

AVIS

Addenda

Avis sur les mesures relatives au remboursement des bandelettes

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Addenda

Avis sur les mesures relatives au remboursement des bandelettes

Rédigé par
Mélanie Tardif

Avec la collaboration de
Éric Tremblay

Sous la direction de
Sylvie Bouchard

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteure

Mélanie Tardif, Ph. D.

Collaborateur

Éric Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

Direction scientifique

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Soutien documentaire

Flavie Jouandon

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, B. Ps., M. Sc. éd.

Avec la collaboration de

Catherine Lavoie, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017

Bibliothèque et Archives Canada, 2017

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-79845-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Addenda – Avis sur les mesures relatives au remboursement des bandelettes. Rapport rédigé par Mélanie Tardif. Québec, Qc : INESSS; 2017. 27p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour le présent rapport, la lectrice externe est :

Geneviève Boulet, M. D., endocrinologue, Centre hospitalier universitaire de Québec.

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier les personnes suivantes qui ont contribué à la préparation du présent rapport en fournissant soutien, informations et conseils clés :

M. Alain Albert, Direction de l'évolution et de l'expertise pharmaceutique, Direction générale de l'assurance médicaments, Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ);

D^r Jean-Daniel Baillargeon, gastro-entérologue, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke;

M. Dominic Bélanger, Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament;

D^{re} Julie Bergeron, interniste, Centre hospitalier universitaire de Québec;

M^{me} Suzanne Berthiaume, RAMQ;

M^{me} Marie-France Boudreault, infirmière clinicienne, programme de nutrition parentérale à domicile, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale;

D^r Sébastien Chénier, généticien, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke;

M^{me} Sonia Fiset, Service de l'application et du pilotage administratif, Direction générale de l'assurance médicaments, RAMQ;

M^{me} Lynn Gagnon, Direction de l'évolution et de l'expertise pharmaceutique, Direction générale de l'assurance médicaments, RAMQ;

D^r Claude Garceau, interniste et responsable médical du centre d'enseignement sur le diabète, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec;

D^{re} Céline Huot, endocrinologue, Centre hospitalier universitaire Ste-Justine, Montréal;

D^{re} Anne-Marie Laberge, généticienne, Centre hospitalier universitaire Ste-Justine, Montréal;

M^{me} Marie-Ann Lemay-Castonguay, Direction de l'évolution et de l'expertise pharmaceutique, Direction générale de l'assurance médicaments, RAMQ;

M^{me} Anne-Marie Tremblay, Service de l'application et du pilotage administratif, Direction générale de l'assurance médicaments, RAMQ;

D^r John Weisnagel, endocrinologue, Centre hospitalier universitaire de Québec.

Déclaration d'intérêts

L'auteure déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts.

La **D^{re} Geneviève Boulet** a déclaré avoir reçu des honoraires ou un salaire qui se sont élevés à 1 500 \$ et moins en échange de présentations ou d'une participation à des comités

consultatifs des entreprises pharmaceutiques suivantes : Sanofi, MedTronic, Abbott, AstraZeneca.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	III
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	III
INTRODUCTION.....	1
RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE EN BREF	3
MÉTHODOLOGIE	5
Repérage de l'information scientifique	5
SITUATIONS CLINIQUES RARES À RISQUE D'HYPOGLYCÉMIES SYMPTOMATIQUES	6
ENJEUX DE MISE EN ŒUVRE.....	18
Enjeux pour les utilisateurs de bandelettes.....	18
Enjeux pour les pharmaciens	18
Enjeux pour les médecins et les autres prescripteurs	19
Enjeux pour les professionnels de la santé qui enseignent l'autosurveillance glycémique	19
Enjeux pour la Régie de l'assurance maladie du Québec et les assureurs privés.....	19
Enjeux pour le réseau de la santé et des services sociaux.....	19
DISCUSSION	20
RECOMMANDATIONS	22
CONCLUSION.....	24

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Groupe de maladies congénitales de la catégorie des erreurs innées du métabolisme, des troubles de la néoglucogenèse et autres maladies métaboliques à risque d'hypoglycémies symptomatiques et potentiellement graves	8
Tableau 2. Groupe de maladies caractérisées par de l'hyperinsulinisme (congénital ou acquis) à risque d'hypoglycémies symptomatiques et potentiellement graves	11
Tableau 3. Groupe de maladies endocriniennes congénitales ou acquises caractérisées par un déséquilibre hormonal ou une déficience en hormones participant à la régulation de la glycémie, hormis le diabète, pouvant causer des hypoglycémies symptomatiques et potentiellement graves.....	13
Tableau 4. Groupe de facteurs compromettant la régulation de la glycémie et entraînant des hypoglycémies soutenues et documentées objectivement	15

RÉSUMÉ

En juillet 2016, l'INESSS a émis des recommandations au ministre de la Santé et des Services sociaux pour guider sa prise de décision concernant l'instauration de mesures relatives au remboursement des bandelettes d'autosurveillance glycémique pour les patients atteints de diabète. Les modalités de remboursement, fondées sur les recommandations de l'INESSS, sont entrées en vigueur le 3 mai 2017. Or, il est apparu depuis que certaines situations cliniques rares à risque d'hypoglycémies symptomatiques, hormis le diabète, étaient absentes de la liste des situations pour lesquelles la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) octroie le remboursement des bandelettes.

De concert avec le MSSS et la RAMQ, l'INESSS devait définir les situations cliniques pour lesquelles une mesure étroite de la glycémie est cliniquement justifiée, puis évaluer la pertinence de les ajouter aux modalités de remboursement actuellement en vigueur.

Les recherches effectuées ont permis de repérer des situations cliniques rares à risque d'hypoglycémies symptomatiques et potentiellement graves, de les regrouper en catégories selon les voies métaboliques ou les hormones hypo- ou hyperglycémiantes concernées, puis d'estimer le nombre de bandelettes requises pour éviter un préjudice de santé aux personnes touchées par une des problématiques ciblées. Au terme de ces travaux, l'INESSS conclut que la modification de la mesure encadrant le remboursement des bandelettes est justifiée sur le plan clinique et qu'elle ne devrait pas avoir de répercussions importantes sur les économies qui avaient été estimées en 2016.

Dans l'optique de ne pas dénaturer la façon dont les modalités de remboursement en vigueur ont été opérationnalisées par la RAMQ, de ne pas compliquer la mesure avec une série de codes d'exception et de ne pas causer de préjudices de santé, **l'INESSS recommande au ministre de la Santé et des Services sociaux les changements suivants :**

- **Créer** un code justificatif, inscrit sur l'ordonnance par le prescripteur, pour des situations cliniques à risque d'hypoglycémies symptomatiques potentiellement graves, hormis le diabète, sans limiter la quantité remboursable pendant toute la durée de la validité de l'ordonnance, pour les personnes :
 - atteintes ou en investigation pour une maladie congénitale de la catégorie des erreurs innées du métabolisme, d'un trouble de la néoglucogenèse ou d'une autre maladie métabolique qui comporte des atteintes graves influant sur les réserves de glucose et requérant un ajustement de l'alimentation en fonction de la mesure de glycémie (p. ex., maladie de surcharge glycolytique, trouble de la cétogenèse, fructosémie congénitale, galactosémie congénitale, myopathie mitochondriale);
 - atteintes ou en investigation pour une maladie congénitale ou acquise caractérisée par de l'hyperinsulinisme (p. ex., hyperinsulinisme congénital, syndrome d'hyperinsulinisme et d'hyperammoniémie, insulinome, nésioblastose, syndrome hypoglycémique auto-immun, tumeur extrapancréatique induisant l'hypersécrétion de facteurs hypoglycémiantes);
 - atteintes ou en investigation pour une maladie endocrinienne congénitale ou acquise caractérisée par un déséquilibre hormonal ou une déficience en hormones participant à la régulation de la glycémie (p. ex., maladie congénitale

des surrénales, insuffisance surrénalienne, hypopituitarisme, syndrome de Cushing);

- atteintes ou en investigation d'un syndrome de chasse entraînant des hypoglycémies postprandiales, malgré un régime adapté;
 - qui prennent un médicament modulant l'action d'hormones hypo- ou hyperglycémiantes sur une base régulière et qui ont des antécédents d'hypoglycémies soutenues et documentées objectivement.
- Pour la limite maximale de 200 bandelettes remboursables par période de 365 jours, **retirer** la situation clinique suivante :
 - Personnes atteintes d'une anomalie du pancréas entraînant une production anormale d'insuline (p. ex., insulinome ou nésioblastose) (puisque cette situation sera dans une catégorie distincte après la modification de la mesure)
 - Pour la limite maximale de 3 000 bandelettes remboursables par période de 365 jours, **modifier** la situation clinique actuelle (personne diabétique sous insuline) pour la suivante :
 - personnes sous insuline
 - **Retirer** la condition suivante des codes d'exception BE et BD (puisque'elle sera dans une catégorie distincte après la modification de la mesure)
 - le patient est atteint d'une anomalie du pancréas amenant une production anormale d'insuline (p. ex., insulinome et nésioblastose).

SUMMARY

Addendum

Evidence brief on the measures related to the reimbursement of blood glucose test strips.

In July 2016, INESSS made recommendations to the Minister of Health and Social Services to guide his decision regarding the introduction of measures pertaining to the reimbursement of blood glucose self-monitoring test strips for patients with diabetes. The terms of coverage, which are based on INESSS's recommendations, came into effect on May 3, 2017. However, it has since come to light that certain rare, non-diabetes-related clinical situations at risk for symptomatic hypoglycemic episodes were absent on the list of situations for which the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) grants coverage for blood glucose test strips.

Jointly with the MSSS and the RAMQ, INESSS needed to define the clinical situations for which close blood glucose monitoring is clinically justified and then assess the relevance of adding them to the current terms of reimbursement.

The searches led to the identification of rare clinical situations at risk for potentially severe symptomatic hypoglycemic episodes and enabled us to group them into categories according to the metabolic pathways or hypo- or hyperglycemic hormones involved and to estimate the number of strips required to prevent health harm to persons with the illnesses in question. Upon completion of this work, INESSS concluded that modifying the measure governing the coverage of blood glucose test strips is clinically justified and that this should not have a significant impact on the savings that had been estimated in 2016.

In order not to distort the manner in which the RAMQ operationalized the current terms of reimbursement, not to complicate the measure with a set of exception codes, and not to cause any health harm, **INESSS recommends to the Minister of Health and Social Services the following changes:**

- **Create** a reason code, which the prescriber will enter on the prescription, for non-diabetes-related clinical situations at risk for potentially severe symptomatic hypoglycemic episodes and not limit the quantity eligible for coverage for the entire validity period of the prescription, for persons:
 - with or under investigation for a congenital disease in the category of inborn errors of metabolism, a gluconeogenesis disorder or another metabolic disease characterized by severe impairments that affect glucose reserves and who require dietary adjustments based on blood glucose measurements (e.g., glycogen storage disease, a ketogenesis disorder, hereditary fructose intolerance, congenital galactosemia or mitochondrial myopathy);
 - with or under investigation for a congenital or acquired disease characterized by hyperinsulinism (e.g., congenital hyperinsulinism, hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome, an insulinoma, nesidioblastosis, autoimmune hypoglycemic syndrome, or an extrapancreatic tumour causing the hypersecretion of hypoglycemic factors);
 - with or under investigation for a congenital or acquired endocrine disorder characterized by a hormone imbalance or a deficiency in hormones that play a

role in regulating the blood glucose level (e.g., congenital adrenal disease, adrenal insufficiency, hypopituitarism or Cushing's syndrome);

- with or under investigation for a dumping syndrome causing postprandial hypoglycemic episodes, despite an appropriate diet;
 - who are taking a drug that modulates the action of hypo- or hyperglycemic hormones on a regular basis and who have a history of objectively documented sustained hypoglycemic episodes.
- For the maximum of 200 test strips eligible for coverage per 365-day period, **delete** the following clinical situation:
 - Persons with a pancreatic abnormality causing abnormal insulin production (e.g., an insulinoma or nesidioblastosis) (since this situation will be in a separate category after the measure is modified)
 - For the maximum of 3000 test strips eligible for coverage per 365-day period, **modify** the current clinical situation (diabetic person on insulin) as follows:
 - Persons on insulin
 - **Delete** the following condition from the exception codes BE and BD (since it will be in a separate category after the measure is modified):
 - The patient has a pancreatic abnormality causing abnormal insulin production (e.g., an insulinoma or nesidioblastosis).

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACTH	adrénocorticotrophine
ASG	autosurveillance glycémique
CDG	<i>Congenital Disorders of Glycosylation</i> ou <i>Carbohydrate-Deficient Glycoprotein</i>
CSEMI	Comité scientifique de l'évaluation aux fins d'inscription
DPAM	Direction des affaires pharmaceutiques et des médicaments
IGF	<i>Insulin-like growth factor</i>
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MSSS	ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec
MOHLTC	Ontario Ministry of Health and Long-Term Care
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RPAM	Régime public d'assurance médicaments

INTRODUCTION

L'avis intitulé *Avis sur les mesures relatives au remboursement des bandelettes* a été soumis au ministre de la Santé et des Services sociaux le 29 mai 2016 et a été publié le 29 juillet suivant. Cet avis avait pour objectif d'émettre des recommandations sur l'instauration de mesures relatives au remboursement des bandelettes pour aider le ministre de la Santé et des Services sociaux à prendre une décision sur les stratégies optimales à mettre en place, fondées sur les meilleurs savoirs disponibles, pour atténuer la pression financière sur le régime public d'assurance médicaments.

Les dépenses liées à la classe des bandelettes totalisaient près de 104 millions de dollars et concernaient environ 285 000 personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) du Québec, en 2015.

Pour réaliser ce mandat, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a colligé les données scientifiques, contextuelles et expérientielles concernant les aspects technologiques, les éléments cliniques, les mesures instaurées ailleurs au Canada et dans les autres pays, les données d'utilisation des bandelettes et les enjeux à prendre en considération dans l'élaboration des recommandations, au moyen de diverses approches. Les particularités législatives et réglementaires propres au Québec ont également été prises en considération, notamment en ce qui concerne les Listes de médicament.

Les parties prenantes consultées incluaient des cliniciens de différentes disciplines ayant une expertise en diabète, le Comité scientifique de l'évaluation aux fins d'inscription (CSEMI) de l'INESSS, le Comité de gouvernance mis en place par la Direction des affaires pharmaceutiques et des médicaments (DAPM) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) et la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).

Au terme de ces travaux, l'INESSS concluait que la mise en place de mesures encadrant le remboursement des bandelettes était justifiée tant sur le plan clinique que sur le plan économique. En effet, la mesure limitant le nombre maximal annuel de bandelettes en fonction des médicaments antidiabétiques en usage semblait une bonne approche pour optimiser leur utilisation et limiter les abus, tout en faisant le lien avec les données probantes cliniques liées aux fréquences de mesures de la glycémie. La possibilité d'avoir recours, dans des situations exceptionnelles, à 100 bandelettes supplémentaires, permettait d'éviter des préjudices de santé aux utilisateurs pour qui la mesure de la glycémie est capitale pour leur santé. Toutefois, les particularités organisationnelles, législatives et réglementaires propres au Québec ont fait en sorte que contrairement aux autres provinces ayant créé cette mesure et où le code d'exception peut être géré au cas par cas suivant une requête soumise par un endocrinologue [MOHLTC, 2017; MOHLTC, 2016; British Columbia Ministry of Health, 2012], une liste des situations cliniques permettant d'accéder à 100 bandelettes supplémentaires devait être établie. Celle-ci a été déterminée en fonction des antidiabétiques en usage et de situations particulières telles une grossesse ou une anomalie du pancréas entraînant une sécrétion anormale d'insuline (p. ex., insulinome ou nésioblastose). L'INESSS s'était engagé dans son avis à assurer un suivi de l'implantation 12 mois après l'entrée en vigueur des nouvelles mesures de remboursement.

Or, depuis le 3 mai 2017, soit l'entrée en vigueur de la mesure visant à appliquer un nombre maximal de bandelettes remboursées par période de 365 jours, modulé en fonction du risque d'hypoglycémie (c.-à-d. du traitement antidiabétique en usage), il est apparu que certaines situations cliniques rares à risque d'hypoglycémie, hormis le diabète, étaient absentes de la liste des situations pour lesquelles la RAMQ rembourse les bandelettes ainsi que dans celles pour lesquelles les codes d'exception s'appliquent.

De concert avec le MSSS et la RAMQ, l'INESSS devait repérer des situations cliniques, sans diabète, à risque d'hypoglycémies symptomatiques, nécessitant une mesure étroite de la glycémie et évaluer la pertinence clinique de les ajouter aux modalités de remboursement actuellement en vigueur.

Résumé des recommandations limitant le nombre maximal de bandelettes remboursées par période de 365 jours présentées dans l'avis de l'INESSS publié en juillet 2016

- Privilégier une mesure sans code en appliquant un nombre maximal de bandelettes remboursées par période de 365 jours, modulée en fonction du risque d'hypoglycémie (c.-à-d. du traitement antidiabétique en usage¹).
- Permettre aux personnes atteintes de diabète présentant des situations cliniques particulières² ou aux personnes atteintes d'anomalies du pancréas amenant une production anormale d'insuline (p. ex., insulinome et nésioblastose) d'accéder à 100 bandelettes supplémentaires par période. Cette approche nécessitera l'apposition d'un code¹ que le pharmacien devra inscrire dans son logiciel avant de soumettre la demande de paiement par le système de communication interactive en pharmacie (CIP). Ce code pourra être appliqué lorsqu'une des situations cliniques permettant l'exception survient. Cette demande sera irrecevable pour les personnes ayant un maximum de 3 000 bandelettes par année.
- Permettre aux femmes enceintes atteintes de diabète traitées ou non avec de l'insuline de bénéficier de 3 000 bandelettes par période de 365 jours. Cette approche nécessitera l'apposition d'un code et sera gérée à la pharmacie.
- Permettre l'utilisation d'un code de dernier recours inscrit par le pharmacien en réponse à une demande justifiée d'un professionnel de la santé qui participe au suivi de l'utilisateur dans les cas exceptionnels où l'ajout de 100 bandelettes supplémentaires ne suffirait pas à couvrir les besoins d'une personne diabétique ou atteinte d'une anomalie du pancréas entraînant une production anormale d'insuline (p. ex., insulinome ou nésioblastose) pour la période de 365 jours. Chaque demande effectuée au moyen de ce code devrait permettre, au plus, 100 bandelettes supplémentaires. Les demandes effectuées avec ce code de « dernier recours » devraient se faire selon les besoins exceptionnels de l'utilisateur. C'est pourquoi le nombre de demandes par période ne serait pas limité. De plus, contrairement au code permettant d'accéder à 100 bandelettes supplémentaires par période parmi les sept conditions particulières (recommandation 2), une demande de bandelettes supplémentaires serait recevable chez les personnes ayant un maximum de 3 000 bandelettes par année.

¹Selon les catégories : 200 bandelettes par période de 365 jours chez les personnes atteintes de diabète sans ordonnance d'antidiabétiques (traitées au moyen d'un changement des habitudes de vie) ou d'une anomalie du pancréas entraînant une production anormale d'insuline (p. ex., insulinome ou nésioblastose); 200 bandelettes par période de 365 jours chez les personnes atteintes de diabète ayant au moins une ordonnance d'antidiabétique sans ordonnance de sulfonyles, de répaglinide ou d'insuline; 400 bandelettes par période de 365 jours chez les personnes atteintes de diabète ayant au moins une ordonnance de sulfonyles ou de répaglinide sans insuline; 3 000 bandelettes par période de 365 jours chez les personnes atteintes de diabète traitées avec de l'insuline.

²Le patient diabétique n'atteint pas les cibles glycémiques telles que définies par le médecin, pendant 3 mois ou plus; le patient diabétique est atteint d'une maladie aiguë (p. ex., une infection), d'une comorbidité ou a subi une intervention médicale ou chirurgicale pouvant influencer son contrôle glycémique; le patient diabétique commence un nouveau traitement médicamenteux connu pour ses effets hypo- ou hyperglycémiques; le patient diabétique présente des risques d'interactions médicamenteuses pouvant influencer son contrôle glycémique; la situation professionnelle du patient diabétique nécessite un contrôle glycémique étroit, car une hypoglycémie présente un risque important de sécurité (pilote, contrôleur aérien, etc.); la patiente atteinte de diabète de type 2 n'étant pas traitée avec de l'insuline planifie une grossesse; le patient est atteint d'une anomalie du pancréas amenant une production anormale d'insuline (p. ex., insulinome ou nésioblastose).

RÉGULATION DE LA GLYCÉMIE EN BREF

Carburant essentiel au bon fonctionnement des cellules, le glucose provient principalement de la nourriture riche en amidon, un polysaccharide complexe. Une fois décomposé en molécules de glucose par les enzymes digestives, ces dernières sont absorbées par le petit intestin et libérées dans la circulation pour répondre aux besoins physiologiques. Les hépatocytes et les cellules musculaires ont la capacité d'emmagasiner cette molécule en la transformant en glycogène, une forme insoluble pouvant être reconvertie pour combler les besoins énergétiques lorsque les concentrations plasmatiques en glucose sont insuffisantes. En réponse à différents stimuli, libérés surtout en période de jeûne, les hépatocytes et les cellules rénales activent la voie de la néoglucogenèse, c.-à-d. la synthèse de glucose à partir de molécules non glucidiques comme les lipides et les protéines [Cryer, 2008].

Théoriquement, un épisode d'hypoglycémie survient lorsque la somme du glucose utilisé par le cerveau, les muscles et les adipocytes, par exemple, excède la somme du glucose rendu disponible dans la circulation (provenant de l'ingestion de glucides, de l'hydrolyse du glycogène et de la néoglucogenèse). Le diagnostic d'hypoglycémie repose sur l'observation concomitante de signes et symptômes concordants (adrénergiques et (ou) neuroglucopéniques) et d'une glycémie basse, et sur leur correction lors de la normalisation de la glycémie, trois critères de la triade de Whipple [Hepburn *et al.*, 1991]. Ainsi, une glycémie basse isolée ne suffit pas à porter un diagnostic d'hypoglycémie.

Plusieurs hormones participent à l'homéostasie de la glycémie dont certaines ont un rôle hypoglycémiant (p. ex., l'insuline et les facteurs de croissance apparentés à l'insuline (IGF¹-1 et 2) produits par le pancréas et le foie, respectivement), et d'autres, hyperglycémiantes (p. ex., le glucagon fabriqué par le pancréas, l'adrénaline et le cortisol produites par les glandes surrénales, l'hormone de croissance générée par l'hypophyse, et accessoirement, la somatostatine (hormone inhibant l'hormone de croissance) engendrée notamment par le pancréas). Après un repas, lors de la période d'absorption, le pancréas réagit à la concentration plasmatique élevée du glucose en augmentant la sécrétion d'insuline par l'intermédiaire d'un processus biochimique dépendant des canaux potassiques et calciques (résumé par [Palladino et Stanley, 2010; Palladino *et al.*, 2008]). La liaison de l'insuline à son récepteur stimule les cellules à capturer le glucose circulant. L'insuline stimule aussi la glycogénèse et inhibe la lipolyse, un processus participant à la néoglucogenèse [Duncan *et al.*, 2007]. Lorsque les concentrations plasmatiques de glucose et d'insuline tombent, le pancréas augmente la production et la sécrétion de glucagon, lequel a une action opposée à celle de l'insuline. Le glucagon stimule l'hydrolyse du glycogène et la néoglucogenèse pour accroître les molécules de glucose dans le sang et satisfaire les besoins physiologiques (tirée de la revue de Cryer et ses collaborateurs [2009]). Son action est inhibée par l'insuline ainsi que par la somatostatine. En période de stress, physique ou psychologique, y compris le jeûne, le système endocrinien s'active en produisant des hormones comme l'adrénaline et le cortisol. Alors que l'adrénaline active rapidement la glycogénèse, le cortisol, dont la sécrétion dépend notamment de l'adrénocorticotrophine (ACTH), stimule la néoglucogenèse et agit plus tardivement. L'hormone de croissance, sécrétée de façon plus prononcée en réponse à un stimulus comme le stress ou un effort physique important a aussi une action hyperglycémiant [LeRoith et Yakar, 2007].

¹ *Insulin-like growth factor.*

Une hypoglycémie symptomatique peut être la conséquence de la sécrétion inappropriée d'une hormone hypoglycémisante ou plus rarement, d'un défaut de sécrétion d'une des hormones dont l'effet est essentiellement hyperglycémiant, d'un trouble de la néoglucogenèse, d'un défaut de substrat dans une des voies métaboliques participant à la régulation du glucose ou d'une défectuosité dans un organe ou une glande ayant un rôle clé dans le processus. Elle peut aussi provenir d'une anomalie dans une autre voie métabolique s'activant en période de jeûne, par exemple, la cétogenèse. Puisque les neurones utilisent principalement le glucose pour assurer leurs besoins énergétiques (bien qu'ils puissent utiliser les corps cétoniques en période de jeûne prolongée [Laffel, 1999]), le glucose nécessite une régulation étroite pour maintenir une concentration plasmatique suffisante permettant aux cellules d'y avoir accès au moment opportun. Si l'homéostasie glycémique est compromise, la santé et la vie de l'individu peuvent être menacées.

MÉTHODOLOGIE

Les objectifs poursuivis par ces travaux étaient :

- de repérer, hormis le diabète, les situations cliniques à risque d'hypoglycémies symptomatiques et potentiellement graves, puis de les regrouper en catégories;
- de déterminer le nombre de bandelettes qui devrait être remboursé dans ces situations;
- de soulever les enjeux de mise en œuvre associés à l'ajustement de la mesure en vigueur depuis le printemps 2017.

Repérage de l'information scientifique

Pour répondre aux objectifs, plusieurs sources d'information ont été utilisées. D'abord, les demandes d'autorisation pour le remboursement de bandelettes d'assurés du RPAM atteints d'hypoglycémie sans diabète, reçues à la RAMQ depuis l'entrée en vigueur de la mesure, ont été colligées. Les sites Web des fondations destinés aux patients, des sociétés savantes et des réseaux sur les maladies congénitales associées au métabolisme, aux maladies endocriniennes ou autres maladies touchant le foie et le pancréas ont été consultés à l'été 2017 dans le but de repérer d'autres situations cliniques qui incluent des personnes atteintes d'hypoglycémie sans diabète nécessitant une autosurveillance de la glycémie (ASG). Ces sites Web comprenaient : Orphanet, le Réseau canadien de recherche sur les maladies métaboliques héréditaires, le Centre de référence des maladies rares, la Société française pour l'étude des erreurs innées du métabolisme, le Regroupement québécois des maladies orphelines, la Société canadienne de la maladie d'Addison, la Fondation canadienne du foie, la Fondation canadienne du cancer du pancréas, Phénylcétonurie et maladies apparentées Canada Inc. (maladies métaboliques héréditaires), Dystrophie musculaire Canada et MitoCanada (maladies mitochondriales). La littérature scientifique propre aux maladies rares à risque d'hypoglycémies symptomatiques, hormis le diabète, répertoriées dans PubMed, a permis de déterminer les fondements physiopathologiques qui expliquent le besoin de faire des mesures fréquentes de la glycémie chez les personnes aux prises avec ces conditions cliniques.

Par la suite, une consultation auprès de deux médecins généticiens, deux internistes, trois endocrinologues (y compris deux endocrinologues exerçant notamment en pédiatrie), un gastro-entérologue et une infirmière clinicienne ayant une expertise en alimentation parentérale à domicile a été effectuée afin de regrouper les situations cliniques repérées par l'INESSS, de soulever d'autres situations qui devraient être incluses dans la mesure déjà en vigueur, de bonifier l'argumentaire justifiant l'ajout de l'ensemble des situations cliniques et de déterminer le nombre maximal de bandelettes qui devrait être remboursé dans chacune des situations.

Enfin, des échanges avec la RAMQ ont aussi été orchestrés afin d'établir les enjeux de mise en œuvre associés à l'ajustement des modalités de remboursement en vigueur.

Le présent addenda a été évalué par une lectrice externe qui possède une expertise en endocrinologie et métabolisme. Les commentaires recueillis ont été analysés et les ajustements nécessaires ont été apportés au contenu du document.

SITUATIONS CLINIQUES RARES À RISQUE D'HYPOGLYCÉMIES SYMPTOMATIQUES

Depuis la mise en œuvre de mesures, la RAMQ a reçu moins de 20 demandes de médecins afin d'autoriser le remboursement de bandelettes à des assurés du RPAM, non diabétiques, ayant besoin de mesurer fréquemment leur glycémie en vue d'éviter des épisodes d'hypoglycémies symptomatiques potentiellement graves. Les principaux cas sont répertoriés ci-dessous :

- Personne atteinte de glycogénose de type 1A;
- Personne atteinte d'hyperinsulinisme;
- Personne non diabétique qui a un problème métabolique causant de l'hypoglycémie;
- Personne non diabétique atteinte d'un cancer, qui reçoit un traitement lui causant des hypoglycémies;
- Personne non diabétique qui a déjà fait au moins un épisode d'hypoglycémie grave et qui doit surveiller régulièrement sa glycémie;
- Personne atteinte du syndrome de l'intestin court qui a de nombreux antécédents d'hypoglycémies;
- Personne gravement atteinte de myopathie mitochondriale et à risque d'hypoglycémie symptomatique grave;
- Personne qui fait usage de prednisone et qui a des antécédents d'hypoglycémies graves;
- Ancien diabétique qui a des hypoglycémies répétées, en attente d'un diagnostic pour cibler l'origine du faible taux de glucose sanguin.

Selon l'information issue de la littérature scientifique et du savoir expérimental d'experts québécois consultés et provenant de différentes spécialités médicales, il est possible de regrouper, en cinq catégories, les situations cliniques rares à risque d'hypoglycémies en fonction des voies métaboliques et des mécanismes participant à la régulation de la glycémie qui sont altérés :

1. groupe de maladies congénitales de la catégorie des erreurs innées du métabolisme, troubles de la néoglucogénèse et autres maladies métaboliques avec atteintes graves influant sur les réserves de glucose et requérant un ajustement de l'alimentation en fonction de la mesure de glycémie;
2. groupe de maladies congénitales ou acquises caractérisées par de l'hyperinsulinisme;
3. groupe de maladies endocriniennes congénitales ou acquises caractérisées par un déséquilibre ou une déficience en hormones participant à la régulation de la glycémie;
4. groupe de facteurs compromettant la régulation de la glycémie et entraînant des hypoglycémies soutenues et documentées objectivement, attribuables :
 - a) à une modification anatomique OU
 - b) à la prise d'un médicament qui module l'action d'hormones hypo- ou hyperglycémiantes sur une base régulière et chez un patient ayant des antécédents d'hypoglycémies (soutenues et documentées objectivement).

D'autres causes peuvent aussi engendrer des hypoglycémies symptomatiques comme la prise ou l'arrêt brutal de certains médicaments, la malnutrition et l'alcoolisme. Ces conditions ont été exclues de la présente analyse puisqu'une fois maîtrisées ou stabilisées, elles ne requièrent généralement pas de mesure étroite de la glycémie à domicile sur une base quotidienne au long cours. Par ailleurs, bien que les personnes qui souffrent d'insuffisance rénale ou hépatique grave soient aussi plus à risque d'hypoglycémie que les autres, il est très rare, selon les spécialistes consultés, qu'ils aient à surveiller étroitement leur glycémie. Les patients qui se présentent avec ces insuffisances, souvent en phase préterminale, sont généralement hospitalisés ou alors placés en soins de confort. La recherche d'une hypoglycémie devient alors futile et le besoin de bandelettes d'ASG à domicile à long terme est peu probable.

Les tableaux suivants énumèrent les maladies et conditions dans chacun des groupes ci-dessus mentionnés et décrivent les fondements physiologiques expliquant les besoins de mesurer la glycémie, les populations touchées et la quantité de bandelettes qui serait requise par période de 365 jours pour chacune d'entre elles. Lorsque les données de prévalence ou d'incidence des maladies congénitales sont disponibles dans la littérature consultée, elles sont présentées. Il est possible que d'autres maladies rares appartenant à ces catégories soient absentes des tableaux, lesquels sont fournis à titre informatif. Par ailleurs, aucun guide de bonne pratique qui recommande des fréquences de mesure de la glycémie pour des conditions cliniques à risque hypoglycémies symptomatiques, sans diabète, n'a été repéré lors de la recherche documentaire. Ce sont les experts consultés qui ont proposé les quantités de bandelettes recommandées en fonction de la physiopathologie et du risque d'hypoglycémie pour chacune des situations cliniques signalées.

Tableau 1. Groupe de maladies congénitales de la catégorie des erreurs innées du métabolisme, des troubles de la néoglucogénèse et autres maladies métaboliques à risque d'hypoglycémies symptomatiques et potentiellement graves

Erreurs innées du métabolisme et troubles de la néoglucogénèse	Définition et fondements physiopathologiques	Population	Exposé justificatif et quantité de bandelettes qui seraient requises par période de 365 jours
<p>Maladies de surcharge glyco-génique (p. ex. glyco-génèse de type 1A)</p> <p><i>Prévalence estimée dans le Manuel Merck² : 1 cas sur 25 000 naissances.</i></p>	<p>Les maladies de surcharge glyco-génique sont provoquées par un stockage ou une utilisation anormale du glyco-gène conséquemment à des mutations dans les gènes codant pour des enzymes participant à la dégradation ou à la synthèse du glyco-gène, ou encore dans des enzymes participant à la régulation du métabolisme du glyco-gène [Burda et Hochuli, 2015].</p>	<p>Individus portant des mutations au sein des gènes codant pour les enzymes participant à la synthèse, à la dégradation ou à la régulation du métabolisme du glyco-gène et chez qui un diagnostic a été confirmé.</p>	<p>Il n'y a pas de médicament pour traiter efficacement ces maladies. Elles se contrôlent par l'alimentation et la prévention des hypoglycémies potentiellement graves (p. ex., perte de conscience et convulsion secondaire à l'hypoglycémie), par des mesures fréquentes de la glycémie (c.-à-d. plus d'une fois et pouvant aller jusqu'à 12 fois par jour) particulièrement chez les enfants pour qui les symptômes d'hypoglycémie ne sont pas faciles à observer par les parents. Essentiel au suivi et à la prise en charge. Risque de décès si les glycémies ne sont pas surveillées rigoureusement.</p>
<p>Anomalies de glycosylation</p> <p><i>Prévalence estimée dans Orphanet³ : 1 cas sur 50 000 à 100 000 personnes.</i></p>	<p>Le syndrome CDG (<i>Congenital Disorders of Glycosylation</i> ou <i>Carbohydrate-Deficient Glycoprotein</i>) désigne un groupe de maladies génétiques résultant de mutations dans les gènes codant pour les enzymes responsables de la glycosylation des protéines et des lipides. Ces maladies sont caractérisées par des atteintes neurologiques auxquelles peuvent être associées des atteintes multiviscérales [Scott <i>et al.</i>, 2014; Jaeken, 2013]. Les syndromes CDG sont associés à différents déficits enzymatiques dont le plus courant est le déficit en phosphomannomutase (Orphanet) [Scott <i>et al.</i>, 2014].</p>	<p>Individus portant des mutations au sein des gènes codant pour les enzymes participant à la glycosylation.</p>	<p>Quantité de bandelettes par période de 365 jours : 4 380 (jusqu'à 12 par jour)</p>
<p>Désordres de la bêta-oxydation des acides gras</p> <p><i>Prévalence estimée dans Orphanet⁴ : 1 cas sur 4 900 à 27 000 dans la population caucasienne. Serait plus élevée chez les personnes descendant de l'Europe du Nord.</i></p>	<p>Les désordres de la bêta-oxydation des acides gras désignent un groupe de maladies ayant des déficiences dans la voie métabolique de dégradation des molécules d'acides gras en métabolite nécessaire aux mitochondries et où des défauts dans le gène codant pour l'acyl-coenzyme A déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne est la forme la plus répandue [Wilcken, 2010].</p>	<p>Individus portant des mutations au sein des gènes codant pour les enzymes participant à la voie métabolique de dégradation des molécules d'acides gras.</p>	

² Fong C-T. Troubles du métabolisme des glucides [site Web]. Manuel Merck, disponible à : <http://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/p%C3%A9diatrie/maladies-h%C3%A9r%C3%A9ditaires-du-m%C3%A9tabolisme/troubles-du-m%C3%A9tabolisme-des-glucides> (consulté le 20 septembre 2017).

³ Seta N. Anomalie congénitale de la glycosylation [site Web]. Orphanet, disponible à : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=137 (consulté le 20 septembre 2017).

⁴ Olpin S. Déficit en acyl-CoA déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne [site Web]. Orphanet, disponible à : http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=42 (consulté le 20 septembre 2017).

<p>Troubles de la céto-genèse ou de la céto-lyse</p> <p><i>Prévalence estimée : non disponible</i></p>	<p>Les corps cétoniques sont des vecteurs importants du transport d'énergie du foie vers les tissus extra-hépatiques, en particulier lors du jeûne, lorsque l'apport en glucose est faible. Les troubles de la céto-genèse désignent un groupe de maladies caractérisées par des mutations dans les gènes codant pour des enzymes participant à la synthèse des corps cétoniques. Les déficiences dans la céto-lyse nuisent à la régulation de la glycémie, particulièrement en période de jeûne, et entraînent des hypoglycémies [Sass, 2012].</p>	<p>Individus portant des mutations au sein des gènes codant pour les enzymes participant à la céto-genèse.</p>
<p>Fructosémie congénitale ou intolérance au fructose</p> <p><i>Prévalence estimée dans le Manuel Merck² : 1 cas sur 20 000 naissances.</i></p>	<p>L'intolérance héréditaire au fructose est causée principalement par une déficience catalytique de l'aldolase B (fructose-1,6-bisphosphate aldolase) [Ali <i>et al.</i>, 1998]. Des symptômes hypoglycémiques graves apparaissent chez des individus homozygotes après la prise d'aliments contenant du fructose et des sucres apparentés. L'ingestion continue de sucres nocifs entraîne des lésions hépatiques et rénales et un retard de croissance.</p>	<p>Individus portant des mutations au sein du gène codant pour le fructose-1,6-bisphosphate aldolase.</p>
<p>Galactosémie congénitale</p> <p><i>Prévalence estimée dans le Manuel Merck² : 1 cas sur 62 000 naissances.</i></p>	<p>La galactosémie congénitale est causée principalement par une activité déficiente de la galactose-1-phosphate uridylyltransférase, la deuxième enzyme de la voie principale du métabolisme du galactose [Timson, 2016; Karadag <i>et al.</i>, 2013]. La principale source alimentaire de galactose est le lactose présent dans le lait et les produits laitiers. Après son ingestion, le lactose est hydrolysé en molécules de glucose et de galactose. Les nouveau-nés atteints de cette maladie congénitale accumulent du galactose dans le sang, ainsi que dans d'autres cellules et tissus, ce qui entraîne une chute de glucose dans le sang et des hypoglycémies.</p>	<p>Individus portant des mutations au sein du gène codant pour la galactose-1-phosphate uridylyltransférase.</p> <p>Il n'existe pas de médicament pour la galactosémie. Son traitement consiste à éviter les sources de galactose dans l'alimentation.</p> <p>Une fois le régime instauré, il ne devrait plus y avoir d'hypoglycémie. Par conséquent, 200 bandelettes devraient suffire à combler les besoins des patients.</p> <p>Quantité de bandelettes par période de 365 jours avant l'instauration du régime : 4 380 (jusqu'à 12 par jour)</p>
<p>Myopathies congénitales mitochondriales</p> <p><i>Prévalence estimée dans une population pédiatrique dans le sud du Michigan aux États-Unis : 1 cas sur 26 000 naissances [Amburgey <i>et al.</i>, 2011].</i></p> <p><i>Prévalence estimée dans une population</i></p>	<p>Maladies congénitales hétérogènes caractérisées par des signes et symptômes neurologiques dont certains sont associés à l'intolérance à l'effort [Ajroud-Driss <i>et al.</i>, 2015]. Les atteintes graves peuvent nécessiter un régime alimentaire adapté.</p>	<p>Individus portant des mutations dans le génome ou l'ADN mitochondrial et chez qui un diagnostic a été confirmé. Récemment, il a été démontré que les individus atteints avaient une mutation dans le gène codant pour la protéine <i>coiled-coil-helix-coiled-coil helix domain containing 10</i> (CHCHD10) exprimée dans les</p> <p>Le suivi de la glycémie n'est pas une pratique clinique courante. Toutefois, dans des cas graves exceptionnels, des mesures de la glycémie pourraient être requises. Dans de tels cas, les glycémies doivent être suivies régulièrement malgré l'instauration d'un régime alimentaire adapté. Permettre au moins 8 bandelettes par jour et la possibilité d'en utiliser davantage selon la gravité de la condition.</p> <p>Quantité de bandelettes par</p>

*pédiatrique et adulte
vivant en Irlande du
Nord : 1 cas sur
28 600 personnes
[Hughes et al., 1996].*

mitochondries.

période de 365 jours :
4 380 (jusqu'à 12 par jour)

Tableau 2. Groupe de maladies caractérisées par de l'hyperinsulinisme (congénital ou acquis) à risque d'hypoglycémies symptomatiques et potentiellement graves

Maladies	Définition et fondements physiopathologiques	Population	Exposé justificatif et quantité de bandelettes qui seraient requises par période de 365 jours
<p>Hyperinsulinisme congénital y compris le syndrome de Beckwith-Wiedemann</p> <p><i>Prévalence d'hyperinsulinisme congénitale estimée dans une population norvégienne : 1 cas sur 70 000 naissances.</i></p> <p><i>Prévalence du syndrome de Beckwith-Wiedemann estimée dans une population italienne : 1 cas sur 10 340 naissances (bébés en vie) [Mussa et al., 2013].</i></p>	<p>Groupe de maladies cliniquement, génétiquement et morphologiquement hétérogènes qui se caractérisent par un dérèglement de la sécrétion de l'insuline (tirée de Palladino <i>et al.</i>, 2008). Les quantités élevées d'insuline dans le sang mènent à des hypoglycémies.</p>	<p>Individus portant des mutations dans des gènes codant pour des molécules participant au mécanisme de sécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatiques.</p>	<p>Peut être traité avec de l'octréotide ou du diazoxide, inhibiteurs de la sécrétion de l'insuline [Thornton <i>et al.</i>, 1993]. Il est nécessaire de mesurer fréquemment la glycémie pour éviter les hypoglycémies symptomatiques potentiellement graves. Permettre au moins 8 mesures par jour et la possibilité d'en prendre davantage, si le cas le requière.</p> <p>Quantité de bandelettes par période de 365 jours : 4 380 (jusqu'à 12 par jour)</p>
<p>Syndrome d'hyperinsulinisme et d'hyperammoniémie (congénital)</p> <p><i>Prévalence estimée : non disponible</i></p>	<p>Maladie congénitale caractérisée par une surproduction d'insuline et d'ammoniaque attribuable à une mutation dans le gène codant pour la glutamate déhydrogénase 1, une enzyme participant notamment à la sécrétion de l'insuline [Palladino et Stanley, 2010; Stanley, 2009]. Les quantités élevées d'insuline dans le sang entraînent des hypoglycémies.</p>	<p>Individu portant une mutation dans le gène codant pour la glutamate déhydrogénase 1.</p>	
<p>Nésidioblastose (hypoglycémie d'origine pancréatique non liée à un insulinome)</p>	<p>Condition rare caractérisée par une hyperplasie non tumorale des cellules bêta (β) pancréatiques avec sécrétion excessive d'insuline, ce qui entraîne des hypoglycémies postprandiales [Service <i>et al.</i>, 1999]. Cette atteinte peut être congénitale ou acquise suivant une chirurgie bariatrique. Le traitement des symptômes d'hypoglycémie est usuellement médical, mais peut être chirurgical dans les cas plus graves.</p>	<p>Individu atteint de nésidioblastose</p>	<p>Permettre au moins 1 mesure par jour et la possibilité d'en prendre davantage si le cas le requière.</p> <p>Quantité de bandelettes par période de 365 jours : 1 095 (jusqu'à 3 par jour)</p>
<p>Tumeur des cellules β pancréatiques induisant de l'insulinisme</p>	<p>L'insulinome est un type de tumeur endocrine du pancréas provenant de mutations au sein des cellules β pancréatiques. Environ 80 % des insulinomes peuvent être réséqués et 10 % seraient malins. Il est rapporté que</p>	<p>Individu atteint d'un insulinome.</p>	<p>Selon l'évolution clinique et dans l'attente d'une résection chirurgicale, la prévention des hypoglycémies peut se faire par des mesures de la glycémie et la</p>

Maladies	Définition et fondements physiopathologiques	Population	Exposé justificatif et quantité de bandelettes qui seraient requises par période de 365 jours
(insulinome) (acquis)	<p>L'insulinome touche environ 1 personne sur 250 000 et l'âge médian serait de 50 ans⁵. Les quantités élevées d'insuline dans le sang entraînent des hypoglycémies.</p>		<p>prise de médicaments comme le diazoxide ou l'octréotide.</p> <p>Par conséquent, permettre au moins 1 mesure par jour et la possibilité d'en prendre davantage si le cas le requière.</p> <p>Quantité de bandelettes par période de 365 jours : 1 095 (jusqu'à 3 par jour)</p>
Tumeurs extrapancréatiques induisant l'hypersécrétion de facteurs hypoglycémiant comme l'IGF-1 et 2 (p. ex., les tumeurs mésoenchymateuses ou les hépatocarcinomes)	<p>Des tumeurs extrapancréatiques peuvent parfois favoriser la production de facteurs hypoglycémiant entraînant des hypoglycémies [Teale et Marks, 1998].</p> <p>Il a été rapporté dans la littérature que l'hypoglycémie peut survenir chez 4 à 27 % des patients atteints d'hépatocarcinome et qu'elle était associée à un pronostic défavorable et à une faible survie [Tsai <i>et al.</i>, 2014]. Le suivi de la glycémie est nécessaire tant que la tumeur est présente. S'il y a chirurgie et qu'on enlève la tumeur, en théorie, il ne devrait plus y avoir d'hypoglycémie. Il faut cependant prévoir qu'une récurrence du cancer peut survenir à tout moment et se présenter avec une hypoglycémie. Le patient doit donc pouvoir, même après une résection curative, selon ses symptômes, vérifier sa glycémie. De plus, l'hépatocarcinome peut ne pas être résécable et continuer à produire des facteurs hypoglycémiant pour le reste de la durée de vie du patient.</p>	<p>Individu atteint d'une tumeur extrapancréatique occasionnant des épisodes d'hypoglycémie documentés objectivement.</p>	<p>Un patient ayant reçu un diagnostic d'hépatocarcinome devrait avoir la possibilité de prendre des mesures de sa glycémie jusqu'à la fin de sa vie même s'il y a eu une résection chirurgicale. Permettre aux patients dont les lésions sont non opérables, opérables ou récidivantes au moins 1 mesure par jour et la possibilité d'en prendre davantage (si le cas le requière).</p> <p>Quantité de bandelettes par période de 365 jours : 1 095 (jusqu'à 3 par jour)</p>
Syndrome hypoglycémique auto-immun	<p>Syndrome caractérisé par une insulinémie élevée causée par la présence d'anticorps dirigés contre l'insuline chez des patients n'ayant jamais reçu d'insuline exogène [Wong <i>et al.</i>, 2014]. Les anticorps anti-insuline apparaissent dans les semaines qui suivent l'introduction d'un médicament dont la structure chimique comporte un groupement sulfhydryle.</p>	<p>Individus chez qui un diagnostic de syndrome hypoglycémique auto-immun a été confirmé. La majorité des cas rapportés dans la littérature proviennent de personnes originaires du Japon.</p>	<p>Le retrait du médicament en cause règle généralement la situation. Par conséquent, 200 bandelettes par période de 365 jours devraient être suffisantes pour couvrir les besoins si le retrait de la médication est possible, et permettre la possibilité de prendre davantage de mesures glycémiques si le cas le requière.</p> <p>Quantité de bandelettes par période de 365 jours : 200</p>

⁵ Livstone EM. Insulinome [site Web]. Manuel Merck, disponible à : <http://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-gastro-intestinaux/tumeurs-du-tractus-gastro-intestinal/insulinome> (consulté le 20 septembre 2017).

Tableau 3. Groupe de maladies endocriniennes congénitales ou acquises caractérisées par un déséquilibre hormonal ou une déficience en hormones participant à la régulation de la glycémie, hormis le diabète, pouvant causer des hypoglycémies symptomatiques et potentiellement graves

Maladies endocriniennes	Définition et fondements physiopathologiques	Population	Exposé justificatif et quantité de bandelettes qui seraient requises par période de 365 jours
<p>Maladies congénitales des surrénales</p> <p><i>Prévalence rapportée dans la littérature : 1 cas sur 10 000 à 18 000 nouveau-nés vivants, selon le groupe ethnique (tirée de Auron et Raissouni, 2015)</i></p>	<p>Groupe de maladies congénitales (transmission autosomique récessive) caractérisées par une sécrétion anormale des hormones adrénérgiques ou des glucocorticoïdes des suites de mutations dans les gènes codant pour des enzymes participant à leur régulation [Auron et Raissouni, 2015].</p>	<p>Individus portant des mutations dans des gènes codant pour des molécules participant au mécanisme de sécrétion des hormones surrénales.</p>	<p>Un traitement hormonal de substitution peut être prescrit. Il peut être nécessaire de mesurer fréquemment la glycémie pour éviter les hypoglycémies. Permettre au moins 3 mesures par jour et la possibilité d'en prendre davantage si le cas le requière, surtout chez les patients ayant des antécédents d'hypoglycémie symptomatique.</p>
<p>Insuffisance surrénalienne primaire acquise (p. ex., maladie d'Addison) ou acquise</p> <p><i>Prévalence de la maladie d'Addison rapportée dans la littérature : 90 à 140 cas sur 1 million de personnes (tirée de Auron et Raissouni, 2015)</i></p>	<p>Maladie qui se caractérise par un déficit en hormones adrénérgiques ou en glucocorticoïdes, secondaire à la prise d'un médicament, à l'ablation / à la destruction des glandes surrénales (infection, maladie auto-immune, tumeur, hémorragie des glandes, maladies infiltrantes comme l'amyloïdose, etc.) [Auron et Raissouni, 2015].</p>	<p>Individus chez qui un diagnostic d'insuffisance surrénalienne primaire acquise est soupçonné ou confirmé.</p>	<p>Quantité de bandelettes par période de 365 jours chez les patients ayant des antécédents d'hypoglycémie symptomatique : 4 380 (jusqu'à 12 par jour)</p> <p>Quantité de bandelettes par période de 365 jours chez les patients sans antécédents d'hypoglycémie symptomatique : 1 095 (jusqu'à 3 par jour)</p>
<p>Insuffisance hypophysaire (hypopituitarisme) congénitale</p> <p><i>Prévalence rapportée dans la littérature : 1 cas sur 2 000 à 4 000 nouveau-nés, selon le groupe ethnique (tirée de Rastogi et LaFranchi, 2010)</i></p>	<p>Maladie qui se caractérise par un déficit en hormones hypophysaires. Les insuffisances antéhypophysaires d'origine génétique sont caractérisées par l'association de déficits hormonaux de plusieurs des lignées antéhypophysaires : somatotrope (GH), thyroïdienne (TSH), lactotrope (PRL), corticotrope (ACTH), gonadotrope (LH et FSH). Ces déficits sont liés à des mutations de facteurs de transcription en cause dans l'ontogénèse hypophysaire (tiré de Orphanet et Cavarzere <i>et al.</i>, 2014).</p>	<p>Individus portant des mutations dans des gènes codant pour des molécules participant au mécanisme de sécrétion des hormones des lignées antéhypophysaires.</p>	<p>Un traitement hormonal de substitution peut être prescrit. Il peut être nécessaire de mesurer fréquemment la glycémie pour éviter les hypoglycémies. Permettre au moins 3 mesures par jour et la possibilité d'en prendre davantage, au besoin, surtout chez les patients ayant des antécédents d'hypoglycémie symptomatique.</p>
<p>Hypopituitarisme acquis</p>	<p>Maladie qui se caractérise par un déficit en hormones hypophysaires, secondaire par exemple à une tumeur, un trauma crânien, une neurochirurgie, un trauma hypophysaire, des lésions vasculaires, des séances de</p>	<p>Individus chez qui un diagnostic d'insuffisance surrénalienne acquise est soupçonné ou</p>	

Maladies endocriniennes	Définition et fondements physiopathologiques	Population	Exposé justificatif et quantité de bandelettes qui seraient requises par période de 365 jours
	radiothérapie, la prise d'un médicament qui influe sur la sécrétion d'hormones hypophysaires comme la prise prolongée de corticostéroïdes [Pekic et Popovic, 2017; Pekic et Popovic, 2014].	confirmé.	<p>Quantité de bandelettes par période de 365 jours chez les patients ayant des antécédents d'hypoglycémie symptomatique : 4 380 (jusqu'à 12 par jour)</p> <p>Quantité de bandelettes par période de 365 jours chez les patients <u>sans</u> antécédents d'hypoglycémie symptomatique : 1 095 (jusqu'à 3 par jour)</p>
<p>Syndrome de Cushing ACTH-dépendant ou iatrogénique</p> <p><i>Incidence du syndrome de Cushing non iatrogénique estimée dans une population danoise : 1,2 à 1,7 par million-année [Lindholm et al., 2001].</i></p>	Groupe de signes et de symptômes occasionnés par un excès de cortisol (glucocorticoïde) [Beauregard <i>et al.</i> , 2002]. Ce syndrome peut être secondaire à une tumeur causant un excès de l'hormone adrénocorticotrope, qui stimule les glandes surrénales à produire du cortisol (p. ex., la maladie de Cushing (hypophysaire)), ou une tumeur surrénalienne sécrétant du cortisol [Beauregard <i>et al.</i> , 2002]. Il peut également être iatrogénique, lors d'un traitement médicamenteux au long cours au moyen par exemple, d'un corticostéroïde de synthèse ou d'un glucocorticoïde (p. ex., la prednisone ou la dexaméthasone) [Maragliano <i>et al.</i> , 2015; Nieman, 2015].	Individus chez qui un diagnostic de syndrome de Cushing est soupçonné ou confirmé.	<p>Un traitement hormonal de substitution peut être prescrit. Il peut être nécessaire de mesurer fréquemment la glycémie pour éviter les hypoglycémies. Permettre au moins 3 mesures par jour et la possibilité d'en prendre davantage, au besoin, surtout chez les patients ayant des antécédents d'hypoglycémie symptomatique.</p> <p>Quantité de bandelettes par période de 365 jours chez les patients ayant des antécédents d'hypoglycémie symptomatique : 4 380 (jusqu'à 12 par jour)</p> <p>Quantité de bandelettes par période de 365 jours chez les patients <u>sans</u> antécédents d'hypoglycémie symptomatique : 1 095 (jusqu'à 3 par jour)</p>

Tableau 4. Groupe de facteurs compromettant la régulation de la glycémie et entraînant des hypoglycémies soutenues et documentées objectivement

Facteurs compromettant la régulation de la glycémie	Définition et fondements physiopathologiques	Population	Exposé justificatif et quantité de bandelettes qui seraient requises par période de 365 jours
Syndrome de chasse (<i>dumping syndrome</i>)	<p>Syndrome où les aliments ingérés quittent l'estomac trop rapidement et entrent en grande partie dans le petit intestin sans être digérés. L'apparition rapide et subite (non contrôlée) de glucides dans l'intestin grêle suivant une arrivée rapide des aliments dans ce dernier (syndrome de chasse) entraîne une montée rapide et une chute tout aussi rapide de la glycémie. L'hyperglycémie initiale stimule la production d'insuline (hyperinsulinisme). La chute rapide d'apport de glucose qui s'ensuit mène à l'hypoglycémie [Van Beek <i>et al.</i>, 2017; Tack <i>et al.</i>, 2009].</p>	<p>Individu qui a subi une chirurgie d'amputation partielle ou complète de l'estomac, qui peut entraîner ce syndrome (gastrectomie, chirurgie de Billroth ou de Whipple, pylorotomie, chirurgie bariatrique, etc.) et ayant des symptômes documentés suggérant des épisodes d'hypoglycémie.</p>	<p>Les individus aux prises avec ce syndrome et qui ont des symptômes postprandiaux, malgré un régime adapté, devraient pouvoir mesurer leur glycémie au moins 3 fois par jour. Certains pourraient avoir besoin de mesurer leur glycémie de façon occasionnelle, sans que cela soit à tous les repas.</p> <p>Quantité de bandelettes par période de 365 jours : 1 095 (jusqu'à 3 par jour)</p>

Facteurs compromettant la régulation de la glycémie	Définition et fondements physiopathologiques	Population	Exposé justificatif et quantité de bandelettes qui seraient requises par période de 365 jours
Syndrome de l'intestin court	<p>Malabsorption des nutriments dont les protéines, les glucides et les gras, ainsi que les liquides par l'intestin grêle.</p> <p>Les hypoglycémies dans l'intestin court sont surtout iatrogéniques dans un contexte non aigu et non hospitalier. Les patients atteints du syndrome de l'intestin court qui doivent avoir une alimentation parentérale reçoivent des apports de glucose qui entraînent parfois des hyperglycémies. On doit alors concomitamment leur donner de l'insuline en association avec l'apport de glucose. L'hypoglycémie survient lorsque la quantité d'insuline n'est pas équilibrée avec l'apport de glucose. La surveillance de l'hypoglycémie chez ces patients doit donc être la même que chez tous les patients recevant de l'insuline (personnes atteintes de diabète).</p> <p>L'hypoglycémie non iatrogénique (patient ne recevant pas d'insuline) chez les patients atteint du syndrome de l'intestin court est plutôt rare. Elle peut survenir chez les patients qui ne reçoivent pas ou n'ont pas assez d'apports en glucose dans leur alimentation parentérale. Cela peut survenir pendant la phase initiale de traitement (alors que le patient est encore hospitalisé), et surtout chez les patients mal nourris. Cela ne devrait pas survenir pendant la phase chronique (à domicile) chez un patient qui est traité et nourri adéquatement au moyen de l'alimentation entérale / parentérale et qui ne prend pas d'insuline. Dans ces contextes, il n'est pas recommandé d'effectuer périodiquement des mesures de la glycémie à domicile [Oliveira <i>et al.</i>, 2015].</p>	<p>Individu ayant subi une chirurgie de l'intestin grêle pour laquelle une large portion, ou des sections précises, ont dû être retirées, ce qui altère grandement l'absorption des nutriments, dont le glucose.</p> <p>Individu atteint d'une maladie intestinale ou ayant subi un trauma nuisant au fonctionnement de l'intestin grêle.</p> <p>Nouveau-nés ou jeunes enfants atteints d'anomalies congénitales de l'intestin.</p>	<p>Chez les patients recevant de l'insuline : mêmes recommandations que les patients diabétiques sous insuline.</p> <p>Chez les patients à domicile sous traitement stable et ne recevant pas d'insuline : pas de vérification systématique nécessaire de la glycémie (pas d'ASG à domicile).</p> <p>Quantité de bandelettes par période de 365 jours pour les personnes atteintes du syndrome de l'intestin court prenant de l'insuline : 3 000</p>
Prise d'un médicament causant une hypoglycémie symptomatique soutenue (p. ex., octréotide, diazoxide corticostéroïde)	<p>La prise de certains médicaments mimant ou inhibant l'action des hormones participant à la régulation du glucose, sur une base régulière, peuvent entraîner des épisodes d'hypoglycémies symptomatiques.</p>	<p>Individu faisant usage d'un médicament causant une hypoglycémie soutenue et documentée objectivement.</p>	<p>Au besoin, selon les symptômes (ce qui peut vouloir dire plus d'une fois par jour). Permettre au moins 3 mesures par jour et la possibilité d'en prendre davantage si le cas le requière, surtout chez les patients ayant des antécédents d'hypoglycémie symptomatique.</p> <p>Quantité de bandelettes par période de 365 jours chez les patients ayant des</p>

Facteurs compromettant la régulation de la glycémie	Définition et fondements physiopathologiques	Population	Exposé justificatif et quantité de bandelettes qui seraient requises par période de 365 jours
			<p>antécédents d'hypoglycémie symptomatique : 4 380 (jusqu'à 12 par jour)</p> <p>Quantité de bandelettes par période de 365 jours chez les patients <u>sans</u> antécédents d'hypoglycémie symptomatique : 1 095 (jusqu'à 3 par jour)</p>

ENJEUX DE MISE EN ŒUVRE

Enjeux pour les utilisateurs de bandelettes

Dans la perspective de limiter les répercussions et d'éviter les préjudices envers les utilisateurs non diabétiques atteints d'une condition clinique entraînant des hypoglycémies symptomatiques devant être prévenues, l'INESSS propose d'ajouter des catégories regroupant des situations cliniques particulières aux modalités de remboursement des bandelettes d'ASG, appliquées aux personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec. Ces conditions cliniques particulières ont une définition et un fondement physiopathologique différents du diabète dont le risque d'hypoglycémie grave découle du type de médicaments antidiabétiques utilisés.

En effet, une modulation du nombre de bandelettes permises annuellement en fonction de la médication antidiabétique utilisée ne convient pas à l'encadrement de l'usage des bandelettes chez les personnes non diabétiques atteintes d'une condition clinique entraînant un risque d'hypoglycémie grave. Certaines des situations cliniques particulières différentes du diabète se contrôlent par l'alimentation et la prévention des hypoglycémies par l'autosurveillance de la glycémie. C'est pourquoi les patients atteints de maladies congénitales rares sont généralement suivis par une équipe de spécialistes et les risques d'usage non optimal des bandelettes d'ASG sont probablement très faibles.

Par ailleurs, les enfants atteints des maladies mentionnées antérieurement ne sont pas toujours en mesure de reconnaître les symptômes d'hypoglycémie, lesquels ne sont pas faciles à observer par les parents et peuvent avoir de graves conséquences. De même, les personnes atteintes d'une des situations cliniques décrites précédemment (ou les parents d'enfants malades) qui ont déjà vécu un épisode grave d'hypoglycémie peuvent être inquiètes de revivre cette situation et vouloir prendre des mesures plus fréquentes de la glycémie. La création d'un nouveau code justificatif permettant le remboursement de bandelettes, dans les catégories de conditions cliniques additionnelles précisées, est nécessaire pour éviter des préjudices de santé aux assurés du RPAM aux prises avec ces pathologies, ou en attente d'un diagnostic pour l'une d'entre elles, et pour lesquels une mesure de routine de la glycémie est cliniquement justifiée.

Une modification du libellé dans le règlement concernant la limite maximale de 3 000 bandelettes permettant le remboursement à toute personne recevant de l'insuline préviendra les torts aux assurés du RPAM dont la mesure quotidienne de la glycémie, en raison de leur condition, est requise. En effet, la façon dont le règlement encadrant les modalités de remboursement est actuellement libellé ne permet pas à des patients non diabétiques recevant de l'insuline pour traiter une condition clinique particulière d'avoir des bandelettes remboursées par le RPAM. Ces situations sont rares et touchent des personnes recevant du glucose par voie parentérale, équilibré par un traitement à l'insuline.

Enjeux pour les pharmaciens

Avec la modification de la mesure de remboursement des bandelettes, il ne devrait pas y avoir de répercussions importantes pour le pharmacien communautaire puisque le code justificatif sera inscrit sur l'ordonnance par le prescripteur. Le pharmacien communautaire devra inscrire le code dans le système de facturation pour faire la demande de remboursement.

Enjeux pour les médecins et les autres prescripteurs

Les médecins et les infirmières praticiennes spécialisées comptent parmi les professionnels qui peuvent prescrire les bandelettes d'ASG. La responsabilité de déterminer si l'état d'une personne correspond à l'une des situations cliniques donnant droit au remboursement des bandelettes d'ASG reposera sur le prescripteur. Comme les catégories de situations cliniques signalées dans le présent document concernent principalement les patients de généticiens, d'endocrinologues, d'internistes, de gastro-entérologues et de pédiatres, l'impact de l'ajout d'un code justificatif devrait se répercuter sur un nombre restreint de prescripteurs.

Enjeux pour les professionnels de la santé qui enseignent l'autosurveillance glycémique

Différents professionnels de la santé, dont les infirmières, les pharmaciens et les diététistes, sont appelés à enseigner l'autogestion de la glycémie. Toutefois, il est peu probable que ces professionnels soient touchés par la modification proposée puisque celle-ci concernera le remboursement.

Enjeux pour la Régie de l'assurance maladie du Québec et les assureurs privés

La mise en œuvre de la modification de la mesure de remboursement nécessitera un développement informatique par la RAMQ, certains changements mineurs dans le système informatique, des modifications du règlement et la création de nouveaux outils de transfert de connaissances (p. ex., une infolettre). Il est possible que les assureurs privés s'inspirent des mesures publiques pour modifier les modalités de remboursement des bandelettes de leurs assurés. Dans un tel cas, ils nécessiteront peut-être eux aussi d'avoir recours à du développement informatique.

La RAMQ devra informer ses assurés et les professionnels de la santé des modifications dans les modalités de remboursement des bandelettes d'ASG et les orienter vers le site Web de l'INESSS pour connaître le raisonnement soutenant ces modifications, lequel sera présenté dans l'addenda. Un feuillet d'explication grand public pourrait à cet égard devenir une référence rapide, accessible sur leur site Internet. La RAMQ devra aussi informer l'INESSS et le MSSS de tous nouveaux cas absents des situations cliniques indiquées dans le futur règlement, lequel découlera du présent addenda. Des rencontres à date fixe entre la RAMQ, le MSSS et l'INESSS pourraient être planifiées pour suivre l'évolution de la facturation.

Enjeux pour le réseau de la santé et des services sociaux

Le suivi de l'utilisation du code justificatif à partir des banques de données administratives de la RAMQ permettra d'évaluer l'utilisation des bandelettes chez des assurés au RPAM atteints d'une maladie mentionnée ci-dessus ou en attente d'un diagnostic pour l'ensemble des catégories présentant les situations cliniques à risque d'hypoglycémie repérées, hormis le diabète. Par contre, il sera impossible de déterminer une prévalence d'usage pour chacune des catégories. De plus, considérant le peu de demandes d'autorisation reçues à la RAMQ depuis la mise en œuvre des modalités de remboursement en mai 2017, la faible prévalence des maladies congénitales rapportée dans la littérature et l'expérience clinique des experts consultés, le nombre d'assurés qui pourraient se prévaloir du code justificatif devrait représenter une très faible proportion comparativement aux assurés atteints de diabète.

DISCUSSION

Une hypoglycémie symptomatique peut être la conséquence de la sécrétion inappropriée d'une hormone hypoglycémisante ou, plus rarement, d'un défaut de sécrétion d'une des hormones dont l'effet est essentiellement hyperglycémiant, d'un trouble de la néoglucogenèse ou d'un défaut de substrat dans une des voies métaboliques participant à la régulation du glucose.

Selon les informations recueillies de différentes sources de données, il a été possible de catégoriser cinq situations cliniques rares, hormis le diabète, pour lesquelles une modulation du nombre de bandelettes remboursé annuellement en fonction de la médication antidiabétique utilisée ne convient pas. Ces situations cliniques sont les maladies congénitales de la catégorie des erreurs innées du métabolisme et des troubles de la néoglucogenèse ou d'autres maladies métaboliques qui s'accompagnent d'atteintes graves influant sur les réserves de glucose et requérant un ajustement de l'alimentation en fonction de la mesure de glycémie; les maladies congénitales ou acquises caractérisées par de l'hyperinsulinisme; les maladies endocriniennes congénitales ou acquises caractérisées par un déséquilibre ou une déficience en hormones participant à la régulation de la glycémie; le syndrome de chasse entraînant des hypoglycémies postprandiales malgré un régime adapté; la prise au long cours d'un médicament modulant l'action d'hormones hypo- ou hyperglycémiantes accompagnée d'antécédents d'hypoglycémies soutenues et documentées. Généralement, bien que les analyses de laboratoire puissent montrer un dérèglement dans les hormones hypo- ou hyperglycémiantes chez des patients non diabétiques atteints d'hypoglycémies symptomatiques répétées, certaines maladies sont complexes à diagnostiquer. C'est pourquoi le nouveau règlement ne devra pas pénaliser les utilisateurs en attente d'un diagnostic pour l'une des catégories présentant les situations cliniques signalées à risque d'hypoglycémies symptomatiques.

Par ailleurs, malgré que des épisodes d'hypoglycémie chez les patients atteints du syndrome de l'intestin court soient exceptionnels, lorsqu'ils surviennent, ce sont chez des patients qui doivent recevoir une alimentation parentérale avec des apports de glucose. On doit alors leur donner en concomitance de l'insuline en association à l'apport de glucose. La surveillance de l'hypoglycémie chez ces patients doit donc être la même que chez tous les patients diabétiques recevant de l'insuline. Par conséquent, la limite maximale de 3 000 bandelettes remboursables par période de 365 jours ne doit pas se limiter au patient diabétique, mais bien à toute personne recevant de l'insuline sur une base régulière.

Selon les experts consultés, l'usage de routine de bandelettes d'ASG dans les conditions énumérées ci-dessus est justifié cliniquement pour prévenir les hypoglycémies symptomatiques potentiellement graves. La fréquence des mesures de la glycémie varie par contre selon les voies métaboliques ou hormonales touchées, puis l'âge de la personne. Par exemple, les enfants atteints de maladies congénitales de la catégorie des erreurs innées du métabolisme ou d'un trouble de la néoglucogenèse ne sont pas toujours en mesure de reconnaître les symptômes d'hypoglycémie, lesquels ne sont pas faciles à observer par les parents. Si elles ne sont prévenues, ces hypoglycémies peuvent avoir de graves conséquences sur le développement de l'enfant et même, menacer sa vie. Par ailleurs, les personnes atteintes d'une des situations cliniques décrites précédemment (ou les parents d'enfants malades) qui ont déjà vécu un épisode grave d'hypoglycémie peuvent être inquiètes de revivre cette situation et désirer mesurer plus fréquemment leur glycémie. C'est pourquoi il est difficile de déterminer un nombre

maximal de bandelettes qui devrait être remboursé par période de 365 jours pour chacun des cas, d'autant plus qu'il n'y a pas, dans la littérature, de recommandations concernant les mesures de la glycémie dans ces situations précises. Conséquemment, il ne devrait donc pas y avoir de quantité maximale de bandelettes remboursées, et ce, pendant toute la durée de la validité de l'ordonnance afin de répondre aux besoins particuliers des utilisateurs atteints d'une des conditions cliniques figurant dans les catégories ci-dessus mentionnées.

Les quantités de bandelettes qui devraient être remboursées et la fréquence des remboursements, présentées dans le document, sont fondées sur des opinions d'experts québécois s'appuyant sur une logique physiopathologique, les risques d'hypoglycémie et les conséquences pour le patient et sa famille, le cas échéant, puis l'expérience clinique. Les probabilités d'un usage non optimal des bandelettes d'ASG chez les patients présentant une des conditions cliniques signalées sont probablement faibles. Les patients atteints de maladies congénitales rares sont généralement suivis par une équipe de spécialistes. Il en est de même pour plusieurs maladies acquises qui sont complexes à diagnostiquer, mais où les symptômes et les analyses de laboratoire laissent présumer un déséquilibre des hormones hypo- ou hyperglycémiantes. Dans ces cas particuliers, l'usage de bandelettes d'ASG pourrait varier selon l'évolution clinique de la maladie et la disponibilité ou non d'un traitement ou d'une intervention corrigeant, ou du moins atténuant les symptômes d'hypoglycémie. Comme il est difficile de déterminer un nombre maximal d'utilisations de bandelettes convenant à toutes les catégories, le nouveau règlement ne devrait pas limiter la quantité remboursable pendant toute la durée de la validité de l'ordonnance.

La responsabilité de déterminer si l'état d'une personne correspond à l'une des situations cliniques donnant droit au remboursement des bandelettes d'ASG devra reposer sur le prescripteur. Le suivi de l'utilisation du code justificatif à partir des banques de données administratives de la RAMQ permettra d'évaluer l'utilisation des bandelettes chez des assurés au RPAM atteints ou en attente d'un diagnostic pour l'ensemble des catégories de situations cliniques à risque d'hypoglycémie, hormis le diabète. Par contre, il sera impossible de déterminer une prévalence d'usage pour chacune des catégories et encore moins chez les assurés atteints de situations cliniques particulières.

Enfin, l'absence de recommandations dans la littérature concernant les fréquences de mesures de la glycémie dans les situations cliniques signalées et l'absence de données de prévalence québécoise sur ces dernières, que ce soit dans la littérature scientifique ou à partir des banques de données administratives de la RAMQ, sont deux limites importantes de la présente analyse. En revanche, selon les médecins spécialistes consultés, ce sont des cas particuliers et très rares. De permettre à ces assurés le remboursement de leurs bandelettes d'ASG devrait être sans conséquence notable sur les économies qui avaient été estimées dans l'avis de l'INESSS publié en juillet 2016 concernant la mise en place d'une mesure limitant le nombre maximal annuel de bandelettes en fonction des médicaments antidiabétiques en usage.

RECOMMANDATIONS

Considérant les modalités de remboursement mises en place par la RAMQ en mai 2017 et le mode d'opérationnalisation, que les modalités doivent demeurer simples et qu'il importe d'éviter des préjudices de santé aux assurés du RPAM non diabétiques atteints d'une condition clinique à risque d'hypoglycémie parmi les cinq catégories signalées, lesquelles ont une faible prévalence selon les données de la littérature, les données contextuelles (RAMQ) puis le savoir expérientiel d'experts consultés, l'INESSS recommande au ministre les changements suivants :

- **Créer** un code justificatif, inscrit sur l'ordonnance par le prescripteur, pour des situations cliniques à risque d'hypoglycémies symptomatiques potentiellement graves, hormis le diabète, sans limiter la quantité remboursable pendant toute la durée de la validité de l'ordonnance, pour les personnes :
 - atteintes ou en investigation pour une maladie congénitale de la catégorie des erreurs innées du métabolisme, d'un trouble de la néoglucogenèse ou d'une autre maladie métabolique qui comporte des atteintes graves influant sur les réserves de glucose et requérant un ajustement de l'alimentation en fonction de la mesure de glycémie (p. ex., maladie de surcharge glyco-génique, trouble de la cétogenèse, fructosémie congénitale, galactosémie congénitale, myopathie mitochondriale);
 - atteintes ou en investigation pour une maladie congénitale ou acquise caractérisée par de l'hyperinsulinisme (p. ex., hyperinsulinisme congénital, syndrome d'hyperinsulinisme et d'hyperammoniémie, insulinome, nésioblastose, syndrome hypoglycémique auto-immun, tumeur extrapancréatique induisant l'hypersecrétion de facteurs hypoglycémisants);
 - atteintes ou en investigation pour une maladie endocrinienne congénitale ou acquise caractérisée par un débalancement hormonal ou une déficience en hormones participant à la régulation de la glycémie (p. ex., maladie congénitale des surrénales, insuffisance surrénalienne, hypopituitarisme, syndrome de Cushing);
 - atteintes ou en investigation d'un syndrome de chasse entraînant des hypoglycémies postprandiales, malgré un régime adapté;
 - qui prennent un médicament modulant l'action d'hormones hypo- ou hyperglycémisantes sur une base régulière et qui ont des antécédents d'hypoglycémies soutenues et documentées objectivement.
- Pour la limite maximale de 200 bandelettes remboursables par période de 365 jours, **retirer** la situation clinique suivante :
 - Personnes atteintes d'une anomalie du pancréas entraînant une production anormale d'insuline (p. ex., insulinome ou nésioblastose) (puisque cette situation sera dans une catégorie distincte)

- Pour la limite maximale de 3 000 bandelettes remboursables par période de 365 jours, **modifier** la situation clinique actuelle pour la suivante :
 - personnes sous insuline
- **Retirer** la condition suivante des codes d'exception BE et BD (puisqu'elle sera dans une catégorie distincte)
 - le patient est atteint d'une anomalie du pancréas amenant une production anormale d'insuline (p. ex., insulinome et nésioblastose).

CONCLUSION

Ce présent document visait :

- à repérer, hormis le diabète, les situations cliniques à risque d'hypoglycémies symptomatiques et potentiellement graves, puis de les regrouper en catégories;
- à déterminer le nombre de bandelettes qui devrait être remboursé dans ces situations;
- à soulever les enjeux de mise en œuvre associés à l'ajustement de la mesure de remboursement des bandelettes d'ASG en vigueur depuis le printemps 2017.

Dans l'optique d'éviter des préjudices de santé aux assurés du RPAM, de ne pas compliquer les modalités actuellement en vigueur et de garder une simplicité de fonctionnement pour les prescripteurs et les pharmaciens communautaires, la création d'un champ dans le système informatique de la RAMQ permettant l'apposition d'un code justificatif, inscrit sur l'ordonnance par le prescripteur selon que le patient atteint d'une condition clinique parmi les cinq catégories additionnelles prévues dans le nouveau règlement, est la meilleure avenue. Cette modification ne devrait pas avoir de répercussion importante sur les économies qui avaient été estimées dans l'avis de l'INESSS publié en juillet 2016 concernant la mise en place d'une mesure limitant le nombre maximal annuel de bandelettes en fonction des médicaments antidiabétiques en usage puisque la prévalence de ces situations cliniques particulières semble faible.

RÉFÉRENCES

- Ajrroud-Driss S, Fecto F, Ajrroud K, Lalani I, Calvo SE, Mootha VK, et al. Mutation in the novel nuclear-encoded mitochondrial protein CHCHD10 in a family with autosomal dominant mitochondrial myopathy. *Neurogenetics* 2015;16(1):1-9.
- Ali M, Rellos P, Cox TM. Hereditary fructose intolerance. *J Med Genet* 1998;35(5):353-65.
- Amburgey K, McNamara N, Bennett LR, McCormick ME, Acsadi G, Dowling JJ. Prevalence of congenital myopathies in a representative pediatric United States population. *Ann Neurol* 2011;70(4):662-5.
- Auron M et Raissouni N. Adrenal insufficiency. *Pediatr Rev* 2015;36(3):92-102.
- Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A. Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome: Diagnosis and therapy. *Treat Endocrinol* 2002;1(2):79-94.
- British Columbia Ministry of Health. PharmaCare policy manual 2012 (Section 5.16, Blood glucose test strips). Victoria, BC : Medical Beneficiary and Pharmaceutical Services Division, B.C. Ministry of Health; 2012. Disponible à : <http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/pharmacare/pharmacare-publications/pharmacare-policy-manual-2012#section-5> (consulté le 22 février 2016).
- Burda P et Hochuli M. Hepatic glycogen storage disorders: What have we learned in recent years? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(4):415-21.
- Cavarzere P, Biban P, Gaudino R, Perlini S, Sartore L, Chini L, et al. Diagnostic pitfalls in the assessment of congenital hypopituitarism. *J Endocrinol Invest* 2014;37(12):1201-9.
- Cryer PE. Glucose homeostasis and hypoglycemia. Dans : Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, réd. *Williams textbook of endocrinology*, 11th edition. Philadelphie, PA : Saunders Elsevier; 2008 : 1503-33.
- Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):709-28.
- Duncan RE, Ahmadian M, Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Sul HS. Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu Rev Nutr* 2007;27:79-101.
- Hepburn DA, Deary IJ, Frier BM, Patrick AW, Quinn JD, Fisher BM. Symptoms of acute insulin-induced hypoglycemia in humans with and without IDDM. Factor-analysis approach. *Diabetes Care* 1991;14(11):949-57.
- Hughes MI, Hicks EM, Nevin NC, Patterson VH. The prevalence of inherited neuromuscular disease in Northern Ireland. *Neuromuscul Disord* 1996;6(1):69-73.
- Jaeken J. Congenital disorders of glycosylation. *Handb Clin Neurol* 2013;113:1737-43.
- Karadag N, Zenciroglu A, Eminoglu FT, Dilli D, Karagol BS, Kundak A, et al. Literature review and outcome of classic galactosemia diagnosed in the neonatal period. *Clin Lab* 2013;59(9-10):1139-46.

- Laffel L. Ketone bodies: A review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15(6):412-26.
- LeRoith D et Yakar S. Mechanisms of disease: Metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3(3):302-10.
- Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):117-23.
- Maragliano R, Vanoli A, Albarello L, Milione M, Basturk O, Klimstra DS, et al. ACTH-secreting pancreatic neoplasms associated with Cushing syndrome: Clinicopathologic study of 11 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2015;39(3):374-82.
- Mussa A, Russo S, De Crescenzo A, Chiesa N, Molinatto C, Selicorni A, et al. Prevalence of Beckwith-Wiedemann syndrome in North West of Italy. *Am J Med Genet A* 2013;161A(10):2481-6.
- Nieman LK. Update on subclinical Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015;22(3):180-4.
- Olveira G, Tapia MJ, Ocon J, Cabrejas-Gomez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, et al. Hypoglycemia in noncritically ill patients receiving total parenteral nutrition: A multicenter study. (Study group on the problem of hyperglycemia in parenteral nutrition; Nutrition area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition). *Nutrition* 2015;31(1):58-63.
- Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MOHLTC). Ontario Drug Benefit Formulary/Comparative drug index. Edition 42. Toronto, ON : MOHLTC; 2017. Disponible à : http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/formulary42/edition_42.pdf.
- Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MOHLTC). Ontario Drug Benefit Program: Diabetic testing agents [site Web]. Toronto, ON : MOHLTC; 2016. Disponible à : http://www.health.gov.on.ca/en/public/programs/drugs/programs/odb/opdp_diabetic.aspx (consulté le 23 février 2016).
- Palladino AA et Stanley CA. The hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11(3):171-8.
- Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA. Hyperinsulinism in infancy and childhood: When an insulin level is not always enough. *Clin Chem* 2008;54(2):256-63.
- Pekic S et Popovic V. Diagnosis of endocrine disease: Expanding the cause of hypopituitarism. *Eur J Endocrinol* 2017;176(6):R269-R82.
- Pekic S et Popovic V. Alternative causes of hypopituitarism: Traumatic brain injury, cranial irradiation, and infections. *Handb Clin Neurol* 2014;124:271-90.
- Rastogi MV et LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:17.
- Sass JO. Inborn errors of ketogenesis and ketone body utilization. *J Inherit Metab Dis* 2012;35(1):23-8.
- Scott K, Gadomski T, Kozicz T, Morava E. Congenital disorders of glycosylation: New defects and still counting. *J Inherit Metab Dis* 2014;37(4):609-17.

- Service FJ, Natt N, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA, Andrews JC, et al. Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: A novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(5):1582-9.
- Stanley CA. Regulation of glutamate metabolism and insulin secretion by glutamate dehydrogenase in hypoglycemic children. *Am J Clin Nutr* 2009;90(3):862S-6S.
- Tack J, Arts J, Caenepeel P, De Wulf D, Bisschops R. Pathophysiology, diagnosis and management of postoperative dumping syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6(10):583-90.
- Teale JD et Marks V. Glucocorticoid therapy suppresses abnormal secretion of big IGF-II by non-islet cell tumours inducing hypoglycaemia (NICTH). *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;49(4):491-8.
- Thornton PS, Alter CA, Katz LE, Baker L, Stanley CA. Short- and long-term use of octreotide in the treatment of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr* 1993;123(4):637-43.
- Timson DJ. The molecular basis of galactosemia—Past, present and future. *Gene* 2016;589(2):133-41.
- Tsai CY, Chou SC, Liu HT, Lin JD, Lin YC. Persistent hypoglycemia as an early, atypical presentation of hepatocellular carcinoma: A case report and systematic review of the literature. *Oncol Lett* 2014;8(4):1810-4.
- Van Beek AP, Emous M, Laville M, Tack J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Obes Rev* 2017;18(1):68-85.
- Wilcken B. Fatty acid oxidation disorders: Outcome and long-term prognosis. *J Inherit Metab Dis* 2010;33(5):501-6.
- Wong SL, Priestman A, Holmes DT. Recurrent hypoglycemia from insulin autoimmune syndrome. *J Gen Intern Med* 2014;29(1):250-4.

**Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux**

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, bureau 10.083
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

