



Listes des contenus disponibles sur ScienceDirect

Canadian Journal of Diabetes

page d'accueil de la revue :
www.canadianjournalofdiabetes.comDIABETES
CANADA

Article spécial

La guide de l'utilisateur pour la gestion pharmacologique du diabète de type 2 chez les adultes – Mise à jour 2024

Comité d'experts des lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada :

Sonia Butalia MD, FRCPC, MSc ^a; Harpreet S. Bajaj MD, MPH, FACE ^b;
 Rahul Jain MD, CCFP, MScCH ^c; Karen Leung MD, MSc, CCFP(COE) ^d;
 Kerry Mansell BSP, PharmD, MBA ^e; Sonja M. Reichert MD, MSc, CCFP, FCFP, ABOM Dip ^f;
 Peter Senior BMedSci, MBBS, PhD, FRCP(E), FRCP ^g; Baiju R. Shah MD, FRCPC, PhD ^h

^a Division d'endocrinologie et métabolisme, département de médecine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada^b LMC, Diabète et endocrinologie, Brampton, Ontario, Canada^c Département de médecine familiale et communautaire, Temerty Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada^d Département de médecine familiale, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada^e Faculté de pharmacie et nutrition, University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan, Canada^f Département de médecine familiale, Schulich School of Medicine & Dentistry, Western University, London, Ontario, Canada^g Alberta Diabetes Institute, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada^h Département de médecine, Temerty Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Contexte et objectif

Diabète Canada prépare des lignes directrices de pratique clinique afin de proposer une synthèse des meilleures données probantes pour aider les cliniciens dans leur pratique quotidienne. La médecine fondée sur des données probantes cherche à intégrer les meilleures données probantes à l'expertise clinique et aux valeurs des personnes atteintes de diabète. Il n'est pas évident de trouver un équilibre entre les objectifs de fournir des lignes directrices basées sur des données probantes de haute qualité et de répondre aux besoins des cliniciens qui sont souvent confrontés à des scénarios cliniques pour lesquels il n'y a pas de données solides.

Un défi majeur auquel tous les cliniciens sont confrontés est de savoir comment appliquer les données probantes à des personnes qui ne ressemblent pas aux participants des essais cliniques. Les praticiens peuvent être amenés à extrapoler dans certains scénarios, et nous proposons quelques commentaires à ce sujet. Les divergences d'approche peuvent porter moins sur les données elles-mêmes que sur les priorités et les valeurs des personnes qui les interprètent ou les appliquent. Les décisions individuelles en matière de traitement doivent toujours être fondées sur les principes de la prise de décision partagée.

Le présent document vise à combler cette lacune en proposant une perspective clinique (sous forme de questions-réponses) qui aidera les professionnels de la santé à appliquer les recommandations mises à jour avec une plus grande confiance et/ou de meilleurs fondements les étayant. Nous encourageons également l'utilisation des outils de formation de Diabète Canada disponibles en ligne sur son site Web (guidelines.diabetes.ca).

Amorce de la pharmacothérapie

1. La pharmacothérapie doit-elle toujours être amorcée au moment du diagnostic?

- Il est acceptable de reporter la pharmacothérapie et de ne l'amorcer qu'après avoir essayé de mettre en place des interventions pour favoriser des comportements sains. La prise de metformine doit être amorcée si l'objectif d'hémoglobine

glyquée (HbA1c) n'est pas atteint au bout de trois mois. Cette approche est conforme à l'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), dans laquelle les participants ont été randomisés pour commencer le traitement s'ils n'atteignaient pas les objectifs glycémiques après une tentative d'interventions sur le mode de vie [1].

- La rémission du diabète de type 2 peut être possible chez certaines personnes, avec des interventions pour favoriser des comportements sains ou une chirurgie bariatrique entraînant une perte de poids, et c'est un objectif qui vaut la peine d'être discuté avec les personnes chez qui ces interventions sont sûres et faisables [2e11].

2. Pourquoi la metformine est-elle toujours recommandée comme traitement pharmacologique de première intention?

- La metformine est peu coûteuse, a peu d'effets secondaires, permet un contrôle efficace et durable de la glycémie et bénéficie de décennies d'expérience clinique solide.
- La metformine a été évaluée dans le cadre de l'UKPDS et des bénéfices cardiovasculaires (CV) ont été démontrés chez les personnes vivant avec un surpoids et un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué.
- Presque tous les participants aux essais démontrant des bénéfices CV pour des médicaments/classes spécifiques prenaient de la metformine en tant que médicament préexistant.

3. Puis-je amorcer la prise d'un médicament ayant des bénéfices cardio-rénaux au moment du diagnostic du diabète de type 2 au lieu de la metformine?

- Les données issues des essais vont dans le sens de l'utilisation d'agents antihyperglycémiques (AHA) ayant des bénéfices cardio-rénaux en complément de la metformine. Presque toutes les personnes qui ont participé aux essais démontrant des bénéfices cardio-rénaux prenaient d'autres AHA au départ.

* Adresse pour la correspondance : Tracy Barnes, Directrice, Lignes directrices de pratique clinique (Diabète Canada).

Adresse électronique : tracy.barnes@diabetes.ca

1499-2671/© 2024 Association canadienne du diabète.

L'Association canadienne du diabète est le propriétaire enregistré du nom Diabète Canada.

<https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2024.08.003>

Par exemple, dans l'essai EMPA-REG, 98 % des personnes recevaient d'autres AHA au départ, et 74 % d'entre eux prenaient un traitement à la metformine avant l'ajout de l'empagliflozine [12].

- b. En outre, d'autres considérations justifient toujours l'utilisation de la metformine en tant que traitement de première intention, notamment sa capacité à abaisser l'HbA1c de manière puissante et durable, son profil d'effets secondaires bien connu et son faible coût.
- c. Les exceptions à l'utilisation de la metformine en première intention sont les cas où la metformine est contre-indiquée ou non tolérée.

4. Que se passe-t-il si la metformine n'est pas tolérée?

- a. La metformine peut entraîner des effets secondaires gastro-intestinaux (GI). Les stratégies visant à atténuer ces effets secondaires peuvent consister à prendre la metformine pendant un repas, à commencer par une dose plus faible (p. ex., 250 mg une fois par jour) et à l'augmenter progressivement jusqu'au niveau souhaité (p. ex., de 250 mg ou 500 mg chaque semaine) sans dépasser 1 500 mg par jour (divisés en 2 ou 3 doses par jour) et/ou à poursuivre la prise d'une dose tolérée avant son augmentation. En général, l'augmentation des doses au-delà de 2 g/jour présente moins de bénéfices cliniques et les effets secondaires gastro-intestinaux peuvent être plus prononcés.
- b. Il se peut que les personnes présentant des effets indésirables même à de faibles doses de metformine à libération immédiate tolèrent mieux les versions à libération prolongée prises avec le repas du soir. Les effets indésirables liés à la metformine peuvent également s'atténuer avec le temps : une durée d'essai adéquate peut donc également être envisagée.
- c. Si, malgré les recommandations précédentes, la metformine n'est pas tolérée, elle peut être remplacée par un agent correspondant aux préférences ou aux objectifs de la personne (voir question 9).

5. Puis-je amorcer la prise un médicament ayant un bénéfice cardio-rénal au moment du diagnostic du diabète de type 2 si le patient présente déjà un risque CV élevé, une insuffisance cardiaque (IC) ou une maladie rénale chronique (MRC)?

- a. Aucun essai portant sur les résultats CV ou rénaux n'a été réalisé spécifiquement dans ce contexte, mais cela semble être un choix raisonnable, en plus de la metformine, car le bénéfice de l'effet observé dans les essais sur les résultats CV n'a pas varié en fonction de l'ancienneté du diabète.

Ajustement ou augmentation de l'intensification

6. Dois-je toujours ajouter un médicament supplémentaire ou puis-je remplacer le dernier médicament parce qu'il était inefficace pour contrôler la glycémie (si tel était l'objectif)?

- a. Les réponses individuelles concernant les différents traitements varient. Cela semble particulièrement vrai pour certains agents (p. ex., les agonistes du récepteur du peptide-1 apparent au glucagon [GLP1-RA], les thiazolidinediones [TZD]).
- b. Si un médicament n'a pas eu l'efficacité souhaitée, il est raisonnable de le remplacer par un autre agent.

7. Peut-on prescrire aux personnes présentant un risque CV élevé, une IC ou une MRC des antihyperglycémiques dont les bénéfices cardio-rénaux ont été démontrés, même si l'HbA1c se situe dans l'objectif?

- a. Des bénéfices cardio-rénaux ont été observés chez des personnes non diabétiques et la glycémie ne doit pas être la seule raison d'envisager la prise d'un agent ayant des bénéfices cardio-rénaux.
 - i. Chez les personnes atteintes d'IC, il a été démontré qu'un inhibiteur du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) permettait de réduire le risque d'hospitalisation pour IC et de décès d'origine cardiovasculaire [13].
 - ii. Chez les personnes présentant un risque CV élevé, les GLP1-RA et les inhibiteurs du SGLT2 réduisent le risque d'événements CV indésirables majeurs [14].
- b. Les bénéfices cardio-rénaux pour les personnes atteintes de MRC ne semblent pas dépendre uniquement d'une amélioration substantielle de la glycémie. Par exemple, dans l'essai CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes

with Established Nephropathy Clinical Evaluation), l'HbA1c des personnes du groupe d'intervention à la fin de l'étude n'était inférieur que de 0,11 % à celui des personnes du groupe témoin [15].

8. Les AHA qui n'ont pas de bénéfices CV ou rénaux démontrés ont-ils un rôle à jouer?

- a. Oui, ils ont un rôle à jouer. Tous les AHA ont fait l'objet d'essais cliniques montrant leur efficacité dans la réduction des taux de glucose.
- b. Plusieurs AHA peuvent être nécessaires pour atteindre et maintenir un contrôle glycémique optimal.
- c. Les contre-indications, les coûts, la couverture et d'autres facteurs doivent être pris en compte lors de la sélection des traitements pour les personnes (voir la question 9).
- d. La plupart des participants aux essais démontrant les bénéfices cardio-rénaux des médicaments/classes spécifiques prenaient d'autres AHA, notamment de la metformine, des sulfamides hypoglycémisants, des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 (DPP4i) et/ou de l'insuline.

Facteurs à prendre en compte lors du choix des AHA

9. Quels sont les autres facteurs à prendre en compte lors du choix des AHA pour une personne atteinte de diabète de type 2?

- a. Les préférences/objectifs de la personne
- b. L'accès, le coût et la couverture
- c. La fragilité et les objectifs de soins, y compris l'espérance de vie
- d. Le profil des effets secondaires et l'intolérance aux médicaments
- e. Polypharmacie
- f. Degré d'hyperglycémie (HbA1c, contributions relatives de l'hyperglycémie à jeun par rapport à l'hyperglycémie postprandiale)
- g. Symptômes de polyurie et de polydipsie ou perte de poids pouvant indiquer un besoin d'insuline
- h. Fonction rénale (l'efficacité glycémique des inhibiteurs du SGLT2 est réduite en cas de débit de filtration glomérulaire faible; des ajustements de la dose peuvent être nécessaires pour certains médicaments, en particulier la metformine ou les sulfamides hypoglycémisants)
- i. Habitudes alimentaires
- j. Nécessité d'une surveillance de la glycémie
- k. Dextérité pour les traitements par injection
- l. Planification ou possibilité de grossesse
- m. Allaitement
- n. Contributions relatives de la déficience et de la résistance à l'insuline (évaluation basée sur des paramètres cliniques, y compris l'ancienneté du diabète, le degré d'hyperglycémie à jeun, le poids, l'indice de masse corporelle, le tour de taille et la dyslipidémie [faible taux de lipoprotéines de haute densité, taux élevé de triglycérides])

10. Quel est le rôle des sulfamides hypoglycémisants?

- a. Les sulfamides hypoglycémisants jouent un rôle dans la gestion de la glycémie. En tant que classe, les sulfamides hypoglycémisants ont des capacités puissantes d'abaissement de l'HbA1c, et ils sont également associés à la prise de poids et à l'hypoglycémie. Ils ont l'avantage d'être des médicaments peu coûteux et d'être utilisés depuis longtemps.
- b. Le glyburide est parfois utilisé comme option de traitement non homologuée chez certaines femmes enceintes (voir le chapitre Diabète et grossesse [16]).

11. Quel est le rôle du sémaglutide oral?

- a. Le sémaglutide oral joue un rôle dans la gestion de la glycémie et possède le même mécanisme d'action que la formulation sous-cutanée du sémaglutide.
- b. Des essais ont montré que le sémaglutide oral réduisait efficacement la glycémie et entraînait une perte de poids avec un faible risque d'hypoglycémie [17]. Il est soumis à des règles d'administration strictes, mais pourrait jouer un rôle pour les personnes qui sont réticentes à la prise d'un médicament injectable ou y sont intolérantes.
- c. La principale différence avec le sémaglutide sous-cutané est que le sémaglutide oral n'a pas encore d'effet bénéfique sur la réduction du risque CV et que les effets sur la perte de poids et la baisse de l'HbA1c sont plus faibles que ceux de la formulation sous-cutanée.

12. Quel est le rôle des TZD?

- a. Les TZD jouent un rôle dans la gestion de la glycémie. Ils abaissent l'HbA1c avec une hypoglycémie minimale.
- b. Les TZD ont des effets indésirables potentiels connus, à savoir un risque accru d'IC, de prise de poids, de rétention d'eau et de fractures osseuses. La pioglitazone n'est pas recommandée en cas d'antécédents de cancer de la vessie.
- c. La pioglitazone a été associée à des bénéfices CV potentiels [18, 19] et en termes de maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (« metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease », MASLD) [20].

13. Comment le tirzépate se comporte-t-il par rapport aux GLP1-RA?

- a. Le tirzépate est un nouveau traitement à base d'incrétines qui appartient à la classe des agonistes doubles des récepteurs du polypeptide inhibiteur gastrique (GIP) et du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP1). Une étude réalisant une comparaison directe entre le tirzépate et le sémaglutide sous-cutané a montré que le tirzépate entraînait une réduction de l'HbA1c et une perte de poids plus importante [21].
- b. Il n'existe pas encore de données probantes montrant le bénéfice du tirzépate sur les résultats CV.

Insulinothérapie**14. Quand l'amorce d'une insulinothérapie doit-elle être envisagée?**

- a. Hyperglycémie symptomatique et/ou décompensation métabolique (p. ex., perte de poids involontaire)
- b. Déficit relatif en insuline avec une élévation sévère de l'HbA1c et de la glycémie à jeun, même en l'absence d'hyperglycémie symptomatique et/ou de décompensation métabolique
- c. Diagnostic imprécis (c'est-à-dire lorsque le diabète de type 1 ou le diabète auto-immun latent de l'adulte [LADA] sont envisagés)
- d. Projet de grossesse ou pendant la grossesse
- e. Lorsque les mesures glycémiques sont supérieures à l'objectif malgré l'utilisation d'AHA non insuliniqes
- f. Contre-indications à d'autres AHA

15. Que sont les biosimilaires de l'insuline?

- a. Les biosimilaires comprennent des préparations approuvées par Santé Canada sur la base d'essais cliniques démontrant des effets hypoglycémiantes similaires à ceux du produit d'origine (de marque) [22]. Cependant, les biosimilaires sont moins chers que le produit d'origine comparable.
- b. Aucune considération particulière n'est requise lors de l'amorce de la prise de biosimilaires chez une personne.
- c. Lorsqu'une personne passe d'une préparation d'insuline à une autre (qu'elle commence ou arrête la prise d'un biosimilaire de l'insuline ou qu'elle passe d'un biosimilaire de l'insuline à un autre), il est recommandé de surveiller davantage sa glycémie au cas où des ajustements de la dose seraient nécessaires.
- d. Certains payeurs ne remboursent que les biosimilaires afin de contrôler les coûts.

16. Quel est le rôle de l'insuline NPH?

- a. L'insuline NPH peut être utilisée comme insuline basale, soit une fois au coucher, soit deux fois par jour. La NPH présente un risque plus élevé d'hypoglycémie (surtout nocturne) que les analogues de l'insuline basale.
- b. La NPH est moins chère que les analogues de l'insuline à action prolongée.
- c. La NPH n'est pas une insuline sans pic et a une durée d'action relativement plus courte que les autres insulines basales. Elle peut donc être utile dans la gestion de l'hyperglycémie induite par les stéroïdes et due à la prednisone, les deux insulines étant administrées le matin.

- d. La NPH peut également être envisagée en cas de projet de grossesse, de diabète gestationnel ou selon la préférence d'une personne ayant une expérience directe.
- e. Un défi majeur est la variabilité quotidienne importante de son effet hypoglycémiant chez les individus, ce qui entraîne des taux de glucose imprévisibles [23].

17. Quel est le rôle des insulines prémélangées?

- a. Les produits insuliniqes prémélangés ont une proportion fixe d'insulines basales à action rapide et intermédiaire combinées dans un stylo injecteur ou un flacon d'insuline (p. ex., 30 % d'insuline ordinaire et 70 % d'insuline isophane).
- b. Ils peuvent être pris une ou deux fois par jour (au déjeuner et au souper) pour remplacer les injections d'insuline quotidiennes multiples lorsqu'il est préférable de réduire le nombre d'injections et qu'une gestion rigoureuse de la glycémie n'est pas nécessaire.
- c. Comme les pourcentages sont prédéterminés, les titrages de dose sont moins flexibles que si les produits insuliniqes étaient administrés séparément, d'où le risque d'hyperglycémie et d'hypoglycémie.

18. Quelle est la place des insulines à administration hebdomadaire dans la prise en charge du diabète de type 2?

- a. Aucune recommandation concernant l'utilisation de l'insuline à administration hebdomadaire (p. ex. icodec) n'est formulée dans la version actualisée des lignes directrices 2024 sur la gestion pharmacologique de la glycémie du diabète de type 2 chez les adultes, car son autorisation d'utilisation au Canada a été accordée la réalisation de l'évaluation critique et du classement des données probantes.
- b. Icodec est un analogue de l'insuline basale à action très prolongée qui est autorisé pour une administration hebdomadaire.
- c. Les essais cliniques de phase 3 suggèrent que l'innocuité et l'efficacité de l'icodec sont similaires à celles de l'insuline glargine et de l'insuline dégludec [24].

Considérations sur l'état clinique**19. Que se passe-t-il si une personne atteinte de diabète de type 2 a récemment subi une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral ou un accident ischémique transitoire, si elle a développé une IC ou si on lui a diagnostiqué une MRC?**

- a. Ce changement d'état clinique doit inciter à envisager un médicament dont les bénéfices cardio-rénaux ont été démontrés, soit par ajout si l'HbA1c ne se situe pas dans l'objectif, soit par substitution si l'HbA1c se situe dans l'objectif.

20. Quelles sont les personnes atteintes d'IC qui devraient être traitées par des inhibiteurs du SGLT2?

- a. Les essais cliniques montrent aujourd'hui que certains inhibiteurs du SGLT2 peuvent réduire le risque d'événements CV chez les personnes atteintes d'IC symptomatique (classe II, III et IV de la New York Heart Association [NYHA] et insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite) et chez les personnes atteintes d'une IC caractérisée avec fraction d'éjection réduite (HFpEF) ou préservée (HFpEF) [25,26].
- b. La prudence est de mise concernant la fonction rénale, la fonction hémodynamique et la tolérance lors de l'amorce ou de la poursuite de la prise d'un inhibiteur du SGLT2, d'autant plus que de nombreuses personnes atteintes d'IC peuvent prendre d'autres médicaments affectant les fonctions rénale et cardiaque.

21. Dois-je utiliser des médicaments dont les bénéfices cardio-rénaux ont été prouvés chez tous les individus, y compris les personnes âgées?

- a. Il se peut qu'ils ne soient pas appropriés chez les personnes dont l'espérance de vie est limitée ou lorsque ces médicaments ne sont pas tolérés ou sont contre-indiqués. Par exemple, le risque d'hypotension avec les inhibiteurs du SGLT2 doit être pris en compte et peut nécessiter un ajustement du traitement antihypertenseur.

- b. D'autres facteurs doivent être pris en compte lors des choix thérapeutiques (voir la question 9).

Prévention primaire de la maladie CV chez les personnes sans antécédent de maladie CV

22. Peut-on supposer que les médicaments ayant des bénéfices cardiorénaux auront des bénéfices chez les personnes n'ayant pas d'antécédents de maladie CV/rénale ou de facteurs de risque CV?

- a. Certains médicaments importants pour la prévention secondaire chez les personnes diabétiques ne sont pas recommandés pour la prévention primaire (p. ex., l'acide acétylsalicylique [AAS]), et il convient donc d'être prudent lors de l'extrapolation des résultats.
- b. Chez les personnes atteintes de diabète de type 2 mais ne présentant pas de risque élevé de maladie CV (c'est-à-dire sans facteur de risque CV ni maladie CV athéroscléreuse établie), aucun essai n'a eu à ce jour l'ampleur suffisante pour évaluer la prévention primaire des événements CV indésirables majeurs. En l'absence de facteurs de risque CV multiples, il n'existe actuellement aucune donnée solide en faveur de l'utilisation des AHA pour la prévention primaire des événements CV indésirables majeurs.

23. Quelle approche pouvons-nous adopter chez les personnes ne présentant que des facteurs de risque CV?

- a. Les GLP1-RA ou les inhibiteurs du SGLT2 peuvent être utilisés par les personnes diabétiques qui ne présentent que des facteurs de risque CV, à la fois pour la gestion de la glycémie et pour la prévention primaire des événements CV indésirables majeurs. Toutefois, les essais cliniques qui ont inclus cette population sont hétérogènes. Ces essais n'avaient généralement pas l'ampleur nécessaire pour examiner spécifiquement la population en prévention primaire, mais les analyses de sous-groupes ont suggéré des bénéfices sur les résultats CV, bien qu'avec une ampleur de l'effet plus réduite par rapport à la prévention secondaire. Compte tenu de l'ampleur plus réduite de l'effet et de l'hétérogénéité entre les essais, les méta-analyses de ces données ont montré que les preuves du bénéfice de ces agents pour la prévention primaire étaient moins certaines que pour la prévention secondaire.

Sélection d'agents présentant des bénéfices cardio-rénaux

24. Certains inhibiteurs du SGLT2 ou GLP1-RA sont-ils plus efficaces que d'autres?

- a. En l'absence d'essais comparatifs, il n'est pas possible de déterminer si les différents agents d'une même classe sont plus ou moins efficaces.
- b. Certains agents de ces classes, bien que sûrs et efficaces pour améliorer la glycémie, ne présentent pas de bénéfices cardio-rénaux (p. ex., le lixisénatide).

25. Comment choisir entre les inhibiteurs du SGLT2 et les GLP1-RA pour une personne qui présente à la fois des risques CV élevés, une IC et une MRC, ou puis-je utiliser les deux?

- a. Aucun essai clinique n'a évalué l'association de ces deux classes pour la protection cardio-rénale. On ne sait donc pas si l'utilisation d'un agent de chaque classe aura un bénéfice cardio-rénal supplémentaire. En association, ils seront efficaces pour réduire la glycémie et auront probablement un profil favorable (faible risque d'hypoglycémie et pas de prise de poids), de sorte que l'utilisation des deux peut être logique pour les personnes qui n'atteignent pas les objectifs glycémiques.
- b. Risque CV élevé ou MRC : les inhibiteurs du SGLT2 ou les GLP1-RA devraient réduire le risque d'événements CV. Une réduction du risque d'événements rénaux a été démontrée avec les inhibiteurs du SGLT2 et est suggérée par un récent essai clinique portant sur le sémaglutide injectable (essai FLOW), qui sera formellement évalué dans une mise à jour de notre chapitre

sur la MRC des lignes directrices [27]. Les facteurs énumérés à la question 9 aideront à faire des choix individuels.

- c. IC : le traitement par inhibiteur du SGLT2 est préféré aux GLP1-RA chez les personnes atteintes d'IC (insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite ou préservée) car les essais cliniques montrent des bénéfices CV (principalement une réduction de l'hospitalisation pour IC).

26. Puis-je utiliser à la fois un GLP1-RA et un inhibiteur du SGLT2 et obtenir des effets bénéfiques supplémentaires?

- a. Aucun essai clinique n'a évalué l'association de ces deux classes pour la protection cardio-rénale. On ne sait donc pas si l'utilisation d'un agent de chaque classe aura un bénéfice cardio-rénal supplémentaire.
- b. L'utilisation des deux médicaments pour une gestion optimale de la glycémie lorsque cela est nécessaire est raisonnable et il n'existe pas de raison mécaniste pour qu'ils ne puissent pas être utilisés en association.
- c. Comme pour toutes les décisions de prescription, les caractéristiques cliniques de la personne, les comorbidités et le profil d'innocuité et d'effets secondaires de l'agent ou des agents doivent être pris en compte, ainsi que les préférences et les valeurs de la personne (voir la question 9).

Titration de la dose et utilisation de produits composites (y compris l'insuline)

27. Y a-t-il un avantage à augmenter la dose d'un inhibiteur du SGLT2?

- a. La courbe dose-réponse d'un inhibiteur du SGLT2 est plutôt plate : le passage à une dose plus élevée n'a donc généralement qu'un faible effet sur la réduction des niveaux de glucose.
- b. Il n'y a pas de différences entre les bénéfices cardio-rénaux pour les doses les plus élevées et les plus faibles. Les doses faibles semblent être aussi efficaces que les doses élevées. La plupart des essais sur les résultats CV ont analysé les doses ensemble, alors que seule la dose la plus faible a été utilisée dans CREDESCENCE [15].

28. Y a-t-il un avantage à augmenter la dose de GLP1-RA?

- a. Le titrage des doses de GLP1-RA jusqu'à la dose maximale approuvée (pour le diabète) sera généralement associé à des réductions des taux de glucose dans le sang et à des pertes poids plus importantes.
- b. Des doses plus élevées peuvent entraîner une augmentation des effets secondaires gastro-intestinaux, ce qui peut conduire à l'arrêt du traitement.

29. Puis-je utiliser des comprimés avec association à doses fixes?

- a. Oui, mais les avantages de la commodité, de la réduction du nombre de comprimés et de la simplicité des préparations composites à une ou deux prises par jour peuvent être contrebalancés par les coûts et/ou la couverture, la taille plus importante des comprimés et le manque de souplesse. En cas de maladie, il est approprié de suspendre la prise de comprimés avec associations à doses fixes contenant des AHA qui mettent les individus en danger.

30. Puis-je utiliser des associations à rapport fixe d'insuline et de GLP1-RA plutôt que de l'insuline basale pour l'amorce ou l'intensification de l'insuline?

- a. L'utilisation d'une association à rapport fixe d'insuline basale et de GLP1-RA plutôt que d'insuline basale seule peut simplifier le schéma thérapeutique et réduire la prise de poids et le risque d'hypoglycémie par rapport à l'insuline basale seule [28, 29].
- b. Les associations à rapport fixe peuvent également être envisagées lors de l'évolution du traitement chez les personnes utilisant l'insuline basale, en tant qu'alternative à l'ajout d'un GLP1-RA séparément [30, 31].
- c. Une augmentation plus lente de la dose d'association à rapport fixe peut avoir moins d'effets indésirables gastro-intestinaux qu'une injection distincte de GLP1-RA, mais la dose maximale d'insuline est limitée à 50 ou 60 unités par injection.

Questions concernant l'innocuité

31. La prise de GLP1-RA peut-elle être amorcée chez les personnes atteintes d'une rétinopathie (ou qui pourraient l'être)?

- Oui, mais le rapport risques/bénéfices doit être discuté. Des réductions importantes et rapides de l'HbA1c peuvent être associées à une progression de la rétinopathie, quel que soit le traitement à l'origine de la réduction (p. ex., insuline, chirurgie bariatrique).
- Les personnes atteintes de rétinopathie ou qui n'ont pas été dépistées doivent être rapidement orientées vers un optométriste ou un ophtalmologiste lors de l'amorce d'un traitement par GLP1-RA. S'il existe un retard dans le dépistage rétinien (plus d'un an), le traitement par un GLP1-RA ne doit pas être repoussé, mais il est important de surveiller attentivement la rétinopathie lorsque la gestion de la glycémie s'améliore rapidement.

32. Quels sont les AHA dont la prise devrait être suspendue en cas de maladie?

- Conseils pour la gestion des maladies :
 - Les particuliers trouveront des conseils à l'adresse suivante : <https://www.diabetes.ca/DiabetesCanadaWebsite/media/Managing-My-Diabetes/Tools%20and%20Resources/stay-safe-when-you-have-diabetes-and-sick-or-at-risk-of-dehydration.pdf?ext%4.pdf>
 - Les prestataires de soins de santé trouveront des conseils dans le chapitre consacré à la maladie rénale chronique et dans l'annexe 8 : Liste de médicaments en cas de maladie [32,33].
- En cas de maladie présentant un risque de déshydratation ou d'insuffisance rénale aiguë (IRA), la prise de metformine et d'inhibiteurs du SGLT2 doit être interrompue.
- Si les patients ne mangent pas, les sulfamides hypoglycémisants et les méglitinides doivent être suspendus. Il peut être nécessaire d'ajuster les doses d'insuline et une surveillance accrue de la glycémie est recommandée. Il convient de rappeler aux personnes prenant ces médicaments comment détecter et traiter l'hypoglycémie.
- Les inhibiteurs du SGLT2 doivent être suspendus avant une intervention chirurgicale élective majeure ou pendant une maladie aiguë grave nécessitant une hospitalisation afin de réduire le risque d'acidocétose diabétique (ACD) euglycémique (c.-à-d. une ACD en l'absence d'hyperglycémie significative), en particulier chez les personnes atteintes d'un déficit en insuline.

33. Quels sont les problèmes potentiels liés aux inhibiteurs du SGLT2?

- En ce qui concerne les effets indésirables potentiels des inhibiteurs du SGLT2 :
 - Il existe un risque accru de mycoses génitales (glycosurie), en particulier chez les femmes. Les mycoses peuvent être traitées par des antifongiques locaux ou par une dose unique de fluconazole par voie orale.
 - Il existe un risque rare mais important d'ACD euglycémique (c'est-à-dire d'ACD en l'absence d'hyperglycémie significative), en particulier chez les personnes atteintes d'un déficit en insuline. Pour réduire le risque d'ACD euglycémique, les inhibiteurs du SGLT2 doivent être suspendus ou ne pas être utilisés en cas de jeûne, de régime pauvre en glucides, de risque de déplétion du volume des liquides (diarrhée, sepsis) ou avant une intervention chirurgicale majeure.
 - D'autres effets indésirables sont énumérés dans le tableau 1 [34] de l'article Gestion pharmacologique de la glycémie du diabète de type 2 chez les adultes - Mise à jour 2024 (pages 415e424).

34. Quels sont les problèmes potentiels liés aux GLP1-RA?

- Il existe un risque de prescription inappropriée des GLP1-RA en association avec les DPP4i pour la gestion de la glycémie. Il n'y a pas de bénéfice glycémique cliniquement significatif à utiliser un GLP1-RA avec un DPP4i [35].
- Les GLP1-RA sont associés à un risque accru de cancer médullaire de la thyroïde et sont donc contre-indiqués chez

les personnes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou de syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2.

- La question de savoir s'il faut suspendre la prise de GLP1-RA avant l'intervention chirurgicale reste débattue. Le GLP1-RA peut retarder la vidange gastrique suffisamment pendant la période périopératoire pour augmenter le risque d'aspiration pulmonaire du contenu gastrique [36]. En se basant principalement sur des rapports d'observation, certaines sociétés d'anesthésie recommandent de suspendre la prise de GLP1-RA jusqu'à 3 semaines avant les interventions chirurgicales nécessitant une anesthésie générale ou une sédation profonde, par mesure de précaution [36]. Si les GLP1-RA sont suspendus, ils peuvent être repris après l'opération s'il n'y a pas de complications post-opératoires telles que l'occlusion intestinale, en envisageant de reprendre le traitement à une dose plus faible et avec une augmentation individualisée [37]. Si les GLP1-RA sont suspendus, des AHA supplémentaires peuvent être nécessaires.
- D'autres effets indésirables sont énumérés dans le tableau 1 [34] de l'article Gestion pharmacologique de la glycémie du diabète de type 2 chez les adultes - Mise à jour (pages 415e424).

Résumé

En résumé, nous espérons que ce document aidera à prendre des décisions de traitement individuelles, basées sur les principes de la prise de décision partagée. D'autres outils et ressources pour la pratique clinique sont disponibles sur le site Web de Diabète Canada (guidelines.diabetes.ca).

Remerciements

Les auteurs remercient chaleureusement les auteurs du Guide de l'utilisateur 2020, notamment les docteurs Peter Senior, Robyn Houlden, James Kim, Dylan MacKay, Seema Nagpal, Doreen Rabi, Diana Sherifali et Harpreet Bajaj, ainsi que Mme Tracy Barnes pour son soutien administratif dans tous les aspects de la révision des GPC et pour la préparation de ce manuscrit en vue de sa soumission.

Déclarations de l'auteur

S.B. fait état d'un soutien à la recherche jugée par les pairs de la part des IRSC, de la FRDJ et de Diabète Canada. H.S.B. fait état d'un financement de la recherche payé à son institution par Amgen, AstraZeneca, Anji, AstraZeneca, Biomea, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Ionis, Kowa, Novartis, Novo Nordisk et Pfizer. P.S. est titulaire de la chaire Charles A. Allard de recherche sur le diabète et bénéficie du soutien de l'Academic Medicine and Health Services Program. Il a perçu des honoraires de conférencier d'Abbott, Dexcom, GSK, Insulet, LMC, Novo Nordisk, Vertex; des honoraires de consultant d'Abbott, Bayer, Dexcom, GSK, Insulet, Novo Nordisk, Sanofi, Vertex et Ypsomed; et un soutien à la recherche des IRSC, de la FRDJ et de Brain Canada. B.R.S. est nommé par l'Université de Toronto à la de recherche Novo Nordisk sur les soins équitables du diabète et des conditions connexes, et fait état d'un soutien à la recherche de la part des IRSC. S.M.R. est titulaire de la chaire de recherche Dr Brian W. Gilbert en soins primaires à l'Université Western, et a reçu un soutien pour des essais cliniques de la part de Novo Nordisk, Abbott et Novartis. Elle a reçu des honoraires de conférencière de l'Université Western, de la Fédération des femmes médecins, du Canadian Collaborative Research Network, de Diabète Canada, de Medscape, de Peer Voice et de Humber River Health, ainsi que des honoraires de consultante/conférencière de Novo Nordisk, Abbott, Sanofi, Bayer, Eli Lilly et Boehringer Ingelheim. K.L., R.J. et K.M. n'ont aucun conflit à déclarer.

Références

- UKPDS Study Group. « UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. » *Diabetologia*, vol. 34, p. 877e90, 1991.
- Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. « Durability of a primary care-led weight-management intervention for

- remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. » *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 7, n° 5, p. 344e55, 2019.
- [3] Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. « Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): An open-label, cluster-randomised trial. » *Lancet*, vol. 391, p. 541e5, 2018.
 - [4] Taheri S, Zaghloul H, Chagoury O, Elhadad S, Ahmed SH, El Khatib N, et al. « Effect of intensive lifestyle intervention on bodyweight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEM-D): An open-label, parallel-group, randomised controlled trial. » *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 8, n° 6, p. 477e89, 2020.
 - [5] Ried-Larsen M, Johansen MY, MacDonald CS, Hansen KB, Christensen R, Wedell-Neergaard AS, et al. « Type 2 diabetes remission 1 year after an intensive lifestyle intervention: A secondary analysis of a randomized clinical trial. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 21, n° 10; p. 2257e66, 2019.
 - [6] Borgeraas H, Hofsoe D, Hertel JK, Hjelmestaeth J. « Comparison of the effect of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on remission of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. » *Obes Rev*, vol. 21, n° 6, e13011, 2020.
 - [7] Sha Y, Huang X, Ke P, Wang B, Yuan H, Yuan W, et al. « Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus in nonseverely obese patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. » *Obes Surg*, vol. 30, n° 5, p. 1660e70, 2020.
 - [8] Ding L, Fan Y, Li H, Zhang Y, Qi D, Tang S, et al. « Comparative effectiveness of bariatric surgeries in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis of randomized controlled trials. » *Obes Rev*, vol. 21, n° 8, e13030, 2020.
 - [9] Cui BB, Wang GH, Li PZ, Li WZ, Zhu LY, Zhu SH. « Long-term outcomes of Roux-en-Y gastric bypass versus medical therapy for patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. » *Surg Obes Relat Dis*, vol. 17, n° 7, p. 1334e43, 2021.
 - [10] Cresci B, Cosentino C, Monami M, Mannucci E. « Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized controlled trials. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 22, n° 8, p. 1378e87, 2020.
 - [11] Khorgami Z, Shoar S, Saber AA, Howard CA, Danaei G, Sclabas GM. « Outcomes of bariatric surgery versus medical management for type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. » *Obes Surg*, vol. 29, n° 3, p. 964e74, 2019.
 - [12] 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*, vol. 373, n° 22, p. 2117e28, 2015.
 - [13] Usman MS, Bhatt DLB, Hameed I, et al. « Effect of SGLT2 inhibitors on heart failure outcomes and cardiovascular death across the cardiometabolic disease spectrum: A systematic review and meta-analysis. » *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 12, n° 7, p. 447e61, 2024.
 - [14] Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, et al. « Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. » *N Engl J Med*, vol. 389, n° 24, p. 2221e32, 2023.
 - [15] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. « Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. » *N Engl J Med*, vol. 380, p. 2295e306, 2019.
 - [16] Feig DS, Berger H, Donovan L, Godbout A, et al. « Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Diabetes and pregnancy. » *Can J Diabetes*, vol. 42 (Suppl.), S255e82, 2018.
 - [17] Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. PIONEER 6 Investigators. « Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. » *N Engl J Med*, vol. 381, n° 9, p. 841e51, 2019.
 - [18] Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. « Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): A multicentre, randomised, open-label trial. » *Lancet*, vol. 373, p. 2125e35, 2009.
 - [19] Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. « Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. » *N Engl J Med*, vol. 374, p. 1321e31, 2016.
 - [20] Lian J, Fu J. « Pioglitazone for NAFLD patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. » *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 12, p. 615409, 2021. Erratum in: *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 13, p. 840299, 2022.
 - [21] Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al, for the SURPASS-2 Investigators. « Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. » *N Engl J Med*, vol. 385, p. 503e15, 2021.
 - [22] Yamada T, Kamata R, Ishinohachi K, Shojima N, et al. « Biosimilar vs originator insulins. Systematic review and meta-analysis. » *Diabetes Obes Metab*, vol. 20, n° 7, p. 1787e92, 2018.
 - [23] Heise T, Nosek L, Rønn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, Draeger E. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. » *Diabetes*, vol. 53, n° 6, p. 1614e20, 2004.
 - [24] Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, Jodar E, et al, for the ONWARDS 1 Trial Investigators. « Weekly icodex versus daily glargine U100 in type 2 diabetes without previous insulin. » *N Engl J Med*, vol. 389, p. 297e308, 2023.
 - [25] Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, et al, for the DELIVER Trial Committees and Investigators. « Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. » *N Engl J Med*, vol. 387, p. 1089e98, 2022.
 - [26] Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, et al, for the EMPEROR-Preserved Trial Investigators. « Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. » *N Engl J Med*, vol. 385, p. 1451e61, 2021.
 - [27] Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, et al, for the FLOW Trial Committees and Investigators. « Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. » *N Engl J Med*, vol. 391, p. 109e21, 2024.
 - [28] Gough SCL, Bode B, Woo V, et al. « 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*, vol. 2, p. 885e93, 2014.
 - [29] Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. « 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*, vol. 39, p. 2026e35, 2016.
 - [30] Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. « 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*, vol. 39, p. 1972e80, 2016.
 - [31] Lingvay I, Manghi FP, García-Hernández P, et al. « 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*, vol. 315, p. 898e907, 2016.
 - [32] McFarlane P, Cherney D, Gilbert RE, Senior P. « Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Chronic kidney disease in diabetes. » *Can J Diabetes*, vol. 42 (Suppl. 1), S203e9, 2018.
 - [33] Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. « Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Appendix 8: Sick-Day Medication List. » *Can J Diabetes*, vol. 42 (Suppl. 1), S316, 2018.
 - [34] Shah BR, Bajaj HS, Butalia S, et al. « Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults-2024 update. » *Can J Diabetes*, vol. 48, n° 7, p. 415e24, 2024.
 - [35] Gallwitz B. « Clinical use of DPP-4 inhibitors. » *Front Endocrinol*, vol. 10, p. 389, 2019.
 - [36] Jones PM, Hobai IA, Murphy PM. « Anesthesia and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Proceed with caution. » *Can J Anesth*, p. 70, n° 8, p. 1281e6, 2023.
 - [37] Hulst AH, Polderman JA, Siegelar SE, van Raalte DH, et al. « Preoperative considerations of new long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists in diabetes mellitus. » *Br J Anaesth*, vol. 126, n° 3, p. 567e71, 2021.