

# Comment prescrire les hypoglycémiants chez le patient diabétique atteint de néphropathie ?

Belhadj-Mostefa A.

Médecin interniste libéral. Constantine

## Résumé

*Le diabète de type 2 (DT2) continue d'évoluer sur un mode épidémique. La maladie rénale diabétique (MRD) représente la principale cause d'insuffisance rénale chronique (IRC). Le développement récent de nombreuses classes d'antidiabétiques impose une mise au point quant à leur maniement chez ces patients à risque. Nous proposons, à travers une revue de la littérature, de fournir au praticien en charge des patients atteints de DT2 et de MRD, un guide de prescription des différents agents hypoglycémiants (oraux et injectables).*

**Mots clés :** Diabète type 2. Maladie rénale diabétique. Ratio albumine/créatinine. Débit de filtration glomérulaire. Hypoglycémiants. Règles de prescription.

## Abstract

### How to prescribe hypoglycemic agents in diabetic patients with nephropathy ?

*Type 2 diabetes (T2D) continues to evolve as an epidemic mode. Kidney diabetic disease (KDD) represents the main cause of chronic kidney failure (CKF). Recent development of numerous antidiabetic drugs imposes a focusing of their utilization in these high risk patients. We propose, through a literature review, to provide to the physicians in charge of T2D patients with KDD, some guidelines concerning the different hypoglycemic drugs (oral and injectable).*

**Key words :** type 2 diabetic. Kidney diabetic disease. Urinary Albumin/creatinin ratio. Glomerular Filtration Rate. Hypoglycemic drugs. Guidelines.

### Définition

La maladie rénale chronique (MRC) se définit par la présence d'une élévation de l'excrétion urinaire d'albumine (EUA) et/ou une diminution du taux de filtration glomérulaire et/ou d'autres manifestations de dommages

des reins [1]. La maladie rénale diabétique concerne 20-40 % des diabétiques [2] ; elle apparaît après une dizaine d'années d'évolution chez le DT2 et cinq ans chez les patients atteints de diabète de type 1 [1].

Les progrès, réalisés dans le domaine de la diabétologie durant les deux dernières décennies, ont permis de mieux comprendre les complications dégénératives ; cette période a également vu la naissance de plusieurs classes médicamenteuses.

Notre objectif est de :

- Passer en revue les recommandations actuelles en termes de prescription et de titration des hypoglycémiants chez les patients avec MRD.
- Décrire les récentes informations concernant la sécurité d'emploi des hypoglycémiants en cas de MRD.

### Données épidémiologiques

La prévalence mondiale du diabète est en progression continue et les perspectives pour les décennies à venir sont sombres : 415 millions en 2015, 642 millions prévus en 2040 [3].

L'Algérie n'échappe pas à ce constat : prévalence du DT2 : 2,1 % à Alger en 1992 [4] 8,7 % en 1995 [5] et 8,2 % au sud-est du pays en 2001 [6]. Ces chiffres classent l'Algérie à la première place parmi les pays du Maghreb (2,3 % au Maroc [7], 3,8 % en Tunisie [8], 2,6 % en Mauritanie [9]).

Peu de données ont pu être retrouvées sur la prévalence de la néphropathie diabétique en Algérie :

- Des données rapportées par la presse faisaient état d'une augmentation du nombre de patients atteints d'IRC en Algérie : 10 malades en 1977, 2000 en 1997 et 13000 en 2011 [10].
- Le diabète est la principale cause d'insuffisance rénale chronique terminale en Algérie :

Tirés à part : Belhadj-Mostefa A. Médecin interniste libéral. Constantine  
E-mail : a.belhadj@hotmail.com

- Dans un travail de thèse soutenue en 2009 à la faculté de médecine d'Alger, la première cause d'IRC terminale était le diabète avec une prévalence de 30 % [11].
- 22,23 % des causes d'IRCT au niveau du CHU de Bejaia en 2011 [12].
- Plus de 3500 nouveaux cas d'insuffisance rénale chronique sont enregistrés chaque année [12].

## Évaluation de la fonction rénale chez le patient diabétique

### Ratio albuminurie / créatininurie (RAC)

Le dépistage de l'albuminurie doit être effectué sur un échantillon urinaire. On prescrira concomitamment le dosage de la créatinine urinaire. On calculera ensuite le ratio albuminurie / créatininurie :

$$\text{RAC (mg/g)} = \frac{\text{Albumine urinaire (mg/dL)}}{\text{Créatinine urinaire (g/dL)}}$$

Le RAC est l'équivalent de l'excrétion d'albumine (mg/j)

La valeur normal de ce ratio est < 30 mg/g Cr [1].

Cependant, en raison de l'existence d'une variabilité de l'excrétion urinaire de l'albumine, 2 à 3 dosages de ce ratio à 3 à 6 mois d'intervalle devront être réalisés avant de conclure à la présence d'une albuminurie [13].

Le prélèvement doit obéir aux conditions suivantes : absence de :

- d'exercice physique lors des 24 h précédant le prélèvement.
- Fièvre, infections
- Insuffisance cardiaque congestive
- Hyperglycémie marquée

### Débit de filtration glomérulaire (DFG)

Il peut être calculé à partir de plusieurs formules, mais on préférera celle du The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD–EPI) [13]. Les autres calculateurs peuvent être consultés à partir du site : <http://www.nkdep.nih.gov>.

L'interprétation des résultats obtenus se fera selon la classification suivante (tableau I).

Tableau I. Stades de l'insuffisance rénale chronique

Stade	Description	DFG (ml min/1.73 m <sup>2</sup> )
1	Néphropathie avec DFG normal ou augmenté	≥ 90
2	Néphropathie avec diminution légère du DFG	60-89
3	Diminution modérée du DFG	30-59
4	Diminution sévère du DFG	15-29
5	Insuffisance rénale	< 15 ou dialyse

La néphropathie est définie ici comme un RAC ≥ 30 mg/g de façon persistante et/ou par la présence d'autres anomalies urinaires, sanguines et d'imagerie rénale [14].

## Cibles glycémiques chez le diabétique atteint d'insuffisance rénale chronique

Pour réduire le risque ou ralentir la progression de la néphropathie, il faut optimiser le contrôle glycémique [1].

Les recommandations en cours [15] préconisent :

- Une HbA1c cible de 7 % pour prévenir ou retarder la progression de la microangiopathie diabétique, incluant la MRD (1A).
- Ne pas traiter un taux d'HbA1c < 7 % chez les patients à risque d'hypoglycémie (1B).
- la cible d'HbA1c peut être étendue au-delà de 7 % chez les individus atteints de comorbidités, ayant une espérance de vie limitée et à risque d'hypoglycémie (2C).

Néanmoins, les situations qui suivent, communes à la plupart des patients diabétiques atteints de MRD, rendent l'interprétation de l'HbA1C prudente [15] :

1. Réduction de la durée de vie des érythrocytes
2. Transfusions
3. Supplémentation en fer
4. Administration d'érythropoïétine

Le challenge chez les diabétiques atteints de MRD est d'atteindre les objectifs glycémiques tout en évitant la survenue d'hypoglycémies qui est ici majorée à cause d'une part de la diminution de la clairance de l'insuline et de plusieurs autres agents hypoglycémisants et d'autre part de l'altération de la néoglucogénèse rénale due à la diminution de la masse rénale [16].

## Prise en charge

Les recommandations générales de prise en charge de la maladie rénale diabétique sont résumées dans le tableau II [1]. Elles ont été formulées en fonction du débit de filtration glomérulaire

Le choix et la prescription des différents agents hypoglycémisants reposent sur leurs mécanismes d'action (figure 1) et leurs tolérances, objet du présent article. Tous ces points sont détaillés au fur et à mesure dans le texte.

## La metformine

La metformine est absorbée au niveau de l'intestin grêle et est excrétée sous forme inchangée dans les urines. Sa demi-vie d'élimination chez le diabétique, dont la fonction rénale est conservée, elle est de 5 h [17].

Le mécanisme d'action par lequel la metformine augmente l'action de l'insuline est mal connu ; mais on sait

Tableau II. Recommandations de prise en charge de la maladie rénale diabétique

DFG (ml/mn/m <sup>2</sup> )	Recommandations
Tous les patients	Annuellement : mesure de la créatinine, de l'EUA, de la kaliémie
45-60	Orienter vers un néphrologue si possibilité de néphropathie non diabétique. Ajuster les doses des médicaments Monitoring du DFG/6 mois Monitoring des électrolytes, des bicarbonates, hémoglobine, calcémie, phosphorémie, PTH au moins 1 fois /an. Assurer une supplémentation en vitamine D Tester la densité osseuse Conseil diététique
30-44	Monitorer le DFG/3mois Monitoring des électrolytes, des bicarbonates, Hémoglobine, calcémie, phosphorémie, PTH/3mois Adapter la dose des médicaments
< 30	Adresser le patient à un néphrologue

qu'elle agit au niveau de plusieurs tissus, notamment le foie où elle inhibe la néoglucogénèse. Son pouvoir hypoglycémiant est d'environ 20 %.

Elle est contre-indiquée dans les 2 seules situations suivantes [15] :

- Créatinine sérique > 15 mg/l (homme) et 14 mg/l (femme)
- DFG < 30 ml/mn/1.73 m<sup>2</sup>.

Le risque de survenue d'acidose lactique sous metformine est demeuré longtemps un facteur limitant à sa prescription, ce qui privait un nombre conséquent de diabétiques du bénéfice de cet antidiabétique de première ligne.

L'incidence de l'acidose lactique a donc été étudiée dans une récente méta-analyse ayant colligé les données de 347 études. Il a été constaté que l'incidence de l'acidose lactique était similaire dans les 2 bras :

- 4.3 / 100 000 patients/années traités par metformine
- 5.4/ 100 000 patients/années non traités par metformine.
- Absence de différences significatives dans le niveau de lactates [18].

Ce risque soulève naturellement la question de l'existence d'un seuil strict de clairance de la créatinine chez les diabétiques chez qui la metformine serait indiquée. Dans une étude prospective, randomisée, chez des patients atteints de diabète de type 2 et ayant une altération modérée de la fonction rénale (Créatininémie : 15-25 mg/l), la metformine a été maintenue chez 198 patients (groupe 1) et arrêtée chez 195 autres (groupe 2). Il a été constaté une augmentation équivalente de la lactatémie dans les 2 groupes : de 1.5 mmol/l (valeur de base) à 1.66 mmol/l (Groupe 1) et 1.63 mmol/l (Groupe 2) [19]. Les auteurs concluaient en préconisant de poursuivre, lorsqu'il était bien toléré, le traitement par metformine chez les patients avec insuffisance rénale chronique modérée (créatininémie

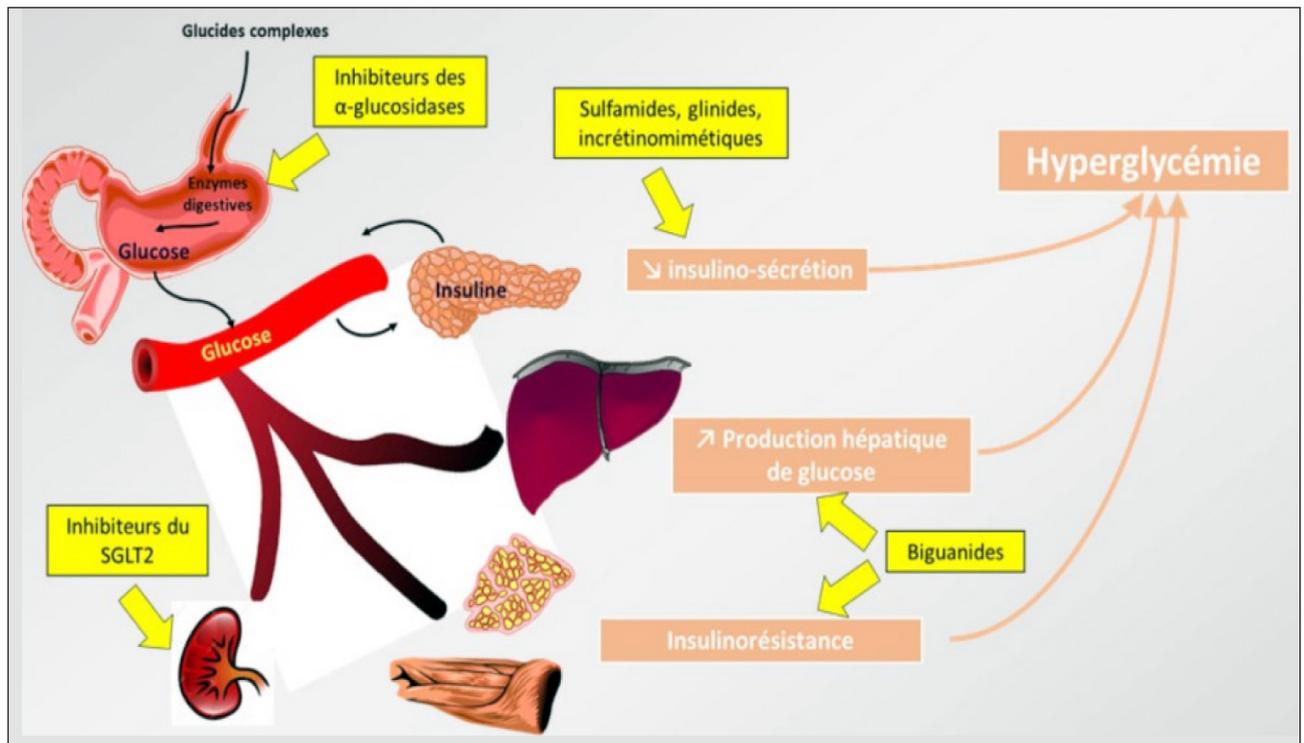


Fig. 1 : Mécanismes d'action des différents hypoglycémiant  
(<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidiabetiques-les-points-essentiels>)

de 25 mg/l) ainsi que dans les situations où elle était traditionnellement contre indiquée, à savoir : insuffisance cardiaque, insuffisance coronarienne et bronchopneumopathie chronique.

Au total, à l'heure actuelle, la prescription de metformine en cas de MRD repose sur Le calcul du DFG ; le seuil de DFG pour éviter la survenue d'une acidose lactique demeure cependant imprécis.

La conduite à tenir pratique est résumée dans le tableau III [18–20].

**Tableau III. Prescription de la metformine en fonction Du débit de filtration glomérulaire**

DFG (ml mn/1.73 m <sup>2</sup> )	Proposition de conduite à tenir
≥ 60	Pas de contre-indication rénale à la metformine Surveillance annuelle de la fonction rénale
45-59	Poursuivre l'utilisation Renforcer la surveillance de la fonction rénale (3-6 mois)
30-44	Prescription prudente de la metformine Diminuer la dose de 50 % Surveillance rapprochée fonction rénale (/3mois) Ne pas recruter de nouveaux patients sous metformine
< 30	Arrêt de la metformine

## Insuline

Le rein dégrade approximativement un tiers de la dose d'insuline administrée alors que la clairance de l'insuline décroît parallèlement avec la diminution du DFG [15, 21].

Chez les diabétiques de type 1, la fréquence des hypoglycémies sévères est 5 fois plus élevée lorsque la créatininémie augmente imposant une auto surveillance glycémique et une titration de l'insuline renforcées [21].

Le traitement par insuline est souvent préféré en cas de détérioration avancée de la fonction rénale. On utilisera de préférence les insulines rapides aux insulines lentes et les analogues aux humaines.

La titration se fera comme suit [22] :

- DFG compris entre 10–50 ml/mn : réduire la dose de 25 %
- DFG < 10 ml/mn : réduire la dose de 50 %.

## Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

Les alpha-glucosidases constituent un ensemble d'enzyme (maltase, lactase, saccharase) qui scindent les glucides ingérés en monosaccharides qui seuls ont le pouvoir de franchir la barrière intestinale. Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase, en inhibant cette étape de

la digestion des glucides, empêchent ceux-ci d'être déversés dans le torrent circulatoire et se voient éliminés dans les fèces [15,17].

L'acarbose est peu absorbé mais lui et ses métabolites peuvent s'accumuler en cas d'insuffisance rénale chronique.

Cette classe est représentée par 2 molécules et seule l'acarbose est commercialisée en Algérie ; les règles de prescription sont représentées dans le tableau IV.

**Tableau IV. Règles d'utilisation des inhibiteurs des alpha-glucosidases**

AGENT	Posologie dans l'IRC stades 3 & 4 (non dialysé)
Acarbose (glucobay©)	Éviter si DFG < 30 ml/mn/1.73 m <sup>2</sup>
Miglitol (diastabol©)	Éviter si DFG < 25 ml/mn/1.73 m <sup>2</sup>

Il n'a pas été rapporté d'augmentation des effets secondaires avec cette classe thérapeutique. Le miglitol est éliminé par voie rénale, le contre indiquant en cas d'atteinte rénale sévère.

## Sulfamides hypoglycémiant (SH)

Ils sont classiquement utilisés en 2<sup>ème</sup> intention, après échec de la monothérapie par la metformine [23]. Le risque d'hypoglycémies sévères est élevé, notamment chez les diabétiques atteints de MRD [24]. Il s'agit d'agents insulino-sécrétagogues, c'est-à-dire dont le mode d'action consiste à stimuler la sécrétion d'insuline par le pancréas. Ils sont pour la plupart éliminés par voie rénale. En cas de prescription, on privilégiera le glicazide ou le glipizide qui n'ont pas de métabolites actifs éliminés par le rein.

Les SH seront donc privilégiés selon les règles d'utilisation résumées dans le tableau V.

**Tableau V. Règles de prescription des SH selon le degré de MRD [17,22]**

AGENT	Posologie dans l'IRC stade 3 et 4 (non dialyse)
GLIQUIDONE (Glurenor©)	Pas d'ajustement
GLIMEPIRIDE (Amarel©)	Débuter à la dose de 1 mg/j
GLYBENCLAMIDE (Daonil©)	À éviter
GLYCAZIDE (Diamicon©)	Pas d'ajustement

## Les glinides

Il s'agit également d'agents insulino-sécrétagogues mais dont la demi-vie est courte et sans élimination rénale significative [25,26].

Ces 2 principaux représentants sont le repaglinide et le nateglinide. Seule le repaglinide est commercialisé en Algérie.

Les ajustements thérapeutiques chez le diabétique atteint de MRD [27–29] sont résumés dans le tableau VI.

## Les inhibiteurs des dipeptyl peptidase 4 ou I DPP4

La DPP4 est une enzyme ubiquitaire responsable de la dégradation des hormones incrétines intestinales qui sont le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) et le gastric inhibitory polypeptide (GIP) [30]. Les inhibiteurs de la DPP-4 ralentissent ainsi la dégradation de ces hormones, d'où l'augmentation de leur concentration. Il en résulte une augmentation de la sensibilité des cellules bêta et alpha pancréatiques au glucose, à l'origine d'une augmentation de la sécrétion d'insuline et d'une diminution de celle du glucagon, d'où une baisse de la

glycémie. Il est important de retenir que cet effet ne s'exerce qu'en cas d'hyperglycémie [31].

Les paramètres pharmacocinétiques diffèrent selon la molécule envisagée, guidant ainsi leur prescription (tableau VII).

## Les analogues du Glucose-Like-Peptide 1 (GLP-1)

Il s'agit d'hormones intestinales possédant un effet incrétine, c'est-à-dire le pouvoir d'amplifier la sécrétion d'insuline par la cellule bêta pancréatique après ingestion orale de glucose (figure 2) [32].

Cette classe thérapeutique compte 2 représentants : le liraglutide et l'exénatide [34] (tableau VIII).

Aucun organe en particulier n'a été identifié comme principale voie d'élimination du liraglutide car il est métabolisé de la même manière que les grosses molécules [35].

Tableau VI. Prescription des glinides chez le DT2 avec MRD

AGENT	Posologie dans l'IRC stades 3 & 4 (non dialysé)
REPAGLINIDE (Novonorm®)	Initier à la posologie de 0.5 mg pendant les repas si DFG < 30 ml/mn/1.73 m <sup>2</sup>
NATEGLINIDE (Starlix®)	Initier à la posologie de 60 mg pendant les repas si DFG < 30 ml/mn/1.73 m <sup>2</sup>

Tableau VII. Caractéristiques et prescription des inhibiteurs de la DPP-4 [30,31].

Caractéristiques	Risque hypoglycémique	Voie d'élimination	Posologie (mg)	Ajustement dose/rein
Sitagliptine (Januvia®)	Bas	Urinaire	100	Cl créa < 50 ml/mn : 50 mg Cl créa < 30 ml/mn : 25 mg
Saxagliptine (Onglyza®)	Bas	Urinaire hépatique	5	Cl créa < 50 ml/mn : 2.5 mg
Linagliptine (Trajenta®)	Bas	Fèces	5	Pas d'ajustement
Alogliptine (Nesina®)	Bas	Rénale	25	Cl créa < 60 ml/mn : 12.5 mg Cl créa < 30 ml/mn : 6.25 mg
Vildagliptine (galvus®)	Bas	Urinaire (85 %) Fèces (15 %)	100	Cl créa < 50 ml/mn : 50 mg

Cl créa : clairance de la créatinine

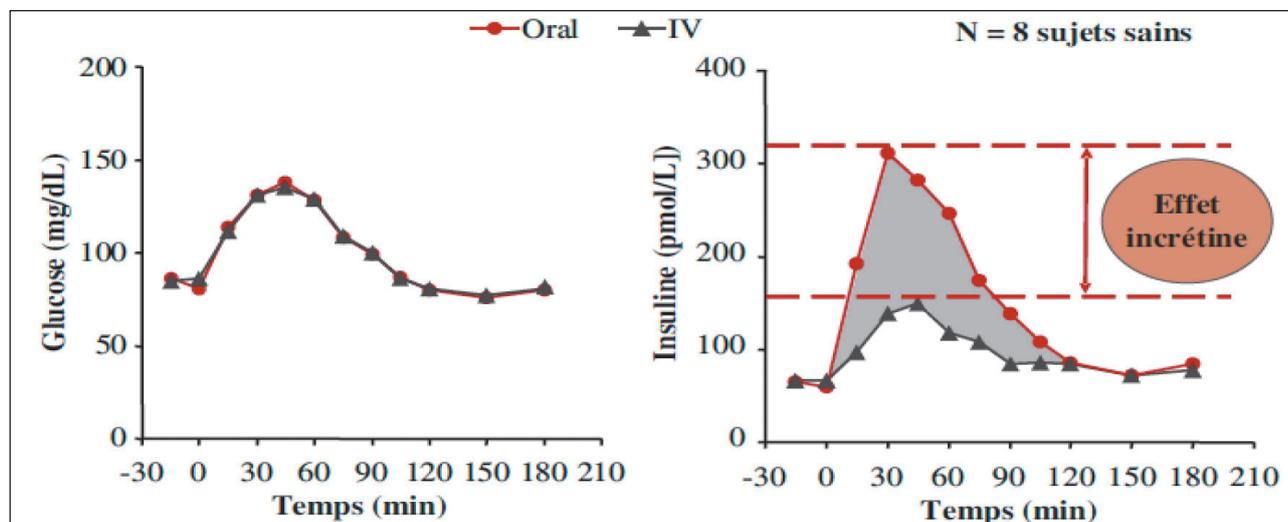


Fig. 2 : Effet incrétine [33]

Tableau VIII. Règles de prescription des analogues du GLP-1.

Caractéristiques	Risque hypoglycémique	Voie d'élimination	Posologie (mg)	Ajustement dose/rein
Liraglutide (Victoza©) (33,34)	Nul	?	1 x 1,2-1,8 mg/jour	Cl créa < 60 ml/mn : non recommandé
Exénatide (Byetta©) (33,35)	Nul	Urinaire	2 x 5-10 µg/jour	Cl créa : 30 à 50 ml/min : 5 µg/jour Cl créa < 30 ml/mn : contre indiqué

Cl créa : clairance de la créatinine

## Les inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose 2 (SGLT-2)

Les propriétés du rein en termes d'homéostasie glucidique sont multiples :

- Il existe une néoglucogénèse au niveau du cortex rénal
- Le rein utilise le glucose pour les besoins énergétiques de la médulla
- Il existe une réabsorption du glucose filtré par le rein qui s'effectue au niveau du tube contourné proximal. Cette réabsorption est assurée surtout par le co-transporteur sodium-glucose SGLT2 (90 % de la réabsorption de glucose) [36, 37].

Ainsi, le rein contribue à produire du glucose, à l'utiliser pour son propre compte mais aussi à l'éliminer puis à le réabsorber.

C'est l'inhibition de cette réabsorption du glucose par le tube contourné proximal qui est à l'origine de la mise au point des inhibiteurs du SGLT-2, qui en provoquant un diabète rénal, contribuent à baisser la glycémie (Figure 3) [37].

Le chef de file de cette classe est la dapagliflozine (Forxiga, Invokana) dont l'excrétion urinaire est faible (2-4 %), suggérant que l'inhibition des co-transporteurs SGLT-2 serait due à son principal métabolite qui est un conjugué glucuronoside [37].

Les règles de prescription en cas d'insuffisance rénale sont les suivantes :

- DFG  $\geq$  60 ml/mn/1.73 m<sup>2</sup> : pas d'ajustement thérapeutique
- DFG 45-69  $\geq$  ml/mn/1.73 m<sup>2</sup> : ne pas dépasser la dose de 100 mg/j
- DFG < 45 ml/mn/1.73 m<sup>2</sup> : contre indiqué [38].

## Conclusion

Chez les diabétiques avec atteinte rénale, les hypoglycémisants oraux peuvent être prescrits mais en tenant compte du degré de détérioration de la fonction rénale. L'insuline, malgré un risque accru d'hypoglycémies sévères, demeure l'option préférentielle grâce à la possibilité de titration large qu'elle offre.

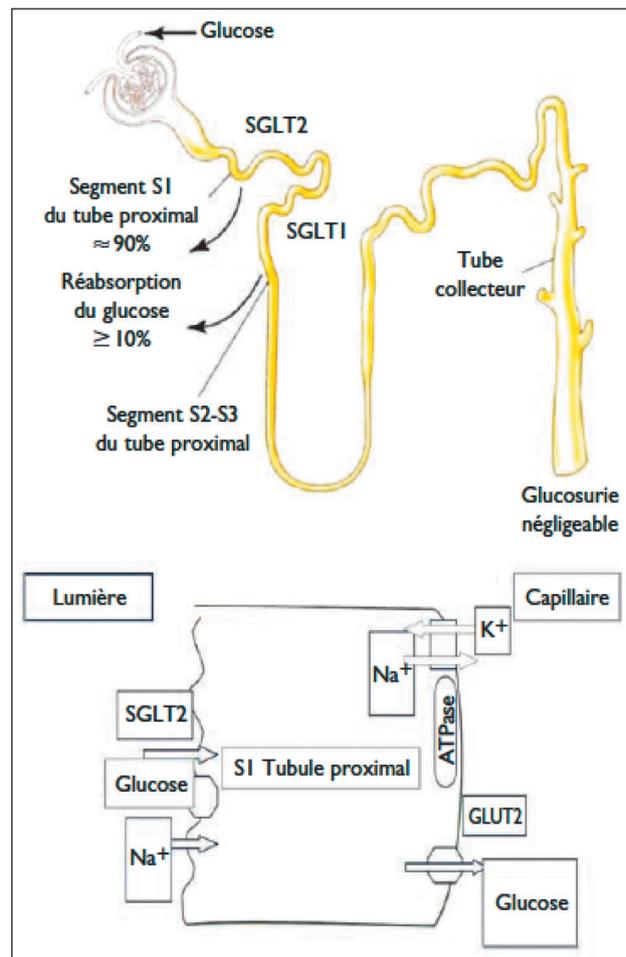


Fig. 3 : Mode d'action des inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2(SGLT2) [37]

Les nouveaux hypoglycémisants, malgré des résultats prometteurs en terme d'efficacité, demandent à être évalués sur une durée plus longue quant à leur risque hypoglycémique

## Références

1. Microvascular complications and foot care. American Diabetes Association. Diabetes Care 2017 ; 40 (S1) : S88-S98
2. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. Diabetes Care 2014 ;37 :2864-2883.
3. Atlas du diabète. International Diabetes Federation, 2015.
4. Bezzaoucha A. Le diabète sucré connu à Alger : fréquence et conséquences. Diabetes Metab 1992 ; 18 : 229-35.

5. Kemali Z, Hanaizi H, Kara B, Kanoun N, Kemali N, Ferrah T. Le diabète sucré et ses facteurs de risque dans une population adulte. *Rev. Alg Santé Mil* 1995 ; XXIV : 7-14.
6. Malek R, Belateche F, Laouamri S, Hamdi Cherif M, Touabti A, Bendib W et al. Prévalence du diabète de type 2 et de l'intolérance au glucose dans la région de Sétif (Algérie). *Diabetes Metab* 2001 ; 27 : 164-71.
7. Tazi MA, Abir-Khalil S, Chaouki N, Cherqaoui S, Lahmouz F, Sraïri JE et al. Prevalence of the main cardiovascular risk factors in Morocco : results of the 2000 Survey. *J Hypertens* 2003 ; 21 : 897-903.
8. Papoz L, Khalifa F, Eschwege E, Ben Ayad H. Diabetes mellitus in Tunisia : description in urban and rural populations. *Int J Epidemiol* 1988 ; 17 : 419-22.
9. Ducorps M, Baleynau S, Mayaudon H, Castagne C, Beauduceau B. A prevalence survey of diabetes in Mauritania. *Diabetes Care* 2007 ; 9 : 761-3.
10. Salah H. Les défis de l'insuffisance rénale chronique en Algérie. *El Watan - jeudi 10 mars 2011* : 18
11. Boulahia Y. L'urémie terminale traitée chez l'adulte dans la wilaya d'Alger de 2004 à 2006. Thèse es sciences médicales, faculté de médecine d'Alger 2009.
12. Cheurfa T, Kaïd Tlilane N. L'insuffisance rénale chronique terminale en Algérie : Aspects épidémiologiques et économiques. *Les Cahiers du CREAD* 2015 ; 112 : 113-35.
13. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013 ; 3 : 1-150.
14. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease : evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 :137-147.
15. Nelson RG, Tuttle KR, Bilous RW, Gonzalez-Campoy JM, Mauer M, Molitch ME et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD : 2012 Update. *Am J Kidney Dis.* 2012 Nov ; 60(5) : 850-86.
16. Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal gluconeogenesis : its importance in human glucose homeostasis. *Diabetes Care.* 2001 Feb ; 24(2) : 382-91.
17. Scheen AJ. Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2013 May ;9(5) :529-50.
18. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Review.* 2010 ;4 :CD002967.
19. Rachmani R, Slavachevski I, Levi Z, Zadok B, Kedar Y, Ravid M.. Metformin in patients with type 2 diabetes mellitus : reconsideration of traditional contraindications. *Eur J Intern Med.* 2002 Oct ;13(7) :428.
20. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild to moderate renal insufficiency (Review). *Diabetes Care* 2011 ; 34 :1431-1437.
21. Mühlhauser I, Toth G, Sawicki PT and Michael Berger. Severe Hypoglycemia in Type I Diabetic Patients With Impaired Kidney Function *Diabetes Care* 1991 Apr ; 14 (4) : 344-346.
22. Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. Management of Glycemia in Patients With Diabetes Mellitus and CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 2007 ; 50, 5 : 865-87
23. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015 : a patient-centered approach : update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015 ; 38 : 140-149.
24. Schejter YD, Turvall E, Ackerman Z. Characteristics of patients with sulphonurea induced hypoglycemia. *J Am Med Dir Assoc* 2012 ; 13 : 234-8.
25. Scheen AJ. Drug-drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide. *Clin Pharmacokinet* 2007 ; 46 : 93-108.
26. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. 2003 ; 26 : 886-891.
27. Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K, Itahana R, Izumi M, Nakanishi T et al. Pharmacokinetics of Nateglinide and Its Metabolites in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Renal Failure. *Clin Nephrol* 2003 ; 60 (2), 90-95.
28. Schumacher S, Abbasi I, Weise D, Hatorp V, Sattler K, Sieber J et al. Single and multiple-dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001 May ;57(2) : 147-52.
29. Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes », *Int. J. Clin. Pract.* 2006 ; 60 (11) : 1454-1470.
30. Doucet J, Bauduceau B, Blicklé JF. Les inhibiteurs de la dipeptylpeptidase-4 (DPP-4) chez le patient âgé diabétique de type 2. *Ger Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011 ; 9 (2) : 157-62.
31. Blicklé JF. Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 : place thérapeutique actuelle, perspectives et questions non résolues. *Médecine Thérapeutique* 2010, 16(2) : 105-114.
32. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, Allen RC, Eaton RP, Ebert R et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 ; 63 : 492-8.
33. Scheen AJ, Van Gaal LF. le médicament du mois : liraglutide (Victoza®) : analogue du glucagon-like-peptide-1 humain en une injection par jour pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège* 2010 ; 65 : 7-8 : 464-470.
34. Scheen AJ, Van Gaal LF. Le médicament du mois exénatide (Byetta®) incrétinomimétique indiqué dans le traitement du diabète de type 2 après échec et en complément des antidiabétiques oraux. *Rev Med Liege* 2008 ; 63 : 3 : 158-165.
35. Halimi S, Debaty I, Guedel D. Nouveaux traitements du diabète de type 2 : quelles stratégies thérapeutiques pour demain ? *Sang Thrombose Vaisseaux* 2009 ; 21, n° 8 : 397-407.
36. Girard J. Le rôle du rein dans l'homéostasie du glucose. *Médecine des maladies métaboliques* 2013 ;7(1) :41-48.
37. Scheen AJ, Radermecker RP, Ernest P, Jandrain BJ. Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Suisse* 2011 ; 7 : 1621-9
38. Sarnoski-Brocavich, Hilas O. Canagliflozin (Invokana), a Novel Oral Agent For Type-2 Diabetes. *P&T* 2013 ; 38 (11) : 656-66