

GUIDES ET NORMES

Mise à jour du protocole médical national et d'un modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement de la médication antidiabétique et des analyses de laboratoire dans le diabète de type 2

Rapport en soutien au protocole médical national et au modèle
d'ordonnance individuelle d'ajustement

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



Mise à jour du protocole médical national et d'un modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement de la médication antidiabétique et des analyses de laboratoire dans le diabète de type 2

Rapport en soutien au protocole médical national et au modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement

Rédigé par
Valérie Garceau
Catherine Awad

Coordination scientifique
Mélanie Tardif

Sous la direction de
Sylvie Bouchard



Le protocole médical national, le modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement ainsi que le présent rapport ont été présentés au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament, des protocoles médicaux nationaux et des ordonnances associées de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 30 septembre 2019.

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

Membres de l'équipe projet

Auteurs principales

Valérie Garceau, Ph. D.
Catherine Awad, B. Pharm., M. Sc.

Collaborateurs internes

Éric Aubin, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Directrice

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

Repérage d'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.
Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Ginette Petit

Équipe de l'édition

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Gilles Bordage, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019

Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-85403-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

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). Mise à jour du protocole médical national et d'un modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement de la médication antidiabétique et des analyses de laboratoire dans le diabète de type 2. Rapport rédigé par Valérie Garceau et Catherine Awad. Québec, Qc : INESSS; 2019. 100 p.

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

Comité consultatif

Pour ce rapport, les membres du comité consultatif sont :

M. Fabien Ferguson, infirmier, conseiller en soins infirmiers, Direction des soins infirmiers, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^{re} Marie-Andrée Corbeil, endocrinologue, CIUSSS de la Montérégie-Centre

D^r Éric Deland, FRCPC, interniste, Clinique Médicale Plateau Marquette, Sherbrooke

D^r Claude Patry, omnipraticien, Clinique médicale Loretteville

M^{me} Valérie Paquet, pharmacienne communautaire, GMF-U Jacques-Cartier, Sherbrooke

M. Simon Dumont Laviolette, pharmacien communautaire, DESS Gestion, pharmacie Farmer, Dupuis et Bergeron, Joliette

M^{me} Pascale de Montigny, pharmacienne d'établissement, CHU de Québec – Université Laval (CHUL)

M^{me} Isabelle Levasseur, infirmière praticienne spécialisée, CISSS de Laval

Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^r Claude Garceau, interniste, IUCPQ

M^{me} Lyne Gauthier, pharmacienne, CHUM

M^{me} Mélanie Fiset, infirmière, CISSS de la Montérégie-Est

Comité d'excellence clinique UOM-PMNO

D^r Pierre Ernst (président), FRCPC, pneumologue, Université McGill

M. Georges-Émile Bourgault, pharmacien, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^{re} Maryse Cayouette, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, CISSS de Lanaudière, Direction de santé publique

M. Benoît Cossette, pharmacien, CIUSSS de l'Estrie – CHUS

M^{me} Sylvie Desgagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^{re} Lucie Deshaies, FCMFC, médecin de famille, Centre de santé et de services sociaux de la Vieille-Capitale

D^r Mathieu Forster, FCMFC, médecin de famille, CISSS de la Côte-Nord

M. Jean-Simon Fortin, consultant en éthique, doctorant (bioéthique), Université de Montréal

M^{me} Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

D^{re} Catherine Hamel, médecin omnipraticienne, CLSC Châteauguay

M^{me} Nancy Lavoie, IPSPL, CIUSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Clinique médicale Désy

M. Simon Lessard, Pharm. D., MBA, CRE, CTE, pharmacien propriétaire, pharmacie Simon Lessard

D^r Howard Margolese, FRCPC, psychiatre, Université McGill, CUSM, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal

M^{me} Marie-Josée Gibeault, membre citoyenne

M. Jean-François Proteau, membre citoyen

Autres contributions

L'Institut tient aussi à remercier la personne suivante qui a contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M^{me} Martine Tremblay, B. Pharm., M. Sc., INESSS

Déclaration d'intérêts

M^{me} Valérie Paquet : conférencière pour des formations sur le diabète s'adressant aux pharmaciens pour la compagnie Pro-continuum, et financées en partie par des compagnies pharmaceutiques, dont Boehringer Ingelheim et Janissen.

D^{re} Marie-Andrée Corbeil : conférencière pour des formations médicales continues s'adressant aux médecins, infirmières et pharmaciens, et soutenues financièrement par Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi, Merck, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Abbott, Amgen et Medtronic; participation aux comités consultatifs de Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi, AstraZeneca, et Amgen.

D^r Claude Patry : conférencier pour les compagnies Pfizer, Janissen et Novartis; essais cliniques pour Roche, Pfizer, Novartis et Lundbeck.

D^r Claude Garceau : conférencier et membre des comités nationaux de toutes les compagnies impliquées dans le diabète; projets de recherche de groupes sur le diabète financés par des compagnies; vidéos et podcasts sur le diabète dans le cadre du comité régional d'enseignement en diabète CIUSSS-IUCPQ.

M^{me} Lyne Gauthier : consultante occasionnelle pour Eli Lilly, Sanofi, Merck; réviseure pour Eli Lilly (programmes accrédités); conférencière pour AstraZeneca, Merck et Novo Nordisk; collaboratrice au développement de programmes éducatifs pour Eli Lilly et Merck.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs de ce document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	III
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	V
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	3
1.1. Questions d'évaluation	3
1.2. Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques et des recommandations cliniques publiées	5
1.3. Recherche et méthodes de synthèse de l'information contextuelle et de savoirs expérientiels	8
1.4. Méthode délibérative et processus de formulation des recommandations	10
1.5. Outils complémentaires	11
1.6. Validation par les pairs	11
1.7. Mise à jour du protocole médical national	11
2. DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS	12
3. RÉSULTATS	14
3.1. Protocole médical national	14
3.2. Ordonnance individuelle d'ajustement	84
DISCUSSION	94
CONCLUSION	97
RÉFÉRENCES	98

LISTE DES TABLEAUX

CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION DES DOCUMENTS	7
---	---

RÉSUMÉ

Introduction

L'ampleur de la prévalence du diabète, sa nature évolutive ainsi que les nombreuses complications graves qui y sont liées contribuent à complexifier le suivi de cette maladie. De plus, plusieurs nouvelles molécules antidiabétiques sont arrivées sur le marché dans les dernières années, confrontant les cliniciens à plusieurs options thérapeutiques, chacune avec ses particularités. Compte tenu des enjeux entourant cette condition chronique, la collaboration interprofessionnelle s'avère un atout pour favoriser une prise en charge optimale de la personne atteinte.

En 2016, l'INESSS a publié un protocole médical national (PMN) sur l'ajustement des antihyperglycémifiants dans le diabète de type 2 assorti d'une ordonnance. Étant donné que la période de validité de ces documents vient à échéance en octobre 2019, et considérant un souci d'arrimage avec les travaux menés par l'Institut depuis leur publication, la Direction nationale des soins et services infirmiers (DNSSI) du MSSS a demandé à l'INESSS, à la suite d'un exercice de priorisation, de les mettre à jour.

Méthodologie

Une revue systématique de guides de pratique clinique (GPC), consensus d'experts, conférences consensuelles, lignes directrices et autres documents présentant des recommandations cliniques a été menée conformément aux normes de l'INESSS pour actualiser la littérature depuis la réalisation des travaux antérieurs. La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés entre avril 2016 et avril 2019. Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée jusqu'en septembre 2019 en consultant les sites Web des agences réglementaires nord-américaines, des agences d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou ordres professionnels en lien avec la thématique des travaux. Des ouvrages de référence cliniques ont aussi été consultés. Enfin, une attention a été portée aux bibliographies des publications retenues afin de répertorier d'autres documents pertinents.

Résultats

La recherche d'information a permis de répertorier 1 050 documents parmi lesquels ont été retenus 11 guides de pratique clinique (GPC) comportant des recommandations visant le traitement pharmacologique du diabète de type 2 chez l'adulte et dont la qualité méthodologique a été jugée adéquate, en fonction principalement de leur rigueur d'élaboration. Ces GPC proviennent du Canada [Diabetes Canada CPGEC, 2018], des États-Unis [ADA, 2019; Qaseem *et al.*, 2018; Qaseem *et al.*, 2017; VA/DoD EBPWG, 2017], de l'Europe [Cosentino *et al.*, 2019; Davies *et al.*, 2018], de la Suisse [Arditi *et al.*, 2018] et du Royaume-Uni [Hambling *et al.*, 2019; SIGN, 2017]. Il est à noter que le onzième GPC provient de l'Organisation mondiale de la santé et s'adresse aux pays ou milieux avec des ressources limitées.

Conformément aux enjeux soulevés par les membres du comité consultatif ou par les utilisateurs de la version 2016 du PMN, les GPC retenus intègrent les principes d'ajustement et d'analyse des risques et bénéfices associés aux traitements pharmacologiques recherchés dans un contexte de vieillissement de la population. Outre l'aspect de l'ajustement à la baisse, on note parmi les autres principaux changements apportés au PMN l'inclusion de la description de toutes les classes de médicaments antidiabétiques disponibles ainsi que l'ajout de directives permettant d'orienter la recherche et l'analyse des facteurs pouvant influencer le contrôle glycémique.

Conclusion

La réalisation de la mise à jour du PMN sur l'ajustement de la médication antidiabétique assortie du modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement est fondée sur des informations cliniques et des recommandations de pratique clinique tirées de la littérature, lesquelles ont été bonifiées par le savoir expérientiel de différents experts et cliniciens ainsi que par des savoirs contextuels. Au terme d'une analyse impliquant la triangulation des données provenant de ces différentes sources, la mise à jour a permis de déterminer la pertinence de maintenir, de retirer ou de modifier les informations de la version précédente ou d'en ajouter de nouvelles, lorsque cela s'est avéré nécessaire. Les changements effectués dans le cadre du processus de mise à jour favoriseront une amélioration du suivi conjoint et, ultimement, de l'expérience de soins de la personne prenant un ou des antidiabétiques.

SUMMARY

Introduction

The high prevalence of diabetes, its progressive nature and the numerous related complications make the follow-up care complex for this disease. In addition, several new antidiabetic drugs have come onto the market in recent years, offering clinicians many treatment options, each with its own attributes. Given the issues surrounding this chronic condition, multidisciplinary collaboration is an asset for promoting optimal management of affected individuals.

In 2016, the INESSS published a national medical protocol (NMP) on adjusting antihyperglycemic agents in type 2 diabetes, together with a national prescription. Given that the validity period for the protocol and prescription expires in October 2019, and in the interest of alignment with the work carried out by the INESSS since their publication, the MSSS' Direction nationale des soins et services infirmiers (DNSSI) has asked the INESSS, following a prioritization exercise, to update them.

Methodology

A systematic review of clinical practice guidelines (CPGs), expert consensus statements, consensus conference reports, guidance documents and other types of publications containing clinical recommendations was conducted in accordance with the INESSS's standards to update the literature since the previous work was completed. The literature search was limited to items published between April 2016 and April 2019. A manual literature search was also carried out up to September 2019 by consulting the websites of North American regulatory agencies and health technology assessment agencies, as well as those of government agencies and professional societies and associations dealing with the topic of this project. Clinical reference works were consulted as well. Lastly, the bibliographies of the selected publications were examined for other relevant documents.

Results

The information search identified 1,050 documents, from which 11 CPGs containing recommendations on the pharmacological treatment of type 2 diabetes in adults were selected due to their good methodological quality, based mainly on the rigour with which they were developed. These CPGs are from Canada [Diabetes Canada CPGE, 2018], the United States [ADA, 2019; Qaseem *et al.*, 2018; Qaseem *et al.*, 2017; VA/DoD EBPWG, 2017], Europe [Cosentino *et al.*, 2019; Davies *et al.*, 2018], Switzerland [Arditi *et al.*, 2018] and the United Kingdom [Hambling *et al.*, 2019; SIGN, 2017]. It should be noted that the eleventh CPG is from the World Health Organization and is intended for countries or settings with limited resources.

In accordance with the issues raised by the advisory committee members or by users of the 2016 version of the NMP, the selected CPGs incorporate the principles for medication adjustment and analysis of the risks and benefits associated with the

pharmacological treatments in the context of an aging population. In addition to the matter of medication reduction, the other key changes to the NMP include a description of all the classes of available antidiabetic drugs and the addition of guidance to help steer the search and analysis of factors that can influence glycemic control.

Conclusion

This update of the NMP on the adjustment of antidiabetic medication and the individual adjustment prescription template is based on clinical data and clinical practice recommendations from the literature, which have been enhanced with experiential knowledge from different experts and clinicians, and with contextual knowledge. Upon completion of an analysis involving the triangulation of data from these different sources, the update process allowed to evaluate the relevance of maintaining, removing or modifying the information from the previous version or adding new information, where necessary. The changes made as part of the update process will improve the joint follow-up of patients using antidiabetic therapy and, ultimately, their care experience.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AC	Avant les repas
ad	Jusqu'à
ADA	American Diabetes Association
AGREE II	<i>Appraisal of guidelines for research and evaluation II</i>
ALT	Alanine aminotransférase
ARA	Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine
AVC	Accident vasculaire cérébral
BID	Deux fois par jour
CEC	Comité d'excellence clinique
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CLSC	Centres locaux de services communautaires
CICr	Clairance de la créatinine
C-LDL	Cholestérol à lipoprotéines de faible densité
CMQ	Collège des médecins du Québec
CSSS	Centre de santé et de services sociaux
DIE	Une fois par jour
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé
DNSSI	Direction nationale des soins et services infirmiers
EASD	European Association for the Study of Diabetes
ESC	European Society of Cardiology
EBM Reviews	<i>Evidence-based Medicine Reviews</i>
eCPS	<i>Electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties</i>
FDA	Food and Drug Administration
FSC	Formule sanguine complète
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GLP-1	Agonistes des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon
GMF	Groupe de médecine de famille
GPC	Guides de pratique clinique
GUO	Guide d'usage optimal
HbA1c	Hémoglobine glyquée
HS	Au coucher
IC	Insuffisance cardiaque
iDPP-4	Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4

IECA	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IM	Infarctus du myocarde
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPS	Infirmière praticienne spécialisée
IPSPL	Infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne
IRCM	Institut de recherches cliniques de Montréal
iSGLT2	Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2
IV	Intraveineux
IVRS	Infection des voies respiratoires supérieures
L	Litre
LADA	<i>Latent autoimmune diabetes in adults</i>
LSN	Limite supérieure normale
mcg	Microgramme
MCVAS	Maladie cardiovasculaire athérosclérotique
min	Minute
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
N/AP	Non applicable
OIA	Ordonnance individuelle d'ajustement
OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
PC	Après les repas
PMN	Protocole médical national
PMNO	Protocoles médicaux nationaux et ordonnances associées
PO	Par la bouche
QID	Quatre fois par jour
RAC	Rapport albumine/créatinine urinaire
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RIN	Rapport international normalisé
SC	Sous-cutané
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TID	Trois fois par jour
TZD	Thiazolidinediones
U	Unité
UMF	Unité de médecine familiale
UOM	Usage optimal du médicament
VA/DoD	Department of Veterans Affairs/Department of Defense

VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
WHO	World Health Organization (Organisation mondiale de la Santé)

INTRODUCTION

PROBLÉMATIQUE

Le diabète constitue un problème majeur de santé publique partout à travers le monde. En 2017, plus de 7 % des Canadiens âgés de 12 ans ou plus, soit environ 2,3 millions de personnes, ont rapporté avoir reçu un diagnostic de diabète [Statistique Canada, 2018]. Le diabète de type 2 représente 90 % des cas, et son taux d'incidence croît de façon fulgurante avec 60 000 nouveaux cas répertoriés chaque année. Cela s'accompagne d'une augmentation de l'usage des traitements pharmacologiques et des services médicaux, contribuant à rendre de plus en plus lourd le fardeau financier pour le système de santé.

En réponse à l'ampleur de la problématique, la recherche biomédicale et l'industrie pharmaceutique ont rapidement développé, et continuent de le faire, diverses classes de médicaments antidiabétiques. De nombreuses approches pharmacologiques s'offrent donc maintenant aux professionnels de la santé ainsi qu'à leurs patients, approches qui peuvent ou doivent être combinées et ajustées en fonction de plusieurs facteurs. Devant tant de possibilités thérapeutiques et un tel nombre de patients à traiter, il importe d'optimiser la prestation de soins par un déploiement collaboratif des compétences des différents intervenants du réseau de la santé.

Pour faciliter ce déploiement, la loi 90 est venue modifier le Code des professions et ainsi instaurer un nouveau partage des champs d'exercice professionnels et des activités réservées dans le domaine de la santé. Certaines de ces activités sont toutefois conditionnelles à l'obtention d'une ordonnance, soit collective ou individuelle. Une telle ordonnance, de même que le protocole médical national permettant de l'utiliser, ont été publiés par l'INESSS en 2016 concernant l'ajustement des antihyperglycémifiants et de l'insuline. Bien qu'ils contribuent depuis à favoriser l'interdisciplinarité et la qualité des soins pour le suivi du diabète de type 2, quelques lacunes ont été soulevées par les milieux utilisateurs, comme l'omission des modalités d'ajustement à la baisse du traitement et de la description de certaines classes d'antidiabétiques.

CONTEXTE DE L'AMORCE DES TRAVAUX

Depuis 2014, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'INESSS le mandat d'héberger et de mettre à jour les protocoles médicaux nationaux et les modèles d'ordonnances en vigueur, ainsi que d'en réaliser de nouveaux découlant d'un exercice de priorisation par le comité directeur de la Direction nationale des soins et services infirmiers (DNSSI) du MSSS. Pour harmoniser et baliser les ordonnances appliquées par des professionnels de la santé autorisés, le Collège des médecins du Québec (CMQ) publiait [*Les ordonnances collectives – Guide d'exercice*](#) en 2017 à la suite de la modification du Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin. Ce règlement prévoit notamment l'obligation de se référer intégralement aux protocoles médicaux publiés par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lorsque l'ordonnance réalisée au sein d'un établissement porte sur une condition clinique visée par un tel protocole.

Considérant que :

- la date de péremption des versions actuellement en vigueur du protocole médical national (PMN) sur l'ajustement des antihyperglycémifiants ou de l'insuline et des analyses de laboratoire pour le suivi du diabète de type 2, ainsi que du modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement (OIA) associé, est octobre 2019;
- depuis 2016, de nouveaux médicaments antidiabétiques ont été homologués par Santé Canada et inscrits aux listes de médicaments;
- le conseil d'administration du CMQ a décidé, en 2019, d'autoriser les infirmières praticiennes spécialisées (IPS) à diagnostiquer certaines maladies chroniques, dont le diabète, et à en assurer le suivi;

la Direction nationale des soins et services infirmiers du MSSS, à la suite d'un exercice de priorisation, a demandé à l'INESSS de mettre à jour les documents précités.

OBJECTIFS

Ces travaux avaient comme objectifs :

- d'apprécier les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité des versions en vigueur;
- d'actualiser les informations et directives pour qu'elles reflètent les plus récentes recommandations émises par des sociétés savantes et agences d'évaluation basées sur des données probantes;
- d'ajouter les nouveaux médicaments homologués par Santé Canada et inscrits aux listes de médicaments;
- de revoir le format et la configuration des différentes sections du PMN et de l'OIA en fonction des gabarits maintenant en usage à l'INESSS depuis 2019;
- d'arrimer le PMN et l'OIA à l'information contenue dans le *Guide d'usage optimal (GUO) sur l'autosurveillance glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 non traités par l'insuline*, et aux mesures de remboursement selon le traitement antidiabétique en usage de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ).

LIVRABLES

- Protocole médical national (PMN)
- Modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement (OIA)
- Rapport en soutien à la mise à jour

ASPECTS EXCLUS

- Aspects liés à l'implantation et au déploiement du PMN et du modèle d'OIA
- Aspects économiques, organisationnels, sociaux et éthiques
- Modalités d'ajustement de la médication antidiabétique chez les patients âgés de moins de 18 ans, chez les patients atteints de diabète de type 1, pendant la grossesse et l'allaitement chez les patientes atteintes de diabète de type 2 ou pour le diabète gestationnel

1. MÉTHODOLOGIE

La méthodologie proposée pour réaliser le protocole médical respecte les normes de qualité de l'INESSS. Les questions d'évaluation ont été déterminées en fonction des aspects à documenter dans le protocole médical national (PMN) et dans l'ordonnance individuelle d'ajustement (OIA). Une recherche documentaire et une mise à jour de la littérature scientifique parue depuis la réalisation par l'INESSS, en 2016, du protocole actuellement en vigueur ont été réalisées pour chacune des questions d'évaluation. L'analyse des informations s'est effectuée dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant notamment sur des éléments de contexte législatif, réglementaire et organisationnel propres au Québec, puis sur le savoir expérientiel des différentes parties prenantes consultées

1.1. Questions d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été formulées, de manière générale, en tenant compte des éléments du modèle PIPOH (population à qui s'adresse l'intervention, interventions d'intérêt, professionnels à qui s'adressent les travaux, paramètres d'intérêt (*outcome*), et milieu ou contexte clinique de l'intervention où elles s'appliquent (*health care setting*)).

Protocole médical national

Les recommandations de bonnes pratiques cliniques relatives aux modalités d'ajustement des antidiabétiques ou de l'insuline et aux analyses de laboratoire pour le suivi du diabète de type 2 ont-elles évolué depuis 2016? Plus particulièrement, la recherche vise à vérifier si de nouvelles recommandations ou informations ont été publiées depuis 2016 et si celles-ci pourraient influencer le contenu actuel du PMN concernant les éléments suivants :

1. Les critères pour définir la situation clinique qui fait l'objet du protocole (type de diabète, population visée, diagnostic);
2. Les modalités de bonne pratique clinique concernant l'introduction de la médication visant la normalisation de la glycémie, en particulier les traitements pharmacologiques recommandés en première intention et leur contexte d'utilisation;
3. Les modalités de bonne pratique clinique concernant le suivi des personnes ayant amorcé un traitement pharmacologique visant le contrôle de la glycémie, incluant l'appréciation de leur condition de santé :
 - a. Informations sur les habitudes de vie et leur optimisation;
 - b. Changements à rechercher lors du suivi, qui pourraient moduler l'ajustement à la baisse;
 - c. Symptômes et signes d'alarme à rechercher et à documenter lors du suivi de l'ajustement;

- d. Analyses de laboratoire devant être demandées pour le suivi de l'efficacité et l'innocuité du traitement, ainsi que la fréquence à laquelle ces analyses doivent être demandées;
 - e. Intentions ou cibles thérapeutiques poursuivies;
 - f. Facteurs pouvant faire varier les valeurs de glycémie ou d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et qui doivent être exclus avant un ajustement (p. ex. les informations sur les médicaments consommés pouvant entraîner une diminution ou une augmentation de la glycémie, ou masquer les symptômes d'hypoglycémie);
 - g. Méthodes et fréquence de la surveillance glycémique recommandées (capillaire, par capteur, ou par prise sang);
4. Les modalités de bonne pratique clinique concernant l'ajustement du traitement pharmacologique :
 - a. Délai pour atteindre les cibles thérapeutiques;
 - b. Principes d'ajustement de la médication;
 - c. Ajout d'une ou de plusieurs médications en combinaison avec le traitement initial et leurs ajustements (molécules à privilégier et doses);
 - d. Substitution de médications;
 5. Les informations à propos des médicaments qu'il est nécessaire de connaître pour l'ajustement du traitement :
 - a. Les différentes classes d'antidiabétiques;
 - b. Les posologies initiales et maximales;
 - c. Le moment d'administration;
 - d. Les intervalles d'ajustement à la hausse;
 - e. Les contre-indications;
 - f. Les précautions particulières;
 - g. Les interactions médicamenteuses à connaître pour l'ajustement, l'ajout ou la substitution (sans définir les actions à poser qui sont du ressort du pharmacien);
 - h. Les effets indésirables;
 - i. La conduite à suivre en cas d'intolérance ou de développement d'une contre-indication (ex. : insuffisance rénale);
 6. Les informations devant être communiquées aux patients;
 7. Les actions à prendre pour assurer le suivi;
 8. Les situations requérant une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire.

Ordonnance individuelle d'ajustement

9. La situation clinique ou clientèle visée par l'ordonnance de 2016 est-elle encore juste?
10. Les situations ou populations qui constituaient des contre-indications à l'application de l'ordonnance de 2016 et pour lesquelles les prescripteurs devraient assurer l'ajustement requièrent-elles des modifications?
11. Les types de cibles thérapeutiques à considérer par le professionnel habilité lors de l'ajustement nécessitent-ils des changements?
12. Dans le cadre de l'OIA, est-ce qu'un prescripteur autorisé pourrait déterminer des options alternatives pour l'ajout ou la substitution d'un médicament dans des indications bien précises et détaillées sur l'OIA (p. ex. si la cible est non atteinte, s'il y a des effets indésirables intolérables ou si une contre-indication apparaît en cours de traitement)? Le cas échéant, quels sont les enjeux à considérer?
13. Les limites ou situations pour lesquelles une consultation avec un prescripteur autorisé est obligatoire dans la version 2016 sont-elles encore justes et, le cas échéant, quelles sont celles requérant :
 - a. de faire appel au prescripteur autorisé ayant rédigé l'OIA?
 - b. de diriger la personne vers un milieu hospitalier pour obtenir une consultation d'urgence?

1.2. Recherche et méthode de synthèse des données scientifiques et des recommandations cliniques publiées

1.2.1. Stratégie de recherche d'information scientifique

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit PubMed, Embase et *Evidence-based Medicine Reviews* (EBM Reviews). La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés entre avril 2016 (dernière mise à jour) et avril 2019. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Une recherche spécifique a également été effectuée afin de répertorier les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques consultés en utilisant le moteur de recherche Google. Les sociétés savantes et les agences d'évaluation des technologies de la santé de pays dont le réseau de la santé et les pratiques cliniques ont des similitudes avec ceux du Québec (ex. : États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, France, Suisse, Belgique, Allemagne, Angleterre, Écosse) ont été consultées.

Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en consultant les sites Web des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou d'ordres professionnels en lien avec la thématique des travaux.

Des documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada, ont également été consultés. Les monographies officielles des médicaments antidiabétiques homologués par Santé Canada ont été consultées par le biais de la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada [2019] ou, à défaut, par l'*electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties* (e-CPS) [APhC, 2019].

Les documents publiés par les différentes directions de l'INESSS, dont les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription et les avis d'évaluation des examens et analyses de laboratoire en lien avec le thème des travaux, ont été consultés. Les listes de médicaments publiées par la RAMQ à l'intention des établissements et du régime public d'assurance médicaments (RPAM) ont également été examinées durant les travaux.

D'autres documents pertinents ont été répertoriés à partir des bibliographies des publications retenues ou rapportés par les divers experts consultés tout au long des processus d'élaboration du PMN et de révision par les pairs (voir les sections 1.3.1.1 et 1.6).

Les détails de la stratégie de recherche sont présentés à l'annexe A des annexes complémentaires à ce rapport.

1.2.2. Sélection des documents

La sélection a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à partir des critères d'inclusion et d'exclusion présentés dans le tableau 1 ci-dessous. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'un troisième professionnel scientifique. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion ont été inscrites dans un fichier avec la qualification des références. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des documents est présenté à l'annexe B des annexes complémentaires à ce rapport.

Critères d'inclusion et d'exclusion des documents

Critères d'inclusion	
POPULATION	Patients âgés de 18 ans ou plus, atteints de diabète de type 2
INTERVENTION	Antidiabétiques oraux • Biguanide (metformine) • Sécrétagogues-sulfonylurées (gliclazide, glimépiride, glyburide) • Sécrétagogues-méglitinides (répaglinide) • Inhibiteurs de la DPP-4 (alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine) • Inhibiteurs de l'alphaglucosidase (acarbose) • Agonistes du GLP-1 (exénatide, lixisénatide, dulaglutide, liraglutide, sémaglutide) • Inhibiteurs du SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozine) • Thiazolidinediones (pioglitazone, rosiglitazone) Insuline • Basale (isophane (NPH), détémir, glargine, degludec,) • Prandiale (zinc cristalline, aspart, glulisine, lispro, aspart rapide) • Prémélangée (régulière/NPH, aspart biphasique, lispro/lispro protamine) • Action rapide et prolongée : zinc cristalline 500 unités/ml
PROFESSIONNELS VISÉS / TYPE DE PUBLICATION	Guides de bonne pratique clinique, consensus d'experts, lignes directrices ou revues systématiques contenant des recommandations cliniques s'adressant aux professionnels de la santé
PARAMÈTRES D'INTÉRÊT (Outcomes)	• Facteurs de risque / antécédents médicaux pertinents • Habitudes de vie • Critères diagnostiques • Cibles thérapeutiques à atteindre • Plans de traitements pharmacologiques recommandés • Modalités d'ajustement (posologie, intervalle, substitution) • Examens et analyses de laboratoire, et leur fréquence • Effets indésirables • Contre-indications médicamenteuses et précautions • Interactions médicamenteuses • Éléments de suivi, facteurs de variation glycémique • Symptômes et signes d'alarme • Situations particulières exigeant une investigation supplémentaire et/ou un suivi avec le médecin et/ou une prise en charge par un médecin spécialiste • Consignes ou messages aux patients
MILIEU DE SOINS (Health care setting)	Ambulatoire Établissement de santé
ANNÉE DE PUBLICATION	2016 à 2019
Critères d'exclusion	
POPULATION	• Femme atteinte de diabète de type 2 enceinte ou qui allaite • Diabète de type 1 • Diabète de grossesse
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Document dont la qualité méthodologique est jugée inadéquate à l'aide de la grille d'évaluation AGREE II
CONTEXTE D'INTERVENTION	Guide dont les recommandations sont ciblées pour des pays dont le réseau de la santé et les pratiques cliniques sont très différents de ceux du Québec

1.2.3. Évaluation de la qualité méthodologique des documents

L'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. L'outil d'évaluation de la qualité méthodologique AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II*) a été utilisé pour évaluer la qualité méthodologique des documents comportant des recommandations [Brouwers *et al.*, 2012].

La qualité méthodologique des guides de pratique clinique (GPC), des lignes directrices ou de tout autre document présentant des recommandations cliniques n'a été évaluée que si les auteurs ont élaboré *de novo* des recommandations ou adapté celles d'autres organisations. Par conséquent, aucune évaluation de la qualité méthodologique n'a été effectuée si des auteurs ont adopté, sans modifications, des recommandations cliniques d'autres organisations. Si, pour les besoins des présents travaux, seules des informations cliniques (ex. : symptômes, signes, diagnostic différentiel) de certains documents présentant des recommandations cliniques se sont avérées utiles, la qualité méthodologique de ces documents n'a pas été évaluée. Les résultats des évaluations de la qualité méthodologique sont présentés à l'annexe E des annexes complémentaires à ce rapport.

1.2.4. Extraction

L'extraction des informations cliniques et recommandations a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Les données ont été validées par un deuxième professionnel scientifique. L'information extraite des documents retenus est présentée à l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport.

1.2.5. Analyse et synthèse

Les informations concernant les modalités de pratique ont été résumées sous la forme d'une synthèse descriptive par thématique. Les recommandations extraites des documents retenus, appuyées par le niveau de preuve scientifique et l'argumentaire, ont été reproduites dans des tableaux afin de pouvoir les comparer et repérer les similarités et les différences.

1.3. Recherche et méthodes de synthèse de l'information contextuelle et de savoirs expérientiels

1.3.1. Repérage de l'information

L'information contextuelle a été recueillie par le biais de :

- lois et règlements :
 - o Loi modifiant la Loi sur la pharmacie (loi 41);
 - o Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin;

- o Règlement sur certaines activités professionnelles qui peuvent être exercées par une infirmière et un infirmier;
- le guide d'exercice sur les ordonnances individuelles faites par un médecin [CMQ, 2016];
- le guide d'exercice sur les activités réservées aux pharmaciens [CMQ et OPQ, 2013].

Les savoirs expérientiels ont été obtenus principalement par la consultation de parties prenantes participant à des comités mis en place par l'INESSS et le MSSS.

1.3.1.1. Comité consultatif

Un comité consultatif a été mis sur pied afin d'accompagner l'INESSS dans ce projet. Le comité était formé de membres indépendants reconnus pour leur expertise dans le domaine du diabète de type 2. Les membres ont été sélectionnés avec un objectif de diversité professionnelle et géographique, de crédibilité scientifique, et de connaissances et expériences cliniques. Ce comité avait pour mandat d'accompagner l'INESSS afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant des informations, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. La composition de ce comité est présentée dans les pages liminaires du présent rapport.

Dans un souci de continuité, certains membres ayant participé à la version 2016 du protocole médical et de l'ordonnance sur l'ajustement des antihyperglycémiants ou de l'insuline, puis d'autres ayant contribué à la réalisation concomitante d'autres PMN ont aussi été sollicités.

1.3.1.2. Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament, des protocoles médicaux nationaux et des ordonnances associées

Le Comité d'excellence clinique (CEC) en usage optimal du médicament, des protocoles médicaux nationaux et des ordonnances (UOM-PMNO) a également contribué aux travaux en émettant des commentaires et en soulevant des enjeux cliniques et organisationnels. Ce comité a pour mandat d'assurer la rigueur scientifique, la justesse des recommandations ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des productions de l'INESSS. La composition de ce comité est présentée dans les pages liminaires du présent rapport.

1.3.2. Respect de la confidentialité et du code d'éthique

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont également été tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et les collaborateurs qui ont participé aux travaux ont pris connaissance du code d'éthique et se sont engagés à le respecter.

1.3.3. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toute personne appelée à collaborer à ce dossier a déclaré les intérêts personnels qui la placent dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elle a également déclaré les différentes activités professionnelles ou les rôles qui la placent dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les déclarations soumises par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par la Direction du médicament. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer, selon les situations déclarées. Aucune modalité particulière n'a dû être appliquée pour ce dossier. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles est divulgué publiquement dans les pages liminaires du rapport par souci de transparence.

1.3.4. Analyse et synthèse de l'information tirée des consultations

La contribution des parties prenantes a été documentée en utilisant des fiches d'interaction ainsi que des comptes rendus de réunion consignés dans un espace de travail commun. Les fiches contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet de chaque rencontre, la synthèse des points saillants de la rencontre et les précisions sur le suivi qui a été effectué. Les consultations de groupes ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les méthodes de consultation et de délibérations privilégiées et le processus décisionnel ayant mené aux conclusions ont aussi été documentés.

1.4. Méthode délibérative et processus de formulation des recommandations

Le choix du contenu et l'élaboration du PMN et du modèle d'OIA ont été effectués avec le comité consultatif. Ainsi, pour chaque question d'évaluation, un tableau mettant en parallèle 1) l'information clinique ou les recommandations de bonnes pratiques cliniques, 2) l'information contextuelle et 3) les constats préliminaires formulés par l'équipe projet à la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve a été présenté au comité consultatif.

Les membres du comité ont par la suite échangé dans un processus délibératif informel sur l'ensemble de la preuve en vue d'élaborer ces documents. Dans un deuxième temps, les membres du comité se sont prononcés sur les documents finaux, soit en délibéré ou par courriel, selon le degré de divergence des opinions initiales. Le contenu a été retenu lorsqu'il obtenait l'approbation d'au moins 80 % des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée d'une directive ou sur la pertinence d'inclure une information ou une recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée.

Le contenu a été élaboré en prenant en considération l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs et les préférences des professionnels et des usagers ainsi que l'applicabilité de l'intervention dans le contexte de la pratique au Québec.

Le processus d'élaboration des documents a également requis que soient examinées, avec le comité consultatif, la portée de leur application sur la population cible et les

répercussions possibles sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

À la suite des rencontres, le PMN, le modèle d'OIA et le rapport en soutien à la mise à jour ont été envoyés par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires. Les documents ont ensuite été présentés aux lecteurs externes puis aux membres du CEC-UOM-PMNO.

1.5. Outils complémentaires

Une vérification de l'applicabilité du plus récent modèle de formulaire de liaison proposé pour les ordonnances individuelles d'ajustement de l'INESSS a été effectuée. Il a été convenu que ce modèle répond, de façon généralement satisfaisante, aux besoins rencontrés dans le contexte d'ajustement de la médication antidiabétique.

1.6. Validation par les pairs

Le PMN, le modèle d'OIA et le rapport en soutien à la mise à jour ont été envoyés à trois lecteurs externes pour qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale de ces documents. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur implication dans le domaine concerné et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec. Le nom et l'affiliation des lecteurs externes sont présentés dans les pages liminaires du présent rapport. Les commentaires des lecteurs externes sont présentés à l'annexe G des annexes complémentaires à ce rapport. Ils ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final s'il y avait lieu.

1.7. Mise à jour du protocole médical national

Une évaluation de la pertinence de mettre à jour le protocole médical national sera effectuée minimalement tous les quatre ans afin de permettre une révision du protocole avant cinq ans.

2. DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS

La recherche de l'information a permis de répertorier 1 050 documents parmi lesquels ont été retenus 11 guides de pratique clinique (GPC) comportant des recommandations visant le traitement pharmacologique du diabète de type 2 chez l'adulte, incluant les personnes âgées. La stratégie de repérage est présentée à l'annexe A des annexes complémentaires à ce rapport.

Les onze documents retenus sont les suivants :

- Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada [Diabetes Canada CPGEC, 2018].
- American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes—2019 [ADA, 2019].
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes (SIGN 154) [SIGN, 2017].
- VA/DoD clinical practice guideline for the management of type 2 diabetes mellitus in primary care [VA/DoD EBPWG, 2017].
- Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians [Qaseem *et al.*, 2017].
- Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: A guidance statement update from the American College of Physicians [Qaseem *et al.*, 2018].
- Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Davies *et al.*, 2018].
- 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Cosentino *et al.*, 2019].
- Recommandations de bonne pratique clinique (RPC) du Programme cantonal Diabète [Arditi *et al.*, 2018].
- Factors influencing safe glucose-lowering in older adults with type 2 diabetes: A PeRSON-centred Approach To Individualised (PROACTIVE) Glycemic Goals for older people: A position statement of Primary Care Diabetes Europe [Hambling *et al.*, 2019].
- Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus [WHO, 2018].

Ces onze GPC ont été jugés de qualité méthodologique adéquate¹ pour leur utilisation selon la grille AGREE II. Un douzième GPC, IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care [IDF, 2017], avait initialement été sélectionné pour la pertinence de son contenu, mais son évaluation avec la grille AGREE II a révélé une qualité méthodologique considérablement plus faible que celle des autres GPC retenus. Il n'a donc pas été conservé. Il est à noter que le GPC de l'Organisation mondiale de la Santé s'adresse aux pays ou milieux avec des ressources limitées. Le processus de sélection des documents sous forme de diagramme de flux ainsi que les raisons d'exclusion des documents après leur lecture complète sont présentés aux annexes complémentaires B et C, respectivement. Les caractéristiques des documents retenus ainsi que tous les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique sont détaillés aux annexes D et E des annexes complémentaires à ce rapport.

¹ Jugement basé principalement sur le domaine de la rigueur d'élaboration.

3. RÉSULTATS

Cette section présente les informations extraites de la littérature scientifique et des guides de pratique clinique ainsi que l'information contextuelle (p. ex. les monographies canadiennes) et le savoir expérientiel des parties prenantes consultées qui ont été pris en considération pour répondre aux questions d'évaluations et bâtir le PMN et l'OIA. Au terme de la triangulation des données, l'information et les recommandations cliniques constituant ces documents sont présentées dans des encadrés bleus.

3.1. Protocole médical national

3.1.1. Définition de la situation clinique

La version 2016 du PMN concernait l'ajustement de la médication antidiabétique chez les personnes atteintes de diabète de type 2 uniquement. En début de projet, des membres du comité consultatif ont évalué la possibilité de profiter de sa mise à jour pour élargir la situation clinique visée par le PMN aux personnes atteintes de diabète de type 1 ou de diabète LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) afin de répondre à un besoin existant dans les milieux. Cependant, pour en simplifier l'application, il a été convenu que la mise à jour du présent PMN ne couvrirait que les personnes atteintes de diabète de type 2. En effet, la prise en charge du diabète de type 1 peut être assez différente de celle pour le type 2, et en outre le diagnostic du diabète LADA est souvent difficile ou rarement confirmé.

D'ailleurs, les critères diagnostiques du diabète de type 2 n'ont pas été décrits dans le PMN, car, puisqu'il s'agit d'un protocole d'ajustement de la médication, il est entendu que le diagnostic a déjà été posé.

Enfin, comme les PMN de l'INESSS ont maintenant une portée plus générale impliquant que les médecins peuvent également les utiliser, la mention *et adressée par le prescripteur autorisé pour un suivi conjoint avec un professionnel habilité* qui était présente dans la section *Situation clinique* de 2016 n'apparaît maintenant que sur le modèle d'OIA (voir la section 3.2.1).

Population visée par le PMN

Le présent PMN vise la population adulte de 18 ans ou plus, ayant reçu un diagnostic de diabète de type 2 et pour qui un ou des antidiabétiques ont été prescrits. Plusieurs associations reconnues dont les publications ont été consultées pour ce projet consacrent maintenant un GPC ou une section entière d'un GPC au traitement du diabète de type 2 chez les jeunes, dénotant ainsi la progression de l'incidence de ce type de diabète chez l'enfant et l'adolescent. Cependant, les membres du comité consultatif ont confirmé que les personnes atteintes de diabète âgées de moins de 18 ans au Québec sont suivies en pédiatrie et que la population visée par le PMN de 2016 n'a pas besoin d'être modifiée.

SITUATION CLINIQUE OU CLIENTÈLE

- Personne de 18 ans ou plus, qui suit un traitement antidiabétique à la suite d'un diagnostic de diabète de type 2.

Contre-indications à l'application du PMN

Une section décrivant les contre-indications à l'application du PMN a été ajoutée lors de sa mise à jour, suivant le gabarit maintenant en usage pour les protocoles médicaux nationaux produits par l'INESSS. On y trouve la liste des situations pour lesquelles l'ajustement de la médication antidiabétique ne peut pas nécessairement être effectué selon les modalités décrites dans le protocole.

Outre le diabète de type 1 qui requiert une prise en charge différente, le diabète gestationnel, la grossesse et l'allaitement ont aussi été discutés avec les membres du comité consultatif afin de déterminer si ces situations étaient des contre-indications à l'application du présent PMN.

La prise de médicaments par la femme enceinte ou allaitante, indépendamment de la situation clinique, comporte certains enjeux. Les médicaments pris pendant la grossesse peuvent affecter le fœtus (p. ex. des anomalies congénitales) et occasionner des complications pendant la grossesse (p. ex. des prééclampsies, des avortements spontanés) ou chez le nouveau-né. Chez la femme qui allaite, le passage de médicaments dans le lait maternel peut occasionner des effets indésirables ou une toxicité chez le nouveau-né allaité. Au Québec, diverses ressources existent pour outiller les professionnels de la santé dans le choix de la médication pendant la grossesse ou l'allaitement, telles que le guide thérapeutique publié par Ema Ferreira et ses collaborateurs [Ferreira *et al.*, 2013]. Chez les femmes atteintes de diabète de type 2, le traitement est généralement modifié selon des modalités d'ajustement très particulières pendant toute la durée de leur grossesse et de l'allaitement afin d'être adapté à leurs besoins changeants en insuline (ex. : passage à l'insuline, utilisation temporaire d'une pompe à insuline, modifications des doses). Les risques associés à un mauvais contrôle glycémique durant la grossesse nécessitent également un suivi différent.

En établissement, d'autres situations pourraient amener une gestion différente de la médication antidiabétique, dont les hospitalisations en soins aigus. Le contrôle de la glycémie dans ces contextes doit tenir compte de plusieurs facteurs additionnels qui ne font pas partie du portrait clinique habituel de la personne, comme la sécrétion d'hormones de contre-régulation induites par le stress ou les effets des médicaments administrés à l'unité des soins intensifs. De plus, les cibles glycémiques établies pour les personnes atteintes de diabète sont souvent modifiées pour la durée de leur hospitalisation en soins aigus, et seule l'insuline sera utilisée pour contrôler leur glycémie [ADA, 2019; Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGE, 2018]. De façon générale, les personnes en phase aiguë d'une acidocétose ou d'un syndrome hyperglycémique hyperosmolaire sont hospitalisées, possiblement en soins aigus, mais les membres du comité consultatif ont préféré spécifier cette situation, principalement en relation avec les

contre-indications trouvées dans les monographies de tous les antidiabétiques, sauf l'insuline.

En résumé, il a été convenu avec les parties prenantes consultées que les contre-indications à l'application du protocole étaient les suivantes :

CONTRE-INDICATIONS À L'APPLICATION DE CE PROTOCOLE

- ▶ Diabète de type 1
- ▶ Diabète gestationnel
- ▶ Grossesse ou allaitement chez les femmes atteintes de diabète de type 2
- ▶ Hospitalisation en soins aigus, ou phase aiguë d'une acidocétose ou d'un syndrome hyperglycémique hyperosmolaire

3.1.2. Introduction de la médication visant le contrôle de la glycémie

À l'exception du guide de l'ESC-EASD [Cosentino *et al.*, 2019], tous les GPC retenus préconisent la metformine comme traitement pharmacologique de première intention pour toutes les personnes recevant un diagnostic de diabète de type 2, à moins qu'il n'y ait une contre-indication ou une intolérance. Dans de tels cas, deux des GPC [SIGN, 2017], le dernier étant destiné aux milieux avec des ressources limitées, recommandent d'utiliser une sulfonylurée en première intention (sauf glibenclamide/glyburide pour les personnes de plus de 60 ans), tandis qu'un autre GPC recommande de considérer n'importe quelle autre classe de médicament antidiabétique sans ordre de préférence précis [VA/DoD EBPWG, 2017]. Étant donné les prémisses d'utilisation du PMN dans le contexte de l'ordonnance individuelle d'ajustement qui l'accompagne, aucun traitement alternatif particulier en cas d'intolérance à la metformine n'a été discuté avec les membres du comité consultatif (voir aussi la section 3.1.4.3 concernant la substitution de médicaments).

Le guide de l'ESC-EASD est le plus récent des GPC retenus et a été produit en réponse à la publication de nouveaux résultats provenant de plusieurs essais cliniques majeurs sur l'incidence cardiovasculaire des antidiabétiques [Cosentino *et al.*, 2019]. Basé sur les données probantes rapportées, ce GPC indique que la metformine devrait être considérée pour les personnes atteintes de diabète qui présentent un surpoids et aucune maladie cardiovasculaire athérosclérotique (MCVAS) ni de risque élevé d'en développer. Pour les personnes ayant une MCVAS ou à haut risque cardiovasculaire, ce sont plutôt des iSGLT2 ou des agonistes du GLP-1 qui sont recommandés en monothérapie de première intention ou, si les personnes prennent déjà de la metformine, en bithérapie d'emblée pour la prévention d'événements cardiovasculaires [Cosentino *et al.*, 2019]. Les membres du comité consultatif ont confirmé l'usage de la metformine comme traitement pharmacologique de première intention malgré la publication de ces plus récentes recommandations.

Quant aux circonstances cliniques entourant le début d'un traitement pharmacologique de première intention, les documents de référence consultés confirment que l'information

qui était présente dans le PMN 2016 sous le titre *Intention thérapeutique* est toujours correcte [ADA, 2019; Diabetes Canada CPGEC, 2018]. La section *Directives* du PMN mis à jour débute donc avec un encadré qui porte sur la prise en charge du patient atteint de diabète de type 2 et qui comprend cette même information, mais dans des termes bonifiés. La présentation sous la forme d'un encadré a pour but de bien accentuer le fait que ces renseignements constituent de l'information complémentaire optionnelle. En effet, le présent PMN concerne exclusivement l'ajustement de la médication antidiabétique, ce qui suppose que la prise en charge initiale a déjà eu lieu et qu'une thérapie pharmacologique a été entreprise pour contrôler la glycémie. Toutefois, afin de contextualiser le suivi de la personne atteinte de diabète de type 2, le comité consultatif a jugé intéressant de conserver des renseignements généraux concernant l'amorce du traitement au diagnostic.

GÉNÉRALITÉS SUR LE TRAITEMENT

- ▶ *Promouvoir d'emblée l'adoption de saines habitudes de vie.*
- ▶ *Chez les personnes dont le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) au diagnostic dépasse de moins de 1,5 % leur cible individuelle : introduire la metformine en monothérapie si les changements apportés aux habitudes de vie n'ont pas permis d'atteindre les cibles glycémiques après 2-3 mois.*
- ▶ *Chez les personnes asymptomatiques dont l'HbA1c au diagnostic dépasse de 1,5 % ou plus leur cible individuelle : considérer une bithérapie de metformine plus un autre antidiabétique choisi selon les caractéristiques cliniques de la personne.*
- ▶ *Chez les personnes avec hyperglycémie symptomatique ou décompensation métabolique (ex. cétose, perte de poids involontaire) : amorcer un traitement à l'insuline avec ou sans metformine.*

Plus d'informations sont fournies concernant les habitudes de vie et la bithérapie dans les sections 3.1.3.1 et 3.1.4.2, respectivement.

3.1.3. Appréciation de la condition de santé

Il a été confirmé par des membres du comité consultatif que les standards cliniques ainsi que les activités d'enseignement offertes aux professionnels habilités au Québec intègrent des éléments de base à vérifier dans le cadre d'un suivi d'ajustement, mais qu'il serait souhaitable que le PMN mis à jour en rappelle les grandes lignes. Cela s'est traduit par l'ajout d'une section intitulée *Appréciation de la condition de santé au moment de l'ajustement*, qui propose une démarche à suivre lors de chaque consultation pour l'ajustement de la médication antidiabétique. Cette démarche a pour but d'évaluer les différents aspects permettant ultimement de déterminer si le traitement pharmacologique en cours est adéquat. Les modalités de bonne pratique clinique qui entourent le suivi des personnes ayant commencé un traitement pharmacologique visant le contrôle de la glycémie concernent entre autres les habitudes de vie, les changements de l'état de santé à considérer, les symptômes ou signes d'alarme à rechercher, les analyses de laboratoire, les cibles glycémiques à atteindre, les facteurs pouvant interférer avec les résultats de glucose sanguin ou d'HbA1c, et la surveillance de la glycémie.

3.1.3.1. Habitudes de vie

Tous les GPC sélectionnés traitent, avec un degré de précision variable, des objectifs de saines habitudes de vie que devraient poursuivre toutes les personnes atteintes de diabète de type 2, et considèrent que l'optimisation perpétuelle de celles-ci constitue le véritable traitement de première ligne de cette maladie. Les habitudes visées par les onze GPC concernent l'alimentation, l'activité physique, le contrôle du poids corporel et la cessation tabagique.

Près de la moitié des documents retenus vont jusqu'à recommander une thérapie nutritionnelle assurée par un nutritionniste agréé permettant l'adoption d'une alimentation saine et équilibrée pour toutes les personnes atteintes de diabète, quel que soit leur âge. Pour celles souffrant aussi d'embonpoint, cette saine alimentation devrait être combinée à un contrôle des portions ou à une diète à calories réduites visant une perte de poids [ADA, 2019; Cosentino *et al.*, 2019; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017]. Par ailleurs, quatre des onze GPC retenus spécifient la durée, la fréquence ou l'intensité des séances d'activité physique recommandées, en plus de considérer la minimisation des périodes de sédentarité ou en position assise [ADA, 2019; Cosentino *et al.*, 2019; Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Enfin, plusieurs auteurs de lignes directrices soulignent l'importance d'encourager la cessation tabagique chez les patients fumeurs [ADA, 2019; Cosentino *et al.*, 2019; Hambling *et al.*, 2019; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; Qaseem *et al.*, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017].

Les membres du comité consultatif ont corroboré cette affirmation : l'amélioration continue des habitudes de vie est au cœur de l'approche thérapeutique du diabète. Il leur semblait donc essentiel que la démarche de suivi décrite au PMN y fasse référence et en souligne l'importance. À la première étape de la section *Appréciation de la condition de santé au moment de l'ajustement*, le PMN propose donc de renforcer l'adoption de saines habitudes de vie en s'informant, lors de chaque consultation, des modifications apportées par la personne à ses habitudes alimentaires, à son niveau d'activité physique et par rapport à sa cessation tabagique. Selon les cliniciens consultés, la collaboration avec divers professionnels de la santé tels que des nutritionnistes, pharmaciens et spécialistes de l'activité physique est importante pour l'atteinte de ces objectifs. Bien que la disponibilité de telles ressources puisse être inégalement répartie au Québec, il n'en demeure pas moins que l'intervention de ces professionnels devrait être facilitée lorsque cela est possible. Les informations recueillies à chaque étape de l'appréciation de la condition de santé au moment de l'ajustement donnent l'occasion de prodiguer soutien, éducation et sensibilisation à la personne suivie au besoin, ou permettent d'expliquer un changement observé dans les résultats de glycémie ou d'HbA1c. En faire un rappel dans le PMN devrait contribuer à systématiser l'approche.

1. APPRÉCIATION DE LA CONDITION DE SANTÉ AU MOMENT DE L'AJUSTEMENT

À chaque consultation pour le suivi de la médication antidiabétique :

- ▶ Renforcer l'adoption de saines habitudes de vie.
 - L'optimisation d'une saine alimentation, de l'activité physique ou de la cessation tabagique peut s'échelonner sur plusieurs semaines ou mois et être faite en collaboration avec différents professionnels de la santé, dont les infirmières, les pharmaciens, les nutritionnistes et les spécialistes de l'activité physique.

3.1.3.2. Changements chez la personne traitée pouvant mener à une réévaluation à la baisse du traitement

Parmi les obstacles à l'applicabilité générale du PMN 2016 notés par les utilisateurs et par les membres du comité consultatif figurait l'absence des circonstances et modalités entourant l'ajustement à la baisse des antidiabétiques. En effet, les situations cliniques où une désintensification de la thérapie est indiquée sont fréquemment rencontrées et continueront de l'être avec le vieillissement de la population. Cet aspect avait été exclu du PMN 2016 sur recommandation du comité consultatif de l'époque, par souci de simplicité pour les professionnels habilités.

À ce sujet, plusieurs GPC s'entendent pour dire que le traitement excessif du diabète doit être évité afin que les risques ou effets néfastes reliés à la médication, comme le risque d'hypoglycémie ou la prise de poids, ne surpassent jamais les bénéfices attendus [ADA, 2019; Hambling *et al.*, 2019; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; SIGN, 2017]. Une réévaluation de la thérapie durant le suivi peut donc s'avérer nécessaire à n'importe quel moment suivant le diagnostic. Selon le rapport de consensus de l'ADA et l'EASD, la désintensification devrait viser en premier lieu les médicaments qui sont associés à un risque d'hypoglycémie ou à un gain de poids. L'arrêt ou la diminution des doses de ceux-ci devraient même être envisagés dès qu'un nouveau traitement est amorcé, que ce soit l'ajout d'un médicament ou un changement d'habitudes de vie [Davies *et al.*, 2018].

Les GPC américains recommandent de procéder à une réévaluation périodique continue de la médication, ainsi qu'aux ajustements qui en découlent, afin d'incorporer les plus récents facteurs propres au patient, et d'examiner la complexité du traitement pharmacologique [ADA, 2019; VA/DoD EBPWG, 2017]. Afin d'aider à détecter si la thérapie antidiabétique en cours est inappropriée, la liste de ces facteurs qui devraient être évalués lors du suivi a été ajoutée à la deuxième étape de la démarche d'appréciation de la condition de santé du PMN mis à jour. Cette liste englobe les multiples situations précisées dans les divers GPC retenus : âge avancé, fragilité [ADA, 2019; Diabetes Canada CPGEC, 2018; Qaseem *et al.*, 2018], espérance de vie réduite [Qaseem *et al.*, 2018], apparition de comorbidités [ADA, 2019; Diabetes Canada CPGEC, 2018], défaillance d'organes [ADA, 2019; Ardit *et al.*, 2018], effets indésirables intolérables [ADA, 2019; SIGN, 2017; VA/DoD EBPWG, 2017], préférences de la personne, par exemple les coûts trop élevés ou la complexité du traitement [ADA, 2019;

VA/DoD EBPWG, 2017], inobservance au traitement [Arditi *et al.*, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017], modification des cibles glycémiques ou de l'objectif du traitement [ADA, 2019], perte d'autonomie ou apparition de troubles neurocognitifs [ADA, 2019; VA/DoD EBPWG, 2017], taux d'HbA1c régulièrement inférieur à 6,5 % ou considérablement plus bas que la cible individuelle de la personne [Davies *et al.*, 2018; Qaseem *et al.*, 2018], et enfin risques élevés d'hypoglycémie [ADA, 2019; Ardit *et al.*, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017].

Étant donné que les risques d'hypoglycémie sont déterminés par plusieurs des autres facteurs énoncés, et donc déjà couverts, ce dernier point a été remplacé dans le PMN par les symptômes d'hypoglycémie, dont l'occurrence devrait également mener à une réévaluation à la baisse de la thérapie.

À cette liste de facteurs tirée de la littérature, les membres du comité consultatif ont ajouté l'hospitalisation récente et la détérioration de la condition de santé, qui viennent toutes deux préciser une cause ou une conséquence de facteurs précités.

Une désintensification de la thérapie pourra se traduire par un ajustement à la baisse des doses administrées, une substitution par un médicament présentant un moindre risque d'hypoglycémie, une cessation d'un ou de tous les traitements, ou une élévation des taux cibles de glucose sanguin ou d'HbA1c.

Il est à noter qu'à la lumière des plus récentes recommandations publiées dans la littérature, certains facteurs de la liste (comme *apparition ou progression de maladies cardiovasculaires, d'insuffisance rénale ou cardiaque*) pourraient, comme le décrit la démarche du PMN, demander une réévaluation de la thérapie médicamenteuse, mais plutôt dans l'intention d'introduire un antidiabétique offrant des bénéfices cardio-rénaux, et ce, indépendamment du taux HbA1c de la personne [Cosentino *et al.*, 2019; Davies *et al.*, 2018]. Le choix de médicaments pour lesquels une protection cardiovasculaire ou rénale a été démontrée est plus amplement discuté dans la section 3.1.9 du présent rapport.

- ▶ Se renseigner sur les plus récents changements concernant les facteurs suivants et, le cas échéant, envisager un ajustement à la baisse, une substitution, ou une réévaluation de la thérapie médicamenteuse :
 - effets indésirables intolérables;
 - symptômes d'hypoglycémie (voir l'annexe I);
 - taux d'HbA1c régulièrement inférieur à 6,5 % (ou constamment plus bas que la cible individuelle) s'il y a un risque d'hypoglycémie;
 - hospitalisation récente, fragilité, perte d'autonomie, apparition de troubles neurocognitifs, détérioration de l'état de santé, espérance de vie réduite;
 - présence de comorbidités (apparition ou progression de maladies cardiovasculaires, d'insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique);
 - situation ou préférences personnelles (ex. : lourdeur du traitement, médicament trop coûteux ou non couvert par le régime d'assurance), ou inobservance à la médication fréquemment notée;
 - cibles glycémiques ou objectifs du traitement modifiés

3.1.3.3. Symptômes et signes d'alarme

Si le recensement des symptômes d'hypoglycémie ressentis fait partie intégrante de l'évaluation du besoin de substitution ou d'ajustement à la baisse de la médication, une recherche des symptômes et signes d'hyperglycémie, quant à elle, contribue à l'évaluation de la pertinence d'envisager un ajustement à la hausse. De ce fait, elle constitue l'étape suivante de la démarche d'appréciation de la condition de santé du PMN. Si des signes sont détectés ou des symptômes sont rapportés, le PMN suggère d'abord une vérification de l'observance et de la persistance au traitement. En effet, plusieurs GPC ainsi que les membres du comité consultatif évoquent une mauvaise adhésion au traitement comme cause fréquente des épisodes d'hyperglycémie. En outre, cela donnera l'occasion de sensibiliser le patient à son importance et même, dans certains cas, de réévaluer si la thérapie pharmacologique est adéquate pour le patient [Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGE, 2018] (voir les sections 3.1.3.2 et 3.1.4.3). Les membres du comité consultatif ont aussi trouvé qu'il était indiqué de rechercher les autres causes possibles d'hyperglycémie avant de considérer une intensification du traitement. Une note renvoyant à l'annexe II du PMN accompagne cet ajout puisque cette annexe énumère les facteurs pouvant influencer la glycémie (voir la section 3.1.3.6).

- Rechercher les symptômes ou signes d'hyperglycémie (voir l'annexe I); s'ils sont rapportés, vérifier l'observance et la persistance au traitement, examiner les autres causes possibles d'hyperglycémies (voir l'annexe II), puis considérer l'intensification du traitement.

La version 2016 du PMN ne mentionnait aucun symptôme ou signe relié au diabète. Les membres du comité consultatif ont jugé pertinent d'inclure dans le PMN mis à jour une liste des symptômes et signes typiques de l'hypoglycémie et de l'hyperglycémie, ainsi que les signes d'alarme propres aux complications que sont l'acidocétose et le syndrome hyperglycémique hyperosmolaire. Afin de ne pas alourdir le texte du PMN, ces symptômes et signes ont été listés dans l'annexe I de celui-ci.

La liste de symptômes et signes a d'abord été élaborée à partir des GPC qui en faisaient mention [ADA, 2019; Ardit *et al.*, 2018; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGE, 2018; Qaseem *et al.*, 2018; SIGN, 2017] et contenait les termes suivants :

Symptômes d'hypoglycémie : tremblements, palpitations, tachycardie, transpiration, anxiété, faim, nausée, picotements, difficulté à se concentrer, confusion, irritabilité, faiblesse, somnolence, trouble de vision, trouble de coordination, difficulté à parler, maux de tête et étourdissement;

Symptômes d'hyperglycémie : fatigue, étourdissements, polyurie, polydipsie, polyphagie, faim exagérée, perte de poids involontaire, déshydratation;

Symptômes et signes d'acidocétose et syndrome hyperglycémique hyperosmolaire : hyperglycémie, polyurie, polydipsie, faiblesse, acidose, déplétion volémique, respiration de Kussmaul, nausée, vomissement, douleurs abdominales, goût sucré ou métallique dans la bouche, odeur acétonique de l'haleine, sensorium altéré.

En se basant sur leurs savoirs expérientiels, les membres du comité consultatif ont préféré remplacer le terme « picotements », qu'ils trouvaient trop vague, par *paresthésies de la langue et du visage* dans la liste de symptômes d'hypoglycémie, et ont également ajouté *perte de conscience*. Parmi les signes d'alarme de l'acidocétose et du syndrome hyperglycémique hyperosmolaire, ils ont jugé qu'une hyperglycémie (même si elle est symptomatique) et un sensorium altéré étaient des signes trop généraux et peu utiles pour être inclus dans la liste de l'annexe I. L'acidose a aussi été retirée par les membres parce qu'elle est considérée comme une constatation objective résultant d'un examen de laboratoire spécifique plutôt qu'un signe d'alarme précoce. Par contre, les membres ont suggéré d'ajouter à la liste les cétones sanguines ou urinaires qu'il est possible de détecter à l'aide de bandelettes. D'ailleurs, une note de bas de page a été ajoutée quant à l'efficacité relative de ces deux tests par bandelettes dans le cadre de la détection en première ligne d'une acidocétose diabétique. En effet, la recherche des cétones par bandelettes sanguines (mesurant le bêta-hydroxybutyrate) est préférable à la recherche par bandelettes urinaires (détectant l'acétoacétate) puisqu'un résultat négatif de cétones urinaires ne permet pas d'exclure la possibilité d'une acidocétose diabétique [Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Cependant, selon les membres du comité consultatif, les GMF-UMF ne seraient généralement pas encore équipés pour effectuer ce test.

ANNEXE I SYMPTÔMES D'HYPOGLYCÉMIE ET D'HYPERGLYCÉMIE ET SIGNES D'ALARME

Symptômes typiques d'hypoglycémie¹

- tremblements
- palpitations (tachycardie)
- transpiration
- anxiété
- faim
- nausée
- paresthésies de la langue et du visage
- difficulté à se concentrer, confusion, irritabilité
- faiblesse, étourdissements
- troubles de vision, de langage ou de coordination
- maux de tête
- somnolence
- perte de conscience

Symptômes typiques d'hyperglycémie¹

- fatigue
- étourdissements
- polyurie
- polydipsie
- polyphagie
- faim exagérée
- perte de poids involontaire
- irritabilité

Signes d'alarme de l'acidocétose et du syndrome hyperglycémique hyperosmolaire¹

- polyurie
- polydipsie
- faiblesse
- nausées, vomissements, douleurs abdominales
- respiration de Kussmaul (acidocétose)
- goût sucré ou métallique dans la bouche (acidocétose)
- odeur acétonique de l'haleine (acidocétose)
- déplétion volémique
- cétones sanguines ou urinaires (acidocétose)²

¹ Cette liste est non-exhaustive.

² La recherche des cétones par bandelettes sanguines (mesurant le bêta-hydroxybutyrate) est préférable à la recherche par bandelettes urinaires (détectant l'acétoacétate).

3.1.3.4. Analyses de laboratoire

La démarche d'appréciation de la condition de santé lors du suivi suggérée dans le PMN mis à jour se poursuit avec un examen des résultats d'analyses de laboratoire récentes et de glycémies capillaires ou interstitielles disponibles (voir la section 3.1.3.7 concernant la surveillance glycémique). Cet examen consiste en la recherche de causes externes pouvant expliquer les différents résultats, comme l'observance à la thérapie, la technique

de mesure de glycémies capillaires et la prise d'autres médicaments. Une référence à l'annexe II du PMN est ajoutée pour plus d'exemples de facteurs de variation (voir la section 3.1.3.6).

Selon les GPC retenus et les monographies, certaines analyses de laboratoire devraient être effectuées dans le cadre du suivi de l'état de santé de la personne atteinte de diabète. La nature et la fréquence de ces analyses varient en fonction de la médication antidiabétique utilisée.

Dans la version 2016 du PMN, les analyses de laboratoire étaient présentées de façon séparée pour chaque classe de médicaments. Les membres du comité consultatif ont préféré la présentation des analyses en un seul tableau résumé couvrant les tests recommandés pour chacune des classes de médicaments.

Les informations relatives à la fréquence de mesure de l'HbA1c (selon que les cibles glycémiques sont atteintes ou non), de la créatinine sérique (DFGe), de la formule sanguine complète (FSC), de la vitamine B₁₂ et de l'ALT sont demeurées inchangées par rapport au PMN 2016, sauf dans le cas précis du suivi de la fonction rénale avec un iSGLT2, car elles sont toujours conformes aux recommandations émises dans les GPC et les monographies des médicaments [ADA, 2019; Arditi *et al.*, 2018; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017]. Cependant, un encadré d'avertissement concernant le dosage de la vitamine B₁₂ a été inséré au-dessus du tableau des analyses de laboratoire, car le laboratoire peut refuser d'effectuer le test si la requête n'est pas accompagnée d'une raison justificative. Dans le cadre de ce PMN, la prise de metformine constitue un facteur de risque pour lequel le dosage est indiqué.

Concernant le suivi de la fonction rénale, le PMN de 2016 recommandait de surveiller la créatinine tous les 3 mois pour les iSGLT2, plutôt que tous les 6 mois pour les autres antidiabétiques. Pour éviter des analyses de laboratoire non cliniquement justifiées, les membres du comité consultatif étaient d'avis de ne pas proposer d'emblée dans le tableau des analyses de laboratoire du PMN mis à jour ce suivi plus serré de la fonction rénale pour cette classe d'antidiabétiques. En effet, il n'y aurait pas de recommandation claire à ce propos, sauf pour les personnes avec un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m² pour qui les monographies des médicaments de cette classe suggèrent un suivi *plus fréquent* de la fonction rénale. Il a donc été convenu d'indiquer une mesure de la créatinine sérique tous les 6 mois pour les iSGLT2 dans le tableau des analyses de laboratoire, alors que la précaution d'un suivi plus fréquent de la fonction rénale si le DFGe est inférieur à 60 ml/min/1,73 m² a été ajoutée dans le tableau d'informations générales sur cette classe d'antidiabétiques (voir la section 3.1.5.5). Cinq des GPC retenus recommandent de mesurer l'albumine et la créatinine urinaire afin de calculer le rapport albumine/créatinine urinaire (RAC) au moins une fois par année (ou plus, si cela est cliniquement indiqué) [ADA, 2019; Cosentino *et al.*, 2019; Hambling *et al.*, 2019; Diabetes Canada CPGEC, 2018; Qaseem *et al.*, 2017], afin de suivre l'évolution de la capacité rénale du patient diabétique. Les membres du comité consultatif étaient aussi d'accord avec cette recommandation.

Pour ce qui est de demander une mesure avant le début du traitement pharmacologique, bien que l'avis général fût que cela faisait partie de l'évaluation initiale du patient, il a été convenu de conserver cette colonne dans le tableau du PMN mis à jour en spécifiant dans une note de bas de tableau qu'un résultat obtenu dans les 3 derniers mois est acceptable. Cette décision a été fondée sur un souci d'uniformité avec d'autres PMN pouvant potentiellement être utilisés conjointement, tels que le PMN traitant de l'ajustement de la médication antihypertensive ou des hypolipémiants.

Les monographies des iSGLT2 suggèrent de faire un suivi du C-LDL au début du traitement, puis à intervalles réguliers par la suite. Par ailleurs, selon les monographies des sulfonylurées et du répaglinide, l'ALT devrait être vérifiée tous les 6 mois chez les patients souffrant de déficience hépatique. Les membres du comité consultatif ont souligné que ces recommandations ne reflètent pas la pratique et n'ont pas jugé nécessaire d'ajouter ces tests au tableau du PMN.

Une deuxième note de bas de tableau a également été ajoutée lors de la mise à jour du PMN. Celle-ci vise à orienter l'analyse faite par le professionnel assurant le suivi des résultats d'HbA1c reçus, lorsque ceux-ci ne concordent pas avec les résultats de glycémies capillaires pour la période correspondante (voir la section 3.1.3.6).

Les notes de bas de tableau 3 et 4 sont demeurées sensiblement les mêmes que dans le PMN de 2016 puisqu'elles se rapportent à la fréquence de mesure de l'HbA1c selon l'atteinte ou non des cibles glycémiques. Elles ont toutefois été reformulées pour inclure la mention des glycémies interstitielles et de l'HbA1c parmi les cibles.

- Prendre connaissance des résultats d'analyses de laboratoire récentes et de glycémies capillaires ou interstitielles disponibles.
 - Vérifier l'observance et la persistance à la thérapie (si ce n'est pas déjà fait) et la technique de mesure glycémique. Au besoin, sensibiliser la personne à l'importance d'adhérer continuellement au traitement ou lui fournir un soutien technique;
 - S'enquérir de tout changement ou facteur ayant pu influencer les valeurs de glycémie ou d'HbA1c, incluant la consommation de nouveaux médicaments ou produits naturels (voir l'annexe II pour la liste de ces facteurs);
 - Ajuster les doses d'antidiabétiques en conséquence et évaluer la pertinence d'ajouter, arrêter ou substituer un antidiabétique, au besoin.

2. ANALYSES DE LABORATOIRE RELATIVES À L'AJUSTEMENT

- Prévoir les analyses de laboratoire suivantes pour le suivi de l'ajustement des diverses classes de médicaments antidiabétiques :

! Pour le dosage de la **vitamine B₁₂**, justifier les raisons d'une telle demande, sinon la requête pourrait être refusée par le laboratoire.
Le dosage de la **vitamine B₁₂** est indiqué en présence de symptômes ou de facteurs de risque tels que la prise de biguanides).

ANALYSES DE LABORATOIRE				
Analyses	Avant le début du traitement pharmacologique ¹	Aux 3 mois	Aux 6 mois	Une fois par année
Toutes les classes d'antidiabétiques, incluant l'insuline				
HbA1c ²	✓	✓ ³	✓ ⁴	
Créatinine sérique (DFGe)	✓		✓	
RAC urinaire	✓			✓
Biguanides				
FSC				✓
! Vitamine B ₁₂				✓
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase; Thiazolidinediones				
ALT	✓		✓	

¹ Un test effectué dans les 3 derniers mois précédant le traitement est acceptable.

² S'il y a discordance entre les valeurs d'HbA1c et de glycémie, consulter l'annexe II pour les facteurs pouvant affecter les niveaux d'HbA1c ou de glucose sanguin.

³ Lorsque les cibles de glycémies capillaires ou interstitielles et d'HbA1c ne sont pas encore atteintes.

⁴ Lorsque les cibles de glycémies capillaires ou interstitielles et d'HbA1c sont atteintes.

3.1.3.5. Cibles glycémiques

La définition des cibles glycémiques est un élément abondamment discuté dans dix des onze GPC retenus, et tous recommandent que celles-ci soient individualisées en fonction de facteurs propres à la personne traitée, tels que la présence de maladies cardiovasculaires et de comorbidités, son espérance de vie, ses risques d'hypoglycémie et ses préférences. Ces dix GPC se prononcent sur les cibles d'HbA1c à viser pour le contrôle du diabète, mais chacun chiffre le niveau d'HbA1c ou définit les situations dans

lesquelles il serait approprié de viser cette valeur différemment. Dans les cas où le diagnostic de diabète est récent, où l'espérance de vie du patient est de plus de 10 à 15 ans, où celui-ci est traité avec un agent sans risque d'hypoglycémie, et s'il ne présente pas de pathologie cardiovasculaire significative, trois GPC permettent que la cible d'HbA1c soit fixée à 6,5 % ou moins [ADA, 2019; Diabetes Canada CPGE, 2018; SIGN, 2017], deux GPC suggèrent de viser un taux d'HbA1c entre 6 et 7 % [Arditi *et al.*, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017], un GPC entre 6,0 et 6,5 % [Cosentino *et al.*, 2019], et un autre entre 6,5 et 7,5 % [Hambling *et al.*, 2019]. S'ils doivent spécifier une cible générale pour la majorité des patients diabétiques, certains GPC suggèrent de viser une valeur d'HbA1c de 7 %, alors qu'un d'eux recommande un niveau d'HbA1c plus élevé, soit entre 7 et 8 % [Qaseem *et al.*, 2018]. Enfin, pour les patients ayant soit :

- une histoire d'hypoglycémies sévères ou non ressenties,
- une pathologie cardiovasculaire,
- des comorbidités multiples,
- une espérance de vie réduite (moins de 10 ans),
- un diabète de longue date difficilement contrôlé,

ou encore pour les personnes âgées fragiles ou les personnes en perte d'autonomie, quatre GPC recommandent une HbA1c inférieure ou égale à 8,0 %, 8,5 % ou 9 % [ADA, 2019; Cosentino *et al.*, 2019; Ardit *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGE, 2018], et deux GPC spécifient une limite inférieure, donc une cible d'HbA1c entre 7,0-7,5 et 8,0-8,5 % ou entre 8,0 et 9,0 %, selon la sévérité des complications ou de l'espérance de vie réduite [Hambling *et al.*, 2019; VA/DoD EBPWG, 2017]. Toujours dans ces mêmes cas, un des GPC préconise plutôt de ne traiter les patients que pour minimiser les symptômes reliés à l'hypo ou à l'hyperglycémie, sans chercher à atteindre un niveau d'HbA1c particulier [Qaseem *et al.*, 2018]. Selon les membres du comité consultatif, les médecins au Québec se réfèrent beaucoup au GPC produit par Diabète Canada, et il serait bénéfique que le PMN propose des valeurs identiques. Or, ces valeurs sont également celles qui apparaissaient dans le PMN de 2016 pour les trois sortes de cibles décrites, c'est-à-dire une cible générale de 7 % ou moins, une cible plus drastique de 6,5 % ou moins, et une cible plus souple de 7,1 à 8,5 %. Cependant, dans la version de 2019, la description des situations particulières se rattachant à chaque niveau de cible a été bonifiée, en particulier pour le niveau de cible plus drastique, en rassemblant les éléments de description trouvés dans les divers GPC retenus.

En outre, un quatrième niveau de cible a été ajouté au tableau pour couvrir la population en fin de vie. Pour cette population de patients, les GPC conseillent de ne pas poursuivre de cible précise, mais de simplement traiter les symptômes d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie [Hambling *et al.*, 2019; Diabetes Canada CPGE, 2018], ce que le comité consultatif a confirmé.

En général, peu de GPC fournissent des valeurs cibles de glycémie capillaire ou interstitielle, bien que plusieurs tableaux de conversion entre le taux d'HbA1c et les valeurs moyennes de glycémie soient disponibles sur Internet. Pour sa part, Diabète

Canada suggère de viser une glycémie à jeun ou préprandiale entre 4 et 7 mmol/L, et une glycémie 2h-postprandiale entre 5 et 10 mmol/L lorsqu'une cible d'HbA1c inférieure à 7,0 % est atteinte. Si ces cibles glycémiques ne permettent pas d'atteindre un tel taux d'HbA1c, une glycémie préprandiale entre 4,0 et 5,5 mmol/L ou postprandiale entre 5,0 et 8,0 mmol/L peuvent être tentées après que les risques d'hypoglycémie aient été soupesés [Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Pour le groupe de patients âgés fragiles ou présentant des complications, Primary Care Diabetes Europe évoque des valeurs cibles de glycémie préprandiale dont la limite inférieure varie entre 5,2 et 7,0 selon l'état de santé du patient et la limite supérieure, autour de 8,5 mmol/L.

Dans le PMN mis à jour, les valeurs cibles de glycémie et d'HbA1c ont été intégrées dans un même tableau avec, dans une note au bas de celui-ci, les cibles glycémiques pré et postprandiales tirées du GPC de Diabète Canada pour la situation où la cible d'HbA1c n'est pas atteinte. Pour la catégorie des personnes âgées, fragiles ou présentant des comorbidités, les valeurs cibles de glycémie préprandiale du PMN 2016 ont été modifiées (5,0 à 10,0 mmol/L) afin qu'elles ne dépassent pas les valeurs cibles postprandiales. Ces dernières ne figuraient d'ailleurs pas au PMN 2016 et ont été déterminées (6,0 à 14,0 mmol/L) en fonction des données expérientielles fournies par le comité consultatif qui voulait ici simplement souligner qu'un contrôle parfait de la glycémie chez ce type de patients n'est nullement recherché.

3. CIBLES GLYCÉMIQUES

- Individualiser les cibles glycémiques en se basant sur les facteurs cliniques propres à la personne, tels que la présence de maladies cardiovasculaires et de comorbidités, son espérance de vie, les bénéfices attendus comparés aux risques d'hypoglycémie, au gain de poids et aux autres effets indésirables, puis sur ses valeurs et préférences.
- Réévaluer régulièrement les cibles glycémiques afin de s'assurer qu'elles sont toujours appropriées.

CIBLES D'HÉMOGLOBINE GLYQUÉE ET DE GLYCÉMIE CAPILLAIRE OU INTERSTITIELLE

Particularités	Hémoglobine glyquée (HbA1c) (%)	Glycémie préprandiale (AC); à jeun (mmol/L)	Glycémie postprandiale (PC) 2h (mmol/L)
Cible générale pour la plupart des personnes atteintes de diabète afin de minimiser les risques de rétinopathie, néphropathie et neuropathie	≤ 7	4,0 à 7,0 ¹	5,0 à 10,0 ¹
Espérance de vie d'au moins 10 à 15 ans; diagnostic récent; sans maladie cardiovasculaire significative, et usage d'antidiabétiques à faible risque d'hypoglycémie	≤ 6,5	4,0 à 7,0 ¹	5,0 à 10,0 ¹
Histoire d'hypoglycémies graves ou non ressenties; ou présence de maladies cardiovasculaires; ou comorbidités multiples; ou espérance de vie réduite (moins de 10 ans); ou diabète de longue date difficilement contrôlé; ou personnes âgées fragiles; ou personnes en perte d'autonomie	7,1 à 8,5	5,0 à 10,0 ²	6,0 à 14,0 ²
Fin de vie	Aucune cible; Traiter pour minimiser symptômes d'hypo ou d'hyperglycémie		

¹ Quand la cible d'HbA1c n'est pas atteinte, viser une glycémie préprandiale entre 4,0 et 5,5 mmol/L et postprandiale entre 5,0 et 8,0 mmol/L.

² Ou selon le jugement clinique.

3.1.3.6. Facteurs de variation des résultats de glycémie et d'HbA1c

Dans la démarche d'appréciation de la condition de santé suggérée dans le PMN mis à jour, on conseille de rechercher les causes possibles d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie avant de conclure au besoin d'ajustement de la médication antidiabétique. Cette précaution, tirée de la pratique courante, est soutenue par la mise en garde que font certains des GPC contre l'ajustement basé sur une valeur d'HbA1c qui serait discordante par rapport aux valeurs de glycémies [Davies *et al.*, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017], car des facteurs pouvant faire varier les valeurs de glycémie ou d'HbA1c obtenues doivent être pris en compte.

Selon les membres du comité consultatif, il est peu connu par les divers professionnels de la santé que la mesure du niveau d'HbA1c n'est pas entièrement fiable ou ne constitue pas la mesure absolue du contrôle glycémique. Une discordance entre les valeurs de glycémie rapportées par le patient et ses résultats d'HbA1c devrait amener le professionnel qui effectue le suivi à se questionner sur la présence de ces facteurs de variation. À des fins de commodité, ceux-ci ont été rassemblés et présentés à l'annexe II du PMN mis à jour, et une note pour en encourager la consultation a été ajoutée aux endroits opportuns dans la description de la démarche d'appréciation de la condition de santé ainsi qu'à la section décrivant les analyses de laboratoire.

Les facteurs pouvant affecter les valeurs d'HbA1c, et du même coup générer une discordance par rapport aux valeurs de glycémie capillaire ou interstitielle, ont été extraits de GPC retenus [Arditi *et al.*, 2018; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; Qaseem *et al.*, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017] et ont été organisés dans un tableau qui est reproduit ci-dessous. Même s'ils sont mentionnés par les GPC, le comité consultatif ne jugeait toutefois pas pertinent d'inclure les facteurs de variation relatifs aux techniques de laboratoire, car cette problématique n'est pas rencontrée au Québec dans les centres d'analyse certifiés qui sont utilisés. Le tableau est introduit par une brève explication révélant que le taux d'HbA1c dépend de la durée de vie moyenne des érythrocytes et que, comme la décroissance de ceux-ci n'est pas linéaire, la glycémie moyenne des 30 jours précédant le prélèvement détermine 50 % de la valeur d'HbA1c [Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Une précision concernant l'interprétation prudente des résultats d'HbA1c chez certains groupes ethniques fait également partie de cette introduction [ADA, 2019; Davies *et al.*, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017].

ANNEXE II FACTEURS DE VARIABILITÉ

Hémoglobine glyquée ¹

Le taux d'HbA1c dépend de la durée de vie moyenne des érythrocytes. Comme la décroissance de ceux-ci n'est pas linéaire, la glycémie moyenne des 30 jours précédant le prélèvement détermine 50 % de la valeur de l'HbA1c.

La valeur de l'HbA1c doit être interprétée avec prudence, car il est possible qu'elle ne reflète pas la glycémie moyenne réelle de la personne, en particulier chez certains groupes ethniques. D'autres facteurs peuvent également affecter les valeurs d'HbA1c et générer une discordance par rapport aux valeurs de glycémie capillaire :

↑ HbA1c	↓ HbA1c	↕ HbA1c
Âge avancé Alcoolisme Carence en fer ou en vitamine B ₁₂ Diminution de l'érythropoïèse Dose élevée d'aspirine Ethnie (Africains, Afro-Américains, Asiatiques, Hispaniques, Amérindiens) Hyperbilirubinémie Hypertriglycéridémie Inobservance au traitement Splénectomie Usage chronique d'opiacés	Anémie hémolytique Arthrite rhumatoïde Dapsone Fortes doses de vitamines C ou E Hémodialyse Hémorragie Insuffisance hépatique chronique Prise d'érythropoïétine (EPO) Réticulocytose Splénomégalie Suppléments de fer ou de vitamine B ₁₂ Traitements antirétroviraux (ribavirine) Transfusion récente	Hémoglobine foetale (grossesse) Hémoglobinopathies Insuffisance rénale chronique Méthémoglobinémie

¹ Cette liste de facteurs est non exhaustive

Les GPC et les membres du comité consultatif mentionnent que les cas de discordance entre les valeurs de glycémie capillaire ou interstitielle et les valeurs d'HbA1c peuvent, et de manière assez fréquente, être dues à une inobservance au traitement. La vérification de l'observance et de la persistance au traitement a donc été ajoutée à la liste de cette annexe, en plus d'apparaître dans la démarche de l'appréciation de la condition de santé.

Les membres du comité consultatif, qui corroborent l'importance de rechercher des éléments ayant potentiellement fait varier les résultats d'HbA1c ou de glycémie capillaire ou interstitielle avant de procéder à un ajustement de la médication antidiabétique, ont jugé pertinent de dresser également la liste des autres circonstances pouvant affecter les valeurs de glycémie capillaire ou interstitielle. Présentée dans cette même annexe du PMN mis à jour, cette liste a été construite à partir d'un tri parmi les facteurs de risque d'hypoglycémie sévère fournis par le GPC de Diabète Canada [Diabetes Canada CPGEC, 2018], d'informations recueillies sur le site Web de Diabète Québec [2019], puis complétée par les membres du comité consultatif.

ANNEXE II FACTEURS DE VARIABILITÉ

Glycémie¹

Certains facteurs peuvent affecter la glycémie :

- Omission ou retard d'un repas ou collation, malnutrition (↓)
- Gastroparésie (↓)
- Exercice physique intense ou prolongé (↑ ↓)
- Prise d'autres médicaments ou de traitements alternatifs (p. ex. des produits naturels) (↑ ↓)
- Jeûne (↑ ↓)
- Stress (↑ ↓)
- Changements hormonaux (↑ ↓)
- Déclin des fonctions cognitives (↑ ↓)
- Erreur ou oubli de dose d'antidiabétique (↑ ↓)
- Consommation d'alcool (↑ ↓)
- Hospitalisation (↑ ↓)
- Maladie intercurrente, problèmes de santé (ex. : infarctus, embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, insuffisance respiratoire aiguë, pancréatite, infection, chirurgie) (↑ ↓)
- Diminution du niveau d'activité physique (p. ex. due à une blessure) (↑ ↓)
- Traitement de corticostéroïdes (↑ ↓)
- Excès ponctuel de consommation de nourriture ou de glucides (↑ ↓)
- Déshydratation (↑ ↓)

¹ Cette liste de facteurs est non exhaustive

3.1.3.7. Surveillance glycémique

La surveillance glycémique, souvent effectuée par le patient lui-même, est essentielle au processus d'ajustement de la médication de tout patient diabétique et vient compléter les mesures d'HbA1c [Cosentino *et al.*, 2019; Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Cependant, selon les GPC retenus qui se prononcent sur la question, les recommandations aux patients concernant les méthodes et la fréquence appropriées de mesure du glucose sanguin doivent être individualisées en fonction de l'approche thérapeutique utilisée et du niveau de contrôle de la glycémie. Par exemple, pour des individus qui reçoivent de l'insuline plusieurs fois par jour, l'autosurveillance du glucose sanguin devrait inclure des mesures pré et postprandiales et se faire au minimum trois fois par jour, ainsi qu'en d'autres circonstances comme avant de faire de l'exercice physique ou de conduire un véhicule [ADA, 2019; Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGE, 2018]. À l'autre extrême, une personne qui apporte des changements bénéfiques à ses habitudes de vie et qui recourt à la metformine pour contrôler son diabète ne retirera pas de bénéfices majeurs à procéder à de l'autosurveillance glycémique [Davies *et al.*, 2018]. Cependant, lorsque la cible glycémique du patient n'est pas atteinte, les GPC mentionnent que l'autosurveillance devrait être instaurée de façon périodique afin de pouvoir évaluer l'effet occasionné par la nutrition, l'exercice ou la médication antidiabétique, même si celle-ci n'entraîne pas un risque d'hypoglycémie. L'autosurveillance devrait être accompagnée d'un encadrement et de formations sur les méthodes à employer pour ajuster les comportements du patient en réponse aux

résultats de glycémie obtenus [Arditi *et al.*, 2018; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018].

Au Québec, depuis 2017, les personnes assurées par le Régime public d'assurance médicaments (RPAM) sont admissibles au remboursement d'un nombre limité de bandelettes par période d'une année selon le traitement antidiabétique en usage, comme le précise l'infolettre publiée par la RAMQ [2017]. Cette mesure administrative, qui peut constituer un enjeu potentiel dans le présent projet, faisait suite aux recommandations formulées par l'INESSS et reflétait les informations extraites des GPC : le professionnel effectuant le suivi du patient doit individualiser les directives transmises à ce dernier concernant les moments et la fréquence de mesure de la glycémie en fonction du traitement reçu, du risque d'hypoglycémie, de l'atteinte ou non des cibles, de l'information souhaitée sur la glycémie et de la possibilité ou non de modifier un comportement ou la médication selon les résultats. Afin de ne pas répéter en détail comment se traduisent ces recommandations, le PMN mis à jour renvoie le professionnel via un hyperlien au guide d'usage publié par l'INESSS concernant l'autosurveillance glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 non traités par l'insuline [INESSS, 2013]. Cette section mentionne également la possible utilisation d'un code justificatif auprès de la RAMQ pour permettre le remboursement de bandelettes supplémentaires suivant la transmission de la justification clinique par le professionnel de la santé assurant le suivi.

Par ailleurs, l'utilisation d'un système intermittent (*flash*) de surveillance du glucose ou d'un dispositif de surveillance continue pourrait être indiquée chez certaines personnes plutôt que l'utilisation d'un glucomètre conventionnel, car il a été démontré que ces dispositifs diminuent le temps passé en hypoglycémie et augmentent le temps pendant lequel la glycémie est maintenue à l'intérieur des valeurs cibles [Cosentino *et al.*, 2019; Diabetes Canada CPGEC, 2018].

Enfin, le PMN 2016 indiquait, dans ses principes d'ajustement énoncés dans les sections *Antihyperglycémiant*s et *Insulines*, de faire la moyenne des glycémies capillaires des 3 à 7 derniers jours pour chaque moment de la journée. La période de 3 à 7 jours a été jugée comme étant toujours adéquate par le comité consultatif, alors la recommandation du PMN mis à jour a simplement été reformulée afin de fournir la latitude nécessaire pour pouvoir tenir compte des informations contextuelles précitées : *Pour ajuster une médication, analyser les glycémies capillaires ou interstitielles des 3 à 7 derniers jours.*

Surveillance glycémique

- La mesure du glucose sanguin capillaire, ou dans le liquide interstitiel, est complémentaire à la mesure du taux d'hémoglobine glyquée.
- Pour être en adéquation avec les modalités de remboursement des bandelettes par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), les moments et la fréquence de la mesure de la glycémie recommandés devraient être individualisés en fonction du traitement prescrit, du risque d'hypoglycémie, de l'atteinte ou non des cibles, de l'information souhaitée sur la glycémie et de la possibilité de modifier un comportement ou la médication en fonction des résultats. (Consulter le [guide d'usage optimal de l'INESSS sur l'autosurveillance glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 2 non traités par l'insuline](#)). L'utilisation d'un code justificatif permet le remboursement de bandelettes supplémentaires suivant la transmission au pharmacien de la justification clinique par le professionnel de la santé assurant le suivi.
- Chez certaines personnes, l'utilisation d'un système intermittent (flash) de surveillance du glucose ou d'un dispositif de surveillance continue pourrait être indiquée par rapport à l'utilisation d'un glucomètre conventionnel.
- Pour ajuster un médicament, les glycémies capillaires ou interstitielles des 3 à 7 derniers jours sont à considérer.

3.1.4. Conduite thérapeutique pour l'ajustement du traitement

3.1.4.1. Délai pour atteindre les cibles thérapeutiques

Les GPC retenus insistent, de même que plusieurs études publiées, sur la nécessité de combattre l'inertie clinique. Cette dernière est définie comme l'absence d'intensification d'un traitement de manière appropriée lorsque les objectifs thérapeutiques n'ont pas été atteints. Il est recommandé de procéder à cette intensification sans tarder. Certains GPC retenus proposent un délai idéal de 3 mois pour atteindre les cibles glycémiques du patient [ADA, 2019; Arditi *et al.*, 2018], d'autres de 3 à 6 mois [Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; SIGN, 2017]. Les membres du comité consultatif étaient unanimement convaincus que, dans la pratique courante, les cibles glycémiques ont peu de chances d'être atteintes en 3 mois. Le délai de 3 à 6 mois indiqué dans le PMN de 2016 a donc été conservé.

3.1.4.2. Principes d'ajustement de la médication

Principes généraux d'ajustement

L'atteinte des cibles glycémiques du patient dans un délai qu'on souhaite le plus court possible ne doit pas se faire au détriment de sa sécurité. C'est pour cette raison qu'après avoir présenté les délais acceptables pour l'atteinte des dites cibles comme premier principe de la section *Principes généraux d'ajustement de la médication antidiabétique*, celle-ci se poursuit avec des recommandations de base sur lesquelles il est préférable de s'appuyer pour procéder à l'ajustement. Ces recommandations se retrouvaient à des endroits divers du PMN de 2016 et ont été rassemblées, avec ou sans bonification de leurs termes. De ce fait, la *minimisation de la prise de poids* a été ajoutée [Davies *et al.*,

2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; SIGN, 2017] au souci d'éviter (et non de *corriger en priorité*) les hypoglycémies dans l'énoncé du deuxième principe, et la recommandation de *modifier la dose d'un seul antidiabétique à la fois* a été nuancée pour *l'augmentation de la dose d'un seul antidiabétique à la fois est généralement préférable* dans le troisième principe. Cette dernière modification avait pour but de contrer une certaine limitation rapportée par les utilisateurs du PMN de 2016 ainsi que par les membres du comité consultatif. Enfin, la justesse du principe disant de prioriser l'ajustement de l'antidiabétique oral par rapport à celui de l'insuline lorsqu'ils sont utilisés en association a été remise en question par le comité consultatif pour certaines situations, en fonction du moment de la journée où les glycémies sont élevées. Le principe préconise donc maintenant d'ajuster en priorité les antidiabétiques présentant un faible risque d'hypoglycémie lors d'une intensification du traitement et, à l'inverse, de d'abord réduire les antidiabétiques présentant un risque plus élevé d'hypoglycémie lors d'un ajustement à la baisse.

4. CONDUITE THÉRAPEUTIQUE POUR L'AJUSTEMENT

Principes généraux d'ajustement de la médication antidiabétique

- ▶ Tous les ajouts et ajustements de médicaments, combinés à la gestion des habitudes de vie, visent l'atteinte des cibles dans un délai de 3 à 6 mois.
- ▶ Le régime et les doses d'antidiabétiques doivent être ajustés dans le but d'atteindre les cibles glycémiques, mais les hypoglycémies doivent être évitées, et la prise de poids minimisée.
- ▶ Généralement, il est préférable d'augmenter la dose d'un seul agent antidiabétique à la fois.
- ▶ Lorsque l'insuline est utilisée en association avec un antidiabétique oral ou injectable et qu'un ajustement à la hausse est nécessaire, prioriser celui des antidiabétiques présentant un faible risque d'hypoglycémie. Pour un ajustement à la baisse, prioriser celui des antidiabétiques présentant un risque plus élevé d'hypoglycémie.

L'ajustement de la médication dans le but d'atteindre les cibles glycémiques se traduit le plus souvent par une intensification du traitement. Cela se concrétise soit par l'augmentation des doses de l'antidiabétique en cours, soit par l'ajout d'un agent antidiabétique supplémentaire, y compris l'insuline. Comme les modalités entourant l'ajustement des doses varient d'un médicament antidiabétique à l'autre, elles ont été individuellement détaillées dans les tableaux d'information sur la médication du PMN, et les changements apportés par la mise jour sont discutés à la section 3.1.5 de ce rapport. Néanmoins, la section *Conduite thérapeutique pour l'ajustement* du PMN révisé couvre les deux stratégies d'intensification avec des principes de base. Ceux-ci ont été regroupés selon qu'ils se rapportaient plus spécifiquement à l'ajustement des antidiabétiques oraux ou injectables ou bien à l'ajustement d'un traitement par l'insuline.

Antidiabétiques oraux ou injectables

Des principes relatifs aux antidiabétiques oraux ou injectables étaient déjà présents dans le PMN de 2016, mais ils ont été réorganisés et leur formulation a été retravaillée afin de bien représenter ce qui était décrit dans la littérature consultée. Ainsi, la mention du concept d'introduction aux doses de départ et l'élaboration des objectifs véritables d'une augmentation graduelle des doses ont permis de rendre plus conforme le principe *d'augmenter progressivement la médication jusqu'à l'obtention de glycémies capillaires aux cibles prescrites par le médecin ou l'apparition d'intolérance*, qui était inscrit dans le PMN de 2016. Par ailleurs, la terminologie utilisée pour décrire un retour à *la dose précédente si intolérance ou hypoglycémies* a été changée pour un retour *au palier d'ajustement précédent* dans le PMN mis à jour. Enfin, les principes qui affirmaient que *la combinaison d'antidiabétiques à doses sous-maximales permet d'atteindre plus rapidement les cibles glycémiques avec moins d'effets indésirables comparativement à une monothérapie à dose maximale* et que, *lorsque des antihyperglycémifiants sont combinés, avec ou sans insuline, des classes ayant des mécanismes d'action différents devraient être utilisées* se sont vu ajouter de nouveaux éléments, et ceux-ci sont discutés dans la sous-section suivante : *Ajout d'un antidiabétique*.

Principes relatifs aux antidiabétiques oraux ou injectables

- ▶ Tous les médicaments antidiabétiques devraient généralement être introduits aux doses de départ, qui pourront ensuite être graduellement augmentés, et ce, pour éviter les hypoglycémies et les effets indésirables (voir les modalités dans les tableaux de la section 5).
- ▶ Lors de l'ajustement, revenir au palier d'ajustement précédent s'il y a intolérance ou hypoglycémies.
- ▶ La combinaison d'antidiabétiques à doses sous-maximales permet d'atteindre plus rapidement les cibles glycémiques avec possiblement moins d'effets indésirables comparativement à une monothérapie à dose maximale. Cependant, dans le cas où les bénéfices cardiovasculaires ou rénaux de certains antidiabétiques sont recherchés, l'utilisation de doses pour lesquelles une telle protection a été démontrée devrait être visée (si elles sont tolérées).
- ▶ Le choix du médicament antidiabétique à ajouter se fait selon son mécanisme d'action (afin qu'il soit différent de celui des antidiabétiques déjà administrés) et selon des considérations cliniques relatives à la personne en accordant une priorité à la protection cardiovasculaire et rénale (voir l'annexe III).

Ajout d'un antidiabétique

Les deux derniers principes relatifs aux antidiabétiques oraux ou injectables font référence, de manière extrêmement sommaire, à ce qui constitue le cœur des nouveautés trouvées dans la littérature recensée après 2016. En effet, de nombreuses études cliniques dont l'objectif était d'évaluer les propriétés protectrices d'ordre cardiovasculaire ou rénal des plus récents agents antidiabétiques ont été menées. À la suite de résultats concluants, la FDA et Santé Canada ont étendu les indications approuvées pour certains antidiabétiques, par exemple l'empagliflozine et le liraglutide, à la réduction de l'incidence du décès d'origine cardiovasculaire chez les patients atteints

de diabète de type 2 et d'une maladie cardiovasculaire établie. Plusieurs associations reconnues ont donc émis un nouveau type de recommandations dans leur GPC, qui suggèrent de prendre très tôt en considération l'histoire médicale cardiovasculaire ou rénale du patient et d'appuyer le choix du médicament antidiabétique à utiliser en combinaison avec la metformine sur la présence, ou non, de conditions médicales de cet ordre chez la personne [ADA, 2019; Arditi *et al.*, 2018; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; Qaseem *et al.*, 2017; SIGN, 2017]. La publication subséquente de nouvelles données cliniques a amené l'ESC et l'EASD à produire un GPC qui recommande entre autres l'ajout d'un iSGLT2 (empagliflozine, canagliflozine ou dapagliflozine) ou d'un GLP-1 (liraglutide, sémaglutide ou dulaglutide) chez les personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire ou présentant un risque élevé de le devenir, et ce, même si leur glycémie est déjà contrôlée aux valeurs cibles. La même recommandation est faite pour ces trois iSGLT2 chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale ou cardiaque ou présentant un risque élevé de le devenir [Cosentino *et al.*, 2019].

Dans tous les cas, étant donné la nature progressive du diabète de type 2, il est probable que l'ajustement de la thérapie pharmacologique implique à un certain moment l'ajout d'un antidiabétique au traitement initial. Cependant, il n'a pas été jugé pertinent par les membres du comité consultatif d'inclure de telles recommandations dans le PMN pour deux raisons majeures. L'une d'elles est que le protocole, assurément utilisé dans le contexte de l'ordonnance individuelle d'ajustement qui y est associée, a pour objet l'ajustement de médicaments déjà prescrites, donc déjà choisies. L'autre raison est que plusieurs autres études cliniques du même genre sont en cours ou débiteront sans doute et qu'il sera alors très difficile de maintenir le PMN à jour et complet avec toutes les nouvelles informations publiées. Ainsi, en écrivant un principe qui relate les types d'éléments à considérer lors du choix d'un antidiabétique à ajouter, et en soulignant les occasions de réévaluer la thérapie pharmacologique notamment dans les sections *Appréciation de la condition de santé* et *Situations exigeant une attention particulière, une réévaluation ou une investigation*, le PMN aiguille le professionnel de la santé, s'il y a lieu, et favorise la pérennité du contenu du PMN jusqu'à la prochaine mise à jour. L'information extraite des GPC sélectionnés concernant les bénéfices protecteurs des fonctions cardiaque et rénale de certains antihyperglycémifiants a toutefois été évoquée dans un tableau récapitulatif de la médication antidiabétique présenté à l'annexe III du PMN et explicitée à la section 3.1.9 de ce rapport.

Insuline

En raison de sa nature progressive, le diabète peut requérir l'ajout de l'insuline au plan de traitement pour être contrôlé. Le processus d'intensification de la thérapie antidiabétique par l'introduction de l'insuline ne faisait pas l'objet de conseils précis dans le PMN 2016. Les deux premiers principes énoncés dans cette section du PMN mis à jour concernent l'introduction en soi et remplacent le principe général écrit dans le PMN 2016 disant qu'*il est préférable d'ajuster un type d'insuline et de corriger une glycémie capillaire à la fois*, principe qui amenait néanmoins cette notion de progression. Les deux nouveaux principes proviennent de GPC comportant des recommandations sur l'ordre

d'introduction des divers types d'insuline [ADA, 2019; Arditi *et al.*, 2018; SIGN, 2017]. Le savoir expérientiel des membres du comité consultatif a été mis à contribution afin de synthétiser ces recommandations. Une note de bas de page a été ajoutée pour compléter le deuxième principe. Cette note clarifie que la metformine ne devrait pas être arrêtée lorsqu'une thérapie d'injections multiples est introduite, mais les sulfonylurées et les méglitinides devraient être cessés lorsque deux injections ou plus d'insuline prandiale par jour sont administrées. La précision de cette remarque provient du savoir expérientiel fourni par le comité consultatif. À ce sujet, les GPC disent de façon plus générale que la metformine ne devrait pas être arrêtée lorsqu'une thérapie d'injections multiples est instaurée, mais que les risques et bénéfices de continuer les autres antidiabétiques oraux (sulfonylurées, iDPP-4 et GLP-1) devraient être revus, en considérant le souci de simplifier le traitement et d'en diminuer les coûts [ADA, 2019; SIGN, 2017].

Les autres principes de cette section relative à l'insuline portent sur l'ajustement de celle-ci. Ainsi, le troisième principe précise davantage dans quel ordre prioritaire les valeurs de glycémies anormales devraient faire l'objet d'un ajustement en se basant sur deux des principes qui se retrouvaient dans le PMN 2016, soit *l'ajustement doit tenir compte du type d'insuline, des moments d'administration et des causes d'hypoglycémies ou d'hyperglycémies*, et *corriger les hypoglycémies en priorité, en débutant par la première de la journée, avant de corriger les hyperglycémies*. Le quatrième principe d'ajustement relatif à l'insuline a été gardé tel quel par rapport à la version 2016 du PMN, à l'exception de la référence à l'annexe II qui liste les facteurs pouvant expliquer une variation des valeurs de glycémie (voir la section 3.1.3.6).

Il est à noter que la recommandation disant de *privilégier le maximum d'unités d'insuline à augmenter, sauf si risque d'hypoglycémies* a été retirée du PMN lors de la mise à jour, étant donné l'incompréhension générale qu'elle suscitait auprès, entre autres, des membres du comité consultatif.

Principes relatifs à l'insuline

- ▶ Lorsque l'insuline est ajoutée au plan de traitement pharmacologique, il est préférable de débiter avec une insuline basale quotidienne pour normaliser la glycémie à jeun.
- ▶ Si les cibles d'HbA1c ne sont toujours pas atteintes, une thérapie d'injections multiples¹ (insuline basale et prandiale) peut être introduite progressivement.
- ▶ Lors de l'ajustement, les hypoglycémies doivent être rectifiées en priorité en diminuant l'insuline responsable. Par la suite, les hyperglycémies à jeun peuvent être corrigées en ajustant l'insuline basale, puis les hyperglycémies postprandiales en modifiant les insulines prandiales.
- ▶ Ne pas tenir compte d'un épisode d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie associé à une situation à la fois ponctuelle, exceptionnelle ou explicable (voir l'annexe II).

¹ La metformine ne devrait pas être arrêtée lorsqu'une thérapie d'injections multiples est introduite, mais les sulfonylurées et les méglitinides devraient être cessés lorsque deux injections ou plus d'insuline prandiale par jour sont administrées.

3.1.4.3. Substitution de médicaments

Dans la démarche d'appréciation de la condition de santé au moment de l'ajustement du PMN mis à jour, il est mentionné d'évaluer le besoin de procéder à une substitution de la médication en cours, sans définir d'action particulière. Au Québec, la substitution de médicaments au sens propre relève du pharmacien qui peut, selon la Loi modifiant la Loi sur la pharmacie (loi 41), substituer au médicament prescrit un autre médicament de même sous-classe thérapeutique en cas de rupture d'approvisionnement complète au Québec [CMQ et OPQ, 2013]. Il est à noter que le PMN donne un sens un peu plus large au mot « substitution », qui réfère davantage au remplacement au sein de la stratégie médicamenteuse d'un agent antidiabétique par un autre qui serait associé à des précautions et à des effets indésirables différents, convenant mieux à la personne traitée à la suite du développement, par exemple, d'une intolérance ou d'une contre-indication.

D'ailleurs, aucun des GPC retenus ne contenait de recommandations générales concernant la substitution de médicaments, mais certaines situations précises étaient parfois mentionnées. Par exemple, en cas d'intolérance continue à la metformine, une substitution par de la metformine à libération prolongée ou par une sulfonylurée est à considérer [Diabetes Canada CPGEC, 2018; WHO, 2018; SIGN, 2017]. La substitution de médicaments peut aussi être envisagée dans des circonstances n'impliquant ni intolérance ni contre-indication, comme dans le cas de patients sans histoire d'hypoglycémie pour lesquels des analogues d'insuline plus chers peuvent être remplacés par de l'insuline humaine pour des raisons de coûts [ADA, 2019], ou de personnes âgées dont les sulfonylurées seraient remplacées par un iDPP-4 afin de réduire les risques d'hypoglycémie et d'assurer leur sécurité [Diabetes Canada CPGEC, 2018].

3.1.5. Informations sur la médication et modalités d'ajustement

Dans la version 2016 du PMN, les modalités d'ajustement étaient présentées dans un tableau pour chaque classe de médicaments antidiabétiques, dont la dernière colonne rassemblait diverses particularités telles que les effets indésirables, les contre-indications, les précautions, les interactions médicamenteuses et les situations requérant une référence au médecin, s'il y avait lieu. Dans le PMN mis à jour, ces informations générales ont été extraites et organisées dans un tableau distinct pour chaque classe de médicaments, sauf pour les situations de référence au médecin qui ont plutôt été transférées dans une section définie du PMN (voir la section 3.1.8 du présent rapport).

Quant aux teneurs disponibles, posologies initiales, doses maximales, moments d'administration et modalités d'ajustement à la hausse se rapportant aux différents antidiabétiques oraux ou insulines, ils sont présentés dans des tableaux qui incluent maintenant les diminutions de doses devant être effectuées en cas d'insuffisance rénale, s'il y a lieu, et la conduite à suivre en cas d'intolérance ou d'hypoglycémies pour chacune des classes.

Dans le PMN mis à jour, un texte a été ajouté au début de la section *Informations sur la médication et modalités d'ajustement* qui contient les tableaux, afin d'en introduire le contenu. Ce texte apporte les précisions suivantes :

5. INFORMATIONS SUR LES MÉDICAMENTS ET MODALITÉS D'AJUSTEMENT

Les informations générales sur les médicaments antidiabétiques présentées ci-dessous ne sont pas exhaustives. Lors de tout ajout ou de toute modification au profil pharmacologique, le potentiel d'interaction médicamenteuse doit être évalué.

Un tableau récapitulatif des diverses classes de médicaments antidiabétiques, incluant notamment des informations complémentaires telles que leur coût relatif, leur couverture par la RAMQ, et leur mode d'action se trouve à l'annexe III. La liste des médicaments antidiabétiques disponibles au Canada se trouve à l'annexe IV.

Les doses de départ et fréquences d'ajustement présentées dans les tableaux ci-dessous sont adéquates, de façon générale, pour les personnes âgées ou fragiles. Dans le cas où un intervalle de doses ou de fréquences est présenté, il peut être souhaitable de choisir la plus petite dose et d'ajuster à la fréquence la moins rapprochée chez les personnes âgées ou fragiles.

Toutes les informations relatives aux médicaments antidiabétiques fournies dans la version 2016 des tableaux ont été révisées, bonifiées, modifiées ou retirées à la lumière des informations extraites des plus récentes monographies (voir l'annexe F des annexes complémentaires à ce rapport). Les figures produites par l'endocrinologue Jean-François Yale concernant les agents antihyperglycémiants et l'insuffisance rénale ont également été consultées à la suite des recommandations des membres du comité consultatif [Yale, 2019]. Les principaux changements touchant le contenu clinique sont discutés ci-après. Quelques modifications s'appliquent pour plusieurs classes de médicaments :

- Pour chacune des classes de médicaments, dans la section des contre-indications, les termes *allergie médicamenteuse connue* ont été remplacés par *antécédent de réaction allergique* par souci d'uniformité avec les nouveaux PMN de l'INESSS.
- Absente du PMN 2016, une section sur l'ajustement en cas d'intolérance et/ou d'hypoglycémie (selon le médicament) a été ajoutée à la demande du comité pour chaque classe de médicaments, à l'exception des iDPP-4, car cela n'était pas pertinent (voir la section 3.1.5.6). Ainsi, le protocole permet maintenant la diminution de dose au palier inférieur ou l'arrêt temporaire pendant une semaine ou jusqu'à la résolution des symptômes. La reprise du médicament est ensuite possible à la dose de départ ou au palier inférieur toléré (si cessé), tout en reprenant un ajustement plus lent ou en augmentant l'intervalle d'ajustement.

3.1.5.1. Biguanides

La metformine est le seul médicament de la classe des biguanides. Au moment de la révision du PMN, la metformine régulière était remboursée dans le cadre du RPAM alors que la metformine à longue action ne l'était pas.

Contre-indications

Les quatre contre-indications listées dans le PMN 2016 pour cette classe de médicaments ont été conservées. Aux contre-indications existantes ont été ajoutées l'acidocétose diabétique aiguë, l'insuffisance respiratoire sévère et les états associés à l'hypoxémie, ainsi que les conditions de stress (infection grave, traumatisme ou chirurgie), à partir de l'information tirée des monographies.

Précautions

La précaution concernant les examens radiologiques ou les interventions chirurgicales déjà présente dans le PMN de 2016 s'est vu ajouter une directive qui précise de cesser la médication 48 heures avant (selon l'information provenant de la monographie du produit) et de la reprendre 48 à 72 heures après sauf s'il y a une recommandation autre de l'équipe médicale. Le délai pour la reprise de la metformine a été proposé par les membres du comité consultatif en tenant compte de leur pratique clinique. La précaution en présence de déshydratation grave pouvant aggraver l'insuffisance rénale a été gardée telle quelle. Trois nouvelles précautions ont été ajoutées. La première consiste en la présence de facteurs de risque d'acidose lactique, lesquels ont été énumérés, car ils sont peu connus des professionnels de la santé selon les membres du comité consultatif. La deuxième précaution concernant la prudence et/ou l'ajustement recommandé en présence d'insuffisance rénale a fait l'objet de discussions entre les pharmaciens du comité, car l'ajustement recommandé selon les monographies canadiennes diffère de celui recommandé ailleurs dans le monde ou par les experts comme le D^r Yale. En effet, bien que les GPC consultés et la monographie canadienne s'entendent pour dire qu'il faut être prudent avec la metformine lorsque la fonction rénale diminue, le seuil de DFG_e pour procéder à l'ajustement varie selon les guides. Plusieurs GPC [Hambling *et al.*, 2019; Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; SIGN, 2017] recommandent une diminution de la dose de metformine lorsque le DFG_e est entre 30 et 59 ml/min/1,73 m², alors qu'un autre suggère la prudence ou l'ajustement entre 30 et 44 ml/min/1,73 m² [Davies *et al.*, 2018]. Les réductions de doses suggérées varient aussi : 500 à 1000 mg par jour entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² [Diabetes Canada CPGEC, 2018], 500 à 1000 mg par jour entre 45 et 59 ml/min/1,73 m² et 500 mg par jour entre 30 et 44 ml/min/1,73 m² [Arditi *et al.*, 2018] ou encore une dose maximale de 2 g par jour si le DFG_e est inférieur à 60 ml/min/1,73 m², avec des doses à réduire progressivement à mesure que la fonction rénale décline [SIGN, 2017]. Pour un DFG_e entre 30 et 44 ml/min/1,73 m², Diabète Canada mentionne qu'un traitement avec la metformine peut être maintenu, mais ne devrait pas être amorcé. Un autre GPC recommande, quant à lui, d'évaluer les risques et bénéfices avec un DFG_e inférieur à 45 ml/min/1,73 m² sans toutefois préciser d'ajustement de dose [VA/DoD EBPWG, 2017].

À la lumière de ces diverses recommandations, le comité consultatif a proposé d'inscrire la mention *prudence, ajustement recommandé* en présence d'insuffisance rénale avec un DFG_e de 30-44 ml/min/1,73 m². Le PMN en étant un d'ajustement, la mention d'introduction non recommandée de la metformine avec un DFG_e inférieur à 45 ml/min/1,73 m², bien que précisée par Diabète Canada, n'a pas été ajoutée. De plus,

le comité consultatif souligne le fait qu'en pratique, la metformine est parfois débutée quand même à dose réduite (500 mg BID) lorsque le DFG_e est entre 30 et 44 ml/min/1,73 m², selon le tableau du D^r Yale [2019]. Une mention que la dose maximale sous ce seuil de DFG_e est de 1000 mg par jour a donc été ajoutée pour la metformine. Enfin, le PMN de 2016 recommandait d'adresser le patient au médecin dans le cas d'un DFG_e inférieur à 60 ml/min/1,73 m². Le nouveau PMN permettant l'ajustement des doses d'antidiabétiques à la baisse, les membres du comité consultatif n'ont pas jugé nécessaire de faire réévaluer les patients présentant un DFG_e entre 30 et 59 ml/min/1,73 m² puisque l'ajustement des doses de metformine lorsque le DFG_e est entre 30 et 44 ml/min/1,73 m² est recommandé. Certains guides contre-indiquent la metformine en insuffisance cardiaque décompensée [Arditi *et al.*, 2018; Qaseem *et al.*, 2017], bien que ce ne soit pas le cas dans la monographie. Le comité était donc d'avis d'inscrire l'insuffisance cardiaque décompensée comme précaution dans la nouvelle version du protocole.

Effets indésirables

L'acidose lactique a été conservée dans la liste des effets indésirables même si ce n'est pas fréquent, car il s'agit d'un effet jugé comme étant grave. Cependant, la mention *rare* a été ajoutée. La mention présente au PMN 2016 d'un risque accru d'acidose lactique en présence de conditions associées à l'hypoxémie et au collapsus vasculaire a par ailleurs été retirée puisque les facteurs de risque ont été détaillés précédemment dans les précautions.

Interactions médicamenteuses significatives

Les médicaments pouvant détériorer la fonction rénale sont demeurés les seuls à être mentionnés comme interactions médicamenteuses significatives, mais des précisions sur les classes d'hypotenseurs pouvant détériorer cette fonction (soit les IECA et les ARA) ont été apportées. Les agents à suspendre temporairement sont mentionnés par Diabète Canada dans la section des précautions lors des jours de maladie et sont en lien avec une détérioration aiguë de la fonction rénale [Diabetes Canada CPGE, 2018]. À la suggestion du comité consultatif, les iSGLT2, que Diabète Canada recommande aussi de cesser lors de journées de maladie, ont été ajoutés à cette liste. Par ailleurs, il a été soulevé par des parties prenantes consultées que les IECA et les ARA étaient des antihypertenseurs protecteurs de la fonction rénale. Comme l'ont encore suggéré les membres du comité consultatif, une reformulation a donc été effectuée pour préciser que l'interaction est plutôt à considérer en situation de détérioration aiguë de la fonction rénale.

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES BIGUANIDES	
Contre-indications	- Antécédent de réaction allergique aux biguanides - Antécédent d'acidose lactique - Acidocétose diabétique aiguë - Insuffisance rénale grave : DFG_e < 30 ml/min/1,73 m² - Insuffisance hépatique grave - Insuffisance respiratoire sévère et états associés à l'hypoxémie - Conditions de stress : infection grave, traumatisme ou chirurgie
Précautions	- Insuffisance rénale: • DFG_e 30-44 ml/min/1,73 m² : prudence, ajustement recommandé - Déshydratation grave : peut aggraver l'insuffisance rénale - Examen radiologique avec agent de contraste, intervention chirurgicale (cesser 48 heures avant et reprendre 48 à 72 heures après, sauf si indication autre par l'équipe médicale) - Présence de facteurs de risque d'acidose lactique (insuffisance cardiaque aiguë ou instable, infarctus du myocarde récent, insuffisance respiratoire, déshydratation (diarrhée, vomissements), abus d'alcool, insuffisance rénale, insuffisance hépatique aiguë) - Insuffisance cardiaque décompensée - Grossesse ou allaitement
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents ou graves	- Troubles gastro-intestinaux (ex. : nausées, diarrhées, crampes abdominales) - Déficit en vitamine B₁₂ - Acidose lactique (rare)
Interactions médicamenteuses les plus significatives	- Médicaments pouvant détériorer la fonction rénale en contexte aigu (ex. : anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), antihypertenseur de la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), diurétique, agent de contraste iodé, inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2))

Modalités d'ajustement

Dans le tableau des modalités d'ajustement posologique, les doses maximales des deux formulations sont restées les mêmes, mais une dose maximale de 1000 mg par jour a été spécifiée pour les personnes avec un DFG_e de 30-44 ml/min/1,73 m².

Pour faire suite à des commentaires émis par des membres du comité consultatif, le PMN mis à jour permet maintenant d'ajuster la metformine régulière plus rapidement (augmenter de 250-500 mg toutes les 1 à 2 semaines ou selon la tolérance), et les modalités d'ajustement BID et TID ont été regroupées pour plus de simplicité. En cas d'intolérance digestive, un arrêt temporaire et une reprise à la dose de départ ou au palier inférieur toléré ont été ajoutés aux conduites possibles à adopter. Enfin, une note de bas de tableau a été placée pour rappeler que la metformine à libération prolongée peut aussi être considérée pour les personnes présentant une intolérance digestive avec la forme régulière. Cette information provient du GPC de Diabète Canada.

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES BIGUANIDES				
Médicament	Doses de départ et moment d'administration	Dose maximale	Modalités d'ajustement	Ajustement si intolérance
Metformine Comprimés sécables de 500 et 850 mg	250 à 500 mg PO BID aux repas	2550 mg/jour - DFGe 30-44 ml/min/1,73 m ² : max. 1000 mg/jour	↑ de 250 à 500 mg aux 1 à 2 semaines ou selon tolérance. La dose journalière peut être fractionnée en 2 ou 3 prises (BID-TID) selon la tolérance et l'adhésion.	↓ la dose au palier d'ajustement inférieur ou tenter un arrêt temporaire durant 1 semaine ou jusqu'à la résolution des symptômes. Reprendre à la dose de départ ou au palier inférieur toléré (si cessé). Reprendre un ajustement plus lent : ↑ la dose de 250 mg (maximum 1 dose/jour) ou ↑ l'intervalle d'ajustement. ¹
Metformine à action prolongée Comprimés non sécables de 500 et 1000 mg	500 à 1000 mg PO DIE (au souper)	2000 mg/jour - DFGe 30-44 ml/min/1,73 m ² : max. 1000 mg/jour	↑ la dose de 500 mg toutes les 1 à 2 semaines.	↓ la dose au palier d'ajustement inférieur ou tenter un arrêt temporaire durant 1 semaine ou jusqu'à la résolution des symptômes. Reprendre à la dose de départ ou au palier inférieur toléré (si cessé). Reprendre un ajustement plus lent en ↑ l'intervalle d'ajustement.

¹ La metformine à libération prolongée peut être considérée chez les personnes présentant une intolérance digestive avec la forme régulière.

3.1.5.2. Sécrétagogues-sulfonylurées

Les sulfonylurées disponibles au Canada au moment de la révision du protocole étaient le glyburide, le gliclazide (comprimés réguliers et à longue action), le glimépiride et le tolbutamide. Les renseignements concernant le gliclazide régulier ont été introduits dans le nouveau protocole pour répondre aux commentaires reçus des utilisateurs de la version 2016 du PMN duquel il avait été exclu parce qu'apparemment peu utilisé. Les molécules tolbutamide et chlorpropamide, absentes du PMN de 2016 vu leur utilisation très rare, n'ont pas été ajoutées à la nouvelle version. En effet, la tolbutamide est très peu utilisée et la chlorpropamide n'est plus commercialisée sur le marché canadien [Santé Canada, 2019]. Au moment de la révision du PMN, le glimépiride était un médicament d'exception alors que les autres sulfonylurées étaient remboursées dans le cadre du RPAM.

Contre-indications

Les trois contre-indications présentées au PMN 2016 pour cette classe de médicaments ont été conservées pour la nouvelle version, auxquelles l'acidocétose diabétique aiguë et les conditions de stress (infection grave, traumatisme ou chirurgie) se sont ajoutées puisqu'elles se trouvaient dans les monographies.

Les valeurs de fonction rénale pour lesquelles le gliclazide, le glimépiride ou le glyburide sont contre-indiqués sont restées les mêmes que celles du PMN 2016, et ce, malgré le

fait que les GPC de Diabète Canada et du Programme cantonal Diabète suisse recommandent l'usage d'un autre agent pour des niveaux d'insuffisance rénale plus modérés [Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Les valeurs de fonction limites choisies pour le gliclazide et le glyburide correspondent aussi à celles déterminées dans le tableau du D^r Yale [2019], sauf pour le glimépiride qui pourrait être utilisé même avec un DFG_e inférieur à 15 ml/min/1,73 m² selon cette dernière source. Cependant, les membres du comité ont fait valoir que la limite fixée en 2016 de 15 ml/min/1,73 m² pour cette molécule est adéquate dans le contexte du protocole, considérant le risque d'hypoglycémies en insuffisance rénale terminale.

Précautions

Pour le glyburide et le glimépiride, les valeurs de fonction rénale limites inscrites comme précaution correspondent à celles mentionnées dans le tableau du D^r Yale [2019]. Pour le gliclazide, la monographie, Diabète Canada et le Programme cantonal Diabète suisse recommandent un autre agent pour un DFG_e inférieur à 30 ml/min/1,73 m², alors que le tableau du D^r Yale mentionne une utilisation courante de cette molécule jusqu'à 15 ml/min/1,73 m² et la prudence entre 15 et 29 ml/min/1,73 m² vu le risque d'hypoglycémies [Yale, 2019; Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Les membres du comité consultatif ont donc mis en commun ces informations et suggéré une précaution pour l'utilisation du gliclazide entre 15 et 29 ml/min/1,73 m². Il est à noter que les valeurs de DFG_e fixées comme limites dans les précautions correspondent aussi aux valeurs qui étaient présentes au PMN de 2016 comme critères de référence au médecin.

Une précaution a été ajoutée concernant les facteurs augmentant le risque d'hypoglycémies (soit l'âge avancé, la malnutrition, l'insuffisance hépatique ou rénale) tels que mentionnés dans les monographies. La plupart des GPC consultés font une mise en garde contre un risque accru d'hypoglycémies lors d'une prise de sulfonylurées par les personnes âgées [Hambling *et al.*, 2019; Arditi *et al.*, 2018; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; SIGN, 2017]. L'insuffisance rénale est aussi mentionnée comme facteur augmentant le risque d'hypoglycémie pour cette classe de médicaments [ADA, 2019; Hambling *et al.*, 2019; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; SIGN, 2017; VA/DoD EBPWG, 2017]. Les facteurs d'exercice intense ou prolongé et de prise d'alcool (surtout à jeun) ont été ajoutés à la suggestion des membres du comité consultatif.

Bien que listés à l'annexe II du PMN mis à jour, des facteurs pouvant abaisser le taux de glucose sanguin ont aussi été ajoutés comme précautions, ainsi qu'un déficit en G6PD à cause du risque augmenté d'anémie hémolytique (information présente dans les monographies).

Effets indésirables

Les effets indésirables de gain de poids et d'hypoglycémies fréquentes (particulièrement avec le glyburide) ont été conservés tels quels du PMN 2016.

Interactions médicamenteuses significatives

Pour ce qui est des interactions médicamenteuses significatives du PMN 2016, celle concernant l'influence des médicaments sympatholytiques a été simplifiée, suivant une suggestion du comité consultatif, par le remplacement des termes *signes de contre-régulation adrénergique secondaires à l'hypoglycémie* par *signes d'hypoglycémie*.

L'interaction présente au PMN 2016 concernant le risque d'hypoglycémies si les sécrétagogues-sulfonylurées sont combinés à un GLP-1 ou à un iSGLT2 a fait l'objet de discussions au sein du comité consultatif. La majorité des membres était d'avis que cette interaction n'était pas spécifique à certaines classes de médicaments, mais possible lors d'une utilisation concomitante de tout autre antidiabétique. De plus, la gestion de cette interaction proposée au PMN 2016 était qu'une diminution de la dose du sécrétagogue est généralement requise sauf si l'HbA1c est supérieure à 8 %. Or, la plupart des membres du comité consultatif n'étaient pas d'accord avec cette notion : il a été soulevé que le fait d'inscrire une valeur seuil d'HbA1c pourrait laisser croire qu'au-dessus de cette valeur, le risque d'hypoglycémie est moindre et ainsi donner un faux sentiment de sécurité au clinicien. Un membre a soulevé le fait que la variabilité glycémique pourrait guider la décision de diminuer la dose du sécrétagogue. Par ailleurs, bien que certains membres aient proposé de diminuer généralement la dose du sécrétagogue chez les patients présentant un risque d'hypoglycémie, d'autres membres étaient plutôt d'avis que la prudence devait être de mise chez tous les patients, même ceux chez qui un risque d'hypoglycémie n'est pas suspecté d'emblée. Les membres ont fait consensus sur ce dernier point et l'interaction a donc été reformulée ainsi : *Usage concomitant d'autres agents antidiabétiques : risques d'hypoglycémies (une ↓ de la dose du sécrétagogue peut être requise)*. Cette même formulation a été reprise dans les tableaux des sécrétagogues-méglitinides (5.3) et de l'insuline (5.9) puisqu'une interaction identique y était présente.

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES SÉCRÉTAGOGUES-SULFONYLURÉES	
Contre-indications	- Antécédent de réaction allergique aux sulfonyles - Acidocétose diabétique aiguë - Insuffisance hépatique grave - Insuffisance rénale : • Gliclazide, glimépiride : DFG $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ • Glyburide : DFG $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ - Conditions de stress : infection grave, traumatisme ou chirurgie
Précautions	- Antécédent de réaction allergique aux sulfamides - Insuffisance rénale (risque $\uparrow$ hypoglycémies) : • Gliclazide, glimépiride : DFG $15\text{-}29 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ • Glyburide : DFG $30\text{-}49 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ - Personnes âgées, malnutrition, insuffisance hépatique ou rénale, exercice intense ou prolongé, prise d'alcool surtout à jeun ($\uparrow$ le risque d'hypoglycémies) - Déficit en G6PD (risque $\uparrow$ anémie hémolytique) - Grossesse ou allaitement
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	- Gain de poids - Hypoglycémies fréquentes (particulièrement avec le glyburide)
Interactions médicamenteuses les plus significatives	- Sous l'influence de médicaments sympatholytiques (ex. : β-bloquants, clonidine), les symptômes d'hypoglycémie peuvent être $\downarrow$ ou absents. - Usage concomitant d'autres agents antidiabétiques: risques d'hypoglycémies (une $\downarrow$ de la dose du sécrétagogue peut être requise)

Modalités d'ajustement

Pour le gliclazide régulier, les pharmaciens du comité consultatif ont proposé d'inscrire une dose initiale plus faible (40 à 80 mg BID) que celle recommandée dans les monographies (160 mg par jour) afin de couvrir les doses appropriées pour des personnes âgées ou en insuffisance rénale, et ont aussi déterminé l'intervalle d'ajustement toutes les 1 à 2 semaines. Les doses initiales, les paliers d'ajustement et les intervalles d'ajustement du gliclazide à libération prolongée ainsi que du glimépiride ont tous été diminués par rapport à ce qui était écrit dans le PMN 2016. Ces changements étaient basés sur l'information contenue dans les monographies (incluant les précautions à prendre chez les personnes âgées) de même que sur l'apport expérientiel des membres du comité consultatif. Pour le glyburide, le comité consultatif préférait limiter la dose de départ à 5 mg par jour, ce qui est également proposé dans la monographie. Les membres ont suggéré un ajustement du glyburide toutes les 1 à 2 semaines plutôt que toutes les 2 à 3 semaines, comme il est inscrit au PMN de 2016. L'ajustement de chaque dose de 1,25 mg à 2,5 mg a été jugé adéquat par les membres du comité consultatif, puisque cela permet un éventail de possibilités d'ajustement allant de 1,25 mg à 5 mg par jour selon que la dose est donnée en une ou deux prises. En outre, la présentation des doses initiales et des ajustements pour le glyburide a été simplifiée en utilisant le terme *par jour*, qui englobe plusieurs posologies et permet les doses DIE ou BID.

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES SÉCRÉTAGOGUES-SULFONYLURÉES ¹				
Médicament	Doses de départ et moment d'administration	Dose maximale	Modalités d'ajustement	Ajustement si intolérance ou hypoglycémie
Gliclazide Comprimés sécables de 80 mg	40 à 80 mg PO BID aux repas. Si la dose quotidienne est ≥ 160 mg, administrer le médicament en 2 prises (BID)	320 mg/jour	↑ de chaque dose de 40 à 80 mg toutes les 1 à 2 semaines	↓ la dose au palier d'ajustement inférieur ou tenter un arrêt temporaire durant 1 semaine ou jusqu'à la résolution des symptômes. Reprendre à la dose de départ ou au palier inférieur toléré (si cessé). Reprendre un ajustement plus lent ou ↑ l'intervalle d'ajustement.
Gliclazide (libération prolongée) Comprimés de 30 mg (non sécable) et 60 mg (sécable)	30 mg PO DIE au déjeuner OU au premier repas important de la journée	120 mg/jour	↑ la dose de 30 mg toutes les 1 à 2 semaines	
Glimépiride Comprimés de 1, 2 et 4 mg	0,5 à 1 mg PO DIE au déjeuner OU au premier repas important de la journée	8 mg/jour	↑ la dose de 0,5 à 1 mg, toutes 1 à 2 semaines	
Glyburide Comprimés sécables de 2,5 et 5 mg	1,25 à 5 mg PO par jour aux repas (en 1 ou 2 prises DIE ou BID). Si administration DIE, donner au premier repas important de la journée.	20 mg/jour (max 10 mg par dose)	↑ chaque dose de 1,25 à 2,5 mg toutes les 1 à 2 semaines La dose journalière peut être fractionnée en 2 prises (BID) si les glycémies capillaires ou interstitielles AC au déjeuner demeurent > 7 mmol/L	

¹ Le tolbutamide n'a pas été inclus, car il est très rarement utilisé.

3.1.5.3. Sécrétagogues-méglitinides

Au Canada, cette classe de médicaments comprend seulement le répaglinide [Santé Canada, 2019]. Cette molécule était remboursée dans le cadre du RPAM au moment de la révision du PMN.

Contre-indications

Comme pour toutes les autres classes d'antidiabétiques sauf l'insuline, l'acidocétose diabétique aiguë a été ajoutée aux contre-indications faisant déjà partie du PMN 2016. La prise de gemfibrozil ou de clopidogrel a également été ajoutée, selon les informations trouvées dans la monographie du répaglinide. En effet, le clopidogrel (un inhibiteur du CYP 2C8) est contre-indiqué avec le répaglinide puisqu'il peut en augmenter la concentration active et ainsi augmenter le risque d'hypoglycémies. Cependant, les membres du comité consultatif sont unanimes : en pratique, il est courant de rencontrer un patient pour qui ces deux médicaments sont prescrits. Selon eux, comme l'effet thérapeutique des deux médicaments est mesurable, la prise concomitante serait donc possible en assurant un suivi serré des glycémies. Une note de bas de tableau a donc été ajoutée pour apporter une nuance précisant qu'une utilisation prudente du répaglinide est possible en utilisant les plus faibles doses possible et en s'assurant de l'absence d'hypoglycémies.

Précautions

La seule précaution présente dans la version 2016 du tableau concernait l'omission des repas, et celle-ci s'est vu ajouter une précision sur recommandation du comité consultatif concernant le retard de la dose lors du retard des repas. L'autre ajout est celui d'une deuxième précaution en lien avec certains facteurs pouvant faire augmenter le risque d'hypoglycémies, comme le mentionnent la monographie et la plupart des GPC [Hambling *et al.*, 2019; Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017] : personnes âgées, malnutrition, insuffisance hépatique ou rénale, exercice intense ou prolongé, prise d'alcool surtout à jeun.

Effets indésirables

Les effets indésirables d'hypoglycémies, de gain de poids et de céphalées ont été conservés. Les membres ont par ailleurs mentionné que la constipation n'était pas un effet indésirable très pertinent pour cette classe de médicaments et cet élément a donc été retiré du tableau.

Interactions médicamenteuses significatives

Les deux interactions présentées dans le PMN 2016 ont été conservées. L'interaction du clopidogrel pouvant augmenter la concentration plasmatique du répaglinide a été bonifiée en y ajoutant aussi, comme l'indique la monographie, les inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 et/ou du CYP2C8, tels que le gemfibrozil, la clarithromycine, le kétoconazole et le triméthoprime.

Comme il a été discuté à la section des interactions médicamenteuses significatives des sulfonylurées (3.1.5.2), l'interaction concernant le risque d'hypoglycémies si les sécrétagogues-méglitinides sont combinés à un GLP-1 ou à un iSGLT2 a été modifiée ainsi : *Usage concomitant d'autres agents antidiabétiques : risques d'hypoglycémies (une ↓ de la dose du sécrétagogue peut être requise).*

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES SÉCRÉTAGOGUES-MÉGLITINIDES	
Contre-indications	- Antécédent de réaction allergique aux méglitinides - Acidocétose diabétique aiguë - Insuffisance hépatique - Prise de gemfibrozil ou clopidogrel¹ - Grossesse et allaitement
Précautions	- Ne pas prendre le répaglinide si le repas est omis; retarder le répaglinide si le repas est retardé. - Personnes âgées, malnutrition, insuffisance hépatique ou rénale, exercice intense ou prolongé, prise d'alcool surtout à jeun (↑ le risque d'hypoglycémies)
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	- Hypoglycémies - Gain de poids - Céphalées
Interactions médicamenteuses les plus significatives	- Inhibiteurs du CYP3A4 et/ou du CYP2C8 : (ex. : gemfibrozil, clopidogrel¹, clarithromycine, ketoconazole, cyclosporine, triméthoprim) : ↑ de la concentration plasmatique du répaglinide (↑ le risque d'hypoglycémies) - Usage concomitant d'autres agents antidiabétiques: risques d'hypoglycémies (une ↓ de la dose du sécrétagogue peut être requise)

¹ Le clopidogrel est contre-indiqué avec le répaglinide puisqu'il peut en augmenter la concentration active et ainsi augmenter le risque d'hypoglycémies; en pratique, une utilisation prudente du répaglinide est possible en utilisant les plus faibles doses possible et en s'assurant de l'absence d'hypoglycémies.

Modalités d'ajustement

La dose de départ a été modifiée pour 0,5 à 1 mg en ajoutant la mention *par repas* comme l'a suggéré le comité consultatif. La dose maximale quotidienne de répaglinide au PMN 2016 était de 12 mg, alors que la monographie mentionne 16 mg (soit 4 mg QID). Les membres du comité consultatif confirment qu'en pratique, le répaglinide est presque toujours donné TID, soit à une dose maximale quotidienne de 12 mg, comme le soutiennent quelques GPC [Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGE, 2018]. Selon les membres du comité consultatif, la quatrième dose de répaglinide est prescrite de façon exceptionnelle seulement et afin d'éviter des prises inadéquates de répaglinide à jeun au coucher pouvant occasionner des hypoglycémies nocturnes. Il a donc été convenu de ne pas modifier la dose maximale de 12 mg au PMN, mais d'y ajouter la précision d'un maximum de 4 mg par dose.

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES SÉCRÉTAGOGUES-MÉGLITINIDES				
Médicament	Doses de départ et moment d'administration	Dose maximale	Modalités d'ajustement	Ajustement si intolérance ou hypoglycémie
Répaglinide Comprimés de 0,5, 1 et 2 mg	0,5 à 1 mg par repas PO DIE-TID 0-15 minutes avant le repas	12 mg/jour (max 4 mg par dose)	Si la moyenne des glycémies capillaires/repas est élevée (> 7 mmol/L ou > cible visée par le médecin), doubler la dose du repas précédent Intervalle d'ajustement : chaque semaine La dose journalière peut être fractionnée en 3 prises (TID)	↓ la dose au palier d'ajustement inférieur ou tenter un arrêt temporaire durant 1 semaine ou jusqu'à la résolution des symptômes. Reprendre à la dose de départ ou au palier inférieur toléré (si cessé). Reprendre un ajustement plus lent ou ↑ l'intervalle d'ajustement.

3.1.5.4. Agonistes des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1)

Par rapport au PMN de 2016, quatre nouveaux médicaments de la classe des GLP-1 se sont ajoutés au nouveau protocole, soit l'exénatide à libération prolongée, le sémaglutide, l'exénatide et le lixisénatide. Les informations présentes en 2016 concernant l'albiglutide ont été retirées du protocole mis à jour, car cette molécule n'est plus commercialisée au Canada [Santé Canada, 2019]. Au moment de la révision du PMN, seuls la dulaglutide et le liraglutide étaient des médicaments d'exception, les autres molécules n'étaient pas remboursées dans le cadre du RPAM.

Contre-indications

Les contre-indications présentes au PMN de 2016 ont été conservées. En lien avec ce qui se trouve dans les monographies, l'acidocétose diabétique aiguë a été ajoutée. Pour le liraglutide, le dulaglutide, l'exénatide et le sémaglutide, les valeurs de DFGe limites ont été changées pour celles précisées dans les monographies. Concernant le lixisénatide, la valeur de DFGe limite préconisée par les membres du comité était de 30 ml/min/1,73 m², conformément à la recommandation de Diabète Canada ainsi qu'au tableau du D^r Yale [Yale, 2019; Diabetes Canada CPGEC, 2018], et ce, même si la monographie du produit ne recommande pas son utilisation pour les patients avec une insuffisance rénale terminale ou une dialyse (soit avec un DFGe inférieur à 15 ml/min/1,73 m²).

Précautions

Les membres du comité ont souligné l'importance d'ajuster à la hausse de façon prudente les GLP-1 pour les insuffisants rénaux en raison du risque de déshydratation potentiellement causée par des nausées et vomissements dus à ces médicaments. Cette précaution est d'ailleurs soulignée dans un des GPC sans toutefois qu'une valeur de DFGe soit précisée [ADA, 2019]. Les membres du comité consultatif ont mentionné utiliser en pratique une limite de 50 ml/min/1,73 m², comme le recommande aussi le tableau du D^r Yale [2019]. Des précautions en insuffisance rénale concernant les données limitées pour la dulaglutide (si DFGe < 30 ml/min/1,73 m²) et pour le sémaglutide (si DFGe entre 15 et 29 ml/min/1,73 m²) ont cependant été ajoutées conformément à ce qui est mentionné dans les monographies respectives des produits.

Dans le PMN de 2016, une référence au médecin était suggérée avec les GLP-1 pour un DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73 m². Ce critère concernant l'insuffisance rénale grave a donc été transféré dans la section *Situations exigeant une attention particulière* du PMN mis à jour (voir la section 3.1.8).

Des informations trouvées dans les monographies ont été ajoutées dans les précautions. Ainsi, la précaution concernant les antécédents de pancréatite s'est vu ajouter la précision : *ou facteurs de risque de pancréatite (lithiase biliaire, alcoolisme, hypertriglycémie) : cesser si symptômes de pancréatite*. Une précaution a aussi été ajoutée pour le sémaglutide et l'augmentation du taux de complications de rétinopathies diabétiques chez les personnes avec antécédents de rétinopathies. À la suggestion du comité consultatif, une note de bas de tableau a été ajoutée, mentionnant d'assurer un

suivi adéquat en ophtalmologie et d'augmenter progressivement les doses de sémaglutide chez les patients avec antécédents de rétinopathie. La précaution concernant les maladies cardiaques susceptibles d'être aggravées par une augmentation de la fréquence cardiaque, présente en 2016, s'est vu ajouter la précision *ou d'un allongement de l'intervalle PR*, selon l'information trouvée dans les monographies. De plus, les tachyarythmies ou blocs auriculo-ventriculaires du 1^{er} degré marqué ou du 2^e ou 3^e degré ont été ajoutés comme exemples de telles conditions, toujours selon les monographies. Comme il a été soulevé lors de la consultation d'autres parties prenantes, la cardiopathie ischémique stable ne semble pas aggravée par la tachycardie induite par les GLP-1 selon les études cardiovasculaires récentes avec ces agents. Ainsi, la cardiopathie ischémique, qui était mentionnée en exemple au PMN 2016, a été retirée.

Enfin, la précaution *maladie intestinale inflammatoire* a été modifiée pour *gastroparésie*, les membres du comité consultatif jugeant qu'il s'agissait de la seule maladie gastro-intestinale pertinente.

Effets indésirables

Les effets indésirables présents au PMN de 2016 ont été conservés. Les diarrhées, rencontrées assez fréquemment en pratique selon les membres du comité consultatif, ont été ajoutées aux exemples de troubles gastro-intestinaux, de même que la précision *2 à 4 battements par minute* pour l'augmentation de la fréquence cardiaque, conformément à ce qui a été trouvé dans les monographies.

Interactions médicamenteuses significatives

La seule interaction mentionnée dans le PMN de 2016 concernait le risque d'hypoglycémies si les GLP-1 sont combinés à l'insuline ou à un sécrétagogue. Cette interaction a été conservée, mais la mention de diminuer la dose sauf si l'HbA1c est supérieur à 8 % a été modifiée. Comme pour le cas des sulfonurées, les membres ont jugé plus prudent de suggérer une possible diminution de dose chez tous les patients, peu importe s'ils sont considérés comme présentant un risque d'hypoglycémie ou non. Pour les GLP-1 à courte action (exénatide courte action, lixisénatide), un retard est possible dans l'absorption de tout autre médicament pris en même temps par voie orale. Comme il est mentionné dans les monographies, les médicaments oraux dont l'efficacité repose sur une concentration seuil (ex. : antibiotiques) devraient être pris au moins une heure avant ou quatre heures après le GLP-1. D'autres interactions jugées dignes de mention par les membres du comité sont celles avec la warfarine (augmentation possible de l'INR), les médicaments pouvant allonger l'intervalle PR (entre autres les antiarythmiques, les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, les bêtabloquants, les glucosides digitaliques, les inhibiteurs de la protéase du VIH, les analogues de la somatostatine) et ceux pouvant augmenter la fréquence cardiaque (ex. : sympathomimétiques, anticholinergiques).

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU GLP-1	
Contre-indications	- Antécédent de réaction allergique aux GLP-1 - Acidocétose diabétique aiguë - Grossesse ou allaitement - Antécédent personnel ou familial de carcinome médullaire de la thyroïde - Syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 - Insuffisance rénale : • Exénatide, lixisénatide : DFG_e < 30 ml/min/1,73 m² • Liraglutide, sémaglutide : DFG_e < 15 ml/min/1,73 m²
Précautions	- Insuffisance rénale : • DFG_e < 50 ml/min/1,73 m² : ajustement prudent pour éviter les nausées/vomissements pouvant causer une déshydratation • Dulaglutide : DFG_e < 30 ml/min/1,73 m² : prudence (données limitées) • Sémaglutide DFG_e entre 15 et 29 ml/min/1,73 m² : prudence (données limitées) - Insuffisance hépatique - Antécédent ou facteurs de risque de pancréatite (lithiase biliaire, alcoolisme, hypertriglycémie) : cesser si symptômes de pancréatite - Sémaglutide¹ : ↑ du taux de complications de rétinopathies diabétiques chez les personnes avec antécédents de rétinopathie - Maladies cardiaques susceptibles d'être aggravées par une ↑ de la fréquence cardiaque ou d'un allongement de l'intervalle PR (ex. : insuffisance cardiaque congestive, fibrillation auriculaire, tachyarythmie ou blocs auriculo-ventriculaires du 1^{er} degré marqué ou du 2^e ou 3^e degré) - Gastroparésie
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	- Troubles gastro-intestinaux (ex. : nausées, vomissements, diarrhées : ↓ des effets après quelques semaines) - ↑ de la fréquence cardiaque (2 à 4 battements/minute) - Réaction au site d'injection
Interactions médicamenteuses les plus significatives	- Insulines ou sécrétagogues : risque d'hypoglycémies (une ↓ de la dose de l'insuline ou du sécrétagogue peut être requise) - GLP-1 courte action (exénatide courte action, lixisénatide) : prendre les médicaments oraux (ex. : antibiotiques) au moins 1 heure avant ou 4 heures après (car retard possible dans l'absorption) - Warfarine (exénatide) : possible ↑ RIN - Médicaments pouvant allonger l'intervalle PR (entre autres, antiarythmiques, inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, bêtabloquants, glucosides digitaliques, inhibiteurs protéase du VIH, analogues de la somatostatine) - Médicaments qui ↑ fréquence cardiaque (ex. : sympathomimétiques, anticholinergiques)

¹ Chez les personnes avec antécédents de rétinopathie, un suivi adéquat en ophtalmologie et une augmentation progressive des doses de sémaglutide sont recommandés.

Modalités d'ajustement

Les modalités d'ajustement (doses de départ, doses maximales, intervalles d'ajustement) proviennent des monographies respectives des produits, à l'exception de l'intervalle d'ajustement pour le liraglutide qui a été modifié en se basant sur les pratiques des membres du comité consultatif, pour *1 à 2 semaines* au lieu de *2 semaines* comme il est spécifié dans la monographie. Une note de bas de tableau a aussi été ajoutée pour préciser la façon de changer le moment d'administration pour les formulations données de façon hebdomadaire (dulaglutide, exénatide à libération prolongée, sémaglutide). Ces informations proviennent des monographies.

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU GLP-1

	Médicaments	Doses de départ et moment d'administration	Dose maximale	Modalités d'ajustement	Ajustement si intolérance
Action longue durée	Dulaglutide Stylos injecteurs unidoses préremplis de 0,75 mg/0,5 mL et 1,5 mg/0,5 mL	0,75 mg SC chaque semaine ¹	1,5 mg /semaine	↑ la dose de 0,75 mg SC après 4 semaines	↓ la dose au palier d'ajustement inférieur ou tenter un arrêt temporaire durant 1 semaine ou jusqu'à la résolution des symptômes. Reprendre à la dose de départ ou au palier inférieur toléré (si cessé). Reprendre un ajustement plus lent ou ↑ l'intervalle d'ajustement.
	Exénatide à libération prolongée Stylo injecteur unidoses prérempli de 2 mg à reconstituer avec diluant fourni	2 mg SC chaque semaine ¹	2 mg /semaine	--	
	Liraglutide Stylo injecteur multidose prérempli de 6 mg/mL : doses de 0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg	0,6 mg SC DIE Si nausées importantes, la dose peut être administrée au coucher (HS)	1,8 mg/jour	↑ la dose de 0,6 mg SC DIE toutes les 1 à 2 semaines	
	Sémaglutide Stylos injecteurs multidoses préremplis de 1,34 mg/mL Stylo de 1,5 mL : doses de 0,25 mg ou 0,5 mg Stylo de 3 mL : doses de 1 mg	0,25 mg SC chaque semaine ²	1 mg /semaine	↑ la dose à 0,5 mg SC après 4 semaines. Si la glycémie n'est pas encore maîtrisée après 4 semaines, dose peut être ↑ à 1 mg.	
Action courte durée	Exénatide Stylos injecteurs multidoses préremplis de 250 mcg/mL : Stylo de 1,2 mL : doses de 5 mcg Stylo de 2,4 mL : doses de 10 mcg	5 mcg SC BID dans les 60 minutes précédant les repas du matin et du soir (ou les deux principaux repas de la journée, séparer les doses d'au moins 6 heures).	20 mcg/jour (max 10 mcg par dose)	↑ à 10 mcg SC BID après 4 semaines de traitement.	
	Lixisénatide Stylos injecteurs multidoses préremplis Stylo de 0,05 mg/mL : doses de 10 mcg Stylo de 0,1 mg/mL : doses de 20 mcg	10 mcg SC DIE dans les 60 minutes précédant un repas (le même chaque jour)	20 mcg/jour	↑ à 20 mcg SC DIE après 14 jours.	

¹ Le moment d'administration peut être modifié : respecter un minimum de 72 heures entre deux doses.

² Le moment d'administration peut être modifié : respecter un minimum de 48 heures entre deux doses.

3.1.5.5. Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)

Depuis le PMN de 2016, l'ertugliflozine s'est ajoutée à la canagliflozine, à la dapagliflozine et à l'empagliflozine comme nouvelle molécule de cette classe de médicaments [Santé Canada, 2019]. Au moment de la révision du PMN, tous les médicaments de cette classe étaient des médicaments d'exception, sauf l'ertugliflozine (non remboursé dans le cadre du RPAM).

Contre-indications

Mentionnée dans les monographies, l'acidocétose diabétique aiguë a été ajoutée dans les contre-indications. Quelques modifications ont été apportées en lien avec les contre-indications en insuffisance rénale : les limites de DFGe pour la dapagliflozine, l'empagliflozine et l'ertugliflozine ont été changées pour celles spécifiées dans les monographies respectives. La canagliflozine est contre-indiquée pour un DFGe inférieur à 45 ml/min/1,73 m² selon la monographie et plusieurs GPC [Arditi *et al.*, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017], quoique Diabète Canada et l'ESC-EASD considèrent une utilisation sous cette valeur pour une protection cardiovasculaire ou rénale [Cosentino *et al.*, 2019; Diabetes Canada CPGEC, 2018]. De plus, la monographie et deux des GPC recommandent d'utiliser la canagliflozine à un maximum de 100 mg par jour pour un DFGe entre 45 et 59 ml/min/1,73 m² [Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Par ailleurs, il a été soulevé par d'autres parties prenantes consultées que des données récentes suggèrent que la canagliflozine conserve son efficacité en protection contre les maladies cardiovasculaires, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale jusqu'à la dialyse, et que la dapagliflozine la conserve jusqu'à un DFGe de 30 ml/min/1,73 m². Face à ces informations, les membres du comité consultatif ont discuté selon leur expérience avec la canagliflozine de l'utilisation de cette molécule jusqu'à l'hémodialyse et ont convenu qu'il était prématuré à ce stade-ci d'apporter la modification proposée. Ils ont plutôt proposé d'établir la contre-indication à 30 ml/min/1,73 m² pour la canagliflozine, avec une dose maximale quotidienne de 100 mg si le DFGe est entre 30 et 59 ml/min/1,73 m². Cela correspond également à ce qui est suggéré dans l'outil du D^r Yale utilisé par les cliniciens consultés [Yale, 2019]. Concernant la dapagliflozine, les membres du comité ont jugé adéquat d'inscrire une contre-indication à 30 ml/min/1,73 m², et ce, malgré la monographie canadienne qui fixe encore la contre-indication à 45 ml/min/1,73 m², afin de tenir compte des données récentes d'utilisation de cette molécule. L'utilisation avec un DFGe à partir de 30 ml/min/1,73 m² pour la canagliflozine et la dapagliflozine est d'ailleurs aussi évoquée dans le guide plus récent de l'ESC-EASD [Cosentino *et al.*, 2019].

Enfin, les membres du comité consultatif étaient d'accord avec l'ajout suggéré par d'autres parties prenantes consultées de la note suivante : *Dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine : les données probantes montrent que la protection cardiovasculaire et rénale est effective pour des DFGe inférieurs à 45 ml/min/1.73 m².*

Précautions

La seule précaution présente au PMN de 2016 a été conservée et concernait la déshydratation pouvant altérer la fonction rénale. Une précaution liée à l'insuffisance rénale a aussi été ajoutée. En effet, selon les monographies des médicaments de cette classe, la surveillance de la fonction rénale devrait se faire de façon plus fréquente lorsque le DFGe baisse en dessous de 60 ml/min/1,73 m². Une mention à cet effet a donc été ajoutée aux précautions. De plus, le PMN de 2016 recommandait de surveiller la créatinine tous les 3 mois pour les iSGLT2, par rapport à tous les 6 mois pour les autres antidiabétiques. Les membres du comité consultatif ont préféré ne pas proposer

d'emblée un suivi plus serré de la fonction rénale pour cette classe, mais seulement pour les patients avec un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m² (voir la section 3.1.3.4).

Une autre précaution ajoutée, concernant l'insuffisance hépatique grave, provient, quant à elle, des monographies. Le cancer de la vessie actif constitue toujours une contre-indication avec la dapagliflozine. Cependant, dans le PMN de 2016, il était aussi spécifié qu'un cancer de la vessie ancien constituait une contre-indication à la dapagliflozine. Or, la monographie considère plutôt ce critère comme une précaution. La notion de cancer de la vessie ancien a donc été déplacée des contre-indications aux précautions.

Comme précaution, le risque de déshydratation, d'hypotension, de déplétion volémique chez les personnes âgées a été ajouté puisqu'il est mentionné dans les monographies et quelques GPC [Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017]. La précaution pour la canagliflozine et l'ertugliflozine *Personnes avec facteurs de risque d'amputation d'un membre inférieur (antécédent d'amputation, maladie vasculaire périphérique, neuropathie, pied diabétique)* provient des monographies, tout comme le risque augmenté de fracture avec la canagliflozine. Quelques guides consultés rapportent aussi ces risques pour la canagliflozine [ADA, 2019; Davies *et al.*, 2018; SIGN, 2017].

La plupart des GPC font une mise en garde contre la survenue possible (quoique rare) d'une acidocétose diabétique [ADA, 2019; Hambling *et al.*, 2019; Ardit *et al.*, 2018; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; SIGN, 2017; VA/DoD EBPWG, 2017]. Ce risque a d'ailleurs fait l'objet en 2016 d'un avis de Santé Canada aux professionnels de la santé [Santé Canada, 2016]. En outre, deux de ces guides mentionnent la possibilité que cet effet apparaisse sans hyperglycémie ou à des niveaux de glycémie plus bas que ceux habituellement observés [Diabetes Canada CPGEC, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017]. La précaution concernant le risque d'acidocétose diabétique même si elle est euglycémique a donc été ajoutée au PMN. Une liste non exhaustive de facteurs de risque de développer une acidocétose diabétique a aussi été ajoutée. Entre autres, l'association d'un iSGLT2 avec un régime très faible en glucides pourrait accroître la production de cétones par l'organisme [Diabetes Canada CPGEC, 2018; Santé Canada, 2016]. La diète cétogène constitue une telle diète et a été fournie en exemple dans le PMN mis à jour. D'autres facteurs mentionnés dans les GPC comprennent :

- un déficit en insuline [Diabetes Canada CPGEC, 2018; Santé Canada, 2016];
- l'exercice intense ou prolongé [Diabetes Canada CPGEC, 2018];
- une chirurgie bariatrique récente ou toute autre chirurgie [ADA, 2019; Santé Canada, 2016];
- une période de jeûne [ADA, 2019] ou une diminution des apports alimentaires [Diabetes Canada CPGEC, 2018];
- la prise d'alcool [Diabetes Canada CPGEC, 2018; Santé Canada, 2016];
- la déshydratation [Santé Canada, 2010];
- une maladie aiguë grave [ADA, 2019; Santé Canada, 2016].

Une précaution de cesser d'avance les iSGLT2 lorsque cela est possible (et de les reprendre lorsque l'état du patient le permet) dans le cas d'une chirurgie, d'une infection, d'une déshydratation, de vomissements ou de diarrhées a été ajoutée. Ces mises en garde se retrouvent dans plusieurs GPC [Hambling *et al.*, 2019; Diabetes Canada CPGEC, 2018; SIGN, 2017] ainsi que dans l'avis de Santé Canada concernant le risque possible d'acidocétose diabétique. Les membres du comité consultatif ont donc jugé prudent d'ajouter cette information.

Effets indésirables

Les effets indésirables présents au PMN de 2016 ont tous été repris, à l'exception de la constipation. Cet effet est mentionné dans les monographies alors qu'aucun autre GPC n'en parle. Les membres du comité consultatif n'ont pas jugé cet effet comme représentatif de cette classe de médicaments et il a donc été retiré. Comme il a été suggéré par des parties prenantes consultées, l'acidocétose diabétique a aussi été ajoutée dans les effets indésirables, puisqu'il semblerait que cet effet soit vu assez fréquemment en pratique.

Interactions médicamenteuses significatives

Quant aux interactions, celle avec les antihypertenseurs pouvant augmenter le risque d'hypotension s'est vue modifiée ainsi : *une diminution de la dose de l'antihypertenseur peut être envisagée* (au lieu de *doit*). L'interaction mentionnée dans le PMN de 2016 concernant le risque d'hypoglycémies si les iSGLT2 sont combinés à l'insuline ou à un sécrétagogue a été conservée, mais la mention de diminuer la dose *sauf si HbA1c > 8 %* a été modifiée. Comme il a été mentionné précédemment pour les sulfonylurées, les membres ont jugé prudent de suggérer une possible diminution de dose pour tous les patients, peu importe s'ils sont considérés comme présentant un risque d'hypoglycémie ou non.

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES INHIBITEURS DU SGLT2	
Contre-indications	- Antécédent de réaction allergique aux iSGLT2 - Acidocétose diabétique aiguë - Grossesse et allaitement - Dapagliflozine : cancer de la vessie actif - Insuffisance rénale : • Dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine : si DFG_e < 30 ml/min/1,73 m² • Ertugliflozine : si DFG_e < 45 ml/min/1,73 m²
Précautions	- Insuffisance rénale¹ : surveiller de façon plus fréquente la fonction rénale si DFG_e < 60 ml/min/1,73 m² - Déshydratation : peut altérer la fonction rénale - Insuffisance hépatique grave - Risque d'acidocétose diabétique même si euglycémie. Facteurs de risque ² : chirurgie bariatrique récente ou autre chirurgie, diminution des apports glucidiques (ex. diète cétogène), période de jeûne, alcool, exercice intense ou prolongé, déficit en insuline, déshydratation, infection. - Chirurgie, infection, déshydratation, vomissements ou diarrhées : cesser (d'avance lorsque possible), puis reprendre lorsque l'état clinique de la personne le permet - Personnes âgées (risque de déshydratation, hypotension, déplétion volémique) - Dapagliflozine : antécédent de cancer de la vessie - Canagliflozine, ertugliflozine : personnes avec facteurs de risque d'amputation d'un membre inférieur (antécédent d'amputation, maladie vasculaire périphérique, neuropathie, pied diabétique) - Canagliflozine : personnes présentant un risque de fracture
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	- Acidocétose diabétique - Hypotension - Infection urinaire - Mycose génitale - Pollakiurie - Polyurie
Interactions médicamenteuses les plus significatives	- Digoxine (canagliflozine) : ↑ de la concentration plasmatique de la digoxine - Diurétiques de l'anse (furosémide en particulier) : risque de déplétion volémique (une ↓ de la dose du diurétique de l'anse peut être envisagée, surveillance étroite de la pression artérielle) - Antihypertenseurs : risque d'hypotension (une ↓ de la dose de l'antihypertenseur peut être envisagée, surveillance étroite de la pression artérielle) - Insuline ou sécrétagogues : risque d'hypoglycémies (une ↓ de la dose de l'insuline ou du sécrétagogue peut être requise)

¹ Dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine : les données probantes montrent que la protection cardiovasculaire et rénale est effective pour des DFG_e inférieurs à 45 ml/min/1,73 m².

² Liste non exhaustive.

Modalités d'ajustement

Dans le tableau des modalités d'ajustement, la dose maximale de 100 mg par jour si le DFG_e est entre 30 et 59 ml/min/1,73 m² a été ajoutée, comme il a été discuté à la section *Précautions*. Dans un même ordre d'idées, la précision *si DFG_e supérieur à 60 ml/min/1,73 m²* se trouve maintenant après la mention d'augmenter la dose à 300 mg après quatre semaines. Les informations relatives à l'ertugliflozine, provenant des monographies, ont également été ajoutées. Le comité consultatif a d'ailleurs proposé d'inclure aussi les doses maximales dans les doses de départ suggérées dans le tableau, puisque dans plusieurs études [Cannon *et al.*, 2018; Wiviott *et al.*, 2018; Neal *et al.*, 2017; Zinman *et al.*, 2015] les iSGLT2 étaient administrés dès le départ à une dose maximale. Cette proposition a été jugée pertinente par les autres membres et ajoutée au PMN.

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES INHIBITEURS DU SGLT2				
Médicament	Doses de départ et moment d'administration	Dose maximale	Modalités d'ajustement	Ajustement si intolérance
Canagliflozine Comprimés de 100 et 300 mg	100 ou 300 mg PO DIE le matin	300 mg/jour • 100 mg/jour (si DFGe entre 30 et 59 ml/min/1,73 m ²)	↑ la dose à 300 mg après 4 semaines (si DFGe >60 ml/min/1,73 m ²)	↓ la dose au palier d'ajustement inférieur ou tenter un arrêt temporaire durant 1 semaine ou jusqu'à la résolution des symptômes. Reprendre à la dose de départ ou au palier inférieur toléré (si cessé). Reprendre un ajustement plus lent ou ↑ l'intervalle d'ajustement.
Dapagliflozine Comprimés de 5 et 10 mg	5 ou 10 mg PO DIE le matin	10 mg/jour	↑ la dose à 10 mg après 4 semaines	
Empagliflozine Comprimés de 10 et 25 mg	10 ou 25 mg PO DIE le matin	25 mg/jour	↑ la dose à 25 mg après 4 semaines	
Ertugliflozine Comprimés de 5 et 15 mg	5 ou 15 mg PO DIE le matin	15 mg/jour	↑ la dose à 15 mg après 4 semaines	

3.1.5.6. Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

Cette classe de médicaments était absente du PMN 2016. Cette omission (sauf leur mention dans la liste des médicaments disponibles au Canada présentée en annexe), était intentionnelle et basée sur la réflexion que cette médication est normalement introduite aux doses maximales et ne requiert donc pas d'ajustement (à la hausse). Cependant, de nombreuses informations telles que les analyses de laboratoire à prévoir, les précautions, les contre-indications, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses ont manqué aux professionnels qui, d'ailleurs, ne saisissaient pas la raison de l'omission puisque ces médicaments peuvent nécessiter des diminutions de doses.

Les molécules disponibles au Canada au moment de faire la révision du PMN étaient l'alogliptine, la linagliptine, la saxagliptine et la sitagliptine. Les quatre molécules de cette classe étaient alors des médicaments d'exception au RPAM.

Contre-indications

Les contre-indications à l'utilisation de cette classe ont été trouvées dans les monographies et comprennent un antécédent de réaction allergique aux iDPP-4, l'acidocétose diabétique aiguë ainsi que la grossesse et l'allaitement.

Précautions

Le risque de pancréatite est souligné dans les monographies et deux des GPC [Hambling *et al.*, 2019; VA/DoD EBPWG, 2017]. L'insuffisance hépatique modérée à grave fait partie des précautions mentionnées dans les monographies, alors que le guide du Programme cantonal précise une précaution en présence d'insuffisance hépatique (Child-Pugh C) [Arditi *et al.*, 2018]. Les précautions en insuffisance rénale pour la linagliptine et la saxagliptine sont tirées des monographies.

L'insuffisance cardiaque congestive est mentionnée comme contre-indication ou précaution dans les monographies, et ce, de façon différente selon les molécules. Pour l'alogliptine, la prudence est conseillée pour les classes III et IV. Pour la linagliptine, l'usage est déconseillé en présence d'insuffisance cardiaque congestive. Il est question d'augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec la saxagliptine, surtout chez les patients avec antécédents d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance rénale et/ou d'IM. Aucune précaution concernant l'insuffisance cardiaque n'est présente dans la monographie de la sitagliptine. Le GPC de l'ESC-EASD recommande de ne pas utiliser la saxagliptine pour les patients à risque ou avec antécédents d'insuffisance cardiaque, vu l'augmentation significative des hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque avec ce médicament. Il suggère par ailleurs de considérer la sitagliptine ou la linagliptine pour les patients avec insuffisance cardiaque, vu l'effet neutre de ces molécules sur le risque d'hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque. Bien que ce guide parle aussi d'une tendance non significative vers une augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque avec l'alogliptine, il ne formule pas de recommandation pour l'utilisation de l'alogliptine et souligne une incertitude dans les données actuelles concernant l'association entre les iDPP-4 et le risque d'insuffisance cardiaque [Cosentino *et al.*, 2019]. Les membres du comité consultatif ont jugé que la littérature actuelle ne permet pas encore de conclure que la précaution relative à l'insuffisance cardiaque s'applique à d'autres agents de cette classe que la saxagliptine.

Effets indésirables

Les effets indésirables proviennent des monographies et des GPC : céphalées [Qaseem *et al.*, 2017], rhinopharyngite [Qaseem *et al.*, 2017] et IVRS. Quelques guides font aussi mention des effets plus rares mentionnés dans les monographies tels que les pancréatites [ADA, 2019; Arditi *et al.*, 2018; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; SIGN, 2017; VA/DoD EBPWG, 2017] et le risque d'arthralgie [ADA, 2019; Hambling *et al.*, 2019; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; Qaseem *et al.*, 2017; VA/DoD EBPWG, 2017].

Interactions médicamenteuses significatives

Dans la monographie de la linagliptine, une interaction est mentionnée avec l'insuline. Cette association ne serait pas indiquée puisque l'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires ne peut être exclue. Les membres du comité consultatif n'ont pas jugé pertinent d'ajouter cette interaction puisqu'il ne s'agit pas d'une interaction redoutée en pratique.

La monographie mentionne une interaction entre l'alogliptine et la combinaison avec la metformine et le pioglitazone qui pourrait occasionner un risque accru d'hypoglycémies. Les membres du comité consultatif n'ont pas jugé pertinent d'inclure cette interaction au PMN puisqu'il ne semble pas y avoir de crainte en pratique et que le risque d'hypoglycémie est aussi présent avec d'autres antidiabétiques.

Les monographies spécifiant une interaction avec l'insuline ou les sécrétagogues (risque d'hypoglycémies), celle-ci a été ajoutée au PMN avec la précision suivante proposée par

le comité consultatif : *une diminution de la dose de l'insuline ou du sécrétagogue peut être requise.*

Les membres du comité consultatif ont souligné l'importance d'inclure une interaction entre la saxagliptine et les inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 (augmentation possible de l'effet de la saxagliptine). La monographie du médicament confirme que le métabolisme de la saxagliptine est principalement médié par ce cytochrome et que les concentrations de saxagliptine peuvent être augmentées par la coadministration avec des inhibiteurs du CYP3A4 tels que le kétoconazole ou le diltiazem. Bien qu'aucune modification de dose ne soit proposée, les membres du comité consultatif ont mentionné que l'effet des doses augmentées de saxagliptine n'est pas bien connu. Suivant une suggestion des membres, quelques exemples d'inhibiteurs du CYP 3A4 ont été ajoutés (ex. : kétoconazole, clarithromycine, inhibiteurs de la protéase) pour détailler l'interaction.

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES INHIBITEURS DE LA DPP-4	
Contre-indications	- Antécédent de réaction allergique aux inhibiteurs de la DPP-4 - Acidocétose diabétique aiguë - Grossesse et allaitement
Précautions	- Insuffisance rénale : • Linagliptine : si DFG_e < 15 ml/min/1,73 m² • Saxagliptine : si DFG_e < 15 ml/min/1,73 m² - Insuffisance hépatique modérée-grave - Pancréatite • Saxagliptine : Personnes avec histoire d'insuffisance cardiaque congestive
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents ou graves	- Céphalées - Rhinopharyngite, IVRS - Rares : • Pancréatites • Arthralgies (surtout saxagliptine)
Interactions médicamenteuses les plus significatives	- Insuline ou sécrétagogues : risque d'hypoglycémies (une ↓ de la dose de l'insuline ou du sécrétagogue peut être requise) - Inhibiteurs du CYP3A4 (ex. : kétoconazole, clarithromycine, inhibiteurs de la protéase) : augmentation possible de l'effet de la saxagliptine.

Modalités d'ajustement

Les doses de départ et ajustées selon la fonction rénale ont été ajoutées telles qu'elles sont décrites dans les monographies respectives des produits. Les membres du comité consultatif ont aussi proposé d'ajouter une note de bas de tableau pour préciser que, bien qu'aucun ajustement de dose ne soit nécessaire en insuffisance rénale, l'expérience est limitée avec cette molécule chez les patients avec un DFG_e inférieur à 15 ml/min/1,73 m². Enfin, aucune colonne d'ajustement dans le cas d'une intolérance n'a été ajoutée pour cette classe. En effet, les parties prenantes consultées et les membres du comité consultatif étaient d'avis que les iDPP-4 sont susceptibles d'être ajustés à la baisse selon la fonction rénale, mais peu ou pas selon les effets indésirables.

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES INHIBITEURS DE LA DPP-4			
Médicament	Doses de départ	Dose maximale	Ajustement selon fonction rénale
Alogliptine Comprimés de 6,25, 12,5 et 25 mg	25 mg PO DIE	25 mg/jour	• DFGe entre 30 et 59 ml/min/1,73 m² : 12,5 mg PO DIE • DFGe < 30 ml/min/1,73 m² : 6,25 mg PO DIE
Linagliptine Comprimés de 5 mg	5 mg PO DIE	5 mg/jour	Aucun ajustement nécessaire ¹
Saxagliptine Comprimés de 2,5 et 5 mg	5 mg PO DIE	5 mg/jour	• DFGe < 45 ml/min/1,73 m² : 2,5 mg PO DIE
Sitagliptine Comprimés de 25, 50 et 100 mg	100 mg PO DIE	100 mg/jour	• DFGe entre 30 et 44 ml/min/1,73 m² : 50 mg PO DIE • DFGe < 30 ml/min/1,73 m² : 25 mg PO DIE

¹ Peu de données sont disponibles si DFGe < 15 ml/min/1,73 m, prudence.

3.1.5.7. Thiazolidinediones (TZD)

Dans un souci de ne pas omettre de médicament, l'information relative à la rosiglitazone a été ajoutée par rapport au PMN de 2016. Au moment de la révision du PMN, la pioglitazone et la rosiglitazone étaient tous deux des médicaments d'exception au RPAM.

Contre-indications

Aux contre-indications inscrites au PMN de 2016, l'acidocétose diabétique aiguë a été ajoutée, car elle figurait dans la monographie des produits. Pour la pioglitazone, la contre-indication d'utilisation en présence d'un cancer de la vessie (actif ou ancien) ou d'hématurie macroscopique non investiguée a été ajoutée puisque qu'elle était mentionnée à la fois dans la monographie et dans plusieurs GPC [Hambling *et al.*, 2019; Diabetes Canada CPGE, 2018; SIGN, 2017; VA/DoD EBPWG, 2017]. Le terme *cirrhose* a été remplacé par *insuffisance hépatique grave* selon ce qui se trouve dans la monographie. À la suggestion des membres du comité consultatif, le qualificatif *macroscopique* a été retiré de la contre-indication relative à l'hématurie puisqu'un cancer de la vessie doit aussi être suspecté en présence d'hématurie microscopique persistante. Enfin, pour refléter l'information présentée dans les monographies et la plupart des GPC, l'œdème périphérique a été déplacé des contre-indications aux précautions.

Précautions

La précaution concernant la rétinopathie diabétique mentionnée au PMN 2016 ne se retrouve pas dans les monographies ni les GPC et a été retirée du tableau. Diabète Canada fait une mise en garde contre une augmentation de l'incidence de l'œdème et de

l'insuffisance cardiaque congestive chez les personnes âgées [Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Cette précaution a été ajoutée à la nouvelle version du PMN.

Le PMN 2016 recommandait une référence au médecin lorsque le DFG_e est inférieur à 30 ml/min/1,73 m². Cette recommandation est conforme à la précaution présente dans la monographie et le guide du Programme cantonal Diabète suisse pour cette limite de DFG_e [Arditi *et al.*, 2018]. Diabète Canada place plutôt la limite à 60 ml/min/1,73 m² et ne recommande pas d'ajustement de dose, mais parle d'un risque de rétention liquidienne [Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Les membres du comité consultatif, se basant aussi sur leur expérience et les recommandations du D^r Yale, ont convenu d'inscrire comme précaution : DFG_e < 60 ml/min/1,73 m² : prudence (peut causer une rétention liquidienne). Puisque l'insuffisance rénale grave a été ajoutée comme situation d'attention particulière au PMN et à l'OIA (voir la section 3.1.8), ce critère de référence n'a pas été inclus de façon explicite pour les TZD dans le nouveau PMN.

Effets indésirables

Les monographies et la plupart des GPC retenus font mention de l'insuffisance cardiaque comme effet indésirable potentiel [Hambling *et al.*, 2019; Ardit *et al.*, 2018; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; Qaseem *et al.*, 2017; VA/DoD EBPWG, 2017], d'où l'ajout dans le PMN.

Interactions médicamenteuses significatives

Les deux interactions présentes au PMN 2016, soit avec l'insuline et la prégabaline, sont en lien avec un risque potentiel de rétention liquidienne ou d'insuffisance cardiaque. Afin d'englober ces interactions et d'éviter d'avoir à lister plusieurs médicaments pouvant causer cet effet, les membres du comité consultatif ont suggéré de changer la formulation pour celle-ci : *Insuline et autres médicaments pouvant augmenter la rétention liquidienne*. Une nouvelle interaction a aussi été ajoutée puisqu'elle a été trouvée dans les monographies, soit celle avec les inhibiteurs du cytochrome CYP 2C8 (ex. : gemfibrozil) pouvant entraîner une augmentation de la concentration plasmatique des thiazolidinediones.

Les critères de référence au médecin spécifiés au PMN de 2016 liés au gain de poids et à l'augmentation des ALT ont été mentionnés dans la section du PMN intitulée *Situations exigeant une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire*. Une note de bas de tableau a aussi été ajoutée pour décrire le gain de poids nécessitant une attention particulière.

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES THIAZOLIDINEDIONES (TZD)	
Contre-indications	- Antécédent de réaction allergique aux thiazolidinediones - Acidocétose diabétique aiguë - Grossesse ou allaitement - Pioglitazone : cancer de la vessie (actif ou ancien) - Pioglitazone : hématurie non investiguée - Insuffisance cardiaque (classes 1 à 4 selon classification de la NYHA) ou la dysfonction ventriculaire gauche¹ - Insuffisance hépatique grave
Précautions	- Insuffisance rénale : DFGe < 60 ml/min/1,73 m² : prudence (peut causer une rétention liquidienne) - Maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) - Œdème périphérique - Personnes âgées: ↑ incidence d'œdème et insuffisance cardiaque congestive - Ostéoporose - Œdème maculaire - Pérимénopause (peut rétablir l'ovulation : ↑ le risque de grossesse)
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	- Gain de poids¹ - Insuffisance cardiaque¹ - Œdème¹ - Fractures osseuses (chevilles, poignets) : particulièrement chez la femme lors d'une utilisation à long terme
Interactions médicamenteuses les plus significatives	- Insuline et autres médicaments pouvant augmenter la rétention liquidienne - Inhibiteurs du CYP 2C8 (ex : gemfibrozil): ↑ de la concentration plasmatique des thiazolidinediones

¹ Situation exigeant une attention particulière, une investigation supplémentaire ou une réévaluation : gain de poids > 3 kg en 2 semaines et présence des symptômes suivants : œdème des membres inférieurs, dyspnée, fatigue inhabituelle; suspendre le médicament.

Modalités d'ajustement

Les informations concernant la rosiglitazone, absentes du PMN de 2016, ont été ajoutées dans le tableau des modalités d'ajustement. Ces informations proviennent de la monographie du produit. La dose maximale de pioglitazone a été modifiée à 45 mg (au lieu de 30 mg dans la version 2016 du protocole), comme il est mentionné dans la monographie. La fréquence d'ajustement du pioglitazone, qui était de 8 semaines, a aussi été changée pour 8 à 12 semaines, pour intégrer l'information trouvée dans la monographie selon laquelle la dose devrait être ajustée toutes les 6 à 12 semaines.

Une note de bas de tableau mentionne l'obligation pour le prescripteur autorisé de rosiglitazone de faire signer au patient un formulaire de consentement éclairé fourni par le fabricant concernant le risque accru d'événements cardiovasculaires chez les patients traités avec ce médicament [Santé Canada, 2010]. Un hyperlien vers ce formulaire a aussi été fourni.

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES THIAZOLIDINEDIONES (TZD)				
Médicament	Doses de départ et moment d'administration	Dose maximale	Ajustement	Ajustement si intolérance
Pioglitazone Comprimés de 15, 30 et 45 mg	15 mg PO DIE le matin	45 mg/jour	↑ la dose de 15 mg toutes les 8 à 12 semaines	↓ la dose au palier d'ajustement inférieur ou tenter un arrêt temporaire durant 1 semaine ou jusqu'à la résolution des symptômes.
Rosiglitazone ² Comprimés de 2, 4 et 8 mg	4 mg/jour PO, en 1 ou 2 prises (DIE ou BID).	8 mg/jour Si combinaison avec sulfonylurée : 4 mg/jour	↑ la dose à 8 mg/jour après 8 à 12 semaines	Reprendre à la dose de départ ou au palier inférieur toléré (si cessé). Reprendre un ajustement plus lent ou ↑ l'intervalle d'ajustement.

² Un [formulaire de consentement éclairé](#) fourni par le fabricant accompagne la prescription de rosiglitazone.

3.1.5.8. Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

Le seul médicament représentant cette classe est l'acarbose. Au moment de la révision du PMN, l'acarbose était remboursée dans le cadre du RPAM.

Contre-indications

Aux contre-indications inscrites au PMN de 2016, l'acidocétose diabétique aiguë a été ajoutée, car elle figurait dans la monographie du produit. La cirrhose, quoique présente dans l'ancien protocole, n'était pas mentionnée comme contre-indication dans la monographie. Par ailleurs, la base de données Micromedex^{MC} contre-indique l'acarbose en cas de cirrhose selon des membres du comité consultatif. Ces derniers ont préféré garder cette contre-indication au tableau.

Précautions

La seule précaution apparaissant au PMN de 2016 était de ne pas donner de sucrose en cas d'hypoglycémie, mais plutôt du miel ou du lait. En lien avec les précautions mentionnées dans certains GPC et la monographie, le nouveau PMN s'est vu ajouter la précaution *Maladies intestinales chroniques : troubles marqués de digestion ou de l'absorption ou maladies pouvant être aggravées par une hausse de production de gaz dans l'intestin (ex. : hernies importantes, syndrome du côlon irritable)* [Hambling et al., 2019; VA/DoD EBPWG, 2017]. L'ajout d'une précaution liée à une insuffisance ou maladie hépatique, mentionnée dans la monographie et un GPC [VA/DoD EBPWG, 2017], n'a pas été jugé pertinent par les membres du comité consultatif, vu la contre-indication déjà présente au tableau pour les patients cirrhotiques.

Effets indésirables

En plus des troubles gastro-intestinaux mentionnés dans l'ancien protocole, l'augmentation des transaminases a été ajoutée comme effet indésirable possible puisqu'il s'agit d'une information présente dans la monographie et certains GPC [Arditi *et al.*, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017].

Interactions médicamenteuses significatives

Aucune interaction n'était présentée dans le PMN 2016. Les membres du comité ont jugé que la seule interaction pouvant avoir des répercussions cliniques et méritant d'être ajoutée est celle mentionnée dans la monographie entre l'acarbose et la digoxine (l'acarbose pouvant diminuer l'absorption de la digoxine).

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE	
Contre-indications	- Antécédent de réaction allergique aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase - Acidocétose diabétique aiguë - Grossesse ou allaitement - Maladie intestinale inflammatoire - Obstruction intestinale - Cirrhose - Ulcère colique - Insuffisance rénale : DFG_e < 25 ml/min/1,73 m²
Précautions	- Maladies intestinales chroniques : troubles marqués de digestion ou de l'absorption ou maladies pouvant être aggravées par une hausse de production de gaz dans l'intestin (ex. : hernies importantes, syndrome du côlon irritable) - En cas d'hypoglycémie, ne pas donner de sucrose (ex : jus, sucre blanc), mais plutôt du miel ou du lait.
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	- Troubles gastro-intestinaux (ex. : diarrhées, flatulences, ballonnements) - ↑ des transaminases
Interactions médicamenteuses les plus significatives	Digoxine : acarbose peut ↓ l'absorption de la digoxine

Modalités d'ajustement

La dose initiale a été modifiée (25 à 50 mg) pour inclure la dose de 50 mg suggérée dans la monographie.

Les modalités d'ajustement ont été modifiées pour préciser que la dose devrait être augmentée selon les glycémies postprandiales et la tolérance (selon la monographie), en insistant sur le fait de l'augmenter très lentement de 25 mg, un repas à la fois, jusqu'à la dose habituelle de 50 mg TID. Les membres du comité consultatif ont insisté sur le fait que ce médicament était en pratique très mal toléré.

Un intervalle d'ajustement de 4 à 8 semaines est suggéré dans la monographie, mais les membres du comité se sont plutôt mis d'accord pour 2 à 4 semaines.

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE				
Médicament	Doses de départ et moment d'administration	Dose maximale	Modalités d'ajustement	Ajustement si intolérance
Acarbose Comprimés sécables de 50 et 100 mg	25 à 50 mg PO DIE, BID ou TID au début du repas	300 mg/jour	Selon glycémies postprandiales et tolérance, ↑ la dose très lentement de 25 mg d'un repas à la fois jusqu'à 50 mg TID toutes les 2 à 4 semaines. La dose journalière peut être fractionnée en 3 prises (TID)	↓ la dose au palier d'ajustement inférieur ou tenter un arrêt temporaire durant 1 semaine ou jusqu'à la résolution des symptômes. Reprendre à la dose de départ ou au palier inférieur toléré (si cessé). Reprendre un ajustement plus lent ou ↑ l'intervalle d'ajustement.

3.1.5.9. Insulines

Cette classe regroupe plusieurs types d'insulines. Les insulines basales regroupent celles à action intermédiaire (N, NPH) et les analogues à action prolongée (détémir, glargine U-100, glargine 300 U, degludec). Les insulines prandiales comprennent les insulines à courte action (insuline zinc cristalline ou régulière [R, Toronto]) et les analogues à action rapide (aspart, glulisine, lispro, aspart rapide [Fiasp^{MC}]). Enfin, plusieurs insulines prémélangées à action basale et prandiale sont disponibles : les mélanges de régulière avec NPH (30/70, 40/60, 50/50), les mélanges d'aspart biphasique (Mix 30) et de lispro avec lispro protamine (Mix 25, Mix 50). L'insuline zinc cristalline 500 unités/ml (Entuzity^{MC}) possède une action à la fois prandiale et basale. Au moment de la mise à jour du PMN, les insulines aspart rapide, zinc cristalline 500 unités/ml, et Mix 50 n'étaient pas remboursées dans le cadre du RPAM alors que les analogues à action prolongée et les insulines prémélangées Mix 25 et Mix 30 étaient des médicaments d'exception. Les autres insulines étaient remboursées dans le cadre du RPAM.

Contre-indications

À la suggestion des membres du comité consultatif, la précision de l'allergie à la formulation d'insuline a été ajoutée de même que la mention *rare; si présente, changer de sorte d'insuline*.

Précautions

La seule précaution mentionnée au PMN 2016 était celle concernant les ajustements fréquents de doses pendant la grossesse ou l'allaitement. D'autres précautions ont été ajoutées en lien avec les facteurs de risque d'hypoglycémies lors de la prise d'insuline documentés dans les GPC retenus. Ces facteurs incluent l'âge avancé [ADA, 2019; Hambling *et al.*, 2019], l'insuffisance rénale [Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGE, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017] ou hépatique [Arditi *et al.*, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017].

À ces facteurs, les membres du comité consultatif ont jugé pertinent d'ajouter la malnutrition, l'exercice intense ou prolongé et la prise d'alcool, surtout à jeun.

Effets indésirables

Les effets indésirables sont demeurés inchangés par rapport au PMN de 2016.

Interactions médicamenteuses significatives

Pour ce qui est des interactions médicamenteuses significatives du PMN 2016, celle concernant l'influence des médicaments sympatholytiques a été simplifiée, suivant une suggestion du comité consultatif, par le remplacement des termes *signes de contre-régulation adrénargique secondaires à l'hypoglycémie* par *symptômes d'hypoglycémie*.

Comme il a été mentionné à la section des interactions médicamenteuses significatives des sulfonurées (3.1.5.2), l'interaction concernant le risque d'hypoglycémies si l'insuline est combinée à un GLP-1 ou à un iSGLT2 a été modifiée pour *Usage concomitant d'autres agents antidiabétiques : risques d'hypoglycémies (une ↓ de la dose d'insuline peut être requise)*.

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LES INSULINES	
Contre-indications	- Antécédent de réaction allergique à la formulation d'insuline (rare; si présente, changer de sorte d'insuline)
Précautions	- Grossesse ou allaitement : Ajustements de doses fréquemment requis - Personnes âgées, malnutrition, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, exercice intense ou prolongé, prise d'alcool surtout à jeun (↑ le risque d'hypoglycémies) : surveillance étroite de la glycémie nécessaire
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	- Hypoglycémies fréquentes - Gain de poids significatif - Réaction au site d'injection
Interactions médicamenteuses les plus significatives	- Thiazolidinediones : risque d'insuffisance cardiaque. - Sous l'influence de médicaments sympatholytiques (ex. β-bloquants, clonidine), les symptômes d'hypoglycémie peuvent être moindres ou absents. - Usage concomitant d'autres agents antidiabétiques: risque d'hypoglycémie (une ↓ de la dose d'insuline peut être requise)

Modalités d'ajustement

Un tableau d'exemples de doses initiales des insulines a été ajouté par rapport au PMN de 2016. Les membres du comité consultatif ont jugé pertinent d'y inclure ces informations à titre indicatif pour guider les prescripteurs qui seraient moins habitués de prescrire l'insuline. Une note de bas de tableau précisant qu'il s'agit d'exemples de posologies initiales habituellement prescrites a aussi été ajoutée.

Pour l'insuline basale, la monographie recommande une dose entre 0,3 et 1 unité/kg/jour. Les GPC américains et du Programme cantonal recommandent 10 unités par jour ou 0,1-0,2 unité/kg/jour. Les membres du comité consultatif sont d'avis qu'en pratique, les doses calculées selon le poids sont moins utilisées. Afin d'inclure un éventail de doses comprenant des valeurs plus faibles pour les personnes âgées, il a été convenu de proposer une dose initiale entre 4 et 10 unités en injection DIE.

Pour l'insuline prandiale, lorsqu'une injection par jour est ajoutée à l'insuline basale, les monographies recommandent encore une fois des doses calculées selon le poids ou 4 unités réparties sur un ou plusieurs repas (pour l'aspart rapide). Les recommandations varient aussi selon les GPC : 2 à 4 unités [Diabetes Canada CPGEC, 2018], 4 unités ou 10 % de la dose basale [ADA, 2019; Arditi *et al.*, 2018]. Les membres du comité consultatif ont proposé d'intégrer les recommandations des guides selon la formulation suivante : 2 à 4 unités ou 10 % de la dose basale au repas principal ou au déjeuner. Lorsque plusieurs injections d'insuline prandiale sont ajoutées à l'insuline basale, les membres du comité ont opté pour la recommandation de Diabète Canada de calculer une dose totale quotidienne de 0,3 à 0,5 unité/kg puis de distribuer la dose comme suit : 40 % de l'insuline totale en basale et 20 % de l'insuline totale en bolus 3 fois par jour avec insuline prandiale [Diabetes Canada CPGEC, 2018].

Enfin, la mention d'absence de dose maximale pour l'insuline a été ajoutée, telle que précisée par Diabète Canada [Diabetes Canada CPGEC, 2018].

DOSES INITIALES POUR LA CLASSE DES INSULINES ¹	
Insuline basale	4 à 10 unités en injection DIE
Insuline prandiale (une injection par jour ajoutée à basale)	2 à 4 unités ou 10 % de la dose basale au repas principal ou au déjeuner.
Insuline prandiale (plusieurs injections par jour ajoutées à basale):	Calculer la dose totale par jour de 0,3 à 0,5 unité/kg puis distribuer comme suit: • 40 % de l'insuline totale en basale, • 20 % de l'insuline totale en bolus 3 fois par jour avec insuline prandiale
Pas de dose maximale	

¹ Exemples de posologies initiales habituellement prescrites.

Le tableau des caractéristiques des différents types d'insuline a été bonifié par l'ajout de nouvelles molécules : l'insuline degludec (basale, analogue à action prolongée), l'aspart rapide ainsi que l'insuline zinc cristalline 500 unités/ml (à action prandiale et basale). L'information sur les débuts, pics et durées d'action ainsi que sur les moments d'administration pour ces molécules a été tirée des monographies et, lorsque l'information y était absente, des GPC de Diabète Canada et du Programme cantonal [Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018].

La colonne *Moment d'administration* a été renommée *Moment habituel d'administration* pour préciser le fait que les horaires inscrits pourraient être différents dans certaines situations. Bien que les patients soient généralement avisés de prendre l'insuline NPH en même temps que l'insuline à courte action ou rapide, les membres du comité consultatif étaient d'avis que le moment habituel d'administration de la NPH à 30 minutes avant le déjeuner ou le souper était préférable pour ce type d'insuline. Selon les informations trouvées dans la monographie, le moment habituel d'administration inscrit dans le PMN mis à jour pour l'aspart rapide est jusqu'à 20 minutes après le début du repas. Bien que cette information se retrouve également dans les monographies des insulines glulisine et lispro, les membres du comité consultatif ont considéré que l'aspart rapide se prêtait davantage à une administration après le début du repas que les autres analogues à

action rapide. Cette information se retrouve d'ailleurs aussi dans le tableau sur la marche à suivre en cas d'oubli à l'annexe V (voir la section 3.1.9, sous-section Annexes).

Par ailleurs, l'insuline zinc cristalline 500 unités/ml a un début d'action de 15 minutes, un pic d'action entre 4 et 8 heures et une durée d'action entre 17 et 24 heures, ce qui lui confère une action à la fois basale et prandiale. Ces paramètres ont donc été considérés par les membres du comité consultatif pour déterminer les glycémies sur lesquelles se baser pour ce type particulier d'insuline.

La colonne *Responsable de la glycémie* a été renommée *Glycémie à considérer pour l'ajustement* puisque le titre portait à confusion selon plusieurs membres. Les glycémies déterminées pour ajuster les différents types d'insuline sont restées les mêmes que celles précisées en 2016 puisque les membres du comité consultatif les ont jugées adéquates.

La durée d'action de la glargine 300 U inscrite au PMN de 2016 était *jusqu'à 30 heures*. Or, le GPC de Diabète Canada parle d'une durée supérieure à 30 heures alors que la monographie du produit précise une action pouvant aller jusqu'à 36 heures. Le Programme cantonal mentionne, quant à lui, 24 à 30 heures de durée. À la lumière de ces informations, le comité consultatif a statué pour inscrire une durée d'action supérieure à 30 heures. En lien avec cette durée d'action prolongée, il a aussi été suggéré de modifier les glycémies à considérer pour l'ajustement de la glargine 300 U et de l'insuline degludec pour la glycémie à jeun avant le déjeuner des prochains jours, puisque l'effet maximal de ces insulines s'observe généralement en deux ou trois jours.

À la suite d'une recommandation du comité consultatif, une note de bas de tableau en lien avec les insulines concentrées (200, 300 et 500 U/ml) a été ajoutée. Cette note précise de ne jamais transférer ces insulines du stylo prérempli à un autre dispositif, telle une seringue. Les graduations sur une seringue à insuline ne permettent pas de mesurer correctement la dose et cela augmente le risque d'hypoglycémies graves. Cette mise en garde provient des monographies des produits concernés.

INSULINES							
Insuline	Action	Type d'insuline	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action	Moment habituel d'administration	Glycémie à considérer pour l'ajustement
BASALE	Intermédiaire	Isophane (NPH)	1 à 3 heures	5 à 8 heures	Jusqu'à 18 heures	30 minutes avant le déjeuner	Glycémie AC du souper
						30 minutes avant le souper	Glycémie AC du déjeuner le lendemain
						Au coucher	Glycémie AC du déjeuner le lendemain
	Analogues à action prolongée	Détémir	90 minutes	Non applicable	16 à 24 heures	Au coucher	Glycémie AC du déjeuner le lendemain
		Glargine	90 minutes	Non applicable	Jusqu'à 24 heures	Au coucher	Glycémie AC du déjeuner le lendemain
		Glargine 300 unités/ml ¹	Jusqu'à 6 heures	Non applicable	Supérieure à 30 heures	À la même heure chaque jour	Glycémie AC du déjeuner les jours suivants
Degludec ¹	2 heures	Non applicable	Supérieure à 42 heures	À la même heure chaque jour	Glycémie AC du déjeuner les jours suivants		
PRANDIALE	Courte action	Zinc cristalline (régulière)	30 minutes	2 à 3 heures	6,5 heures	15 à 30 minutes avant le repas	Glycémie AC du repas suivant
	Analogues à action rapide	Aspart	10 à 15 minutes	1 à 1,5 heure	3 à 5 heures	0 à 15 minutes avant le déjeuner.	Dose avant le déjeuner : Glycémie 2 heures PC du déjeuner ou glycémie AC du dîner ² . Dose avant le dîner : Glycémie 2 heures PC du dîner ou glycémie AC du souper ² . Dose avant le souper : Glycémie 2 heures PC du souper ou glycémie HS.
		Glulisine	10 à 15 minutes	1 à 1,5 heure	3 à 5 heures	0 à 15 minutes avant le dîner.	
		Lispro	10 à 15 minutes	1 à 2 heures	3,5 à 4,75 heures	0 à 15 minutes avant le souper.	
	Analogue à action ultrarapide	Aspart rapide	4 minutes	0,5 à 1,5 heure	3 à 5 heures	0 à 2 minutes AC ad 20 minutes après début du déjeuner. 0 à 2 minutes AC ad 20 minutes après début du dîner. 0 à 2 minutes AC ad 20 minutes après début du souper.	
PRANDIALE-BASALE	Courte action – intermédiaire (prémélangée)	Régulière / NPH 30/70 40/60 50/50	Selon ratio prandial - basal			15 à 30 minutes avant le déjeuner 15 à 30 minutes avant le souper	
	Analogues à action rapide – intermédiaire (prémélangée)	Aspart biphasique Mix 30	Selon ratio prandial – basal			0 à 15 minutes avant le déjeuner	Dose avant le déjeuner : Glycémie 2 heures PC du déjeuner ou glycémie AC du dîner ² et AC du souper. Dose avant le souper : Glycémie 2 heures PC du souper ou glycémie HS ² et AC du déjeuner le lendemain.
		Lispro/lispro protamine Mix 25 Mix 50				0 à 15 minutes avant le souper	
	Action rapide et prolongée	Zinc cristalline 500 unités/ml ¹	15 minutes	4 à 8 heures	17 à 24 heures	30 minutes avant le déjeuner. 30 minutes avant le dîner. 30 minutes avant le souper.	Dose avant le déjeuner : Glycémie AC du dîner et glycémie AC du souper. Dose avant le dîner : Glycémie AC du souper et glycémie HS. Dose avant le souper : Glycémie HS et glycémie AC du déjeuner le lendemain.

¹ Les insulines concentrées (200 U/ml, 300 U/ml et 500 U/ml) ne doivent jamais être transférées du stylo prérempli à un autre dispositif, tel qu'une seringue. Les graduations sur une seringue à insuline ne permettent pas de mesurer correctement la dose et cela augmente le risque d'hypoglycémies graves.

² Si glycémie non mesurée 2 heures PC.

Le tableau des modalités d'ajustement de l'insuline présenté dans le PMN 2016 a été revu par le comité consultatif et jugé toujours adéquat pour l'inclure au nouveau PMN. Afin qu'il puisse également être utilisé pour ajuster l'insuline zinc cristalline 500 unités/ml, les occurrences du terme *prémélangée* ont été remplacées par *prandiale-basale* dans la colonne *Insulines responsables*. De plus, comme l'insuline zinc cristalline 500 unités/ml peut aussi être donnée avant le dîner, deux mentions de l'insuline à action rapide et prolongée (zinc cristalline 500 unités/ml) administrée au dîner ont été ajoutées dans le tableau pour l'ajustement des glycémies du souper et du coucher. Des ajouts de notes de bas de tableau ont aussi été effectués à la suggestion des membres. La première note concerne la colonne *Glycémies capillaires* et reprend textuellement le principe du PMN 2016 disant de faire une moyenne des glycémies capillaires ou interstitielles des 3 à 7 derniers jours, pour chaque moment de la journée. Une note additionnelle est maintenant liée à la colonne *Ajustement* et précise que les paliers d'ajustement peuvent être de plus de 4 unités à la fois en présence de résistance à l'insuline (si la dose totale d'insuline est de plus de 100 unités par 24 heures).

MODALITÉS D'AJUSTEMENT DE L'INSULINE INTERVALLE D'AJUSTEMENT : AUX 3 À 7 JOURS			
Moment de la journée	Résultats de glycémies capillaires ¹	Ajustement ^{2, 3, 4}	Insulines responsables
NUIT, DÉJEUNER	< 4 mmol/L ou < cibles glycémiques	↓ la dose d'insuline de 10 % OU ↓ la dose de 2 à 4 unités	Ajuster l'insuline basale administrée au souper ou au coucher ou l'insuline prandiale-basale administrée au souper
	> 7 mmol/L ou > cibles glycémiques et en l'absence d'hypoglycémie nocturne	↑ la dose d'insuline de 10 % OU ↑ la dose de 1 à 2 unités (↑ la dose de 2 à 4 unités si glycémie ≥ 10 mmol/L)	
DÎNER	< 4 mmol/L ou < cibles glycémiques	↓ la dose d'insuline de 10 % OU ↓ la dose de 2 à 4 unités	Ajuster l'insuline prandiale ou prandiale-basale, administrée au déjeuner
	> 7 mmol/L ou > cibles glycémiques	↑ la dose d'insuline de 10 % OU ↑ la dose de 1 à 2 unités (↑ la dose de 2 à 4 unités si glycémie ≥ 10 mmol/L)	
APRÈS-MIDI (moins de 3 heures après le dîner)	< 4 mmol/L ou < cibles glycémiques	↓ la dose d'insuline de 10 % OU ↓ la dose de 2 à 4 unités	Ajuster l'insuline prandiale, administrée au dîner
	> 7 mmol/L ou > cibles glycémiques	↑ la dose d'insuline de 10 % OU ↑ la dose de 1 à 2 unités (↑ la dose de 2 à 4 unités si glycémie ≥ 10 mmol/L)	
SOUPER (plus de 3 heures après le dîner)	< 4 mmol/L ou < cibles glycémiques	↓ la dose d'insuline de 10 % OU ↓ la dose de 2 à 4 unités	Ajuster l'insuline basale ou prandiale-basale administrée au déjeuner ou l'insuline prandiale ou à action rapide et prolongée (zinc cristalline 500 unités/ml) administrée au dîner
	> 7 mmol/L ou > cibles glycémiques	↑ la dose d'insuline de 10 % OU ↑ la dose de 1 à 2 unités (↑ la dose de 2 à 4 unités si glycémie ≥ 10 mmol/L)	
COUCHER	< 4 mmol/L ou < cibles glycémiques	↓ la dose d'insuline de 10 % OU ↓ la dose de 2 à 4 unités	Ajuster l'insuline prandiale ou prandiale-basale, administrée au souper ou l'insuline à action rapide et prolongée (zinc cristalline 500 unités/ml) administrée au dîner
	> 7 mmol/L ou > cibles glycémiques	↑ la dose d'insuline de 10 % OU ↑ la dose de 1 à 2 unités (↑ la dose de 2 à 4 unités si glycémie ≥ 10 mmol/L)	

¹ Faire une moyenne des glycémies capillaires ou interstitielles des 3 à 7 derniers jours, pour chaque moment de la journée.

² Deux modalités d'ajustement de l'insuline : a) % de la dose d'insuline OU b) nombre d'unités d'insuline.

³ Arrondir la dose (minimum 1 unité).

⁴ Les paliers d'ajustement peuvent être de plus de 4 unités à la fois en présence de résistance à l'insuline (dose totale de plus de 100 unités par 24 heures).

3.1.6. Information à transmettre aux patients

Plusieurs des GPC consultés prônent fortement l'adoption d'une approche de soins centrée sur la personne atteinte de diabète et qui s'inscrit dans le cadre du modèle de gestion des maladies chroniques (dont le titre original en anglais est *Chronic Care Model*) [ADA, 2019; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGECC, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017]. Parmi les interventions ayant démontré un réel effet sur l'amélioration des soins relatifs au diabète, l'atteinte des cibles métaboliques ou la réduction des risques de complications se trouvent l'éducation et le soutien apportés au patient. Ce soutien multifactoriel a pour objectif d'engager le plus possible le patient dans la prise en charge et la gestion de sa maladie, ce qui implique le développement de compétences en matière d'autosurveillance reliée à sa santé, d'analyse et de solution de problèmes, ainsi que de connaissances sur la disponibilité et l'utilisation des ressources nécessaires à cette autogestion. Une communication efficace entre les membres de l'équipe de soins et le patient est donc un aspect essentiel au suivi effectué dans le cadre de l'ajustement de la médication antidiabétique. Afin de guider la communication, une liste d'éléments à discuter avec la personne traitée a été ajoutée au PMN mis à jour.

Les éléments qui ont été inclus dans la liste ont été puisés ou inspirés en partie des messages clés spécialement destinés aux personnes atteintes de diabète et qui sont présentés au début de chaque chapitre du GPC de Diabète Canada. La liste a été épurée ou complétée grâce à l'expérience clinique des membres du comité consultatif qui ont réitéré l'importance du rôle de l'enseignement fait auprès des patients dans le succès de la thérapie antidiabétique. La première partie de la liste regroupe des notions générales à aborder avec le patient, alors que la deuxième partie passe en revue certaines précautions à lui rappeler. Les notions générales retenues qu'il est suggéré de communiquer au patient apparaissent dans l'encadré ci-dessous.

6. INFORMATION À TRANSMETTRE

Discuter des éléments suivants avec la personne :

NOTIONS GÉNÉRALES

- Optimisation des habitudes de vie (alimentation, consommation d'alcool ou de tabac, activités physiques, perte de poids), effet sur le diabète et la santé globale, et ressources disponibles pour y parvenir (référence si possible)
- Indication, posologie et horaire d'administration des médicaments antidiabétiques prescrits
- Effets indésirables (gestion, prévention)
- Importance de l'observance et de la persistance aux traitements
- Marche à suivre en cas d'oubli ou d'erreur de doses (voir l'annexe V)
- Valeurs glycémiques actuelles et cible thérapeutique visée
- Importance de la documentation, de l'analyse et de l'interprétation des résultats de glycémie par la personne elle-même
- Fréquence des visites de suivi
- Préparation pour la prochaine visite de suivi : moments et fréquence de l'autosurveillance glycémique, prélèvements sanguins pour analyses de laboratoire
- Autogestion du traitement (insuline)
- Quantité de bandelettes nécessaire et quantité remboursée par la RAMQ selon le traitement antidiabétique (si applicable)

Comme la marche à suivre en cas d'oubli d'une dose varie d'un antidiabétique à l'autre ainsi que selon le moment de la prise de conscience de l'oubli, les membres du comité consultatif ont trouvé utile de décrire en annexe du PMN les diverses stratégies à adopter. Le contenu de cette annexe V est explicité à la section 3.1.9 de ce rapport.

Les précautions qui ont été jugées pertinentes de rappeler au patient sont les suivantes :

PRÉCAUTIONS

- Symptômes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie
- Prévention et traitement des épisodes d'hypoglycémie (p. ex. lors d'exercice ou travail physique intense ou prolongé)
- Plan d'action pour les journées de maladie (médication à interrompre, hydratation et autosurveillance accrues)
- Importance du soin des pieds
- Raisons de contacter la clinique médicale, son médecin, ou de se rendre à l'urgence
- Risques potentiels liés à d'autres médicaments, prescrits ou en vente libre, des produits naturels ou certaines diètes (p. ex. la diète cétogène)
- Importance de porter sur soi une carte ou un bracelet précisant la prise d'un antidiabétique (si applicable)
- Conduite automobile : autosurveillance glycémique requise, stratégies pour réduire les risques d'hypoglycémie (si applicable)
- Planification de grossesse ou utilisation d'une méthode contraceptive (si applicable)

3.1.7. Actions à prendre pour assurer le suivi

Peu d'éléments concernaient le suivi devant être effectué à l'occasion de l'ajustement de la médication dans la version de 2016 du PMN. Afin d'aider à la structuration de ce suivi et d'en assurer la continuité efficace, qui sont d'ailleurs des notions faisant directement référence au modèle de gestion des maladies chroniques, une section rappelant les actions minimales à prendre a été élaborée pour le PMN mis à jour. Le contenu de cette section provient majoritairement de l'expérience des cliniciens et professionnels habilités, car les éléments de suivi recommandés dans les GPC concernaient davantage le suivi global de la maladie, comme le dépistage des complications liées au diabète, plutôt que le suivi relié à l'ajustement de la médication. La première action consiste à prévoir les modalités de la prochaine rencontre de suivi (p. ex. un appel téléphonique, un rendez-vous avec le prescripteur), selon les informations colligées au cours de la rencontre de suivi, incluant l'identification d'une situation exigeant une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire, s'il y a eu lieu, ainsi que le niveau de contrôle de la glycémie. Cela permet la confirmation systématique du prochain rendez-vous à la fois pour les divers intervenants faisant partie de l'équipe de soins du patient et pour le patient lui-même.

Afin de s'assurer que tous les éléments nécessaires à une appréciation adéquate de la condition de santé seront disponibles lors de cette prochaine rencontre de suivi, il importe de déterminer si des analyses de laboratoire sont à effectuer et dans combien de temps (en fonction du tableau fourni dans le PMN), et de spécifier les mesures de glycémie à effectuer en vue de la prochaine rencontre de suivi (en fonction des facteurs explicités dans la section Surveillance glycémique).

7. SUIVI

Selon les informations recueillies lors de l'appréciation de la condition de santé :

- ▶ Prévoir les modalités de la prochaine rencontre de suivi (p. ex. un appel téléphonique, un rendez-vous avec le prescripteur);
- ▶ Déterminer si des analyses de laboratoire sont à effectuer et dans combien de temps;
- ▶ Spécifier les mesures de glycémie à effectuer en vue de la prochaine rencontre de suivi;

3.1.8. Situations exigeant une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire

Une section sur les situations exigeant une attention particulière a été ajoutée dans le PMN mis à jour. En somme, cette section rassemble toutes les situations mentionnées à un endroit ou à un autre du PMN et pour lesquelles il peut s'avérer approprié pour le professionnel de la santé assurant le suivi de s'interroger sur l'efficacité, l'innocuité ou même la pertinence de la thérapie antidiabétique en cours. Elle regroupe entre autres les différentes mises en garde et apparitions de contre-indications aux médicaments en cours de traitement. Cette section forme donc la base servant à définir dans l'OIA les limites ou situations pour lesquelles une consultation avec un prescripteur autorisé est obligatoire.

Dans la version 2016 du modèle d'ordonnance se trouvaient la présence récurrente d'hypoglycémies et d'hyperglycémies, les cibles glycémiques non atteintes après 6 mois d'ajustement ou avec la dose maximale prescrite, l'apparition d'une contre-indication, l'inobservance à la médication régulièrement notée et une intolérance à la médication. La dernière limite indiquée dans l'ordonnance de 2016 concernait globalement tous les critères de référence au médecin mentionnés dans les divers tableaux sur les médicaments du PMN 2016. Les critères figurant dans les tableaux du PMN mis à jour ont donc été repris et décrits individuellement dans la liste. Il s'agit du gain de poids de plus de 3 kg en 2 semaines, du déclin de la fonction rénale ou du résultat de DFGe sous un seuil faisant l'objet de précautions selon la médication en usage, de la déficience en vitamine B₁₂ et de l'élévation de l'ALT à plus de 2,5 fois la limite supérieure normale (LSN). Il est à noter que le niveau d'élévation de l'ALT nécessitant une attention particulière a été réduit par rapport au seuil inscrit dans le PMN 2016, qui était de 3 fois la LSN, suivant les informations extraites des monographies. Certains critères de référence au médecin qui étaient présents dans les différents tableaux d'antidiabétiques du PMN de 2016 n'ont toutefois pas été repris dans la version mise à jour, soit :

- pour la metformine, un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m² (voir la section 3.1.5.1, Précautions);
- pour les GLP-1 et les TZD, un DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73 m² (voir les sections 3.1.5.4 et 3.1.5.7).

Enfin, trois situations additionnelles ont été greffées à la liste : *hospitalisation ou visite récente à l'urgence* et *détérioration de l'état de santé*, qui proviennent du savoir expérientiel, ainsi que *besoin de bandelettes supplémentaires impliquant la transmission de la justification clinique pour le remboursement par la RAMQ (si applicable)*, pour faire suite à la section sur la surveillance glycémique du PMN.

8. SITUATIONS EXIGEANT UNE ATTENTION PARTICULIÈRE, UNE RÉÉVALUATION OU UNE INVESTIGATION SUPPLÉMENTAIRE

- ▶ Hyperglycémies marquées, avec ou sans symptômes ou signes d'acidocétose (voir l'annexe I);
- ▶ Hypoglycémies non expliquées récurrentes ou sans signaux d'alerte;
- ▶ Hospitalisation ou visite récente à l'urgence;
- ▶ Cibles glycémiques non atteintes après 6 mois d'ajustement du traitement;
- ▶ Cibles glycémiques non atteintes avec la dose maximale prescrite, inscrite au PMN, ou tolérée;
- ▶ Gain de poids de plus de 3 kg en 2 semaines (pour thiazolidinediones);
- ▶ Déclin rapide ou inexpliqué de la fonction rénale, résultat de DFG_e sous un seuil faisant l'objet de précautions selon la médication prescrite ou si l'insuffisance devient grave (DFG_e inférieur à 30 ml/min/1,73 m²);
- ▶ Présence de maladies cardiovasculaires ou d'insuffisance cardiaque;
- ▶ Élévation de l'ALT à plus de 2,5 fois la limite supérieure normale (LSN) (pour thiazolidinediones et inhibiteurs de l'alpha-glucosidase);
- ▶ Déficience en vitamine B₁₂ (pour metformine);
- ▶ Apparition d'une contre-indication à l'application du PMN ou à la médication en cours de traitement;
- ▶ Inobservance à la médication régulièrement notée;
- ▶ Intolérance à la médication;
- ▶ Détérioration de l'état de santé;
- ▶ Besoin de bandelettes supplémentaires impliquant la transmission de la justification clinique pour le remboursement par la RAMQ (si applicable).

3.1.9. Autres changements apportés au PMN

Titre

Dans un souci d'harmonisation avec les autres travaux de l'INESSS sur le diabète, les termes *antihyperglycémisants et insuline* utilisés pour le PMN 2016 ont été remplacés par *médication antidiabétique* dans le PMN mis à jour. Les membres du comité consultatif n'y voyaient aucune objection. De plus, comme le titre doit faire référence aux activités réservées visées par le document, la mention *et des analyses de laboratoire* a été retirée du titre du PMN 2016 pour n'apparaître que dans celui du modèle d'OIA.

Professionnels habilités

Les PMN qui ont fait l'objet d'une récente mise à jour ne contiennent plus cette section, car leur portée a été élargie, permettant ainsi leur utilisation par les cliniciens eux-mêmes.

Annexes

La version 2016 du PMN ne comptait que deux annexes qui contenaient, respectivement, la liste des antihyperglycémisants disponibles au Canada et la liste des sigles et abréviations. Cette dernière a été supprimée de la version 2019 du PMN et les diverses

abréviations ont été définies soit à leur première utilisation dans le texte, soit en notes de bas de tableaux afin de rendre ces derniers complets en soi.

La liste des médicaments antidiabétiques disponibles au Canada, quant à elle, a été conservée et se trouve à l'annexe IV de la nouvelle version du PMN. D'abord, les notes de bas de tableau *Utilisation peu fréquente* et *Dose fixe (aucun ajustement requis) ou ajustement effectué par le médecin (selon le DFGe)* qui faisaient référence à certains médicaments de la liste ont été complètement retirées parce qu'elles ont été jugées peu utiles ou pertinentes cliniquement. Ensuite, la mise à jour de la liste selon les plus récents registres [Santé Canada, 2019] a entraîné les changements suivants :

- le retrait du chlorpropamide de la liste des sécrétagogues sulfonurés;
- l'ajout du lixisénatide et du sémaglutide à la liste des GLP-1;
- le retrait de l'albiglutide de la liste des GLP-1 (discontinué);
- l'ajout de l'ertugliflozine à la liste des iSGLT2;
- l'ajout des combinaisons dapagliflozine/saxagliptine, empagliflozine/linagliptine, ertugliflozine/metformine, ertugliflozine/sitagliptine, liraglutide/insuline degludec et lixisénatide/insuline glargine à la liste des formulations combinées;
- le retrait des combinaisons alogliptine/pioglitazone, rosiglitazone/glimépiride et rosiglitazone/metformine de la liste des formulations combinées.

Les annexes I, II, III et V sont de nouvelles annexes qui ont été créées pour le PMN mis à jour. L'annexe I dresse la liste des symptômes typiques d'hypoglycémie et d'hyperglycémie ainsi que la liste des signes d'alarme reliés à l'acidocétose et au syndrome hyperglycémique hyperosmolaire (voir la section 3.1.3.3).

L'annexe II propose une liste de facteurs à rechercher et qui peuvent affecter les valeurs réelles de glycémies capillaires ou fausser les résultats d'hémoglobine glyquée (voir la section 3.1.3.6).

Pour sa part, l'annexe III contient un tableau récapitulatif présentant certaines catégories d'informations d'intérêt à propos des différentes médications antidiabétiques, à savoir leur association à des risques d'hypoglycémie, leur effet sur la prise de poids, leurs bénéfices cardiovasculaires, leur influence sur la progression de l'insuffisance rénale, les ajustements requis en condition d'insuffisance rénale, leurs particularités ou effets indésirables, leur mode d'action, leur voie d'administration, leurs coûts relatifs et leur remboursement ou non dans le cadre du Régime public d'assurance médicaments (RPAM). Des notes de bas de tableau ont cependant été placées concernant la pérennité de certains renseignements. La première note a trait aux informations concernant les bénéfices cardiovasculaires, les bénéfices rénaux, les ajustements selon le DFG et les modalités de remboursement au RPAM, et précise qu'il est possible que celles-ci ne soient pas à jour avec les plus récentes publications. La deuxième note mentionne que les informations du tableau en lien avec les bénéfices cardiovasculaires ou rénaux n'ont pas fait l'objet d'une revue systématique dans le cadre de ces travaux de mise à jour du PMN. En effet, les études primaires n'étaient pas incluses dans la stratégie de repérage d'information scientifique utilisée pour ce protocole (voir l'annexe A des annexes complémentaires à ce rapport). De plus, comme les informations sur les

différents bénéfices des médicaments relèvent davantage de la prise en charge du patient et ne sont pas directement en lien avec l'ajustement de la médication antidiabétique, elles dépassaient donc la portée de la recherche documentaire effectuée. Plusieurs membres du comité jugeaient tout de même utile d'inclure ces informations au PMN afin d'informer sommairement les cliniciens sur les potentiels bénéfices cardiovasculaires ou rénaux des antidiabétiques.

Les informations contenues dans les GPC de Diabète Canada, de l'ADA et de l'ESC-EASD [ADA, 2019; Cosentino *et al.*, 2019; Diabetes Canada CPGE, 2018] ont servi à l'élaboration de ce tableau, en plus des ressources en ligne du D^r Yale [2019], des avis récents d'inscription de l'INESSS ainsi que des listes de médicaments en date du mois d'août 2019. En complément, les membres du comité consultatif ont proposé certains ajouts de médicaments potentiellement bénéfiques au tableau, en se basant sur des études primaires récemment parues desquelles ils étaient au courant en raison de leur champ d'expertise.

Lorsque des bénéfices cardiovasculaires ou rénaux étaient mentionnés dans les GPC consultés, la mention *Bénéfique* a été placée au tableau. La mention *Potentiellement bénéfique* a été utilisée dans les cas où ces bénéfices n'étaient pas mentionnés comme tels dans les guides ou qu'ils l'étaient, mais de façon conflictuelle entre les GPC consultés, et ce, même si des indications officielles existaient à cet effet pour certaines molécules, puisque ces données sont appelées à changer au fur et à mesure que de nouvelles études cliniques seront réalisées. Lorsqu'aucun risque ou bénéfice pour les maladies cardiovasculaires ou la progression de l'insuffisance rénale n'était discuté dans les ressources consultées, il a été spécifié au tableau que ces médicaments avaient un effet neutre.

Le GPC de Diabète Canada mentionne que des études comparant la metformine à des sulfonylurées ont indiqué un taux plus élevé d'événements cardiaques avec les sulfonylurées par rapport à la metformine. Cependant, il est actuellement impossible de savoir si cette augmentation du risque cardiovasculaire avec des sulfonylurées est liée à une possible toxicité cardiovasculaire de cette classe ou à de possibles effets protecteurs de la metformine [Diabetes Canada CPGE, 2018]. Le GPC de l'ESC-EASD mentionne que, bien que des essais randomisés à grande échelle évaluant les paramètres cardiovasculaires n'aient pas été effectués avec la metformine, des données observationnelles suggèrent une amélioration du pronostic cardiovasculaire avec l'usage à long terme de ce médicament [Cosentino *et al.*, 2019]. Concernant l'insuffisance cardiaque, Diabète Canada et l'ESC-EASD mentionnent que la metformine pourrait être considérée chez les diabétiques de type 2 avec insuffisance cardiaque (à tous les stades) avec un DFG stable et supérieur à 30 ml/min/1,73 m². Le guide de l'ADA mentionne, quant à lui, un effet neutre de la metformine en insuffisance cardiaque [ADA, 2019]. Puisqu'un effet bénéfique clair sur l'insuffisance cardiaque n'a pas été mis en lumière par les GPC consultés, l'effet a été qualifié de *neutre* au tableau.

Concernant les sulfonylurées en insuffisance cardiaque, le GPC de l'ESC-EASD souligne des données contradictoires selon les études [Cosentino *et al.*, 2019]. Étant donné que le GPC de l'ADA mentionne, quant à lui, un effet neutre des sulfonylurées en insuffisance

cardiaque et que le guide de Diabète Canada ne présente aucune recommandation à cet effet pour cette classe, l'effet a été inscrit comme étant *neutre* au tableau [ADA, 2019; Diabetes Canada CPGEC, 2018].

Le GPC de l'ADA mentionne un effet potentiellement bénéfique de la pioglitazone sur les maladies cardiovasculaires, alors que cet effet est qualifié de neutre dans le guide de Diabète Canada. De plus, le guide de l'ESC-EASD ne fait pas de recommandations quant à de potentiels bénéfices cardiovasculaires pour la pioglitazone. L'effet cardiovasculaire a donc été qualifié de *neutre* au tableau de l'annexe III puisque deux des trois GPC consultés allaient dans ce sens. Les risques en insuffisance cardiaque des thiazolidinediones ont été discutés précédemment dans la section des résultats pour cette classe de médicaments. L'effet associé aux thiazolidinediones en insuffisance cardiaque a été qualifié de *néfaste* vu la contre-indication en insuffisance cardiaque existant dans les monographies de ces médicaments.[Diabetes Canada CPGEC, 2018].

Comme il est mentionné dans les GPC consultés, les bénéfices cardiovasculaires ont été démontrés pour le liraglutide chez les personnes atteintes de diabète de type 2 avec une maladie cardiovasculaire clinique [ADA, 2019; Cosentino *et al.*, 2019; Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Le GPC de l'ESC-EASD ajoute aussi le sémaglutide et le dulaglutide comme GLP-1 recommandés pour diminuer les événements cardiovasculaires chez les patients avec une maladie cardiovasculaire ou à haut risque cardiovasculaire. Concernant la progression de l'insuffisance rénale, Diabète Canada et le GPC de l'ADA soulignent un bénéfice potentiel avec le liraglutide. Tenant compte des nouvelles études publiées depuis la publication du GPC canadien, les guides de l'ADA et de l'ESC-EASD ajoutent aussi le sémaglutide aux agents ayant un bénéfice rénal potentiel [ADA, 2019; Cosentino *et al.*, 2019; Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Les membres du comité consultatif ont proposé l'ajout du dulaglutide en tant que molécule potentiellement bénéfique sur le plan rénal, en lien avec l'étude REWIND [Gerstein *et al.*, 2019].

Pour l'empagliflozine et la canagliflozine, les GPC consultés mentionnent une réduction des événements et de la mortalité cardiovasculaires, de l'insuffisance cardiaque et de la progression de la néphropathie chez les patients avec une maladie cardiovasculaire. Le guide de l'ESC-EASD ajoute aussi la dapagliflozine aux molécules bénéfiques pour l'insuffisance cardiaque et la progression de l'insuffisance rénale [ADA, 2019; Cosentino *et al.*, 2019; Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Les risques potentiels en insuffisance cardiaque de la saxagliptine ont été discutés précédemment dans la section des résultats pour cette classe de médicaments. La saxagliptine a été qualifiée au tableau comme ayant un effet *potentiellement néfaste* en insuffisance cardiaque, vu que, dans la monographie de ce médicament, cet effet est mentionné dans les précautions et non dans les contre-indications. Diabète Canada précise que l'alogliptine, la saxagliptine et la sitagliptine possèdent un profil neutre concernant les paramètres cardiovasculaires [Diabetes Canada CPGEC, 2018].

Les bénéfices cardiovasculaires et les effets sur la progression de l'insuffisance rénale présentés à l'annexe III du PMN sont les suivants :

	Effet cardiovasculaire ^{1,2}		Insuffisance rénale – effet sur la progression ^{1,2}
	Maladie cardiovasculaire athérosclérotique	Insuffisance cardiaque	
Biguanides	Potentiellement bénéfique	Neutre	Neutre
Sécrétagogues (sulfonylurées et méglitinides)	Neutre	Neutre	Neutre
Agonistes du GLP-1	Bénéfique : Liraglutide Sémaglutide Dulaglutide	Neutre	Potentiellement bénéfique : Liraglutide Dulaglutide Sémaglutide
Inhibiteurs du SGLT2	Bénéfique : Canagliflozine Empagliflozine Dapagliflozine	Bénéfique: Canagliflozine Empagliflozine Dapagliflozine	Bénéfique Canagliflozine Empagliflozine Dapagliflozine
Inhibiteurs de la DPP-4	Neutre	Potentiellement néfaste : Saxagliptine	Neutre
Thiazolidinediones	Neutre	Néfaste	Neutre
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	Neutre	Neutre	Neutre
Insuline	Neutre	Neutre	Neutre

¹ Peut ne pas être à jour avec les plus récentes publications.

² N'a pas fait l'objet d'une revue systématique.

Quant à l'annexe V, elle présente dans un tableau la marche à suivre appropriée pour les différents agents antidiabétiques lors d'oubli de doses. Les recommandations contenues dans ce tableau sont basées en partie sur celles décrites dans les monographies des médicaments et sur le savoir expérimentiel des membres du comité consultatif. Dans le cas de certains médicaments, les instructions dépendent du moment où l'oubli a été constaté par rapport à la prochaine prise prévue, avec le seuil du demi-intervalle posologique comme principe directeur.

- Les procédures en cas d'oubli pour l'acarbose, le dulaglutide, l'exénatide (formulation régulière), le sémaglutide et les insulines analogues à action rapide et ultrarapide proviennent des monographies canadiennes et les membres du comité consultatif ont jugé approprié d'inclure ces recommandations telles quelles au PMN.
- La monographie de la metformine à action régulière précise d'attendre l'heure habituelle de la dose subséquente suivant un oubli. Les membres du comité consultatif ont proposé de moduler cette recommandation en permettant la prise de la dose oubliée si celle-ci est constatée rapidement (dans les deux heures).
- La monographie de la metformine à action prolongée précise de prendre la dose oubliée dès que possible avec de la nourriture, jusqu'à dix heures avant la dose suivante prévue, sinon la dose oubliée devrait être omise. Les membres du comité consultatif ont proposé de moduler cette recommandation en mentionnant de prendre la dose oubliée dès que possible avant le coucher.
- Les monographies du glyburide, du gliclazide régulier et du glimépiride spécifient que la dose oubliée doit être prise le plus rapidement possible, à moins que ce ne soit bientôt l'heure de la dose suivante. Pour le glyburide et le gliclazide régulier, les membres du comité consultatif ont ajouté la précision de prendre la dose oubliée si celle-ci est constatée au cours du repas ou juste après. Si plus de 30 minutes se sont écoulées depuis l'oubli, la dose devrait être sautée et la prochaine, prise selon l'horaire habituel. Pour le glimépiride, les membres du comité consultatif ont proposé de préciser de prendre la dose omise si l'oubli est constaté au cours du déjeuner ou juste après. De plus, la dose omise devrait être prise à midi si l'oubli est constaté dans l'heure suivant le déjeuner. Sinon, la dose doit être omise et la prochaine, prise selon l'horaire habituel. Cette même recommandation a aussi été suggérée pour le gliclazide à libération prolongée, au lieu de la recommandation d'omettre la dose oubliée mentionnée dans la monographie de cette molécule.
- La monographie du répaglinide mentionne de ne pas prendre la dose oubliée et de prendre la dose suivante selon l'heure habituelle. Les membres du comité consultatif ont proposé de moduler cette recommandation en mentionnant plutôt de prendre la dose oubliée si celle-ci est constatée au cours du repas ou juste après. Si plus de 30 minutes se sont écoulées depuis l'oubli, la dose devrait être sautée et la prochaine, prise selon l'horaire habituel.
- Les recommandations en cas d'oubli pour les thiazolidinediones ont été simplifiées et regroupées à la suggestion des membres du comité consultatif. Ainsi, la monographie de la rosiglitazone précise de prendre la dose oubliée dès que possible le jour même, sans prendre plus de deux doses par jour. Si les doses sont oubliées pendant une journée complète, les doses usuelles devraient être reprises le lendemain. La monographie de la pioglitazone mentionne, quant à elle, de prendre la dose oubliée dès que possible, à moins que ce ne soit bientôt l'heure de la dose suivante. Les membres du comité consultatif ont proposé de diviser les procédures en cas d'oubli selon que le médicament est pris une ou deux fois par jour. Pour une prise par jour, la dose oubliée peut être prise si l'omission est constatée dans les 12

heures. Sinon, la dose doit être omise. Si le médicament est donné en deux prises, la dose oubliée peut être prise si l'oubli est constaté rapidement (dans les deux heures). Sinon, la dose doit être omise.

- La monographie de l'exénatide à libération prolongée précise de prendre la dose oubliée le plus rapidement possible dans les trois jours (72 heures) suivant la dose oubliée. S'il s'est écoulé plus de trois jours depuis la dose oubliée, celle-ci doit être omise et la dose suivante, prise selon le schéma posologique hebdomadaire habituel [AstraZeneca Canada, 2019]. Dans un souci de simplification, les membres du comité consultatif ont proposé de moduler légèrement cette recommandation en la calquant sur celle pour le dulaglutide, soit de prendre la dose oubliée si la prochaine dose est dans trois jours ou plus et de l'omettre sinon. Il est à noter que cette procédure en cas d'oubli est par ailleurs mentionnée dans la monographie américaine de l'exénatide à libération prolongée [AstraZeneca Pharmaceuticals, 2019].
- La monographie du lixisénatide spécifie de prendre la dose oubliée dans l'heure précédant le prochain repas. Les membres du comité consultatif ont plutôt proposé d'omettre la dose oubliée en poursuivant avec la dose suivante au moment habituel.
- La monographie du liraglutide spécifie de ne pas prendre la dose oubliée. Les membres du comité consultatif ont plutôt proposé de permettre la prise de l'injection oubliée si l'omission est constatée dans les 12 heures.
- Les monographies des différents iSGLT2 et iDPP-4 précisent de prendre la dose oubliée le plus rapidement possible. Pour ces deux classes de médicaments, les membres du comité consultatif ont proposé de permettre la prise de la dose oubliée si l'omission est constatée dans les 12 heures.
- Concernant les autres insulines pour lesquelles aucune instruction en cas d'oubli n'était détaillée dans la monographie, les membres du comité consultatif ont jugé approprié d'inclure des recommandations générales si une injection est omise. Dans ce cas, la marche à suivre suggérée par les membres est de ne pas prendre la dose oubliée et, selon le jugement clinique, la gestion de l'oubli devrait se faire au cas par cas.

3.2. Ordonnance individuelle d'ajustement

Comme le prévoit le Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin², le présent PMN devra obligatoirement servir de référence à toute ordonnance individuelle visant à ajuster la thérapie médicamenteuse antidiabétique. Pour faciliter la tâche des milieux de soins, un modèle d'OIA a été produit suivant le gabarit en usage à l'INESSS et accompagne le PMN mis à jour. Ce modèle d'OIA remplace le modèle d'*Ordonnance collective nationale* rattaché à la version 2016 du PMN. Ce changement majeur de terminologie ainsi que ceux appliqués à la structure du gabarit découlent de

² Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin (chapitre M-9, r. 25.1). Disponible à : <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/M-9,%20r.%2025.1>.

clarifications apportées par le CMQ à la suite de la publication de ses guides d'exercice sur les ordonnances collectives et individuelles [CMQ, 2017; CMQ, 2016].

3.2.1. Situation clinique ou clientèle visée

La situation clinique visée par l'OIA est essentiellement restée la même que dans le modèle d'ordonnance de 2016, les seules différences étant d'ordre terminologique. La définition reprend la formulation utilisée dans le PMN mis à jour, et le terme *médecin traitant* qui était employé dans l'ordonnance 2016 a été remplacé par *prescripteur autorisé* pour mieux cadrer avec les nouvelles réalités des milieux en ce qui a trait aux fonctions des IPS nouvellement autorisées par le CMQ relativement au diagnostic et au suivi de certaines maladies chroniques dont le diabète. Aucun contexte de soins n'a été spécifié dans cette définition de la clientèle visée, car l'OIA peut être utilisée tant en établissement qu'en contexte ambulatoire.

SITUATION CLINIQUE OU CLIENTÈLE

Personne de 18 ans ou plus, qui suit un traitement antidiabétique à la suite d'un diagnostic de diabète de type 2, et adressée par le prescripteur autorisé pour un suivi conjoint avec un professionnel habilité.

3.2.2. Contre-indications à l'application de l'OIA

Les contre-indications à l'application de l'ordonnance de 2016 ont été modifiées suivant les changements apportés à cette même section du PMN (voir la section 3.1) et un consensus des membres du comité consultatif. En effet, ceux-ci ont conclu que les contre-indications à l'application de l'OIA se limitaient à celles régissant l'application du PMN.

CONTRE-INDICATIONS À L'APPLICATION DE L'ORDONNANCE

- Toutes les contre-indications à l'application du protocole médical national (PMN) (n° 628004).

! *Selon les particularités et les ressources du milieu, certaines situations cliniques peuvent être ajoutées comme contre-indications par le prescripteur autorisé ayant rédigé cette ordonnance (p. ex. l'augmentation des doses de plus d'un agent antidiabétique à la fois). Cette directive en italique (!) doit ensuite être retirée de la version qui sera rendue disponible.*

3.2.3. Détermination des cibles thérapeutiques

Parmi les renseignements devant figurer sur une ordonnance individuelle visant l'ajustement de médicaments se trouve la cible thérapeutique à atteindre.

Un tableau pour permettre au prescripteur autorisé d'inscrire les valeurs cibles de glycémie ou d'hémoglobine glyquée spécifiées pour le patient a été ajouté à cette section. Ces informations se trouvaient, en 2016, dans le formulaire d'adhésion (lequel constituait alors l'OIA) ou dans le formulaire de liaison. Comme le formulaire d'adhésion

servait à individualiser l'ordonnance collective en 2016 et qu'un modèle d'OIA a maintenant été conçu, le formulaire d'adhésion a été aboli lors des présents travaux de mise à jour. Par ailleurs, l'INESSS ne produira plus de formulaire de liaison spécifique à chaque OIA, mais bien un gabarit de formulaire de liaison général. Ainsi, les informations cliniques essentielles pour le professionnel habilité effectuant un suivi conjoint pour l'ajustement de la médication antidiabétique, qui étaient auparavant contenues dans le formulaire d'adhésion ou dans le formulaire de liaison associés au PMN de 2016, ont toutes été transférées dans le modèle d'OIA.

INTENTION OU CIBLE THÉRAPEUTIQUE

Atteindre et maintenir les valeurs de glycémie ou d'hémoglobine glyquée aux cibles individualisées et déterminées par le prescripteur autorisé:

	Cible	Particularités
☐	HbA1c _____ %	
☐	Glycémie préprandiale _____ mmol/L	
☐	Glycémie 2 h postprandiale _____ mmol/L	

3.2.4. Identification des médicaments

Tout comme les cibles glycémiques individualisées, les informations concernant les médicaments prescrits faisant l'objet de l'ajustement ne se trouvaient pas sur le modèle d'ordonnance de 2016, mais sur le formulaire d'adhésion maintenant aboli. Cette section a donc été ajoutée dans le modèle d'OIA afin que le professionnel habilité puisse connaître les informations relatives au contexte d'utilisation de la médication pour la personne. La section prévoit des espaces pour inscrire jusqu'à trois noms de médicaments à ajuster, la posologie actuelle, la dose maximale permise, la durée prévue de l'ordonnance, et toute autre précision ou tout commentaire qui serait utile au professionnel habilité ou au pharmacien communautaire qui délivrera les médicaments.

IDENTIFICATION DES MÉDICAMENTS

Médicament à ajuster

Nom du médicament: _____

Posologie actuelle (à la date du début du suivi conjoint) : _____

Dose maximale : _____

Durée prévue de cette ordonnance : _____

Précision(s)

additionnelle(s): _____

Médicament à ajuster

Nom du médicament: _____

Posologie actuelle (à la date du début du suivi conjoint) : _____

Dose maximale : _____

Durée prévue de cette ordonnance : _____

Précision(s)

additionnelle(s): _____

Médicament à ajuster

Nom du médicament: _____

Posologie actuelle (à la date du début du suivi conjoint) : _____

Dose maximale : _____

Durée prévue de cette ordonnance : _____

Précision(s)

additionnelle(s): _____

Une des questions d'évaluation relatives au modèle d'OIA concernait la possibilité qu'un prescripteur autorisé puisse d'avance déterminer des options alternatives pour l'ajout ou la substitution d'un médicament dans des indications bien précises et détaillées sur l'OIA. De telles situations pourraient s'appliquer, par exemple, si la cible glycémique est non atteinte après un délai donné, si les effets indésirables sont intolérables ou si une contre-indication apparaît en cours de traitement. Cette question découlait d'une demande des milieux afin de rendre plus fluide le processus d'ajustement et donc, d'une certaine façon, de combattre l'inertie clinique. Interrogés à ce sujet, certains membres prescripteurs du comité consultatif n'étaient pas très à l'aise avec l'idée de décider d'un traitement pour un usage futur sans réévaluation du patient et des événements survenus entre le moment de la rédaction de l'OIA et le moment d'introduire la nouvelle médication. Peut-être que la demande des milieux s'appliquerait mieux dans des contextes d'ajustement de médication plus simples que celui relié au diabète, avec sa quarantaine de traitements pharmacologiques disponibles et leurs effets variables sur les diverses complications rencontrées. Un autre enjeu constaté lors des échanges au sein

du comité consultatif concerne l'aspect technique et opérationnel entourant l'implantation d'une telle option, en particulier pour les pharmaciens communautaires qui délivrent les médicaments. Puisque l'INESSS produit un modèle d'OIA, il a été convenu d'ajouter cette possibilité, à savoir d'identifier un antidiabétique à introduire ultérieurement. Cette nouvelle section contient des espaces supplémentaires pour documenter la justification clinique de l'introduction du médicament et pour préciser si cette médication doit être ajoutée au(x) médicament(s) antidiabétique(s) déjà en usage ou si son introduction constitue en fait une substitution d'un des traitements en cours. La détermination en avance de plans de traitements optionnels n'est évidemment pas obligatoire, et les milieux pourront soit enlever cette section lorsqu'ils adapteront le modèle à leur pratique, soit simplement cocher la case de non-applicabilité placée au début de cette section afin que la personne traitée soit redirigée vers le prescripteur autorisé ayant rédigé l'OIA selon les limites et situations décrites dans celle-ci. Si toutefois cette option est utilisée, l'OPQ a confirmé que le professionnel autorisé doit faire parvenir l'OIA à la pharmacie afin que le médicament puisse être délivré, d'où la note de bas page ajoutée, ainsi que la note en début de document *Cette ordonnance représente l'originale et ne sera pas réutilisée.*

Médicament à introduire ultérieurement au besoin¹

☐ Non applicable, aucune option prévue dans cette ordonnance.

Nom du médicament: _____

Dose initiale et posologie : _____

Dose maximale : _____

Durée prévue de cette ordonnance: _____

Justification clinique : _____

Particularités pour la pharmacie

Quantité : _____

Renouvellement : _____

☐ Ajouter en combinaison avec (nom du(des) médicament(s)), et aviser le prescripteur ayant rédigé cette ordonnance.

☐ Substituer (nom du(des) médicament(s)), et aviser le prescripteur ayant rédigé cette ordonnance.

☐ Autre : _____

Précision(s) additionnelle(s) : _____

¹ Afin que le médicament puisse être délivré, faire parvenir cette ordonnance à la pharmacie.

3.2.5. Les limites ou situations pour lesquelles une consultation avec un prescripteur autorisé est obligatoire

Cette section, appelée *Limites/Orientation vers le médecin* dans le modèle d'ordonnance de 2016, a été reformulée afin de nuancer la façon de consulter le prescripteur autorisé. En effet, le professionnel habilité pourra contacter ce dernier pour solliciter son expertise à propos de la situation rencontrée et pourra recevoir du prescripteur autorisé des

directives ou une demande de lui adresser la personne pour une consultation médicale. Les situations qui nécessitent une consultation médicale d'urgence ont été placées dans une sous-section distincte.

Pour l'élaboration de la liste des situations pour lesquelles une consultation avec un prescripteur autorisé est obligatoire, les situations définies comme exigeant une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire dans le PMN mis à jour ont été reprises en totalité. Cependant, certaines d'entre elles se sont vu ajouter des précisions. Par exemple, *Apparition d'une contre-indication à l'application du PMN ou à la médication en cours de traitement*, *Cibles glycémiques non atteintes avec la dose maximale prescrite, inscrite au PMN ou tolérée*, et *Intolérance à la médication malgré les modalités d'ajustement décrites dans le PMN* sont suivies de la spécification *sans option alternative prévue dans cette ordonnance*, faisant référence à la section *Médicament à introduire ultérieurement au besoin* dont la case de non-applicabilité aurait été cochée. De plus, des valeurs limites de glycémies sont à indiquer pour définir la gravité des *hypoglycémies récurrentes* et *hyperglycémies récurrentes*, et les symptômes d'acidocétose en sont dissociés puis décrits plus en détail dans le modèle d'OIA pour qu'un type de consultation différent puisse leur être attribué.

Ces situations, tirées du PMN mis à jour, recoupent toutes les limites qui figuraient dans l'ordonnance de 2016, à la nuance près que *Résultat d'analyse de laboratoire en dehors de l'écart des valeurs normales* a été remplacé dans le modèle d'OIA par la description individuelle des quelques tests et de leurs valeurs limites de résultats nécessitant la consultation d'un prescripteur. Bien que cela fasse partie du code de déontologie des infirmiers et infirmières du Québec, la communication au prescripteur de tout résultat d'analyse de laboratoire jugé critique par le laboratoire a été ajoutée à la liste de situations du modèle d'OIA.

Une seule situation a été ajoutée dans le modèle d'OIA sans qu'elle soit liée d'aucune façon aux situations décrites dans le PMN mis à jour. Il s'agit de diriger la personne vers le prescripteur autorisé lorsque la durée prévue de l'ordonnance est terminée ou entre 12 et 18 mois après la dernière visite avec le prescripteur ayant rédigé l'OIA lorsque la durée prévue du traitement est de plus d'un an. Cette recommandation a été jugée adéquate par les membres du comité consultatif et est généralement sous-entendue dans les GPC, entre autres pour le dépistage des complications possibles du diabète.

L'attribution du type de consultation appropriée pour chacune des situations décrites a été discutée avec les membres du comité consultatif :

LIMITES OU SITUATIONS POUR LESQUELLES UNE CONSULTATION AVEC UN PRESCRIPTEUR AUTORISÉ EST OBLIGATOIRE

Faire appel au prescripteur autorisé ayant rédigé l'ordonnance ou à tout autre prescripteur autorisé, ou au répondant, dans les situations suivantes :

- ▶ Apparition d'une contre-indication à l'application du PMN ou à la médication en cours de traitement (sans option alternative prévue dans cette ordonnance);
- ▶ Cibles glycémiques non atteintes après 6 mois d'ajustement du traitement;
- ▶ Cibles glycémiques non atteintes avec la dose maximale prescrite, inscrite au PMN n°628004, ou tolérée (sans option alternative prévue dans cette ordonnance);
- ▶ Inobservance à la médication régulièrement notée;
- ▶ Intolérance à la médication malgré les modalités d'ajustement décrites dans le PMN n°628004 (sans option alternative prévue dans cette ordonnance);
- ▶ Hypoglycémies ($\leq$ _____ mmol/L) récurrentes ou sans signaux d'alerte;
- ▶ Hyperglycémies ($\geq$ _____ mmol/L) récurrentes;
- ▶ Gain de poids plus de 3 kg en 2 semaines (pour les thiazolidinediones);
- ▶ Déclin rapide ou inexplicable de la fonction rénale, résultat de DFGe sous un seuil faisant l'objet de précautions selon la médication prescrite; ou si l'insuffisance devient grave (DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73 m²);
- ▶ Apparition ou aggravation de maladies cardiovasculaires ou d'insuffisance cardiaque;
- ▶ Résultat d'ALT plus élevé que 2,5 fois la limite supérieure normale (LSN) (pour les thiazolidinediones et inhibiteurs de l'alpha-glucosidase);
- ▶ Résultat anormal de vitamine B₁₂ (pour la metformine);
- ▶ Résultat d'analyse de laboratoire jugé critique par le laboratoire;
- ▶ Détérioration de l'état de santé, hospitalisation ou visite récente à l'urgence;
- ▶ Supplément de bandelettes requis impliquant la transmission de la justification clinique pour le remboursement par la RAMQ, si applicable.
- ▶ Lorsque la durée prévue de l'ordonnance arrive à échéance OU entre 12 à 18 mois après la dernière visite avec le prescripteur autorisé ayant rédigé cette ordonnance lorsque la durée du traitement est de plus d'un an;

Diriger la personne pour une consultation en urgence dans les situations suivantes :

- ▶ Présence de symptômes ou signes d'acidocétose (ex. : cétones sanguines ou urinaires, respiration de Kussmaul, goût sucré ou métallique dans la bouche, odeur acétonique de l'haleine) ou de syndrome hyperglycémique hyperosmolaire (ex. polyurie, polydipsie, faiblesse, nausées, vomissements, douleurs abdominales, déplétion volémique).

3.2.6. Autres changements apportés à l'OIA

D'autres changements apportés au modèle d'OIA qui accompagne le PMN mis à jour n'ont pas fait l'objet de questions d'évaluation. Il s'agit de modifications du format et de la configuration des différentes sections du gabarit en usage pour les modèles d'OIA

produits par l'INESSS dont l'objectif était de couvrir tous les renseignements devant obligatoirement être inscrits sur une ordonnance individuelle qui vise à ajuster la thérapie médicamenteuse, tels qu'ils sont décrits dans le Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin³.

Entre autres, des sections qui étaient présentes dans l'ordonnance de 2016 ont été retirées du modèle d'OIA, car elles ne sont pas requises pour ce type d'ordonnance selon le guide du CMQ [2016]. C'est notamment le cas des sections *Secteurs d'activité visés*, *Activités réservées*, *Intention thérapeutique*, ainsi que des sections qui concernaient l'approbation de l'ordonnance. La section *Directives* a également été retirée, mais les consignes qu'elle contenait ont toutes été transférées dans la section du même nom ou dans les sections *Suivi* et *Informations à transmettre* du PMN.

Professionnels habilités

Le modèle d'ordonnance de 2016 énumérait dans cette section les types de professionnels habilités pouvant être visés, parmi lesquels figuraient les pharmaciens exerçant leur profession sur le territoire du Québec. Les membres du comité consultatif ont rappelé que le pharmacien en pratique communautaire peut, selon la loi 41, ajuster la dose d'un médicament prescrit lorsqu'il obtient du médecin traitant les cibles thérapeutiques ainsi que, s'il y a lieu, les limites ou contre-indications particulières [CMQ et OPQ, 2013]. À la place d'une dénomination des professionnels pouvant être visés, le modèle d'OIA présente une note indiquant que les prescripteurs qui souhaitent rédiger une ordonnance à partir de ce modèle doivent spécifier dans cette section les professionnels qui pourront exécuter cette ordonnance.

PROFESSIONNELS OU PERSONNES HABILITÉS VISÉS PAR CETTE ORDONNANCE¹

! Les prescripteurs autorisés qui souhaitent rédiger une ordonnance à partir de ce modèle **doivent spécifier dans cette section le(s) professionnel(s) qui pourra(ont) exécuter cette ordonnance**. Cette directive en italique (!) doit ensuite être retirée de la version qui sera rendue disponible.

¹ Le professionnel ou la personne habilitée doit s'assurer d'avoir les compétences nécessaires afin d'exécuter cette ordonnance (p. ex. la formation).

Communication avec un prescripteur autorisé

Cette section était présente dans le modèle d'ordonnance de 2016, sous le titre *Médecin répondant*. Le contenu, qui concerne la désignation selon les milieux de soins du médecin répondant en l'absence du prescripteur ayant rédigé l'ordonnance, a été conservé, mais les termes employés ont été modulés afin de couvrir toutes les options maintenant possibles. En outre, une directive incitant à prévoir les modalités de communication entourant une absence du prescripteur ayant rédigé l'ordonnance pour répondre au professionnel habilité en cas de besoin ou lorsqu'une consultation avec un

³ Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin (chapitre M-9, r. 25.1). Disponible à : <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/M-9,%20r.%2025.1>.

prescripteur autorisé est obligatoire a été ajoutée pour tenter de prévenir des problèmes de communication ou de manque de soutien rapportés dans le passé.

COMMUNICATION AVEC UN PRESCRIPTEUR AUTORISÉ

En cas de problèmes ou lorsqu'une consultation avec le prescripteur autorisé ayant rédigé cette ordonnance est obligatoire, prévoir les modalités de communication entourant l'absence de ce dernier pour répondre au professionnel habilité.

Dans une clinique médicale ou un groupe de médecine de famille (GMF), en l'absence du prescripteur autorisé ayant rédigé l'ordonnance, le répondant peut être l'infirmière praticienne spécialisée (IPS), le médecin affecté aux consultations sans rendez-vous ou tout autre IPS ou médecin présent sur place. En établissement, le répondant peut être l'IPS, le médecin présent au service ou le médecin de garde désigné.

Documentation

Ce segment, absent du modèle d'ordonnance de 2016, a été ajouté lors de la présente mise à jour selon le gabarit maintenant en usage pour les OIA produites par l'INESSS. Il y est mentionné de remplir le formulaire de liaison s'il y a lieu (c'est-à-dire si un ajustement de la médication a été décidé), et un lien vers la page appropriée du site Web de l'INESSS permet d'accéder à un modèle de formulaire de liaison.

Les membres du comité consultatif ont soulevé un problème de documentation souvent rencontré à la suite d'une hospitalisation temporaire du patient. En effet, il n'est pas rare que la thérapie antidiabétique d'une personne soit réévaluée et modifiée lors de son séjour à l'hôpital, mais que l'information concernant le nouveau régime posologique ne parvienne pas au professionnel habilité chargé du suivi pour l'ajustement. Cependant, il a été convenu par le comité qu'il appartient aux milieux de soins de gérer cette transition hospitalisation-maison et qu'aucune directive à ce sujet n'apparaîtrait dans le PMN ou le modèle d'OIA.

DOCUMENTATION

Remplir le formulaire de liaison pour le pharmacien communautaire, s'il y a lieu. Consulter le [gabarit disponible](#) dans la section Protocoles médicaux nationaux et ordonnances associées sur le site Web de l'INESSS.

Identification du prescripteur ayant rédigé l'ordonnance

Cette section a été ajoutée au modèle d'OIA et vise à rassembler les informations relatives à l'identification du prescripteur autorisé ayant rédigé l'OIA. Celles-ci étaient anciennement inscrites sur le formulaire d'adhésion qui a été aboli avec la mise à jour du PMN et du modèle d'OIA.

IDENTIFICATION DU PRESCRIPTEUR AYANT RÉDIGÉ CETTE ORDONNANCE

Nom, prénom :

Numéro de permis d'exercice :

Nom de l'établissement ou du milieu clinique :

Numéro de téléphone :

Adresse de correspondance :

Signature :

DISCUSSION

Principaux constats

Comparativement à la version 2016 du PMN – *Ajustement des antihyperglycémiantes ou de l'insuline et analyses de laboratoire pour le suivi du diabète de type 2*, plusieurs modifications ont été effectuées dans la présente mise à jour. Certaines d'entre elles, très évidentes, touchent le format et la configuration des différentes sections du PMN et du modèle d'OIA, et découlent d'une révision du gabarit de ces documents en usage à l'INESSS. Cette révision a été faite entre autres avec la collaboration du CMQ afin de répondre aux besoins des parties prenantes et aux exigences de la réglementation. Certains éléments de la configuration ont aussi été adaptés dans un souci d'harmonisation des PMN reliés par les conditions cliniques dont ils traitent.

Parmi les modifications à caractère clinique qui ont été apportées, on peut noter :

- l'incorporation de tableaux d'informations et de modalités d'ajustement couvrant toutes les classes de médicaments antidiabétiques disponibles sur le marché canadien, notamment les iDPP-4 qui n'en faisaient pas l'objet dans la version 2016;
- l'ajout des modalités d'ajustement à la baisse, en particulier dans des conditions d'insuffisance rénale chronique, ainsi que l'ajout de directives soutenant l'importance de réévaluer régulièrement la pertinence et la justesse de la thérapie antidiabétique en fonction de l'évolution des caractéristiques du patient;
- l'ajout de directives permettant d'orienter la recherche et l'analyse des facteurs pouvant influencer le contrôle glycémique, et potentiellement mener à un ajustement de la médication, ainsi que l'ajout d'informations sur les facteurs eux-mêmes;
- l'ajout de la mesure du ratio albumine/créatinine urinaire (RAC), annuellement, pour tous les patients souffrant de diabète, et le rassemblement en un seul tableau des analyses de laboratoire à prévoir selon les classes d'antidiabétiques administrés.

Forces et limites

Les travaux reposent sur une méthodologie qui comprend une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes par deux professionnels scientifiques ainsi qu'une synthèse des conclusions.

De plus, le comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques et fournir de l'information contextuelle et expérientielle nécessaire à la mise à jour du PMN et du modèle d'OIA était constitué d'experts qui représentaient la majorité des professionnels touchés par ces recommandations : médecin de famille, endocrinologue, interniste, infirmières et pharmaciens (communautaires et d'établissement). Leurs lieux de pratique respectifs couvraient également différentes régions sociosanitaires, dont les régions de Québec, Montérégie, Laval, Lanaudière et Sherbrooke.

Certaines limites méritent toutefois d'être soulevées. D'abord, comme le diabète touche plus de 425 millions de personnes réparties partout dans le monde, et occasionne à cause de la nature de ses complications des coûts dépassant 727 milliards de dollars américains [IDF, 2019], de nombreux pays se penchent sur le problème et produisent des GPC pour soutenir leurs professionnels de la santé. Or, les objectifs poursuivis diffèrent souvent selon le contexte socio-économique : pour certains, la priorité est de minimiser le développement de complications associées au diabète; pour d'autres, il s'agit de traiter la population au plus faible coût possible; ou encore, le dépistage et l'accès aux soins peuvent constituer l'enjeu principal. Pour ajouter à la variété d'informations publiées, le nombre et la diversité de classes de médicaments antidiabétiques ne cessent de croître, multipliant les résultats d'essais cliniques, les paramètres d'intérêt étudiés et les questions de recherche. La quantité de littérature à caractère clinique publiée chaque mois au sujet du diabète de type 2 est donc énorme, et les GPC produits par les associations reconnues d'experts sont volumineux. Ainsi, en plus de l'application rigoureuse des critères d'inclusion et d'exclusion des documents, qui couvraient d'ailleurs le pays de provenance du GPC, la généralité des recommandations émises a été prise en compte lors de la sélection. Par exemple, tous les GPC ou consensus d'experts qui ne traitaient que d'aspects très pointus du diabète, que de quelques médications en particulier ou que d'une sous-population précise (p. ex. la prise en charge du diabète chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique) n'ont pas été retenus. Parmi les onze GPC sélectionnés, deux font toutefois exception à cette règle. Le premier, le GPC du Primary Care Diabetes Europe, concerne exclusivement le diabète chez les personnes âgées et a été retenu pour la pertinence de la sous-population visée dans le contexte du vieillissement de la population au Québec. En outre, il témoignait d'une bonne qualité méthodologique selon la grille d'évaluation AGREE II. Le deuxième GPC faisant exception est celui de l'Organisation mondiale de la Santé, car il est destiné aux milieux avec des ressources limitées. Son inclusion parmi les GPC sélectionnés était surtout basée sur son excellente qualité méthodologique selon la grille AGREE II. Malgré tout, ce processus hypersélectif forcé par l'abondance inouïe de littérature de qualité disponible a mené à l'élimination de documents dont le sujet était pertinent et intéressant pour les présents travaux, comme le consensus publié par l'American Association of Clinical Endocrinologists et l'American College of Endocrinology traitant du trio de pathologies hypertension artérielle-dyslipidémie-diabète parce que leur méthodologie n'était pas suffisamment décrite, ou encore le GPC NG28 du très reconnu National Institute for Health and Care Excellence (NICE) parce que les informations nouvelles apportées par sa dernière mise à jour n'engendraient aucun changement au regard de l'extraction des données effectuée pour la version 2016 du PMN.

Par ailleurs, l'INESSS n'a pas effectué une évaluation et une appréciation des données scientifiques des études primaires, mais plutôt une appréciation secondaire à la suite de l'interprétation faite par les auteurs des GPC retenus. Enfin, considérant que les travaux étaient une mise à jour de documents existants, l'INESSS n'a pas effectué de consultations avec de futurs utilisateurs outre ceux du comité consultatif et des lecteurs externes.

Incidence clinique

Le PMN et le modèle d'ordonnance individuelle visant à ajuster la médication antidiabétique font partie des outils qui favorisent l'interdisciplinarité permettant d'optimiser la prestation de soins et d'en assurer la qualité. Le médecin, ou l'IP SPL, peuvent ainsi se concentrer sur les activités qu'ils sont les seuls à pouvoir exercer.

Parmi les objectifs spécifiés pour la présente mise à jour de ces deux outils, les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité des versions de 2016 devaient être cernés dans le but ultime d'abolir les entraves à leur utilisation. Ainsi, quelques enjeux d'applicabilité ont été repérés en début de projet grâce, entre autres, au recensement des questions que les utilisateurs de la version 2016 du PMN avaient fait parvenir à l'INESSS et à la contribution des membres du comité consultatif. Parmi les enjeux rapportés, deux semblaient faire l'unanimité : l'absence d'informations concernant la classe des iDPP-4 et l'absence de modalités d'ajustement à la baisse des médicaments. Ces deux lacunes ont été comblées dans la version mise à jour du PMN, et il est attendu que cette nouvelle version et le modèle d'OIA également adapté contribuent tous deux à favoriser et à faciliter le travail des équipes de soins interprofessionnelles centrées sur le patient atteint de diabète de type 2, si aucun enjeu d'implantation n'est rencontré.

L'enjeu d'implantation risquant le plus d'être rencontré concerne la possibilité qu'offre la version 2019 du modèle d'OIA aux prescripteurs autorisés d'inscrire à l'avance des options alternatives de médicaments à utiliser en cas de problèmes avec l'ajustement de la thérapie pour atteindre les cibles glycémiques du patient. Les problèmes, ou justifications cliniques, doivent bien entendu être préalablement définis et explicités par le prescripteur sur l'OIA, et touchent principalement les cas où les cibles ne sont pas atteintes malgré l'ajustement d'une première médication, ainsi que les cas d'intolérance ou d'apparition d'une contre-indication. Selon les informations contextuelles récoltées, cette façon de faire est non seulement peu courante, mais également peu connue des prescripteurs autorisés. Son implantation nécessitera possiblement une certaine adaptation de la part des différents intervenants concernés : prescripteurs autorisés, professionnels habilités et pharmaciens. Le niveau de communication entre eux devra être maximisé, peut-être même guidé au besoin, en particulier concernant le transfert de l'information au pharmacien au moment d'introduire un de ces médicaments indiqués en option. La complexité de la situation est augmentée du fait que les pharmaciens peuvent eux aussi ajuster la médication selon la loi 41.

CONCLUSION

La réalisation de cette mise à jour du PMN – *Ajustement de la médication antidiabétique dans le diabète de type 2* et du modèle d'OIA – *Ordonnance individuelle d'ajustement de la médication antidiabétique et des analyses de laboratoire pour le suivi du diabète de type 2* est fondée sur des informations cliniques et des recommandations de pratique clinique recensées dans la littérature, lesquelles ont été bonifiées par le savoir expérientiel de différents experts et cliniciens ainsi que par des aspects contextuels extraits notamment de la réglementation québécoise et des listes de médicaments. Au terme d'une analyse impliquant la triangulation des données provenant de ces différentes sources, la mise à jour a permis de déterminer la pertinence de maintenir, retirer ou modifier les informations existantes ou d'ajouter, lorsque nécessaire, de nouvelles informations dans le PMN ou le modèle d'OIA. Les changements effectués dans le cadre de ce processus de mise à jour favoriseront une amélioration du suivi conjoint et, ultimement, de l'expérience de soins de la personne atteinte de diabète de type 2.

RÉFÉRENCES

- American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes—2019. Diabetes Care 2019;42(Suppl 1):S1-S193
- Arditi C, Burnand B, Zanchi A. Antidiabétiques oraux et injectables pour le diabète de type 2. Recommandations de bonne pratique clinique. Lausanne, Suisse : Programme cantonal Diabète; 2018. Disponible à : http://www.recodiab.ch/RPC13_antidiabetiques_20180129.pdf.
- Association des pharmaciens du Canada (APhC). Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS). Ottawa, ON : APhC; 2019. Disponible à : <https://www.e-therapeutics.ca/search?lang=fr>.
- AstraZeneca Canada. Monographie : BYDUREON® - exénatide pour suspension injectable à libération prolongée. Mississauga, ON : AstraZeneca Canada Inc.; 2019. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052507.PDF.
- AstraZeneca Pharmaceuticals. BYDUREON® (exenatide extended-release) for injectable suspension, for subcutaneous use. Prescribing information. Wilmington, DE : AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2019. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022200s026lbl.pdf.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. The Global Rating Scale complements the AGREE II in advancing the quality of practice guidelines. J Clin Epidemiol 2012;65(5):526-34.
- Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). Am Heart J 2018;206:11-23.
- Collège des médecins du Québec (CMQ). Les ordonnances collectives – Guide d'exercice. Montréal, Qc : CMQ; 2017. Disponible à : <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2017-05-01-fr-ordonnances-collectives.pdf>.
- Collège des médecins du Québec (CMQ). Les ordonnances individuelles faites par un médecin – Guide d'exercice. Montréal, Qc : CMQ; 2016. Disponible à : <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2016-10-03-fr-ordonnances-individuelles-faites-par-un-medecin.pdf>.
- Collège des médecins du Québec (CMQ) et Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). Loi 41 – Guide d'exercice : les activités réservées aux pharmaciens. Montréal, Qc : CMQ et OPQ; 2013. Disponible à : https://www.opq.org/doc/media/1954_38_fr-ca_0_guide_exercice_activites_reservees_pharmacien.pdf.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2019 [Epub ahead of print].

- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41(12):2669-701.
- Department of Veterans Affairs (VA) and Department of Defense (DoD) Evidence-Based Practice Work Group (VA/DoD EBPWG). VA/DoD clinical practice guideline for the management of type 2 diabetes mellitus in primary care. Washington, DC : Department of Veterans Affairs, Department of Defense; 2017. Disponible à : <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/diabetes/VADoDDMCPGFinal508.pdf>.
- Diabète Québec. Vivre avec le diabète. Hypoglycémie et hyperglycémie [site Web]. Montréal, Qc : Diabète Québec; 2019. Disponible à : <https://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/soins-et-traitements/hypoglycemie-et-hyperglycemie> (consulté le 23 juillet 2019).
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee (Diabetes Canada CPGEC). Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S1-S325.
- Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. 2^e éd. Montréal, Qc : Éditions du CHU Sainte-Justine; 2013.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: An exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394(10193):131-8.
- Hambling CE, Khunti K, Cos X, Wens J, Martinez L, Topsever P, et al. Factors influencing safe glucose-lowering in older adults with type 2 diabetes: A PeRsOn-centred ApproaCh To IndiVidualisEd (PROACTIVE) Glycemic Goals for older people: A position statement of Primary Care Diabetes Europe. *Prim Care Diabetes* 2019;13(4):330-52.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Diabète de type 2 – Autosurveillance glycémique chez les adultes non traités par l'insuline. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/MaladiesChroniques/INESSS_Guide_usage_ASG.pdf.
- International Diabetes Federation (IDF). Diabetes facts & figures [site Web]. Bruxelles, Belgique : IDF; 2019. Disponible à : <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
- International Diabetes Federation (IDF). IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. Bruxelles, Belgique : IDF; 2017. Disponible à : <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=1586&task=download>.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377(7):644-57.

- Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, Horwitch C, Barry MJ, Forciea MA. Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: A guidance statement update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2018;168(8):569-76.
- Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166(4):279-90.
- Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Nouvelles modalités de remboursement des réactifs quantitatifs du glucose dans le sang (bandelettes) Infolettre 310. Québec, Qc : RAMQ; 2017. Disponible à : <http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2017/info310-6.pdf>.
- Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2019. Disponible à : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> (consulté le 22 août 2019).
- Santé Canada. Inhibiteurs du SGLT2 [INVOKANA (canagliflozine), FORXIGA (dapagliflozine), XIGDUO (dapagliflozine/metformine), JARDIANCE (empagliflozine)] - Risque d'acidocétose diabétique [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/58404a-fra.php> (consulté le 11 octobre 2019).
- Santé Canada. AVANDIA, AVANDAMET et AVANDARYL - Nouvelles restrictions importantes à l'emploi de produits contenant de la rosiglitazone en raison de renseignements sur l'innocuité cardiovasculaire - Pour les professionnels de la santé [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2010. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2010/14591a-fra.php> (consulté le 10 septembre 2019).
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes. SIGN 154. Édimbourg, Écosse : SIGN; 2017. Disponible à : <https://www.sign.ac.uk/assets/sign154.pdf>.
- Statistique Canada. Diabète, 2017. Feuilles d'information de la santé. Ottawa, ON : Statistique Canada; 2018. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/n1/fr/pub/82-625-x/2018001/article/54982-fra.pdf>.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;380(4):347-57.
- World Health Organization (WHO). Guidelines on second- and third-line medicines and type of insulin for the control of blood glucose levels in non-pregnant adults with diabetes mellitus. Genève, Suisse : WHO; 2018. Disponible à : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272433>.
- Yale J-F. Dr. Jean-François Yale, Endocrinologue. Diapos à télécharger [site Web]. Montréal, Qc : Hôpital Royal Victoria; 2019. Disponible à : <http://www.dryale.ca/fr-sante-slides.html> (consulté le 17 octobre 2019).
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28.

*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, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

