

# GESTION MÉDICAMENTEUSE DU DIABÈTE DE TYPE 2 EN UCDG

ANNEXE 9 DU DOCUMENT «GESTION MÉDICAMENTEUSE EN UCDG» [1]

*Cette fiche pratique est présentée à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du médecin ou du pharmacien.*

## **Auteurs :**

José A. Morais, M.D., gériatre, Centre universitaire de santé McGill  
Liliane Raduly, pharmacienne, CISSS Montérégie-Centre, Hôpital Charles-Le Moyne  
Jean-Pierre Beauchemin, M.D., gériatre, Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec

**2<sup>ème</sup> édition**

## **Réviseurs :**

Sophie Bernard, M.D., Ph.D., endocrinologue, Centre hospitalier de l'Université de Montréal  
Joëlle Flamand-Villeneuve, pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et pneumologie de Québec  
Josée Bergeron, pharmacienne, CSSS-IUGS, CIUSSS de l'Estrie - CHUS  
Jacynthe Roy Petit, pharmacienne, CSSS-IUGS, CIUSSS de l'Estrie - CHUS  
Julie Kirouac Laplante, M.D., gériatre, CIUSSS Capitale-Nationale  
Marie-Jeanne Kergoat, M.D., gériatre, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, CIUSSS du Centre-Sud-de-l'île-de-Montréal  
Josée Filion, M.D., gériatre, Centre hospitalier de l'Université de Montréal  
Patrick Nguyen, pharmacien, Centre hospitalier de l'Université de Montréal  
Dre Michèle Morin, M.D., gériatre, Hôpital de Montmagny, CISSS de Chaudière-Appalaches



Regroupement des Unités de Courte Durée Gériatriques  
et des services hospitaliers de gériatrie du Québec



Illustrations : Victoire K-Bezeau

## **INTRODUCTION**

La prévalence du diabète mellitus de type 2 (DT2) atteint son apogée chez la personne âgée (PA), touchant 25 % de la population des 75 ans et plus [2]. Ceci est 2 fois plus que chez les personnes d'âge moyen. Les PA sont à haut risque de développer un DT2 en raison de l'aggravation de l'insulinorésistance associée à une altération de la sécrétion d'insuline avec l'âge. L'insulinorésistance liée à l'âge est associée à l'augmentation de la masse adipeuse, à l'inactivité physique et à la diminution de la masse musculaire [3]. Par contre, nous trouvons davantage de PA diabétiques minces en comparaison avec les plus jeunes. Il est maintenant reconnu que les PA atteintes de DT2 avec un IMC < 26 kg/m<sup>2</sup> présentent surtout un manque de sécrétion d'insuline alors que chez celles ayant un IMC > 27 kg/m<sup>2</sup>, c'est la résistance à l'insuline qui est en cause [4]. Plusieurs facteurs sont associés au développement du DT2 chez la PA, incluant des prédispositions génétiques, mais aussi la distribution de l'adiposité avec une propension pour une accumulation de gras viscéral plus métaboliquement actif, la sédentarité, les maladies, la prise de certains médicaments, ainsi que les régimes alimentaires à haute valeur calorique.

Étant donné les changements associés à l'âge, les PA atteintes de DT2 tendent à présenter des symptômes moins classiques de diabète (moins de polydipsie et de polyurie) et davantage de présentations atypiques telles la diminution du poids, la perte de l'autonomie, les chutes, les troubles cognitifs et la dépression [5]. Puisque la moitié des diabétiques s'ignore, il n'est pas rare que le DT2 devienne apparent lors d'une maladie aiguë (ex : infection). Le DT2 est considéré comme une cause d'accélération du vieillissement et beaucoup de PA atteintes de DT2 sont fragilisées par sa durée et ses complications, de sorte qu'elles ont un taux d'hospitalisation élevé et demandent une prise en charge globale, telle que prodiguée en UCDG. Il faut alors formuler des objectifs thérapeutiques raisonnables pour cette clientèle, pour lesquels les lignes directrices récentes de l'Association canadienne du diabète (ACD) sont différentes de celles des personnes plus jeunes ou âgées mais robustes. D'autres organismes internationaux (American Diabetes Association (ADA) [6] et International Diabetes Federation (IDF)) [7] modifient également leurs recommandations pour d'autres conditions de santé à l'âge avancé, comme c'est le cas pour la tension artérielle dont les valeurs cibles suggérées sont <150/90, plutôt que <130/80 (cf. fiches thématiques du RUSHGQ sur la gestion des antihypertenseurs [8] et des statines [9]).

## **SPÉCIFICITÉS CONCERNANT LE DIABÈTE DE TYPE 2 POUR LES PATIENTS EN UCDG**

### **Présentation atypique de l'hypoglycémie (HoG) et conséquences en gériatrie**

Les symptômes classiques de l'HoG sont produits par les systèmes adrénergique (tremblements, palpitations, anxiété/hypervigilance) et cholinergique (sudation, faim, paresthésies) [10]. Ces symptômes sont dits « neurogènes ». Toutefois, ces systèmes sont beaucoup moins performants à l'âge avancé. Ces symptômes classiques sont donc remplacés par des symptômes dits « neuroglycopéniques » (état confusionnel aigu, ralentissement psychomoteur, troubles du comportement, convulsions, coma) [11, 12]. En clinique, ces symptômes apparaissent à un taux de glycémie plus bas que les symptômes neurogènes et limitent la capacité de la personne âgée à gérer seule son épisode d'hypoglycémie [13]. L'HoG est une problématique fréquemment rencontrée en UCDG et qui a des conséquences délétères. Parmi celles-ci, on retrouve l'augmentation des risques cardiovasculaires, de chute, de fracture, de déconditionnement, d'arythmies cardiaques [14] et de neuroglycopénie évolutive [10]. Chez les PA, les admissions pour hypoglycémie sont plus fréquentes que pour hyperglycémie [15] et les visites à l'urgence pour hypoglycémie sont deux fois plus fréquentes chez les sujets de plus de 75 ans que dans la population diabétique générale [16].

### **Facteurs aggravant le risque d'hypoglycémie en gériatrie [17]**

Plusieurs études suggèrent que la population des PA diabétiques est sur-traitée avec un contrôle glycémique trop sévère : plus de 50 % des PA ont une hémoglobine glyquée (A1C) < 7% et parmi celles-ci, plus de la moitié ont un traitement pouvant entraîner des hypoglycémies (insuline et/ou sulfonylurées) [15, 18]. Deux études récentes appuient le fait qu'un contrôle glycémique trop serré n'est pas pertinent pour réduire les risques sur la santé et entraîne pour le système de santé des coûts élevés reliés aux conséquences des hypoglycémies [19, 20]. L'utilisation de sécrétagogues de l'insuline et/ou de l'insulinothérapie sont les principaux facteurs de risque d'HoG. Ils sont suivis par l'omission ou l'irrégularité des repas. Le temps écoulé depuis le diagnostic du diabète est également un facteur de risque important ; plus la durée est longue, plus le risque d'HoG augmente. La perception altérée de l'HoG (voir plus haut) est aussi un facteur de risque non négligeable. Les troubles neurocognitifs, la polypharmacie et la présence de comorbidités (telles que l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, l'existence d'une cardiomyopathie, etc.) sont des facteurs qui augmentent également le risque d'hypoglycémie chez la PA.

### **Hyperglycémies post prandiales et détérioration de l'hémoglobine glyquée (A1C)**

Les personnes âgées atteintes de DT2 ont une sécrétion inappropriée de glucagon en post prandial qui est secondaire à l'insulinopénie. Ceci contribue à l'augmentation des glycémies post prandiales et à la détérioration de l'A1C, et ce, malgré des glycémies à jeun souvent normales [21]. On reconnaît que ces hyperglycémies post prandiales augmentent le risque cardiovasculaire [22, 23] et que leur correction améliore ce risque [24, 25]. Mais, voulant bien faire, il ne faut pas induire l'apparition d'hypoglycémies au profit de la correction de glycémies postprandiales trop élevées. Ceci pourrait justifier en partie le fait que, chez la PA fragile, on accepte des valeurs d'A1C jusqu'à 8,5%.

### **Cibles thérapeutiques de l'Association canadienne du diabète (ACD) 2013 (reconduites en 2016) [26]**

Bien que la plupart des personnes âgées atteintes de DT2 devrait avoir une A1C à jeun inférieure à 7 % selon l'ACD, cette dernière reconnaît que des populations à risque d'hypoglycémie devraient être exposées à une cible moins sévère : 7,1 à 8,5 %. Les valeurs des glycémies à jeun ou préprandiales doivent se situer entre 5,0 – 12,0 mmol/L (plutôt que 4 – 7 mmol/L pour les adultes plus jeunes), selon le degré de fragilité, donc plus près de **7,0 - 12,0 mmol/L**. La clientèle en UCDG étant généralement plus fragile, ce sont ces critères d'A1C et de glycémie moins sévères qui devraient s'appliquer. En effet, ces patients présentent souvent un cumul d'éléments qui justifient cette cible : une espérance de vie limitée, un haut niveau de perte d'autonomie, une maladie coronarienne sévère à risque d'événements vasculaires (car l'HoG sévère

augmente le risque d'évènements vasculaires), des comorbidités multiples, des antécédents d'HoG sévères, des HoG atypiques, un DT2 au long cours difficile à contrôler malgré plusieurs médicaments (incluant une insuline basale) [22].

### Approches non-pharmacologiques [27]

Tel que proposé par l'ACD, un des piliers du traitement du DT2 consiste en l'adoption d'un style de vie sain, soit un régime alimentaire hypoénergétique pour atteindre un poids santé combiné à de l'activité physique. Par contre, pour la PA atteinte de DT2, il n'est pas recommandé de suivre un régime alimentaire autre que celui du Guide alimentaire canadien. En ce qui concerne le niveau d'activité physique souhaité (150 minutes d'exercices par semaine, distribués sur un minimum de 3 jours), ceci est rarement atteignable pour une clientèle fragilisée. Mais, il faut insister que toute activité, incluant la marche, est bénéfique et devrait être encouragée pour le maintien d'un bon état de santé général et de l'autonomie fonctionnelle.

## OBJECTIFS GÉNÉRAUX DU TRAITEMENT DU DIABÈTE

Les objectifs du traitement chez la personne âgée diabétique sont de:

- Éviter les hypoglycémies;
- Éviter les effets indésirables des médicaments;
- Prévenir l'apparition des symptômes et de complications métaboliques aigus;
- Préserver la fonction cognitive et permettre la poursuite de la mobilité ou des activités de la vie courante;
- Permettre au patient d'avoir une bonne qualité de vie.



La présente fiche s'attardera spécifiquement à la gestion et au contrôle de la glycémie dans le diabète.

## PHARMACOTHÉRAPIE DU DIABÈTE DE TYPE 2

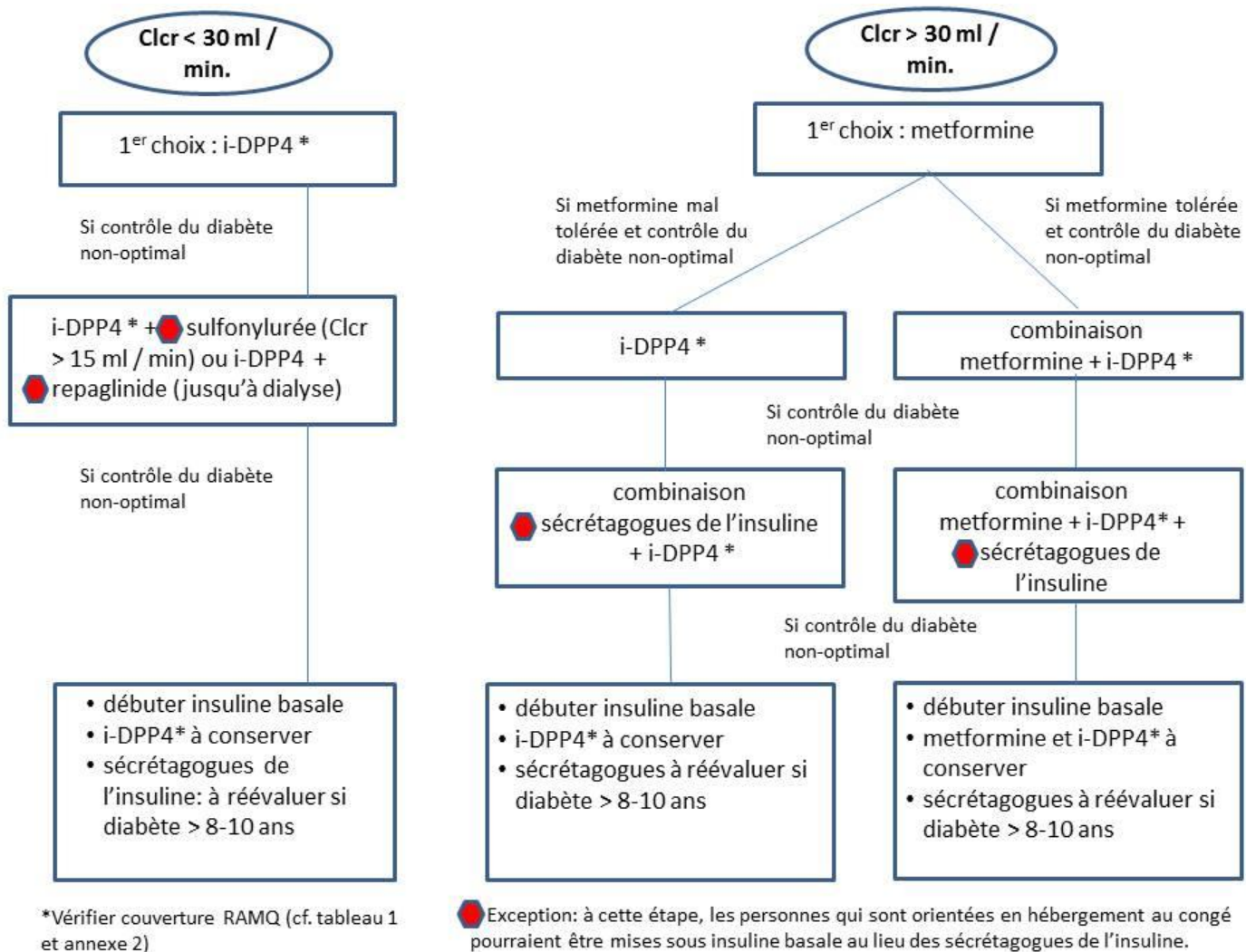
Depuis quelques années, il y a une explosion de nouveaux médicaments pour la pharmacothérapie du diabète, particulièrement pour le DT2. L'ACD a mis à jour les informations sur tous les médicaments antidiabétiques disponibles au Canada **en avril 2016** [28] et sur les considérations particulières chez les patients diabétiques présentant une atteinte rénale à divers stades [29].

Pour la médication orale, nous bénéficions maintenant de 6 classes. Pour la médication par voie sous-cutanée, 2 classes : insuline et agonistes des récepteurs du GLP-1 (Glucagon-like peptide 1). Chez notre clientèle-type, ayant un âge moyen de 80 ans, les choix sont plus restreints. Les facteurs déterminants pour la sélection des molécules sont le **degré d'hyperglycémie, les risques d'hypoglycémie, la fonction rénale, les comorbidités (rénales, cardiaques et hépatiques), le niveau de fragilité (que ce soit d'origine physique ou cognitive) et l'accessibilité selon la couverture de la RAMQ.** Il est aussi important de prendre en compte les capacités et les préférences des patients à gérer leur traitement dans leur milieu de vie. En effet, la clientèle âgée fragile a beaucoup de limites fonctionnelles qui font en sorte que les recommandations sur des données probantes ne sont pas toujours applicables. Considérons le cas de certaines personnes âgées vivant à domicile avec des déficiences cognitives ou physiques qui nécessitent un traitement le plus simple possible.

Tous les agents antidiabétiques (oraux et sous-cutanés) comportent un certain risque; il s'agit toujours de vérifier leur pertinence dans les objectifs thérapeutiques poursuivis. Néanmoins, il y a des molécules qui sont plus appropriées que d'autres, et certaines qu'il faut éviter (**figure 1**).

Les PA ont souvent été exclues des essais cliniques pharmacologiques soit d'emblée, soit en cours d'étude en raison d'une fréquence trop élevée d'hypoglycémies. Les données publiées concernent donc les différents agents thérapeutiques se rapportant à la population diabétique générale.

**Figure 1. Algorithme décisionnel du traitement médicamenteux chez la personne âgée diabétique en fonction de la fonction rénale**



### Antidiabétiques oraux (ADO)

En général les ADO sont considérés comme la **première ligne thérapeutique chez le diabétique âgé (tableau 1)**. Ils sont utilisés seuls ou en combinaison. Certaines classes de médicaments causent moins d'hypoglycémie (metformine, inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (i-DPP4)).

Les ADO à privilégier chez la personne âgée sont la metformine et les modulateurs des incrétines (i-DPP4). Au cours d'un essai randomisé chez des PA de 65 à 85 ans, la sitagliptine (i-DPP4) a démontré une efficacité similaire et une sécurité supérieure avec une fréquence d'hypoglycémies plus faible, comparativement au glimépiride (sécrétagogue de l'insuline) [30]. Les ADO n'ont pas d'interactions avec le QT [31].

**Tableau 1. Choix des antidiabétiques oraux À PRIVILÉGIER chez la personne âgée [32-35]**

Classe médicamenteuse	Statut RAMQ	Dose de départ et titrage de la dose en gériatrie	Précautions /effets secondaires	Interactions médicamenteuses significatives [36]	Particularités en gériatrie / Commentaires
<b>BIGUANIDES</b>					
Metformine (Glucophage® et génériques)	Couvert  Forme longue action 24h (Glumetza®) : non couvert	Dose de départ : 250 mg BID pour 1-2 semaines  Puis, 500 mg BID  Dose maximale : 850 mg BID	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas beaucoup de bénéfices sur la glycémie des personnes âgées à une dose &gt; 500 mg BID</li> <li>• Si Clcr &lt; 60 ml/min, dose maximale de 500 mg BID [37]</li> <li>• Si Clcr &lt; 30 ml/min : contre-indiqué</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspendre si examen radiologique avec agent de contraste.</li> <li>• Peut induire un déficit en Vit. B<sub>12</sub></li> <li>• Risque d'acidose lactique en présence de facteurs prédisposants (ex : insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale)</li> <li>• Risque d'anorexie et diarrhée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierre angulaire du traitement du DT2.</li> <li>• Ne donne pas d'HoG en monothérapie, mais peut potentialiser les rx qui donnent de l'HoG</li> </ul>
<b>INHIBITEURS DE LA DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 (i-DPP4) : MODULATEURS DES INCRÉTINES – *** TOUS : Agents de choix en gériatrie [32-34]. Ne donnent pas d'HoG en monothérapie, mais peuvent potentialiser les Rx qui donnent de l'HoG. Innocuité à long terme inconnue [38-40], mais des arthralgies ont été rapportées récemment [26].</b>					
Alogliptine (Nesina®)		Dose standard et maximale : 25 mg DIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si Clcr 30 à 49 ml / min : 12.5 mg DIE</li> <li>• Si Clcr &lt; 30 ml / min : 6.25 mg DIE</li> <li>• Prudence si insuffisance cardiaque classe III ou IV [40, 41]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alogliptine : faible risque d'interaction si donné seul</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peut être donné en monothérapie</li> <li>• Peut être combiné avec insuline</li> </ul>
Alogliptine + metformine (Kazano®)	Rx d'exception (voir annexe 2)	1 comprimé 12.5 mg/metformine BID (12.5 mg/500 mg, 12.5 mg/850 mg, 12.5 mg/1000 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si Clcr &lt; 60 ml/min : contre-indiqué selon monographie canadienne [41]</li> <li>• Clcr 50 à 59 ml/min : le co. de 12.5 mg/500 mg BID reste possible (acceptable)</li> <li>• Si Clcr &lt; 50 ml/min., à éviter</li> <li>• Prudence si insuffisance cardiaque classe III ou IV [40, 41]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voir précautions et interactions de metformine.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peut être combiné avec insuline</li> </ul>
Linagliptine (Trajenta®)		Dose standard et maximale : 5 mg DIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si Clcr &lt; 15 ml / min ou dialyse: 5 mg DIE, prudence (expérience limitée)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linagliptine : faible risque d'interaction si donné seul</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peut être donné en monothérapie</li> <li>• Non indiqué avec insuline au Canada</li> </ul>
Linagliptine + metformine (Jentadueto®)		1 comprimé 2.5mg/metformine BID (2.5 mg/500 mg,	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si Clcr &lt; 60 ml/min : contre-indiqué selon monographie canadienne [42]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voir précautions et interactions de metformine.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non indiqué avec insuline au Canada</li> </ul>

Classe médicamenteuse	Statut RAMQ	Dose de départ et titrage de la dose en gériatrie	Précautions /effets secondaires	Interactions médicamenteuses significatives [36]	Particularités en gériatrie / Commentaires
		2.5 mg/850 mg, 2.5 mg/1000 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clcr 30 à 59 ml/min : le co. de 2.5 mg/500 mg BID reste possible (acceptable)</li> <li>• Si Clcr &lt; 30 ml/min., à éviter</li> </ul>		
Saxagliptine (Onglyza®)	Rx d'exception (voir annexe 2)	Dose standard et maximale : 5 mg DIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si Clcr &lt; 50 ml / min : 2.5 mg DIE</li> <li>• Si Clcr &lt; 15 ml / min : prudence</li> <li>• Non recommandé si dialyse</li> <li>• Prudence si insuffisance cardiaque classe III ou IV [40]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Métabolisé en partie au CYP3A4 et CYP3A5</li> <li>• Max 2.5 mg DIE avec inhibiteurs puissants du CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)[43]</li> <li>• Prudence avec inducteurs du CYP3A4/5 : perte d'efficacité possible (peu de données avec phénytoin, carbamazépine, phenobarbital). Non significatif avec rifampin [44]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non indiqué en monothérapie</li> <li>• Peut être combiné avec insuline</li> </ul>
Saxagliptine + metformine (Komboglyze®)		1 comprimé 2.5 mg/metformine BID (2.5 mg/500 mg, 2.5 mg/850 mg, 2.5 mg/1000 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si Clcr &lt; 60 ml/min : contre-indiqué selon monographie canadienne.</li> <li>• Clcr 50 à 59 ml/min : le co. de 2.5 mg/500 mg BID reste possible (acceptable).</li> <li>• Si Clcr &lt; 50 ml/min., à éviter</li> <li>• Prudence si insuffisance cardiaque classe III ou IV [40]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voir précautions et interactions de metformine.</li> <li>• Ne pas prescrire si inhibiteurs puissants du CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)[43]</li> <li>• Prudence avec inducteurs du CYP3A4/5 : perte d'efficacité possible de saxagliptine (peu de données avec phénytoin, carbamazépine, phenobarbital). Non significatif avec rifampin [44]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peut être combiné avec insuline</li> </ul>
Sitagliptine (Januvia®)		Dose standard et maximale : 100 mg DIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si Clcr 30 à 49 ml / min : 50 mg DIE</li> <li>• Si Clcr &lt; 30 ml / min : 25 mg DIE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitagliptine : faible risque d'interaction si donné seul</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peut être donné en monothérapie</li> <li>• Peut être combiné avec insuline</li> <li>• Sécuritaire chez les patients avec insuffisance cardiaque [45]</li> </ul>
Sitagliptine + metformine		<i>Forme régulière :</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si Clcr &lt; 60 ml/min : contre-indiqué selon</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voir précautions et interactions de metformine.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peut être combiné avec insuline</li> </ul>

Classe médicamenteuse	Statut RAMQ	Dose de départ et titrage de la dose en gériatrie	Précautions /effets secondaires	Interactions médicamenteuses significatives [36]	Particularités en gériatrie / Commentaires
(Janumet®)	Rx d'exception (voir annexe 2)	1 comprimé 50 mg/metformine BID (50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg, 50 mg/1000 mg)	monographie canadienne <i>Forme régulière :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clcr 50 à 59 ml/min : le co. de 50 mg/500 mg BID (acceptable).</li> <li>• Si Clcr &lt; 50 ml/min., à éviter.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ne pas écraser la forme XR</li> </ul>
Sitagliptine + et metformine FORME XR  (Janumet XR®)		<i>Formule XR :</i> 1 ou 2 comprimés DIE (50 mg/500 mg, 50 mg/1000 mg)  Ou 1 comprimé DIE (100 mg/1000 mg)  <i>Max 100 mg sitagliptine/jr et 2000 mg metformine /jr</i>	<i>Formule XR :</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clcr 50 à 59 ml/min : 2 cos. de 50 mg/500 mg XR DIE (acceptable)</li> <li>• Clcr 30 à 49 ml/min : 1 co. de 50 mg/1000 mg XR DIE (acceptable). Si Clcr &lt; 30 ml/min., à éviter.</li> </ul>		

### SÉCRÉTAGOGUES DE L'INSULINE

**Sulfonylurées :** les SU ne sont pas à privilégier chez la PA, mais ils sont prescrits à cause des critères de remboursement RAMQ. Ceux retenus dans le tableau l'ont été parce qu'ils sont reconnus pour causer moins d'hypoglycémies que les autres SU ou encore qu'ils favorisent le contrôle de la glycémie dans des situations de prise alimentaire erratique.

Gliclazide  (Diamicon®, Diamicon MR®, et génériques)	Couvert	<i>Forme régulière :</i> 40 mg BID et titrer lentement aux 2 semaines, dose maximale : 160mg BID  <i>Formule MR :</i> 30 mg DIE et titrer lentement aux 2 semaines, dose maximale : 120 mg DIE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si Clcr entre 15 et 30 ml / min : réduire la dose selon tolérance</li> <li>• Si Clcr &lt; 15 ml/min : non-recommandé</li> <li>• Lié à 95 % à l'albumine</li> <li>• Prudence si déficit en G-6PD : peut provoquer une anémie hémolytique [46]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Métabolisé principalement au CYP2C9, et également au CYP2C19</li> <li>• Risque d'HoG avec l'AJOUT d'un inhibiteur du CYP2C9 ou du CYP2C19 : ex. amiodarone, antifongiques azolés (fluconazole, ketoconazole, miconazole, voriconazole) ou triméthoprime-sulfaméthoxazole [47]</li> <li>• Prudence lors d'un DÉBUT de traitement avec warfarin/acenocoumarol : risque d'hypoglycémie [48]</li> <li>• Perte d'efficacité possible (augmentation de la glycémie) avec ajout d'un inducteur du</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prudence chez patients asiatiques : 20 à 30% sont des métaboliseurs lents du 2C19 (risque d'HoG) (vs 3-5% caucasiens) [47, 49, 50]</li> <li>• Prudence si dénutrition sévère (baisse de l'albumine)</li> <li>• Formule MR: peut induire hypoglycémie prolongée (réf. Beers [51, 52])</li> </ul>
--	---------	---	--	--	--

Classe médicamenteuse	Statut RAMQ	Dose de départ et titrage de la dose en gériatrie	Précautions /effets secondaires	Interactions médicamenteuses significatives [36]	Particularités en gériatrie / Commentaires
				CYP2C9 ou du CYP2C19 : ex. rifampicine	et STOPP-START [53, 54])
<b>Méglitinides</b>					
Repaglinide (Gluconorm®)	Couvert	Débuter à 0.5 mg TID et réajuster aux 2-3 jours  Dose maximale : 4 mg TID	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun ajustement pour la fonction rénale n'est requis</li> <li>Lié à 98 % à l'albumine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Métabolisé au CYP2C8 et au CYP3A4</li> <li>Risque d'hypoglycémie avec inhibiteurs du CYP2C8 : <b>Contre-indiqué avec gemfibrozil et clopidogrel [55]</b></li> <li>Risque d'HoG avec l'AJOUT d'un inhibiteur du CYP2C8 ou du CYP3A4 : exemple : cyclosporine; clarithromycine, ketoconazole, itraconazole; trimethoprim [47, 56]</li> <li>Perte d'efficacité possible (augmentation de la glycémie) avec ajout d'un inducteur du CYP2C8/3A4 : ex. : rifampicine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chez les patients ayant une prise alimentaire erratique, administrer en post-prandial</li> <li>Prudence si dénutrition sévère (baisse de l'albumine)</li> </ul>

Rx : médicaments; HoG : hypoglycémie; Clcr : clairance de la créatinine; DIE : 1 fois/jour; BID : 2 fois/jour; TID : 3 fois/jour; QID : 4 fois/jour; G-6PD : Glucose 6-phosphate déshydrogénase ; XR : formulation à libération prolongée

La réduction de l'albumine sérique (dénutrition sévère, néoplasie, insuffisance cardiaque) entraîne une diminution de la fixation des médicaments à l'albumine. Chez les patients âgés ayant des valeurs d'albumine très basses, la fraction libre des médicaments fortement liés à l'albumine est plus importante, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables ou toxiques; principalement avec la repaglinide, le gliclazide et le glimepiride.

### Les antidiabétiques oraux les moins intéressants chez les personnes âgées fragiles

- Les insulino-sécrétagogues (sulfonylurées et méglitinides)**

Le glyburide et le chorpropamide sont déconseillés chez la PA. Selon les critères de Beers 2015 [52] et STOPP/START [53, 54], ces molécules sont potentiellement inappropriées chez la personne âgée en raison du risque d'hypoglycémies prolongées. Cet avertissement est émis en raison du risque accru d'HoG car les sécrétagogues continuent de stimuler la sécrétion d'insuline indépendamment du taux de glycémie.

Si une sulfonylurée doit être associée au traitement, le gliclazide est à privilégier incluant sa forme MR en raison d'un plus faible taux d'hypoglycémies que les autres SU. Pour en limiter le risque, il convient de les initier à la moitié de la dose habituelle et de titrer très lentement.

Les méglitinides (repaglinide) peuvent être indiqués chez les patients ne prenant que 2 repas par jour ou qui démontrent une alimentation erratique, ceci en raison d'un taux d'HoG moindre que les SU. Par contre, il a été démontré que si les repas sont réguliers et que le repaglinide est pris 3 fois par jour, la fréquence des hypoglycémies est identique à celle des SU [26].

- **Agonistes des récepteurs du GLUCAGON-L-PEPTIDE (agoniste GLP-1)**

C'est une classe de médicaments qui doit être évitée ou utilisée avec prudence chez les patients ayant une fonction rénale inférieure à 50 mL/min. Aussi, à cause de leur coût, de leur mode d'administration par voie sous-cutanée, et de la couverture restreinte offerte par la RAMQ, on privilégiera d'autres classes thérapeutiques.

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 provoquent la sécrétion de taux supra-physiologiques d'hormones **incrétines**, qui outre le fait de potentialiser l'effet de l'insuline, sont anorexigènes et aggravent une gastroparésie pré-existante, pouvant entraîner des nausées ou vomissements. La gastropathie diabétique est retrouvée chez 30 à 50% des patients diabétiques de longue date [57] et elle est souvent asymptomatique. Sa manifestation la plus fréquente est la gastroparésie [58]. Malgré le fait que les agonistes des récepteurs du GLP-1 ne donnent pas d'hypoglycémie en monothérapie, ils peuvent potentialiser l'effet de certains médicaments à risque d'HoG. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 entraînent une perte de poids, ce qui peut s'avérer souhaitable pour les patients plus jeunes, mais qui peut devenir problématique chez les personnes fragilisées, très âgées et/ou dénutries.

Néanmoins, le liraglutide a montré récemment une réduction des événements cardiovasculaires [59] et de la stéatohépatite non alcoolique [60] et peut être une molécule intéressante chez les PA obèses en association avec la metformine après échec d'un i-DPP4.

- **Acarbose (inhibiteur de l'alpha-glucosidase)**

Il est intéressant pour limiter les hyperglycémies post prandiales, mais la tolérance intestinale est parfois difficile, et particulièrement chez la personne âgée. Son utilisation demande une titration très progressive tout en sachant qu'il a un effet moindre sur l'A1C. Par contre, il peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale, jusqu'à une Clcr de 25 ml/min [61].

### Les médicaments à éviter



- **Inhibiteurs du sodium glucose co-transporteur-2 (i-SGLT2)**

Même la personne de 80 ans en bonne santé a une fonction rénale diminuée. Son **DFGe (Débit de Filtration Glomérulaire estimé)** est souvent près de la valeur limite d'utilisation des agents de cette classe médicamenteuse i.e. 60 mL/min. La glycosurie provoquée par les i-SGLT2 augmente légèrement les risques d'infections urinaires et de moniliase génitale. Ils entraînent une baisse de la tension artérielle, surtout en présence d'autres hypotenseurs (contraction du volume circulant), donc danger d'hypotension orthostatique, surtout chez cette clientèle âgée. De rares cas d'acidocétose diabétique pouvant même survenir en l'absence d'hyperglycémie ont été rapportés [62]. Les i-SGLT-2 ne provoquent pas d'hypoglycémie en monothérapie mais peuvent potentialiser les médicaments qui en donnent. Ils font perdre du poids par excrétion obligatoire de glucose urinaire. Ce qui demande de redoubler de prudence avec la population gériatrique diabétique qui est souvent maigre et à risque de dénutrition. Il est nécessaire de faire le suivi de la fonction rénale aux 6-12 mois ou en cas de suspicion d'insuffisance rénale aiguë, lors de leur utilisation.

*Mise en garde : Il est à considérer que les monographies des molécules font presque toujours référence à la formule Cockcroft-Gault (clairance de la créatinine) et non au DFGe. Ce dernier sous-estime souvent (environ 15 % [46]) le degré d'insuffisance rénale, ce qui revient à dire que la fonction rénale est plus basse que ce que la valeur prédite par le résultat du DFGe. Donc, il y a davantage de patients âgés ne pouvant utiliser les i-SGLT2 en se basant sur le DFGe.*

- **Thiazolidinediones (TZD)**

Ils ne sont pas recommandés pour ce groupe d'âge. Les effets secondaires comprennent un risque d'œdème et d'insuffisance cardiaque, et ils sont contre-indiqués avec l'insuline. On rapporte une incidence plus élevée de fractures [63, 64]. La rosiglitazone a été associée à un risque accru d'infarctus du myocarde [65, 66] et, la pioglitazone avec un risque de cancer de la vessie [67, 68].

- **Agents amaigrissants (ex. Orlistat)**

Ces produits ne sont pas recommandés pour ce groupe d'âge, en plus de ne pas être un ADO.

- **Les sulfonylurées à longue durée d'action**

Se reporter à l'avis d'hypoglycémies sévères avec glyburide et chlorpropamide (voir plus haut).

### L'insulinothérapie chez la PA

L'insuline fut une des plus grandes découvertes de la médecine du siècle dernier et tout en demeurant la pierre angulaire du traitement du DT1, elle est essentielle pour certains patients souffrant de DT2. Comme le DT2 chez la personne âgée est d'abord caractérisé par une résistance à l'insuline et par la suite, en cours d'évolution par une insuffisance progressive du pancréas de produire de l'insuline, l'insuline pourra pour plusieurs s'avérer nécessaire pour bien gérer la maladie. Pour certains, elle fera l'objet d'un usage au long cours dans le DT2 et pour d'autres, elle sera utilisée de manière épisodique chez un patient DT2 lors d'une instabilité des glycémies au décours de problèmes de santé aigus. L'insuline doit être utilisée prudemment en gériatrie compte tenu de la cible moins sévère d'A1C qui est visée (voir plus haut) et du risque élevé d'hypoglycémie. Car en effet, il faut se rappeler qu'après la warfarine, elle constitue pour ce segment de la population, la 2<sup>e</sup> cause de complication médicamenteuse engendrant des visites aux urgences [69]. Plusieurs facteurs expliquent cela, incluant la nécessité d'injecter et d'ajuster les doses chez des patients qui ont une prévalence élevée de troubles cognitifs, de problèmes de dextérité ( ex. arthrite, neuropathie, troubles du mouvement), de troubles de la vision, ou encore, une prise irrégulière des repas, etc. Il importe donc de prescrire un régime d'insulinothérapie plus simple et adapté aux capacités des PA. On classe les insulines selon leur rapidité et leur durée d'action ainsi que leur provenance, à savoir de source humaine ou synthétique, appelé aussi «analogue» (tableau 2).

- Insulines en bolus (prandiales) : analogues à action rapide et humaines à action régulière. Ces dernières ont un début d'action moins rapide par rapport aux analogues.
- Insulines basales : analogues à durée d'action prolongée et humaines à durée d'action intermédiaire.

**Tableau 2. Types d'insuline, leur pharmacocinétique, et avis sur leur recommandation en UCDG [70]**

Type d'insuline	Début d'action	Pic d'action	Fin d'action	Période de risque maximal de baisse de glycémie
<b>Insuline en bolus (prandiales)</b>				
<b>Analogues à action rapide (à privilégier)</b> Asparte (NovoRapid®), Glulisine (Apidra®) Lispro (Humalog®)	5 – 20 min	1,5 – 2,5 h	4,5 h	2 – 5 h
<b>Régulière (moins souhaitable)</b> Humulin®-R Novolin® ge Toronto	30 – 45 min	2 – 4 h	5 – 7 h	3 – 7 h
<b>Insulines basales</b>				
<b>Intermédiaire (moins souhaitable)</b> Humulin®-N	1 – 3 h	4 – 9 h	14 – 20 h	4 – 16 h

Type d'insuline	Début d'action	Pic d'action	Fin d'action	Période de risque maximal de baisse de glycémie
Novolin® ge NPH				
<b>Analogue à action prolongée (à privilégier)</b>				
Glargine 100 unité/ml (Lantus®, Basaglar®)	1 – 2 h	6 h	18 – 26 h	5 – 10 h
Glargine 300 unité/ml (Toujeo®)	Jusqu'à 6 h		30 h	
Détémir (Levemir®)	1 – 3 h	8 – 10 h	18 – 24 h	8 – 16 h
<b>Prémélangée (moins souhaitable)</b> - Insuline régulière/insuline NPH prémélangées (Humulin® 30/70; Novolin® ge 30/70, 40/60, 50/50) - Insuline aspartate biphasique (NovoMix® 30) - Insuline lispro/insuline lispro protamine (Humalog® Mix25, Mix50)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibilité d'utiliser de l'insuline détémir ou glargine au lieu d'insuline NPH ou d'insuline humaine 30/70 pour entraîner moins d'hypoglycémies</li> <li>• Insulines prémélangées et stylos injecteurs au lieu du mélange d'insulines pour éviter les erreurs de doses en prévision du congé</li> </ul>			

Traduit et adapté du tableau 3 de l'article «Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Guide to Starting and Adjusting Insulin for Type 2 Diabetes». Droit d'auteur © 2012. Reproduit avec la permission de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

On favorisera davantage l'emploi d'une insuline basale analogue, laquelle aide à maintenir des taux constants d'insuline dans l'organisme et supprime la production de glucose hépatique entre les repas. L'ajout de l'insuline basale est souvent une bonne stratégie thérapeutique lorsque les ADO utilisés seuls n'ont pas réussi à contrôler les glycémies. Les insulines basales analogues présentent un plus faible risque d'hypoglycémie que les insulines intermédiaires NPH ou humaines prémélangées. Malgré ce risque, le recours à des insulines prémélangées et livrées par la pharmacie peut être utile pour le patient qui vit à domicile. Lorsque la cognition est normale, les stylos injecteurs peuvent être utilisés même lorsque la vision est diminuée. Dans certaines régions du Québec, en autant que cela ne requiert pas plus de 2 visites par jour, une infirmière du programme de soins à domicile peut assurer l'injection de l'insuline et faire les glycémies capillaires. En UCDG, l'insuline pourrait être un atout (voir plus bas).

### Quelques notions pratiques concernant l'utilisation de l'insuline :

#### Généralités:

- L'insuline produit la baisse de l'A1C la plus marquée. On peut augmenter la dose jusqu'à atteindre le contrôle glycémique visé;
- Un grand nombre de préparations permet une flexibilité du schéma thérapeutique;
- Le temps de demi-vie s'allonge lorsque la Clcr < 30 ml/min;
- L'insuline régulière et l'insuline intermédiaire (NPH ou N) entraînent le risque le plus élevé d'hypoglycémie. Les insulines régulières sont moins souhaitables, on doit plutôt utiliser les analogues à action rapide;
- On reconnaît que l'insuline occasionne un risque accru de gain pondéral comparativement aux sulfonyles et à la metformine, ce qui peut être positif chez certains patients. Ce gain pondéral est toutefois moindre avec l'insuline glargine et détémir;
- L'équilibre glycémique à moyen terme est similaire avec une prise de poids plus faible et moins d'épisodes d'hypoG initiales quand on démarre l'insuline basale et les insulines prandiales de façon séquentielle comparativement à démarrer les 4 injections en même temps [71].

#### Modalités d'administration générales:

- Utiliser de préférence l'insuline basale tel que glargine et détémir : éviter les insulines intermédiaires (NPH, N, sauf si patient très insulino-résistant. Éviter d'utiliser les prémélangées quand cela est possible afin de réduire les épisodes d'hypoG;
- Utiliser l'injection d'insuline basale le matin pour éviter des hypoG nocturnes sauf si hyperG au réveil;

- Chez la PA, l'ajout d'une injection d'insuline glargine aux ADO permet de réduire de façon plus importante l'A1C avec moins d'épisodes d'hypoglycémies comparativement au groupe où les ADO étaient majorés [72];
- L'association insuline basale et i-DPP4 semble être une très bonne association chez la PA tant sur le plan de l'efficacité que de la sécurité (versus basale/prandiales multiples ou escalade des ADO avec basale);

À éviter :

- On ne doit jamais associer l'insuline avec les thiazolidinediones (ces derniers sont de toute façon contre-indiqués chez la PA);
- Ne pas utiliser d'échelle seule (de nombreux articles scientifiques [73, 74] ont montré plus d'hypoG et des cibles glycémiques non atteintes);

Situations particulières :

- Si l'alimentation est erratique ou que la personne est sous NPO, on peut démarrer par l'insuline basale seule puis ajouter un analogue rapide (soit au déjeuner, au plus gros repas ou quand l'hyperG post-prandiale est la plus importante);
- Pour le patient non autonome qui retourne au domicile ou en ressource alternative, une bonne solution serait : insuline basale le matin (type glargine ou détémir) +/- i-DPP4 +/- insuline prandiale au petit-déjeuner injectée par l'infirmière du CLSC;
- Si la filtration rénale est <30ml/min, une insuline basale le matin +/- une analogue prandiale le matin peuvent être suffisants tout en évitant les HoG nocturnes surtout.

**En général, il y a deux situations différentes requérant l'utilisation de l'insuline en UCDG (tableau 3):**

1. Prescription d'un régime d'insuline temporaire :
  - I. le patient ayant un DT2 qui mange de façon erratique ou qui doit être gardé à jeun;
  - II. le patient diabétique, qui en raison d'une maladie aiguë, requiert de l'insuline.
2. Patient chez qui les ADO ne sont plus efficaces et pour lequel un régime d'insuline permanent serait indiqué
  - I. Ajouter de l'insuline basale aux ADO;
  - II. Insulinothérapie comme seul traitement antidiabétique.

**Pour la situation 1, le traitement ne doit pas reposer sur une échelle d'insuline.** La correction des hyperglycémies une fois qu'elles sont survenues est peu souhaitable et augmente le risque d'hypoglycémie. Les recommandations sont dans un premier temps de calculer **une dose d'insuline basale analogue prolongée le matin qui correspond à 40% de la totale d'insuline (DTI) de 0,2 -0,4 unité/kg/j.** Ainsi, si on choisit pour un patient de 60 kg de donner 40% de 0,3 unité/kg/j, cela revient à 7 unités d'insuline basale. Dans un deuxième temps (après 24h sous insuline basale), si la glycémie demeure élevée, on **ajoute de l'insuline analogue rapide (de préférence) en bolus pour chaque repas, sans donner de dose HS** et de fournir d'emblée un schéma d'ajustement. La dose préétablie d'insuline analogue rapide au repas consiste à donner **20 % de la DTI, soit 4 unités par repas.** À ce régime, on ajoute pour chaque repas un schéma d'ajustement de la dose selon la glycémie préprandiale, comme suit :

Glycémie préprandiale	Ajustement à la dose d'insuline analogue rapide
< 4 mmol/L	- 4 unités
> 4 - 7 mmol/L	- 2 unités
7 - 12 mmol/L	aucun
> 12 - 16 mmol/L	+ 2 unités
> 16 - 20 mmol/L	+ 4 unités

**Pour la situation 2**, pensez plutôt à utiliser une combinaison comprenant une insuline basale et un/des ADO ou changer carrément pour un régime insuline basale analogue prolongée combiné à des bolus analogue rapide, tel que spécifié dans le tableau ci-bas. Si on opte pour une combinaison ADO et insuline basale, il faut retenir que l'association de cette dernière avec un sécrétagogue augmente le risque d'hypoglycémie et est donc à éviter.

Malgré un coût plus élevé, l'association i-DPP4- insuline analogue basale devrait être privilégiée chez la PA. L'utilisation d'un i-DPP4 seule ou en association avec de l'insuline glargine (+/- lispro avant les repas) chez des patients hospitalisés permet d'améliorer l'équilibre glycémique sans augmenter les hypoglycémies [75].

**Tableau 3. Prescription d'un régime d'insuline (adapté de la référence [76, 77])**

Type de régime	Dosage	Exemple
<b>Insuline basale à additionner aux ADO ou la basale peut être utilisée seule aussi, pas forcément avec ADO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Débuter une dose unique d'insuline basale au coucher si la glycémie matinale est élevée ou, au matin si l'hyperglycémie persiste le jour</li> </ul>	Dose initiale: 5 à 10 unités/j (0,1 à 0,2 unités/kg/j)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dose initiale de 10 unités d'insuline basale au coucher ou insuline NPH le matin;</li> <li>Augmenter la dose de <b>2</b> unités chaque fois jusqu'à une glycémie à jeun = 7 à 12 mmol/L</li> </ul>
<b>Insulinothérapie unique</b>		
<b>Insuline basale seule et intensifier seulement au besoin aux repas (bolus) [71]</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Calculer dose basale et pour chaque repas</li> <li>Débuter avec mêmes doses par repas i.e., distribuer en doses égales</li> </ul>	Calculer dose totale d'insuline (DTI) de 0,2 à 0,4 unités/kg, puis distribuer comme suit: <ul style="list-style-type: none"> <li>40 % DTI basale le soir ou le matin</li> <li>20 % DTI en bolus avant chaque repas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Pour une personne de 60kg:</b> DTI = 0,3 unité/kg = 0,3 x 60 DTI = 18 unités</li> <li><b>Insuline basale</b> 40 % de DTI = 40 % x 18 unités Insuline basale = 7 unités le matin</li> <li><b>Insuline bolus</b> 60 % de DTI = 60 % x 18 unités</li> <li>Bolus total = 11 unités ÷ 3 = 4 unités par repas</li> </ul>
<b>Insuline prémélangée (30/70)</b> <b>A réserver à des cas particuliers ; à éviter chez PA fragile</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Débuter avec 2 doses: Avant le petit déjeuner et avant le souper.</li> </ul>	Dose initiale: 5 à 10 unités 2 x/j (0,1 à 0,2 unités/kg 2 x/j)	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>5 à 10 unités</b> avant le petit déjeuner; <b>5 à 10 unités</b> avant le souper. La distribution de la dose en 2/3 (13 unités) au petit déjeuner et 1/3 (7 unités) au souper peut être utilisée.</li> <li>Augmenter la dose du matin de <b>2</b> unités die jusqu'à une glycémie = 7 à 12 mmol/L au souper</li> <li>Augmenter la dose du souper de <b>2</b> unités die jusqu'à une glycémie à jeun = 7 à 12 mmol/L</li> </ul>

Traduit et adapté du tableau 2 de l'article «Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health : Guide to Starting and Adjusting Insulin for Type 2 Diabetes». Droit d'auteur © 2012. Reproduit avec la permission de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

**Voici quelques suggestions pour l'ajustement de la dose d'insuline\* [76]**

- Corriger les hypoglycémies en premier et les hyperglycémies plus tard. Une fois que les hypoglycémies sont résolues, l'hyperglycémie de rebond est souvent éliminée.
- Ajuster la dose d'insuline de 5 % à 10 % par semaine ou 1 à 2 unités à la fois pour prévenir l'hypoglycémie.
- Ajuster une insuline à la fois. Commencer par l'insuline qui va corriger le premier problème de glycémie du jour.
- S'il y a une hyperglycémie inexpliquée du matin, déterminer la cause avant d'ajuster la thérapie :
  - Vérifier la glycémie à 03h00 pour plusieurs nuits:

- Si la glycémie est alors  $< 4$  mmol / L, ce qui suggère un effet Somogy (de l'hypoglycémie nocturne non reconnue car le patient dort, ce qui entraîne une hyperglycémie rebond au matin).
- Si la glycémie est alors  $> 4$  mmol / L, ce qui suggère le phénomène de l'aube (hyperglycémie à jeun en raison de la libération de l'hormone de croissance, catécholamines et cortisol dans les premières heures du matin) ou une dose insuffisante d'insuline pendant la nuit.
- Cauchemars, sommeil agité, maux de tête au réveil, et oreiller ou draps mouillés peuvent être des signes d'épisodes d'hypoglycémies durant le sommeil.
- À l'occasion, la vérification de la cible de la glycémie postprandiale est utile pour évaluer le bolus (dose prandiale) à l'insuline. L'évaluation du contrôle glycémique postprandial permet de préciser quel type d'insuline a besoin d'être ajusté (le bolus ou l'insuline basale). L'objectif est d'atteindre une glycémie postprandiale (2 h après la fin du repas) entre 7 à 14 mmol / L, sans valeurs basses avant le prochain repas.

\* Traduit et adapté de l'article «Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Guide to Starting and Adjusting Insulin for Type 2 Diabetes». Droit d'auteur © 2012. Reproduit avec la permission de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).

## CAS CLINIQUE I



♀ 72 ans, autonome et vivant dans la communauté. Admise pour chute avec fracture pelvienne. Elle pèse 75 kg et son IMC est de 31 kg/m<sup>2</sup>. Connue pour un DT2 depuis 5 ans et une hypertension artérielle. Aucune notion de maladie coronarienne. Médication: Perindopril 4 mg die, glyburide 5 mg po BID, metformine 500 mg BID et atorvastatine 10 mg die. Elle mange bien. Son bilan révèle une glycémie à jeun AM de 9 mmol/L, une A1C à 8.2%. Une estimation de Cl<sub>cr</sub> à 65 mL/min, une tension artérielle (TA) à 135/80 et un LDL-C à 3 mmol/L.

### Approche initiale

Cette patiente a une longévité moyenne anticipée d'environ 15 ans et elle est autonome. Ici, on doit rechercher l'atteinte d'une A1C autour de 7%. Il y a lieu d'améliorer son bilan cardiométabolique pour prévenir des complications. Ainsi, on devrait considérer d'augmenter la metformine à 850 mg po BID. On pourrait profiter de son hospitalisation pour cesser son glyburide et le remplacer par du gliclazide (MR débuter à ½ dose, 30 mg, et augmenter ad 60 mg die dans les 2 semaines ou même donner d'emblée un i-DPP4 (ex : Sitagliptine 100 mg Die). Finalement, dans le but de faciliter la compliance, considérer donner une combinaison Sitagliptine avec metformine (Janumet 50/850 mg BID). Sa TA est dans un niveau acceptable pour l'âge. Par contre, on pourrait améliorer son bilan lipidique en augmentant l'atorvastatin à 20 mg Die pour atteindre une valeur LDL-C  $\leq 2.0$  mmol/L. Les recommandations les plus récentes sont de ne pas prescrire l'ASA en prévention primaire chez un patient atteint de DT2 [78].

### Mi-séjour

On profite de l'hospitalisation pour vérifier si la patiente tolère bien les changements de médication, c'est-à-dire la tolérance gastrique/intestinale de la metformine, niveau de glycémie et absence de symptômes musculaires causés par l'atorvastatine. On en profite pour faire de l'éducation sur la prise de la glycémie, la reconnaissance des symptômes d'hypoglycémie ainsi que sa prise en charge. Il faut considérer une période de 2 mois avant que l'effet maximal de la metformine soit atteint. On vérifie également la douleur et la tolérance à la mobilité. On devrait débuter avant le congé un traitement pour l'ostéoporose.

### Planification au congé / suivi

Il est recommandé de vérifier sa glycémie capillaire à domicile BID, mais de le faire une fois le matin et une autre fois durant le jour avant le repas ou en HS, mais à un moment différent à tous les jours. À long terme, cela donne un bon aperçu des glycémies aux différents moments de la journée. Elle est encouragée à tenir un registre de ses glycémies et le présenter à son médecin de famille qui recevra un résumé d'hospitalisation. Ce dernier devrait décider s'il est pertinent de référer à un endocrinologue. De plus, il est recommandé que cette patiente participe à des séances d'exercices physiques offertes par différents organismes communautaires pour maintenir sa mobilité et prévenir les chutes.

## CAS CLINIQUE II

♂ 82 ans, résident en CHSLD. Admis pour confusion suite à une infection urinaire. Il pèse 55 kg et son IMC est de 21 kg/m<sup>2</sup>. Connu pour un DT2 depuis 15 ans, hypertension artérielle et une maladie coronarienne pour laquelle il a subi des pontages dans le passé. Marche avec l'aide d'une personne. Agité et saute des repas disant qu'il n'a pas faim. Incontinent urinaire. Médication: Perindopril 4 mg die, glyburide 5 mg po BID et metformine 500 mg BID, atorvastatine 10 mg die, ECASA 81 mg die. Son bilan révèle: Glycémie à jeun AM 5 mmol/L; A1C 6%; Clcr 25 mL/min; TA 105/60; LDL-C : 1,8 mmol/L.

### Approche initiale

Ce patient est fragilisé même avant son admission. Son espérance de vie est réduite. Il est amaigri et son A1C est trop basse. Ici, on devrait accepter une A1C entre 7,5 et 8,5%. Considérant la propension des personnes âgées à avoir des hyperglycémies postprandiales plus soutenues, ce patient fait probablement des hypoglycémies sans manifestations cliniques (sauf qu'il est confus!). Sa maigreur et son refus de manger nous font penser qu'il souffre d'anorexie. Si aucune autre cause d'anorexie n'est identifiée, la metformine pourrait être en cause. Donc, nous devrions la cesser, surtout que son utilisation est contre-indiquée avec une Clcr < 30 mL/min. De même, nous devons cesser le glyburide (première cause d'HoG). Sa TA est aussi trop basse ce qui peut probablement être attribué à une perte de poids au fil du temps et au maintien malgré tout du perindopril. Finalement, étant donné ses antécédents cardiaques, l'aspirine est maintenue, mais on peut se permettre de cesser la statine (cf. fiche du RUSHGQ sur la gestion des statines [9]).

### Mi-séjour

Pendant les jours suivants, l'équipe médicale fait appel aux services de la nutritionniste pour documenter ses apports alimentaires. On vérifie régulièrement la TA et la glycémie pour déterminer si cette dernière se situe dans les limites acceptables de 7-12 mmol/L. Les mesures de prévention du délirium sont aussi appliquées.

### Planification au congé / suivi

Lors du retour en CHSLD, il est recommandé à l'équipe en place de suivre la glycémie die et de ne débiter les ADO que si la glycémie à jeun le matin est > 12 mmol/L. On ne doit pas prescrire à nouveau la sulfonylurée. Considérant sa fonction rénale, on pourrait lui prescrire un i-DPP4 : Sitagliptine 25 mg po Die ou Alogliptine 6.25 mg po Die. Si la prise des repas demeure erratique et que la glycémie augmente, on pourrait considérer prescrire un régime d'insuline basale tout simplement. Dans un deuxième temps, si la glycémie demeure élevée > 12 mmol/L malgré l'insuline basale, ajouter une insuline analogue rapide au petit-déjeuner. Cela pourrait même lui faire gagner du poids!

## CAS CLINIQUE III

♀ 85 ans, résidant en CHSLD. Admise pour confusion aiguë superposée sur une démence connue suite à une pneumonie. Elle pèse 65 kg et son IMC 27 kg/m<sup>2</sup>. Connue pour DT2 depuis 25 ans, hypertension artérielle et MCAS. Marche avec l'aide d'une personne. Agitée et saute des repas en repoussant les préposés. Elle refuse de prendre sa médication. Médication: Perindopril 4 mg die, metoprolol 25 mg BID, glyburide 5 mg po BID et metformine 500 mg BID, atorvastatine 10 mg die, ASA 81 mg po die. Son bilan révèle: Glycémie à jeun AM 15 mmol/L; A1C 8.2%; Clcr 35 mL/min; TA 145/85; LDL-C : 3 mmol/L.

### Approche initiale

Il s'agit d'une patiente fragilisée pour laquelle les cibles de contrôle glycémique doivent être moins sévères avec une A1C se situant entre 7,5 et 8,5%. Le principal défi est par contre une hyperglycémie en réponse au stress de la pneumonie compliquée par son agitation, alors qu'elle ne mange pas de façon régulière et refuse ses ADO. C'est une situation toute indiquée pour un régime temporaire d'insuline sous-cutané. Si la glycémie demeure élevée le matin, considérer alors d'administrer une insuline basale à 40% de la DTI de 0.3 unité/kg, soit autour de 8 unités le matin. On devrait prescrire l'insuline analogue rapide à raison de 20% par repas de sa DTI donc autour de 4 unités par repas. À ce régime, il faut prescrire d'emblée un schéma régulier de dose d'ajustement d'insuline par repas (même si la patiente ne mange pas) selon le schéma d'ajustement proposé à la page 13. Il faut suivre la glycémie capillaire QID, mais ne pas donner d'insuline analogue rapide au coucher. Lorsque la patiente se remet à manger régulièrement et n'est plus agitée, revenir aux ADO et considérer changer le glyburide pour du gliclazide ou de préférence pour un i-DPP4 comme dans le cas #1 pour prévenir des HoG. Son contrôle glycémique était par contre adéquat pour son état fonctionnel. La TA est acceptable, et la plupart des cliniciens considérerait ne pas majorer sa médication face à son bilan lipidique.

### Mi-séjour

Avec le traitement de la pneumonie, est-ce que la confusion s'est améliorée ? La patiente accepte-t-elle de rendre les ADO et mange-t-elle mieux? Si tel est le cas, on pourrait considérer cesser l'insuline et recommencer les ADO. Encourager la mobilité. Avec le traitement de la pneumonie, le tableau confusionnel s'améliore lentement. Compte tenu que la patiente s'alimente mieux, la metformine est reprise et l'insuline cessée. Les glycémies se situant entre 7 et 12, le glyburide ne semble pas requis pour le moment. Au retour dans son milieu, il est recommandé d'assurer un suivi régulier des glycémies. Il est possible qu'un autre antidiabétique oral soit à nouveau requis. Si tel est le cas, il pourrait être envisagé d'ajouter un i-DPP4, tel la sitagliptine 50 mg po Die ou saxagliptine 2.5 mg po Die.

### Planification au congé / suivi

De retour au CHSLD, il s'agit d'appliquer les mêmes recommandations qu'au cas clinique II.

## ANNEXE 1 - RÉFÉRENCES

1. Kergoat MJ, Gilbert S, Gravel J, Hill J, Hoang LUA, Latour J, Loontjens B, Morin M, Papillon-Ferland L, Paré C *et al*: **Guide de gestion médicamenteuse en UCDG - 2<sup>ème</sup> édition**. Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ); 2017.
2. Agence de santé publique du Canada: **Le diabète au Canada : Perspective de santé publique sur les faits et chiffres**. <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/chap1-fra.php#tbl11>; 2011.
3. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, Huang ES, Korytkowski MT, Munshi MN, Odegard PS *et al*: **Diabetes in older adults**. *Diabetes Care* 2012, **35**(12):2650-2664.
4. Meneilly GS, Elliott T, Tessier D, Hards L, Tildesley H: **NIDDM in the elderly**. *Diabetes Care* 1996, **19**(12):1320-1325.
5. Guillaume T, De Flines J: **[Diabetes mellitus in the elderly : epidemiological, pathophysiological and clinical aspects]**. *Revue médicale de Liege* 2005, **60**(5-6):429-432.
6. American Diabetes A: **Standards of Medical Care in Diabetes-2016 Abridged for Primary Care Providers**. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association* 2016, **34**(1):3-21.
7. Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S: **New IDF Guideline for managing type 2 diabetes in older people**. *Diabetes research and clinical practice* 2014, **103**(3):538-540.
8. Latour J, Papillon-Ferland L, Kergoat MJ, Duong F: **Gestion des antihypertenseurs en UCDG**. In: *Guide de gestion médicamenteuse appropriée en UCDG*. Montréal (Québec): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec; 2015.
9. Loontjens B, Tessier D, Abdul-Hadi N: **Gestion des statines en UCDG**. In: *Guide de gestion médicamenteuse appropriée en UCDG*. Montréal (Québec): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec 2015.
10. Cryer PE: **Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death**. *The Journal of clinical investigation* 2007, **117**(4):868-870.
11. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H: **Hypoglycemia in diabetes**. *Diabetes Care* 2003, **26**(6):1902-1912.
12. Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H: **Altered responses to hypoglycemia of healthy elderly people**. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1994, **78**(6):1341-1348.
13. **Rehabilitation Measures Database**. <http://www.rehabmeasures.org/>.
14. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE: **Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus**. *Journal of internal medicine* 1999, **246**(3):299-307.
15. Huang ES: **Management of diabetes mellitus in older people with comorbidities**. *BMJ* 2016, **353**:i2200.
16. Centers for Disease Control and prevention: **Emergency Department Visit Rates for Hypoglycemia as First-Listed Diagnosis per 1,000 Diabetic Adults Aged 18 Years or Older, by Age, United States, 2006-2009**. <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/hypoglycemia/fig5byage.htm>; 2013.
17. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K: **Hypoglycaemia in Type 2 diabetes**. *Diabet Med* 2008, **25**(3):245-254.
18. Thorpe CT, Gellad WF, Good CB, Zhang S, Zhao X, Mor M, Fine MJ: **Tight glycemic control and use of hypoglycemic medications in older veterans with type 2 diabetes and comorbid dementia**. *Diabetes Care* 2015, **38**(4):588-595.
19. Boulin M, Diaby V, Tannenbaum C: **Preventing Unnecessary Costs of Drug-Induced Hypoglycemia in Older Adults with Type 2 Diabetes in the United States and Canada**. *PLoS One* 2016, **11**(9):e0162951.
20. Rodriguez-Gutierrez R, Montori VM: **Glycemic Control for Patients With Type 2 Diabetes**

- Mellitus: Our Evolving Faith in the Face of Evidence.** *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2016, **9**(5):504-512.
21. Monnier L, Lapinski H, Colette C: **Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c).** *Diabetes Care* 2003, **26**(3):881-885.
  22. Decode Study Group tEDEG: **Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria.** *Arch Intern Med* 2001, **161**(3):397-405.
  23. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, Anfossi G, Costa G, Trovati M: **Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, **91**(3):813-819.
  24. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R, Campanian Postprandial Hyperglycemia Study G: **Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus.** *Circulation* 2004, **110**(2):214-219.
  25. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M: **Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies.** *Eur Heart J* 2004, **25**(1):10-16.
  26. Association canadienne du diabète: **Guide de référence sur les Lignes directrices de pratique clinique 2013 (Mise à jour mars 2016).** [http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg\\_resource/s/CPG\\_Quick\\_Reference\\_Guide\\_WEB\\_FR.pdf](http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg_resource/s/CPG_Quick_Reference_Guide_WEB_FR.pdf); 2016.
  27. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète: **Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada.** *Can J Diabetes* 2013, **37**(suppl 5):S361-S598.
  28. Association canadienne du diabète: **Antihyperglycémiant pour le traitement du diabète de type 2.** [http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg\\_resource/s/Ch13\\_Table1\\_Antihyperglycemic\\_agents\\_type\\_2\\_2016.pdf](http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg_resource/s/Ch13_Table1_Antihyperglycemic_agents_type_2_2016.pdf); 2016.
  29. Association canadienne du diabète: **Considérations thérapeutiques en matière de traitements couramment utilisés chez les patients diabétiques présentant une atteinte rénale à divers stades.** [http://guidelines.diabetes.ca/CDACPG\\_resources/Appendices/Appendix\\_6\\_FR\\_2015.pdf](http://guidelines.diabetes.ca/CDACPG_resources/Appendices/Appendix_6_FR_2015.pdf); 2015.
  30. Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, Golm GT, Sisk CM, Engel SS, Shankar RR: **Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial.** *Drugs Aging* 2015, **32**(6):469-476.
  31. Crediblemeds.org: <https://crediblemeds.org/new-drug-list/> (accès – gratuit); [consulté le 14 octobre 2016].
  32. Schwartz SL: **Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.** *Am J Geriatr Pharmacother* 2010, **8**(5):405-418.
  33. Bonaventura A, Montecucco F, Dallegri F: **Update on strategies limiting iatrogenic hypoglycemia.** *Endocrine connections* 2015, **4**(3):R37-45.
  34. Avogaro A, Dardano A, de Kreutzenberg SV, Del Prato S: **Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors can minimize the hypoglycaemic burden and enhance safety in elderly people with diabetes.** *Diabetes, obesity & metabolism* 2015, **17**(2):107-115.
  35. Yale JF: **Anti-hyperglycémiant et fonction rénale.** <http://dryale.ca/DrYale.ca/InsuffisanceRenaleAntihyperglycemiantYale.pdf>. 2015.
  36. Amin M, Suksomboon N: **Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: an update on drug-drug interactions.** *Drug Saf* 2014, **37**(11):903-919.
  37. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R, Sherifali D, Woo V, Yale JF *et al*: **Policies,**

- Guidelines and Consensus Statements: Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes-2015 Interim Update.** *Can J Diabetes* 2015, **39**(4):250-252.
38. U.S. Food and Drug Administration (FDA): **FDA Drug Safety Communication: FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain (8-28-2015).** 2015.
39. U. S. Food and Drug Administration (FDA): **FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes.** <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm>. 2015.
40. U.S. Food and Drug Administration (FDA): **FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin.** <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm> 2016.
41. Takeda Canada Inc.: **Kazano - Product monograph including patient medication information:** [http://www.takedacanada.com/kazanopm/~media/countries/ca/files/product%20pdfs/kazanopm\\_eng\\_2016apr05.pdf](http://www.takedacanada.com/kazanopm/~media/countries/ca/files/product%20pdfs/kazanopm_eng_2016apr05.pdf); 5 avril 2016.
42. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée: **Jentaducto - Monographie de produit:** [http://www.boehringer-ingenheim.ca/content/dam/internet/opu/ca\\_FR/documents/monographie/JentaductoPMFR.pdf](http://www.boehringer-ingenheim.ca/content/dam/internet/opu/ca_FR/documents/monographie/JentaductoPMFR.pdf); 19 mai 2015.
43. Patel CG, Li L, Girgis S, Kornhauser DM, Frevert EU, Boulton DW: **Two-way pharmacokinetic interaction studies between saxagliptin and cytochrome P450 substrates or inhibitors: simvastatin, diltiazem extended-release, and ketoconazole.** *Clinical pharmacology : advances and applications* 2011, **3**:13-25.
44. Upreti VV, Boulton DW, Li L, Ching A, Su H, Lacrete FP, Patel CG: **Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of saxagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy subjects.** *Br J Clin Pharmacol* 2011, **72**(1):92-102.
45. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S *et al*: **Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.** *N Engl J Med* 2015, **373**(3):232-242.
46. Servier Canada Inc. Diamicon MR (gliclazide): **Monographie de produit. Juin 2012, Date de révision : 28 juin 2012.**
47. Holstein A, Beil W, Kovacs P: **CYP2C metabolism of oral antidiabetic drugs--impact on pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetic aspects.** *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2012, **8**(12):1549-1563.
48. Romley JA, Gong C, Jena AB, Goldman DP, Williams B, Peters A: **Association between use of warfarin with common sulfonylureas and serious hypoglycemic events: retrospective cohort analysis.** *BMJ* 2015, **351**:h6223.
49. Zhang Y, Si D, Chen X, Lin N, Guo Y, Zhou H, Zhong D: **Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of gliclazide MR in Chinese subjects.** *Br J Clin Pharmacol* 2007, **64**(1):67-74.
50. U. S. Food and Drug Administration (FDA): **Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions.** <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm110632.htm>. 2016.
51. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel: **American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults.** *J Am Geriatr Soc* 2012, **60**(4):616-631.
52. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel: **American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults.** *J Am Geriatr Soc* 2015, **63**(11):2227-2246.
53. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P: **STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2.** *Age Ageing* 2015, **44**(2):213-218.
54. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudid R, Payot I, Latour J, Schmitt T, Pepersack T, Vogt-Ferrier N, Hasso Y *et al*: **Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française.** *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 2015, **15**(90):323-336.

55. Santé Canada: **Mise à jour - Gluconorm (repaglinide) - Nouvelle contre-indication portant sur l'utilisation concomitante avec le clopidogrel. Avis de Santé Canada 31 juillet 2015.** <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/54454a-fra.php>.
56. Flockhart DA: **Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table.** <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>; Indiana University School of Medicine; 2007.
57. Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, Kiernan B, McCallum RW: **Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis.** *Dig Dis Sci* 1998, **43**(11):2398-2404.
58. Horowitz M, Edelbroek M, Fraser R, Maddox A, Wishart J: **Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. Recent insights into prevalence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment.** *Scandinavian journal of gastroenterology* 1991, **26**(7):673-684.
59. Telbec C: **Dans l'étude LEADER, Victoza® a considérablement réduit le risque de crise cardiaque et d'AVC chez les sujets diabétiques de type 2.** In.: <http://www.newswire.ca/fr/news-releases/dans-letude-leader-victoza-a-considerablement-reduit-le-risque-de-crise-cardiaque-et-davc-chez-les-sujets-diabetiques-de-type-2-582909951.html>; 2016.
60. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K, team Lt, Abouda G *et al*: **Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study.** *Lancet* 2016, **387**(10019):679-690.
61. Yale JF: **Oral antihyperglycemic agents and renal disease: new agents, new concepts.** *Journal of the American Society of Nephrology* : *JASN* 2005, **16** Suppl 1:S7-10.
62. Santé Canada: **Mise à jour - Forxiga et Invokana: Santé Canada commence l'examen de l'innocuité de médicaments antidiabétiques appelés inhibiteurs du SGLT2 et du risque d'acidocétose.** <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/53892a-fra.php>; 2015.
63. Meymeh RH, Wooltorton E: **Diabetes drug pioglitazone (Actos): risk of fracture.** *CMAJ* 2007, **177**(7):723-724.
64. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Kravitz BG, Yu D, Heise MA, Aftring RP *et al*: **Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT).** *Diabetes Care* 2008, **31**(5):845-851.
65. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ, Team RS: **Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial.** *Lancet* 2009, **373**(9681):2125-2135.
66. Singh S, Loke YK, Furberg CD: **Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis.** *JAMA* 2007, **298**(10):1189-1195.
67. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP, Jr., Vaughn DJ, Nessel L, Selby J, Strom BL: **Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study.** *Diabetes Care* 2011, **34**(4):916-922.
68. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L: **Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study.** *BMJ* 2016, **352**:i1541.
69. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL: **Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans.** *N Engl J Med* 2011, **365**(21):2002-2012.
70. Harper W, Hanna A, Woo V, and the Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee: **Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes.** *Can J Diabetes* 2008, **32**(Suppl 1):S53-S61.
71. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK, Group TS: **Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes.** *N Engl J Med* 2009, **361**(18):1736-1747.
72. Papa G, Fedele V, Chiavetta A, Lorenti I, Leotta C, Luca S, Rabuazzo AM, Piro S, Alagona C, Spadaro L *et al*: **Therapeutic options for elderly diabetic subjects: open label, randomized**

- clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs. *Acta diabetologica* 2008, **45**(1):53-59.
73. American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes M, Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E: **Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update.** *J Am Geriatr Soc* 2013, **61**(11):2020-2026.
74. Hirsch IB: **Sliding scale insulin--time to stop sliding.** *JAMA* 2009, **301**(2):213-214.
75. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, Farrokhi F, Peng L, Reyes D, Lathkar-Pradhan S *et al*: **Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study.** *Diabetes Care* 2013, **36**(11):3430-3435.
76. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: **Guide to Starting and Adjusting Insulin for Type 2 Diabetes;** 2012.
77. Gilden JL, Gupta A: **Non-ICU hospital care of diabetes mellitus in the elderly population.** *Current diabetes reports* 2015, **15**(5):26.
78. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Stone JA, Fitchett D, Grover S, Lewanczuk R, Lin P: **Vascular protection in people with diabetes.** *Can J Diabetes* 2013, **37** Suppl 1:S100-104.

**Annexe 2. Indications et statut RAMQ sur les inhibiteurs de la DPP-4 (incrétines)**

	Monothérapie	Avec MTF (double Tx)	Avec SU (double Tx)	Avec MTF + SU (triple Tx) si non cible A1c non atteinte	Avec Piog.	Avec Piog. + MTF	Avec Insuline +/- MTF
<b>Alogliptine (Nesina®)</b>	✓ Code EN167	✓ Code EN148	✓ Code EN149	✓ Code EN148	✓	✓	✓ Avec insuline, avec ou sans metformine
<b>Alogliptine + MTF (Kazano®)</b>		Après dose MTF stable depuis 3 mois : code EN150		Après dose MTF stable depuis 3 mois : code EN150	✓		✓ Avec insuline
<b>Linagliptine (Trajenta®)</b>	✓ RAMQ formulaire 8014	✓ RAMQ formulaire 8014	✓ Non couvert	✓ RAMQ formulaire 8014			Non indiqué avec insuline au Canada
<b>Linagliptine + MTF (Jentaduet®)</b>		Après dose MTF stable depuis 3 mois : code EN150		Après dose MTF stable depuis 3 mois : code EN150			Non indiqué avec insuline au Canada
<b>Sitagliptine (Januvia®)</b>	✓ Code EN167	✓ Code EN148		✓ Code EN148	✓	✓	✓ prémélangée ou insuline à action intermédiaire/longue
<b>Sitagliptine + MTF (Janumet® et XR)</b>		Après dose MTF stable depuis 3 mois : code EN150		Après dose MTF stable depuis 3 mois : code EN150	✓		✓ prémélangée ou insuline à action intermédiaire/longue
<b>Saxagliptine (Onglyza®)</b>		✓ Code EN148	✓ Code EN149	✓ Code EN148			✓ prémélangée ou insuline à action intermédiaire/longue
<b>Saxagliptine + MTF (Komboglyze®)</b>		Après dose MTF stable depuis 3 mois : code EN150		Après dose MTF stable depuis 3 mois : code EN150			✓ prémélangée ou insuline à action intermédiaire/longue

✓ = indications officielles de Santé Canada; Tx: traitement; Piog.: pioglitazone; SU: sulfonylurée (gliclazide ou glimépéride)  
MTF : metformine