESSAIS MONTRANT UNE AUGMENTATION ET DE DEUX ESSAIS MONTRANT UNE DIMINUTION DU RISQUE D'HOSPITALISATION POUR INSUFFISANCE CARDIAQUE CHEZ LES PATIENTS DT2 TRAITÉS PAR DIFFÉRENTS ANTIDIABÉTIQUES ORAUX

Essais cliniques	Antidiabétique oral	Critère cardio-vasculaire composite (*)	Hospitalisation pour insuffisance cardiaque
PROactive (16)	Pioglitazone	0,84 (0,72-0,98) P = 0,027	1,41 (1,10-1,80) P = 0,007
SAVOR-TIMI 53 (26)	Saxagliptine	1,00 (0,89-1,12) P = 0,99	1,27 (1,07-1,51) P = 0,007
EMPA-REG OUTCOME (37)	Empagliflozine	0,86 (0,74-0,99) P = 0,04	0,65 (0,50-0,85) P = 0,002
CANVAS (39)	Canagliflozine	0,86 (0,75-0,97) P = 0,02	0,67 (0,52-0,87) P < 0,001
Résultats exprimés par les «hasard ratio» (avec intervalles de confiance à 95 %). (*) Mortalité cardiovasculaire (mortalité totale dans PROactive), infarctus non mortel, accident vasculaire cérébral non mortel.			

pour les raisons précédemment décrites (voir introduction), une rétention hydrosodée, quelle qu'en soit la cause, peut contribuer à entraîner ou aggraver une IC. Il a également été rapporté que les patients DT2 insulino-traités étaient à plus haut risque d'IC, soit par l'effet antinatriurétique de l'insuline, soit parce que les patients traités par insuline ont une durée plus longue de diabète et donc davantage de complications myocardiques et/ou rénales (21). Les glitazones sont formellement contre-indiquées chez les patients DT2 avec IC ou à haut risque de développer cette complication (22), même si cette contre-indication absolue est remise en question par certains (20).

La place des sulfamides hypoglycémiantes chez les patients à haut risque CV ou avec IC reste plus controversée (23). En effet, il n'y a pas de données spécifiques concernant le risque d'IC à proprement parler. Une méta-analyse des études observationnelles disponibles a montré un risque d'IC plus élevé chez les patients traités par sulfamides en comparaison à ceux traités par metformine, mais des biais de sélection ne peuvent pas être exclus (18). Apparemment, les sulfamides n'exercent pas d'effets négatifs sur la fonction myocardique susceptibles d'aggraver le risque d'IC. Une étude observationnelle a montré que le risque d'hospitalisation

pour IC n'était pas plus grand chez les patients traités par sulfamides que chez ceux traités par inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4i ou gliptines) (24). Cependant, les sulfamides peuvent favoriser des troubles du rythme, en particulier lorsqu'ils induisent une hypoglycémie (25). Ce risque pourrait être accru en présence d'un myocarde fragilisé, notamment lorsqu'il existe une dilatation ventriculaire avec dysfonction diastolique et/ou une hypoxie relative par insuffisance coronaire.

La problématique de l'IC chez le patient DT2 a été réactivée après la publication de l'étude SAVOR-TIMI 53 comparant la saxagliptine à un placebo chez des patients DT2 avec antécédents de maladie CV (26). En effet, si cette étude a démontré la sécurité CV en ce qui concerne la mortalité CV, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, elle a révélé une manifestation indésirable inattendue avec une incidence accrue d'hospitalisation pour IC (26) (Tableau III). Cette complication est survenue plus fréquemment chez les patients plus âgés, avec augmentation des taux de pro-BNP («Brain Natriuretic Peptide») à l'inclusion (un biomarqueur de l'IC) ou avec une IR (26). Les mécanismes sous-jacents restent inconnus et il n'est pas exclu que cette observation soit seulement le fruit du hasard (27). Dans l'essai EXAMINE, une tendance non significative a été rapportée dans le groupe alogliptine par comparaison au groupe placebo chez des patients DT2 avec syndrome coronarien aigu récent (HR 1,07; 95 % CI 0,79-1,46; NS) (28). Quant à la grande étude TECOS, elle n'a montré aucune augmentation du risque d'hospitalisation pour IC chez les patients DT2 traités par sitagliptine par comparaison à ceux ayant reçu le placebo (HR, 1,00; 95 % CI, 0,83-1,20; P = 0,98) (29). Dès lors, si une gliptine doit être prescrite chez un patient avec (ou à risque de) IC, il est préférable de choisir la sitagliptine et d'éviter la saxagliptine (22). Un doute persiste, cependant, sur la classe au vu des résultats d'une méta-analyse des essais cliniques publiée en 2014 (30), mais les études observationnelles plus récentes sont rassurantes à cet égard, y compris chez des patients avec une IC pré-existante (31).

D'une façon générale, les trois grands essais publiés avec les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (ELIXA avec le lixisénatide, LEADER avec le liraglutide et SUSTAIN-6 avec le sémaglutide) n'ont pas montré de réduction ni d'augmentation des hospitalisations pour IC (32). Cependant, ces

essais avaient inclus moins de 20 % de patients avec une IC présente à l'inclusion. Ces résultats rassurants ont confirmé les données obtenues lors des essais cliniques de phase 2-3 regroupés dans des méta-analyses (32). La situation pourrait être différente chez les patients DT2 présentant déjà une IC avérée. En effet, deux études récentes réalisées avec le liraglutide chez des patients DT2 avec IC ont montré une tendance à davantage d'hospitalisations pour IC dans l'essai FIGHT (HR, 1,30, 95 % CI, 0,89-1,88; P = 0,17) (33) et une augmentation de la fréquence cardiaque avec davantage d'événements CV majeurs (12 *versus* 3, P = 0,04) dans l'essai LIVE (34) chez les patients traités par l'agoniste des récepteurs du GLP-1 par comparaison à ceux ayant reçu le placebo. En attendant des données complémentaires, la prudence impose de ne pas prescrire du liraglutide (ou un autre agoniste des récepteurs du GLP-1) chez des patients DT2 avec une IC confirmée, *a fortiori* à un stade relativement avancé (22).

3. MENTIONNEZ LES ANTIDIABÉTIQUES À PRIVILÉGIER CHEZ UN PATIENT DT2 AVEC IC ET EXPLIQUEZ LES RAISONS POUR LES DIFFÉRENTES CLASSES/MOLÉCULES MENTIONNÉES

Les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2i) exercent des effets pléiotropes secondairement à la glucosurie accompagnée d'une natriurèse. Il en résulte une amélioration du contrôle glycémique (sans hypoglycémie), une certaine perte de poids, une baisse de la pression artérielle, une diminution du taux d'acide urique (35).

Deux SGLT2i ont montré une réduction significative de l'incidence des événements CV majeurs chez des patients DT2 à haut risque CV, mais aussi une réduction importante et significative des hospitalisations pour IC (36): ce fut le cas aussi bien dans l'étude EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine (37, 38) que dans le programme CANVAS avec la canagliflozine (39) (Tableau III). Si la réduction des événements CV majeurs a été d'amplitude comparable dans l'étude LEADER avec le liraglutide et dans les essais EMPA-REG OUTCOME et CANVAS, l'effet sur le risque d'hospitalisation pour IC est beaucoup plus prononcé avec les SGLT2i (36, 40). Cet effet favorable sur le risque d'IC s'explique plus que probablement par l'effet natriurétique/diurétique des SGLT2i (41, 42). En 2016, la Société Européenne de Cardiologie a publié des recommandations pour le traitement de l'IC selon lesquelles l'empagli-

flozine devrait être considérée chez les patients DT2 pour prévenir ou retarder la survenue d'une IC et accroître l'espérance de vie (recommandation de classe IIa, niveau de preuve B) (43). Au vu de l'effet protecteur comparable de la canagliflozine sur le risque d'hospitalisation pour IC (39), il paraît raisonnable d'étendre cette recommandation à cet autre SGLT2i.

Dans le cas particulier du patient, le remplacement de la saxagliptine (en raison des doutes concernant cet inhibiteur de la DPP-4 évoqués ci-dessus) par l'empagliflozine paraît être une bonne option thérapeutique, chez un patient par ailleurs obèse, avec une IC stabilisée et une fonction rénale restant correcte (débit de filtration glomérulaire > 60 ml/min/1,73 m²) (44). Comme les patients DT2 avec IC peuvent présenter une IR modérée à sévère (glomérulosclérose diabétique, néphroangiosclérose hypertensive, hypoperfusion rénale dans un contexte de défaillance ventriculaire gauche), il convient de s'assurer de la qualité de la fonction rénale avant de prescrire un SGLT2i (perte d'efficacité en cas d'IR modérée à sévère) (45).

L'insuline représente souvent une option incontournable chez des patients avec IC, en particulier chez ceux avec une longue histoire de DT2 chez lesquels la réserve insulinosécrétoire peut être quasi épuisée. L'insuline peut être utilisée sans précaution particulière, mis à part le fait que l'insuline a un effet anti-natriurétique et qu'il s'agit le plus souvent de patients fragiles, et donc plus à risque de développer ou d'aggraver une IC (22).

CONCLUSION

Le praticien sera de plus en plus confronté à des patients DT2 présentant une IC ou à haut risque de développer cette complication. Au vu des résultats des études observationnelles, la metformine peut être maintenue tant que l'IC est stable et ne s'accompagne pas d'une IR sévère. Après la metformine, chez ce type de patient, il apparaît de plus en plus évident que les SGLT2i doivent occuper une place privilégiée au vu des résultats probants rapportés dans EMPA-REG OUTCOME avec l'empagliflozine et dans CANVAS avec la canagliflozine. Par contre, les glitazones doivent être proscrites et les sulfamides uniquement utilisés avec prudence. Quant aux médicaments à effet incrétil, un certain doute existe pour ce qui concerne la saxagliptine chez les patients DT2 en prévention CV secondaire et pour le liraglutide chez les patients avec une IC relativement avancée déjà présente.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Radermecker RP, Philips JC, et al.— Recommandations européennes pour la prise en charge du diabète, du pré-diabète et des maladies cardio-vasculaires. 1^{ère} partie : gestion du diabète et des facteurs de risque cardio-vasculaire. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 585-592.
2. De Flines J, Scheen AJ.— Diabète sucré et décompensation cardiaque : spécificités étiopathogéniques et thérapeutiques. *Rev Med Suisse*, 2006, **2**, 1893-1896, 1898-1900.
3. De Flines J, Scheen AJ.— Insuffisance cardiaque et diabète de type 2 : une relation à double sens. *Rev Med Liege*, 2007, **62**, 112-117.
4. Kumar R, Kerins DM, Walther T.— Cardiovascular safety of anti-diabetic drugs. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016, **2**, 32-43.
5. Fitchett DH, Udell JA, Inzucchi SE.— Heart failure outcomes in clinical trials of glucose-lowering agents in patients with diabetes. *Eur J Heart Fail*, 2017, **19**, 43-53.
6. Standl E, Schnell O, McGuire DK.— Heart failure considerations of antihyperglycemic medications for type 2 diabetes. *Circ Res*, 2016, **118**, 1830-1843.
7. Scheen AJ, Paquot N.— Metformin revisited: A critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2013, **39**, 179-190.
8. Scheen AJ.— Metformin and lactic acidosis. *Acta Clin Belg*, 2011, **66**, 329-331.
9. Scheen AJ, Paquot N.— Utilisation de la metformine chez le patient diabétique cardiaque : balance bénéfices-risques. *Rev Med Suisse*, 2013, **9**, 1527-1533.
10. Roussel R, Travert F, Pasquet B, et al.— Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherosclerosis. *Arch Intern Med*, 2010, **170**, 1892-1899.
11. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al.— 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**, 191-200.
12. Scheen AJ.— Comment je traite ... par metformine un patient diabétique avec insuffisance rénale modérée. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 190-195.
13. Scheen AJ.— Utilisation des antidiabétiques oraux en cas d'insuffisance rénale. *Rev Med Suisse*, 2012, **8**, 1614-1620.
14. Scheen AJ.— Do thiazolidinediones increase the risk of congestive heart failure and cardiovascular death? *Nature Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, **4**, 260-261.
15. De Flines J, Scheen AJ.— Glitazones et insuffisance cardiaque : résultats des études PROactive, ADOPT, DREAM et RECORD. *Rev Med Suisse*, 2007, **3**, 1876, 1878-1883.
16. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al.— Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease : data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care*, 2007, **30**, 2773-2778.
17. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al.— Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD) : a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*, 2009, **373**, 2125-2135.

18. Varas-Lorenzo C, Margulis AV, Pladevall M, et al.— The risk of heart failure associated with the use of noninsulin blood glucose-lowering drugs : systematic review and meta-analysis of published observational studies. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, **14**, 129.
19. Patel C, Wyne KL, McGuire DK.— Thiazolidinediones, peripheral oedema and congestive heart failure: what is the evidence? *Diab Vasc Dis Res*, 2005, **2**, 61-66.
20. Goltsman I, Khoury EE, Winaver J, et al.— Does thiazolidinedione therapy exacerbate fluid retention in congestive heart failure? *Pharmacol Ther*, 2016, **168**, 75-97.
21. Scheen AJ.— Combined thiazolidinedione-insulin therapy: should we be concerned about safety? *Drug Saf*, 2004, **27**, 841-856.
22. American Diabeters Association.— Standards of medical care in diabetes, 2017. *Diabetes Care*, 2017, **40**, S1-S135.
23. Abdelmoneim AS, Eurich DT, Light PE, et al.— Cardiovascular safety of sulphonylureas : over 40 years of continuous controversy without an answer. *Diabetes Obes Metab*, 2015, **17**, 523-532.
24. Fadini GP, Saragoni S, Russo P, et al.— Intraclass differences in the risk of hospitalization for heart failure among patients with type 2 diabetes initiating a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor or a sulphonylurea : results from the OsMed Health-DB registry. *Diabetes Obes Metab*, 2017, Apr 21. doi: 10.1111/dom.12979. [Epub ahead of print]
25. Middleton TL, Wong J, Molyneaux L, et al.— Cardiac effects of sulfonylurea-related hypoglycemia. *Diabetes Care*, 2017, **45**, 663-670.
26. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al.— Heart failure, saxagliptin and diabetes mellitus: observations from the SAVOR - TIMI 53 randomized trial. *Circulation*, 2014, **130**, 1579-1588.
27. Standl E, Erbach M, Schnell O.— Dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and heart failure : class effect, substance-specific effect, or chance effect? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2014, **16**, 353.
28. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al.— Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE : a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2015, **385**, 2067-2076.
29. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.— Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, **373**, 232-242.
30. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E.— Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure : a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, **24**, 689-697.
31. Ou SM, Chen HT, Kuo SC, et al.— Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risks in patients with pre-existing heart failure. *Heart*, 2017, **103**, 414-420.
32. Scheen AJ.— GLP-1 receptor agonists and heart failure in diabetes. *Diabetes Metab*, 2017, **43** Suppl 1, 2S13-12S19.
33. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al.— Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction : a randomized clinical trial. *JAMA*, 2016, **316**, 500-508.
34. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al.— Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*, 2017, **19**, 69-77.
35. Scheen AJ.— Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2015, **75**, 33-59.
36. Scheen AJ, Ernest P, Jandrain B.— Protection cardio-rénale par les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines): d'EMPA-REG OUTCOME à CANVAS. *Rev Med Suisse*, 2017, **13**, 1421-1426.
37. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al.— Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk : results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*, 2016, **37**, 1526-1534.
38. Scheen AJ.— EMPA-REG OUTCOME. L'empagliflozine réduit la mortalité chez le patient diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire. *Rev Med Liege*, 2015, **70**, 583-589.
39. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.— Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017, Jun 12. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. [Epub ahead of print].
40. Scheen AJ, Piérard L, Krzesinski J-M, et al.— Protection cardiovasculaire et rénale du patient diabétique de type 2 : le point après EMPA-REG OUTCOME et LEADER. *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 376-381.
41. Scheen AJ.— Reappraisal of the diuretic effect of empagliflozin in EMPA-REG OUTCOME : comparison with classic diuretics. *Diabetes Metab*, 2016, **42**, 224-233.
42. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al.— Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes: cardiovascular and kidney effects. Potential mechanisms and clinical applications. *Circulation*, 2016, **134**, 752-772.
43. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.— 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure : the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2016, **37**, 2129-2200.
44. Scheen AJ, Paquot N.— Le choix entre un inhibiteur de la DPP-4 et un inhibiteur des SGLT2 pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 579-585.
45. Scheen AJ.— Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Clin Pharmacokinet*, 2015, **54**, 691-708.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.