



## Article spécial

# Prise en charge pharmacologique de la glycémie chez les adultes atteints de diabète de type 2 : mise à jour 2020 – Guide d'utilisation

Comité consultatif des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada

Peter A. Senior B.Med.Sci., MBBS, Ph. D., FRCP <sup>a</sup>; Robyn L. Houlden M.D., FRCPC <sup>b</sup>;  
James Kim MB BCh, PgDip <sup>c</sup>; Dylan Mackay Ph. D. <sup>d</sup>; Seema Nagpal Ph. D. <sup>e</sup>;  
Doreen Rabi M.D., M.Sc., FRCPC <sup>f</sup>; Diana Sherifali inf. aut., Ph. D., EAD <sup>g</sup>;  
Harpreet S. Bajaj M.D., M.P.H. <sup>h</sup>

<sup>a</sup>Division de l'endocrinologie et du métabolisme, Université de l'Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

<sup>b</sup>Division de l'endocrinologie et du métabolisme, Université Queen's, Kingston, Ontario, Canada

<sup>c</sup>Département de médecine familiale, Université de Calgary, Clinique Vineyard, Calgary, Alberta, Canada

<sup>d</sup>Département des sciences de la santé communautaire, Faculté des sciences de la santé Rady, Université du Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

<sup>e</sup>École interdisciplinaire des sciences de la santé, Université d'Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

<sup>f</sup>Division de l'endocrinologie et du métabolisme, Université de Calgary, Calgary, Alberta, Canada

<sup>g</sup>École des sciences infirmières, Université McMaster, Hamilton, Ontario, Canada

<sup>h</sup>LMC Diabète et endocrinologie, Brampton, Ontario, Canada

## Contexte et objectif

Diabète Canada élabore des lignes directrices de pratique clinique afin de fournir une synthèse des meilleures données probantes dans le but d'aider les praticiens. La médecine fondée sur des données probantes vise à intégrer les meilleures données probantes à l'expertise clinique et aux valeurs des personnes diabétiques. Il est difficile de trouver un équilibre entre l'objectif de fournir des lignes directrices fondées sur des données de grande qualité et la prise en compte des besoins des praticiens qui sont régulièrement confrontés à des scénarios cliniques pour lesquels il n'existe pas de données probantes robustes.

Pour cette mise à jour de 2020, les études récemment publiées ont été examinées afin de déterminer si elles fournissaient de nouvelles données probantes suffisantes pour nécessiter des recommandations nouvelles ou mises à jour. Nous avons cherché délibérément à limiter l'ajout de recommandations consensuelles (catégorie D). Toutefois, cela peut s'avérer insuffisant pour soutenir la prise de décision dans la pratique clinique quotidienne. Le présent document vise à tenter de combler cette lacune en four-

nissant certaines perspectives cliniques (sous la forme de questions-réponses) qui aideront les praticiens à appliquer les recommandations mises à jour avec plus de confiance.

Un défi majeur auquel tous les cliniciens sont confrontés consiste à déterminer comment appliquer des données probantes à des personnes qui ne ressemblent pas aux personnes participant aux essais cliniques. Les praticiens peuvent devoir recourir à l'extrapolation dans certains scénarios, et nous avons formulé certains commentaires à ce sujet. Les désaccords quant à l'approche à mettre en œuvre ont peut-être moins à voir avec les données probantes en elles-mêmes qu'avec les priorités et les valeurs des personnes qui interprètent ou qui appliquent ces données. Les décisions concernant un traitement individuel doivent toujours être fondées sur les principes de la prise de décision partagée. Nous espérons que le présent document permettra de réduire l'incertitude et de diminuer les conjectures inopportunes concernant la signification de certaines recommandations ou la justification de la détermination de leur catégorie. Des outils et des ressources complémentaires concernant la pratique clinique sont en cours d'élaboration

afin de soutenir les personnes diabétiques et d'aider les prescripteurs à appliquer les lignes directrices mises à jour.

## Questions

### Généralités

#### 1. Les lignes directrices de Diabète Canada sont-elles trop glucocentrique?

- a. La mise à jour concernant la prise en charge pharmacologique du diabète de type 2 ne constitue qu'une partie de nos lignes directrices de pratique clinique (LDPC) qui préconisent une approche holistique, axée sur le patient. La réduction des complications microvasculaires et cardiovasculaires (CV), l'amélioration de la qualité de vie, l'atténuation des symptômes d'hyperglycémie et la réduction du risque d'hypoglycémie sont autant d'objectifs importants pour les personnes diabétiques. Les LDPC contiennent des recommandations qui abordent la prévention du diabète, encouragent des habitudes de vie saines, prennent en compte la santé mentale et mettent en avant la réduction du risque CV (1).

#### 2. Une bonne maîtrise glycémique est-elle importante?

- a. Une maîtrise glycémique optimale, en particulier au cours des premières années suivant le diagnostic de diabète, est importante afin de réduire l'incidence et l'évolution de complications microvasculaires; à long terme (plus de 10 ans), elle est associée à une réduction des événements CV (2-4).
- b. Il peut être plus difficile d'atteindre et de maintenir une bonne maîtrise glycémique par rapport aux cibles en matière de tension artérielle et de lipides, mais il peut s'avérer important d'encourager une maîtrise glycémique optimale étant donné que des habitudes de vie saines ont un impact positif au-delà de la maîtrise glycémique. Il peut s'agir d'un facteur important pour l'efficacité des autres aspects de la prise en charge.

### Débuter le traitement

#### 3. La pharmacothérapie doit-elle toujours être débutée au moment du diagnostic?

- a. Il est acceptable d'attendre d'avoir procédé à un essai d'interventions pour l'adoption de comportements sains avant de débuter la pharmacothérapie. La metformine doit être débutée si le taux cible d'hémoglobine glyquée (HbA1C) n'est pas atteint dans les trois mois. Cette approche est cohérente avec l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), lors de laquelle les participants ont été randomisés pour débuter le traitement s'ils n'atteignaient pas les cibles

en matière de glycémie après trois mois d'intervention en matière d'alimentation (5).

- b. La rémission du diabète de type 2 est possible grâce à des comportements sains et il s'agit d'un objectif qui mérite d'être poursuivi.

#### 4. Pourquoi la metformine est-elle toujours recommandée en tant que traitement pharmacologique de première intention?

- a. La metformine est abordable, a peu d'effets secondaires, offre une maîtrise glycémique durable par rapport aux sulfonylurées, et elle est utilisée depuis des dizaines d'années.
- b. La metformine a été évaluée lors de l'étude UKPDS, qui constitue la seule étude sur l'issue clinique menée chez des personnes ayant un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué.
- c. La majorité des participants à des études sur l'issue clinique démontrant des bienfaits cardiorénaux pour certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques prenaient d'autres antihyperglycémiques, notamment la metformine, en tant que traitement de fond.

#### 5. Un antihyperglycémiant ayant des bienfaits cardiorénaux peut-il être débuté au moment du diagnostic de diabète de type 2 au lieu de la metformine?

- a. D'autres agents doivent être utilisés si la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée. Si le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est trop faible pour permettre une utilisation sécuritaire de la metformine :
  - i. Il est peu probable qu'un inhibiteur du cotransporteur rénal sodium-glucose de type 2 (SGLT-2) soit efficace pour réduire la glycémie.
  - ii. Les bienfaits cardiorénaux pour cette classe thérapeutique ne sont établis que lorsque le DFGe est  $> 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ .
- b. Pour les personnes ayant une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, une insuffisance cardiaque (IC) ou une néphropathie chronique préexistante, les médicaments ayant des bienfaits cardiorénaux peuvent être envisagés.

#### 6. Puis-je débuter un médicament ayant des bienfaits cardiorénaux au moment du diagnostic de diabète de type 2 si mon patient a des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique, d'IC ou de néphropathie chronique?

- a. Aucune étude sur les événements CV ou rénaux n'a été menée dans cette situation, mais cela semble être un choix raisonnable étant donné que le bienfait de l'effet observé dans les études sur les événements cardiovasculaires ne semble pas varier en fonction de la durée du diabète.

**7. Est-il toujours nécessaire d'ajouter un médicament supplémentaire?**

- a. La réponse à un traitement varie toujours d'une personne à l'autre. Cela semble particulièrement vrai pour certains agents (par exemple, agonistes des récepteurs du GLP-1 [glucagon-like peptide-1], thiazolidinédiones [TZD]). Si un médicament ne s'avère pas efficace (ou si son efficacité reste très limitée), il est raisonnable de passer à un autre agent.

**8. Est-il possible de prescrire des agents ayant des bienfaits cardiorénaux démontrés à des personnes ayant une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, une IC ou une néphropathie chronique même si le taux d'HbA1C correspond au taux cible?**

- a. La réduction des complications CV et rénales est un objectif important pour la prise en charge du diabète.
- b. Alors que les précédentes études sur les événements n'incluaient que des personnes atteintes de diabète de type 2 présentant un taux d'HbA1C supérieur au taux cible, certaines études récentes incluent des personnes ayant un taux d'HbA1C correspondant au taux cible ou inférieur à celui-ci.
  - i. Chez des personnes ayant une IC, il a été démontré qu'un inhibiteur du SGLT-2 réduit le risque d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque et de décès d'origine CV (6).
  - ii. Chez des personnes ayant une maladie cardiovasculaire athérosclérotique ou des facteurs de risque CV, il a été démontré qu'un agoniste des récepteurs du GLP-1 réduit le risque d'événement CV majeur (7).
- c. Les bienfaits cardiorénaux pour les personnes ayant une néphropathie chronique ne semblent pas dépendre d'améliorations significatives de la glycémie. Par exemple, dans l'étude CRE-DENCE, portant sur la canagliflozine et les événements rénaux chez les patients ayant un diabète de type 2 et une néphropathie, le taux d'HbA1C à la fin de l'étude était seulement de 0,11 % inférieur à celui des sujets témoins (8).
- d. La substitution (remplacement plutôt qu'ajout) d'un agent ayant des bienfaits cardiorénaux peut être appropriée si le taux d'HbA1C correspond au taux cible ou est proche de celui-ci.

**9. Les antihyperglycémiant n'ayant pas de bienfaits CV ou rénaux démontrés peuvent-ils présenter un intérêt?**

- a. L'efficacité de tous les antihyperglycémiant en matière de réduction de la glycémie et d'amélio-

ration du taux d'HbA1C est attestée par des données issues d'essais cliniques (catégorie A).

- b. Plusieurs antihyperglycémiant peuvent être nécessaires pour atteindre et maintenir une maîtrise glycémique optimale.
- c. Les coûts, la prise en charge, les contre-indications et d'autres facteurs doivent être pris en compte lors du choix de traitements pour une personne (voir question 11).
- d. La plupart des participants aux essais démontrant des bienfaits cardiorénaux pour certains médicaments ou certaines classes thérapeutiques prenaient d'autres antihyperglycémiant, notamment de la metformine, des sulfonylurées, des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) et de l'insuline.

**10. Quand l'instauration d'une insulinothérapie doit-elle être envisagée?**

- a. Hyperglycémie symptomatique et/ou décompensation métabolique (par exemple, perte de poids involontaire)
- b. Carence relative en insuline avec taux d'HbA1C et glycémie à jeun très élevés, même sans hyperglycémie symptomatique et/ou décompensation métabolique
- c. Diagnostic incertain (par exemple, diabète de type 1 ou diabète auto-immun latent chez l'adulte envisagés)
- d. En préparation de la conception ou au cours de la grossesse
- e. Lorsque les antihyperglycémiant non insuliques ne permettent pas de parvenir à la cible en matière de maîtrise glycémique

*Facteurs à prendre en compte pour le choix d'un antihyperglycémiant*

**11. Quels autres facteurs doivent être pris en compte lors du choix d'un antihyperglycémiant pour une personne atteinte d'un diabète de type 2?**

- a. Préférences/objectifs de la personne
- b. Coûts et prise en charge
- c. Fragilité et objectifs des soins, notamment espérance de vie
- d. Profil d'effets secondaires et médicaments non tolérés
- e. Polypharmacie
- f. Sévérité d'hyperglycémie (HbA1C, contributions relatives de l'hyperglycémie à jeun par rapport à l'hyperglycémie postprandiale)
- g. Symptômes de polyurie et polydipsie ou perte de poids pouvant indiquer un besoin en insuline
- h. Fonction rénale (l'efficacité en matière de glycémie des inhibiteurs du SGLT-2 est réduite avec un DFGe inférieur, des ajustements de dose peuvent être nécessaires pour la metformine ou les

- sulfonylurées)
- i. Habitudes alimentaires
- j. Besoin de surveillance de la glycémie
- k. Dextérité pour les traitements administrés par injection
- l. Prévion ou possibilité d'une grossesse
- m. Allaitement
- n. Contributions relatives de la carence en insuline par rapport à l'insulinorésistance (évaluation fondée sur des paramètres cliniques, notamment la durée du diabète, le degré d'hyperglycémie à jeun, le poids, l'indice de masse corporelle [IMC], le tour de taille et la dyslipidémie [taux de C-HDL bas, taux de triglycérides élevé])

#### *Prise en compte de l'état clinique*

#### **12. Que faire si mon patient a récemment eu une crise cardiaque, développé une IC ou reçu un diagnostic de néphropathie chronique?**

- a. Cette modification de son état clinique doit conduire à envisager un médicament ayant des bienfaits cardiorénaux, soit par ajout si le taux d'HbA1C ne correspond pas au taux cible, soit par substitution si le taux d'HbA1C correspond au taux cible.

#### **13. Quelles personnes ayant une néphropathie chronique doivent être traitées avec un inhibiteur du SGLT-2?**

- a. D'après les données probantes, les bienfaits les plus significatifs concernent les personnes présentant un DFGe de 30 à 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et une protéinurie élevée avec un rapport albuminurie/créatininurie (RAC) > 33,9 mg/mmol (8).

#### **14. Quelles personnes ayant une IC doivent être traitées avec un inhibiteur du SGLT-2?**

- a. D'après les données probantes, les bienfaits les plus significatifs concernent les personnes présentant une insuffisance cardiaque de classe II, III ou IV de la NYHA (New York Heart Association) et une fraction d'éjection < 40 % (6).

#### **15. Est-il nécessaire d'utiliser des médicaments ayant des bienfaits cardiorénaux démontrés chez tous les patients, y compris les personnes âgées?**

- a. Cela peut ne pas être approprié chez des personnes ayant une espérance de vie limitée ou chez lesquelles ces médicaments ne sont pas tolérés ou sont contre-indiqués. Le risque d'hypotension associé aux inhibiteurs du SGLT-2 doit être pris en compte et peut nécessiter un ajustement du traitement antihypertenseur.
- b. Cette mise à jour de nos recommandations en

matière de pharmacothérapie doit être consultée en association avec nos lignes directrices de pratique clinique pour la prise en charge du diabète chez les personnes âgées (9).

- c. Il existe d'autres facteurs à prendre compte lors des choix en matière de traitements (voir question 11).

#### *Application aux populations à faible risque*

#### **16. Peut-on supposer que les médicaments ayant des bienfaits cardiorénaux auront des bienfaits pour les personnes n'ayant pas d'antécédents de maladie CV/rénale ou de multiples facteurs de risque CV?**

- a. Certains médicaments, qui sont importants pour la prévention secondaire chez les personnes diabétiques, ne sont PAS efficaces pour la prévention primaire; il faut donc faire preuve de prudence quant à la possibilité d'extrapoler les bienfaits cardiorénaux.
  - i. Nous ne recommandons plus l'AAS pour la prévention primaire des MCV chez les personnes diabétiques (10).
  - ii. Des essais ont démontré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)/les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) ne réduisent pas la néphropathie chez les personnes atteintes de diabète de type 1 ne présentant pas de microalbuminurie ou d'hypertension (11).
- b. Les impressionnants **bienfaits cardiorénaux des inhibiteurs du SGLT-2** ont été démontrés *de la façon la plus évidente* chez les personnes *présentant des signes de maladie CV ou rénale* :
  - i. Réduction des événements CV majeurs chez les personnes ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique (8,12,13) – non démontré chez les personnes non atteintes de maladie cardiovasculaire athérosclérotique (14,15);
  - ii. Réduction des hospitalisations pour IC chez les personnes ayant une maladie cardiovasculaire athérosclérotique (12), une fraction d'éjection réduite (6) ou une néphropathie chronique (8);
  - iii. Réduction de la progression de l'atteinte rénale chez les personnes ayant une néphropathie chronique avec protéinurie (8) ou maladie cardiovasculaire athérosclérotique (12,13).
- c. Chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et ayant **des facteurs de risque CV uniquement, les inhibiteurs du SGLT-2** semblent présenter certains bienfaits :

- i. pour la réduction des hospitalisations pour IC (12,13);
  - ii. pour la réduction de la progression de la néphropathie (13,14);
  - iii. mais AUCUN pour la réduction des événements CV majeurs ou de la mortalité.
- d. Chez les personnes atteintes de diabète de type 2 et ayant des **facteurs de risque CV unique-ment, les agonistes des récepteurs du GLP-1** semblent présenter des bienfaits en matière de réduction des événements CV majeurs (7,16,17).
- e. Il n'existe aucune étude démontrant un bienfait cardiorénal des agonistes des récepteurs du GLP-1 ou des inhibiteurs du SGLT-2 lorsqu'ils sont administrés en première intention ou en monothérapie pour le traitement du diabète. En général, les études démontrant un bienfait cardiorénal ont été menées chez des personnes prenant déjà d'autres antihyperglycémifiants (notamment de l'insuline), le nouveau traitement étant ajouté aux traitements existants.

#### *Choisir des agents ayant des bienfaits cardiorénaux*

#### **17. Certains inhibiteurs du SGLT-2 ou agonistes des récepteurs du GLP-1 sont-ils plus efficaces que d'autres? Cela est-il reflété par la détermination du niveau des données probantes?**

- a. En l'absence d'essais à comparaison directe, il n'est pas possible de déterminer si différents agents au sein d'une classe thérapeutique sont plus ou moins efficaces.
- b. La détermination du niveau des données probantes indique le degré de confiance que l'on peut avoir en la validité des résultats d'un essai. Il n'indique pas qu'un médicament est « meilleur » qu'un autre.
- c. Certains agents, dont l'innocuité et l'efficacité en matière d'amélioration de la glycémie ont été démontrées, ne présentent pas de bienfaits cardiorénaux démontrés (voir Figure 2 dans la mise à jour 2020).

#### **18. Comment choisir entre les inhibiteurs du SGLT-2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1 pour une personne ayant une maladie cardiovasculaire athérosclérotique, une IC ou une néphropathie chronique?**

- a. Il est recommandé de choisir la classe thérapeutique présentant le niveau de données probantes le plus élevé en fonction de l'état clinique de la personne (voir Figure 2 dans la mise à jour 2020).
- b. Si le niveau des données probantes est similaire (par exemple, antécédents de maladie cardiovasculaire athérosclérotique), d'autres facteurs peuvent orienter le choix entre la classe des in-

hibiteurs du SGLT-2 et celle des agonistes des récepteurs du GLP-1 pour une personne donnée : les préférences de la personne; les coûts et la prise en charge; le profil d'effets secondaires; la prise en compte de la fonction rénale et de l'efficacité en matière de réduction du taux de glucose; le souhait de perdre du poids et la comorbidité.

- c. Si l'IC ou la néphropathie chronique prédomine, un inhibiteur du SGLT-2 ayant des bienfaits cardiorénaux démontrés est privilégié.

#### **19. Comment choisir entre les inhibiteurs du SGLT-2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1 pour une personne ayant $\geq 2$ facteurs de risque CV (mais ne présentant pas de maladie cardiovasculaire athérosclérotique, d'IC ou de néphropathie chronique)?**

- a. Il a été démontré que les agonistes des récepteurs du GLP-1 réduisent le risque d'événements CV majeurs (7,16,17).
- b. Il a été démontré que les inhibiteurs du SGLT-2 réduisent le risque d'hospitalisations pour IC et la progression de la néphropathie, mais pas le risque d'événements CV majeurs.
- c. Il peut être utile de prendre en compte le nombre de sujets à traiter signalé dans les essais (par exemple, le nombre de sujets à traiter pour réduire les événements CV majeurs était de 60 avec le traitement par dulaglutide sur une période de 5,4 ans dans l'étude REWIND (7); le nombre de sujets à traiter pour réduire les hospitalisations pour IC était de 142, et le nombre de sujets à traiter pour le paramètre composé de la néphropathie chronique était de 91 avec le traitement par dapagliflozine sur une période de 4 ans dans l'étude DECLARE [14]).

#### **20. Comment choisir un médicament au sein des classes des inhibiteurs du SGLT-2 ou des agonistes des récepteurs du GLP-1?**

- a. Il est recommandé de choisir un agent ayant un bienfait cardiorénal démontré (voir Figure 2B dans la mise à jour 2020; les taux d'événements sont indiqués dans le Tableau 2).
- b. Certains estiment que les effets bénéfiques sont communs à l'ensemble de la classe thérapeutique, tandis que d'autres jugent qu'ils sont propres à certains agents.
- c. Les effets largement cohérents dans les études sur les événements CV concernant les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT-2 renforcent notre confiance en la réalité des bienfaits pour ce qui est de réduire les événements majeurs (événements CV majeurs et/ou hospitalisations pour ICC et/ou progression de la néphropathie chronique).

d. Nous ne pouvons pas recommander avec certitude un agent plutôt qu'un autre au sein d'une classe thérapeutique sur la base de sous-analyses de sous-groupes ou de paramètres secondaires observés dans certains essais.

**21. J'attache une importance particulière à la prévention d'une crise cardiaque et d'un AVC pour mon patient. Dois-je choisir un médicament ou une classe thérapeutique spécifique?**

- a. Les traitements ne font que réduire le risque d'événements, et il n'est pas possible d'éviter tous les événements.
- b. Les inquiétudes de la personne doivent être prises en compte lors du choix de traitements.
- c. Le choix d'une classe thérapeutique ou d'un agent doit se fonder sur les caractéristiques cliniques du patient, ainsi que sur un dialogue permettant de connaître ses priorités, afin de parvenir ensemble à une décision judicieuse.

**22. Dois-je choisir des agents ayant des bienfaits cardiorénaux présentant le risque relatif le plus bas?**

- a. Il est important de prendre en compte les taux d'événements, et pas seulement le risque relatif. Une faible réduction du risque relatif concernant les événements CV majeurs peut avoir plus de conséquences qu'une réduction plus importante du risque relatif concernant un paramètre secondaire observée chez un petit nombre de participants à une étude. Les taux d'événements pour les événements majeurs sont indiqués dans le Tableau 2 de la mise à jour 2020.

**23. Pourquoi ne pas comparer le nombre de sujets à traiter?**

- a. S'il s'agit d'un concept important qui peut s'avérer utile, il ne constitue pas une donnée permettant de comparer des agents évalués dans différents essais. Les taux d'événements dépendent de la population de l'étude, des critères d'inclusion et d'exclusion, ainsi que de la durée du suivi. Néanmoins, les prescripteurs sont encouragés à prendre en compte les risques absolus lors du choix de traitements (voir Tableau 2 de la mise à jour 2020).

**24. Puis-je utiliser un agoniste des récepteurs du GLP-1 et un inhibiteur du SGLT-2 en association, afin d'obtenir des bienfaits supplémentaires?**

- a. Il est raisonnable d'utiliser ces deux classes thérapeutiques au besoin pour parvenir à une maîtrise glycémique optimale, et il n'y a pas de raison de ne pas les utiliser en association.
- b. On ignore si un bienfait CV et/ou rénal supplémentaire est à attendre de leur association.

- c. Comme pour toutes les décisions thérapeutiques, il convient de prendre en compte les caractéristiques cliniques de la personne, la comorbidité, l'innocuité et le profil d'effets secondaires de l'agent ou des agents, ainsi que les préférences et les valeurs de la personne (voir question 11).

*Augmentation des doses et utilisation de produits mixtes*

**25. Y a-t-il un avantage à augmenter la dose d'un inhibiteur du SGLT-2?**

- a. La courbe dose-réponse des inhibiteurs du SGLT-2 a un profil relativement plat, de sorte que l'augmentation de la dose n'a généralement qu'un effet mineur pour ce qui est de réduire davantage la glycémie.
- b. Les bienfaits cardiorénaux ne présentent pas de différence entre les doses plus ou moins élevées. Les doses faibles semblent être aussi efficaces que les doses élevées. La plupart des études sur les événements CV ont analysé les doses ensemble, tandis que seule la dose faible a été utilisée dans l'étude CREDENCE (essai portant sur la fonction rénale) (8).

**26. Y a-t-il un avantage à augmenter la dose d'un agoniste des récepteurs du GLP-1?**

- a. L'augmentation des doses des agonistes des récepteurs du GLP-1 jusqu'à la dose maximale approuvée est généralement associée à des réductions plus importantes de la glycémie et à une perte de poids plus importante.
- b. Des doses plus élevées peuvent provoquer des effets secondaires gastro-intestinaux, ce qui peut donner lieu à une interruption du traitement.

**27. Puis-je utiliser des comprimés mixtes à doses fixes?**

- a. Cela peut présenter certains avantages : aspect pratique, allègement du fardeau et simplicité avec différentes préparations (une fois par jour, associations); néanmoins, cela peut également présenter certains inconvénients tels que les coûts et/ou la prise en charge, la taille importante des comprimés, ainsi que le manque de souplesse (par exemple, pour suspendre la prise de metformine pour la gestion des jours de maladie).

**28. Puis-je utiliser des associations à doses fixes d'insuline et d'agonistes des récepteurs du GLP-1 plutôt que de l'insuline basale pour l'instauration de l'insulinothérapie ou son intensification?**

- a. L'utilisation d'une association à doses fixes d'insuline basale et d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 à la place de l'insuline basale seule peut présenter des avantages en matière de simplifica-

tion du schéma thérapeutique et de réduction de la prise de poids et des risques d'hypoglycémie par rapport à l'insuline basale seule (18,19).

- b. L'association à doses fixes peut également être envisagée lors de l'évolution du traitement chez les personnes recevant de l'insuline basale, comme une autre possibilité par rapport à l'ajout d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 séparément (20,21).
- c. Une augmentation plus lente de l'association à doses fixes peut avoir moins d'effets indésirables gastro-intestinaux qu'une injection distincte d'un agoniste des récepteurs du GLP-1, mais la dose maximale d'insuline est limitée à 50 ou 60 unités par injection (selon la préparation, voir Tableau 1 de la mise à jour 2020).
- d. Il est important de souligner que le lixisénaïde est un agent efficace pour la réduction de la glycémie, mais qu'il ne présente pas d'effets démontrés concernant la réduction des événements CV (22).

#### *Questions concernant l'innocuité*

### **29. Certains agonistes des récepteurs du GLP-1 provoquent-ils la rétinopathie?**

- a. Plus de complications liées à la rétinopathie diabétique ont été observées avec le sémaglutide dans l'étude SUSTAIN-6 (3,0 % contre 1,8 %, RR : 1,76; IC à 95 % : 1,11 – 2,78; p = 0,02) (17). Une analyse menée ultérieurement a suggéré que ce risque était plus important chez les personnes présentant une maîtrise médiocre, avec des améliorations importantes et rapides du taux d'HbA1C, en particulier en cas de rétinopathie préexistante (23). Une surveillance attentive de la rétinopathie est importante lorsque la maîtrise glycémique connaît une amélioration rapide, comme cela est recommandé actuellement dans le cadre de la grossesse.

### **30. L'utilisation des thiazolidinédiones (TZD) présente-t-elle des risques?**

- a. Il existe une incertitude concernant le risque d'infarctus du myocarde (IM) avec la rosiglitazone (bien que la non-infériorité pour les événements CV majeurs ait été observée dans l'étude RECORD) (24,25).
- b. La pioglitazone a été associée à certains bienfaits CV (24,26).
- c. Il existe des effets indésirables connus de prise de poids, de rétention d'eau, d'IC et de fractures osseuses.
- d. Les TZD sont non brevetées et peuvent constituer une option moins coûteuse (les coûts varient selon la province).

## **Remerciements**

Les auteurs tiennent à remercier Tracy Barnes pour son soutien administratif lors de toutes les étapes de la révision des LDPC et pour la préparation du manuscrit en vue de sa présentation, ainsi que Joanne Lewis pour les perspectives concernant les stratégies de diffusion futures.

## **Déclarations de conflits d'intérêts des auteurs**

Le Dr Senior déclare n'avoir pas reçu d'honoraires personnels de conférence, de consultation ou pour des essais cliniques pour des partenaires industriels depuis 2018, mais il est chercheur principal à l'échelon local pour des essais cliniques menés à l'Université de l'Alberta commandités par Novo Nordisk. Il bénéficie d'un soutien à la recherche de l'American Diabetes Association, de la Fondation de la recherche sur le diabète juvénile, des National Institutes of Health, ainsi que d'un appui salarial dans le cadre de l'Academic Medicine and Health Services Program (AMHSP) de l'Alberta. Le Dr Senior est également membre du conseil d'administration de Diabète Canada. Le Dr Kim déclare avoir reçu des honoraires de conférence/honoraires personnels de la part des sociétés Abbott, AstraZeneca, BD, Sanofi, Merck, Janssen, Novo Nordisk, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly et MDBriefCase et de l'organisation CPD Network, ainsi qu'un soutien à la recherche de la part de Novo Nordisk (en attente). Le Dr Bajaj déclare avoir reçu des honoraires personnels de la part des sociétés AstraZeneca, Eli Lilly, Janssen, Merck et Novo Nordisk, ainsi qu'un financement de recherche pour sa fonction de chercheur principal pour des essais cliniques des sociétés Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Ceapro, Eli Lilly, Gilead, Janssen, Kowa Pharmaceuticals Co. Ltd, Madrigal Pharmaceuticals, Merck, Novo Nordisk, Sanofi et Tricida. La Dre Rabi déclare avoir reçu un soutien à la recherche de la part des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), de la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada, d'Alberta Innovates, des services de santé de l'Alberta et du Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada. La Dre Sherifali déclare avoir reçu un soutien à la recherche de la part des IRSC, de Diabète Canada, du Population Health Research Institute et du réseau hospitalier Hamilton Health Sciences, ainsi que des honoraires pour avoir entrepris un programme de recherche (MERCK). La Dre Houlden déclare avoir reçu des honoraires de conférence de la part des sociétés AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly et Novo Nordisk, ainsi qu'un soutien à la recherche des sociétés AstraZeneca et Boehringer Ingelheim, et des honoraires de consultation de la part de Dexcom, Novo Nordisk et Sanofi. La Dre Nagpal est la vice-présidente, sciences et politiques, de Diabète Canada, et elle est professeure associée à l'Université d'Ottawa. Le Dr Mackay déclare avoir

reçu des honoraires de conférence de la part de PepsiCo et un soutien à la recherche des IRSC, de Mitacs, de la W. Garfield Weston Foundation, de Research Manitoba et de la Manitoba Medical Service Foundation.

## Références

1. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada. « Lignes directrices de pratique clinique 2018 de Diabète Canada pour la prévention et le traitement du diabète au Canada », *Can J Diabetes* 2018, vol. 42, suppl 1, p. 1–325.
2. UKPDS Study Group. « Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group », *Lancet*, 1998, vol. 352, p. 837–853.
3. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. « 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes », *N Engl J Med*, 2008, vol. 359, p. 1577–1589.
4. ACCORD Study Group. « Nine-year effects of 3.7 years of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes », *Diabetes Care*, 2016, vol. 39, p. 701–708.
5. UKPDS Study Group. « UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance », *Diabetologia*, 1991, vol. 34, p. 877–890.
6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et coll. « Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction », *N Engl J Med*, 2019, vol. 381, p. 1995–2008.
7. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et coll. « Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): A double-blind, randomised placebo-controlled trial », *Lancet*, 2019, vol. 394, p. 121–130.
8. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et coll. « Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy », *N Engl J Med*, 2019, vol. 380, p. 2295–2306.
9. Meneilly GS, Knip A, Miller DB, Sherifali D, Tessier D, Zahedi A. « Le diabète chez les personnes âgées ». *Can J Diabetes*, 2018, vol. 42, suppl. 1, p. S283–295.
10. Stone JA, Houlden RL, Lin P, Udell JA, Verma S. « Protection cardiovasculaire chez les personnes diabétiques », *Can J Diabetes*, 2018, vol. 42, suppl. 1), p. S162–169.
11. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et coll. « Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes », *N Engl J Med*, 2009, vol. 361, p. 40–51.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et coll. « Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes », *N Engl J Med*, 2015, vol. 373, p. 2117–2128.
13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et coll. « Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes », *N Engl J Med*, 2017, vol. 377, p. 644–657.
14. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et coll. « Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes », *N Engl J Med*, 2019, vol. 380, p. 347–357.
15. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et coll. « SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials », *Lancet*, 2019, vol. 393, p. 31–39.
16. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et coll. « Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes », *N Engl J Med*, 2016, vol. 375, p. 311–322.
17. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et coll. « Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes », *N Engl J Med*, 2016, vol. 375, p. 1834–1844.
18. Gough SCL, Bode B, Woo V, et coll. « Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: Results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes », *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, vol. 2, p. 885–893.
19. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et coll. « Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: The LixiLan-O randomized trial », *Diabetes Care*, 2016, vol. 39, p. 2026–2035.
20. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et coll. « Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: The LixiLan-L randomized trial », *Diabetes Care*, 2016, vol. 39, p. 1972–1980.
21. Lingvay I, Manghi FP, García-Hernández P, et coll. « Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: The DUAL V randomized clinical trial », *JAMA*, 2016, vol. 315, p. 898–907.
22. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et coll. « Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome », *N Engl J Med*, 2015, vol. 373, p. 2247–2257.
23. Vilsboll T, Bain SC, Leiter LA, et coll. « Semaglutide, reduction in glycated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy », *Diabetes Obes Metab*, 2018, vol. 20, p. 889–897.
24. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et coll. « Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): A randomised controlled trial », *Lancet*, 2005, vol. 366, p. 1279–1289.
25. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et coll. « Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): A multicentre, randomised, open-label trial », *Lancet*, 2009, vol. 373, p. 2125–2135.
26. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et coll. « Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack », *N Engl J Med*, 2016, vol. 374, p. 1321–1331.