

COMMENT JE TRAITE...

QUELLE PLACE ENCORE RÉSERVER AUX SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS ET AVEC QUELLES PRÉCAUTIONS ?

SCHÉEN AJ (1)

RÉSUMÉ : Les sulfamides hypoglycémiant (SU) ont longtemps occupé une place essentielle dans le traitement du diabète de type 2 (DT2). La commercialisation de nouveaux antidiabétiques oraux, d'abord les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines) puis les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines), a modifié la donne. En effet, contrairement aux SU, ces médicaments, certes plus coûteux, offrent l'avantage d'être associés à un risque minimal d'hypoglycémies et de ne pas faire prendre du poids. De plus, les gliflozines ont démontré une protection cardio-rénale chez les patients à haut risque. Les SU gardent une place dans le traitement du DT2, mais force est de constater qu'elle devient de plus en plus limitée. Les SU doivent certainement être évités chez les personnes âgées fragiles et chez les patients à risque hypoglycémique.

MOTS-CLÉS : *Antidiabétiques oraux - Hypoglycémie - Recommandations - Sécurité cardiovasculaire - Sulfamide hypoglycémiant*

WHICH PLACE TO BE RESERVED TO SULPHONYLUREAS AND WHICH PRECAUTIONS TO BE TAKEN ?

SUMMARY : Sulphonylureas (SU) for a long time occupied an essential role in the management of type 2 diabetes (T2D). However, the launch of new oral antidiabetic drugs (OAD), firstly DPP-4 inhibitors (gliptins) and more recently SGLT2 inhibitors (gliflozins), has markedly changed the scene. Indeed, in contrast to SU, these new OAD (of course more expensive) offer the advantage of a very low risk of hypoglycaemia and a beneficial impact on bodyweight. Furthermore, gliflozins have proven to exert a cardiovascular and renal protection in patients at high risk. SU keep a place in the management of T2D, yet it becomes more and more limited. For sure, SU should be avoided among elderly frailty people and patients at high risk of hypoglycaemia.

KEYWORDS : *Cardiovascular safety - Guidelines - Hypoglycaemia - Oral antidiabetic drug - Sulphonylurea*

INTRODUCTION

Les sulfamides hypoglycémiant (sulfonylurées ou SU) ont été la première classe d'antidiabétiques oraux (ADO) développée et commercialisée fin des années 50 (1). Découverts en France par Loubatières et son équipe, quelques années auparavant, ces médicaments stimulent la sécrétion d'insuline par les cellules B des îlots de Langerhans en fermant les canaux potassiques (2). Cette sécrétion d'insuline se fait indépendamment de la concentration plasmatique de glucose (insulinosécrétion non gluco-dépendante). Pour cette raison, les SU sont associés à un risque élevé d'hypoglycémies. Ils ont comme avantages principaux d'être très peu onéreux, d'être remboursés sans critères conditionnels et de bénéficier d'une large expérience clinique de plus de 60 ans (1). Durant cette longue période, plusieurs générations de SU ont été mises à la disposition du corps médical et les dernières offrent certains avantages en termes de sécurité par rapport aux SU de première génération, tout en n'évitant cependant pas le risque d'hypoglycémie.

La seule alternative aux SU a été, pendant longtemps, les biguanides dont le seul représentant actuellement disponible est la metformine, les autres ayant été retirés du marché en raison d'un risque excessif d'acidose lactique. L'acarbose et les thiazolidinediones (glitazones) n'ont pas réussi à supplanter la metformine et les SU et ce, pour des raisons d'efficacité insuffisante, de mauvaise tolérance et/ou de sécurité d'emploi incertaine (3). Depuis une dizaine d'années, les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), connues sous le nom de gliptines, ont été commercialisées et sont de plus en plus utilisées dans la pratique clinique, en raison d'un excellent profil de tolérance et de sécurité, y compris dans les populations âgées et fragiles. Depuis fin 2014, les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2), appelées gliflozines, sont également disponibles en Belgique et offrent des avantages incontestables en termes de protection cardiorénale.

Les études comparatives montrent un risque d'hypoglycémie réduit d'un facteur 5 à 10 par rapport à celui des SU, que ce soit pour les gliptines (4) ou les gliflozines (5). Par ailleurs, les gliptines sont neutres sur le plan pondéral et les gliflozines favorisent un certain amaigrissement suite à la perte calorique due à la glucosurie. Ces effets contrastent avec ceux des SU qui sont souvent associés à un gain pondéral, non souhaité chez des patients DT2 dont l'immense majorité ont un excès pondéral, voire une obésité. Enfin, les gliptines ont prouvé leur sécurité cardiovasculaire (CV) tandis que les gliflozines

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

ont apporté la preuve d'une réduction des événements CV majeurs et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque, tout en démontrant une protection rénale spécifique, ces effets étant indépendants de l'amélioration du contrôle glycémique (6). Par contre, la sécurité des SU continue à faire l'objet de débats, après plus de 40 années de controverses (7, 8), même si des études récentes ont apporté des résultats assez rassurants (9).

Au vu de l'ensemble de ces éléments, on peut légitimement se poser la question de savoir quelle place il faut encore réserver aux SU face à cette nouvelle concurrence qui, à l'évidence, offre des avantages appréciables, très certainement chez les patients à haut risque CV ou rénal, mais pas seulement.

SULFAMIDES, RISQUE HYPOGLYCÉMIQUE ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Tous les SU ne semblent pas associés au même risque hypoglycémique en combinaison avec la metformine, même si une première méta-analyse n'a pas rapporté de différences majeures entre les différentes molécules (10). Une méta-analyse en réseau, publiée deux années plus tard, a montré un risque plus faible avec le gliclazide (11). Dans l'étude ADVANCE, qui a analysé les effets d'une intensification du contrôle glycémique avec le gliclazide à libération prolongée, l'incidence des hypoglycémies sévères a été très limitée (12, 13). Une banque de données anglaise en vie réelle a montré un risque accru d'hypoglycémie avec le glibenclamide et le glimépiride en comparaison au gliclazide et au glipizide (14).

La sécurité CV des SU continue à faire l'objet de débats, après plus de 40 années de controverses (7, 8), même si des études récentes, ADVANCE (gliclazide à libération prolongée *versus* autre traitement standard), TOSCA-IT (glibenclamide, glimépiride ou gliclazide *versus* pioglitazone) et CAROLINA (glimépiride *versus* linagliptine), ont apporté des résultats assez rassurants, comme discuté dans un autre article récent (9). Il faut cependant souligner que les patients participant aux études cliniques sont rarement des patients âgés et/ou fragiles, ce qui pourrait donner une fausse image de sécurité pour les SU.

De fait, plusieurs études observationnelles ont montré que les patients traités par SU avaient un risque plus élevé de présenter des accidents CV et de mortalité que ceux traités par metfor-

mine en monothérapie ou, plus récemment, par gliptine, en combinaison avec la metformine. Les différences persistaient même après appariement des patients sur une série de facteurs confondants connus (âge, fonction rénale,...) pour éviter, dans la mesure du possible, les biais liés aux études rétrospectives observationnelles (15-17).

Comme déjà discuté pour les hypoglycémies, le risque CV des SU pourrait varier selon les molécules considérées, même si une analyse d'une base de données anglaise n'a pas réussi à montrer de différences significatives entre les SU à longue durée ou à courte durée d'action (14). Néanmoins, au vu des résultats favorables d'ADVANCE et de CAROLINA, les données disponibles devaient favoriser l'utilisation du gliclazide à libération prolongée ou du glimépiride, les deux SU qui ont montré leur sécurité CV dans ces deux études (9).

PLACE DES SU DANS LES DERNIÈRES RECOMMANDATIONS

La Haute Autorité de Santé (HAS) en France, dans ses dernières recommandations (mais qui, hélas, datent de 2013 !), a prôné le recours aux SU comme premier choix après échec d'une monothérapie avec la metformine, sauf chez les personnes avec un risque majeur d'hypoglycémie et ce, essentiellement pour des raisons budgétaires (18).

Dans la dernière prise de position de la SFD (Société Francophone du Diabète) publiée en 2019, les SU trouvent encore une place dans le traitement de l'hyperglycémie du DT2, mais jamais comme premier choix, que ce soit en monothérapie ou en association et ce, même chez les patients DT2 sans maladie CV ou rénale (19).

Dans les derniers rapports de consensus de l'ADA-EASD (American Diabetes Association – European Association for the Study of Diabetes), dont les messages principaux ont été résumés dans deux articles de la revue (20, 21), la place réservée aux SU est devenue très limitée. En effet, ces médicaments trouvent encore une petite place dans l'algorithme de prise en charge uniquement chez les patients DT2 sans risque cardio-rénal et si le coût de la médication représente un problème majeur (Figure 1).

Dans les recommandations canadiennes publiées en 2019 à l'intention des médecins de famille, les SU ne trouvent plus de place et sont supplantés par les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines), les agonistes des récepteurs du glu-

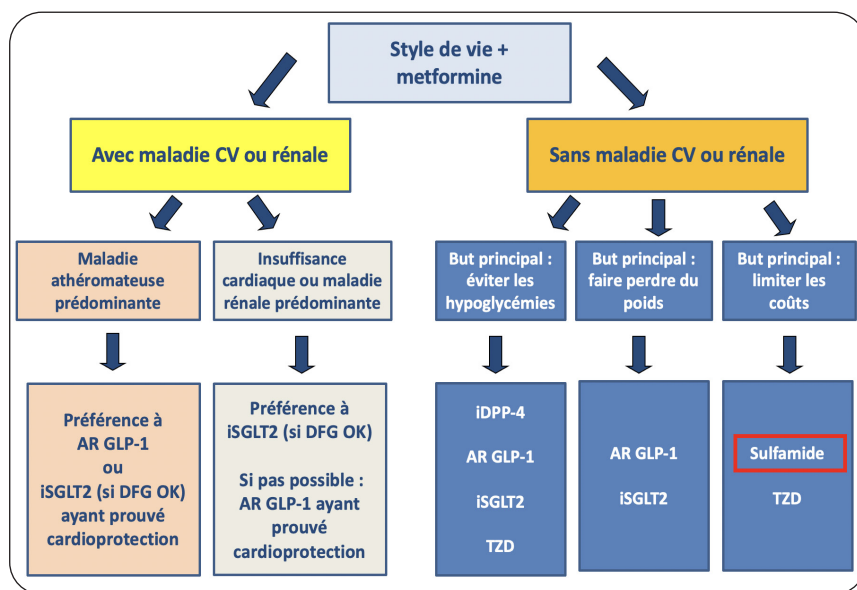


Figure 1. Place très limitée réservée aux sulfamides dans les derniers consensus de l'ADA-EASD 2018-2020.

AR GLP-1 : agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1. CV : cardiovasculaire. DFG : débit de filtration glomérulaire. iDPP-4 : inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4. iSGLT2 : inhibiteur des cotransporteurs sodium-glucose de type 2. TZD : thiazolidinedione.

Place éventuelle des sulfamides	Alternatives de préférence	Article illustratif déjà publié dans la revue
Monothérapie (avec régime + exercice)	Metformine (si tolérée et non contre-indiquée) Sinon gliptine ou gliflozine	(24)
Bithérapie, en ajout à la metformine	Gliptine ou gliflozine	(25)
Trithérapie en ajout à metformine et gliptine ou gliflozine	AR GLP-1 ou insuline basale	(26)
Ajout à l'insuline basale	AR GLP-1 Gliptine ou gliflozine	(27)

Tableau I. Place des sulfamides hypoglycémiants dans le traitement du DT2 et alternatives préférentielles.

AR GLP-1 : agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1.

NB : Le répaglinide n'est pas mentionné compte tenu d'un mécanisme d'action fort proche des SU (à noter que sa plus courte demi-vie serait associée à un moindre risque d'hypoglycémie).

agon-like peptide-1 (GLP-1) et les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines), même chez les patients DT2 sans maladie CV (22).

Cependant, dans les pays aux ressources limitées où les nouveaux médicaments plus onéreux ne sont pas disponibles ou pas remboursés (la plupart des pays africains, par exemple), les SU gardent une place importante dans les recommandations destinées à ces populations, comme discuté dans un autre article récent (9).

UTILISATION EN PRATIQUE CLINIQUE

Les SU restent encore bien prescrits en France ou en Belgique. Par exemple, les dernières statistiques belges de prescription en 2019 faisaient état de 25 % du marché pour les SU, un pourcentage encore plus élevé que celui cumulé des gliptines et des gliflozines. Dans les dernières années, cependant, la tendance démontre une augmentation constante

de ces nouveaux ADO aux dépens des SU (23). Théoriquement, les SU peuvent être utilisés à différents stades d'évolution du DT2 et dans différentes combinaisons thérapeutiques, tant qu'il persiste une sécrétion endogène d'insuline susceptible d'être stimulée par cette classe d'ADO. La dernière prise de position de la SFD envisage les différents cas de figure (19) et les principaux ont déjà été discutés dans différents articles de la revue (24-27) (Tableau I).

A) EN MONOTHÉRAPIE EN PLUS DES MESURES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

Pendant longtemps, les SU ont été privilégiés chez les patients DT2 non obèses, tandis que la metformine avait la priorité chez les patients en surpoids avéré ou obèses (3). Progressivement, la metformine est cependant devenue le premier choix, quel que soit l'indice de masse pondéral, et garde cette place privilégiée dans les derniers rapports de consensus de l'ADA-EASD (20, 21).

Pour les patients chez qui la metformine est contre-indiquée ou non tolérée en raison de troubles digestifs avérés, les SU (ou le répaglinide) à faibles doses pour commencer, peuvent être proposés, mais ils sont associés à un risque d'hypoglycémie et de prise de poids (24). La préférence va maintenant plutôt au choix d'une gliptine qui n'a pas ces inconvénients, ou d'une gliflozine chez les patients à haut risque CV ou rénal.

B) EN AJOUT À LA METFORMINE

Chez les patients imparfaitement contrôlés par la metformine, l'ajout d'un SU est, selon le libellé de la prise de position de la SFD (19), «envisageable, en particulier chez les patients à faible risque hypoglycémique. L'association metformine + SU est moins onéreuse que la bithérapie de choix metformine + inhibiteur de la DPP-4, mais elle nécessite, au moins chez certains patients plus à risque, une auto-surveillance glycémique». Depuis l'arrivée des gliflozines, le choix s'est encore élargi et la position des SU en bithérapie avec la metformine est de plus en plus challengée (Tableau II) (25).

Néanmoins, dans certains cas où une hyperglycémie importante est découverte chez des individus qui s'ignoraient diabétiques, une bithérapie d'emblée metformine + SU peut s'avérer remarquablement efficace; les SU ont ici l'avantage de corriger plus rapidement l'hyperglycémie qu'un inhibiteur de la DPP-4 et la posologie du SU devra être ajustée avec, comme objectif, d'optimiser le rapport efficacité/sécurité.

C) APRÈS ÉCHEC D'UNE COMBINAISON METFORMINE + GLIPTINE

Chez les patients mal équilibrés sous une association metformine + un inhibiteur de la DPP-4, une bithérapie alternative combinant la metformine et un SU peut être envisagée, à condition que le patient ne soit pas à risque élevé

d'hypoglycémie. Cependant, à vrai dire, il n'y a pas d'études publiées validant cette stratégie et il y a peu de chance que le SU se montre nettement plus puissant que la gliptine. L'alternative peut être de passer à une trithérapie orale metformine + un inhibiteur de la DPP-4 + un SU, «ce qui permet de surseoir à la prescription d'un traitement injectable», selon les propos de la prise de position de la SFD (19). La trithérapie avec l'ajout d'un SU peut également être envisagée chez les patients insuffisamment contrôlés avec une bithérapie metformine + gliflozine, ce qui, ici aussi, permet de postposer la prescription d'un traitement injectable. Il existe cependant de plus en plus d'arguments en faveur d'une trithérapie orale metformine + gliptine + gliflozine (excluant donc les SU), avant de recourir à un traitement injectable comme discuté récemment (26, 28).

D) APRÈS ÉCHEC D'UNE BITHÉRAPIE METFORMINE + UN AGONISTE DES RÉCEPTEURS DU GLP-1

Dans la prise de position de la SFD (19), l'ajout d'un SU est éventuellement aussi proposée chez les patients non contrôlés par une bithérapie metformine + un agoniste des récepteurs du GLP-1. Il faut cependant, à nouveau, reconnaître qu'il n'y a pas d'étude validant cette approche thérapeutique. La préférence est alors plutôt donnée à l'ajout d'une insuline basale au traitement par agoniste des récepteurs du GLP-1, éventuellement en traitement combiné dans un seul stylo-injecteur, comme recommandé dans le rapport de consensus de l'ADA-EASD (20, 21).

E) CHEZ LES PATIENTS DT2 DÉJÀ TRAITÉS PAR UNE INSULINE BASALE

Les SU ne trouvent plus de place lorsque les patients DT2 sont devenus insulino-requérants, même lorsqu'ils ne reçoivent qu'une insuline basale, en raison d'un risque accru d'hypogly-

Tableau II. Comparaison des avantages et désavantages de l'ajout d'un sulfamide, d'une gliptine ou d'une gliflozine à un traitement par metformine.

	Sulfamides	Gliptines	Gliflozines
Avantages	Longue expérience Peu coûteux Pas de critère pour remboursement	Bonne tolérance Pas d'hypoglycémie Neutralité pondérale	Pas d'hypoglycémie Perte pondérale Diminution PA Protection CV Protection rénale
Désavantages	Hypoglycémies Prise de poids Sécurité CV controversée	Prix plus élevé Remboursement conditionnel	Prix plus élevé (contrat) Remboursement conditionnel Infections génitales

CV : cardiovasculaire. PA : pression artérielle.

cémie, que ce soit dans la prise de position de la SFD (19) ou le consensus ADA-EASD (20, 21). La préférence va maintenant à l'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, d'une gliflozine ou, éventuellement, d'une gliptine (27).

PRÉCAUTIONS DANS LES POPULATIONS À RISQUE

Les SU peuvent donner des hypoglycémies sévères, qui peuvent aller jusqu'au coma imposant des hospitalisations en urgence, avec un risque relatif au moins multiplié par 3 par rapport aux comparateurs (10). Ce risque est particulièrement élevé chez les patients avec un taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) pas trop élevé au moment de l'introduction du SU. Il convient donc d'être prudent chez ces patients. De même, il est préférable de réduire, voire d'interrompre, le traitement par SU («désescalade» thérapeutique) chez tous les patients à risque d'hypoglycémie. C'est le cas chez les personnes qui sont bien, ou trop bien équilibrées avec des taux d'HbA_{1c} peu élevés, par exemple inférieurs à 6,5 % (48 mmol/mol), voire même < 7 % (53 mmol/mol) dans certains cas; certes, ces excellentes valeurs pourraient réjouir le praticien, mais elles exposent le patient à un sur-risque d'hypoglycémie en présence d'un traitement par SU (19).

La prescription d'un SU (ou d'un glinide) peut s'envisager chez certains sujets âgés «en bonne santé», mais le risque hypoglycémique est plus sérieux dans cette population. Il est préférable d'éviter ces médicaments chez les patients âgés «fragiles» ou «dépendants et/ou à la santé très altérée» (19). De même chez les patients avec insuffisance rénale ou avec maladie CV avérée, les SU doivent être évités en raison du risque hypoglycémique et ce, d'autant plus que le corps médical a maintenant à sa disposition des médicaments qui ont démontré une bonne sécurité d'emploi et un effet protecteur dans ces circonstances, comme les inhibiteurs des SGLT2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1 (6).

Enfin, si on ajoute un inhibiteur de la DPP-4 chez un patient DT2 déjà traité par un SU (avec ou sans metformine), des hypoglycémies peuvent survenir, ce qui peut inciter à réduire, par prudence, la dose journalière du SU, surtout si le diabète n'était pas très déséquilibré au moment de l'intensification thérapeutique. Il en est de même si on combine un inhibiteur des SGLT2 à un traitement préalable par SU.

CONCLUSION

Les SU ont longtemps été la seule alternative à la metformine ou considérés comme son complément idéal en cas d'échec de la monothérapie. La commercialisation de nouveaux ADO qui offrent certains avantages, en particulier un très faible risque d'hypoglycémies et des effets plus favorables sur le poids, sans compter la protection cardio-rénale pour ce qui concerne les inhibiteurs des SGLT2, a fait rétrograder l'usage des SU au cours des dernières années. Néanmoins, les SU restent encore très prescrits, notamment en médecine générale, ou encore dans certains pays où les nouveaux médicaments, plus onéreux, ne sont pas disponibles ou remboursés et où les SU représentent donc une, voire la seule, solution. Même dans les pays où les gliptines et les gliflozines sont disponibles, les SU gardent une place dans le traitement du DT2, même si celle-ci apparaît de plus en plus réduite, et n'est sans doute plus justifiée chez les patients DT2 à haut risque CV. Dans tous les cas, il convient de prendre en compte le risque hypoglycémique dans une approche personnalisée centrée sur le patient.

Déclaration de liens d'intérêts

André Scheen déclare avoir reçu des honoraires comme orateur, membre d'un conseil scientifique ou investigateur clinicien de la part des firmes AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi et Servier. A. Scheen a été investigateur clinicien dans les études TECOS, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS-R, DECLARE-TIMI 58, LEADER et HARMONY OUTCOMES.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ. Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique. *Med Mal Metab* 2015;**9**:186-97.
2. Scheen AJ. Les sulfamides hypoglycémisants, 50 ans après Loubatières. *Rev Med Liege* 1996;**51**:90-3.
3. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Oral antidiabetic agents. A guide to selection. *Drugs* 1998;**55**:225-36.
4. Zhang Y, Hong J, Chi J, et al. Head-to-head comparison of dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and sulfonylureas - a meta-analysis from randomized clinical trials. *Diabetes Meta Res Rev* 2014;**30**:241-56.
5. Chen Z, Li G. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors compared with sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig* 2019;**39**:521-31.
6. Scheen AJ, Paquot N. Une révolution dans le traitement du diabète de type 2 : des antidiabétiques dotés d'une protection cardio-rénale indépendamment du contrôle glycémique ! *Rev Med Liege* 2020;**75**:392-8.

7. 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**:523-32.
8. Pop LM, Lingvay I. The infamous, famous sulphonylureas and cardiovascular safety : much ado about nothing? *Curr Diabetes Rep* 2017;**17**:124.
9. Scheen AJ. Existe-t-il encore une place pour les sulfamides hypoglycémisants dans le traitement du diabète de type 2 en 2021 ? *Med Mal Metab* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2020.11.001>.
10. Monami M, Dicembrini I, Kundisova L, et al. A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2014;**16**:833-40.
11. Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin : a systematic review and network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016;**82**:1291-302.
12. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;**358**:2560-72.
13. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B, et al. Contrôle glycémique et morbidité cardio-vasculaire chez le patient diabétique de type 2. Résultats des études ACCORD, ADVANCE et VA-Diabetes. *Rev Med Liege* 2008;**63**:511-8.
14. Douros A, Yin H, Yu OH, et al. Pharmacologic differences of sulphonylureas and the risk of adverse cardiovascular and hypoglycemic events. *Diabetes Care* 2017;**40**:1506-13.
15. Scheen AJ. Cardiovascular safety of DPP-4 inhibitors compared to sulphonylureas : results of randomized controlled trials and observational studies. *Diabetes Metab* 2018;**44**:386-92.
16. Scheen AJ. Sécurité cardiovasculaire des inhibiteurs de la DPP-4 comparée à celle des sulfamides hypoglycémisants. *Rev Med Suisse* 2018;**14**:1468-72.
17. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs : a Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes Obes Metab* 2017;**19**:329-35.
18. Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 : recommandations - http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf.- Consultation du 26/10/2020.
19. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 - 2019. *Med Mal Metab* 2019;**13**:711-32.
20. Scheen AJ, Paquot N. Prise en charge de l'hyperglycémie du diabète de type 2 : changement de paradigme selon le consensus ADA-EASD 2018. *Rev Med Liege* 2018;**73**:629-33.
21. Scheen AJ, Paquot N. Extension des indications pour les anti-diabétiques avec protection cardio-rénale dans les dernières recommandations internationales pour la prise en charge du patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege* 2020;**75**:233-9.
22. Ivers NM, Jiang M, Alloo J, et al. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines : key messages for family physicians caring for patients living with type 2 diabetes. *Can Fam Physician* 2019;**65**:14-24.
23. Scheen AJ. A propos de l'expérience belge avec les inhibiteurs des SGLT2. *Med Mal Metab* 2020;**14**:320-30.
24. De Flines J, Radermecker RP, Jandrain BJ, et al. Optimisation du traitement pharmacologique chez un patient avec un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué. *Rev Med Liege* 2009;**64**:109-14.
25. Scheen AJ, Paquot N. Quelle combinaison d'antidiabétiques oraux pour contrôler l'hyperglycémie chez un patient diabétique de type 2 insuffisamment équilibré sous metformine? *Rev Med Liege* 2011;**66**:170-5.
26. Scheen AJ. Comment je traite... un patient diabétique de type 2 mal contrôlé sous une combinaison metformine plus gliptine. *Rev Med Liege* 2019;**74**:443-50.
27. Scheen AJ, Paquot N. Optimisation d'un traitement par insuline basale chez le patient diabétique de type 2. *Rev Med Liege* 2017;**72**:156-61.
28. Scheen AJ, Paquot N. Combinaison gliptine-gliflozine dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2016;**12**:1384-8.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège, Belgique.

Email : andre.scheen@chuliege.be