


Mise à jour des recommandations sur  
l'ajustement de la médication  
antidiabétique dans le diabète de type 2  
Rapport en soutien au protocole médical national

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

Direction de l'évaluation et de la pertinence  
des modes d'intervention en santé





Mise à jour des recommandations sur  
l'ajustement de la médication  
antidiabétique dans le diabète de type 2  
Rapport en soutien au protocole médical national

*Rédaction*

Valérie Garceau  
Catherine Awad

*Coordination scientifique*

Mélanie Tardif

*Direction*

Catherine Truchon  
Ann Lévesque





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

**Membres de l'équipe de projet**

**Auteures principales**

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

**Coordonnatrice scientifique**

Mélanie Tardif, Ph. D.

**Directrice adjointe, volets scientifique et transversal**

Ann Lévesque, Ph. D.

**Directrice**

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

**Repérage d'information scientifique**

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

**Soutien administratif**

Jean Talbot

---

**Équipe de l'édition**

Denis Santerre  
Hélène St-Hilaire  
Nathalie Vanier

**Sous la coordination de**  
Renée Latulippe, M.A.

**Avec la collaboration de**  
Gilles Bordage, révision linguistique  
Mark A. Wickens, traduction

---

**Dépôt légal**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2022  
Bibliothèque et Archives Canada, 2022  
ISBN 978-2-550-85403-6 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2022

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 des recommandations sur l'ajustement de la médication antidiabétique dans le diabète de type 2. Rapport en soutien au protocole médical national rédigé par Valérie Garceau et Catherine Awad. Québec, Qc : INESSS; 2022. 113 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 clinicien, conseiller en soutien aux ordonnances individuelles d'ajustement et ordonnances collectives, Collège des médecins du Québec

**D<sup>re</sup> Marie-Andrée Corbeil**, endocrinologue, CIUSSS de la Montérégie-Centre

**D<sup>r</sup> Éric Deland**, FRCPC, interniste, Clinique Médicale Plateau Marquette, Sherbrooke

**M<sup>me</sup> Pascale de Montigny**, pharmacienne d'établissement, CHU de Québec – Université Laval (CHUL)

**M. Simon Dumont Laviolette**, pharmacien d'établissement, Hôpital Pierre-Le Gardeur, CISSS de Lanaudière

**M<sup>me</sup> Isabelle Levasseur**, infirmière praticienne spécialisée, CISSS de Laval

**M<sup>me</sup> Valérie Paquet**, pharmacienne communautaire, GMF-U Jacques-Cartier, Sherbrooke

**D<sup>r</sup> Claude Patry**, omnipraticien, Clinique médicale Loretteville (à l'exception des travaux 2021-2022)

## Lecteur et lectrices externes

Pour ce rapport, les lecteur et lectrices externes sont :

**M<sup>me</sup> Mélanie Fiset**, infirmière, CISSS de la Montérégie-Est

**D<sup>r</sup> Claude Garceau**, interniste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ)

**M<sup>me</sup> Lyne Gauthier**, pharmacienne, CHUM

## Comité d'excellence clinique UOM-PMNO (2019)

**D<sup>r</sup> Pierre Ernst** (président), pneumologue, Université McGill

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

**D<sup>re</sup> Maryse Cayouette**, microbiologiste-infectiologue, CISSS de Lanaudière, Direction de santé publique

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

**M<sup>me</sup> Sylvie Desgagné**, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale

**D<sup>re</sup> Lucie Deshaies**, médecin de famille, Centre de santé et de services sociaux de la Vieille-Capitale

**D<sup>r</sup> Mathieu Forster**, médecin de famille, CISSS de la Côte-Nord

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

**M<sup>me</sup> Karina Gauthier**, pharmacienne, CISSS de Laval

**D<sup>re</sup> Catherine Hamel**, médecin omnipraticienne, CLSC Châteauguay

**M<sup>me</sup> Nancy Lavoie**, IPSPL, CIUSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal – Clinique médicale Désy

**M. Simon Lessard**, pharmacien propriétaire, pharmacie Simon Lessard

**D<sup>r</sup> Howard Margolese**, psychiatre, Université McGill, CUSM, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal

**M<sup>me</sup> 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<sup>me</sup> Martine Tremblay**, INESSS (2019)

## Déclaration d'intérêts

**M<sup>me</sup> 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<sup>re</sup> 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, B.D., Abbott, Eli Lilly, Sanofi, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, et Amgen; rédaction d'article pour la FMOQ dans la revue Médecin du Québec publié en 2019.

**D<sup>r</sup> Claude Patry** : conférencier pour les compagnies Pfizer, Janissen et Novartis; essais cliniques pour Roche, Pfizer, Novartis et Lundbeck.

**D<sup>r</sup> 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. Fabien Ferguson** : participation au Comité d'excellence clinique en dépistage des maladies chroniques.

**M. Simon Dumont-Laviolette** : participation à la Réunion régionale de consultation des pharmaciens sur le sémaglutide 2.4 mg (Novo Nordisk) en juin 2021.

**M<sup>me</sup> Pascale de Montigny** : collaboration occasionnelle pour la formation de conférences avec Panacée Conseil, Coachpharma pour le traitement du diabète.

**M<sup>me</sup> 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; conférencière au Symposium professionnel de Proxim/Uniprix en septembre 2021 rémunérée par McKesson Canada; conférencière sur le traitement du diabète en hôpital en mai 2020 et sur le développement du projet DIAPI (algorithme sur la gestion des antidiabétiques en péri-opératoire) pour les pharmaciens du CHUM; directrice clinique d'un projet de résidence sur les iSGLT-2 en insuffisance cardiaque par 4 candidats au Pharm. D. à l'Université de Montréal (2020-2021); collaboratrice au développement d'un algorithme informatisé financé par Novo Nordisk; employée au Centre d'expertise en diabète du CHUM subventionné en partie par Novo Nordisk.

## **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 personnes consultées aux fins de son élaboration.

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES.....	VII
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE.....	4
1.1 Questions d'évaluation.....	4
1.2 Méthode de synthèse de l'information clinique, des positions et des recommandations issues de la littérature.....	6
1.2.1 Type de revue de la littérature.....	6
1.2.2 Stratégie de repérage de la littérature.....	6
1.2.3 Critères et processus de sélection des documents.....	6
1.2.4 Évaluation de la qualité méthodologique.....	8
1.2.5 Extraction des informations, recommandations et positions.....	8
1.2.6 Analyse et synthèse.....	9
1.3 Méthodes de synthèse de l'information contextuelle.....	9
1.3.1 Lois, règlements, normes, programmes, outils cliniques, critères de remboursement propres au Québec ou au Canada.....	9
1.3.2 Données clinico-administratives.....	10
1.4 Méthodes de synthèse des différentes perspectives recueillies à partir de consultations.....	10
1.4.1 Groupe de travail.....	10
1.4.2 Stratégies de collecte, processus et approche pour garantir la qualité et l'intégrité des informations recueillies.....	10
1.4.3 Consultation de patients et de citoyens.....	11
1.4.4 Analyse et synthèse de l'information tirée des consultations.....	11
1.5 Méthode de synthèse des données économiques.....	12
1.6 Processus et méthode d'élaboration des recommandations cliniques et des outils.....	12
1.6.1 Groupe de travail.....	12
1.6.2 Processus et méthode d'élaboration.....	12
1.7 Outils complémentaires.....	14
1.8 Processus de validation externe.....	14
1.9 Confidentialité et considération éthiques.....	14
1.10 Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles.....	15
2 RÉSULTATS.....	16
2.1 Description des documents retenus.....	17
2.2 Aspects cliniques.....	19
2.2.1 Situation clinique.....	19
2.2.2 Contre-indications à l'application des recommandations.....	20
2.2.3 Introduction de la médication antidiabétique.....	21

2.2.4	Appréciation de la condition de santé .....	25
2.2.5	Analyses de laboratoire .....	38
2.2.6	Cibles glycémiqes.....	41
2.2.7	Conduite thérapeutique pour l'ajustement du traitement .....	45
2.2.8	Informations sur la médication et modalités d'ajustement .....	53
2.2.9	Information à transmettre aux patients.....	95
2.2.10	Actions à prendre pour assurer le suivi .....	99
2.2.11	Situations exigeant une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire .....	100
DISCUSSION.....		103
MISE À JOUR.....		107
CONCLUSION .....		108
RÉFÉRENCES .....		109

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion des documents .....	7
Tableau 2	Formulation des recommandations cliniques .....	13

# 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.

Depuis la réalisation en 2019 des travaux par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux à l'égard de l'ajustement des antidiabétiques dans le diabète de type 2 et la publication du protocole médical national associé, des bienfaits cardiorénaux de certaines classes d'antidiabétiques ont été démontrés. Plusieurs sociétés savantes et agences d'évaluation des technologies en santé ont ainsi révisé en 2020 ou 2021 leurs lignes directrices.

Compte tenu :

- de la nature des nouveautés et de leur importance dans l'approche multifactorielle de la prise en charge du diabète,
- de l'approbation par Santé Canada de la formulation orale de sémaglutide,
- de l'ajout d'autres médicaments antidiabétiques aux listes de médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) en tant que médicaments d'exception,
- du déplacement de certains à la section régulière,

la mise à jour du protocole médical national sur l'ajustement de la médication antidiabétique a été un des projets priorités par la Direction nationale des soins et services infirmiers du MSSS parmi les mandats confiés à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux en 2021.

## Méthodologie

Une revue systématique de guides de pratique clinique, consensus d'experts, conférences consensuelles, lignes directrices et autres documents présentant des recommandations cliniques a été menée conformément aux normes de l'INESSS. La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés entre avril 2016 et septembre 2019. Pour la révision de 2022, une recherche manuelle de la littérature a été effectuée en juin, puis répétée en novembre 2021, en consultant les sites Web des agences réglementaires et d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations reconnues spécialisées ou d'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.

Un comité consultatif, composé de cliniciens indépendants reconnus pour leur expertise en première ligne ou dans le domaine du diabète de type 2, a par ailleurs été mis sur pied afin d'accompagner l'INESSS dans ce projet en fournissant des informations, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux.

## Résultats

La recherche d'information a permis de répertorier 1 059 documents parmi lesquels 20 ont été retenus et utilisés lors des mises à jour du protocole médical national en 2019 ou 2022. Ces guides de pratique clinique comportaient des recommandations visant le traitement pharmacologique du diabète de type 2 chez l'adulte et étaient de qualité méthodologique jugée adéquate, en fonction principalement de leur rigueur d'élaboration. Ces guides provenaient du Canada [Cosentino *et al.*, 2020; Diabetes Canada CPGEC, 2020a; Diabetes Canada CPGEC, 2020b; Diabetes Canada CPGEC, 2018], des États-Unis [ADA, 2021; ADA, 2019; Qaseem *et al.*, 2018; Qaseem *et al.*, 2017; VA/DoD EBPWG, 2017], de l'Europe [Arditi *et al.*, 2021; Buse *et al.*, 2020; Ardit *et al.*, 2018; Davies *et al.*, 2018], du Royaume-Uni [Seidu *et al.*, 2021; Hambling *et al.*, 2019; SIGN, 2017], de l'Australie [Living Evidence for Diabetes Consortium, 2020; RACGP, 2020] et d'associations internationales [Li *et al.*, 2021; KDIGO Diabetes Work Group, 2020; WHO, 2018].

Conformément aux enjeux rencontrés dans les milieux de soins au Québec, les principes d'ajustement des traitements pharmacologiques dans un contexte de clientèle diabétique âgée et fragile étaient des aspects communs considérés dans les documents retenus. Ainsi, outre l'aspect de l'ajustement à la baisse, des repères cliniques et des directives qui permettent d'orienter la recherche et l'analyse des facteurs pouvant influencer le contrôle glycémique étaient parmi les nouveautés des travaux de 2019. Par ailleurs, de nouvelles données mettent en lumière les bienfaits cardiovasculaires ou rénaux de certains antihyperglycémiantes chez les personnes diabétiques avec une maladie cardiovasculaire athérosclérotique établie ou qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire sans maladie cardiovasculaire athérosclérotique établie. En accord avec ces nouvelles connaissances, la mise à jour de 2022 introduit des éléments dans la démarche clinique pour guider les professionnels de la santé dans l'analyse des risques et bénéfices associés aux traitements par des agents de la classe des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 et des agonistes du récepteur du peptide-1 apparenté au glucagon. De même, en cohésion avec l'approche multifactorielle et holistique de la prise en charge du diabète de type 2, les raisons justifiant une réévaluation de la thérapie antidiabétique au-delà de l'atteinte ou non d'une cible glycémique individuelle ont aussi été mises de l'avant. Enfin, dans le but de soutenir les cliniciens dans l'ajustement de la formulation orale de sémaglutide approuvée par Santé Canada en 2020, les renseignements concernant ses modalités d'usage et d'ajustement ont été intégrés.

## Conclusion

Les travaux sur l'ajustement de la médication antidiabétique se sont appuyés sur des informations cliniques et des recommandations de pratique clinique tirées de la littérature que différents experts et cliniciens québécois ont ensuite enrichies de leurs savoirs expérientiels et contextuels. Au terme d'une analyse impliquant la triangulation des données provenant de ces différentes sources, la mise à jour a permis de reconnaître et d'incorporer les plus récentes pratiques recommandées par les sociétés savantes en lien avec les nouvelles indications de certains inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 et agonistes du récepteur du peptide-1 apparenté au glucagon, tout en prenant en compte le contexte lié au remboursement des médicaments par le régime public d'assurance médicaments (RPAM). Les changements effectués dans le cadre du processus de mise à jour favoriseront une optimisation du suivi conjoint par les différents professionnels de l'équipe traitante et ultimement les nouvelles orientations devraient améliorer l'expérience de soins de la personne prenant un ou des antidiabétiques.

La pertinence de mettre à jour les recommandations sera évaluée dans quatre ans, soit en 2026, selon l'avancement des données scientifiques et l'évolution des pratiques cliniques, l'inscription ou le retrait de médicaments aux listes de la RAMQ et les besoins du réseau de la santé et des services sociaux.

# SUMMARY

## Updated recommendations for adjusting antidiabetic medication in type 2 diabetes

### Introduction

The high prevalence of diabetes, its progressive nature and the many serious related complications contribute to the complexity of the follow-up care for this disease. In addition, a number of new antidiabetic drugs have come onto the market in recent years, providing clinicians with several therapeutic options, each with its particular attributes. Given the issues surrounding this chronic condition, interprofessional collaboration is proving to be an asset for promoting optimal patient management.

Since the completion, in 2019, of the INESSS's work concerning the adjustment of antidiabetic drugs in type 2 diabetes and the publication of the resulting Québec's national medical protocol, the cardiorenal benefits of certain classes of antidiabetic drugs have been demonstrated. Several learned societies and health technology assessment agencies therefore revised their guidelines in 2020 or 2021.

Given:

- The nature of the new developments and their importance in the multifactorial approach to diabetes management,
- Health Canada's approval of the oral formulation of semaglutide,
- The addition of some antidiabetic drugs to the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)'s List of Medications covered by the basic prescription drug insurance plan as exception drugs,
- The moving of some other antidiabetic drugs to the regular section of that list

the update of the national medical protocol on adjusting antidiabetic medication was one of the projects prioritized by the MSSS's Direction nationale des soins et services infirmiers among the tasks entrusted to the INESSS in 2021.

### Methodology

A systematic review of clinical practice guidelines, expert consensus statements, consensus conference reports, guidelines and other types of publications containing clinical recommendations was conducted in accordance with the INESSS's standards. The literature search was limited to items published between April 2016 and September 2019. For the 2022 revision, a manual literature search was conducted in June and again in November 2021 by consulting the websites of regulatory and health technology assessment agencies, and those of government agencies, recognized specialized associations and professional bodies pertaining to the topic of interest. Clinical reference works were consulted as well. Lastly, the bibliographies of the selected publications were examined for other relevant items.

An advisory committee consisting of independent clinicians recognized for their expertise in primary care or the field of type 2 diabetes was set up to support the INESSS in this project by providing information, expertise, opinions, or perspectives essential for carrying out the work.

## Results

The information search yielded 1059 items, from which 20 were selected and used for the 2019 or 2022 update of the national medical protocol. These clinical practice guidelines contained recommendations concerning the pharmacological treatment of type 2 diabetes in adults and were considered to be of adequate methodological quality, based primarily on the rigour with which they were developed. These guidelines were from Canada [Diabetes Canada CPGEC, 2020a; Diabetes Canada CPGEC, 2020b; Diabetes Canada CPGEC, 2018], the United States [ADA, 2021; ADA, 2019; Qaseem *et al.*, 2018; Qaseem *et al.*, 2017; VA/DoD EBPWG, 2017], Europe [Arditi *et al.*, 2021; Buse *et al.*, 2020; Cosentino *et al.*, 2020; Arditì *et al.*, 2018; Davies *et al.*, 2018], the United Kingdom [Seidu *et al.*, 2021; Hambling *et al.*, 2019; SIGN, 2017], Australia [Living Evidence for Diabetes Consortium, 2020; RACGP, 2020] and international associations [Li *et al.*, 2021; KDIGO Diabetes Work Group, 2020; WHO, 2018].

Consistent with the issues encountered in Québec care settings, the principles for adjusting pharmacological treatments in the elderly and fragile diabetic patients were common aspects covered in the selected publications. Thus, new features of the work done in 2019 included downward adjustment, as well as clinical benchmarks and guidance to help direct the search for and analysis of the factors that can influence glycemic control. In addition, new data highlight some cardiovascular or renal benefits of certain antihyperglycemic agents in diabetic patients with atherosclerotic cardiovascular disease as well as in those with multiple cardiovascular risk factors but without established atherosclerotic cardiovascular disease. In line with this new knowledge, the 2022 update adds new features to the clinical approach to guide health professionals in analyzing the risks and benefits associated with treatment using agents in the class of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) and the class of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP1-RA). Similarly, in keeping with the multifactorial and holistic approach to managing type 2 diabetes, the rationale for reevaluating antidiabetic therapy beyond achieving or not achieving an individualized glycemic target is also presented. Lastly, to support clinicians in adjusting the oral formulation of semaglutide approved by Health Canada in 2020, information regarding its conditions of use and adjustment has been included.

## **Conclusion**

The work on antidiabetic medication adjustment was based on clinical data and clinical practice recommendations from the literature, which various Québec experts and clinicians supplemented with their experiential and contextual knowledge. The analysis and synthesis of the data from these different sources enabled the identification and incorporation of the latest practices recommended by recognized specialized associations regarding the new indications for certain SGLT2i and GLP1-RA, while taking into account the restrictions pertaining to the drugs' coverage by the public prescription drug insurance plan (RPAM). The changes made as part of this update will help optimize the joint follow-up by the different professionals of a diabetes treatment team, and ultimately, the new guidance should improve the care experience of patients taking one or more antidiabetic drugs.

The advisability of updating the recommendations will be determined in four years, that is, in 2026, on the basis of the advances in scientific data, the clinical practice changes, the modifications in the RAMQ's List of Medications covered by the basic prescription drug insurance plan concerning antidiabetic drugs, and the health and social services system's needs.

## SIGLES ET ACRONYMES

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
DC	Diabetes Canada
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>
FDA	Food and Drug Administration
FSC	Formule sanguine complète
G6PD	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
GAD	Glutamic acid decarboxylase
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
GMF-U	Groupe de médecine de famille universitaire
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
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPS	Infirmière praticienne spécialisée
IPSPL	Infirmière praticienne spécialisée en soins de première ligne
iSGLT2	Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2
IV	Intraveineux
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
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
PCD	Programme cantonal Diabète
PCDE	Primary Care Diabetes Europe
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
RACGP	Royal Australian College of General Practitioners
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	Thiazolidinédiones
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 2019, plus de 8 % 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, 2020]. 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. Un protocole médical national (PMN) concernant l'ajustement des antihyperglycémifiants et de l'insuline ainsi que des modèles d'ordonnance ont d'abord été publiés par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) en 2016, puis mis à jour en 2019. Bien qu'il contribue depuis à favoriser l'interdisciplinarité et la qualité des soins pour le suivi du diabète de type 2, il demeure essentiel que cet outil clinique suive l'évolution rapide de ce domaine qui est propulsé par l'étude de nouvelles technologies et médications susceptibles d'améliorer la santé et le bien-être des personnes atteintes de diabète dont la prévalence est de plus en plus importante, notamment en raison du vieillissement de la population, de la sédentarité et de l'augmentation des gens en surpoids voire obèses.

## Contexte de l'amorce des travaux

En 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 selon 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. Le CMQ a toutefois souhaité simplifier le processus d'utilisation d'une ordonnance individuelle visant à ajuster un médicament et faisant référence à un protocole de l'INESSS. Ainsi, en mars 2020, le CMQ a revu le processus pour que les deux seuls documents nécessaires soient 1) l'ordonnance individuelle rédigée par le prescripteur (médecin ou infirmière praticienne spécialisée) visant à initier la médication et 2) le formulaire de liaison rempli par le professionnel habilité pour permettre au pharmacien de servir les doses ajustées [CMQ, 2020]. L'INESSS a par conséquent retiré de son site Web tous les modèles d'ordonnance individuelle d'ajustement (OIA), incluant celui qui avait été élaboré pour l'ajustement de la médication antidiabétique.

Outre ces changements, des nouveautés sont survenues dans les options de traitements pharmacologiques depuis la publication du PMN en novembre 2019. En avril 2020, Santé Canada a approuvé une nouvelle formulation de sémaglutide, un analogue du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1) pour le traitement du diabète de type 2 chez l'adulte, maintenant disponible pour la voie orale. D'autres médicaments antidiabétiques (insuline lispro et sémaglutide injectable) ont été ajoutés aux listes de médicaments de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), alors que certains (analogues de l'insuline à action prolongée ou ultra prolongée) ont été déplacés à la section régulière des listes. De surcroît, d'autres médicaments ont été évalués par l'INESSS à des fins d'inscription aux listes (sémaglutide oral, insuline humaine biosynthétique), mais aucune décision n'a encore été prise quant à leur inscription, le ministre de la Santé et des Services sociaux ayant décidé de surseoir à sa décision en attendant la négociation avec les fabricants. Par ailleurs, la publication de nouvelles données probantes concernant les bénéfices cardiovasculaires ou rénaux et la perte de poids associés à des agents pharmacologiques approuvés au pays a amené Diabètes Canada à publier une mise à jour en 2020 de ses lignes directrices de pratique clinique qui dataient de 2018.

Étant donné la prévalence du diabète de type 2 au Québec et la nature des nouveautés depuis sa publication au dernier trimestre de 2019, la DNSSI, dans ses mandats confiés à l'INESSS en 2021, a décidé de prioriser l'ajustement des antidiabétiques pour une révision du PMN.

## **Objectifs**

Ces travaux avaient comme objectifs :

- d'apprécier les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité de la version en vigueur du PMN;
- 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.

### **Livrables**

En plus du présent rapport, les autres livrables sont :

- un protocole médical national (PMN) révisé;
- un tutoriel (nouveau);

### **Aspects exclus**

Pour réaliser ces travaux, la littérature scientifique portant sur les aspects économiques, organisationnels et éthiques n'a pas été consultée. Aucune analyse d'études primaires permettant d'apprécier l'efficacité et l'innocuité des différents antihyperglycémiantes n'a été réalisée. La majorité des données tirées de ces études avaient été appréciées par l'INESSS lors de l'évaluation à des fins d'inscription aux Listes de médicaments, puis par les auteurs des guides de pratique clinique (GPC) et lignes directrices retenus dans l'analyse. De même, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été réalisée, celle-ci ayant été documentée antérieurement par l'INESSS au moment de l'évaluation à des fins d'inscription. Les données scientifiques ou les normes portant sur des aspects liés à l'implantation et au déploiement des outils cliniques n'ont pas été recensées. Par ailleurs, les activités réservées sans ordonnance non liées à l'application du PMN de même que la conduite associée à un élément non documenté dans le cadre de ces travaux n'ont pas été considérées. Enfin, puisque ces travaux portent sur le traitement des adultes atteints de diabète de type 2, les modalités d'ajustement de la médication antidiabétique chez les personnes âgées de moins de 18 ans, les femmes enceintes ou qui allaitent, ou encore les adultes atteints de diabète de type 1 ou de diabète gestationnel sont des aspects qui ont été exclus des travaux.

# 1 MÉTHODOLOGIE

La méthodologie utilisée 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). Une recherche documentaire et une mise à jour de la littérature scientifique parue depuis la réalisation par l'INESSS 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**

#### Question globale

Les recommandations de bonne pratique clinique 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 la dernière révision du PMN, et plus particulièrement, 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 antidiabétique, en particulier les traitements pharmacologiques recommandés en première intention selon la situation clinique de la personne;
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 de la condition de santé et antécédents médicaux pertinents à rechercher ou à documenter lors du suivi, qui pourraient justifier ou limiter l'optimisation de la pharmacothérapie;
  - c. Symptômes et signes d'alarme à rechercher et à documenter lors du suivi de l'ajustement;

- d. Examens physiques, analyses de laboratoire ou autres investigations à réaliser pour le suivi de l'efficacité et de l'innocuité du traitement, et fréquence optimale de ceux-ci;
  - 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 d'usage et d'ajustement de la médication antidiabétique :
- a. Délai maximal 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 disponibles;
  - b. Les formulations et 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 (p. ex. insuffisance rénale);
6. Les informations devant être communiquées à la personne traitée;
7. Les actions à prendre pour assurer le suivi;
8. Les situations requérant une attention particulière, une investigation supplémentaire ou une réévaluation de la pharmacothérapie par le prescripteur.

## 1.2 Méthode de synthèse de l'information clinique, des positions et des recommandations issues de la littérature

### 1.2.1 Type de revue de la littérature

Une revue systématique des documents présentant de l'information ou des recommandations cliniques pour répondre aux questions d'évaluation a été réalisée.

### 1.2.2 Stratégie de repérage de la littérature

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 en français ou en anglais entre avril 2016 et avril 2019.

En utilisant le moteur de recherche Google, une recherche manuelle a également été effectuée entre avril et septembre 2019, puis répétée en juin 2021 afin de répertorier les documents qui n'ont pas été publiés dans des périodiques. Les sites Web de sociétés savantes, d'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 et qui provenaient de pays dont le réseau de la santé et les pratiques cliniques ont des similitudes avec ceux du Québec (p. ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, France, Suisse, Belgique, Allemagne, Angleterre, Écosse) ont été consultés. Une vérification a été faite en novembre 2021 auprès de ces organisations afin de voir si de nouveaux documents pouvant être inclus dans les travaux avaient été publiés depuis.

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 travaux et de révision par les pairs.

Les détails de la stratégie de recherche sont présentés à l'annexe A des [annexes complémentaires](#) à ce rapport.

### 1.2.3 Critères et processus de 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.

Pour la mise à jour partielle du PMN de 2022, la sélection basée sur la lecture complète des GPC publiés depuis octobre 2019 et permettant de répondre aux questions d'évaluation a été effectuée par un seul professionnel scientifique à partir des mêmes critères d'inclusion et d'exclusion (voir le tableau 1).

**Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des documents**

<b>Critères d'inclusion</b>	
<b>Population</b>	Personnes âgées de 18 ans ou plus, atteintes de diabète de type 2
<b>Intervention</b>	<p><b>Antidiabétiques oraux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biguanide (metformine)</li> <li>• Sécrétagogues-sulfonylurées (gliclazide, glimépiride, glyburide)</li> <li>• Sécrétagogues-méglitinides (répaglinide)</li> <li>• Inhibiteurs de la DPP-4 (alogliptine, linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)</li> <li>• Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (acarbose)</li> <li>• Agonistes du récepteur du GLP-1 (exénatide, lixisénatide, dulaglutide, liraglutide, sémaglutide)</li> <li>• Inhibiteurs du SGLT2 (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozine)</li> <li>• Thiazolidinédiones (pioglitazone, rosiglitazone)</li> </ul> <p><b>Insuline</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basale (isophane (NPH), détémir, glargine, dégludec,)</li> <li>• Prandiale (zinc cristalline, aspart, glulisine, lispro, aspart rapide)</li> <li>• Prémélangée (régulière/NPH, aspart biphasique, lispro/lispro protamine)</li> <li>• Action rapide et prolongée : zinc cristalline 500 unités/ml</li> </ul>
<b>Professionnels visés / type de publication</b>	GPC, consensus d'experts, lignes directrices ou revues systématiques contenant des recommandations cliniques s'adressant aux professionnels de la santé
<b>Paramètres d'intérêt (Outcomes)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Principaux paramètres pertinents à l'évaluation de l'état de santé (habitudes de vie, symptômes et signes, antécédents médicaux, histoire médicamenteuse, facteurs de risque, analyses de laboratoire et autres examens paracliniques pertinents)</li> <li>• Modalités d'usage des traitements (plan de traitement pharmacologique, cible thérapeutique, posologie, intervalles d'ajustement, moment de l'administration, contre-indications, précautions, particularités, effets indésirables, interactions médicamenteuses,)</li> <li>• Éléments de suivi (paramètres cliniques nécessitant une vigilance, éléments indiquant des complications, facteurs de variation glycémique, analyses de laboratoire et autres examens, fréquence et modalités de suivi)</li> <li>• Situations qui requièrent une réévaluation, une investigation supplémentaire, un suivi avec le prescripteur ou une prise en charge par un médecin spécialiste</li> <li>• Consignes ou messages aux personnes traitées pour le diabète de type 2</li> </ul>

<b>Milieu de soins</b> ( <i>Health care setting</i> )	Ambulatoire Établissement de santé
<b>Année de publication</b>	2016 à 2021
<b>Critères d'exclusion</b>	
<b>Population</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Femme atteinte de diabète de type 2 enceinte ou qui allaite</li> <li>• Diabète de type 1</li> <li>• Diabète de grossesse</li> </ul>
<b>Qualité méthodologique</b>	Document dont la qualité méthodologique est jugée inadéquate à l'aide de la grille d'évaluation AGREE II
<b>Contexte d'intervention</b>	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

#### 1.2.4 Évaluation de la qualité méthodologique

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]. Pour la mise à jour partielle de 2022, l'évaluation de la qualité méthodologique des documents dont une version antérieure de la même organisation avait été sélectionnée dans le cadre des travaux de 2019 n'a pas été effectuée, à moins que la méthodologie utilisée par celle-ci pour actualiser ses recommandations ait été incertaine ou modifiée depuis la version évaluée antérieurement.

La qualité méthodologique des 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 (p. 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.

#### 1.2.5 Extraction des informations, recommandations et positions

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.

### **1.2.6 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 Méthodes de synthèse de l'information contextuelle**

### **1.3.1 Lois, règlements, normes, programmes, outils cliniques, critères de remboursement propres au Québec ou au Canada**

#### **1.3.1.1 Type de revue de la littérature**

Une revue narrative a été réalisée pour documenter les informations contextuelles au Québec ou au Canada.

#### **1.3.1.2 Stratégie de repérage et de collecte**

Les documents et sites Web des gouvernements fédéraux, territoriaux et provinciaux, ou encore ceux d'associations, de fédérations et d'ordres professionnels ont été consultés par un professionnel scientifique. Des documents provenant de Santé Canada ont également été consultés, de même que les monographies officielles des médicaments antidiabétiques homologués par Santé Canada par le biais de leur base de données sur les produits pharmaceutiques.

Les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ainsi que les listes de médicaments publiées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) à l'intention des établissements et du régime public d'assurance-médicaments (RPAM) ont également été consultés.

#### **1.3.1.3 Extraction des informations**

L'extraction a été faite par un seul professionnel scientifique et aucune validation par une deuxième personne n'a été effectuée.

#### **1.3.1.4 Analyse et synthèse**

Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les documents et les guides de pratique clinique ou lignes directrices analysés.

### **1.3.2 Données clinico-administratives**

Aucune analyse de données clinico-administratives n'a été réalisée puisque les travaux visaient principalement à soutenir la pratique des cliniciens pour l'ajustement des antidiabétiques et qu'il n'était pas prévu de faire une réévaluation des traitements déjà inscrits aux listes de médicaments de la RAMQ.

## **1.4 Méthodes de synthèse des différentes perspectives recueillies à partir de consultations**

### **1.4.1 Groupe de travail**

Différentes perspectives ont été recueillies dans le cadre de ces travaux. Ces échanges ont notamment permis de comparer les données scientifiques et recommandations recensées dans la littérature à celles issues de la pratique clinique québécoise. Ils ont aussi servi à obtenir des informations qui étaient absentes ou incomplètes dans les documents retenus, et qui permettaient de répondre à des questions d'évaluation. Ces informations ont alors été classifiées comme des opinions d'experts. Les facteurs facilitants et les barrières à l'implantation des recommandations ont aussi été colligés par les parties prenantes consultées, tout comme des enjeux éthiques et sociétaux en lien avec l'objet des présents travaux.

### **1.4.2 Stratégies de collecte, processus et approche pour garantir la qualité et l'intégrité des informations recueillies**

#### **1.4.2.1 Informateurs clés**

Des consultations ont été tenues avec des informateurs clés par courriel au début des travaux pour la mise à jour partielle de 2022 afin de cadrer le projet et de préciser les enjeux sur le terrain quant à l'abolition des modèles d'OIA et d'autres enjeux identifiés. Les commentaires reçus ont été consignés dans un espace de travail commun.

#### **1.4.2.2 Comité consultatif**

Un comité consultatif a été mis sur pied afin d'accompagner l'INESSS dans ce projet. Le comité était composé de membres indépendants reconnus pour leur expertise en première ligne ou 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 ainsi que 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, des membres ayant participé à la version 2016 du protocole médical et de l'ordonnance sur l'ajustement des antihyperglycémifiants ou de l'insuline de même que certains ayant contribué à la réalisation concomitante d'autres PMN ont aussi été sollicités pour l'élaboration du PMN de 2019. Pour les travaux de 2021-2022, la composition était similaire, à l'exception du retrait de la participation du médecin de famille. Le comité consultatif mis sur pied a été consulté par l'entremise de rencontres virtuelles et d'échanges courriel au cours des travaux.

Les rencontres virtuelles ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les comptes rendus ont été rédigés par un professionnel scientifique qui y a indiqué la date, le lieu, la synthèse des points saillants de la rencontre et les précisions sur le suivi à effectuer. Les comptes rendus ont été validés par un autre membre de l'équipe présent à la rencontre, puis consignés dans un espace de travail commun, tout comme les commentaires reçus lors des échanges courriel.

#### **1.4.2.3 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 contribué aux travaux de 2019 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. Pour la révision 2021-2022, ce groupe n'a pas été consulté, puisque le mandat et la composition de ce dernier ont été revus par l'INESSS.

#### **1.4.3 Consultation de patients et de citoyens**

La nature du présent projet ainsi que l'absence de controverse scientifique et de grands enjeux éthiques sont à la base de la décision de ne pas avoir effectué de consultations auprès de citoyens et de patients.

#### **1.4.4 Analyse et synthèse de l'information tirée des consultations**

L'information issue des consultations avec les parties prenantes a été extraite des transcriptions d'entrevues et des comptes rendus par un professionnel scientifique en fonction de thèmes liés aux questions d'évaluation et qui avaient préalablement été définis par l'équipe de projet. Une portion de l'information ainsi extraite a été validée par un autre membre de l'équipe pour assurer la concordance avec ces thèmes. Ces documents ont servi de base pour étayer la perspective des cliniciens dans l'ensemble des documents produits. Une synthèse narrative a été réalisée afin de comparer entre elles les informations tirées des différentes perspectives recueillies.

## 1.5 Méthode de synthèse des données économiques

Aucune analyse pharmacoéconomique ou d'impact budgétaire n'a été réalisée puisque les travaux visaient principalement à soutenir la pratique des cliniciens pour l'ajustement des antidiabétiques et qu'il n'était pas prévu de faire une réévaluation des traitements déjà inscrits aux listes de médicaments de la RAMQ. Néanmoins, les coûts par format des différentes formulations inscrites à la Liste de médicaments de février 2022 ont été extraits par un professionnel scientifique. L'information n'a cependant pas été validée par un second professionnel.

## 1.6 Processus et méthode d'élaboration des recommandations cliniques et des outils

### 1.6.1 Groupe de travail

Le groupe de travail qui a pour rôle d'élaborer les recommandations cliniques et les outils est le même que celui constitué pour recueillir les perspectives des cliniciens (voir section comité consultatif).

### 1.6.2 Processus et méthode d'élaboration

Le choix du contenu et l'élaboration des recommandations cliniques ont été faits avec le comité consultatif. Ainsi, pour chaque question d'évaluation, un tableau mettant en parallèle 1) les informations cliniques ou recommandations de bonnes pratiques cliniques 2) les informations contextuelles 3) les savoirs expérientiels et 4) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet à la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve a été présenté au comité consultatif.

En considérant les recommandations et les positions d'autres organisations, les enjeux contextuels et la perspective des cliniciens consultés, des propositions de recommandations préliminaires ont été élaborées à partir des critères présentés ci-dessous ([tableau 2](#)). Basé sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le choix du temps du verbe avec le niveau de confiance que les bénéfices d'adopter une recommandation excèdent les inconvénients et le degré attendu d'adoption de celle-ci.

**Tableau 2 Formulation des recommandations cliniques**

Niveau de consensus basé sur l'ensemble de la preuve	Interprétation des recommandations	Directive pour la formulation de la recommandation
<p>Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision est :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ associée à une obligation légale</li> <li>✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pour la pratique L'intervention <b><u>doit ou ne doit pas être appliquée</u></b> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants.</li> </ul>	<p>La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir ».</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pour les décideurs publics La recommandation <b><u>doit ou ne doit pas être appliquée</u></b> à l'ensemble des situations.</li> </ul>	
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pour la pratique L'intervention <b><u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u></b> à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations.</li> </ul>	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action. <i>Exemples : « l'intervention X devrait être offerte ... », « ...devrait être proposée... », « le clinicien devrait discuter ... » « ...est fortement suggérée », '...est non conseillée...'. '...ne permet pas de soutenir... »</i></p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pour les décideurs publics La recommandation <b><u>devrait être appliquée</u></b> à l'ensemble des situations.</li> </ul>	
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse,</li> <li>✓ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins dispendieux sont disponibles et peuvent être considérées.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pour la pratique L'intervention <b><u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u></b> selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants.</li> </ul>	<p>La recommandation est formulée comme une instruction directe; en utilisant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle, <i>Exemple : « .... l'intervention X pourrait considérer ... »; « l'usage de ...pourrait être considérée ... »</i></p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pour les décideurs publics La recommandation <b><u>pourrait être appliquée</u></b> selon le contexte organisationnel.</li> </ul>	
<p>Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Malgré un niveau de preuve scientifique insuffisant. Les données expérientielles sont suffisantes pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants; ou à certains choix décisionnels.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Pour la pratique L'intervention <b><u>pourrait être considérée au cas par cas</u></b> selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants.</li> <li>■ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <b><u>pourrait être considéré au cas par cas</u></b> selon le contexte organisationnel.</li> </ul>	<p>Le verbe « considérer » est utilisé.</p>

Les membres du comité ont par la suite échangé dans un processus d'échange informel, sur l'ensemble de la preuve en vue de réviser le contenu et les recommandations ciblant la pharmacothérapie au sein du PMN. Dans un deuxième temps, les membres du comité se prononcé sur ces documents finaux, par courriel, selon le degré de divergence des opinions initiales. Le contenu a été retenu s'il obtient l'approbation de la majorité des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la

pertinence d'inclure cette information/recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée.

Le contenu a été élaboré en considérant la qualité de la preuve scientifique, appréciée par les auteurs des GPC et lignes directrices retenus, l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs et les préférences des professionnels et de leur perspective quant à celle des usagers et l'applicabilité de l'intervention dans le contexte de la pratique au Québec. Le processus d'élaboration des documents a également requis d'examiner, 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 rapport et le PMN révisés ont été envoyés par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires. Les documents ont ensuite été présentés aux lecteurs externes. Un retour par courriel vers les membres du comité consultatif a été fait lorsque des changements au contenu ont été proposés par d'autres parties prenantes et les lecteurs externes afin de vérifier la pertinence de reformuler ou non l'information clinique et les directives.

## **1.7 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 dans le cadre des travaux en 2019. Il a été convenu que ce modèle répond, de façon généralement satisfaisante, aux besoins rencontrés dans le contexte d'ajustement de la médication antidiabétique.

## **1.8 Processus de validation externe**

Le rapport et le PMN révisés ont été envoyés à trois lecteurs externes pour qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale de ces documents. Les mêmes lecteurs externes, qui ont été choisis pour leur expertise et leur implication dans le domaine concerné et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec, ont participé aux travaux de 2019 et 2022. Le nom et l'affiliation des lecteurs externes sont présentés dans les pages liminaires du présent rapport. Tous les commentaires des lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés au document final, s'il y avait lieu. Ces commentaires ont été reproduits dans des tableaux récapitulatifs présentés à l'annexe G des [annexes complémentaires](#) à ce rapport.

## **1.9 Confidentialité et considération éthiques**

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 de 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 chaque collaborateur participant aux travaux a pris connaissance du code d'éthique et s'est engagé à le respecter.

## **1.10 Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles**

Toute personne appelée à collaborer sur ce dossier, à l'exception des informateurs clés qui ont été interrogés de façon ponctuelle et de manière spécifique sur les aspects précités, a dû déclarer 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, relationnel ou autre. Elle a également été invitée à déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui la placent dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration est faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les déclarations complétées par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par l'équipe projet. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer, selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles sont divulgués publiquement dans les pages liminaires de l'avis par souci de transparence.

## 2 RÉSULTATS

Sections	Modifications issues des travaux de 2021-2022
2.1. Description des documents retenus	9 nouveaux GPC ou lignes directrices dont 5 sont des mises à jour de documents retenus en 2019. Les autres sont de nouveaux documents repérés d'autres organisations qui n'avaient pas publié de recommandations entre 2016 et 2019.
2.2.1. Situation clinique	Non révisée
2.2.2 Contre-indication à l'application des recommandations	Non révisée
2.2.3. Introduction de la médication antidiabétique	Mise à jour — État actuel des connaissances sur les bienfaits cardiorénaux de certains antidiabétiques
2.2.4. Appréciation de la condition de santé	Mise à jour — Habitudes de vie Non révisée — Contrôle glycémique, symptômes et signes d'alarme Nouveau — État clinique de la personne Mise à jour — Surtraitement Nouveau — Examen physique et signes vitaux
2.2.5. Analyses de laboratoire	Mise à jour
2.2.6. Cibles glycémiques	Non révisée
2.2.7. Conduite thérapeutique pour l'ajustement du traitement	Mise à jour
2.2.8. Information sur la médication et modalité d'ajustement	Mise à jour — Biguanides, méglitinides, agonistes du récepteur du GLP-1, iSGLT2 Nouveau — Sémaglutide à prise orale
2.2.9. Information à transmettre aux patients	Mise à jour
2.2.10. Actions à prendre pour assurer le suivi	Non révisée
2.2.11. Situations exigeant une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire	Mise à jour

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. Au terme de la triangulation des données, l'information et les recommandations cliniques constituant ces documents sont présentées dans des encadrés bleus et jaunes respectivement.

## 2.1 Description des documents retenus

Les différentes étapes de recherche de l'information ont permis de répertorier 1 059 documents, desquels 11 GPC ont été retenus pour les travaux de 2019 et 9 GPC pour les travaux de 2022, car ils comportaient des recommandations visant le traitement pharmacologique du diabète de type 2. La stratégie de repérage est présentée à l'annexe A des [annexes complémentaires](#) à ce rapport.

Les onze documents retenus pour les travaux de mise à jour de 2019 sont les suivants :

- Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada (score AGREE II 76,1 %) [Diabetes Canada CPGEC, 2018];
- American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes—2019 (score AGREE II 70,7 %) [ADA, 2019];
- Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes (SIGN 154) (score AGREE II 82,2 %) [SIGN, 2017];
- VA/DoD clinical practice guideline for the management of type 2 diabetes mellitus in primary care (score AGREE II 69,6 %) [VA/DoD EBPWG, 2017];
- Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians (score AGREE II 62,3 %) [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 (score AGREE II 58,7 %) [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) (score AGREE II 55,1 %) [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) (score AGREE II 55,1 %) [Cosentino *et al.*, 2020];
- Recommandations pour la pratique clinique (RPC) du Programme cantonal Diabète (score AGREE II 62,3 %) [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 (score AGREE II 63,0 %) [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 (score AGREE II 80,4 %), endossé par l'Organisation mondiale de la Santé [WHO, 2018].

Pour les travaux de 2021-2022, les neuf documents retenus sont les suivants :

- Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults: 2020 update [Diabetes Canada CPGEC, 2020b], qui est accompagné d'un document explicatif, The user's guide, tous les deux endossés par Diabète Canada [Diabetes Canada CPGEC, 2020a];
- American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes—2021 [ADA, 2021];
- 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Buse *et al.*, 2020];
- Recommandations pour la pratique clinique (RPC) du Programme cantonal Diabète [Arditi *et al.*, 2021];
- A disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe [Seidu *et al.*, 2021];
- Australian evidence-based clinical guidelines for diabetes (score AGREE II 69,9 %), endossé par le Living Evidence for Diabetes Consortium [2020];
- Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice (score AGREE II 48,2 %), endossé par le Royal Australian College of General Practitioners [RACGP, 2020];
- SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: A clinical practice guideline (score AGREE II 57,6 %), endossé par le BMJ [Li *et al.*, 2021];
- KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease (score AGREE II 71,4 %) [KDIGO Diabetes Work Group, 2020].

Il est à noter que le GPC de l'Organisation mondiale de la Santé s'adresse aux pays ou milieux avec des ressources limitées. Quant à celui du KDIGO, ses recommandations ne concernent que les personnes diabétiques ayant une néphropathie chronique. Enfin, il est intéressant de souligner que les recommandations rapides du BMJ ont été formulées à la suite de la consultation d'usagers sur les bénéfices, les inconvénients et les enjeux liés à l'ajout d'un iSGLT2 ou d'un agoniste du récepteur du GLP-1 à leur traitement selon la situation clinique. Tous les GPC retenus, qu'ils aient été évalués dans le cadre des

travaux de 2019 ou de 2022, ont été jugés de qualité méthodologique adéquate<sup>1</sup> selon la grille AGREE II. 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.

## 2.2 Aspects cliniques

### 2.2.1 Situation clinique

Les recommandations antérieures sur l'ajustement des antidiabétiques concernaient l'ajustement de la médication chez les adultes atteints de diabète de type 2 uniquement. La possibilité d'élargir la situation clinique visée au diabète de type 1, au diabète gestationnel et au diabète de type LADA (*Latent Autoimmune Diabetes in Adults*) a été discutée avec les parties prenantes en 2019. Cependant, pour en simplifier l'application, et considérant que la prise en charge du diabète de type 1 peut être assez différente de celle pour le type 2, puis que le diagnostic du diabète LADA est souvent difficile ou rarement confirmé, il a été convenu de ne cibler que le diabète de type 2.

Par ailleurs, bien que plusieurs GPC et lignes directrices ont une section entière dédiée 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, cette clientèle au Québec (les personnes atteintes de diabète âgées de moins de 18 ans) est suivie par des spécialistes en pédiatrie dont les cas cliniques vont au-delà de la portée générale d'un outil clinique destiné majoritairement à une pratique de première ligne dans la gestion de comorbidités chez les adultes. Ainsi, les présents travaux visent uniquement la population adulte, ayant reçu un diagnostic de diabète de type 2 et pour qui un ou des antidiabétiques ont été prescrits. Puisqu'il s'agit d'un protocole d'ajustement de la médication, les critères diagnostiques du diabète de type 2 n'y sont pas décrits.

#### INFORMATION CLINIQUE RETENUE — SITUATION CLINIQUE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, la population ciblée par les recommandations des présents travaux concerne :

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

<sup>1</sup> Jugement basé principalement sur le domaine de la rigueur d'élaboration.

## 2.2.2 Contre-indications à l'application des recommandations

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 en 2019 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 (p. 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 en 2019 que les contre-indications à l'application du protocole étaient les suivantes :

### **INFORMATION CLINIQUE RETENUE — CONTRE-INDICATIONS À L'APPLICATION DES RECOMMANDATIONS DES TRAVAUX**

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les conditions suivantes sont des contre-indications à l'application des recommandations des présents travaux portant sur l'ajustement des antidiabétiques :

- ▶ 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

#### **2.2.3 Introduction de la médication antidiabétique**

À l'exception du guide de l'ESC-EASD [Cosentino *et al.*, 2020], tous les GPC retenus lors de la mise à jour de 2019 préconisaient 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 [WHO, 2018; SIGN, 2017], dont l'un 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 qui l'accompagne, aucun traitement alternatif particulier en cas d'intolérance à la metformine n'a été discuté avec les membres du comité consultatif.

Le guide de l'ESC-EASD était le plus récent des GPC retenus pour les travaux de 2019, et avait 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.*, 2020]. 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 récepteur 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.*, 2020].

Les résultats d'études cliniques concernant les effets bénéfiques des iSGLT2 et des agonistes du récepteur du GLP-1 sur les systèmes cardiovasculaire et rénal ainsi que sur la perte de poids ont continué de s'accumuler depuis 2019. En fait, l'importance clinique de ces résultats a justifié aux yeux des principales organisations spécialisées dans le domaine, dont Diabète Canada [Diabetes Canada CPGEC, 2020b], la mise à jour de certaines de leurs lignes directrices, et pour d'autres organisations, comme le BMJ, la production d'un guide de pratique clinique présentant des recommandations rapides portant spécifiquement sur l'usage de ces deux classes d'antidiabétiques [Li *et al.*, 2021].

L'ensemble des GPC qui ont été retenus pour les travaux 2021-2022 préconisent toujours l'utilisation de la metformine au diagnostic ou au plus tard 3 mois après une optimisation des habitudes de vie [Diabetes Canada CPGEC, 2020b; RACGP, 2020], et recommandent que celle-ci soit continuée aussi longtemps qu'elle est tolérée et non contre-indiquée [ADA, 2021; Ardit *et al.*, 2021; Seidu *et al.*, 2021; Buse *et al.*, 2020; KDIGO Diabetes Work Group, 2020]. Les GPC estiment que la metformine devrait être sélectionnée avant d'autres agents en raison de son faible risque de gain de poids et d'hypoglycémie, de son faible coût et de la longue expérience des cliniciens avec cette molécule [ADA, 2021; Seidu *et al.*, 2021; Diabetes Canada CPGEC, 2020b; Living Evidence for Diabetes Consortium, 2020; RACGP, 2020]. L'insuline devrait aussi être introduite dès le diagnostic s'il y a présence d'hyperglycémies symptomatiques, d'évidences de catabolisme ou de décompensation métabolique [ADA, 2021; Ardit *et al.*, 2021; Diabetes Canada CPGEC, 2020b; RACGP, 2020]. Selon les savoirs expérimentiels des cliniciens consultés, l'insuline est également utilisée temporairement au diagnostic afin de rapidement contrôler la glycémie pendant l'ajustement progressif des antidiabétiques choisis.

À la lumière des résultats des récentes études, il apparaît cependant que des paramètres cliniques autres que la glycémie peuvent constituer une indication pour l'ajout de certains agents antidiabétiques à la metformine, justifiant ainsi l'examen régulier des fonctions cardiovasculaire et rénale de la personne dans le cadre du suivi de la médication antidiabétique afin de détecter un changement dans son état clinique. Par exemple, le GPC de la Suisse recommande de procéder à la recherche anamnestique d'épisodes ou de complications cardiovasculaires à chaque visite de l'utilisateur [Ardit *et al.*, 2021].

Chez les personnes avec une MCVAS (p. ex. une histoire d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'angine instable, d'ischémie myocardique à l'imagerie ou à l'épreuve d'effort, ou de revascularisation d'artères coronaires, carotides ou périphériques), les auteurs de plusieurs des GPC et lignes directrices retenus recommandent d'inclure à la thérapie un agoniste du récepteur du GLP1 ou un iSGLT2 avec un bénéfice cardiovasculaire ou rénal pour réduire le risque d'événement cardiovasculaire majeur (soit le liraglutide, le dulaglutide, le sémaglutide par voie sous-cutanée, l'empagliflozine ou la canagliflozine), le risque d'hospitalisation due à l'IC (soit l'empagliflozine, la canagliflozine ou la dapagliflozine) et la progression de la néphropathie (soit l'empagliflozine, la canagliflozine ou la dapagliflozine) [ADA, 2021;

Arditi *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021; Seidu *et al.*, 2021; Buse *et al.*, 2020; Diabetes Canada CPGEC, 2020b; Living Evidence for Diabetes Consortium, 2020; RACGP, 2020].

Chez les personnes avec des antécédents d'insuffisance cardiaque, en particulier celles avec une fraction d'éjection réduite en deçà de 45 %, certains auteurs recommandent d'inclure un iSGLT2 (soit l'empagliflozine, la canagliflozine ou la dapagliflozine) pour réduire le risque d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque ou de mortalité de cause cardiovasculaire si leur DFGe est supérieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [ADA, 2021; Arditi *et al.*, 2021; Seidu *et al.*, 2021; Buse *et al.*, 2020; Diabetes Canada CPGEC, 2020b]. À l'inverse, les thiazolidinédiones (TZD) et la saxagliptine devraient être évités [Seidu *et al.*, 2021; Diabetes Canada CPGEC, 2020b; Living Evidence for Diabetes Consortium, 2020].

Chez les personnes ayant une néphropathie chronique et un DFGe au-dessus de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, un iSGLT2 est recommandé par plusieurs GPC ou lignes directrices pour réduire le risque de progression de la néphropathie et d'hospitalisation en raison d'insuffisance cardiaque (soit l'empagliflozine, la canagliflozine ou la dapagliflozine) ainsi que pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (soit la canagliflozine ou l'empagliflozine) [ADA, 2021; Arditi *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021; Seidu *et al.*, 2021; Buse *et al.*, 2020; Diabetes Canada CPGEC, 2020b; KDIGO Diabetes Work Group, 2020; Living Evidence for Diabetes Consortium, 2020; RACGP, 2020]. Plusieurs auteurs soulignent qu'un agoniste du récepteur du GLP-1 peut être considéré pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (soit le liraglutide ou le sémaglutide) [ADA, 2021; Li *et al.*, 2021; Seidu *et al.*, 2021; Buse *et al.*, 2020; Diabetes Canada CPGEC, 2020b; KDIGO Diabetes Work Group, 2020; Living Evidence for Diabetes Consortium, 2020; RACGP, 2020].

La grande majorité des GPC retenus pour la mise à jour 2021-2022 recommandent de considérer l'utilisation de ces molécules (soit par addition ou par remplacement) pour réduire les morbidités cardiovasculaires et rénales indépendamment du taux d'HbA1c [ADA, 2021; Arditi *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021; Seidu *et al.*, 2021; Buse *et al.*, 2020; Diabetes Canada CPGEC, 2020b; KDIGO Diabetes Work Group, 2020], excepté les deux GPC de l'Australie qui privilégient pour leur part l'utilisation traditionnelle de ces molécules chez les personnes dont les cibles glycémiques ne sont pas atteintes malgré un traitement à la metformine [Living Evidence for Diabetes Consortium, 2020; RACGP, 2020].

Étant donné qu'il existe maintenant des données probantes justifiant l'utilisation d'un agoniste du récepteur du GLP-1 pour réduire le risque d'événement cardiovasculaire (surtout pour le dulaglutide et, dans une moindre mesure, le liraglutide ou le sémaglutide par voie sous-cutanée) ou encore d'un iSGLT2 pour réduire les risques d'hospitalisation en raison d'insuffisance cardiaque et la progression de la néphropathie (soit la canagliflozine ou la dapagliflozine) chez les personnes à haut risque cardiovasculaire sans MCVAS établie, plusieurs GPC ont formulé des recommandations en ce sens [ADA, 2021; Arditi *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021; Seidu *et al.*, 2021; Buse *et al.*, 2020; Diabetes Canada CPGEC, 2020b; Living Evidence for Diabetes Consortium, 2020].

Cependant, la définition clinique d'une personne à haut risque cardiovasculaire sous-jacente aux recommandations varie d'un GPC à l'autre :

- plus de 60 ans d'âge avec au moins 2 facteurs de risque (tabagisme, dyslipidémie, hypertension ou obésité) [Diabetes Canada CPGEC, 2020b];
- au moins 55 ans d'âge avec sténose à 50 % des artères coronaires, carotides ou des extrémités inférieures, hypertrophie du ventricule gauche, DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou albuminurie [ADA, 2021; Buse *et al.*, 2020];
- au moins 3 facteurs de risque (plus de 65 ans d'âge, tabagisme, hypertension artérielle, hyperlipidémie ou obésité) [Arditi *et al.*, 2021];
- antécédent de MCVAS ou multiples facteurs de risque non contrôlés (tabagisme, hypertension, hyperlipidémie, obésité ou inactivité physique) [Seidu *et al.*, 2021];
- au moins 55 ans d'âge pour les hommes ou au moins 60 ans d'âge pour les femmes avec au moins 1 facteur de risque (tabagisme, hypertension ou dyslipidémie) [Living Evidence for Diabetes Consortium, 2020];
- plus de 3 facteurs de risque cardiovasculaire (plus de 60 ans d'âge, sexe masculin, ethnicité asiatique, africaine ou hispanique, histoire familiale de maladie cardiovasculaire ou rénale, tabagisme, dyslipidémie, taux d'HbA1c non contrôlé ou hypertension non contrôlée) [Li *et al.*, 2021].

Pour les personnes chez qui la perte de poids est une priorité, les GPC recommandent de considérer en premier un agoniste du récepteur du GLP-1 ou encore un iSGLT-2 comme agent antidiabétique à ajouter à la metformine puisqu'ils sont associés à une perte de poids plus importante en comparaison avec les autres classes d'antihyperglycémiant. À l'inverse, les TZD, l'insuline et les sulfonylurées entraînent les gains pondéraux les plus considérables alors que les iDPP-4 ont un effet neutre sur ce paramètre clinique [Arditi *et al.*, 2021; Seidu *et al.*, 2021; Diabetes Canada CPGEC, 2020b; Living Evidence for Diabetes Consortium, 2020].

Les membres du comité consultatif ont confirmé l'usage de la metformine comme traitement pharmacologique de première intention. Malgré la publication des récentes recommandations en lien avec les bienfaits cardiorénaux des agonistes du récepteur du GLP-1 et des iSGLT2 qui ont été démontrés indépendamment du potentiel antihyperglycémiant de ces molécules, les critères de remboursement actuels par le RPAM sont uniquement basés sur le contrôle glycémique. Afin de ne pas susciter de confusion chez les professionnels de la santé et puisque le 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 prescrite pour contrôler la glycémie, il a été convenu avec les cliniciens consultés qu'il était préférable que le message transmis sur les généralités du traitement pharmacologique du diabète de type 2 soit davantage axé sur les cibles d'HbA1c plutôt que sur la protection cardiorénale. Toutefois, comme l'état clinique de la personne traitée est susceptible de changer à tout moment après cette prise en charge et que cela engendrerait la nécessité de réévaluer la thérapie médicamenteuse afin de maximiser les bénéfices quant à la

réduction des complications du diabète, le comité consultatif a jugé intéressant de fournir des renseignements généraux concernant les stratégies de traitement pour outiller le professionnel de la santé.

### **INFORMATION CLINIQUE RETENUE — GÉNÉRALITÉS SUR LE TRAITEMENT**

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les messages généraux sur le traitement antidiabétique les plus importants à souligner sont les suivants :

La mise en place dès le diagnostic d'interventions relatives à l'adoption de saines habitudes de vie, de même que le renforcement et le maintien de celles-ci au fil du temps, demeure un élément crucial dans la gestion du diabète.

Un traitement de metformine en monothérapie est généralement offert si le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) au diagnostic dépasse de moins de 1,5 % la cible individuelle et que les changements apportés aux habitudes de vie ne permettent pas d'atteindre la cible glycémique après 2 à 3 mois.

Une bithérapie combinant la metformine et un autre antidiabétique, choisi selon les caractéristiques cliniques de la personne et la priorité de traitement (p. ex. prévention cardiovasculaire, protection cardiorénale, gestion du poids), est généralement offerte si le taux d'HbA1c au diagnostic dépasse de 1,5 % ou plus la cible individuelle et que la personne est asymptomatique. Le tableau de l'annexe III présente les caractéristiques différentielles et les particularités des différentes classes d'antidiabétiques disponibles au Canada.

- Le choix de l'antidiabétique offert en bithérapie devrait reposer sur une discussion éclairée exposant les avantages et les inconvénients de ce dernier, et ce, en fonction des valeurs et préférences de la personne, ainsi que de sa capacité à payer selon sa couverture d'assurance médicaments.

Un traitement à l'insuline avec ou sans metformine est généralement offert en présence d'un des éléments suivants :

- hyperglycémie symptomatique;
- décompensation métabolique (p. ex. cétose, perte de poids involontaire);
- besoin de contrôler rapidement la glycémie pendant l'introduction graduelle d'autres antidiabétiques.

#### **2.2.4 Appréciation de la condition de santé**

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, l'examen physique, les symptômes ou signes d'alarme, les analyses de laboratoire, les cibles glycémiques, les facteurs pouvant interférer avec les résultats de glucose sanguin ou d'HbA1c, et la surveillance de la glycémie.

### 2.2.4.1 Habitudes de vie

Tous les GPC sélectionnés pour les travaux de 2019 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 ces onze GPC concernent l'alimentation, l'activité physique, le contrôle du poids corporel et la cessation tabagique.

Près de la moitié de ces documents 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 [Cosentino *et al.*, 2020; ADA, 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 [Cosentino *et al.*, 2020; ADA, 2019; Ardit *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 [Cosentino *et al.*, 2020; ADA, 2019; Hambling *et al.*, 2019; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; Qaseem *et al.*, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017]. Le GPC de l'ADA est le seul à mentionner que l'utilisation de la cigarette électronique devrait être déconseillée [ADA, 2021]. Aucun des documents retenus n'aborde la consommation de cannabis.

Les cliniciens consultés ont corroboré que 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 lors de l'ajustement de la médication antidiabétique de documenter les habitudes alimentaires (voire l'adoption d'un type d'alimentation) incluant la consommation d'alcool, le niveau d'activité physique et la cessation tabagique et de souligner l'importance de l'adoption de saines habitudes de vie. Compte tenu de la popularité du vapotage, les cliniciens consultés ont estimé que les habitudes de vapotage des personnes avec un diabète devraient aussi être à tout le moins documentées. Les risques liés au vapotage ne sont pas encore bien définis, mais certaines études se penchent sur les effets des différents métaux et du propylène glycol et glycérol contenus dans le liquide des cigarettes électroniques [Lechasseur et Morissette, 2020; Navas-Acien *et al.*, 2020; Alzahrani *et al.*, 2018]. Enfin, questionnés sur le cannabis, les cliniciens consultés étaient d'avis qu'il est pertinent de s'informer et de documenter la consommation de cette substance dans le cadre du suivi des habitudes de vie, notamment à cause de l'effet qu'elle peut avoir sur les patrons alimentaires d'une personne. Depuis sa légalisation au Canada, une augmentation du sentiment de banalisation est crainte, notamment parce que récemment des revues systématiques ont conclu à des conséquences négatives de la consommation de cannabis sur le risque cardiovasculaire [Richards *et al.*, 2020; Richards *et al.*, 2019].

À l'unanimité, les cliniciens consultés sont d'avis que 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.

#### RECOMMANDATIONS CLINIQUES — HABITUDES DE VIE

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les actions suivantes **devraient être** posées :

Lors de l'appréciation de la condition de santé pour le suivi de la médication antidiabétique, l'adoption de saines habitudes de vie **devrait être** renforcée lors de chaque consultation et les plus récentes modifications apportées depuis le dernier suivi concernant les aspects suivants **devraient être** renseignées :

- habitudes alimentaires, y compris l'adoption d'un nouveau régime (p. ex. cétogène, jeûne intermittent) et la dénutrition;
- niveau d'activité physique;
- statut tabagique, habitudes de vapotage ou consommation de cannabis;
- consommation d'alcool.

*! 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.*

#### 2.2.4.2 Histoire de santé et médicamenteuse

##### Contrôle glycémique

Le paramètre clinique à la base de l'ajustement de la médication antidiabétique est le contrôle glycémique, qui se définit par le taux d'HbA1c mesuré par des analyses de laboratoire ainsi que par les valeurs de glycémies mesurées au niveau capillaire ou interstitiel. La démarche d'appréciation de la condition de santé lors du suivi inclut une recherche des résultats glycémiques récents disponibles. L'examen des résultats doit comprendre également la recherche de causes externes pouvant expliquer les

différentes valeurs examinées, comme l'observance à la thérapie, la technique de mesure de glycémies capillaires et la prise d'autres médicaments.

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. Les cliniciens consultés corroborent l'importance de rechercher des éléments ayant potentiellement fait varier les résultats d'HbA1c ou de glycémie capillaire ou interstitielle avant de conclure au besoin d'ajustement de la médication antidiabétique. Une liste a donc été construite à partir d'un tri parmi les facteurs de risque d'hypoglycémie sévère fournis par le GPC de Diabète Canada [Diabetes Canada CPGE, 2018], d'informations recueillies sur le site Web de Diabète Québec [Équipe de professionnels de la santé de Diabète Québec, 2018], puis complétée par les cliniciens consultés.

#### **INFORMATION CLINIQUE RETENUE — FACTEURS AFFECTANT LA GLYCÉMIE**

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, l'information clinique suivante est importante dans l'appréciation de la condition de santé lors du suivi de la médication antidiabétique :

Les facteurs<sup>1</sup> suivants peuvent influencer la glycémie :

- Omission ou retard d'un repas ou collation, malnutrition ( ↓ )
- Régimes (p. ex. cétogène, jeûne intermittent) ( ↓ )
- Gastroparésie ( ↓ )
- Exercice physique intense ou prolongé ( ↓ )
- Prise d'autres médicaments ou de traitements alternatifs (p. ex. 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 (p. 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 ( ↑ )

<sup>1</sup> Cette liste de facteurs est non exhaustive

Selon les cliniciens consultés, 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. 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. Les auteurs des GPC retenus et les cliniciens consultés évoquent une mauvaise adhésion au traitement comme cause fréquente des épisodes d'hyperglycémie, et donc comme cause de discordance entre les valeurs de glycémie capillaire ou interstitielle et les valeurs d'HbA1c. En outre, cela donne l'occasion de sensibiliser la personne à l'importance de son observance au traitement et même, dans certains cas, de réévaluer si sa thérapie pharmacologique est adéquate [Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018].

Même s'ils sont mentionnés par les GPC, les cliniciens consultés ne jugeaient 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].

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — HÉMOGLOBINE GLYQUÉE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, l'information clinique suivante est importante dans l'appréciation de la condition de santé lors du suivi de la médication antidiabétique :

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<sup>1</sup> 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 <sub>12</sub> Diminution de l'érythroïèse 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 <sub>12</sub> Traitements antirétroviraux (ribavirine) Transfusion récente	Hémoglobine fœtale (grossesse) Hémoglobinopathies Insuffisance rénale chronique Méthémoglobinémie

<sup>1</sup> Cette liste de facteurs est non exhaustive

### Symptômes et signes d'alarme

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. La recherche des symptômes et signes d'hyperglycémie, quant à elle, contribue à l'évaluation de la pertinence d'envisager un ajustement à la hausse.

Plusieurs symptômes et signes sont mentionnés dans les GPC et lignes directrices retenus [ADA, 2019; Arditi *et al.*, 2018; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGE, 2018; Qaseem *et al.*, 2018; SIGN, 2017] :

- 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.

Selon les cliniciens consultés, il est important de connaître les 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. Pour eux, les symptômes et signes tirés des documents retenus étaient pour la majorité adéquats et représentatifs de ce qu'ils voyaient en pratique. Néanmoins, en se basant sur leurs savoirs expérientiels, ils 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. 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. À l'inverse, les cliniciens 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 cliniciens consultés, les groupes de médecine de famille ne seraient généralement pas encore équipés pour effectuer ce test.

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — SYMPTÔMES ET SIGNES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif,

les symptômes typiques d'hypoglycémie<sup>1</sup> sont :

- 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

les symptômes typiques d'hyperglycémie<sup>1</sup> sont :

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

les signes d'alarme de l'acidocétose et du syndrome hyperglycémique hyperosmolaire<sup>1</sup> sont :

- 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)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Cette liste est non-exhaustive.

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

## État clinique de la personne

Comme il a été mentionné à la section Introduction de la médication antidiabétique, les plus récentes recommandations des GPC et lignes directrices concernant le traitement pharmacologique du diabète de type 2 reflètent une évolution importante des décisions de traitement. Traditionnellement basées sur le contrôle de la glycémie, les décisions de traitement incluent maintenant la prise en compte des bénéfices potentiels sur d'autres paramètres cliniques qui sont en lien avec les complications du diabète. Ainsi, la survenue de changements dans l'état cardiovasculaire ou rénale devrait être recherchée lors des suivis puisqu'elle justifie, selon la majorité des auteurs des documents retenus, que l'utilisation d'un iSGLT2 ou d'un agoniste du récepteur du GLP-1 soit considérée (par ajout ou par substitution) indépendamment du taux d'HbA1c. Selon les GPC et lignes directrices retenus, les bienfaits de l'une ou l'autre de ces molécules sont clairs en cas de néphropathie chronique, d'insuffisance cardiaque ou de MCVAS avérées [ADA, 2021; Arditi *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021; Seidu *et al.*, 2021; Buse *et al.*, 2020; Cosentino *et al.*, 2020; Diabetes Canada CPGE, 2020b; KDIGO Diabetes Work Group, 2020; Living Evidence for Diabetes Consortium, 2020; RACGP, 2020]. Selon l'ADA et l'EASD, les situations faisant référence à une MCVAS sont un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ischémique, une angine instable, une ischémie myocardique à l'imagerie ou à l'épreuve d'effort ou une intervention récente pour une revascularisation d'artères coronaires, périphériques ou carotides [Buse *et al.*, 2020]. Par ailleurs, les auteurs des différents documents retenus soulignent aussi que des changements concernant des facteurs augmentant le risque cardiovasculaire, tels que l'hypertension et la dyslipidémie, devraient être pris en compte lors de la prescription d'un antidiabétique. Bien que la très grande majorité des cliniciens consultés ne juge pas adéquat, dans le contexte québécois, de modifier la thérapie pharmacologique antidiabétique en fonction de la présence seule de facteurs de risque cardiovasculaire, les membres s'entendent pour dire qu'il est important d'inclure le suivi de ces facteurs dans la prise en charge du diabète.

L'apparition ou l'aggravation de signes ou symptômes associés à des complications du diabète peuvent également influencer la conduite thérapeutique à adopter, comme en témoignent plusieurs des GPC consultés. Par exemple, le développement d'une neuropathie, le diagnostic récent d'une maladie artérielle ou veineuse périphérique, ou encore la survenue d'une ischémie critique d'un membre inférieur augmenteront le risque de pied diabétique et nécessiteront une attention particulière de la part de l'équipe traitante. Les cliniciens consultés étaient d'accord sur l'importance de porter une attention particulière aux symptômes et signes de telles complications lors des visites de suivi d'un patient atteint de diabète de type 2.

Par ailleurs, les membres du comité consultatif ont confirmé l'importance du poids corporel dans le traitement du diabète. Ainsi, une perte de poids significative (soit 5 % ou plus du poids corporel), rapide ou involontaire peut être un signe de décompensation métabolique et du besoin d'introduire l'insuline dans le plan de traitement. À l'inverse, un gain pondéral important et rapide devrait être évalué et mis en relation avec la médication prise ou la présence possible d'insuffisance cardiaque.

## Surtraitement

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 dépassent 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 à la personne, et d'examiner la complexité du traitement pharmacologique [ADA, 2019; VA/DoD EBPWG, 2017]. De multiples situations sont 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; Arditi *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];
- risques élevés d'hypoglycémie [ADA, 2019; Arditi *et al.*, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017];
- chirurgie bariatrique [ADA, 2021; RACGP, 2020].

La chirurgie bariatrique fait partie des situations pouvant mener à un ajustement à la baisse de la médication antidiabétique, car elle est connue pour contribuer à une perte de poids importante, durable et associée à une amélioration du diabète chez de nombreuses personnes [ADA, 2021; RACGP, 2020]. Dans un contexte de traitement

aux iSGLT2, cette intervention mérite une attention particulière en lien avec une augmentation du risque d'acidocétose diabétique [Li *et al.*, 2021].

Selon les cliniciens consultés, il est important de détecter si la thérapie antidiabétique en cours est appropriée ou non. La liste des facteurs repérés dans la littérature était en cohérence avec ce qu'ils documentent dans leur propre pratique. À cette liste de facteurs tirée de la littérature, les cliniciens consultés ont ajouté les symptômes d'hypoglycémie, l'hospitalisation récente ou fréquente et la détérioration de la condition de santé, qui viennent tous préciser une cause ou une conséquence de facteurs précités.

Enfin, selon la pratique des cliniciens consultés, une désintensification de la thérapie se traduit 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.

### RECOMMANDATIONS CLINIQUES — HISTOIRE DE SANTÉ ET MÉDICAMENTEUSE

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.*

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les actions suivantes **devraient être** posées :

- ▶ Consulter les résultats d'analyses de laboratoire récentes et de glycémies capillaires ou interstitielles disponibles;
- ▶ Vérifier l'observance et la persistance aux antidiabétiques prescrits;
- ▶ S'enquérir de tout autre changement ou facteur pouvant influencer les valeurs de glycémie ou d'HbA1c, surtout s'il y a discordance entre les deux, y compris la consommation de nouveaux médicaments ou produits naturels (voir l'annexe II pour la liste de ces facteurs);
- ▶ Se renseigner sur les plus récents changements qui pourraient requérir un ajustement de la médication antidiabétique prescrite, une substitution, une réévaluation de la thérapie antidiabétique ou un suivi particulier :
  - Effets indésirables intolérables;
  - Symptômes d'hypoglycémie (voir l'annexe I);
  - Symptômes et signes d'hyperglycémie (voir l'annexe I);
  - Diagnostic récent :
    - d'une insuffisance cardiaque (IC) ou d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique (MCCVAS) (p. ex. infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, angine instable, ischémie myocardique à l'imagerie ou à l'épreuve d'effort);
    - d'une maladie artérielle ou veineuse périphérique, ou survenue d'une ischémie critique d'un membre inférieur;
    - d'une insuffisance rénale ou hépatique, qu'elle soit aiguë ou chronique;
  - Intervention récente pour une revascularisation d'artères coronaires, périphériques ou carotides;

- Diagnostic récent ou prise de nouveaux médicaments pour la gestion de l'hypertension artérielle, de la dyslipidémie ou de l'hypercholestérolémie familiale;
- Gain ou perte de poids corporel de 5 % ou plus, rapide ou involontaire;
- Apparition de symptômes associés à une complication du diabète (p. ex. rétinopathie, neuropathie, pied diabétique);
- Chirurgie bariatrique dans les 6 derniers mois;
- Hospitalisation récente, fragilité, perte d'autonomie, apparition de troubles neurocognitifs, détérioration de l'état de santé, espérance de vie réduite;
- Situation ou préférences personnelles (p. ex. lourdeur du traitement, médicament trop coûteux ou non couvert par le régime d'assurance).

### 2.2.4.3 Examen physique et signes vitaux

Dans les GPC consultés pour la mise à jour du PMN de 2022 qui ne portent pas uniquement sur les traitements pharmacologiques, de nombreux examens physiques et paracliniques sont suggérés dans le cadre d'un suivi adéquat du diabète [ADA, 2021; Arditi *et al.*, 2021; RACGP, 2020]. Parmi ceux-ci, on note entre autres :

- la mesure du poids corporel, le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) et le tour de taille;
- la mesure de la tension artérielle;
- l'examen de l'œil avec pupille dilatée;
- l'examen des pieds incluant l'intégrité de la peau, les cors, les callosités, la déformation du pied, les ulcères, les ongles, les signes de maladie artérielle périphérique, l'altération de la sensibilité au toucher, à la température ou aux vibrations;
- la palpation des pouls pédieux et tibiaux postérieurs, et l'indice de pression cheville-bras.

La fréquence recommandée de ces examens varie selon le niveau de risque de complication de la personne. Ainsi, l'examen complet du pied et l'évaluation des signes de maladie artérielle périphérique peuvent se faire annuellement chez les personnes à faible risque (p. ex. absence d'artériopathie ou de neuropathie), mais au minimum 4 fois par an chez les personnes à risque très élevé (p. ex. présence de pied diabétique ou d'insuffisance rénale, ou antécédent d'ulcération ou d'amputation) [ADA, 2021; Arditi *et al.*, 2021; RACGP, 2020]. Les GPC recommandent également d'adapter la fréquence de l'examen du fond de l'œil selon l'atteinte rétinienne : en l'absence de signe de rétinopathie, un contrôle tous les 1 ou 2 ans est recommandé [ADA, 2021; Arditi *et al.*, 2021; RACGP, 2020].

Les cliniciens consultés sont d'accord que les examens physiques énumérés dans les GPC et lignes directrices retenus sont importants dans le suivi du diabète, mais considèrent que seuls le poids (avec calcul de l'IMC) et la tension artérielle devraient être mesurés à chaque visite de suivi pour l'ajustement de la médication. Ils soulignent que les données de fréquence cardiaque sont disponibles lors de la mesure de la tension artérielle et qu'elles méritent de figurer parmi les signes vitaux. Il a été rappelé qu'au Québec, le pharmacien peut faire l'ajustement de la dose des antidiabétiques selon certaines circonstances, mais que ce dernier est limité dans les examens physiques qu'il peut faire. Ainsi, selon la perspective des cliniciens consultés, ce ne sont pas tous les professionnels habilités à effectuer le suivi de la médication antidiabétique qui seraient en mesure de procéder à la palpation des pouls périphériques et de mesurer l'indice de pression systolique cheville-bras. Par ailleurs, il a été confirmé que, dans la pratique, ni l'évaluation du gras abdominal ou viscéral ni la mesure du tour de taille ne sont inclus dans le suivi des personnes diabétiques, du moins en première ligne, et que l'examen du fond de l'œil est le plus souvent fait par un optométriste.

#### **RECOMMANDATIONS CLINIQUES — EXAMENS PHYSIQUES ET SIGNES VITAUX**

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.*

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les actions suivantes **devraient être** posées :

- ▶ Prendre connaissance des valeurs des mesures antérieures, puis objectiver et noter les éléments suivants :
  - Indice de masse corporelle
    - taille
    - poids corporel
  - Pression artérielle
  - Fréquence cardiaque
  
- ▶ S'assurer que les éléments suivants de suivi de la condition de santé de la personne diabétique ont été évalués minimalement dans la dernière année, ou rechercher les signes pouvant nécessiter une réévaluation selon la médication antidiabétique prescrite, la présence de complications du diabète ou de comorbidités cardiovasculaires, rénales ou de facteurs de risque associés :
  - Pied diabétique (p. ex. peau, ongles, difformité osseuse, pouls pédieux, pied froid, test de sensibilité avec monofilament)
  - Membres inférieurs (p. ex. présence d'œdème à godet, claudication intermittente, ulcère veineux ou artériel)
  - Fond de l'œil (p. ex., trouble de vision)
  - Taux de saturation en oxygène (p. ex. dyspnée)
  - Gain ou perte de poids de 5 % ou plus, rapide ou involontaire

### 2.2.5 Analyses de laboratoire

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.

Tout comme les GPC retenus pour les travaux de mise à jour du PMN de 2019, les récents GPC recommandent de vérifier le taux d'HbA1c au moins tous les 3 mois si la cible de la personne n'est pas atteinte ou si le traitement antidiabétique a été modifié, et au moins 2 fois par année lorsque la cible d'HbA1c est atteinte [ADA, 2021; Arditi *et al.*, 2021; KDIGO Diabetes Work Group, 2020].

Les GPC recommandent par ailleurs un suivi de la fonction rénale par la mesure du ratio albumine/créatinine urinaire et du taux de créatinine sérique avec calcul du DFGe au moins une fois par an ou plus fréquemment si des changements de médicaments qui affectent la fonction rénale et le potassium sérique sont effectués ou en présence d'insuffisance rénale chronique selon une stratification du risque [ADA, 2021; Arditi *et al.*, 2021; Cosentino *et al.*, 2020; KDIGO Diabetes Work Group, 2020; RACGP, 2020; Hambling *et al.*, 2019; Diabetes Canada CPGE, 2018; Qaseem *et al.*, 2017]. Les cliniciens consultés estiment que la fonction rénale doit être suivie régulièrement chez toutes les personnes avec un diabète, quel que soit leur traitement pharmacologique. Une mesure de la créatinine sérique deux fois par an pour toutes les classes d'antidiabétiques est justifié cliniquement selon eux. Concernant le suivi de la fonction rénale chez les personnes traitées avec un iSGLT2, les cliniciens consultés étaient d'avis de ne pas proposer d'emblée un suivi plus étroit de cette fonction pour cette classe d'antidiabétiques puisqu'il n'y a pas de recommandation claire à ce propos, sauf pour les personnes avec un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pour qui les monographies des médicaments de cette classe suggèrent seulement un suivi plus fréquent de la fonction rénale. Un GPC récent suggère toutefois de surveiller la fonction rénale 1 à 3 semaines après le début du traitement si la personne est à risque d'insuffisance rénale aiguë [Arditi *et al.*, 2021]. Or, il est reconnu qu'une augmentation de la créatinine (et donc une diminution du DFGe) peut survenir après l'introduction d'un iSGLT2. Ces variations sont réversibles en début de traitement et ne sont généralement pas une indication pour cesser les iSGLT2 [KDIGO Diabetes Work Group, 2020].

Comme la dyslipidémie fait partie des facteurs pouvant faire augmenter le risque cardiovasculaire, lequel est déjà plus élevé chez les personnes atteintes d'un diabète, les GPC recommandent en général la vérification du profil lipidique (incluant les niveaux de LDL, HDL, cholestérol et triglycérides tous les ans) [ADA, 2021; Arditi *et al.*, 2021; RACGP, 2020]. De plus, ils recommandent de vérifier le profil lipidique suivant l'introduction ou le changement de doses de médicaments comme les antidiabétiques, les antihypertenseurs, les hypolipémiants et les hormones thyroïdiennes [ADA, 2021]. Selon le GPC de l'ADA, de telles analyses pourraient être demandées seulement tous les 5 ans chez les personnes âgées de moins de 40 ans n'ayant pas de diagnostic de dyslipidémie [ADA, 2021]. Les cliniciens consultés étaient d'avis que le suivi du diabète ne doit pas être fait isolément et qu'une fois l'évaluation du risque cardiovasculaire

complétée lors de la prise en charge du diabète, moins d'importance y est accordée lors des suivis à long terme. Selon leur pratique, la pertinence du bilan lipidique est toutefois modulée par les caractéristiques individuelles, en particulier l'âge. De même, un contrôle annuel du bilan lipidique pourrait ne pas être pertinent chez les personnes dont le bilan initial était satisfaisant ou celles qui sont sous statines, font preuve d'observance au traitement et dont les taux de LDL-C atteignent les cibles.

La prise de metformine à long terme constitue un facteur de risque pour le développement d'une anémie des suites d'une carence en vitamines B12. La monographie recommande donc une mesure des taux d'hémoglobine (Hb), d'hématocrite (Ht) et de vitamine B12. Les GPC recommandent en général un dosage de la vitamine une fois par année pour les personnes traitées avec la metformine, en particulier chez celles souffrant d'anémie ou de neuropathie périphérique [ADA, 2021; Arditi *et al.*, 2021]. Dans le contexte québécois, les cliniciens consultés ont confirmé que le dosage de vitamine B12 fait effectivement partie du bilan recommandé par les neurologues dans les conclusions des rapports d'électromyogramme. Par ailleurs, les requêtes de biochimie utilisées dans certains milieux ne permettent pas de sélectionner des éléments individuels de la formule sanguine complète (FSC), ou encore certains laboratoires vont produire les résultats de FSC même si seulement l'Hb/Ht est demandé. Enfin, les laboratoires au Québec peuvent refuser d'effectuer le dosage de la vitamine B12 si la requête n'est pas accompagnée d'une raison justificative et il a été jugé pertinent de renforcer le message afin d'aider les professionnels à formuler cette raison dans la requête.

Les monographies des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et des thiazolidinédiones recommandent d'évaluer la fonction hépatique avant le début du traitement, puis régulièrement suivant son introduction.

Enfin, certaines précautions sont à considérer lors de l'usage de la nouvelle formulation par voie orale du sémaglutide. En effet, ce dernier entraîne un ralentissement de la vidange gastrique, ce qui peut influencer l'absorption d'autres médicaments administrés oralement. Ainsi, une augmentation de 33 % de l'exposition à l'état d'équilibre a été observée pour la lévothyroxine lorsqu'administrée en concomitance avec le sémaglutide par voie orale. La monographie recommande donc la surveillance des paramètres thyroïdiens dans une telle situation.

D'autres recommandations provenant des monographies n'ont toutefois pas été intégrées au PMN. C'est le cas de l'information provenant des monographies des iSGLT2 qui 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 sulfonyles 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.

Selon la perspective des cliniciens consultés, les analyses avant le début du traitement pharmacologique font partie de l'évaluation initiale par le prescripteur de l'état de santé de la personne plutôt que du suivi pour l'ajustement de la médication. Néanmoins, il a été convenu de conserver l'information en spécifiant qu'un résultat obtenu dans les

3 derniers mois est acceptable. Cette décision a été fondée sur un souci d'uniformité avec d'autres outils similaires produits par l'INESSS et pouvant potentiellement être utilisés conjointement, tels que les PMN portant sur l'ajustement de la médication antihypertensive ou des hypolipémiants.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES — ANALYSES DE LABORATOIRE RELATIVES À L'AJUSTEMENT DE LA MÉDICATION ANTIDIABÉTIQUE

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les analyses de laboratoire suivantes **devraient être** demandées pour le suivi de l'ajustement des diverses classes de médicaments antidiabétiques (à l'exception de celles qui ont déjà été réalisées au cours des délais indiqués) :

*! Pour le dosage de la **vitamine B<sub>12</sub>**, justifier les raisons d'une telle demande, sinon la requête pourrait être refusée par le laboratoire.*

*L'usage à long terme de la metformine peut être associé à une déficience de vitamine B<sub>12</sub> par diminution de l'absorption iléale. Le dosage de la **vitamine B<sub>12</sub>** est aussi indiqué en présence d'anémie ou de neuropathie périphérique.*

ANALYSES DE LABORATOIRE RELATIVES À L'AJUSTEMENT				
Analyses	Avant le début du traitement pharmacologique <sup>1</sup>	Tous les 3 mois	Tous les 6 mois	Une fois par année
<b>Toutes les classes d'antidiabétiques, y compris l'insuline</b>				
HbA1c	√	√ <sup>2</sup>	√ <sup>3</sup>	
Créatinine sérique (DFGe) <sup>4</sup>	√		√	
RAC urinaire	√			√
Bilan lipidique				√
<b>Biguanides</b>				
FSC				√
<b>! Vitamine B<sub>12</sub></b>				√ <sup>5</sup>
<b>Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et thiazolidinédiones</b>				
ALT	√		√	
<b>Sémaglutide oral + Lévothyroxine</b>				
TSH	Une surveillance pourrait être requise suivant l'introduction du sémaglutide oral.			

<sup>1</sup> Un test effectué dans les 3 derniers mois précédant le traitement est acceptable. Ces analyses ont normalement été demandées par le prescripteur et ne relèvent pas de l'ajustement de la médication antidiabétique.

<sup>2</sup> Lorsque les cibles de glycémies capillaires ou interstitielles et d'HbA1c ne sont pas encore atteintes.

<sup>3</sup> Lorsque les cibles de glycémies capillaires ou interstitielles et d'HbA1c sont atteintes.

<sup>4</sup> Un suivi plus fréquent de la fonction rénale est généralement pertinent chez les personnes avec une protéinurie importante (rapport protéine/créatinine urinaire > 30 mg/mmol, insuffisance rénale chronique avérée, ou risque d'insuffisance rénale aiguë).

<sup>5</sup> Le dosage pourrait être plus fréquent en présence d'anémie nouvelle ou d'un diagnostic de neuropathie périphérique.

Sigles et abréviations : ALT : alanine aminotransférase; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; FSC : formule sanguine complète; HbA1c : hémoglobine glyquée; RAC : rapport albumine/créatinine urinaire; TSH : *thyroid stimulating hormone*.

## 2.2.6 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.*, 2020], 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 % [Cosentino *et al.*, 2020; ADA, 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 liés à l'hypo ou à l'hyperglycémie, sans chercher à atteindre un niveau d'HbA1c particulier [Qaseem *et al.*, 2018]. Selon les cliniciens consultés, les médecins au Québec se réfèrent beaucoup au GPC produit par Diabète Canada, et il serait bénéfique que le PMN propose des valeurs identiques. Ils étaient toutefois d'accord à ce que la description des situations particulières se rattachant à chaque niveau de cible soit 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 est décrit dans certains GPC afin de couvrir la population en fin de vie. Pour cette population, 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 les cliniciens consultés ont confirmé selon leur pratique.

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 CPGE, 2018]. Pour les personnes âgées 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 de la personne et la limite supérieure, autour de 8,5 mmol/L [Hambling *et al.*, 2019]. Selon les cliniciens consultés, les valeurs cibles de glycémie préprandiale pour cette catégorie de personnes peuvent varier entre 5,0 à 10,0 mmol/L, pourvu qu'elles ne surpassent pas les valeurs cibles postprandiales. Selon leur expérience, ils ont d'ailleurs suggéré d'indiquer des valeurs cibles de glycémie postprandiales allant de 6,0 à 14,0 mmol/L, simplement pour souligner qu'un contrôle parfait de la glycémie chez ce type de patients n'est nullement recherché.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES — CIBLES GLYCÉMIQUES

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les actions suivantes **devraient être posées** en lien avec l'atteinte des 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) 2 h (mmol/L)
Cible générale pour la plupart des personnes atteintes de diabète afin de minimiser les risques de rétinopathie, de néphropathie et de neuropathie	≤ 7,0	4,0 à 7,0 <sup>1</sup>	5,0 à 10,0 <sup>1</sup>
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 (afin de minimiser les risques de néphropathie)	≤ 6,5	4,0 à 7,0 <sup>1</sup>	5,0 à 10,0 <sup>1</sup>
Histoire d'hypoglycémies graves ou non ressenties; ou présence de complications micro ou macrovasculaires avancées; 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 <sup>2</sup>	6,0 à 14,0 <sup>2</sup>
Fin de vie	Aucune cible. Traiter pour minimiser les symptômes d'hypo ou d'hyperglycémie.		

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Ou selon le jugement clinique.

### 2.2.6.1 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.*, 2020; Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGE, 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 CPGEC, 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 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 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.*, 2020; Diabetes Canada CPGEC, 2018].

Enfin, selon la perspective des cliniciens consultés, il est adéquat de faire la moyenne des glycémies capillaires ou interstitielles des 3 à 7 derniers jours. Il est difficile d'être plus précis considérant les variations individuelles. Il est important de laisser de la latitude aux cliniciens.

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — SURVEILLANCE GLYCÉMIQUE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les éléments suivants en lien avec la surveillance glycémique sont importants :

- ▶ *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.*

### 2.2.7 Conduite thérapeutique pour l'ajustement du traitement

Comme il a été expliqué précédemment à la section concernant l'appréciation de la condition de santé, les GPC et lignes directrices retenus recommandent de procéder régulièrement (tous les 3 à 6 mois [ADA, 2021; Arditi *et al.*, 2021]) à la réévaluation et à l'ajustement de la thérapie médicamenteuse pour incorporer les facteurs qui ont un impact sur le choix du traitement et qui auront été révélés par l'histoire de santé et l'examen physique de la personne. La conduite à tenir — soit un ajustement des doses à la hausse, à la baisse ou la cessation d'antidiabétiques déjà prescrits, ou encore l'ajout ou la substitution par un prescripteur d'un agent en fonction des bienfaits potentiels sur d'autres paramètres cliniques pertinents — devrait être individualisée selon le jugement clinique en prenant en compte plusieurs facteurs : le degré d'hyperglycémie; l'efficacité des médicaments quant à la réduction des complications du diabète et de la glycémie; le risque d'hypoglycémie et les effets indésirables associés aux médicaments, le poids corporel, les problèmes médicaux concomitants, la capacité de la personne d'observer le traitement; le coût ou les critères de remboursement des médicaments; et les préférences de la personne.

Des algorithmes intégrant ces situations cliniques sont présentés dans les principaux GPC consultés pour les travaux 2021-2022 [ADA, 2021; Buse *et al.*, 2020; Diabetes Canada CPGEC, 2020b; KDIGO Diabetes Work Group, 2020]. Il est à noter qu'une précaution concernant l'usage de la canagliflozine en cas de risque d'amputation lié au diagnostic récent d'une maladie artérielle ou veineuse périphérique ou à la survenue d'une ischémie critique d'un membre inférieur y apparaît. Bien qu'une association entre ce médicament et un risque accru d'amputation ait été notée lors de l'étude CANVAS, cela n'a pas été le cas dans l'étude CREDENCE qui a été menée plus récemment [Diabetes Canada CPGEC, 2020b]. Quant aux GPC récents consultés, l'un d'eux recommande de ne pas introduire ou poursuivre le traitement en cas de mal performant plantaire, d'histoire d'amputation dans les 6 derniers mois ou d'ischémie critique des membres inférieurs [Arditi *et al.*, 2021], alors qu'un autre précise que les personnes souffrant d'ulcères du pied ou qui sont à haut risque d'amputation ne devraient être traitées avec des iSGLT2 qu'après une prise de décision prudente et partagée concernant les risques et les bénéfices ainsi qu'une éducation complète sur les soins des pieds et la prévention de l'amputation [Buse *et al.*, 2020].

### 2.2.7.1 Principes généraux d'ajustement

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; Ardit *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 a été jugé plus réaliste et applicable en pratique.

L'atteinte des cibles glycémiques de la personne dans un délai qu'on souhaite le plus court possible ne doit pas se faire au détriment de sa sécurité. Les hypoglycémies doivent être évitées et la prise de poids minimisée [Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; SIGN, 2017]. Dans la pratique, cela peut se faire en ajustant en priorité les antidiabétiques qui présentent un faible risque d'hypoglycémie lors d'une intensification du traitement et, à l'inverse, en réduisant d'abord les antidiabétiques qui présentent un risque plus élevé d'hypoglycémie lors d'un ajustement à la baisse du traitement lorsque l'insuline est utilisée en association avec un autre agent antidiabétique. En outre, selon le degré d'aisance du professionnel procédant à l'ajustement de la médication antidiabétique, le comité consultatif a souligné qu'il peut s'avérer plus prudent d'augmenter la dose d'un seul antidiabétique à la fois.

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — PRINCIPES GÉNÉRAUX D'AJUSTEMENT DE LA MÉDICATION ANTIDIABÉTIQUE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les principes généraux relatifs à l'ajustement des antidiabétiques sont les suivants :

- ▶ 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 sont discutées plus loin dans les sections respectives de ce rapport. Néanmoins, la section *Conduite thérapeutique pour l'ajustement* 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.

### 2.2.7.2 Principes d'ajustement relatifs aux antidiabétiques oraux ou injectables

Il est spécifié dans certains des GPC consultés d'introduire les médicaments aux doses de départ et d'augmenter graduellement les doses afin d'éviter les hypoglycémies et de minimiser les effets indésirables [Hambling *et al.*, 2019; Diabetes Canada CPGE, 2018]. Il est par ailleurs mentionné 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 [Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGE, 2018]. Les cliniciens consultés ont corroboré ces principes généraux.

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — PRINCIPES RELATIFS AUX ANTIDIABÉTIQUES ORAUX OU INJECTABLES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les principes relatifs aux antidiabétiques oraux ou injectables sont les suivants :

- ▶ 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 des considérations cliniques relatives à la personne en accordant une priorité à la protection cardiovasculaire et rénale (voir l'annexe III) et selon son mécanisme d'action (afin qu'il soit différent de celui des antidiabétiques déjà administrés).
- ▶ Lorsque la cible d'HbA1c individuelle est déjà atteinte grâce une bi- ou une multithérapie et qu'un agent antidiabétique est ajouté pour ses bénéfices cardiorénaux, il peut être nécessaire de cesser ou réduire la dose des antidiabétiques en cours d'utilisation par la personne :
  - prioriser ceux pouvant causer des hypoglycémies (c.-à-d. les sécrétagogues sulfonylurées et méglitinide et l'insuline);
  - cesser les iDPP4 si un agoniste du récepteur du GLP-1 est introduit.

### Ajout d'un antidiabétique

Les trois 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 de la personne 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 agoniste du récepteur du 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.*, 2020].

Puisque ces recommandations sur l'utilisation d'un iSGLT2 ou d'un agoniste du récepteur du GLP-1 pour leurs bienfaits cardiorénaux indépendamment du taux d'HbA1c de la personne ou de sa cible individualisée sont maintenant prônées par plusieurs GPC [ADA, 2021; Arditi *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2021; Seidu *et al.*, 2021; Buse *et al.*, 2020; Diabetes Canada CPGEC, 2020b; KDIGO Diabetes Work Group, 2020], des précautions particulières devraient toutefois être prises dans quelques situations précises. Si la cible d'HbA1c de la personne est atteinte et qu'elle suit déjà une bi- ou une multithérapie hypoglycémiant lors de l'ajout d'un iSGLT2 ou d'un agoniste du récepteur du GLP-1, il est judicieux d'envisager de cesser ou de réduire la dose d'un autre agent hypoglycémiant afin de réduire le risque d'hypoglycémie [Buse *et al.*, 2020; KDIGO Diabetes Work Group, 2020]. Les cliniciens consultés ont précisé que ce risque existe avec les sécrétagogues et l'insuline. Par ailleurs, comme il n'est pas recommandé d'utiliser simultanément des agents ayant des mécanismes d'action similaires, les iDPP-4 devraient être cessés lorsqu'un agoniste du récepteur du GLP-1 est ajouté pour ses bénéfices cardiovasculaires ou pondéraux [ADA, 2021; Buse *et al.*, 2020; KDIGO Diabetes Work Group, 2020].

### **Substitution de médicaments**

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 [OPQ et CMQ, 2019]. 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].

### 2.2.7.3 Principes d'ajustement relatifs à l'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 est décrit dans certains GPC [ADA, 2021; Arditi *et al.*, 2021; SIGN, 2017]. En outre, 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 agonistes du récepteur du GLP-1) devraient être revus, en considérant le souci de simplifier le traitement et d'en diminuer les coûts [ADA, 2019; SIGN, 2017]. Selon les cliniciens consultés, 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. Le savoir expérientiel des cliniciens consultés a également été mis à contribution afin de synthétiser les recommandations retrouvées dans les GPC concernant l'ordre d'introduction des divers types d'insuline. Ainsi, ils étaient d'avis que 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, il est recommandé d'introduire ou d'optimiser d'abord un agoniste du récepteur du GLP-1, si possible, avant de recourir progressivement à une thérapie d'injections multiples (insuline basale et prandiale) [ADA, 2021; Diabetes Canada CPGEC, 2020b]. 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. Enfin, les cliniciens consultés jugeaient opportun de rappeler qu'il ne faut pas tenir compte d'un épisode d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie associé à une situation à la fois ponctuelle, exceptionnelle et explicable selon la liste des facteurs pouvant expliquer une variation des valeurs de glycémie.

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — PRINCIPES RELATIFS À L'INSULINE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les principes relatifs à l'insuline à retenir sont :

- ▶ 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 multiples<sup>1</sup> (insuline basale et prandiale) peut être introduite progressivement si un agoniste du récepteur du GLP-1 est déjà optimisé ou ne peut être ajouté.
- ▶ 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 et explicable.

<sup>1</sup> 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.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES — CONDUITE THÉRAPEUTIQUE

**! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.**

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, la conduite thérapeutique suivante **devrait être** adoptée lors des visites de suivi concernant l'ajustement des antidiabétiques, en fonction du tableau clinique et selon le jugement du clinicien.

Situations cliniques	Conduite thérapeutique à envisager selon le tableau clinique et le jugement du clinicien				
	Réévaluation de la pertinence du traitement		Substitution par un prescripteur	Augmentation de la dose	Ajout d'un antidiabétique en bithérapie ou trithérapie
	Diminution de la dose	Retrait d'un antidiabétique			
Taux d'HbA1c régulièrement inférieur à 6,5 % ou constamment plus bas que la cible individuelle si risque d'hypoglycémie	x	x	x		
Symptômes d'hypoglycémie	x	x	x		
Effets indésirables intolérables	x		x		
Diminution de l'observance et de la persistance à la médication antidiabétique prescrite			x		
Symptômes et signes d'hyperglycémie				x	x
Apparition de symptômes associés à une complication du diabète (p. ex. rétinopathie, neuropathie, pied diabétique)				x	x Considérer un médicament avec protection cardiovasculaire
Diagnostic récent d'IC ou de MCVAS			x Considérer un médicament avec protection cardio-vasculaire		x Considérer un médicament avec protection cardiovasculaire
Intervention récente pour une revascularisation d'artères coronaires, périphériques ou carotides					
Diagnostic récent ou prise de nouveaux médicaments pour la gestion de l'hypertension artérielle, de la dyslipidémie ou de l'hypercholestérolémie familiale					
Diagnostic récent d'une insuffisance hépatique	x		x		
Diagnostic récent ou progression d'une insuffisance rénale chronique avec un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ou un RAC supérieur à 2 mg/mmol	x		x Considérer un médicament avec protection rénale		x Considérer un médicament avec protection rénale
Gain de poids corporel de 5 % ou plus			x Considérer un médicament pour contrôle du poids		x Considérer un médicament pour contrôle du poids
Perte de poids rapide ou involontaire causée par une décompensation métabolique			x Considérer une insuline		x Considérer une insuline
Chirurgie bariatrique dans les 6 derniers mois	x	x	x		
Hospitalisations fréquentes, détérioration de l'état de santé, fragilité, perte d'autonomie, apparition de troubles neurocognitifs, espérance de vie réduite	x	x	x		

## 2.2.8 Informations sur la médication et modalités d'ajustement

Les teneurs disponibles, posologies initiales, doses maximales, moments d'administration et modalités d'ajustement à la hausse se rapportant aux différents antidiabétiques oraux ou insulines sont des informations importantes pour la prescription et l'ajustement des médicaments. 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 sont des aspects tout aussi importants du suivi de la médication. Par prudence, les cliniciens consultés étaient d'avis que les doses de départ et fréquences d'ajustement présentées dans le PMN doivent être adéquates, de façon générale, pour les personnes âgées ou fragiles. Dans le cas où un intervalle de doses ou de fréquences est présenté, ils ont précisé qu'il peut être souhaitable que le professionnel responsable de l'ajustement choisisse la plus petite dose et procède à l'ajustement à la fréquence la moins rapprochée chez les personnes âgées ou fragiles. Les cliniciens consultés ont également rappelé que lors de tout ajout ou de toute modification au profil pharmacologique, le potentiel d'interaction médicamenteuse doit être évalué.

Toutes les informations relatives aux médicaments antidiabétiques fournies dans les tableaux sont principalement basées sur les monographies (voir l'annexe F des [annexes complémentaires](#) de ce rapport). Les figures produites par les docteurs Jean-François Yale [Yale, 2019] et Pierre McCabe [McCabe, 2021] ainsi que par l'infirmier clinicien Steve Chalifoux [Chalifoux, 2021] concernant les agents antihyperglycémifiants et l'insuffisance rénale ont également été consultées à la suite de conseils des membres du comité consultatif.

Comme exprimé par les parties prenantes consultées, la conduite à tenir en cas d'intolérance et/ou d'hypoglycémie (selon le médicament) est un aspect important de l'ajustement des antidiabétiques, à l'exception des iDPP-4. Selon l'avis des cliniciens consultés, il convient dans ces cas de procéder à une 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.

### 2.2.8.1 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

À partir de l'information tirée des monographies et selon l'avis des cliniciens consultés les contre-indications retenues pour cette classe de médicaments sont en lien avec l'hypersensibilité à la metformine ou aux ingrédients de la préparation, l'acidose lactique, l'acidocétose diabétique aiguë, l'insuffisance hépatique grave, l'insuffisance respiratoire

sévère et les états associés à l'hypoxémie, les conditions de stress (infection grave, traumatisme ou chirurgie), ainsi que l'insuffisance rénale grave. La valeur de DFGe à partir de laquelle la metformine est contre-indiquée dans le PMN concorde avec celle fournie dans les outils utilisés dans les milieux au Québec [Chalifoux, 2021; McCabe, 2021; Yale, 2019].

## Précautions

La précaution selon l'information provenant de la monographie du produit concernant les examens radiologiques ou les interventions chirurgicales a été précisée, soit de cesser la médication 48 heures avant (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 les D<sup>rs</sup> Yale et McCabe. 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 DFGe pour procéder à l'ajustement varie selon les guides. Plusieurs GPC [Hambling *et al.*, 2019; Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGE, 2018; SIGN, 2017] recommandent une diminution de la dose de metformine lorsque le DFGe est entre 30 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, alors qu'un autre suggère la prudence ou l'ajustement entre 30 et 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [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 m<sup>2</sup> [Diabetes Canada CPGE, 2018], 500 à 1000 mg par jour entre 45 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et 500 mg par jour entre 30 et 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [Arditi *et al.*, 2018] ou encore une dose maximale de 2 g par jour si le DFGe est inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, avec des doses à réduire progressivement à mesure que la fonction rénale décline [SIGN, 2017]. Pour un DFGe entre 30 et 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Diabète Canada mentionne qu'un traitement avec la metformine peut être maintenu, mais ne devrait pas être amorcé [Diabetes Canada CPGE, 2018]. Un autre GPC recommande, quant à lui, d'évaluer les risques et bénéfices avec un DFGe inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 DFGe de 15-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ». La mention d'introduction non recommandée de la metformine avec un DFGe inférieur à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bien que précisée par Diabète Canada, n'a pas besoin d'être considérée puisque les travaux portent sur l'ajustement de la médication une fois prescrite. De plus, les cliniciens consultés ont souligné le fait qu'en pratique, la metformine est parfois débutée quand même à dose réduite (500 mg BID)

lorsque le DFGe est entre 30 et 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, selon le tableau du D<sup>r</sup> Yale [Yale, 2019]. Une mention que la dose maximale sous ce seuil de DFGe est de 1000 mg par jour a donc été ajoutée pour la metformine. 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. Les cliniciens consultés étaient d'avis que l'insuffisance cardiaque décompensée est plutôt une précaution.

### **Effets indésirables**

Bien que peu fréquent, l'acidose lactique fait partie des effets indésirables à mentionner, car il s'agit d'un effet jugé comme étant grave. Les facteurs associés au risque accru d'acidose lactique en présence de conditions associées à l'hypoxémie et au collapsus vasculaire 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]. Les cliniciens consultés ont confirmé que les iSGLT2 devraient être cessés lors de journées de maladie, corroborant l'information fournie par Diabète Canada. 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, et qu'il convient de préciser que l'interaction est plutôt à considérer en situation de détérioration aiguë de la fonction rénale.

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les contre-indications, les précautions, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses à retenir pour la classe des biguanides sont :

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES BIGUANIDES	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent de réaction allergique aux biguanides</li> <li>• Antécédent d'acidose lactique</li> <li>• Acidocétose diabétique aiguë</li> <li>• Insuffisance rénale grave : DFG<sub>e</sub> &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• Insuffisance hépatique grave</li> <li>• Insuffisance respiratoire sévère et états associés à l'hypoxémie</li> <li>• Conditions de stress : infection grave, traumatisme ou chirurgie</li> </ul>
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale : <ul style="list-style-type: none"> <li>– DFG<sub>e</sub> 15-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> : prudence, ajustement recommandé</li> </ul> </li> <li>• Déshydratation grave : peut aggraver l'insuffisance rénale</li> <li>• 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)</li> <li>• 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)</li> <li>• Insuffisance cardiaque décompensée</li> <li>• Grossesse ou allaitement</li> </ul>
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents ou graves	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles gastro-intestinaux (p. ex. nausées, diarrhées, crampes abdominales)</li> <li>• Déficit en vitamine B<sub>12</sub></li> <li>• Acidose lactique (rare)</li> </ul>
Interactions médicamenteuses les plus significatives	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Médicaments pouvant détériorer la fonction rénale en contexte aigu (p. 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 [iSGLT2])</li> </ul>

### Modalités d'ajustement

Les doses maximales des deux formulations sont tirées des monographies respectives. En présence d'une atteinte rénale, des doses maximales de 1000 mg DIE pour les personnes avec un DFG<sub>e</sub> de 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et de 500 mg DIE pour les personnes avec un DFG<sub>e</sub> de 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ont été spécifiées, selon les outils cliniques

utilisés dans les milieux au Québec [Chalifoux, 2021; McCabe, 2021; Yale, 2019]. Il importe toutefois de mentionner que les données d'ajustement de doses pour un DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> proviennent d'études de recherche de dose, de pharmacocinétique et d'innocuité [Lalau *et al.*, 2018].

Pour faire suite à des commentaires émis par les parties prenantes consultées, l'ajustement la metformine régulière peut être effectué assez rapidement (augmenter de 250-500 mg toutes les 1 à 2 semaines ou selon la tolérance), et il est plus simple de regrouper les modalités d'ajustement BID et TID. En cas d'intolérance digestive, il convient de procéder à un arrêt temporaire puis à une reprise à la dose de départ ou au palier inférieur toléré. Enfin, les cliniciens consultés ont rappelé que comme mentionné par Diabète Canada, la metformine à libération prolongée peut aussi être considérée pour les personnes présentant une intolérance digestive avec la forme régulière.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES — MODALITÉS D'USAGE DES BIGUANIDES

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie en ce qui concerne les modalités d'usage des biguanides et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

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
<b>Metformine</b>  Comprimés sécables de 500 et 850 mg	250 à 500 mg PO BID aux repas	2550 mg/jour  - DFGe <sup>1</sup> 30-44 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : max. 1000 mg DIE	↑ 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 <sup>2</sup>
<b>Metformine à action prolongée</b>  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 <sup>2</sup> : 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.

<sup>1</sup> Utilisation de 500 mg DIE pour des DFGe de 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dans un contexte particulier, selon des données tirées d'études pharmacocinétiques et non cliniques.

<sup>2</sup> La metformine à libération prolongée peut être considérée chez les personnes présentant une intolérance digestive avec la forme régulière.

### 2.2.8.2 Sécrétagogues-sulfonylurées

Les sulfonylurées disponibles au Canada au moment des travaux de 2021-2022 étaient le glyburide, le gliclazide (comprimés réguliers et à longue action) et le glimépiride [Santé Canada, 2021]. Le glimépiride était un médicament d'exception alors que les autres sulfonylurées étaient remboursées dans le cadre du RPAM.

#### Contre-indications

Selon l'information tirée des monographies et l'avis des cliniciens consultés, les contre-indications pour cette classe de médicaments sont en lien avec les antécédents de réaction allergique aux sulfonylurées, l'insuffisance hépatique grave, l'insuffisance rénale, l'acidocétose diabétique aiguë et les conditions de stress (infection grave, traumatisme ou chirurgie).

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 CPGE, 2018]. Les valeurs de fonction limites choisies pour le gliclazide et le glyburide correspondent aussi à celles déterminées dans les tableaux des D<sup>rs</sup> Yale et McCabe [McCabe, 2021; Yale, 2019], alors que pour le glimépiride, il pourrait être utilisé même avec un DFG<sub>e</sub> inférieur à 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> selon Chalifoux et Yale [Chalifoux, 2021; Yale, 2019]. Cependant, les cliniciens consultés ont fait valoir que la limite de 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 les tableaux des D<sup>rs</sup> Yale et McCabe [McCabe, 2021; Yale, 2019]. Pour le gliclazide, la monographie, Diabète Canada et le Programme cantonal Diabète suisse recommandent un autre agent pour un DFG<sub>e</sub> inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, alors que le tableau du D<sup>r</sup> Yale mentionne une utilisation courante de cette molécule jusqu'à 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et la prudence entre 15 et 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vu le risque d'hypoglycémies [Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGE, 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 m<sup>2</sup>.

Les monographies suggèrent une précaution concernant les facteurs augmentant le risque d'hypoglycémies (soit l'âge avancé, la malnutrition, l'insuffisance hépatique ou rénale). 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; Ardit *et al.*, 2018; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGE, 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]. En se basant sur leur pratique, les cliniciens consultés ont aussi proposé l'exercice intense ou prolongé et la prise d'alcool (surtout à jeun) comme facteurs de risque d'hypoglycémie.

Bien que listés à l'annexe II du PMN, 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 énoncés dans les monographies sont le gain de poids et les hypoglycémies fréquentes (particulièrement avec le glyburide).

### **Interactions médicamenteuses significatives**

Selon les monographies, des interactions sont à considérer avec les médicaments sympatholytiques (p. ex.  $\beta$ -bloquants, clonidine) puisque les symptômes d'hypoglycémie peuvent être diminués ou absents.

Par ailleurs, un risque d'hypoglycémies est mentionné si les sécrétagogues-sulfonylurées sont combinés à un agoniste du récepteur du GLP-1 ou à un iSGLT2. La majorité des cliniciens consultés 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 a fait l'objet de discussion au sein du groupe de cliniciens consultés. La plupart n'étaient pas d'accord de spécifier qu'une diminution de la dose du sécrétagogue est généralement requise sauf si l'HbA1c est supérieure à 8 %. En effet, 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. Il a été suggéré que la variabilité glycémique pourrait guider la décision de diminuer la dose du sécrétagogue. Par ailleurs, bien que certains cliniciens aient proposé de diminuer généralement la dose du sécrétagogue chez les patients présentant un risque d'hypoglycémie, d'autres 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 cliniciens consultés ont fait consensus sur ce dernier point et ont confirmé que cela s'appliquait également à la classe des sécrétagogues-méglitinides et de l'insuline puisqu'une interaction identique y est présente.

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les contre-indications, les précautions, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses à retenir pour la classe des sécrétagogues-sulfonylurées sont :

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES SÉCRÉTAGOGUES-SULFONYLURÉES	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent de réaction allergique aux sulfonylurées</li> <li>• Acidocétose diabétique aiguë</li> <li>• Insuffisance hépatique grave</li> <li>• Insuffisance rénale :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gliclazide, glimépiride : DFG<sub>e</sub> &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>- Glyburide : DFG<sub>e</sub> &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul> </li> <li>• Conditions de stress : infection grave, traumatisme ou chirurgie</li> </ul>
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent de réaction allergique aux sulfamides</li> <li>• Insuffisance rénale (risque ↑ hypoglycémies) :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gliclazide, glimépiride : DFG<sub>e</sub> 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>- Glyburide : DFG<sub>e</sub> 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, utiliser idéalement un autre agent (risque ↑ hypoglycémies)</li> </ul> </li> <li>• Personnes âgées, malnutrition, insuffisance hépatique ou rénale, exercice intense ou prolongé, prise d'alcool surtout à jeun (↑ le risque d'hypoglycémies)</li> <li>• Déficit en G6PD (risque ↑ anémie hémolytique)</li> <li>• Grossesse ou allaitement</li> </ul>
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gain de poids</li> <li>• Hypoglycémies fréquentes (particulièrement avec le glyburide)</li> </ul>
Interactions médicamenteuses les plus significatives	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sous l'influence de médicaments sympatholytiques (p. ex. β-bloquants, clonidine), les symptômes d'hypoglycémie peuvent être ↓ ou absents.</li> <li>• Usage concomitant d'autres agents antidiabétiques : risques d'hypoglycémies (une ↓ de la dose du sécrétagogue peut être requise)</li> </ul>

### Modalités d'ajustement

Pour le gliclazide régulier, les pharmaciens consultés ont proposé 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. En se basant sur les informations contenues dans les monographies (incluant les précautions à prendre chez les personnes âgées), les cliniciens consultés ont revu les doses initiales, les paliers d'ajustement et les intervalles d'ajustement du gliclazide à libération prolongée ainsi que du glimépiride. Pour le glyburide, les cliniciens consultés préféraient limiter la dose de départ à 5 mg par jour, ce qui est également proposé dans la monographie. Ils ont par ailleurs suggéré un ajustement du glyburide toutes les 1 à 2 semaines plutôt que

toutes les 2 à 3 semaines. L'ajustement de chaque dose de 1,25 mg à 2,5 mg a été jugé adéquat, 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. Enfin, les cliniciens consultés ont suggéré de simplifier la présentation des doses initiales et des ajustements pour le glyburide en utilisant le terme *par jour*, qui englobe plusieurs posologies et permet les doses DIE ou BID.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES — MODALITÉS D'USAGE DES SÉCRÉTAGOGUES-SULFONYLURÉES

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie en ce qui concerne les modalités d'usage des biguanides et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES SÉCRÉTAGOGUES-SULFONYLURÉES				
Médicament	Doses de départ et moment d'administration	Dose maximale	Modalités d'ajustement	Ajustement si intolérance ou hypoglycémie
<b>Gliclazide</b> Comprimés sécables de 80 mg	40 à 80 mg PO BID aux repas. Si la dose quotidienne est $\geq$ 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.
<b>Gliclazide (libération prolongée)</b> Comprimés de 30 mg (non sécables) et 60 mg (sécables)	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	
<b>Glimépiride</b> 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 les 1 à 2 semaines	
<b>Glyburide</b> 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.	

### 2.2.8.3 Sécrétagogues-méglitinides

Au Canada, cette classe de médicaments comprend seulement le répaglinide [Santé Canada, 2021]. Cette molécule était remboursée dans le cadre du RPAM au moment des travaux de 2021-2022.

## **Contre-indications**

Comme pour toutes les autres classes d'antidiabétiques sauf l'insuline, l'acidocétose diabétique aiguë fait partie des contre-indications. La prise de gemfibrozil ou de clopidogrel est également considérée comme une contre-indication 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 cliniciens consultés étaient 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 utilisant les plus faibles doses possibles et en assurant un suivi serré des glycémies.

## **Précautions**

Une précaution est présente dans la monographie concernant l'omission ou le report de la dose si le repas est sauté ou retardé. Les cliniciens consultés ont confirmé que cela correspond à leur pratique. Une deuxième précaution tirée de la monographie et la plupart des GPC [Hambling *et al.*, 2019; Ardit *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017] est en lien avec certains facteurs pouvant faire augmenter le risque d'hypoglycémies : 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 provenant de la monographie ont été retenus. Les cliniciens consultés ont par ailleurs mentionné que la constipation n'était pas un effet indésirable très pertinent pour cette classe de médicaments.

## **Interactions médicamenteuses significatives**

Parmi les interactions listées dans la monographie, l'interaction avec les inhibiteurs du cytochrome CYP3A4 et/ou du CYP2C8, tels que le clopidogrel, le gemfibrozil, la clarithromycine, le kétoconazole et le triméthoprime, peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique du répaglinide et donc accroître le risque d'hypoglycémie.

Comme il a été discuté à la section des interactions médicamenteuses significatives des sulfonylurées, l'interaction concernant le risque d'hypoglycémies si les sécrétagogues-méglinides sont combinés à d'autres agents antidiabétiques pourrait nécessiter une diminution de la dose du sécrétagogue.

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les contre-indications, les précautions, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses à retenir pour la classe des sécrétagogues-méglitinides sont :

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES SÉCRÉTAGOGUES-MÉGLITINIDES	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antécédent de réaction allergique aux méglitinides</li><li>• Acidocétose diabétique aiguë</li><li>• Insuffisance hépatique</li><li>• Prise de gemfibrozil ou clopidogrel<sup>1</sup></li><li>• Grossesse et allaitement</li></ul>
Précautions	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ne pas prendre le répaglinide si le repas est omis; retarder le répaglinide si le repas est retardé.</li><li>• Personnes âgées, malnutrition, insuffisance hépatique ou rénale, exercice intense ou prolongé, prise d'alcool surtout à jeun (↑ le risque d'hypoglycémies)</li></ul>
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hypoglycémies</li><li>• Gain de poids</li><li>• Céphalées</li></ul>
Interactions médicamenteuses les plus significatives	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inhibiteurs du CYP3A4 et/ou du CYP2C8 (p. ex. gemfibrozil, clopidogrel<sup>1</sup>, clarithromycine, kétoconazole, cyclosporine, triméthoprime) : ↑ de la concentration plasmatique du répaglinide (↑ le risque d'hypoglycémies)</li><li>• Usage concomitant d'autres agents antidiabétiques : risques d'hypoglycémies (une ↓ de la dose du sécrétagogue peut être requise)</li></ul>

<sup>1</sup> Le clopidogrel est contre-indiqué avec le répaglinide puisqu'il peut 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 possibles 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'ont suggéré les membres du 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 cliniciens consultés ont confirmé 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 CPGEC, 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. Par ailleurs, une certaine prudence est suggérée dans différentes sources d'information en cas d'insuffisance rénale grave puisque cela augmente le risque d'hypoglycémies [Chalifoux, 2021; Hambling *et al.*, 2019; Diabetes Canada CPGEC, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017], mais les membres

du comité consultatif ont confirmé que le répaglinide est couramment utilisé en dialyse dans la pratique.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES — MODALITÉS D'USAGE DES SÉCRÉTAGOGUES-MÉGLITINIDES

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie en ce qui concerne les modalités d'usage des sécrétagogues-méglitinides et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

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
<b>Répaglinide</b> 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)  DFGe < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : débiter à la plus petite dose	Si la moyenne des glycémies capillaires/repas est élevée (> 7 mmol/L ou > cible établie par le prescripteur), 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.

### 2.2.8.4 Agonistes du récepteur du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1)

Les médicaments de la classe des agonistes du récepteur du GLP-1 à action longue durée comprennent le dulaglutide, l'exénatide à libération prolongée, le liraglutide, le sémaglutide par voie sous-cutanée et, depuis 2020, le sémaglutide à prise orale. Les médicaments à action courte durée sont le lixisénatide et l'exénatide. Au moment des travaux 2021-2022, toutes ces molécules étaient des médicaments d'exception, sauf le lixisénatide, l'exénatide et le sémaglutide à prise orale qui n'étaient pas remboursés dans le cadre du RPAM.

#### Contre-indications

Selon les monographies, les contre-indications concernent un antécédent de réaction allergique aux agonistes du récepteur du GLP-1, l'acidocétose diabétique aiguë, la grossesse ou l'allaitement, un antécédent personnel ou familial de carcinome médullaire de la thyroïde, un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 et l'insuffisance rénale. Des valeurs de DFGe limites y sont précisées : inférieure à 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pour le liraglutide, le lixisénatide et le sémaglutide, et inférieure à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pour l'exénatide. Pour le liraglutide, l'exénatide et le sémaglutide, ces valeurs correspondent également à celles fournies dans les trois outils cliniques [Chalifoux, 2021; McCabe, 2021; Yale, 2019].

## Précautions

Les cliniciens consultés ont souligné l'importance d'ajuster à la hausse de façon prudente les agonistes du récepteur du 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 cliniciens consultés ont mentionné utiliser en pratique une limite de 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, comme le recommande aussi le tableau du D<sup>r</sup> Yale [Yale, 2019]. Des précautions pour l'insuffisance rénale en lien avec les données limitées pour la dulaglutide (pour un DFGe < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ainsi que pour le lixisénatide et le sémaglutide (si DFGe entre 15 et 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) sont mentionnées dans les outils utilisés dans les milieux [Chalifoux, 2021; McCabe, 2021; Yale, 2019].

Des informations se trouvent dans les monographies quant aux précautions. Ainsi, une précaution concerne les antécédents de pancréatite ou facteurs de risque de pancréatite (lithiase biliaire, alcoolisme, hypertriglycémie). En présence de symptômes de pancréatite, il est recommandé de cesser le traitement. Une précaution pour le sémaglutide est en lien avec l'augmentation du taux de complications de rétinopathies diabétiques chez les personnes avec antécédents de rétinopathies. Selon les cliniciens consultés, il est souhaitable de préciser l'importance d'assurer un suivi adéquat en ophtalmologie et d'augmenter progressivement les doses de sémaglutide chez les personnes avec antécédents de rétinopathie afin d'éviter une diminution trop rapide de l'HbA1c. Une autre précaution concerne les maladies cardiaques susceptibles d'être aggravées par une augmentation de la fréquence cardiaque ou un allongement de l'intervalle PR, telles que les tachyarythmies ou blocs auriculo-ventriculaires du 1er degré marqué ou du 2e ou 3e degré, 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 agonistes du récepteur du GLP-1 selon les études cardiovasculaires récentes avec ces agents.

Enfin, certaines monographies mentionnent une précaution concernant les maladies gastro-intestinales graves ou les maladies intestinales inflammatoires. Les cliniciens consultés étaient d'avis que la gastroparésie est la seule maladie gastro-intestinale pertinente méritant une mise en garde.

## Effets indésirables

Les GPC consultés reprennent certains des effets indésirables indiqués dans les monographies, notamment les nausées, vomissements et diarrhées [ADA, 2019; Hambling *et al.*, 2019; Arditi *et al.*, 2018; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGE, 2018; SIGN, 2017; VA/DoD EBPWG, 2017]. Les cliniciens consultés ont confirmé que les diarrhées sont rencontrées assez fréquemment en pratique. Outre ces symptômes gastro-intestinaux, des réactions au site d'injection sont rapportées pour tous les médicaments de cette classe qui sont administrés par voie sous-cutanée. Enfin, l'augmentation légère de la fréquence cardiaque mentionnée dans les monographies

ainsi que dans les GPC a été confirmée par les cliniciens consultés, qui ont tenu à préciser qu'il s'agit d'une augmentation de l'ordre de 2 à 4 battements par minute.

### **Interactions médicamenteuses significatives**

Parmi les interactions médicamenteuses indiquées dans les monographies se trouve le risque accru d'hypoglycémies si les agonistes du récepteur du GLP-1 sont combinés à l'insuline ou à un sécrétagogue. Comme pour le cas des sulfonyles, les cliniciens consultés 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 agonistes du récepteur du 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 (p. ex. antibiotiques) devraient être pris au moins une heure avant ou quatre heures après l'agoniste du récepteur du GLP-1. La monographie du sémaglutide par voie orale, quant à elle, insiste sur le fait que cette molécule doit être prise 30 minutes avant la prise des autres médicaments oraux. En outre, une augmentation des concentrations de thyroxine est possible si de la lévothyroxine et du sémaglutide oral sont pris simultanément. D'autres interactions jugées dignes de mention par les cliniciens consultés sont celles avec la warfarine (augmentation possible du RIN), 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 (p. ex. sympathomimétiques, anticholinergiques).

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les contre-indications, les précautions, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses à retenir pour la classe des agonistes du récepteur du GLP-1 sont :

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES AGONISTES DU RÉCEPTEUR DU GLP-1	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent de réaction allergique aux agonistes du récepteur du GLP-1</li> <li>• Acidocétose diabétique aiguë</li> <li>• Grossesse ou allaitement</li> <li>• Antécédent personnel ou familial de carcinome médullaire de la thyroïde</li> <li>• Syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2</li> <li>• Insuffisance rénale :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Exénatide : DFG<sub>e</sub> &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>- Liraglutide, lixisénatide, sémaglutide : DFG<sub>e</sub> &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ul>
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- DFG<sub>e</sub> &lt; 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> : ajustement prudent pour éviter les nausées/vomissements pouvant causer une déshydratation, et surveillance plus étroite de la fonction rénale en présence de symptômes gastro-intestinaux sévères ou aigus pouvant causer une déshydratation</li> <li>- Dulaglutide : DFG<sub>e</sub> &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> : prudence (données limitées)</li> <li>- Sémaglutide, lixisénatide : DFG<sub>e</sub> entre 15 et 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> : prudence (données limitées)</li> </ul> </li> <li>• Insuffisance hépatique</li> <li>• Antécédent ou facteurs de risque de pancréatite (lithiase biliaire, alcoolisme, hypertriglycéridémie) : cesser si symptômes de pancréatite</li> <li>• Sémaglutide<sup>1</sup> : ↑ du taux de complications de rétinopathies diabétiques chez les personnes avec antécédents de rétinopathie</li> <li>• Maladies cardiaques susceptibles d'être aggravées par une ↑ de la fréquence cardiaque ou un allongement de l'intervalle PR (p. ex. insuffisance cardiaque congestive, fibrillation auriculaire, tachyarythmie ou blocs auriculo-ventriculaires du 1<sup>er</sup> degré marqué ou du 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> degré)</li> <li>• Gastroparésie</li> </ul>
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhées) : ↓ des effets après quelques semaines)</li> <li>• ↑ de la fréquence cardiaque (2 à 4 battements/minute)</li> <li>• Réaction au site d'injection</li> </ul>
Interactions médicamenteuses les plus significatives	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulines ou sécrétagogues : risque d'hypoglycémies (une ↓ de la dose de l'insuline ou du sécrétagogue peut être requise)</li> <li>• GLP-1 action courte durée (exénatide courte action, lixisénatide) : prendre les médicaments oraux (p. ex. : antibiotiques) au moins 1 heure avant ou 4 heures après (car retard possible dans l'absorption)</li> <li>• GLP-1 oral : prendre 30 minutes avant le repas et 30 minutes avant la prise des autres médicaments oraux (les GLP-1 peuvent ralentir l'absorption des autres médicaments pris par voie orale)</li> <li>• Warfarine (si exénatide) : possible ↑ RIN</li> <li>• Médicaments pouvant allonger l'intervalle PR (entre autres : antiarythmiques, inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, bêtabloquants, glucosides digitaliques, inhibiteurs protéase du VIH, analogues de la somatostatine)</li> <li>• Médicaments qui ↑ la fréquence cardiaque (p. ex. sympathomimétiques, anticholinergiques)</li> <li>• Lévothyroxine (si sémaglutide oral pris simultanément) : possible ↑ des concentrations de thyroxine, surveillance plus étroite des paramètres thyroïdiens</li> </ul>

<sup>1</sup> Chez les personnes avec un antécédent de rétinopathie ou chez qui aucun dépistage n'a été fait, un suivi adéquat en ophtalmologie et une augmentation progressive des doses de sémaglutide sont recommandés afin d'éviter une diminution trop rapide de l'HbA<sub>1c</sub>.

## **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. En se basant sur leurs pratiques, les cliniciens consultés, ont jugé qu'un ajustement toutes les 1 à 2 semaines était plus adéquat qu'un ajustement toutes les 2 semaines comme il est spécifié dans la monographie. Par ailleurs, la façon de changer le moment d'administration pour les formulations données de façon hebdomadaire (dulaglutide, exénatide à libération prolongée, sémaglutide) provient des monographies. Il est à noter que les doses de départ suggérées par les fabricants pour certaines molécules de cette classe visent seulement à atténuer les symptômes gastro-intestinaux et ne sont pas suffisantes pour le contrôle glycémique. C'est le cas pour le liraglutide et le sémaglutide.

Peu d'information concernant les modalités d'administration et d'ajustement de la nouvelle formulation de sémaglutide par voie orale était présente dans les documents retenus. De plus, puisqu'au moment de la mise à jour de 2022 le ministre de la Santé et des Services sociaux avait décidé de surseoir à sa décision de rembourser ce médicament, l'expérience des parties prenantes avec cette molécule était pour le moins réduite. Selon la monographie, il est très important de prendre le sémaglutide oral à jeun, au moins 30 minutes avant le premier repas, la première boisson ou tout autre médicament oral de la journée, et avec au maximum 120 ml d'eau. Le non-respect de cette méthode complexe de prise entraîne une diminution importante de la quantité de sémaglutide absorbée. La dose de départ de 3 mg est suggérée afin d'atténuer les symptômes gastro-intestinaux, mais celle-ci doit être augmentée à 7 mg après 30 jours pour obtenir un effet sur le contrôle glycémique. Si la glycémie n'est pas encore maîtrisée après 30 jours à cette dose, des comprimés de 14 mg peuvent être utilisés, mais il n'est pas recommandé de prendre 2 comprimés par jour (p. ex. 2 comprimés de 7 mg afin d'obtenir 14 mg de sémaglutide) afin de respecter la quantité quotidienne prévue de salcaprozate de sodium. Dans la monographie américaine, des informations permettant de passer du sémaglutide injectable au sémaglutide oral et vice versa étaient fournies, et les cliniciens consultés jugeaient utile d'inclure ces éléments dans un outil clinique pour soutenir la pratique.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES — MODALITÉS D'USAGE DES AGONISTES DU RÉCEPTEUR DU GLP-1

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie en ce qui concerne les modalités d'usage des agonistes du récepteur du GLP-1 et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES AGONISTES DU RÉCEPTEUR DU GLP-1					
	Médicament	Dose de départ et moment d'administration	Dose maximale	Modalités d'ajustement	Ajustement si intolérance
Action longue durée	<b>Dulaglutide</b>  Stylos injecteurs unidoses préremplis de 0,75 mg/0,5 ml et 1,5 mg/0,5 ml	0,75 mg SC chaque semaine <sup>1</sup>	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.
	<b>Exénatide à libération prolongée</b>  Stylo injecteur unidoses prérempli de 2 mg à reconstituer avec diluant fourni	2 mg SC chaque semaine <sup>1</sup>	2 mg/semaine	--	
	<b>Liraglutide</b>  Stylo injecteur multidose prérempli de 6 mg/ml : doses de 0,6 mg, 1,2 mg ou 1,8 mg	0,6 mg <sup>2</sup> 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	
	<b>Sémaglutide injectable<sup>3</sup></b>  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 <sup>2</sup> SC chaque semaine <sup>4</sup>	1 mg/semaine	↑ la dose à 0,5 mg SC après 4 semaines. Si la glycémie n'est pas encore maîtrisée après 4 semaines de cet ajustement, la dose peut être ↑ à 1 mg.	
	<b>Sémaglutide à prise orale<sup>3</sup></b>  Comprimés de 3 mg <sup>4</sup> , 7 mg ou 14 mg	3 mg <sup>2</sup> PO chaque matin à jeun avec max. 120 ml d'eau et au moins 30 minutes avant de boire, de manger ou de prendre tout autre médicament oral <sup>5</sup>	14 mg/jour	↑ la dose à 7 mg PO après 30 jours. Si la glycémie n'est pas encore maîtrisée après 30 jours à cette dose, ↑ possible à 14 mg <sup>6</sup>	
Action courte durée	<b>Exénatide</b>  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	

<b>Lixisénatide</b>				
Stylos injecteurs multidoses préremplis	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	
Stylo de 0,05 mg/ml : doses de 10 mcg				
Stylo de 0,1 mg/ml : doses de 20 mcg				

- <sup>1</sup> Le moment d'administration peut être modifié : respecter un minimum de 72 heures entre deux doses.
- <sup>2</sup> Dose de départ pour atténuer les effets gastro-intestinaux, mais non suffisante pour le contrôle glycémique.
- <sup>3</sup> Selon la monographie américaine, la dose des personnes qui reçoivent 14 mg/jour PO de sémaglutide peut être changée pour 0,5 mg/sem SC le jour après leur dernière dose de sémaglutide oral. La dose des personnes qui reçoivent 0,5 mg/sem SC de sémaglutide peut être changée pour 7 ou 14 mg/jour PO dans les 7 jours suivant leur dernière injection de sémaglutide injectable. Il n'existe pas de dose de sémaglutide oral équivalente à 1 mg/sem de sémaglutide injectable.
- <sup>4</sup> Le moment d'administration peut être modifié : respecter un minimum de 48 heures entre deux doses.
- <sup>5</sup> Perte drastique d'efficacité (absorption orale) si la personne n'est pas en mesure de suivre cette méthode de prise complexe.
- <sup>6</sup> Ne pas prendre plus d'un comprimé par jour. Il n'est pas recommandé de prendre 2 comprimés par jour (p. ex. 2 comprimés de 7 mg pour obtenir 14 mg de sémaglutide) afin de respecter la quantité quotidienne prévue de salcaprozate de sodium.

### 2.2.8.5 Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2)

Depuis 2019, l'ertugliflozine a cessé d'être commercialisée au Canada [Santé Canada, 2021]. La canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine, au moment de la révision du PMN, étaient tous des médicaments d'exception dans le cadre du RPAM.

#### Contre-indications

Mentionnée dans les monographies, l'acidocétose diabétique aiguë est considérée comme une contre-indication. Quelques modifications ont été apportées en lien avec les contre-indications en insuffisance rénale : les limites de DFGe pour la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine ont été changées pour celles spécifiées dans les monographies respectives. La canagliflozine est contre-indiquée chez les personnes sous dialyse, et il n'est pas recommandé d'amorcer le traitement pour un DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> selon la monographie de 2020 et plusieurs GPC [ADA, 2021; Arditi *et al.*, 2021; Diabetes Canada CPGEC, 2020b; KDIGO Diabetes Work Group, 2020] puisqu'une utilisation sous cette valeur n'a pas permis de démontrer une protection cardiovasculaire ou rénale. 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 30 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Par ailleurs, il a été soulevé par d'autres parties prenantes consultées que des données récentes indiquent que la canagliflozine conserve son efficacité de 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 m<sup>2</sup>. Face à ces informations et selon leur expérience avec la canagliflozine, les cliniciens consultés ont convenu qu'il était prématuré à ce stade-ci d'apporter la modification proposée concernant l'utilisation de cette molécule jusqu'à l'hémodialyse. Ils ont plutôt proposé d'établir la contre-indication à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pour la canagliflozine, avec une dose maximale quotidienne de 100 mg si le DFGe est entre 30 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Cela correspond également à ce qui est suggéré dans les outils cliniques utilisés dans les milieux [McCabe, 2021; Yale, 2019]. Concernant la dapagliflozine, la monographie

suggère de ne pas d'amorcer le traitement pour un DFGe inférieur à 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, cette valeur étant reprise dans l'outil de Chalifoux. L'utilisation avec un DFGe à partir de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> est évoquée dans quelques GPC ainsi que l'outil de McCabe [Arditi *et al.*, 2021; Cosentino *et al.*, 2020; Diabetes Canada CPGE, 2020b; KDIGO Diabetes Work Group, 2020]. Quant à l'empagliflozine, elle est contre-indiquée selon la monographie pour un DFGe inférieur à 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bien qu'il ne soit pas recommandé d'amorcer le traitement si le DFGe est sous les 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Cette dernière recommandation est reprise par certains GPC ainsi que par les outils cliniques de Yale, Chalifoux et McCabe [Diabetes Canada CPGE, 2020b; KDIGO Diabetes Work Group, 2020].

Enfin, les cliniciens consultés ainsi que d'autres parties prenantes ont précisé que, pour la dapagliflozine, la canagliflozine et l'empagliflozine, les données probantes montrent que la protection cardiovasculaire et rénale est effective pour des DFGe inférieurs à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### **Précautions**

Parmi les risques mentionnés dans les monographies en cas de déplétion volémique, une précaution est recommandée lors d'épisodes de déshydratation pouvant altérer la fonction rénale. Le risque de déshydratation, d'hypotension, de déplétion volémique chez les personnes âgées est également mentionné dans les monographies et quelques GPC [Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGE, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017].

Une précaution est par ailleurs liée à l'insuffisance rénale. 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 m<sup>2</sup>. Selon les cliniciens consultés, il convient d'effectuer un suivi plus serré de la fonction rénale chez les personnes avec un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> qui prennent un iSGLT2.

Une autre précaution s'appliquant à cette classe de médicament concerne l'insuffisance hépatique grave et provient des monographies. Par ailleurs, la dapagliflozine a été associée avec un risque accru de cancer de la vessie. Un cancer actif de la vessie a donc été placé en contre-indication alors qu'un antécédent a plutôt été placé parmi les précautions.

Les monographies mentionnent un risque augmenté de fracture pour la canagliflozine, de même qu'une précaution concernant les personnes avec des facteurs de risque d'amputation d'un membre inférieur, comme un antécédent d'amputation, une maladie vasculaire périphérique, une neuropathie ou un pied diabétique. Quelques guides consultés rapportent aussi ces précautions pour la canagliflozine [ADA, 2019; Davies *et al.*, 2018; SIGN, 2017]. Les cliniciens consultés sont d'avis que les médicaments de cette classe devraient être cessés temporairement, ou non introduits, en présence d'ischémie critique d'un membre inférieur ou d'ulcère non réépithélialisé, jusqu'à résolution.

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; Arditi *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]. Les cliniciens consultés ont corroboré l'importance de cette complication et d'en connaître les facteurs de risque. Les informations provenant des GPC, bonifiées avec des exemples fournis par les cliniciens consultés, permettent de dresser une liste, bien que non exhaustive, de ces facteurs qui favorisent un risque d'acidocétose diabétique lorsqu'ils sont associés à la prise d'un iSGLT2 :

- un régime très faible en glucides [Diabetes Canada CPGEC, 2018; Santé Canada, 2016], par exemple un régime cétogène;
- un déficit en insuline [Diabetes Canada CPGEC, 2018; Santé Canada, 2016], comme un diabète de type LADA avec présence d'anticorps anti-GAD;
- 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], comme le ramadan;
- la prise d'alcool [Diabetes Canada CPGEC, 2018; Santé Canada, 2016];
- la déshydratation [Santé Canada, 2016];
- une maladie aiguë grave [ADA, 2019; Santé Canada, 2016].

Les iSGLT2 devraient être cessés d'avance (lorsque cela est possible) dans le cas d'une chirurgie, d'une infection, d'une déshydratation, de vomissements ou de diarrhées. Ils peuvent être repris lorsque l'état de la personne le permet. 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. Selon les cliniciens consultés, cette précaution correspond à leur pratique.

### **Effets indésirables**

Parmi les principaux effets indésirables provenant des monographies, se trouvent entre autres l'hypotension, la mycose génitale, la pollakiurie, la polyurie, l'infection urinaire, et la constipation. Selon les cliniciens consultés, ce dernier effet indésirable n'est pas représentatif de cette classe de médicaments. D'ailleurs, bien que mentionnée dans les monographies, la constipation n'est reprise dans aucun des GPC. Comme il a été suggéré par des parties prenantes consultées, l'acidocétose diabétique est considérée comme un effet indésirable et il semblerait que cet effet soit vu assez fréquemment en pratique.

### **Interactions médicamenteuses significatives**

Quant aux interactions médicamenteuses, les cliniciens consultés ont confirmé celles mentionnées dans les monographies ainsi que les actions à prendre s'y rapportant. Par exemple, comme le risque d'hypotension lié aux iSGLT2 peut être augmenté par la prise d'un antihypertenseur, une diminution de la dose de celui-ci peut être nécessaire. Les cliniciens consultés ont aussi jugé prudent de suggérer pour toutes les personnes aussi traitées avec l'insuline ou un sécrétagogue une possible diminution de dose de ces derniers, peu importe qu'elles soient considérées comme présentant un risque d'hypoglycémie ou non.

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les contre-indications, les précautions, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses à retenir pour la classe des iSGLT2 sont :

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES INHIBITEURS DU SGLT2	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent de réaction allergique aux iSGLT2</li> <li>• Acidocétose diabétique aiguë</li> <li>• Grossesse et allaitement</li> <li>• Dapagliflozine : cancer de la vessie actif</li> <li>• Insuffisance rénale :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dapagliflozine : ne pas introduire si DFGe &lt; 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>- Canagliflozine : si DFGe &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>- Empagliflozine : si DFGe &lt; 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul> </li> </ul>
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale<sup>1</sup> : surveiller la fonction rénale de façon plus fréquente si DFGe &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• Déshydratation : peut altérer la fonction rénale</li> <li>• Insuffisance hépatique grave</li> <li>• Risque d'acidocétose diabétique même si euglycémie</li> <li>• Facteurs de risque<sup>2</sup> : chirurgie bariatrique récente ou autre chirurgie, diminution des apports glucidiques (p. ex. régime cétogène), période de jeûne, alcool, exercice intense ou prolongé, déficit en insuline, déshydratation, infection</li> <li>• Chirurgie, infection, déshydratation, vomissements ou diarrhées : cesser (d'avance lorsque possible), puis reprendre lorsque l'état clinique de la personne le permet</li> <li>• Personnes âgées (risque de déshydratation, d'hypotension, de déplétion volémique)</li> <li>• Personnes avec ischémie critique d'un membre inférieur ou ulcère non réépithélialisé : ne pas introduire, ou cesser jusqu'à résolution</li> <li>• Dapagliflozine : antécédent de cancer de la vessie</li> <li>• Empagliflozine : non recommandé pour le contrôle glycémique si DFGe &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mais peut être poursuivi à 10 mg DIE pour les bénéfices cardiorénaux</li> </ul>
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents ou graves	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension</li> <li>• Mycose génitale</li> <li>• Pollakiurie</li> <li>• Polyurie</li> <li>• Infection urinaire</li> <li>• Acidocétose diabétique</li> </ul>
Interactions médicamenteuses les plus significatives	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Digoxine (canagliflozine) : ↑ de la concentration plasmatique de la digoxine</li> <li>• 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)</li> <li>• Antihypertenseurs : risque d'hypotension (une ↓ de la dose de l'antihypertenseur peut être envisagée, surveillance étroite de la pression artérielle)</li> <li>• Insuline ou sécrétagogues : risque d'hypoglycémies (une ↓ de la dose de l'insuline ou du sécrétagogue peut être requise)</li> </ul>

<sup>1</sup> Dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine : effet hypoglycémiant faible pour des DFGe inférieurs à 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, mais la protection cardiovasculaire et rénale est conservée.

<sup>2</sup> Liste non exhaustive.

## Modalités d'ajustement

Comme il a été discuté à la section sur les contre-indications, la monographie et deux des GPC recommandent d'utiliser la canagliflozine à un maximum de 100 mg par jour pour un DFGe entre 30 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [Arditi *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Dans un même ordre d'idées, l'augmentation de la dose à 300 mg après quatre semaines n'est recommandée que si DFGe supérieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. L'empagliflozine est contre-indiquée si le DFGe est inférieur à 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et il n'est pas recommandé de débiter un traitement si le DFGe est inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> puisque l'effet antihyperglycémiant n'est plus démontré. En revanche, une dose de 10 mg permet d'atteindre des bénéfices cardiovasculaires selon la monographie. Les cliniciens consultés ont proposé que les doses maximales soient indiquées avec les doses de départ puisque dans plusieurs études les iSGLT2 étaient administrés dès le départ à une dose maximale [Cannon *et al.*, 2018; Wiviott *et al.*, 2018; Neal *et al.*, 2017; Zinman *et al.*, 2015].

### RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS D'USAGE DES iSGLT2

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie en ce qui concerne les modalités d'usage des iSGLT2 et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES iSGLT2				
Médicament	Dose 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 - DFGe 30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : max. 100 mg/jour	↑ la dose à 300 mg après 4 semaines (si DFGe > 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	↓ la dose au palier d'ajustement inférieur ou tenter un arrêt temporaire durant 1 semaine ou jusqu'à la résolution des symptômes.
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	Reprendre à la dose de départ ou au palier inférieur toléré (si cessé).
Empagliflozine Comprimés de 10 et 25 mg	10 ou 25 mg PO DIE le matin	- DFGe < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : max. 10 mg/jour (pour bénéfices cardiorenaux seulement)	↑ la dose à 25 mg après 4 semaines	Reprendre un ajustement plus lent ou ↑ l'intervalle d'ajustement.

#### 2.2.8.6 Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4)

Les molécules de cette classe disponibles au Canada au moment des travaux 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'infarctus du myocarde. 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.*, 2020]. Les cliniciens consultés 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, rhinopharyngite et infection des voies respiratoires supérieures [Qaseem *et al.*, 2017]. Quelques guides font aussi mention des effets plus rares mentionnés dans les monographies tels que les pancréatites [ADA, 2019; Ardit *et al.*, 2018; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGE, 2018; SIGN, 2017; VA/DoD EBPWG, 2017] et le risque d'arthralgie [ADA, 2019; Hambling *et al.*, 2019; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGE, 2018; Qaseem *et al.*, 2017; VA/DoD EBPWG, 2017].

## **Interactions médicamenteuses significatives**

Les monographies spécifient une interaction avec l'insuline ou les sécrétagogues résultant en une augmentation du risque d'hypoglycémies. Les cliniciens consultés ont confirmé qu'une diminution de la dose de l'insuline ou du sécrétagogue peut être requise.

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 cliniciens consultés ont jugé qu'il ne s'agit pas d'une interaction redoutée en pratique.

La monographie de l'alogliptine signale un risque accru d'hypoglycémies lorsqu'elle est utilisée en association avec la metformine et la pioglitazone. Les cliniciens consultés étaient plutôt d'avis qu'il ne semble pas y avoir de crainte en pratique et que le risque d'hypoglycémie est aussi présent avec d'autres antidiabétiques.

En revanche, les cliniciens consultés ont souligné l'importance de l'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 cliniciens consultés ont mentionné que l'effet des doses augmentées de saxagliptine n'est pas bien connu et ont suggéré quelques exemples d'inhibiteurs du CYP 3A4 (p. ex. kétoconazole, clarithromycine, inhibiteurs de la protéase) pour détailler l'interaction.

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les contre-indications, les précautions, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses à retenir pour la classe des iDPP-4 sont :

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES INHIBITEURS DE LA DPP-4	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antécédent de réaction allergique aux inhibiteurs de la DPP-4</li><li>• Acidocétose diabétique aiguë</li><li>• Grossesse et allaitement</li></ul>
Précautions	<ul style="list-style-type: none"><li>• Insuffisance rénale :<ul style="list-style-type: none"><li>- Linagliptine : si DFG<sub>e</sub> &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li><li>- Saxagliptine : si DFG<sub>e</sub> &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li></ul></li><li>• Insuffisance hépatique modérée-grave</li><li>• Pancréatite</li><li>• Saxagliptine : personnes avec histoire d'insuffisance cardiaque congestive</li></ul>
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents ou graves	<ul style="list-style-type: none"><li>• Céphalées</li><li>• Rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures</li><li>• Pancréatites (rares)</li><li>• Arthralgies (rares; surtout saxagliptine)</li></ul>
Interactions médicamenteuses les plus significatives	<ul style="list-style-type: none"><li>• Insuline ou sécrétagogues : risque d'hypoglycémies (une ↓ de la dose de l'insuline ou du sécrétagogue peut être requise)</li><li>• Inhibiteurs du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, clarithromycine, inhibiteurs de la protéase) : augmentation possible de l'effet de la saxagliptine.</li></ul>

### Modalités d'ajustement

Les doses de départ et ajustées selon la fonction rénale sont décrites dans les monographies respectives des produits. Les cliniciens consultés ont précisé que, bien qu'aucun ajustement de dose ne soit nécessaire en insuffisance rénale, l'expérience est limitée avec cette molécule chez les personnes avec un DFG<sub>e</sub> inférieur à 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ils étaient aussi 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.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS D'USAGE DES iDPP-4

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie en ce qui concerne les modalités d'usage des iDPP-4 et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES INHIBITEURS DE LA DPP-4			
Médicament	Doses de départ	Dose maximale	Ajustement selon fonction rénale
<b>Alogliptine</b> Comprimés de 6,25, 12,5 et 25 mg	25 mg PO DIE	25 mg/jour	<ul style="list-style-type: none"><li>• DFGe entre 30 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> : 12,5 mg PO DIE</li><li>• DFGe &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> : 6,25 mg PO DIE</li></ul>
<b>Linagliptine</b> Comprimés de 5 mg	5 mg PO DIE	5 mg/jour	Aucun ajustement nécessaire <sup>1</sup>
<b>Saxagliptine</b> Comprimés de 2,5 et 5 mg	5 mg PO DIE	5 mg/jour	<ul style="list-style-type: none"><li>• DFGe &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> : 2,5 mg PO DIE</li></ul>
<b>Sitagliptine</b> Comprimés de 25, 50 et 100 mg	100 mg PO DIE	100 mg/jour	<ul style="list-style-type: none"><li>• DFGe entre 30 et 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> : 50 mg PO DIE</li><li>• DFGe &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> : 25 mg PO DIE</li></ul>

<sup>1</sup> Peu de données sont disponibles si DFGe < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, prudence.

### 2.2.8.7 Thiazolidinédiones (TZD)

Au moment des travaux, la pioglitazone et la rosiglitazone étaient tous deux des médicaments d'exception au RPAM.

#### Contre-indications

Pour la pioglitazone, la monographie et plusieurs GPC mentionnent une contre-indication d'utilisation en présence d'un cancer de la vessie (actif ou ancien) ou d'hématurie macroscopique non investiguée [Hambling *et al.*, 2019; Diabetes Canada CPGE, 2018; SIGN, 2017; VA/DoD EBPWG, 2017]. Les cliniciens consultés n'étaient pas d'accord avec le terme macroscopique puisque selon eux, un cancer de la vessie doit aussi être suspecté en présence d'hématurie microscopique persistante. Les monographies listent également comme contre-indications l'insuffisance hépatique grave et l'insuffisance cardiaque (classes 1 à 4 selon la classification de la NYHA), et ne recommandent pas le traitement en présence d'acidocétose diabétique.

## **Précautions**

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]. Les monographies et la plupart des GPC mentionnent également l'œdème périphérique parmi les précautions. Concernant l'insuffisance rénale, la monographie et le guide du Programme cantonal Diabète suisse considèrent qu'un DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> nécessite une certaine prudence. [Arditi *et al.*, 2018]. Diabète Canada place plutôt la limite à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et ne recommande pas d'ajustement de dose, mais parle d'un risque de rétention liquidienne [Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Les cliniciens consultés, se basant aussi sur leur expérience et les recommandations du Dr Yale, étaient d'avis d'appliquer la précaution due à une possible rétention liquidienne pour un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## **Effets indésirables**

Les monographies et la plupart des GPC retenus font mention de l'insuffisance cardiaque comme effet indésirable potentiel [Hambling *et al.*, 2019; Arditi *et al.*, 2018; Davies *et al.*, 2018; Diabetes Canada CPGEC, 2018; Qaseem *et al.*, 2017; VA/DoD EBPWG, 2017]. Les cliniciens consultés ont précisé qu'un gain de poids de l'ordre d'au moins 3 kg en 2 semaines, associé à la présence d'œdème des membres inférieurs, de dyspnée et de fatigue inhabituelle, constituait une situation exigeant une attention particulière, une investigation supplémentaire ou une réévaluation, ainsi qu'une cessation du médicament.

## **Interactions médicamenteuses significatives**

Des interactions en lien avec un risque de rétention liquidienne ou d'insuffisance cardiaque existent avec plusieurs médicaments pouvant aussi causer cet effet, incluant l'insuline. Une autre interaction se trouve aussi dans les monographies, soit celle avec les inhibiteurs du cytochrome CYP 2C8 (p. ex. : gemfibrozil) pouvant entraîner une augmentation de la concentration plasmatique des thiazolidinédiones.

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les contre-indications, les précautions, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses à retenir pour la classe des thiazolidinédiones sont :

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES THIAZOLIDINÉDIONES (TZD)	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent de réaction allergique aux thiazolidinédiones</li> <li>• Acidocétose diabétique aiguë</li> <li>• Grossesse ou allaitement</li> <li>• Pioglitazone : cancer de la vessie (actif ou ancien)</li> <li>• Pioglitazone : hématurie non investiguée</li> <li>• Insuffisance cardiaque (classes 1 à 4 selon classification de la NYHA) ou la dysfonction ventriculaire gauche<sup>1</sup></li> <li>• Insuffisance hépatique grave</li> </ul>
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance rénale : DFGe &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> : prudence (peut causer une rétention liquidienne)</li> <li>• Maladie coronarienne athérosclérotique (MCVAS)</li> <li>• Œdème périphérique</li> <li>• Personnes âgées : ↑ incidence d'œdème et insuffisance cardiaque congestive</li> <li>• Ostéoporose</li> <li>• Œdème maculaire</li> <li>• - Pérимénopause (peut rétablir l'ovulation : ↑ le risque de grossesse)</li> </ul>
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gain de poids<sup>1</sup></li> <li>• Insuffisance cardiaque<sup>1</sup></li> <li>• Œdème<sup>1</sup></li> <li>• Fractures osseuses (chevilles, poignets) : particulièrement chez la femme lors d'une utilisation à long terme</li> </ul>
Interactions médicamenteuses les plus significatives	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuline et autres médicaments pouvant augmenter la rétention liquidienne</li> <li>• Inhibiteurs du CYP 2C8 (p. ex. gemfibrozil) : ↑ de la concentration plasmatique des thiazolidinédiones</li> </ul>

<sup>1</sup> 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 posologie et l'ajustement de la rosiglitazone et de la pioglitazone proviennent des monographies. La fréquence d'ajustement de la pioglitazone recommandée dans la monographie est de 6 à 12 semaines. Selon les cliniciens consultés, il convient de procéder à l'ajustement aux 8 à 12 semaines.

Pour la rosiglitazone, il existe une obligation pour le prescripteur autorisé 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].

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES — MODALITÉS D'USAGE DES THIAZOLIDINÉDIONES

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie en ce qui concerne les modalités d'usage des thiazolidinédiones et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES THIAZOLIDINÉDIONES (TZD)				
Médicament	Doses de départ et moment d'administration	Dose maximale	Ajustement	Ajustement si intolérance
<b>Pioglitazone</b> 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 <sup>2</sup> 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.

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

### 2.2.8.8 Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

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

#### Contre-indications

Les contre-indications inscrites dans la monographie incluent la maladie intestinale inflammatoire, l'obstruction intestinale, l'ulcère colique et l'acidocétose diabétique aiguë. La cirrhose n'est pas mentionnée comme contre-indication dans la monographie, mais l'insuffisance ou maladie hépatique y fait l'objet d'une précaution, de même que dans un des GPC [VA/DoD EBPWG, 2017]. Selon les cliniciens consultés, la base de données Micromedex<sup>MC</sup> contre-indique l'acarbose en cas de cirrhose et il convient de considérer celle-ci comme une contre-indication.

#### Précautions

Certaines mises en garde sont mentionnées dans divers GPC et dans la monographie concernant les maladies intestinales chroniques, les troubles marqués de digestion ou de l'absorption ou les maladies pouvant être aggravées par une hausse de production de gaz dans l'intestin (p. ex. hernies importantes, syndrome du côlon irritable) [Hambling *et al.*, 2019; VA/DoD EBPWG, 2017]. Par ailleurs, la monographie rappelle que comme

l'hydrolyse du sucrose (p. ex. du jus ou du sucre blanc) est inhibée par l'acarbose, il importe de plutôt donner du dextrose en cas d'hypoglycémie (p. ex. du miel ou du lait).

### Effets indésirables

En plus des troubles gastro-intestinaux, l'augmentation des transaminases est décrite dans la monographie et certains GPC comme faisant partie des effets indésirables liés à l'acarbose [Arditi *et al.*, 2018; VA/DoD EBPWG, 2017].

### Interactions médicamenteuses significatives

Plusieurs interactions médicamenteuses sont présentes dans la monographie. Cependant, les cliniciens consultés ont jugé que la seule interaction pouvant avoir des répercussions cliniques est celle entre l'acarbose et la digoxine (l'acarbose pouvant diminuer l'absorption de la digoxine).

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les contre-indications, les précautions, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses à retenir pour la classe des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase sont :

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent de réaction allergique aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase</li> <li>• Acidocétose diabétique aiguë</li> <li>• Grossesse ou allaitement</li> <li>• Maladie intestinale inflammatoire</li> <li>• Obstruction intestinale</li> <li>• Cirrhose</li> <li>• Ulcère colique</li> <li>• Insuffisance rénale : DFG<sub>e</sub> &lt; 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 (p. ex. hernies importantes, syndrome du côlon irritable)</li> <li>• En cas d'hypoglycémie, ne pas donner de sucrose (p. ex. jus, sucre blanc), mais plutôt du miel ou du lait</li> </ul>
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles gastro-intestinaux (p. ex. diarrhées, flatulences, ballonnements)</li> <li>• ↑ des transaminases</li> </ul>
Interactions médicamenteuses les plus significatives	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Digoxine : acarbose peut ↓ l'absorption de la digoxine</li> </ul>

## Modalités d'ajustement

La dose initiale suggérée par la monographie est de 50 mg, mais selon les cliniciens consultés, il est raisonnable de débiter avec des doses entre 25 et 50 mg.

Selon la monographie, la dose devrait être augmentée selon les glycémies postprandiales et la tolérance. Les cliniciens consultés ont insisté sur le fait que l'augmentation doit se faire très lentement de 25 mg, un repas à la fois, jusqu'à la dose habituelle de 50 mg TID. Ils ont également précisé que ce médicament est en pratique très mal toléré.

Un intervalle d'ajustement de 4 à 8 semaines est suggéré dans la monographie, mais cliniciens consultés étaient d'accord pour suggérer un intervalle de 2 à 4 semaines.

### RECOMMANDATIONS CLINIQUES — MODALITÉS D'USAGE DES INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie en ce qui concerne les modalités d'usage des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

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
<b>Acarbose</b> 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.

### 2.2.8.9 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, dégludec). 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<sup>MC</sup>]). 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

crystalline 500 unités/ml (Entuzity<sup>MC</sup>) possède une action à la fois prandiale et basale. Au moment des travaux, les insulines aspart rapide, zinc cristalline 500 unités/ml et Mix 50 n'étaient pas remboursées dans le cadre du RPAM, alors que 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**

Les cliniciens consultés ont précisé qu'une allergie à la formulation d'insuline était possible, bien que rare, et qu'il fallait dans ce cas changer de sorte d'insuline.

### **Précautions**

Des ajustements fréquents de doses sont requis pendant la grossesse ou l'allaitement. D'autres précautions sont documentées dans les GPC retenus en lien avec les facteurs de risque d'hypoglycémies lors de la prise d'insuline. 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 cliniciens consultés ont jugé pertinent d'ajouter la malnutrition, l'exercice intense ou prolongé et la prise d'alcool, surtout à jeun.

### **Effets indésirables**

Les principaux effets indésirables rapportés dans les monographies sont les hypoglycémies fréquentes, le gain de poids significatif, les réactions au site d'injection.

### **Interactions médicamenteuses significatives**

Pour ce qui est des interactions médicamenteuses significatives décrites dans les monographies, l'une d'entre elles concerne l'influence des médicaments sympatholytiques (p. ex.  $\beta$ -bloquants, clonidine) qui peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.

De façon similaire à ce qui a été mentionné à la section des interactions médicamenteuses significatives des sulfonylurées, le risque d'hypoglycémies si l'insuline est combinée à d'autres agents antidiabétiques peut nécessiter une diminution de la dose d'insuline.

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS ET EFFETS INDÉSIRABLES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les contre-indications, les précautions, les effets indésirables et les interactions médicamenteuses à retenir pour les insulines sont :

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LES INSULINES	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antécédent de réaction allergique à la formulation d'insuline (rare; si présente, changer de sorte d'insuline)</li></ul>
Précautions	<ul style="list-style-type: none"><li>• Grossesse ou allaitement : Ajustements de doses fréquemment requis</li><li>• 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</li></ul>
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hypoglycémies fréquentes</li><li>• Gain de poids significatif</li><li>• Réaction au site d'injection</li></ul>
Interactions médicamenteuses les plus significatives	<ul style="list-style-type: none"><li>• Thiazolidinédiones : risque d'insuffisance cardiaque</li><li>• Sous l'influence de médicaments sympatholytiques (p. ex. <math>\beta</math>-bloquants, clonidine), les symptômes d'hypoglycémie peuvent être moindres ou absents</li><li>• Usage concomitant d'autres agents antidiabétiques : risque d'hypoglycémie (une ↓ de la dose d'insuline peut être requise)</li></ul>

### Modalités d'ajustement

Les cliniciens consultés ont jugé pertinent de rassembler des exemples de doses initiales des insulines à titre indicatif pour guider les prescripteurs qui seraient moins habitués de prescrire l'insuline.

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 cliniciens consultés étaient 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 CPGE, 2018], 4 unités ou 10 % de la dose basale [ADA, 2019; Arditi *et al.*, 2018]. Les cliniciens consultés 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]. Diabète Canada précise également qu'il n'y a pas de dose maximale pour l'insuline [Diabetes Canada CPGEC, 2018].

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES — MODALITÉS D'USAGE DES INSULINES

**! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.**

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie en ce qui concerne les modalités d'usage des insulines et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

DOSES INITIALES POUR LA CLASSE DES INSULINES <sup>1</sup>	
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 : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 % de l'insuline totale en basale</li> <li>• 20 % de l'insuline totale en bolus 3 fois par jour avec insuline prandiale</li> </ul>
Pas de dose maximale	

<sup>1</sup> Exemples de posologies initiales habituellement prescrites.

Le tableau des caractéristiques des différents types d'insuline inclut les plus récentes molécules : l'insuline dégludec (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].

Les horaires inscrits dans la colonne *Moment habituel d'administration* 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 cliniciens consultés 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 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 cliniciens consultés 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.

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 cliniciens consultés pour déterminer les glycémies sur lesquelles se baser pour ce type particulier d'insuline.

La colonne *Glycémie à considérer pour l'ajustement* contient les glycémies déterminées pour ajuster les différents types d'insuline selon l'expérience des cliniciens consultés.

Concernant la durée d'action de la glargine 300 U, 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, les cliniciens consultés ont 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 dégludec 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.

Les cliniciens consultés ont précisé qu'il ne faut jamais transférer les insulines concentrées (200, 300 et 500 U/ml) 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.

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES — MODALITÉS D'USAGE DES INSULINES

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie en ce qui concerne les modalités d'usage des insulines et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

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 <sup>1</sup>	Jusqu'à 6 heures	Non applicable	Supérieure à 30 heures	À la même heure chaque jour	Glycémie AC du déjeuner les jours suivants
			Dégludec <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup> .  Dose avant le dîner : Glycémie 2 heures PC du dîner ou glycémie AC du souper <sup>2</sup> .  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	Dose avant le déjeuner : Glycémie AC du dîner et glycémie AC du souper. Dose avant le souper : Glycémie HS et glycémie AC du déjeuner le lendemain.
	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 <sup>2</sup> et AC du souper. Dose avant le souper : Glycémie 2 heures PC du souper ou glycémie HS <sup>2</sup> 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 <sup>1</sup>	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.	

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Si glycémie non mesurée 2 heures PC.

Le tableau des modalités d'ajustement de l'insuline a été revu par les cliniciens consultés afin qu'il puisse, entre autres, également être utilisé pour ajuster l'insuline zinc cristalline 500 unités/ml. 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. Les cliniciens consultés ont également précisé qu'il convient de faire une moyenne des glycémies capillaires ou interstitielles des 3 à 7 derniers jours pour chaque moment de la journée, et 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).

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES — MODALITÉS D'USAGE DES INSULINES

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie en ce qui concerne les modalités d'usage des insulines et à la suite du processus délibératif avec les membres du comité consultatif :

MODALITÉS D'AJUSTEMENT DE L'INSULINE INTERVALLE D'AJUSTEMENT : AUX 3 À 7 JOURS			
Moment de la journée	Résultats de glycémies capillaires <sup>1</sup>	Ajustement <sup>2, 3, 4</sup>	Insulines responsables
<b>NUIT, DÉJEUNER</b>	< 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)	
<b>DÎNER</b>	< 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)	
<b>APRÈS-MIDI</b> (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)	
<b>SOUPER</b> (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)	
<b>COUCHER</b>	< 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)	

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

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

<sup>3</sup> Arrondir la dose (minimum 1 unité).

<sup>4</sup> 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).

### 2.2.8.10 Caractéristiques différentielles des antidiabétiques disponibles au Canada

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. Il y a plusieurs facteurs à considérer dans le choix de la médication antidiabétique comme les potentiels bénéfices cardiovasculaires ou rénaux, le coût relatif, la couverture par la RAMQ et le mode d'action. Pour outiller les professionnels de la santé, l'information la plus déterminante dans la prise de décision a été identifiée en collaboration avec les membres du comité consultatif, puis un tableau récapitulatif a été élaboré.

Il importe de rappeler que les informations en lien avec les bénéfices cardiovasculaires ou rénaux n'ont pas fait l'objet d'une revue systématique dans le cadre des présents travaux. En effet, les études primaires sur les différents bénéfices des médicaments n'étaient pas incluses dans la stratégie de repérage d'information scientifique utilisée pour ces travaux (voir l'annexe A des [annexes complémentaires](#) à ce rapport) puisque cela dépassait la portée des questions d'évaluation initiales dans le cadre de la prescription d'un nouvel antidiabétique.

Les informations contenues dans les GPC de Diabète Canada, de l'ADA et de l'ESC-EASD [Cosentino *et al.*, 2020; ADA, 2019; Diabetes Canada CPGE, 2018], les avis récents d'inscription de l'INESSS, les listes de médicaments en date du mois de février 2022, en plus des ressources en ligne produites par les docteurs Yale et McCabe ainsi que par l'infirmier clinicien Steve Chalifoux [Chalifoux, 2021; McCabe, 2021; Yale, 2019], ont servi à l'élaboration de ce tableau. En complément, les cliniciens consultés ont proposé certains ajouts ou changements en se basant sur leur savoir expérientiel ainsi que 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.*, 2020]. 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 DFGe stable et supérieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [Cosentino *et al.*, 2020; Diabetes Canada CPGEC, 2018]. 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 sulfonyles en insuffisance cardiaque, le GPC de l'ESC-EASD souligne des données contradictoires selon les études [Cosentino *et al.*, 2020]. Étant donné que le GPC de l'ADA mentionne, quant à lui, un effet neutre des sulfonyles 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 [ADA, 2019; Diabetes Canada CPGEC, 2018]. De plus, le guide de l'ESC-EASD ne fait pas de recommandations quant à de potentiels bénéfices cardiovasculaires pour la pioglitazone [Cosentino *et al.*, 2020]. L'effet cardiovasculaire a donc été qualifié de *neutre* au tableau récapitulatif puisque deux des trois GPC consultés allaient dans ce sens. Les risques en insuffisance cardiaque des thiazolidinédiones sont discutés dans la section des résultats pour cette classe de médicaments. L'effet associé aux thiazolidinédiones 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 [Cosentino *et al.*, 2020; ADA, 2019; Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Le GPC de l'ESC-EASD ajoute aussi le sémaglutide et le dulaglutide comme agonistes du récepteur du GLP-1 recommandés pour diminuer les événements cardiovasculaires chez les patients avec une maladie cardiovasculaire ou à haut risque cardiovasculaire [Cosentino *et al.*, 2020]. Concernant la progression de l'insuffisance rénale, Diabète Canada et l'ADA soulignent un bénéfice potentiel avec le liraglutide [ADA, 2019; Diabetes Canada CPGEC, 2018]. 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 [Cosentino *et al.*, 2020; ADA, 2019]. Les cliniciens consultés 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]. Ceci était pour marquer que l'effet des GLP-1 sur la progression de la néphropathie n'est pas aussi neutre que les molécules de la classe des iDPP-4,

mais comme les bienfaits ne se comparent pas à ceux des iSGLT2, la mention neutre a finalement été choisie.

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 [Cosentino *et al.*, 2020; ADA, 2019; Diabetes Canada CPGEC, 2018]. Les risques 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].

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — CARACTÉRISTIQUES DIFFÉRENTIELLES DES ANTIDIABÉTIQUES DISPONIBLES AU CANADA

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les effets des différents antidiabétiques sur les fonctions cardiovasculaire et rénale à retenir sont :

	Hypo-glycémie	Poids	Effet cardiovasculaire <sup>1,2</sup>		Insuffisance rénale		Particularités	Mode d'action	Voie	Coûts	Inscription à la Liste des médicaments de la RAMQ <sup>1</sup>
			MCVAS	IC	Effet sur la progression <sup>1,2</sup>	Ajustement selon DFGe <sup>1</sup>					
Biguanides	Non	↔	Neutre	Neutre	Neutre	< 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ⊗, 15 à 44 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ↓ doses.	Troubles gastro-intestinaux, ↓ B <sub>12</sub>	↑ sensibilité des cellules à l'insuline; ↓ production de glucose par le foie	PO	\$	Oui, sauf la forme longue action (non remboursée au RPAM)
Sécrétagogues (sulfonylurées et méglinides)	Oui	↑	Neutre	Neutre	Neutre	Gliclazide, glibépiride : < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ⊗; 15 à 29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ⚠ (hypo). Glyburide : < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ⊗; 30 à 59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ⚠ (hypo). Répaglinide : sécuritaire en IR.	Répaglinide : effet plus marqué sur la glycémie postprandiale	Stimule la production d'insuline par le pancréas	PO	SU \$ Répaglinide \$	Oui, mais glibépiride = <a href="#">médicament d'exception</a>
Agonistes du récepteur du GLP-1	Non	↓	Bénéfique : Liraglutide Sémaglutide Dulaglutide	Neutre	Neutre : Liraglutide Sémaglutide Dulaglutide	Dulaglutide : < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ⚠. Exénatide : < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ⊗; 30 à 49 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ⚠. Liraglutide, lixisénatide sémaglutide : < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ⊗; 15 à 49 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ⚠.	Troubles gastro-intestinaux	Mime l'effet des incrétines (hormones intestinales impliquées dans le contrôle de la glycémie)	SC Sémaglutide SC ou PO	\$\$\$\$	Médicaments d'exception, sauf exénatide, lixisénatide et sémaglutide oral (non remboursés au RPAM)
Inhibiteurs du SGLT2	Non	↓	Bénéfique : Canagliflozine Empagliflozine Dapagliflozine	Bénéfique : Canagliflozine Empagliflozine Dapagliflozine	Bénéfique : Canagliflozine Empagliflozine Dapagliflozine	Canagliflozine : < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ⊗; 30 à 59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ↓ doses. Dapagliflozine, < 25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ⊗; Empagliflozine < 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ⊗; < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ↓ doses.	Acidocétose diabétique, hypotension, infections urinaires, mycoses génitales	Favorise l'élimination du glucose dans l'urine	PO	\$\$\$	<a href="#">Médicaments d'exception</a>
Inhibiteurs de la DPP-4	Non	↔	Neutre	Potentiellement néfaste : Saxagliptine	Neutre	Alogliptine : < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ↓ doses. Linagliptine : < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ⚠. Sitagliptine, saxagliptine : < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ↓ doses.	-	↑ effet des incrétines (hormones intestinales impliquées dans le contrôle de la glycémie)	PO	\$\$\$	<a href="#">Médicaments d'exception</a>
Thiazolidinédiones	Non	↑	Neutre	Néfaste	Neutre	< 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ⚠.	Œdème, cancer de la vessie (pioglitazone), IC, fractures	↑ action de l'insuline	PO	\$\$	<a href="#">Médicaments d'exception</a>
Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	Non	↔	Neutre	Neutre	Neutre	< 25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : ⊗.	Troubles gastro-intestinaux	Ralentit la digestion des glucides dans l'intestin	PO	\$\$	Oui
Insuline humaine										\$-\$\$\$	Oui, sauf zinc cristalline 500 unités/ml (non remboursée au RPAM)
Insuline Analogues	Oui	↑	Neutre	Neutre	Neutre	↓ doses avec diminution DFGe	-	-	SC	\$\$\$	Oui, mais Mix 30 et Mix 25 = <a href="#">médicaments d'exception</a> Aspart rapide et Mix 50 = non remboursés au RPAM

<sup>1</sup> Peut ne pas être à jour avec les plus récentes publications.

<sup>2</sup> N'a pas fait l'objet d'une revue systématique.

↓ : diminution. ↑ : augmentation. ↔ : effet neutre. ⊗ : contre-indiqué ou non recommandé. ⚠ : prudence ou titration prudente.

Sigles et abréviations : DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; IC : insuffisance cardiaque; IR : insuffisance rénale; SC : sous-cutané; MCVAS : maladie cardiovasculaire athérosclérotique; PO : per os; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; RPAM : régime public d'assurance médicaments

## 2.2.9 Information à transmettre aux patients

### 2.2.9.1 Marche à suivre en cas d'oubli d'une dose

Afin de favoriser l'autogestion, il importe de fournir à la personne traitée des instructions à suivre en cas d'oubli d'une dose de médicament antidiabétique. Les monographies des médicaments et le savoir expérientiel des cliniciens consultés ont permis de préciser une marche à suivre en cas d'oubli de dose pour soutenir les cliniciens moins expérimentés. 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 cliniciens consultés ont jugé ces recommandations appropriées selon leur pratique.
- La monographie de la metformine à action régulière précise d'attendre l'heure habituelle de la dose subséquente suivant un oubli. Les cliniciens consultés 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 cliniciens consultés 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 cliniciens consultés 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 cliniciens consultés 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 cliniciens consultés 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 thiazolidinédiones ont été simplifiées et regroupées à la suggestion des cliniciens consultés. 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 cliniciens consultés 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 cliniciens consultés 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 cliniciens consultés 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 cliniciens consultés 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 cliniciens consultés 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 cliniciens consultés ont jugé approprié d'inclure des recommandations générales si une injection est omise. Dans ce cas, la marche à suivre suggérée par les cliniciens consultés 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.

### 2.2.9.2 Notions générales et précautions

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 CPGEC, 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 est présentée.

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 des cliniciens consultés qui ont réitéré le rôle crucial de l'enseignement fait auprès des usagers dans le succès de la thérapie antidiabétique. Ils ont d'autre part souligné l'importance de ne pas traiter le diabète de manière isolée, mais de plutôt faire le suivi simultané de toutes les maladies ayant un impact cardiovasculaire. Ainsi, la sensibilisation des usagers quant à l'importance de l'observance et de la persistance aux traitements ne réfère pas seulement aux médicaments antidiabétiques, mais également aux médicaments non antihyperglycémifiants cardiovasculaires tels que les statines, les IECA ou les ARA.

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.

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — INFORMATION À TRANSMETTRE\_NOTIONS GÉNÉRALES

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les informations à transmettre à la personne sont les suivantes :

### 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);
- Éducation sur l'auto-inspection des pieds et l'importance du soin des pieds;
- Indication, posologie et horaire d'administration des médicaments antidiabétiques prescrits;
- Effets indésirables (gestion, prévention);
- Importance de l'observance et de la persistance aux traitements (médicaments antidiabétiques et médicaments non antihyperglycémiant cardiovasculaires). Au besoin, sensibiliser la personne à l'importance d'adhérer continuellement à sa médication pour contrôler d'une part son diabète et d'autre part ses comorbidités pour diminuer son risque cardiovasculaire;
- Marche à suivre en cas d'oubli ou d'erreur de doses (voir l'annexe V);
- Valeurs glycémiques actuelles et cible thérapeutique visée;
- Vérification de la technique de mesure glycémique. Au besoin, fournir un soutien technique;
- 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).

## INFORMATION CLINIQUE RETENUE — INFORMATION À TRANSMETTRE\_PRÉCAUTIONS

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les informations à transmettre à la personne concernant les précautions à prendre sont les suivantes :

### PRÉCAUTIONS

- Symptômes d'hypoglycémie et d'hyperglycémie;
- Prévention et traitement des épisodes d'hypoglycémie (p. ex. lors d'un exercice ou d'un travail physique intense ou prolongé);
- Plan d'action pour les journées de maladie (médication à interrompre, hydratation et autosurveillance accrues);
- Raisons de contacter la clinique médicale, son médecin, ou de se rendre à l'urgence;
- Risques liés à d'autres médicaments, prescrits ou en vente libre, à des produits naturels ou à certains régimes (p. ex. le régime 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).

### 2.2.10 Actions à prendre pour assurer le suivi

La structuration du suivi devant être effectué à l'occasion de l'ajustement de la médication et la continuité efficace de celui-ci sont des notions faisant directement référence au modèle de gestion des maladies chroniques. Le contenu de cette section du PMN provient majoritairement de l'expérience des cliniciens consultés, 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).

## RECOMMANDATIONS CLINIQUES — SUIVI

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les actions qui **devraient être** posées lors du suivi sont :

- ▶ 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;

### 2.2.11 Situations exigeant une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire

De façon générale, cette section rassemble tous les éléments documentés lors de la démarche clinique et pour lesquelles il peut s'avérer approprié pour le professionnel de la santé qui assure le suivi de s'interroger sur l'optimisation, 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.

Une première catégorie de situations concerne l'état glycémique de la personne, incluant les signaux d'alerte s'y rattachant ainsi que la non-atteinte des cibles dans le délai jugé raisonnable selon les lignes directrices.

L'apparition d'une MCVAS constitue par ailleurs une indication pour la réévaluation de la thérapie médicamenteuse afin d'y inclure une molécule conférant une protection cardiorénale. L'apparition d'une maladie artérielle ou veineuse périphérique (MAP ou MVP) ou de symptômes et signes de la progression d'une MCVAS, MAP ou MVP avérée (p. ex. amputation d'orteils) nécessitera un suivi particulier et de l'éducation de la part de l'équipe traitante ainsi qu'une analyse des risques et bénéfices potentiellement associés à un traitement avec un iSGLT2, le cas échéant. En outre, les médicaments de cette classe devraient temporairement être cessés en présence d'ischémie critique d'un membre inférieur ou d'ulcère non réépithélialisé, et ce, jusqu'à la résolution de ceux-ci. L'apparition de symptômes et signes associés à une complication du diabète (p. ex. rétinopathie, neuropathie, pied diabétique) ou encore la prise ou la perte de poids corporel de 5 % ou plus, rapide ou involontaire, seront à évaluer en fonction de la condition physique globale de la personne et de sa médication antidiabétique.

L'apparition d'une atteinte rénale diabétique chronique, définie par un DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou un RAC supérieur à 2 mg/mole, dicte également une réévaluation de la thérapie médicamenteuse afin d'en maximiser les effets protecteurs de la fonction rénale. L'usage en cours de différents antidiabétiques peut aussi être affecté par un déclin de la fonction rénale avec un résultat de DFGe sous un seuil faisant l'objet de précautions ou de contre-indications pour les molécules en question. D'autres résultats

d'analyses de laboratoire obtenus dans le cadre du suivi de la médication antidiabétique pourraient nécessiter des précautions ou une investigation supplémentaire, comme une déficience en vitamine B<sub>12</sub> pour laquelle un dosage de l'acide méthylmalonique pourrait être demandé, selon les cliniciens consultés, ou encore une élévation de l'ALT à plus de 2,5 fois la limite supérieure normale (LSN). Ce seuil reflète les informations extraites des monographies.

Enfin, certaines situations se rapportent à l'état plus général de la personne, comme l'apparition d'une contre-indication à l'application du PMN ou à la médication en cours de traitement, une inobservance à la médication régulièrement notée, une intolérance à la médication, une visite à l'urgence, une hospitalisation ou une détérioration de l'état de santé. Une optimisation importante des habitudes de vie ou une chirurgie bariatrique qui serait accompagnée d'une perte de poids significative d'au moins 5 % ainsi que d'un taux d'HbA1c inférieur à 6,0 % ou sous la cible de la personne ou encore d'épisodes d'hypoglycémies significatives devraient mener à la réévaluation de la thérapie afin d'éviter le surtraitement.

D'ordre plus logistique et contextuel au système de santé québécois, une éventuelle estimation d'un besoin de bandelettes supplémentaires impliquant la transmission de la justification clinique pour le remboursement par la RAMQ est venue s'ajouter à la liste de situations qui requièrent une attention particulière.

#### **RECOMMANDATIONS CLINIQUES — SITUATIONS QUI EXIGENT UNE ATTENTION PARTICULIÈRE, UNE INVESTIGATION SUPPLÉMENTAIRE OU UNE RÉÉVALUATION**

*! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.*

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les situations suivantes **devraient requérir** une attention particulière, une investigation supplémentaire ou une réévaluation :

- ▶ Hyperglycémies marquées, avec ou sans symptômes ou signes d'acidocétose (voir l'annexe I);
- ▶ Hypoglycémies non expliquées récurrentes ou sans signaux d'alerte;
- ▶ Cibles glycémiqes non atteintes après 6 mois d'ajustement du traitement;
- ▶ Cibles glycémiqes non atteintes avec la dose maximale prescrite, inscrite au PMN, ou tolérée;
- ▶ Visite récente à l'urgence ou hospitalisation;
- ▶ Apparition d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique (MCVAS) (p. ex. événement ou diagnostic récent d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral ischémique, d'angine instable; intervention de revascularisation des artères coronaires, carotides ou périphériques), d'une maladie artérielle ou veineuse périphérique (MAP ou MVP), ou symptômes et signes de la progression d'une MCVAS, MAP ou MVP avérée (p. ex. amputation d'orteils);

- ▶ Apparition d'insuffisance rénale (DFGe inférieur à 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou RAC supérieur à 2 mg/mmol), déclin rapide ou inexpliqué de la fonction rénale, progression d'une insuffisance rénale chronique avérée avec un 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 m<sup>2</sup>);
- ▶ Élévation de l'ALT à plus de 2,5 fois la limite supérieure normale (LSN) (pour thiazolidinédiones et inhibiteurs de l'alpha-glucosidase) ou symptômes et signes d'une progression d'une insuffisance hépatique avérée ou d'une insuffisance hépatique grave;
- ▶ Déficience en vitamine B<sub>12</sub> (pour metformine);
- ▶ Apparition de symptômes ou signes associés à une complication du diabète (p. ex. rétinopathie, neuropathie, pied diabétique);
- ▶ Présence d'ischémie critique d'un membre inférieur ou ulcère non réépithélialisé (pour iSGLT2);
- ▶ Gain ou perte de poids corporel de 5 % ou plus, rapide ou involontaire, en fonction de la condition physique globale de la personne et de sa médication antidiabétique;
- ▶ Changement important des habitudes de vie ou chirurgie bariatrique avec une perte de poids significative d'au moins 5 % ET une HbA1c inférieure à 6,0 % ou sous la cible de la personne ou des épisodes d'hypoglycémies significatives;
- ▶ 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).

# DISCUSSION

## Principaux constats

Le traitement du diabète est complexe et repose sur la combinaison d'habitudes alimentaires équilibrées, d'activités physiques régulières et de thérapies médicamenteuses par voie orale ou injectables. Il doit également être adapté en permanence au profil médical de la personne et à l'évolution de sa condition diabétique. Une gestion et une prévention soutenues sont donc nécessaires pour minimiser les complications, notamment cardiovasculaires et rénales, d'où la stratégie actuelle des agences de santé d'analyser, pour chaque nouveau médicament, non seulement son impact sur la glycémie, mais aussi sa capacité à protéger les organes des effets de l'hyperglycémie. La publication des résultats d'études cliniques récentes sur les classes thérapeutiques des iSGLT2 et des agonistes du récepteur du GLP-1 a forcé la mise à jour des GPC phares dans le domaine, car des bienfaits cardiorénaux ont, d'une part, été démontrés indépendamment du taux basal d'HbA1c des participants et, d'autre part, été observés chez des personnes à haut risque cardiovasculaire mais n'ayant pas de MCVAS avérée.

À l'origine, les recommandations cliniques diffusées au sein du PMN portaient strictement sur l'ajustement des doses de médicaments antihyperglycémifiants déjà prescrits afin d'atteindre les cibles glycémiques fixées. Dans le but de bien prendre en compte les nouvelles pratiques prônées par les GPC et lignes directrices, la démarche clinique de l'ajustement de la médication antidiabétique devrait plutôt viser l'ajustement de la thérapie pharmacologique dans son ensemble, bien que le PMN ne soutienne pas l'initiation d'un médicament en soi. La mise à jour des recommandations cliniques amènera dorénavant le professionnel qui procède à l'ajustement à recenser, à l'aide d'un questionnaire et d'un examen physique, tous les changements survenus qui pourraient avoir un impact sur le choix du traitement antidiabétique, permettant ainsi de déterminer si une réévaluation de la thérapie par le prescripteur pourrait être bénéfique ou indiquée.

Si les recommandations des GPC abondent quant à l'utilisation de certains iSGLT2 ou agonistes du récepteur du GLP-1 en cas de MCVAS avérée ou même de haut risque cardiovasculaire, il n'en va pas ainsi des critères de remboursement de ces médicaments par le RPAM du Québec qui, eux, sont encore glucocentriques. Afin de ne pas créer inutilement de confusion chez les utilisateurs du PMN, des propos plus axés sur le contrôle glycémique (tout en soulignant les autres priorités thérapeutiques) ont été considérés pour cette mise à jour 2021-2022. De plus, l'appréciation de la condition de santé lors des visites de suivi ne couvre pas nécessairement l'évaluation des facteurs de risques cardiovasculaires par le biais d'un calculateur de risque cardiovasculaire en prévention primaire.

La démarche d'appréciation de la condition de santé et les suggestions de conduite à tenir tendent à contrer l'inertie clinique tant pour l'optimisation de la thérapie que pour sa désintensification. Les nouvelles recommandations prennent donc soin d'indiquer les

modalités d'ajustement à la baisse, en particulier dans des conditions d'insuffisance rénale chronique.

L'ajustement des doses des antidiabétiques prescrits se base essentiellement sur les valeurs de glycémie et le taux d'HbA1c en fonction des cibles fixées par le prescripteur. Plusieurs facteurs peuvent cependant influencer le contrôle glycémique et les valeurs mesurées. Une attention particulière doit être portée à la recherche et l'analyse de ces facteurs en cas de discordance entre les valeurs de glycémie et le taux d'HbA1c avant de procéder à un ajustement des doses.

Les autres paramètres à mesurer en laboratoire dans le cadre du suivi de la médication antidiabétique sont assez bien définis dans les GPC, mais la fréquence à laquelle devraient être faites ces analyses varie passablement selon la situation clinique de la personne, comme son degré de néphropathie diabétique ou sa médication prescrite.

### **Forces et limites**

Les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse qui comprend une recherche systématique de la littérature scientifique ou grise pour la mise à jour du PMN de 2019 et une recherche manuelle exhaustive pour la mise à jour partielle de 2022, une évaluation critique des documents pertinents par deux professionnels scientifiques ainsi qu'une consultation des parties prenantes impliquées dans le traitement et le suivi des personnes atteintes de diabète.

Le comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques et fournir de l'information contextuelle ou les perspectives cliniques nécessaires à la mise à jour du PMN était constitué d'experts qui représentaient la majorité des professionnels touchés par les recommandations : endocrinologue, interniste, médecin de famille, infirmières et pharmaciens (communautaires et d'établissement). Par ailleurs, la validation du rapport ainsi que du PMN par des lecteurs externes a permis de vérifier en amont de sa publication la clarté et l'utilité du protocole, et de cerner des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité relatifs aux recommandations transmises au sein de cet outil clinique. Les lieux de pratique des parties prenantes qui ont participé à ces travaux couvraient également différentes régions sociosanitaires, dont celles de la Capitale-Nationale, de la Montérégie, de Laval, de Lanaudière et de l'Estrie.

Bien que les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse, certaines limites méritent toutefois d'être mentionnées. D'abord, comme le diabète touche plus de 537 millions de personnes réparties partout dans le monde et occasionne, à cause de la nature de ses complications, des coûts dépassant 966 milliards de dollars américains [International Diabetes Federation, 2021], 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. Certaines informations et recommandations trouvées dans ces documents présentaient donc parfois un certain

degré d'hétérogénéité et étaient alors plus difficiles à synthétiser. Pour ajouter à la variabilité des recommandations recensées, quelques-uns des documents retenus abordaient une seule population particulière, comme le GPC de 2019 produit par le Primary Care Diabetes Europe qui concerne exclusivement le diabète chez les personnes âgées, celui de l'Organisation mondiale de la Santé qui est destiné aux milieux avec des ressources limitées et celui du KDIGO qui ne concerne que le traitement du diabète chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale chronique. Un 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 précédente des recommandations cliniques de 2019.

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. De plus, la littérature scientifique ou les normes portant sur les aspects économiques, organisationnels, éthiques, d'implantation et de déploiement n'ont pas été consultées.

D'autre part, considérant que les travaux visaient 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. Les travaux de 2022 n'ont par ailleurs pas été revus par le Comité délibératif permanent, qui regroupe des expertises scientifique, clinique, de gestion, éthique et citoyenne. De plus, aucun comité de suivi n'a été mis sur pied pour ce projet. Un tel comité aurait pu permettre d'intégrer les préoccupations et de recevoir l'appui des ordres professionnels et organismes concernés par les travaux.

Enfin, bien que l'approche qualitative de consultation des parties prenantes ajoute une dimension essentielle à la démarche d'évaluation, elle comprend inévitablement une part de biais et de risque associé, et demeure incomplète à plusieurs égards. De plus, en raison de l'absence de controverse scientifique entourant le sujet des travaux, la perspective des patients n'a pas été colligée. Leurs points de vue concernant les priorités de traitement, les coûts et les effets indésirables liés aux agents antidiabétiques auraient pu permettre de saisir leurs préférences quant à la thérapie médicamenteuse. Pour illustrer l'importance de cet aspect, le GPC publié par le BMJ et dont la méthodologie incluait la consultation d'un groupe de discussion de patients diabétiques ainsi qu'une revue de littérature sur la perspective des patients est arrivé à des forces de recommandations différentes de celles des autres GPC concernant l'utilisation des iSGLT2 ou des agonistes du récepteur du GLP-1 selon les niveaux de risque de maladie cardiovasculaire et d'insuffisance rénale chronique.

## **Retombées potentielles des travaux**

Le PMN visant l'ajustement de la médication antidiabétique fait partie des outils qui favorisent l'interdisciplinarité et permettent d'optimiser la prestation de soins et d'en assurer la qualité. Le médecin ou l'IPSPL peuvent ainsi se concentrer sur les activités qu'ils sont les seuls à pouvoir exercer. Plus spécifiquement, le PMN devrait contribuer à prévenir l'inertie clinique en facilitant la réévaluation constante de la thérapie afin qu'elle soit toujours la plus appropriée et bénéfique possible.

Conformément aux objectifs poursuivis par les travaux de mise à jour, les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité des versions précédentes devaient être cernés dans le but ultime d'abolir les entraves à l'utilisation du PMN. Ainsi, quelques enjeux d'applicabilité ont été repérés en début de projet grâce, entre autres, au recensement des questions que les utilisateurs du PMN ont fait parvenir à l'INESSS et à la contribution des membres du comité consultatif et des lecteurs externes. Parmi les enjeux rapportés, l'absence d'informations concernant les molécules nouvellement commercialisées, comme la formulation orale du sémaglutide, est toujours considérée comme problématique. Les changements de pratique qui pourraient découler de ces travaux dépendront cependant de la diffusion et de la compréhension de la portée réelle du PMN, ainsi que de l'adhésion et de l'appropriation des recommandations par les professionnels de la santé concernés. Des changements relatifs aux critères de remboursement au RPAM des iSGLT2 et des agonistes du récepteur du GLP-1 pour lesquels des bienfaits cardiovasculaires ou rénaux ont été démontrés auraient également une incidence sur les changements de pratique qui sont appuyés par le PMN mis à jour.

## MISE À JOUR

La pertinence de mettre à jour les recommandations sera évaluée dans quatre ans, soit en 2026, selon l'avancement des données scientifiques et l'évolution des pratiques cliniques, l'inscription ou le retrait de médicaments aux listes de la RAMQ et les besoins du réseau de la santé et des services sociaux au regard de travaux futurs relatifs au diabète de type 2. Le cas échéant, une revue exploratoire des positions et des recommandations issues de la littérature sera effectuée afin de vérifier si de nouvelles mises à jour sont disponibles. Une revue exploratoire de la littérature scientifique pourrait également être effectuée. Au besoin, les cliniciens ayant accompagné les travaux pourraient être consultés pour vérifier s'ils jugent pertinent d'effectuer une mise à jour des documents.

## CONCLUSION

La réalisation de cette mise à jour du PMN *Ajustement de la médication antidiabétique dans le 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 la perspective de différents cliniciens québécois 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, les travaux ont permis de déterminer la pertinence de maintenir, retirer ou modifier les informations existantes ou d'ajouter, lorsque nécessaire, de nouvelles informations dans le PMN. Sans se substituer au jugement clinique, les recommandations formulées et 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. Les changements de pratique qui pourraient découler de ces travaux dépendront cependant de la diffusion du PMN et de la décision des établissements, ou des groupes de médecine familiale, via leurs dossiers médicaux électroniques, d'intégrer ce document pour faciliter l'adhésion aux changements de pratique et l'appropriation des recommandations par les professionnels de la santé concernés.

## RÉFÉRENCES

- Alzahrani T, Pena I, Temesgen N, Glantz SA. Association between electronic cigarette use and myocardial infarction. *Am J Prev Med* 2018;55(4):455-61.
- American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes—2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S1-S232.
- American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1):S1-S193.
- Arditi C, Labud H, Roulet L, Zanchi A. Recommandations pour la pratique clinique – Antidiabétiques oraux et injectables pour le diabète de type 2. Lausanne, Suisse : Programme cantonal Diabète; 2021. Disponible à : [https://www.recodiab.ch/RPC\\_diabete.php](https://www.recodiab.ch/RPC_diabete.php).
- Arditi C, Burnand B, Zanchi A. Recommandations pour la pratique clinique – Antidiabétiques oraux et injectables pour le diabète de type 2. Lausanne, Suisse : Programme cantonal Diabète; 2018. Disponible à : [https://web.archive.org/web/20200720210436/https://www.recodiab.ch/RPC13\\_antidiabetiques.pdf](https://web.archive.org/web/20200720210436/https://www.recodiab.ch/RPC13_antidiabetiques.pdf).
- AstraZeneca Canada. Monographie avec renseignements destinés aux patients : Bydureon® (exénatide pour suspension injectable à libération prolongée). Mississauga, ON : AstraZeneca Canada Inc.; 2019. Disponible à : [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00054453.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00054453.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](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.
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia 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* 2020;43(2):487-93.
- 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.
- Chalifoux S. Agents antihyperglycémians et fonction rénale. Laval, Qc : 2021. Disponible à : <http://www.schalifouxdiabete.com/pdf/Tableau-fr-FRv2.pdf>.
- Collège des médecins du Québec (CMQ). Ordonnances individuelles visant à ajuster un médicament et protocoles médicaux nationaux de l'INESSS : un processus simplifié [site Web]. Montréal, Qc : CMQ; 2020. Disponible à : <http://www.cmq.org/nouvelle/fr/ordonnances-individuelles-visant-a-ajuster-un-medicament-et-protocoles-medicaux-nationaux-de-l-inesss-un-processus-simplifie.aspx>.

- 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. *Eur Heart J* 2020;41(2):255-323.
- 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) et Department of Defense (DoD) Evidence-Based Practice Work Group (EBPWG) (VA/DoD EBPWG). VA/DoD clinical practice guideline for the management of type 2 diabetes mellitus in primary care. Version 5.0. Washington, DC : VA/DoD; 2017. Disponible à : <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/diabetes/VADoDDMCPGFinal508.pdf>.
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee (Diabetes Canada CPGEC). Pharmacologic glyceic management of type 2 diabetes in adults: 2020 update – The user's guide. *Can J Diabetes* 2020a;44(7):592-6.
- Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee (Diabetes Canada CPGEC). Pharmacologic glyceic management of type 2 diabetes in adults: 2020 update. *Can J Diabetes* 2020b;44(7):575-91.
- 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.
- Équipe de professionnels de la santé de Diabète Québec. Vivre avec le diabète – Hypoglycémie et hyperglycémie [site Web]. Montréal, Qc : Diabète Québec; 2018. Disponible à : <https://www.diabete.qc.ca/fr/vivre-avec-le-diabete/soins-et-traitements/hypoglycemie-et-hyperglycemie>.
- Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. 2<sup>e</sup> 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). Autosurveillance glycémique chez les adultes non traités par l'insuline. Diabète de type 2. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/MaladiesChroniques/INESSS\\_Guide\\_usage\\_ASG.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/MaladiesChroniques/INESSS_Guide_usage_ASG.pdf).

- International Diabetes Federation. Diabetes facts & figures [site Web]. Bruxelles, Belgique : 2021. Disponible à : <https://idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>.
- KDIGO Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2020;98(4S):S1-S115.
- Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care* 2018;41(3):547-53.
- Lechasseur A et Morissette MC. The fog, the attractive and the addictive: Pulmonary effects of vaping with a focus on the contribution of each major vaping liquid constituent. *Eur Respir Rev* 2020;29(157):200268.
- Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, Guyatt GH, Palmer SC, Rodriguez-Gutierrez R, et al. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: A clinical practice guideline. *BMJ* 2021;373:n1091.
- Living Evidence for Diabetes Consortium. Australian evidence-based clinical guidelines for diabetes. Melbourne, Australie : 2020. Disponible à : <https://diabetessociety.com.au/20211104%20Guideline-Australian-Evidence-Based-Clinical-Guidelines-for-Diabetes.pdf>.
- McCabe P. Antidiabétiques – Tableau sur le traitement du diabète v7. Université de Sherbrooke; 2021. Disponible à : [https://www.usherbrooke.ca/baladocritique/fileadmin/sites/baladocritique/documents/Tableau\\_McCabe\\_V7\\_-\\_Avril\\_2021\\_-\\_QUEBEC\\_-\\_FR\\_-\\_FINAL.pdf](https://www.usherbrooke.ca/baladocritique/fileadmin/sites/baladocritique/documents/Tableau_McCabe_V7_-_Avril_2021_-_QUEBEC_-_FR_-_FINAL.pdf).
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
- Navas-Acien A, Martinez-Morata I, Hilpert M, Rule A, Shimbo D, Lolocono NJ. Early cardiovascular risk in E-cigarette users: The potential role of metals. *Curr Environ Health Rep* 2020;7(4):353-61.
- 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.
- Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) et Collège des médecins du Québec (CMQ). Loi 41. Guide d'exercice – Les activités réservées aux pharmaciens. Montréal, Qc : OPQ et CMQ; 2019. Disponible à : [https://www.opq.org/wp-content/uploads/2020/03/1954\\_38\\_fr-ca\\_0\\_guide\\_exercice\\_activites\\_reservees\\_pharmacien.pdf](https://www.opq.org/wp-content/uploads/2020/03/1954_38_fr-ca_0_guide_exercice_activites_reservees_pharmacien.pdf).
- 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>.
- Richards JR, Blohm E, Toles KA, Jarman AF, Ely DF, Elder JW. The association of cannabis use and cardiac dysrhythmias: A systematic review. Clin Toxicol (Phila) 2020;58(9):861-9.
- Richards JR, Bing ML, Moulin AK, Elder JW, Rominski RT, Summers PJ, Laurin EG. Cannabis use and acute coronary syndrome. Clin Toxicol (Phila) 2019;57(10):831-41.
- Royal Australian College of General Practitioners (RACGP). Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. East Melbourne, Australie : RACGP; 2020. Disponible à : <https://www.racgp.org.au/getattachment/41fee8dc-7f97-4f87-9d90-b7af337af778/Management-of-type-2-diabetes-A-handbook-for-general-practice.aspx>.
- Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2021. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>.
- 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://www.canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/58404a-fra.php>.
- 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>.
- Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris SB, Jansson SP, Mata Cases M, et al. A disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care: A position statement by Primary Care Diabetes Europe. Prim Care Diabetes 2021;15:31-51.
- 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/media/1090/sign154.pdf>.
- Statistique Canada. Diabète, selon le groupe d'âge (Tableau 13-10-0096-07) [site Web]. Ottawa, ON : 2020. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310009607>.
- 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>.

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.

Yale JF. Dr. Jean-François Yale – Endocrinologue. Diapos à télécharger [site Web].  
Montréal, Qc : Centre universitaire de santé McGill; 2019. Disponible à :  
<http://www.dryale.ca/fr-sante-slides.html>.

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<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563

[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

