

GESTION MÉDICAMENTEUSE DU DIABÈTE EN UCDG

ANNEXE 9 DU DOCUMENT «GESTION MÉDICAMENTEUSE EN UCDG – 3^{IÈME} ÉDITION »[1]

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

Auteurs :

Liliane Raduly, pharmacienne, CISSS Montérégie-Est, Hôpital Honoré-Mercier
José A. Morais, M.D., gériatre, Centre universitaire de santé McGill

3^{ème} édition

Réviseurs :

Daniel Tessier, M.D., gériatre, CIUSSS de l'Estrie-CHUS
Marie-Jeanne Kergoat, M.D., gériatre, Institut universitaire de gériatrie de Montréal,
CIUSSS du Centre-Sud-de-l'île-de-Montréal



Deuxième édition : 2017 [2]

Première édition : 2015 [3]

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

Illustrations : Victoire K-Bezeau

INTRODUCTION

La prévalence du diabète atteint son apogée chez la personne âgée (PA), touchant 25% de la population des 75 ans et plus[4]. Ceci est 2 fois plus que chez les personnes d'âge moyen. Autour de 90% des patients âgés ont le diabète mellitus de type 2 (DT2), mais il est important de considérer que la prévalence de diabète de type 1 (DT1) augmente chez la PA, étant donné le gain enregistré en longévité et une meilleure prise en charge du diabète. Les PA sont à haut risque de développer un DT2 en raison de l'aggravation de l'insulinorésistance et de l'altération de la sécrétion d'insuline avec l'âge. Ces deux phénomènes existent en des proportions variables chez la PA de sorte qu'il existe une grande hétérogénéité de type de diabète avec l'âge, voilà pourquoi nous trouvons davantage de PA diabétiques minces en comparaison avec les plus jeunes. Il est maintenant reconnu que les PA atteintes de DT2 avec un IMC < 26 kg/m² présentent surtout un manque de sécrétion d'insuline alors que chez celles ayant un IMC > 27 kg/m², c'est la résistance à l'insuline qui est en cause[5]. L'insulinorésistance liée à l'âge est associée à l'augmentation de la masse adipeuse, à l'inactivité physique et à la diminution de la masse musculaire [6]. Plusieurs autres facteurs sont associés au développement du DT2 chez la PA, incluant des prédispositions génétiques, la distribution de l'adiposité avec une propension pour une accumulation de gras viscéral plus métaboliquement actif, les maladies, la prise de certains médicaments, ainsi que les régimes alimentaires à haute valeur calorique.

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

La présente fiche s'attardera spécifiquement à la gestion et au contrôle de la glycémie dans le diabète de type 2.

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

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

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

Facteurs aggravant le risque d'HoG en gériatrie[17]

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

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

Les personnes âgées atteintes de DT2 ont une sécrétion inappropriée de glucagon en post prandial qui est secondaire à l'insulinopénie. Ceci contribue à l'augmentation des glycémies post prandiales et à la détérioration de l'A1C, et ce, malgré des glycémies à jeun souvent normales [21]. On reconnaît que ces HyG post prandiales augmentent le risque cardiovasculaire[22, 23] et que leur correction améliore ce risque [24, 25]. Mais, voulant bien faire, il ne faut pas induire l'apparition d'HoGs au profit de la correction de glycémies postprandiales trop élevées. De plus, une grande variabilité dans les valeurs de glycémie (pour un même contrôle), a été liée avec une moins bonne performance cognitive[26]. Ceci pourrait justifier en partie le fait que, chez la PA fragile, on accepte des valeurs d'A1C jusqu'à 8,5%.

OBJECTIFS GÉNÉRAUX DU TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 2

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

la marche, est bénéfique et devrait être encouragée pour le maintien d'un bon état de santé général et de l'autonomie fonctionnelle.

Les objectifs du traitement chez la PA diabétique sont de :

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

Cibles thérapeutiques de l'Association canadienne du diabète (ACD) 2018 [27]

Bien que la plupart des personnes âgées atteintes de DT2 devrait avoir une A1C à jeun inférieure à 7% selon l'ACD, cette dernière reconnaît que des populations à risque d'HoG devraient être exposées à une cible adaptée : 7,1 à 8,5% (cf. encadré ci-après). Les valeurs des glycémies à jeun ou préprandiales doivent se situer entre 5,0 – 12,0 mmol/L (plutôt que 4 – 7 mmol/L pour les adultes plus jeunes), selon le degré de fragilité, donc plus près de **7,0 -12,0mmol/L**.

La clientèle en UCDG étant généralement plus fragile, ce sont ces critères adaptés d'A1C et de glycémie qui devraient s'appliquer. En effet, ces patients présentent souvent un cumul d'éléments qui justifient cette cible : une espérance de vie limitée, un haut niveau de perte d'autonomie, une maladie coronarienne sévère à risque d'évènements vasculaires (car l'HoG sévère augmente le risque d'évènements vasculaires), des comorbidités multiples, des antécédents d'HoG sévères, des HoG atypiques, un DT2 au long cours difficile à contrôler malgré plusieurs médicaments (incluant une insuline basale) [22].

A1C%	Cibles de contrôle glycémique
≤ 6,5	Adultes avec DT2 afin de réduire le risque d'IRC et de rétinopathie si à faible risque d'HoG selon la classe de médication antihyperglycémiant utilisée et les caractéristiques de la personne
≤ 6,5	La plupart des adultes avec DT2 ou DT1
7,1 – 8,0	Dépendance fonctionnelle
7,1 – 8,5	<ul style="list-style-type: none"> ➤ HoG sévère récurrente et /ou non-perception de l'HoG ➤ Espérance de vie limitée ➤ PA frêle et /ou avec démence
<i>Éviter A1C plus élevée pour minimiser le risque d'HyG symptomatique et les complications aiguës et chroniques</i>	

Adapté de la référence 27: Association canadienne du diabète: Clinical Practice Guidelines Quick Reference Guide. 2018 (mise à jour 2020).

Lecteurs de glycémie en continu et temps dans la cible (TIR : Time In Range)

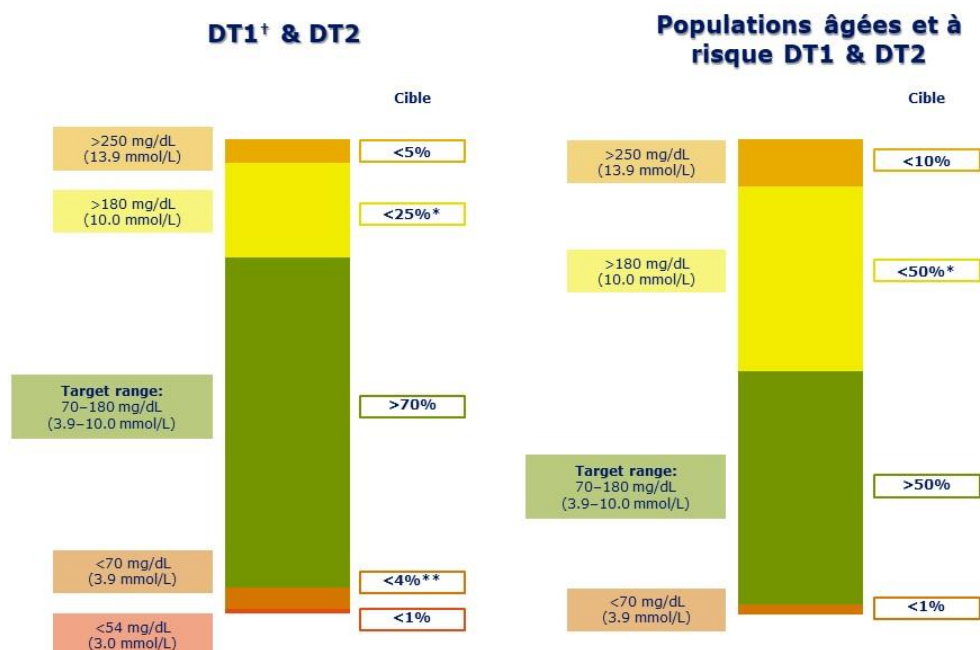
Pour les patients utilisant un lecteur de glycémie en continu, sur 14 jours, le temps par jour dans la cible recommandé (3.9 à 10.0 mmol/L) pour les personnes âgées/ à haut risque est de plus de 50% (plus de 12h), le temps passé en HoG moins de 1% (moins de 15 min), et le temps passé en HyG (supérieur à 13.9 mmol/L) moins de 10% (moins de 2h 24 min)[28, 29]. Voir Tableau 1 ou Figure 1. Ces cibles se différencient donc de l'adulte plus jeune.

Tableau 1 : Temps dans la cible (TIR : Time in Range)

Type de diabète	Temps dans la cible		Temps sous la cible		Temps au-dessus de la cible	
	% des valeurs; Temps par jour	Valeurs Cibles (mmol/L)	% des valeurs; Temps pas jour	Sous la cible (mmol/L)	% des valeurs; Temps par jour	Au-dessus de la cible (mmol/L)
Type 1/type 2	> 70 % (> 16 h 48 min)	3,9-10,0	< 4 % (< 1 h) < 1 % (< 15 min)	< 3,9 < 3,0	<25 % (< 6 h) <5 % (< 1 h 12 min)	10,0 13,9
Personne âgée/ Haut risque Type 1/type 2	> 50 % (> 12 h)	3,9-10,0	< 1 % (< 15 min)	< 3,9	<10 % (< 2 h 24 min)	13,9

Adapté de: *Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care* 2019;42:1593–1603 [29]

Figure 1 : Objectifs de temps dans la cible pour différentes populations



Chaque amélioration de 5% dans le temps dans la cible est associé avec un bénéfice clinique chez les DT1 et DT2.

*Includes percentage of values >250 mg/dL (13.9 mmol/L); **includes percentage of values <54 mg/dL (3.0 mmol/L); †percentage of time in ranges are based on limited evidence
CGM, continuous glucose monitoring; T1D, type 1 diabetes; T2D, type 2 diabetes; TIR, time in range
Figure recreated from Battelino T et al., *Diabetes Care* 2019; <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>

Figure reproduite avec la permission de **Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care** 2019;42:1593–1603

PHARMACOTHÉRAPIE DU DIABÈTE DE TYPE 2

Depuis quelques années, il y a une explosion de nouveaux médicaments pour la pharmacothérapie du diabète, particulièrement pour le DT2. L'ACD a mis à jour les informations sur les médicaments antidiabétiques disponibles au Canada **en octobre 2020 [31]** et sur les considérations particulières chez les patients diabétiques présentant une atteinte rénale à divers stades [32]. Des tableaux sont disponibles en ligne sur ce sujet [33, 34]: [McCabe](#) et [Yale](#).

Pour la médication orale, nous bénéficions maintenant de 7 classes. Pour la médication par voie sous-cutanée, 2 classes : insuline et agonistes des récepteurs du GLP-1 (Glucagon-like peptide 1). Chez notre clientèle-type, ayant un âge moyen de 80 ans, les choix sont plus restreints. Les facteurs déterminants pour la sélection des molécules sont le **degré d'HyG, les risques d'HoG, la fonction rénale, les comorbidités (rénales, cardiaques et hépatiques), le niveau de fragilité (que ce soit d'origine physique ou cognitive) et l'accessibilité selon la couverture de la RAMQ**. Il est aussi important de prendre en compte les capacités et les préférences des patients à gérer leur traitement dans leur milieu de vie. En effet, la clientèle âgée fragile a beaucoup de limites fonctionnelles qui font en sorte que les recommandations sur des données probantes ne sont pas toujours applicables. Considérons le cas de certaines personnes âgées vivant à domicile avec des déficiences cognitives ou physiques qui nécessitent un traitement le plus simple possible.

Tous les agents antidiabétiques (oraux et sous-cutanés) comportent un certain risque; il s'agit toujours de vérifier leur pertinence dans les objectifs thérapeutiques poursuivis. Néanmoins, il y a des molécules qui sont plus appropriées que d'autres, et certaines qu'il faut éviter (**figure 2**).

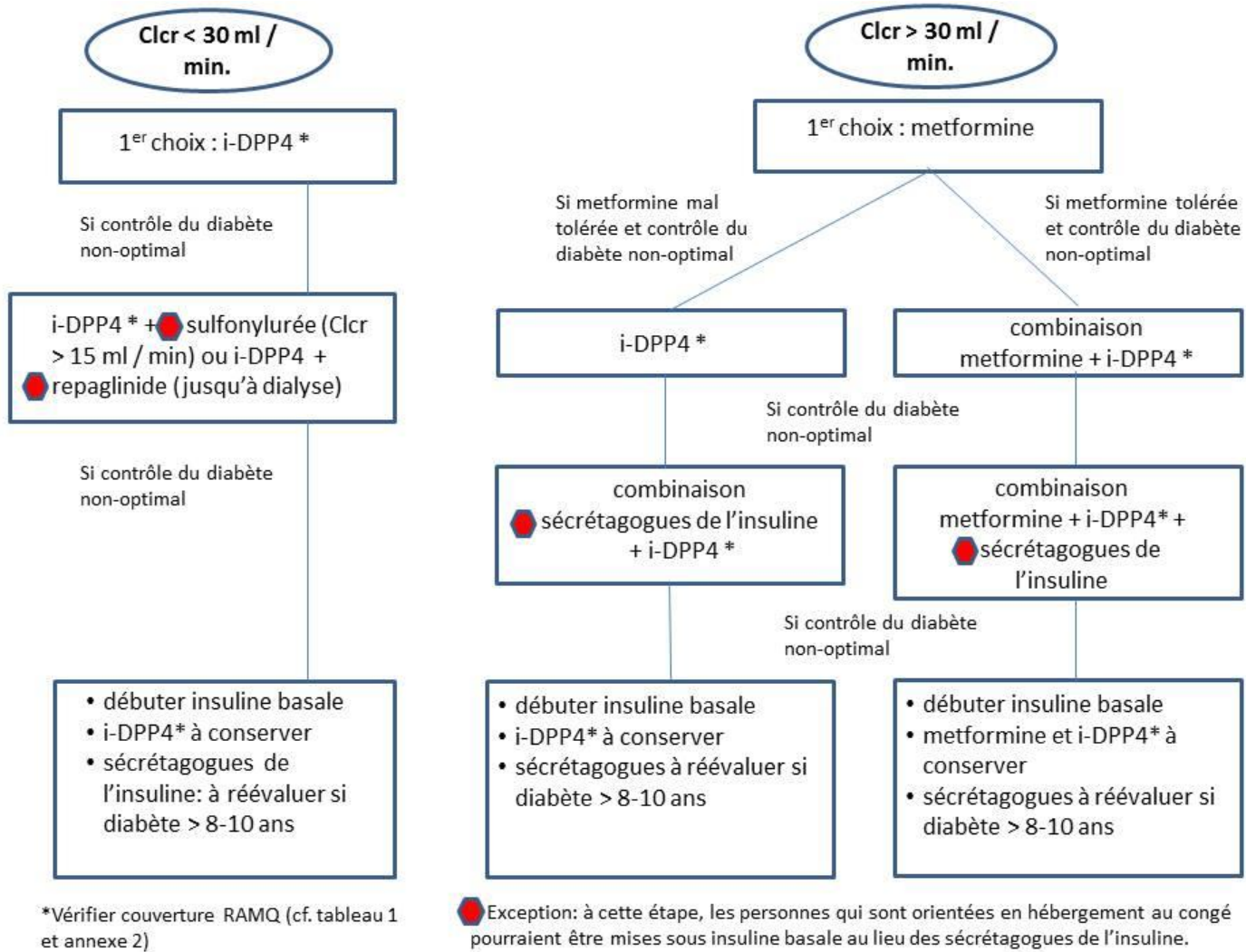
Les PA ont souvent été exclues des essais cliniques pharmacologiques soit d'emblée, soit en cours d'étude en raison d'une fréquence trop élevée d'HoGs. Les données publiées concernent donc les différents agents thérapeutiques se rapportant à la population diabétique générale.

Antidiabétiques oraux (ADO)

En général les ADO sont considérés comme la **première ligne thérapeutique chez le diabétique âgé (tableau 2)**. Ils sont utilisés seuls ou en combinaison. Certaines classes de médicaments causent moins d'HoG (metformine, inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (i-DPP4)).

Les ADO à privilégier chez la PA sont la metformine et les modulateurs des incrétines (i-DPP4). Au cours d'un essai randomisé chez des PA de 65 à 85 ans, la sitagliptine (i-DPP4) a démontré une efficacité similaire et une sécurité supérieure avec une fréquence d'HoGs plus faible, comparativement au glimépiride (sécrétagogue de l'insuline)[35]. Les ADO n'ont pas d'interactions avec le QT [36].

Figure 2. Algorithme décisionnel du traitement médicamenteux chez la personne âgée diabétique selon la fonction rénale



NOTA : Dans de rares situations, qui impliquent des patients âgés **robustes**, certains pourraient bénéficier des nouvelles molécules inhibiteurs du sodium-glucose cotransporteur 2 (**SGLT2**), surtout ceux souffrant d'insuffisance cardiaque (voir texte à la section « Les médicaments à éviter »).

Tableau 2. Choix des antidiabétiques oraux À PRIVILÉGIER chez la personne âgée[34, 37-39]

Classe médicamenteuse	Statut RAMQ	Dose de départ et titrage de la dose en gériatrie	Précautions /effets secondaires	Interactions médicamenteuses significatives[40]	Particularités en gériatrie / Commentaires
BIGUANIDES					
Metformine (Glucophage® et génériques)	Couvert Forme longue action 24h (Glumetza®) : non couvert	Dose de départ : 250 mg BID pour 1-2 semaines Puis, 500 mg BID Dose maximale : 850 mg BID	<ul style="list-style-type: none"> • Pas beaucoup de bénéfices sur la glycémie des personnes âgées à une dose > 500 mg BID • Si Clcr < 60 ml/min, dose maximale de 500 mg BID [41] • Si Clcr < 30 ml/min : contre-indiqué 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre si examen radiologique avec agent de contraste. • Peut induire un déficit en Vit. B₁₂ • Risque d'acidose lactique en présence de facteurs prédisposants (ex : IC, hépatique ou rénale) • Risque d'anorexie et diarrhée 	<ul style="list-style-type: none"> • Pierre angulaire du traitement du DT2. • Ne donne pas d'HoG en monothérapie, mais peut potentialiser les rx qui donnent de l'HoG
INHIBITEURS DE LA DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 (i-DPP4): MODULATEURS DES INCRÉTINES : Agents de choix en gériatrie[37-39]. Ne donnent pas d'HoG en monothérapie, mais peuvent potentialiser les Rx qui donnent de l'HoG. Innocuité à long terme inconnue[42-44], mais des arthralgies ont été rapportées [26].					
Alogliptine (Nesina®)	Rx d'exception (voir annexe 2)	Dose standard et maximale : 25 mg DIE	<ul style="list-style-type: none"> • Si Clcr 30 à 49 ml / min : 12.5 mg DIE • Si Clcr < 30 ml / min : 6.25 mg DIE • Prudence si IC classe III ou IV [44, 45] 	• Alogliptine : faible risque d'interaction si donné seul	• Peut être donné en monothérapie ou combiné avec insuline
Alogliptine + metformine (Kazano®)		1 co. 12.5mg/metformine BID (12.5mg/500mg, 12.5mg/850mg, 12.5mg/1000mg)	<ul style="list-style-type: none"> • Si Clcr < 50 ml/min., à éviter • Si Clcr < 30 ml/min : contre-indiqué selon monographie canadienne[45] • Prudence si IC classe III ou IV [44, 45] 	• Voir précautions et interactions de metformine.	• Peut être combiné avec insuline
Linagliptine (Trajenta®)		Dose standard et maximale : 5 mg DIE	<ul style="list-style-type: none"> • Si Clcr < 15 ml / min ou dialyse: 5 mg DIE, prudence (expérience limitée) 	• Linagliptine : faible risque d'interaction si donné seul	• Peut être donné en monothérapie ou combiné avec insuline
Linagliptine + metformine (Jentadueto®)		1 co. 2.5mg/metformine BID (2.5mg/500mg, 2.5mg/850mg, 2.5mg/1000mg)	<ul style="list-style-type: none"> • Clcr 30 à 44 ml/min : le co.de2.5mg/500mg BID reste possible • Si Clcr < 30 ml/min., à éviter 	• Voir précautions et interactions de metformine.	• Peut être combiné avec insuline
Saxagliptine (Onglyza®)		Dose standard et maximale : 5 mg DIE	<ul style="list-style-type: none"> • Si Clcr < 45 ml / min : 2.5 mg DIE • Si Clcr < 15 ml / min : prudence • Non recommandé si dialyse 	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolisé en partie au CYP3A4 et CYP3A5 • Max 2.5mg DIE avec inhibiteurs puissants du CYP3A4 (kétocazole, itraconazole, clarithromycine, 	<ul style="list-style-type: none"> • Non indiqué en monothérapie • Peut être combiné avec insuline

Classe médicamenteuse	Statut RAMQ	Dose de départ et titrage de la dose en gériatrie	Précautions /effets secondaires	Interactions médicamenteuses significatives[40]	Particularités en gériatrie / Commentaires
			<ul style="list-style-type: none"> À éviter si IC, MCV ou avec plusieurs facteurs de risques de MCV[31] 	<ul style="list-style-type: none"> indinavir, nelfinavir, ritonavir,saquinavir)[46] Prudence avec inducteurs du CYP3A4/5 : perte d'efficacité possible (peu de données avec phénytoin, carbamazépine, phenobarbital). Non significatif avec rifampin[47] 	
Saxagliptine + metformine (Komboglyze®)	Rx d'exception (voir annexe 2)	1 co. 2.5mg/metformine BID (2.5mg/500mg, 2.5mg/850mg, 2.5mg/1000mg)	<ul style="list-style-type: none"> Si Clcr < 60 ml/min : contre-indiqué selon monographie canadienne. Clcr 45 à 59 ml/min : le co. De 2.5mg/500mg BID reste possible (acceptable). Si Clcr < 45 ml/min., à éviter À éviter si IC, MCV ou avec plusieurs facteurs de risques de MCV[31] 	<ul style="list-style-type: none"> Voir précautions et interactions de metformine. Ne pas prescrire si inhibiteurs puissants du CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole, clarithromycine, indinavir, nelfinavir,ritonavir,saquinavir) [46] Prudence avec inducteurs du CYP3A4/5 : perte d'efficacité possible de saxagliptine (peu de données avec phénytoin, carbamazépine, phenobarbital). Non significatif avec rifampin [47] 	<ul style="list-style-type: none"> Peut être combiné avec insuline
Sitagliptine (Januvia®)		Dose standard et maximale : 100 mg DIE	<ul style="list-style-type: none"> Si Clcr 30 à 44ml / min : 50 mg DIE Si Clcr < 30 ml / min : 25 mg DIE 	<ul style="list-style-type: none"> Sitagliptine : faible risque d'interaction si donné seul 	<ul style="list-style-type: none"> Peut être donné en monothérapie ou combiné avec insuline Sécuritaire chez patients avec IC[48]
Sitagliptine + metformine (Janumet®)	Rx d'exception (voir annexe 2)	<i>Forme régulière :</i> 1 co. 50mg/metformine BID (50mg/500mg, 50mg/850mg, 50mg/1000mg)	<i>Forme régulière :</i> <ul style="list-style-type: none"> Si Clcr < 45 ml/min., à éviter. Si Clcr < 30 ml/min : contre-indiqué selon monographie canadienne 	<ul style="list-style-type: none"> Voir précautions et interactions de metformine. 	<ul style="list-style-type: none"> Peut être combiné avec insuline Ne pas écraser la forme XR
Sitagliptine + et metformine FORME XR (Janumet XR®)		<i>Formule XR :</i> 1 ou 2 co. DIE (50mg/500mg, 50mg/1000mg) Ou 1 co. DIE (100mg/1000mg) <i>Max 100mg sitagliptine/jr et 2000mg metformine /jr</i>	<i>Formule XR :</i> <ul style="list-style-type: none"> Clcr 30 à 44 ml/min : 1 co.de 50mg/1000mg XR DIE (acceptable). Si Clcr < 30 ml/min : contre-indiqué selon monographie canadienne 		

Classe médicament	Statut RAMQ	Dose de départ et titrage de la dose en gériatrie	Précautions /effets secondaires	Interactions médicamenteuses significatives[40]	Particularités en gériatrie / Commentaires
SÉCRÉTAGOGUES DE L'INSULINE					
Sulfonylurées : les SU ne sont pas à privilégier chez la PA, mais ils sont prescrits à cause des critères de remboursement RAMQ. Ceux retenus dans le tableau l'ont été parce qu'ils sont reconnus pour causer moins d'HoGs que les autres SU ou encore qu'ils favorisent le contrôle de la glycémie dans des situations de prise alimentaire erratique.					
Gliclazide (Diamicron®, Diamicron MR®, et génériques)	Couvert	<i>Forme régulière</i> : 40 mg BID et titrer lentement aux 2 semaines, dose maximale : 160mg BID <i>Formule MR</i> : 30 mg DIE et titrer lentement aux 2 semaines, dose maximale : 120 mg DIE	<ul style="list-style-type: none"> • Si Clcr entre 15 et 30 ml / min : réduire la dose selon tolérance • Si Clcr < 15 ml/min : non-recommandé • Lié à 95 % à l'albumine • Prudence si déficit en G-6PD : peut provoquer une anémie hémolytique [49] 	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolisé principalement au CYP2C9, et également au CYP2C19 • Risque d'HoG avec l'AJOUT d'un inhibiteur du CYP2C9 ou du CYP2C19 : ex. amiodarone, antifongiques azolés (fluconazole, ketoconazole, miconazole, voriconazole) ou triméthoprime-sulfaméthoxazole [50] • Prudence lors d'un DÉBUT de traitement avec warfarin/acenocoumarol : risque d'HoG [51] • Perte d'efficacité possible (augmentation de la glycémie) avec ajout d'un inducteur du CYP2C9 ou du CYP2C19 : ex. rifampicine 	<ul style="list-style-type: none"> • Prudence chez patients asiatiques : 20 à 30% sont des métaboliseurs lents du 2C19 (risque d'HoG) (vs 3-5% caucasiens)[50, 52, 53] • Prudence si dénutrition sévère (baisse de l'albumine) • Formule MR: peut induire HoG prolongée (réf.Beers[54, 55], STOPP-START[56, 57]), et US Forta [58]
Méglitinides					
Repaglinide (Gluconorm®)	Couvert	Débuter à 0.5 mg TID et réajuster aux 2-3 jours Dose maximale : 4 mg TID	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun ajustement pour la fonction rénale n'est requis • Lié à 98 % à l'albumine 	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolisé au CYP2C8 et au CYP3A4 • Risque d'HoG avec inhibiteurs du CYP2C8 : Contre-indiqué avec gemfibrozil et clopidogrel[59] • Risque d'HoG avec l'AJOUT d'un inhibiteur du CYP2C8 ou du CYP3A4 : exemple : cyclosporine; clarithromycine, ketoconazole, itraconazole; triméthoprim [50, 60] • Perte d'efficacité possible (augmentation de la glycémie) avec ajout d'un inducteur du CYP2C8/3A4 : ex. : rifampicine 	<ul style="list-style-type: none"> • Chez les patients ayant une prise alimentaire erratique, administrer en post-prandial • Prudence si dénutrition sévère (baisse de l'albumine)

Co. : comprimé; Rx : médicaments; HoG : HoG; Clcr : clairance de la créatinine; DIE : 1 fois/jour; BID : 2 fois/jour; TID : 3 fois /jour; QID : 4 fois/jour; G-6PD : Glucose 6-phosphate déshydrogénase ; XR : formulation à libération prolongée; IC : insuffisance cardiaque; MCV : maladie cardio-vasculaire.

Les antidiabétiques oraux les moins intéressants chez les personnes âgées fragiles

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

Le glyburide (Diabeta©) et le glimepiride (Amaryl©) sont déconseillés chez la PA. Selon les critères de Beers 2019[61], US FORTA 2020 [58], et STOPP/START[56, 57]. Ces molécules sont potentiellement inappropriées chez la PA en raison du risque d'HoGs prolongées. Cet avertissement est émis en raison du risque accru d'HoG car les sécrétagogues continuent de stimuler la sécrétion d'insuline indépendamment du taux de glycémie.

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

Les méglinides (repaglinide) peuvent être indiqués chez les patients ne prenant que 2 repas par jour ou qui démontrent une alimentation erratique, ceci en raison d'un taux d'HoG moindre que les SU. Par contre, il a été démontré que si les repas sont réguliers et que le repaglinide est pris 3 fois par jour, la fréquence des HoGs est identique à celle des SU[62].

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

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

Cette classe de médicaments a fait l'objet de nombreuses études cliniques récentes, ce qui a engendré beaucoup de changements dans leur monographie, particulièrement au niveau de leur administration chez les patients avec fonction rénale diminuée[33]. La liste Euro-Forta de 2018[63] a changé leur classification de C à B, ainsi que la liste US-Forta 2020 [58]. Cependant, à cause de leur coût, de leur mode d'administration par voie sous-cutanée pour la plupart, et de la couverture restreinte offerte par la RAMQ, on privilégiera d'autres classes thérapeutiques.

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 provoquent la sécrétion de taux supra-physiologiques d'hormones **incrétines**, qui outre le fait de potentialiser l'effet de l'insuline, sont anorexigènes et aggravent une gastroparésie pré-existante, pouvant entraîner des nausées ou vomissements. La gastropathie diabétique est retrouvée chez 30 à 50% des patients diabétiques de longue date[64] et elle est souvent asymptomatique. Sa manifestation la plus fréquente est la gastroparésie[65]. Malgré le fait que les agonistes des récepteurs du GLP-1 ne donnent pas d'HoG en monothérapie, ils peuvent potentialiser l'effet de certains médicaments à risque d'HoG. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 entraînent une perte de poids, ce qui peut s'avérer souhaitable pour les patients plus jeunes, mais qui peut devenir problématique chez les personnes frêles, très âgées et/ou dénutries. Dans l'étude LEADER, on a vu une augmentation du risque de cholélithiase ou de cholécystite, ce qui fait qu'on les déconseille chez les patients avec ces antécédents[66, 67]. Il y a récemment (2020) un agoniste du GLP-1 disponible en forme orale, le semaglutide (Rybelsus). Pour le moment, il n'est pas couvert par la RAMQ, et son administration orale demande des précautions particulières, plus difficiles à appliquer que pour un médicament oral régulier. Les précautions chez les patients fragiles restent les mêmes pour la forme orale que par voie sous-cutanée. Néanmoins, le liraglutide a montré une réduction des événements cardiovasculaires [68] et de la stéatohépatite non alcoolique [69] et peut être une molécule intéressante chez les PA obèses en association avec la metformine après échec d'un i-DPP4. Le dulaglutide et le semaglutide sous-cutané ont également démontré des effets positifs au niveau cardiovasculaire[70, 71].

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

Il est intéressant pour limiter les HyG post prandiales, mais la tolérance intestinale est parfois difficile, et particulièrement chez la PA. Son utilisation demande une titration très progressive tout en sachant qu'il a un effet moindre sur l'A1C. Par contre, il peut être utilisé en cas d'insuffisance rénale, jusqu'à une Clcr de 25 ml/min[72].

Les médicaments à éviter

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

Plusieurs études ont été publiées récemment sur ces agents, et les résultats d'autres études en cours sont à venir dans les prochaines années. Les monographies d' Invokana® (canagliflozine) et Jardiance® (empagliflozine) ont été modifiées en 2020; celle de Forxiga® (dapagliflozine) en 2021. La plus récente liste – US-FORTA 2020[58], se positionne sur l'utilisation de cette classe chez les personnes âgées : les i-SGLT2 ont été mis dans la **classe D** : éviter si possible, omettre à prime abord et utiliser des alternatives. En plus des nouvelles indications autres que pour traiter le diabète, les changements incluent également la possibilité pour certaines des molécules une utilisation jusqu'à un **DFGe** (Débit de Filtration Glomérulaire estimé) de 25 mL/min/1.73m² (auparavant 60 mL/min/1.73m²)[73]. Ces agents sont toutefois moins efficaces pour diminuer la glycémie lorsque le **DFGe est** inférieur à 45 mL/min/1.73m². Ils seraient alors utilisés pour leurs bénéfices au niveau cardio-rénal et non pour le diabète de type 2. Les monographies et les experts mentionnent plusieurs mises en garde, particulièrement chez les personnes âgées fragiles.

La glycosurie provoquée par les i-SGLT2 augmente légèrement les risques d'infections urinaires et de moniliase génitale. Ils entraînent une baisse de la tension artérielle, surtout en présence d'autres hypotenseurs (contraction du volume circulant), donc danger d'hypotension orthostatique, surtout chez cette clientèle âgée fragile. De rares cas d'acidocétose diabétique pouvant même survenir en l'absence d'HyG ont été rapportés[74]. Les i-SGLT-2 ne provoquent pas d'HoG en monothérapie mais peuvent potentialiser les médicaments qui en donnent. Ils font perdre du poids par excrétion obligatoire de glucose urinaire. Ce qui demande de redoubler de prudence avec la population gériatrique diabétique qui est souvent maigre et à risque de dénutrition. Il est nécessaire de faire le suivi de la fonction rénale aux 6-12 mois ou en cas de suspicion d'insuffisance rénale aiguë, lors de leur utilisation. Le traitement par les i-SGLT2 doit être interrompu chez les patients atteints de DT2 hospitalisés en raison d'une intervention chirurgicale majeure, d'une infection grave ou d'une affection médicale aiguë grave. Il est recommandé de surveiller le taux de cétones chez ces patients, et ce, même lorsque le traitement a été interrompu temporairement ou définitivement. Les autres effets néfastes mentionnés dans les études sont : augmentation du risque d'amputation aux membres inférieurs (suspendre/éviter si plaie ou infection du pied), augmentation du risque de fractures (prudence si à risque de chute)[67].

- **Thiazolidinediones (TZD)**

Ils ne sont pas recommandés pour ce groupe d'âge. Les effets secondaires comprennent un risque d'œdème et d'insuffisance cardiaque, et ils sont contre-indiqués avec l'insuline. On rapporte une incidence plus élevée de fractures[75, 76]. La rosiglitazone a été associée à un risque accru d'infarctus du myocarde[77, 78] et, la pioglitazone avec un risque de cancer de la vessie [79, 80].

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

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

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

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

L'insulinothérapie chez la PA

L'insuline fut une des plus grandes découvertes de la médecine du siècle dernier et tout en demeurant la pierre angulaire du traitement du DT1, elle est essentielle pour certains patients souffrant de DT2. Comme le DT2 chez la PA est d'abord caractérisé par une résistance à l'insuline et par la suite, en cours d'évolution par une insuffisance progressive du pancréas de produire de l'insuline, l'insuline pourra pour plusieurs s'avérer nécessaire pour bien gérer la maladie. Pour certains, elle fera l'objet d'un usage au long cours dans le DT2 et pour d'autres, elle sera utilisée de manière épisodique chez un patient DT2 lors d'une instabilité des glycémies au décours de problèmes de santé aigus. L'insuline doit être utilisée prudemment en gériatrie compte tenu de la cible moins sévère d'A1C qui est visée (voir plus haut) et du risque élevé d'HoG. Car en effet, il faut se rappeler qu'après la warfarine, elle constitue pour ce segment de la population, la 2^e cause de complication médicamenteuse engendrant des visites aux urgences[81]. Plusieurs facteurs expliquent cela, incluant la nécessité d'injecter et d'ajuster les doses chez des patients qui ont une prévalence élevée de troubles cognitifs, de problèmes de dextérité (ex. arthrite, neuropathie, troubles du mouvement), de troubles de la vision, ou encore, une prise irrégulière des repas, etc. Il importe donc de prescrire un régime d'insulinothérapie plus simple et adapté aux capacités des PA. On classe les insulines selon leur rapidité et leur durée d'action ainsi que leur provenance, à savoir de source humaine ou synthétique, appelé aussi «analogue» (tableau 3) :

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

Tableau 3. Types d'insuline, leur pharmacocinétique, et avis sur leur recommandation en UCDG [82]

Type d'insuline	Début d'action	Pic d'action	Fin d'action	Période de risque maximal de baisse de glycémie
Insuline en bolus (prandiales)				
Analogues à action rapide (à privilégier) Aspartate (NovoRapid®),(Trurapi®) Glulisine (Apidra®) Lispro 100 unité/ml (Humalog® U-100)*, (Admelog®)	5 – 20 min	1,5 – 2,5 h	4,5 h	2 – 5 h
Régulière (moins souhaitable) Humulin®-R Novolin® ge Toronto	30 – 45 min	2 – 4 h	5 – 7 h	3 – 7 h
Insulines basales				
Intermédiaire (moins souhaitable) Humulin®-N Novolin® ge NPH	1 – 3 h	4 – 9 h	14 – 20 h	4 – 16 h
Analogue à action prolongée (à privilégier)				
Glargine 100 unité/ml (Lantus®, Basaglar®)	1 – 2 h	6 h	18 – 26 h	5 – 10 h
Glargine 300 unité/ml (Toujeo®)	Jusqu'à 6 h	12 h	36 h	
Degludec 100 unité/ml (Tresiba U-100)*	1 h	11 à 13 h	42 h	
Détémir (Levemir®)	1 – 3 h	8 – 10 h	18 – 24 h	8 – 16 h
Pré-mélangée (moins souhaitable) - Insuline régulière/insuline NPH pré-mélangées (Humulin® 30/70; Novolin® ge 30/70, 40/60, 50/50) - Insuline aspartebiphasique (NovoMix® 30) - Insuline lispro/insuline lispro protamine (Humalog® Mix25, ix50)	<ul style="list-style-type: none"> • Possibilité d'utiliser de l'insuline détémir ou glargine au lieu d'insuline NPH ou d'insuline humaine 30/70 pour entraîner moins d'HoGs • Insulines pré-mélangées et stylos injecteurs au lieu du mélange d'insulines pour éviter les erreurs de doses en prévision du congé 			

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

* Pour simplification, les autres concentrations n'ont pas été inclus dans le tableau pour *Humalog U-200* et *Tresiba U-200* (200 unités/ml).

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

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

Généralités:

- L'insuline produit la baisse de l'A1C la plus marquée. On peut augmenter la dose jusqu'à atteindre le contrôle glycémique visé;
- Un grand nombre de préparations permet une flexibilité du schéma thérapeutique;
- Le temps de demi-vie s'allonge lorsque la Clcr < 30 ml/min;
- L'insuline régulière et l'insuline intermédiaire (NPH ou N) entraînent le risque le plus élevé d'HoG. Les insulines régulières sont moins souhaitables, on doit plutôt utiliser les analogues à action rapide;
- On reconnaît que l'insuline occasionne un risque accru de gain pondéral comparativement aux sulfonylurées et à la metformine, ce qui peut être positif chez certains patients. Ce gain pondéral est toutefois moindre avec l'insuline glargine, détémir et degludec;
- L'équilibre glycémique à moyen terme est similaire avec une prise de poids plus faible et moins d'épisodes d'HoG initiales quand on démarre l'insuline basale et les insulines prandiales de façon séquentielle comparativement à démarrer les 4 injections en même temps [83].

Modalités d'administration générales:

- Utiliser de préférence l'insuline basale tel que glargine, détémir, degludec : éviter les insulines intermédiaires (NPH, N, sauf si patient très insulino-résistant. Éviter d'utiliser les pré-mélangées quand cela est possible afin de réduire les épisodes d'HoG;
- Utiliser l'injection d'insuline basale **le MATIN** pour éviter des HoG nocturnes (par exemple avec Glargine U-100);
- Chez la PA, l'ajout d'une injection d'insuline glargineaux ADO permet de réduire de façon plus importante l'A1C avec moins d'épisodes d'HoGs comparativement au groupe où les ADO étaient majorés [84];
- L'association insuline basale et i-DPP4 semble être une très bonne association chez la PA tant sur le plan de l'efficacité que de la sécurité (versus basale/prandiales multiples ou escalade des ADO avec basale);

À éviter :

- On ne doit jamais associer l'insuline avec les thiazolidinediones (ces derniers sont de toute façon contre-indiqués chez la PA);
- Ne pas utiliser d'échelle seule (de nombreux articles scientifiques [85, 86] ont montré plus d'HoG et des cibles glycémiques non atteintes);

Situations particulières :

- Si l'alimentation est erratique ou que la personne est sous NPO, on peut démarrer par l'insuline basale seule puis ajouter un analogue rapide (soit au déjeuner, au plus gros repas ou quand l'hyperGpost-prandiale est la plus importante);
- Pour le patient non autonome qui retourne au domicile ou en ressource alternative, une bonne solution serait : insuline basale le matin (type glargine, détémir ou degludec) +/- i-DPP4 +/- insuline prandiale au petit-déjeuner injectée par l'infirmière du CLSC;

- Si la filtration rénale est <30ml/min, une insuline basale le matin +/- une analogue prandiale le matin peuvent être suffisants tout en évitant les HoG nocturnes surtout.

En général, il y a deux situations différentes requérant l'utilisation de l'insuline en UCDG (tableau 4):

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

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

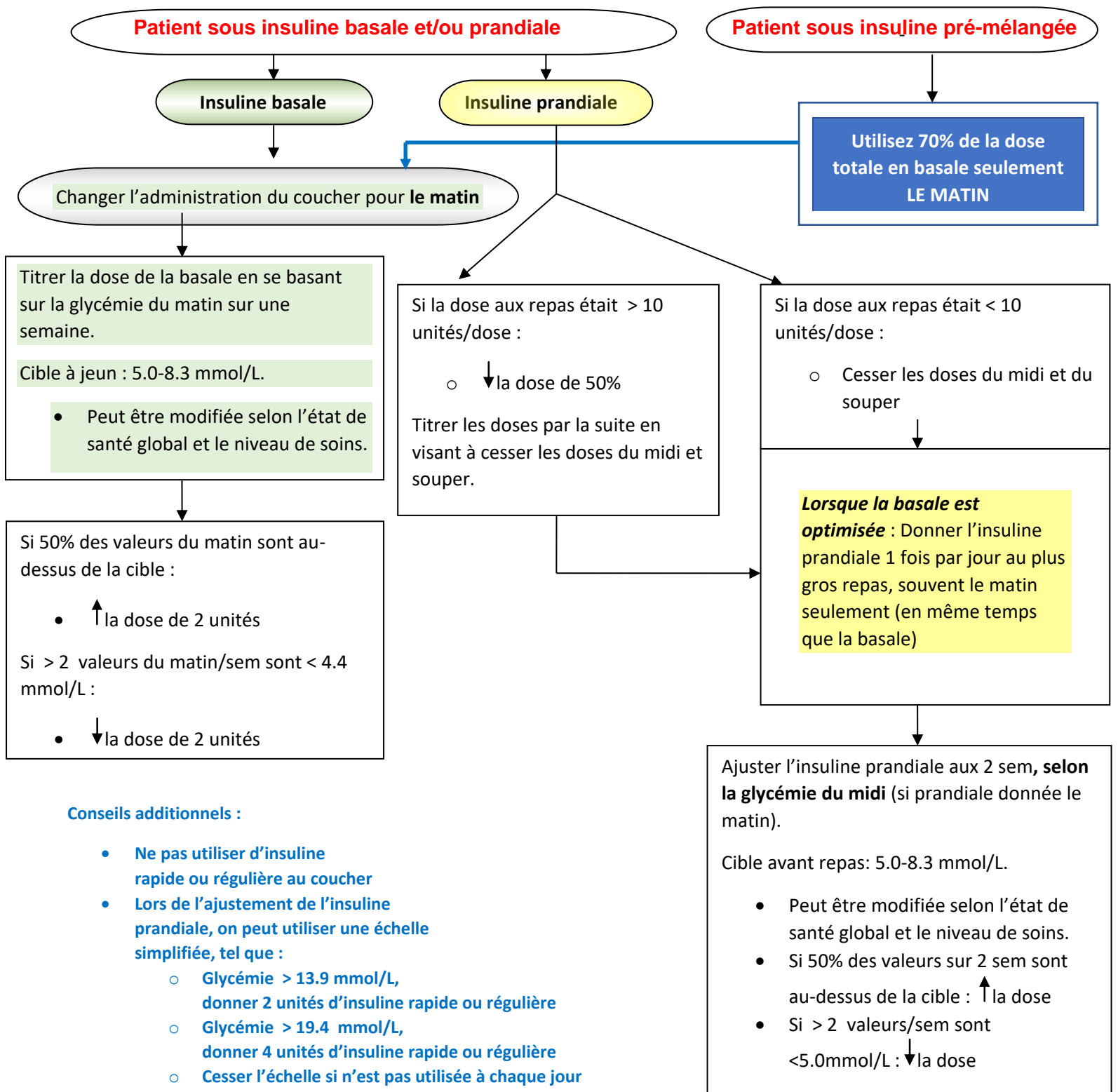
Glycémie préprandiale	Ajustement à la dose d'insuline analogue rapide
< 4 mmol/L	- 4 unités
> 4 - 7 mmol/L	- 2 unités
7 - 12 mmol/L	aucun
> 12 - 16 mmol/L	+ 2 unités
> 16 - 20 mmol/L	+ 4 unités

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

Malgré un coût plus élevé, l'association i-DPP4- insuline analogue basale devrait être privilégiée chez la PA. L'utilisation d'un i-DPP4 seule ou en association avec de l'insuline glargine (+/- lispro avant les repas) chez des patients hospitalisés permet d'améliorer l'équilibre glycémique sans augmenter les HoGs [87].

Figure 3 : Simplification d'une thérapie complexe d'insuline

Simplification d'une thérapie complexe d'insuline



Conseils additionnels :

- Ne pas utiliser d'insuline rapide ou régulière au coucher
- Lors de l'ajustement de l'insuline prandiale, on peut utiliser une échelle simplifiée, tel que :
 - Glycémie > 13.9 mmol/L, donner 2 unités d'insuline rapide ou régulière
 - Glycémie > 19.4 mmol/L, donner 4 unités d'insuline rapide ou régulière
 - Cesser l'échelle si n'est pas utilisée à chaque jour

Adapté de American Diabetes Association: 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes- 2021. Diabetes Care 2021, 44:S168.[88]

Tableau 4. Prescription d'un régime d'insuline (adapté des références [89, 90])

Type de régime	Dosage	Exemple
Insuline basale à additionner aux ADO ou la basale peut être utilisée seule aussi, pas forcément avec ADO <ul style="list-style-type: none"> • Débuter une dose unique d'insuline basale le matin 	Dose initiale : 5 à 10 unités/j (0,1 à 0,2 unités/kg/j)	<ul style="list-style-type: none"> • Dose initiale de 10 unités d'insuline basale le matin. Augmenter la dose de 2 unités chaque fois jusqu'à une glycémie à jeun = 7 à 12 mmol/L • Pour Degludec ou Glargine U-300 : <u>ajuster aux 3 à 4 jours</u> (jamais à chaque jour : risque d'accumulation et d'HoG)
Insulinothérapie unique		
Insuline basale seule et intensifier seulement au besoin aux repas (bolus)[83] <ul style="list-style-type: none"> • Calculer dose basale et pour chaque repas • Débuter avec mêmes doses par repas i.e., distribuer en doses égales, OU <ul style="list-style-type: none"> • Débuter insuline rapide 1 fois par jour, au plus gros repas (souvent le matin) • Moins de risques d'HoG 	Calculer dose totale d'insuline (DTI) de 0,2 à 0,4 unités/kg, puis distribuer comme suit : <ul style="list-style-type: none"> • 40% DTI basale le matin • 20% DTI en bolus avant chaque repas 	<ul style="list-style-type: none"> • Pour une personne de 60 kg: DTI = 0,3 unité/kg = 0,3 x 60 DTI = 18 unités • Insuline basale 40% de DTI = 40 % x 18 unités Insuline basale = 7 unités le matin • Insuline bolus 60% de DTI = 60 % x 18 unités • Bolus total = 11 unités ÷ 3 = 4 unités par repas
Insuline pré-mélangée (30/70) A réserver à des cas particuliers ; à éviter chez PA fragile <ul style="list-style-type: none"> • Débuter avec 2 doses : Avant le petit déjeuner et avant le souper. 	Dose initiale : 5 à 10 unités 2 x/j (0,1 à 0,2 unités/kg 2 x/j)	<ul style="list-style-type: none"> • 5 à 10 unités avant le petit déjeuner; 5 à 10 unités avant le souper. La distribution de la dose en 2/3 (13 unités) au petit déjeuner et 1/3 (7 unités) au souper peut être utilisée. • Augmenter la dose du matin de 2 unités die jusqu'à une glycémie = 7 à 12 mmol/L au souper • Augmenter la dose du souper de 2 unités die jusqu'à une glycémie à jeun = 7 à 12 mmol/L

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

Voici quelques suggestions pour l'ajustement de la dose d'insuline*[89]

- Corriger les HoGs en premier et les HyG plus tard. Une fois que les HoGs sont résolues, l'HyG de rebond est souvent éliminée.
- Ajuster la dose d'insuline de 5% à 10% par semaine ou 1 à 2 unités à la fois pour prévenir l'HoG.
- Ajuster une insuline à la fois. Commencer par l'insuline qui va corriger le premier problème de glycémie du jour.
- S'il y a une HyG inexplicquée du matin, déterminer la cause avant d'ajuster la thérapie :
 - Vérifier la glycémie à 03h00 pour plusieurs nuits:
 - Si la glycémie est alors < 4 mmol / L, ce qui suggère un effet Somogy (de l'HoG nocturne non reconnue car le patient dort, ce qui entraîne une HyG rebond au matin).
 - Si la glycémie est alors > 4 mmol / L, ce qui suggère le phénomène de l'aube (HyG à jeun en raison de la libération de l'hormone de croissance, catécholamines et cortisol dans les premières heures du matin) ou une dose insuffisante d'insuline pendant la nuit.
- Cauchemars, sommeil agité, maux de tête au réveil, et oreiller ou draps mouillés peuvent être des signes d'épisodes d'HoGs durant le sommeil.
- À l'occasion, la vérification de la cible de la glycémie postprandiale est utile pour évaluer le bolus (dose prandiale) à l'insuline. L'évaluation du contrôle glycémique postprandial permet de préciser quel type d'insuline a besoin d'être ajusté (le bolus ou l'insuline basale). L'objectif est d'atteindre une glycémie postprandiale (2 h après la fin du repas) entre 7 à 14 mmol / L, sans valeurs basses avant le prochain repas.

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

CAS CLINIQUE I

♀ 72 ans, autonome et vivant dans la communauté. Admise pour chute avec fracture pelvienne. Elle pèse 75 kg et son IMC est de 31 kg/m². Connue pour un DT2 depuis 5 ans et une hypertension artérielle. Aucune notion de maladie coronarienne. Médication: Perindopril 4 mg die, glyburide 5 mg po BID, metformine 500 mg BID et atorvastatine 10 mg die. Elle mange bien. Son bilan révèle une glycémie à jeun AM de 9 mmol/L, une A1C à 8.2%. Une estimation de Clcr à 65 mL/min, une tension artérielle (TA) à 135/80 et un LDL-C à 3 mmol/L.

Approche initiale

Cette patiente a une longévité moyenne anticipée d'environ 15 ans et elle est autonome. Ici, on ne doit pas la considérer comme étant frêle. On doit donc rechercher l'atteinte d'une A1C autour de 7%. Il y a lieu d'améliorer son bilan cardiométabolique pour prévenir des complications. Ainsi, on devrait considérer d'augmenter la metformine à 850 mg po BID. On pourrait profiter de son hospitalisation pour cesser son glyburide et le remplacer par du gliclazide (MR débiter à ½ dose, 30 mg, et augmenter ad 60 mg die dans les 2 semaines ou même donner d'emblée un i-DPP4 (ex : Sitagliptine 100 mg Die). Finalement, dans le but de faciliter la compliance, considérer donner une combinaison Sitagliptine avec metformine (Janumet 50/850 mg BID). Sa TA est dans un niveau acceptable pour l'âge. Par contre, on pourrait améliorer son bilan lipidique en augmentant l'atorvastatin à 20 mg Die pour atteindre une valeur LDL-C ≤ 2.0 mmol/L. Les recommandations les plus récentes sont de ne pas prescrire l'ASA en prévention primaire chez un patient atteint de DT2[91]. Si une atteinte rénale est présente (microalbuminurie) ou non : ceci pourrait orienter vers un iSGLT2 dans ce cas avec ajustement de la dose de périndopril.

Mi-séjour

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

Planification au congé/suivi

Il est recommandé de vérifier sa glycémie capillaire à domicile BID, mais de le faire une fois le matin et une autre fois durant le jour avant le repas ou en HS, mais à un moment différent à tous les jours. À long terme, cela donne un bon aperçu des glycémies aux différents moments de la journée. Elle est encouragée à tenir un registre de ses glycémies et le présenter à son médecin de famille qui recevra un résumé d'hospitalisation. Ce dernier devrait décider s'il est pertinent de référer à un endocrinologue. Si la cible d'A1C n'est pas atteinte, la sitagliptine pourra être remplacée par un agoniste GLP-1 (pour respecter les critères de remboursement de la RAMQ).

De plus, il est recommandé que cette patiente participe à des séances d'exercices physiques offertes par différents organismes communautaires pour maintenir sa mobilité et prévenir les chutes.

CAS CLINIQUE II

♂ 82 ans, résident en CHSLD. Admis pour confusion suite à une infection urinaire. Il pèse 55 kg et son IMC est de 21 kg/m². Connu pour un DT2 depuis 15 ans, hypertension artérielle et une maladie coronarienne pour laquelle il a subi des pontages dans le passé. Marche avec l'aide d'une personne. Agité et saute des repas disant qu'il n'a pas faim. Incontinent urinaire. Médication: Perindopril 4 mg die, glyburide 5 mg po BID et metformine 500 mg BID, atorvastatine 10 mg die, ECASA 81 mg die. Son bilan révèle: Glycémie à jeun AM 5 mmol/L; A1C 6%; Clcr 25 mL/min; TA 105/60; LDL-C : 1,8 mmol/L.

Approche initiale

Ce patient est fragilisé même avant son admission. Son espérance de vie est réduite. Il est amaigri et son A1C est trop basse. Ici, on devrait accepter une A1C entre 7,5 et 8,5%. Considérant la propension des personnes âgées à avoir des HyG postprandiales plus soutenues, ce patient fait probablement des HoGs sans manifestations cliniques (sauf qu'il est confus!). Sa maigreur et son refus de manger nous font penser qu'il souffre d'anorexie. Si aucune autre cause d'anorexie n'est identifiée, la metformine pourrait être en cause. Donc, nous devrions la cesser, surtout que son utilisation est contre-indiquée avec une Clcr < 30 mL/min. De même, nous devons cesser le glyburide (première cause d'HoG). Sa TA est aussi trop basse ce qui peut probablement être attribué à une perte de poids au fil du temps et au maintien malgré tout du perindopril. Finalement, étant donné ses antécédents cardiaques, l'aspirine est maintenue, mais on peut se permettre de cesser la statine (cf. fiche du RUSHGQ sur la gestion des statines [92]).

Mi-séjour

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

Planification au congé/suivi

Lors du retour en CHSLD, il est recommandé à l'équipe en place de suivre la glycémie die et de ne débiter les ADO que si la glycémie à jeun le matin est >12mmol/L. On ne doit pas prescrire à nouveau la sulfonylurée. Considérant sa fonction rénale, on pourrait lui prescrire un i-DPP4 : Sitagliptine 25 mg po Die ou Alogliptine 6.25 mg po Die, ou Linagliptine 5 mg po die. Si la prise des repas demeure erratique et que la glycémie augmente, on pourrait considérer prescrire un régime d'insuline basale tout simplement. Dans un deuxième temps, si la glycémie demeure élevée > 12 mmol/L malgré l'insuline basale, ajouter une insuline analogue rapide au déjeuner (ou au plus gros repas). Cela pourrait même lui faire gagner du poids!

CAS CLINIQUE III

♀ 85 ans, résidant en CHSLD. Admise pour confusion aiguë superposée sur une démence connue suite à une pneumonie. Elle pèse 65 kg et son IMC 27 kg/m². Connue pour DT2 depuis 25 ans, hypertension artérielle et MCAS. Marche avec l'aide d'une personne. Agitée et saute des repas en repoussant les préposés. Elle refuse de prendre sa médication. Médication: Perindopril 4 mg die, metoprolol 25 mg BID, glyburide 5 mg po BID et metformine 500 mg BID, atorvastatine 10 mg die, ASA 81 mg po die. Son bilan révèle: Glycémie à jeun AM 15 mmol/L; A1C 8.2%; Clcr 35 mL/min; TA 145/85; LDL-C : 3 mmol/L.

Approche initiale

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

Mi-séjour

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

Planification au congé / suivi

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

CAS CLINIQUE IV

♂ 81 ans, résidant à domicile. Admis à l'hôpital le 9 avril pour confusion. Il pèse 70 kg et son IMC 24 kg/m². Connu pour DT2 depuis plus de 10 ans, hypertension artérielle, hypothyroïdie, ostéoporose. Marche avec aide. Médication: Ramipril 2.5 mg die, amlodipine 10 mg die, gliclazide MR 120 mg die, metformine 1000 mg BID, liraglutide 1.8 mg sous-cutané die, atorvastatine 40 mg die, levothyroxine 125 mcg die, calcium/vit D, Vit B12, silodosine 4mg die. Son bilan révèle: Glycémie à jeun AM 9.0 mmol/L; dernier A1C 7.5% il y a 3 mois; Clcr 57 mL/min; TA 140/80; LDL-C : 1.3 mmol/L.

Approche initiale

Une échelle d'insuline asparte 4 fois par jour est mise en place. Les glycémies demeurent élevées, l'échelle est utilisée plusieurs fois par jour. Le médecin débute empagliflozine 10mg po die le 12 avril. La créatinine passe de 97 umol/L le 11 avril à 132 umol/L le 17 avril (36% d'augmentation). L'empagliflozine est cessé sur suggestion de la pharmacie, et par la suite le ramipril également (la créatinine continue d'augmenter jusqu'à 161 umol/L le 22 avril, puis est revenue à la normale par après)

Après de nombreux tests négatifs (IRM, EEG, ponction lombaire, etc.) et un épisode de fécalome résolu, la confusion persiste et on conclut à **un trouble neurocognitif majeur**.

Mi-séjour

La pharmacie demandée en consultation pour le traitement du diabète. On recommande de ne pas reprendre l'empagliflozine : l'ajout d'un i-SGLT2 cause habituellement une augmentation de la créatinine de 20 % maximum. Si ça dépasse cette valeur, on considère qu'il faut les éviter, surtout chez les personnes âgées fragiles avec médicament concomitants tels un IECA. Avec l'échelle d'insuline, le patient a besoin de 10 à 12 unités d'insuline par jour depuis un mois, malgré gliclazide dose maximale 160 mg bid, metformine 1000 mg bid, liraglutide 1.8 mg sous-cutané die.

Pour simplification du traitement on recommande : Cesser liraglutide, remplacer par sitagliptine 100 mg die, diminuer metformine à 500 mg bid, ajouter insuline glargine 10 unités sous-cutané die le matin. Continuer gliclazide pour le moment. Ajuster glargine pour viser des glycémies le matin 5.0 à 8.5 mmol/L. Dans un 2^e temps : si les glycémies du midi demeurent élevées, envisager cesser gliclazide et ajouter insuline asparte 4 unités die le matin seulement. Ajuster asparte dose du matin selon glycémies du midi. Modifier échelle d'insuline asparte pour tid seulement, et modifier les cibles pour : > 13.9 mmol/L = 2 unités, > 19.4 mmol/L = 4 unités, pas de dose au coucher. Viser A1c >= 7.0% pour éviter risques d'HoGs.

Planification au congé / suivi

Le patient est en attente de place en CHSLD. L'insuline glargine a été augmentés à 12 unités le matin, et l'insuline asparte à 6 unités le matin. On continue metformine 500mg bid et sitagliptine 100 mg die. L'échelle d'insuline a été cessée ainsi que le gliclazide, et la fréquence des glycémies capillaires diminuée à bid en alternance.

ANNEXE 1 - RÉFÉRENCES

1. Kergoat MJ, Gravel J, Hill J, Clerc D, Vasil N, Hoang LUA, Latour J, Tessier D, Morin S, Flamand-Villeneuve J *et al*: **Guide de gestion médicamenteuse en UCDG - 3ième édition**. Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec (RUSHGQ); 2021.
2. Morais JA, Raduly L, Beauchemin J-P, Bernard S, Flamand-Villeneuve J, Bergeron J, Roy-Petit J, Kirouac-Laplante J, Kergoat MJ, Filion J *et al*: **Annexe 9. Gestion médicamenteuse du diabète de type 2 en UCDG - 2ième édition**. In: *Guide de gestion médicamenteuse en UCDG - 2ième édition* Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec; 2017.
3. Morais JA, Raduly L, Beauchemin J-P, Bernard S, Flamand-Villeneuve J, Bergeron J, Roy-Petit J, Kirouac-Laplante J, Kergoat MJ, Filion J *et al*: **Annexe 9. Gestion médicamenteuse du diabète de type 2 en UCDG** In: *Guide de gestion médicamenteuse en UCDG* Montréal (Québec, Canada): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec; 2015.
4. Agence de santé publique du Canada: **Le diabète au Canada : Perspective de santé publique sur les faits et chiffres**. <http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/publications/diabetes-diabete/facts-figures-faits-chiffres-2011/chap1-fra.php#tbl11>; 2011.
5. Meneilly GS, Elliott T, Tessier D, Hards L, Tildesley H: **NIDDM in the elderly**. *Diabetes Care* 1996, **19**(12):1320-1325.
6. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, Huang ES, Korytkowski MT, Munshi MN, Odegard PS *et al*: **Diabetes in older adults**. *Diabetes Care* 2012, **35**(12):2650-2664.
7. Guillaume T, De Flines J: **[Diabetes mellitus in the elderly : epidemiological, pathophysiological and clinical aspects]**. *Revue medicale de Liege* 2005, **60**(5-6):429-432.
8. American Diabetes A: **Standards of Medical Care in Diabetes-2016 Abridged for Primary Care Providers**. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association* 2016, **34**(1):3-21.
9. Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S: **New IDF Guideline for managing type 2 diabetes in older people**. *Diabetes research and clinical practice* 2014, **103**(3):538-540.
10. Cryer PE: **Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death**. *The Journal of clinical investigation* 2007, **117**(4):868-870.
11. Cryer PE, Davis SN, Shamon H: **Hypoglycemia in diabetes**. *Diabetes Care* 2003, **26**(6):1902-1912.
12. Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H: **Altered responses to hypoglycemia of healthy elderly people**. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1994, **78**(6):1341-1348.
13. **Rehabilitation Measures Database**. <http://www.rehabmeasures.org/>.
14. Landstedt-Hallin L, Englund A, Adamson U, Lins PE: **Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus**. *Journal of internal medicine* 1999, **246**(3):299-307.
15. Huang ES: **Management of diabetes mellitus in older people with comorbidities**. *BMJ* 2016, **353**:i2200.
16. Centers for Disease Control and prevention: **Emergency Department Visit Rates for Hypoglycemia as First-Listed Diagnosis per 1,000 Diabetic Adults Aged 18 Years or Older, by Age, United States, 2006-2009**. <http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/hypoglycemia/fig5byage.htm>; 2013.
17. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K: **Hypoglycaemia in Type 2 diabetes**. *Diabet Med* 2008, **25**(3):245-254.
18. Thorpe CT, Gellad WF, Good CB, Zhang S, Zhao X, Mor M, Fine MJ: **Tight glycemic control and use of hypoglycemic medications in older veterans with type 2 diabetes and comorbid dementia**. *Diabetes Care* 2015, **38**(4):588-595.
19. Boulin M, Diaby V, Tannenbaum C: **Preventing Unnecessary Costs of Drug-Induced**

- Hypoglycemia in Older Adults with Type 2 Diabetes in the United States and Canada.** *PLoS One* 2016, **11**(9):e0162951.
20. Rodriguez-Gutierrez R, Montori VM: **Glycemic Control for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Our Evolving Faith in the Face of Evidence.** *Circulation Cardiovascular quality and outcomes* 2016, **9**(5):504-512.
21. Monnier L, Lapinski H, Colette C: **Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c).** *Diabetes Care* 2003, **26**(3):881-885.
22. Decode Study Group tDEEG: **Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria.** *Arch Intern Med* 2001, **161**(3):397-405.
23. Cavalot F, Petrelli A, Traversa M, Bonomo K, Fiora E, Conti M, Anfossi G, Costa G, Trovati M: **Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, **91**(3):813-819.
24. Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R, Campanian Postprandial Hyperglycemia Study G: **Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus.** *Circulation* 2004, **110**(2):214-219.
25. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M: **Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies.** *Eur Heart J* 2004, **25**(1):10-16.
26. Cui X, Abduljalil A, Manor BD, Peng CK, Novak V: **Multi-scale glycemic variability: a link to gray matter atrophy and cognitive decline in type 2 diabetes.** *PLoS One* 2014, **9**(1):e86284.
27. Association canadienne du diabète: **Clinical Practice Guidelines Quick Reference Guide.** 2018 (mise à jour 2020), http://guidelines.diabetes.ca/CDACPG/media/documents/CPG/CPG_Quick_Reference_Guide_P_RINT_EN_2020.pdf [consulté le 4 juin 2021].
28. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA *et al*: **International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring.** *Diabetes Care* 2017, **40**(12):1631-1640.
29. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL *et al*: **Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range.** *Diabetes Care* 2019, **42**(8):1593-1603.
30. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète: **Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada.** *Can J Diabetes* 2013, **37**(suppl 5):S361-S598.
31. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert C, Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, MacCallum L, Shah BR, Simpson S, Senior PA: **Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update.** *Can J Diabetes* 2020, **44**(7):575-591.
32. Association canadienne du diabète: **Considérations thérapeutiques en matière de traitements couramment utilisés chez les patients diabétiques présentant une atteinte rénale à divers stades.** http://guidelines.diabetes.ca/CDACPG_resources/Appendices/Appendix_6_FR_2015.pdf; 2015.
33. McCabe P: **Tableau des Antidiabétiques V7** Avril 2021, https://www.usherbrooke.ca/baladocritique/fileadmin/sites/baladocritique/documents/Tableau_McCabe_V7_-_Avril_2021_-_QUEBEC_-_FR_-_FINAL.pdf [consulté le 11 novembre 2021].
34. Yale JF: **Anti-hyperglycémiant et fonction rénale.** 2019, <http://dryale.ca/DrYale.ca/InsuffisancerenaleAntiHyperglycemiantsYaleOctobre2019.pdf> [consulté le 11 novembre 2021].
35. Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, Golm GT, Sisk CM, Engel SS, Shankar RR: **Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with**

- Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial.** *Drugs Aging* 2015, **32**(6):469-476.
36. Crediblemeds.org: <https://crediblemeds.org/new-drug-list/> (accès – gratuit); [consulté le 27 mars 2021].
37. Schwartz SL: **Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.** *Am J Geriatr Pharmacother* 2010, **8**(5):405-418.
38. Bonaventura A, Montecucco F, Dallegrì F: **Update on strategies limiting iatrogenic hypoglycemia.** *Endocrine connections* 2015, **4**(3):R37-45.
39. Avogaro A, Dardano A, de Kreutzenberg SV, Del Prato S: **Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors can minimize the hypoglycaemic burden and enhance safety in elderly people with diabetes.** *Diabetes, obesity & metabolism* 2015, **17**(2):107-115.
40. Amin M, Suksomboon N: **Pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: an update on drug-drug interactions.** *Drug Saf* 2014, **37**(11):903-919.
41. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Harper W, Clement M, Goldenberg R, Hanna A, Main A, Retnakaran R, Sherifali D, Woo V, Yale JF *et al*: **Policies, Guidelines and Consensus Statements: Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes-2015 Interim Update.** *Can J Diabetes* 2015, **39**(4):250-252.
42. U.S. Food and Drug Administration (FDA): **FDA Drug Safety Communication: FDA warns that DPP-4 inhibitors for type 2 diabetes may cause severe joint pain (8-28-2015).** 2015.
43. U. S. Food and Drug Administration (FDA): **FDA investigating reports of possible increased risk of pancreatitis and pre-cancerous findings of the pancreas from incretin mimetic drugs for type 2 diabetes.** <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm343187.htm>. 2015.
44. U.S. Food and Drug Administration (FDA): **FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin.** <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm> 2016.
45. Takeda Canada Inc.: **Kazano - Product monograph including patient medication information:** http://www.takedacanada.com/kazanopm/~media/countries/ca/files/product%20pdfs/kazano_pm_eng_2016apr05.pdf; 5 avril 2016.
46. Patel CG, Li L, Girgis S, Kornhauser DM, Frevert EU, Boulton DW: **Two-way pharmacokinetic interaction studies between saxagliptin and cytochrome P450 substrates or inhibitors: simvastatin, diltiazem extended-release, and ketoconazole.** *Clinical pharmacology : advances and applications* 2011, **3**:13-25.
47. Upreti VV, Boulton DW, Li L, Ching A, Su H, Lacreata FP, Patel CG: **Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of saxagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy subjects.** *Br J Clin Pharmacol* 2011, **72**(1):92-102.
48. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S *et al*: **Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes.** *N Engl J Med* 2015, **373**(3):232-242.
49. Servier Canada Inc. Diamicon MR (gliclazide): **Monographie de produit. Juin 2012, Date de révision : 28 juin 2012.**
50. Holstein A, Beil W, Kovacs P: **CYP2C metabolism of oral antidiabetic drugs--impact on pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetic aspects.** *Expert opinion on drug metabolism & toxicology* 2012, **8**(12):1549-1563.
51. Romley JA, Gong C, Jena AB, Goldman DP, Williams B, Peters A: **Association between use of warfarin with common sulfonylureas and serious hypoglycemic events: retrospective cohort analysis.** *BMJ* 2015, **351**:h6223.
52. Zhang Y, Si D, Chen X, Lin N, Guo Y, Zhou H, Zhong D: **Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of gliclazide MR in Chinese subjects.** *Br J Clin Pharmacol* 2007, **64**(1):67-74.
53. U. S. Food and Drug Administration (FDA): **Preventable Adverse Drug Reactions: A Focus on Drug Interactions.**

- <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm110632.htm>. 2016.
54. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel: **American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults.** *J Am Geriatr Soc* 2012, **60**(4):616-631.
55. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel: **American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults.** *J Am Geriatr Soc* 2015, **63**(11):2227-2246.
56. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P: **STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2.** *Age Ageing* 2015, **44**(2):213-218.
57. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudid R, Payot I, Latour J, Schmitt T, Pepersack T, Vogt-Ferrier N, Hasso Y *et al*: **Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française.** *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 2015, **15**(90):323-336.
58. Pazan F, Gercke Y, Weiss C, Wehling M, Raters F: **The U.S.-FORTA (Fit FOR The Aged) List: Consensus Validation of a Clinical Tool to Improve Drug Therapy in Older Adults.** *J Am Med Dir Assoc* 2020, **21**(3):439 e439-439 e413.
59. Santé Canada: **Mise à jour - Gluconorm (repaglinide) - Nouvelle contre-indication portant sur l'utilisation concomitante avec le clopidogrel.** Avis de Santé Canada 31 juillet 2015. <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/54454a-fra.php>.
60. Flockhart DA: **Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table.** <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>: Indiana University School of Medicine; 2007.
61. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P: **American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria(R) for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults.** *J Am Geriatr Soc* 2019.
62. Association canadienne du diabète: **Guide de référence sur les Lignes directrices de pratique clinique 2013 (Mise à jour mars 2016).** http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg_resource/s/CPG_Quick_Reference_Guide_WEB_FR.pdf; 2016.
63. Pazan F, Weiss C, Wehling M: **The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List: International Consensus Validation of a Clinical Tool for Improved Drug Treatment in Older People.** *Drugs Aging* 2018, **35**:61-71.
64. Soykan I, Sivri B, Sarosiek I, Kiernan B, McCallum RW: **Demography, clinical characteristics, psychological and abuse profiles, treatment, and long-term follow-up of patients with gastroparesis.** *Dig Dis Sci* 1998, **43**(11):2398-2404.
65. Horowitz M, Edelbroek M, Fraser R, Maddox A, Wishart J: **Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. Recent insights into prevalence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment.** *Scandinavian journal of gastroenterology* 1991, **26**(7):673-684.
66. Nauck MA, Muus Ghorbani ML, Kreiner E, Saevereid HA, Buse JB, Investigators LPCobotLT: **Effects of Liraglutide Compared With Placebo on Events of Acute Gallbladder or Biliary Disease in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk for Cardiovascular Events in the LEADER Randomized Trial.** *Diabetes Care* 2019, **42**(10):1912-1920.
67. Li J, Albajrami O, Zhuo M, Hawley CE, Paik JM: **Decision Algorithm for Prescribing SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists for Diabetic Kidney Disease.** *Clin J Am Soc Nephrol* 2020, **15**(11):1678-1688.
68. Telbec C: **Dans l'étude LEADER, Victoza® a considérablement réduit le risque de crise cardiaque et d'AVC chez les sujets diabétiques de type 2.** In.: <http://www.newswire.ca/fr/news-releases/dans-letude-leader-victoza-a-considerablement-reduit-le-risque-de-crise-cardiaque-et-davc-chez-les-sujets-diabetiques-de-type-2-582909951.html>; 2016.
69. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, Guo K, team Lt, Abouda G *et al*: **Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study.** *Lancet* 2016, **387**(10019):679-690.

70. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riesmeyer JS, Riddle MC, Ryden L *et al*: **Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial.** *Lancet* 2019, **394**(10193):121-130.
71. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML *et al*: **Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes.** *N Engl J Med* 2016, **375**(19):1834-1844.
72. Yale JF: **Oral antihyperglycemic agents and renal disease: new agents, new concepts.** *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005, **16 Suppl 1**:S7-10.
73. AstraZeneca Canada Inc: **Monographie de Forxiga avec renseignements destinés aux patients.** 2021, <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/frenchassets/Ourmedicines/forxiga-product-monograph-fr.pdf> [le 6 août 2021].
74. Santé Canada: **Mise à jour - Forxiga et Invokana: Santé Canada commence l'examen de l'innocuité de médicaments antidiabétiques appelés inhibiteurs du SGLT2 et du risque d'acidocétose.** <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/53892a-fra.php>; 2015.
75. Meymeh RH, Woollorton E: **Diabetes drug pioglitazone (Actos): risk of fracture.** *CMAJ* 2007, **177**(7):723-724.
76. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, Kravitz BG, Yu D, Heise MA, Aftring RP *et al*: **Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT).** *Diabetes Care* 2008, **31**(5):845-851.
77. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ, Team RS: **Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial.** *Lancet* 2009, **373**(9681):2125-2135.
78. Singh S, Loke YK, Furberg CD: **Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis.** *JAMA* 2007, **298**(10):1189-1195.
79. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP, Jr., Vaughn DJ, Nessel L, Selby J, Strom BL: **Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study.** *Diabetes Care* 2011, **34**(4):916-922.
80. Tuccori M, Filion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L: **Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study.** *BMJ* 2016, **352**:i1541.
81. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL: **Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans.** *N Engl J Med* 2011, **365**(21):2002-2012.
82. Harper W, Hanna A, Woo V, and the Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee: **Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes.** *Can J Diabetes* 2008, **32**(Suppl 1):S53-S61.
83. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK, Group TS: **Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes.** *N Engl J Med* 2009, **361**(18):1736-1747.
84. Papa G, Fedele V, Chiavetta A, Lorenti I, Leotta C, Luca S, Rabuazzo AM, Piro S, Alagona C, Spadaro L *et al*: **Therapeutic options for elderly diabetic subjects: open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs.** *Acta diabetologica* 2008, **45**(1):53-59.
85. American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes M, Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E: **Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update.** *J Am Geriatr Soc* 2013, **61**(11):2020-2026.
86. Hirsch IB: **Sliding scale insulin--time to stop sliding.** *JAMA* 2009, **301**(2):213-214.
87. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, Farrokhi F, Peng L, Reyes D, Lathkar-Pradhan S *et al*: **Safety and**

- efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care* 2013, **36**(11):3430-3435.
88. American Diabetes Association: **12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2021**. *Diabetes Care* 2021, **44**:S168.
89. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: **Guide to Starting and Adjusting Insulin for Type 2 Diabetes**; 2012.
90. Gilden JL, Gupta A: **Non-ICU hospital care of diabetes mellitus in the elderly population**. *Current diabetes reports* 2015, **15**(5):26.
91. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Stone JA, Fitchett D, Grover S, Lewanczuk R, Lin P: **Vascular protection in people with diabetes**. *Can J Diabetes* 2013, **37 Suppl 1**:S100-104.
92. Loontjens B, Tessier D, Abdul-Hadi N: **Gestion des statines en UCDG**. In: *Guide de gestion médicamenteuse appropriée en UCDG*. Montréal (Québec): Regroupement des Unités de courte durée gériatriques et des services hospitaliers de gériatrie du Québec 2015.

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

	Monothérapie	Avec MTF (doubleTx)	Avec SU (doubleTx)	Avec MTF + SU(triple Tx) si non cible A1c non atteinte	Avec Piog.	Avec Piog. + MTF	Avec Insuline +/- MTF
Alogliptine (Nesina®)	✓ Code EN167	✓ Code EN148	✓ Code EN149	✓ Code EN148	✓	✓	✓ Avec insuline, avec ou sans metformine
Alogliptine + MTF (Kazano®)		Après dose MTF stable depuis 1 mois : code EN150		Après dose MTF stable depuis 1 mois : code EN150	✓		✓ Avec insuline
Linagliptine (Trajenta®)	✓ Code EN167	✓ Code EN148	✓ Non couvert	✓ Code EN148			✓ Avec insuline, avec ou sans metformine
Linagliptine + MTF (Jentaduo®)		Après dose MTF stable depuis 1 mois : code EN150		Après dose MTF stable depuis 1 mois : code EN150			✓ Avec insuline
Sitagliptine (Januvia®)	✓ Code EN167	✓ Code EN148		✓ Code EN148	✓	✓	✓ Pré-mélangée ou insuline à action intermédiaire/longue
Sitagliptine +MTF (Janumet® et XR)		Après dose MTF stable depuis 1 mois : code EN150		Après dose MTF stable depuis 1 mois : code EN150	✓		✓ Pré-mélangée ou insuline à action intermédiaire/longue
Saxagliptine (Onglyza® et génériques)		✓ Code EN148	✓ Code EN149	✓ Code EN148			✓ Pré-mélangée ou insuline à action intermédiaire/longue
Saxagliptine + MTF (Komboglyze®)		Après dose MTF stable depuis 1 mois : code EN150		Après dose MTF stable depuis 1 mois : code EN150			✓ Pré-mélangée ou insuline à action intermédiaire/longue

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

Mis à jour Novembre 2021