

Élaboré avec la collaboration d'un comité consultatif formé de cliniciens et d'experts québécois.

Validé par le Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament, des protocoles médicaux nationaux et ordonnances de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

SITUATION CLINIQUE OU CLIENTÈLE

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

CONTRE-INDICATIONS À L'APPLICATION DE CE PROTOCOLE

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

DIRECTIVES

GÉNÉRALITÉS SUR LE TRAITEMENT

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

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

À chaque consultation pour le suivi de la médication antidiabétique :

- ▶ Renforcer l'adoption de saines habitudes de vie.
 - L'optimisation d'une saine alimentation, de l'activité physique ou de la cessation tabagique peut s'échelonner sur plusieurs semaines ou mois et être faite en collaboration avec différents professionnels de la santé, dont les infirmières, les pharmaciens, les nutritionnistes et les spécialistes de l'activité physique.
- ▶ Se renseigner sur les plus récents changements concernant les facteurs suivants et, le cas échéant, envisager un ajustement à la baisse, une substitution ou une réévaluation de la thérapie médicamenteuse :
 - effets indésirables intolérables;
 - symptômes d'hypoglycémie (voir l'annexe I);
 - taux d'HbA1c régulièrement inférieur à 6,5 % (ou constamment plus bas que la cible individuelle) s'il y a un risque d'hypoglycémie;
 - hospitalisation récente, fragilité, perte d'autonomie, apparition de troubles neurocognitifs, détérioration de l'état de santé, espérance de vie réduite;

- présence de comorbidités (apparition ou progression de maladies cardiovasculaires, d'insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique);
 - situation ou préférences personnelles (ex. : lourdeur du traitement, médicament trop coûteux ou non couvert par le régime d'assurance), ou inobservance à la médication fréquemment notée;
 - cibles glycémiques ou objectifs du traitement modifiés.
- ▶ Rechercher les symptômes ou signes d'hyperglycémie (voir l'annexe I); s'ils sont rapportés, vérifier l'observance et la persistance au traitement, examiner les autres causes possibles d'hyperglycémie (voir l'annexe II), puis considérer l'intensification du traitement.
 - ▶ Prendre connaissance des résultats d'analyses de laboratoire récentes et de glycémies capillaires ou interstitielles disponibles.
 - Vérifier l'observance et la persistance à la thérapie (si ce n'est pas déjà fait) et la technique de mesure glycémique. Au besoin, sensibiliser la personne à l'importance d'adhérer continuellement au traitement ou lui fournir un soutien technique;
 - S'enquérir de tout changement ou facteur ayant pu influencer les valeurs de glycémie ou d'HbA1c, y compris la consommation de nouveaux médicaments ou produits naturels (voir l'annexe II pour la liste de ces facteurs);
 - Ajuster les doses d'antidiabétiques en conséquence et évaluer la pertinence d'ajouter, d'arrêter ou de substituer un antidiabétique, au besoin.

2. ANALYSES DE LABORATOIRE RELATIVES À L'AJUSTEMENT

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

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

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

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

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

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

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

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

3. CIBLES GLYCÉMIQUES

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

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

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

² Ou selon le jugement clinique.

Surveillance glycémique

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

4. CONDUITE THÉRAPEUTIQUE POUR L'AJUSTEMENT

Principes généraux d'ajustement de la médication antidiabétique

- ▶ Tous les ajouts et ajustements de médicaments, combinés à la gestion des habitudes de vie, visent l'atteinte des cibles dans un délai de 3 à 6 mois.
- ▶ Le régime et les doses d'antidiabétiques doivent être ajustés dans le but d'atteindre les cibles glycémiques, mais les hypoglycémies doivent être évitées et la prise de poids, minimisée.

- ▶ Généralement, il est préférable d'augmenter la dose d'un seul agent antidiabétique à la fois.
- ▶ Lorsque l'insuline est utilisée en association avec un antidiabétique oral ou injectable et qu'un ajustement à la hausse est nécessaire, prioriser celui des antidiabétiques présentant un faible risque d'hypoglycémie. Pour un ajustement à la baisse, prioriser celui des antidiabétiques présentant un risque plus élevé d'hypoglycémie.

Principes relatifs aux antidiabétiques oraux ou injectables

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

Principes relatifs à l'insuline

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

5. INFORMATIONS GÉNÉRALES SUR LES MÉDICAMENTS ET MODALITÉS D'AJUSTEMENT

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

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

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

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

5.1 Biguanides

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES BIGUANIDES	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de réaction allergique aux biguanides - Antécédent d'acidose lactique - Acidocétose diabétique aiguë - Insuffisance rénale grave : DFGe < 30 ml/min/1,73 m² - Insuffisance hépatique grave - Insuffisance respiratoire sévère et états associés à l'hypoxémie - Conditions de stress : infection grave, traumatisme ou chirurgie
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale : <ul style="list-style-type: none"> • DFGe 30-44 ml/min/1,73 m² : prudence, ajustement recommandé - Déshydratation grave : peut aggraver l'insuffisance rénale - Examen radiologique avec agent de contraste, intervention chirurgicale (cesser 48 heures avant et reprendre 48 à 72 heures après, sauf si indication autre par l'équipe médicale) - Présence de facteurs de risque d'acidose lactique (insuffisance cardiaque aiguë ou instable, infarctus du myocarde récent, insuffisance respiratoire, déshydratation (diarrhée, vomissements), abus d'alcool, insuffisance rénale, insuffisance hépatique aiguë) - Insuffisance cardiaque décompensée - Grossesse ou allaitement
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents ou graves	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles gastro-intestinaux (ex. : nausées, diarrhées, crampes abdominales) - Déficit en vitamine B₁₂ - Acidose lactique (rare)
Interactions médicamenteuses les plus significatives	<ul style="list-style-type: none"> - Médicaments pouvant détériorer la fonction rénale en contexte aigu (ex. : anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), antihypertenseur de la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA), diurétique, agent de contraste iodé, inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2))

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES BIGUANIDES				
Médicament	Dose de départ et moment d'administration	Dose maximale	Modalités d'ajustement	Ajustement si intolérance
Metformine Comprimés sécables de 500 et 850 mg	250 à 500 mg PO BID aux repas	2550 mg/jour <ul style="list-style-type: none"> • DFGe 30-44 ml/min/1,73 m² : max. 1000 mg/jour 	↑ de 250 à 500 mg toutes les 1 à 2 semaines ou selon la tolérance. La dose journalière peut être fractionnée en 2 ou 3 prises (BID-TID) selon la tolérance et l'adhésion.	↓ la dose au palier d'ajustement inférieur ou tenter un arrêt temporaire durant 1 semaine ou jusqu'à la résolution des symptômes. Reprendre à la dose de départ ou au palier inférieur toléré (si cessé). Reprendre un ajustement plus lent : ↑ la dose de 250 mg (maximum 1 dose/jour) ou ↑ l'intervalle d'ajustement ¹ .
Metformine à action prolongée Comprimés non sécables de 500 et 1000 mg	500 à 1000 mg PO DIE (au souper)	2000 mg/jour <ul style="list-style-type: none"> • DFGe 30-44 ml/min/1,73 m² : max. 1000 mg/jour 	↑ la dose de 500 mg toutes les 1 à 2 semaines.	↓ la dose au palier d'ajustement inférieur ou tenter un arrêt temporaire durant 1 semaine ou jusqu'à la résolution des symptômes. Reprendre à la dose de départ ou au palier inférieur toléré (si cessé). Reprendre un ajustement plus lent en ↑ l'intervalle d'ajustement.

¹ La metformine à libération prolongée peut être considérée chez les personnes présentant une intolérance digestive avec la forme régulière.
 Abréviation : DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé.

5.2 Sécrétagogues-sulfonylurées

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES SÉCRÉTAGOGUES-SULFONYLURÉES	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de réaction allergique aux sulfonylurées - Acidocétose diabétique aiguë - Insuffisance hépatique grave - Insuffisance rénale : <ul style="list-style-type: none"> • Gliclazide, glimépiride : DFGe < 15 ml/min/1,73 m² • Glyburide : DFGe < 30 ml/min/1,73 m² - Conditions de stress : infection grave, traumatisme ou chirurgie
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de réaction allergique aux sulfamides - Insuffisance rénale (risque ↑ hypoglycémies) : <ul style="list-style-type: none"> • Gliclazide, glimépiride : DFGe 15-29 ml/min/1,73 m² • Glyburide : DFGe 30-49 ml/min/1,73 m² - Personnes âgées, malnutrition, insuffisance hépatique ou rénale, exercice intense ou prolongé, prise d'alcool surtout à jeun (↑ le risque d'hypoglycémies) - Déficit en G6PD (risque ↑ anémie hémolytique) - Grossesse ou allaitement
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none"> - Gain de poids - Hypoglycémies fréquentes (particulièrement avec le glyburide)
Interactions médicamenteuses les plus significatives	<ul style="list-style-type: none"> - Sous l'influence de médicaments sympatholytiques (ex. : β-bloquants, clonidine), les symptômes d'hypoglycémie peuvent être ↓ ou absents. - Usage concomitant d'autres agents antidiabétiques : risques d'hypoglycémies (une ↓ de la dose du sécrétagogue peut être requise)

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

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

Sigles et abréviations : DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; G6PD : glucose-6-phosphate déshydrogénase.

5.3 Sécrétagogues-méglitinides

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES SÉCRÉTAGOGUES-MÉGLITINIDES

Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de réaction allergique aux méglitinides - Acidocétose diabétique aiguë - Insuffisance hépatique - Prise de gemfibrozil ou de clopidogrel¹ - Grossesse et allaitement
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> - Ne pas prendre le repaglinide si le repas est omis; retarder le repaglinide si le repas est retardé - Personnes âgées, malnutrition, insuffisance hépatique ou rénale, exercice intense ou prolongé, prise d'alcool surtout à jeun (↑ le risque d'hypoglycémies)
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoglycémies - Gain de poids - Céphalées
Interactions médicamenteuses les plus significatives	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibiteurs du CYP3A4 et/ou du CYP2C8 : (ex. : gemfibrozil, clopidogrel¹, clarithromycine, ketoconazole, cyclosporine, triméthoprim) : ↑ de la concentration plasmatique du repaglinide (↑ le risque d'hypoglycémies) - Usage concomitant d'autres agents antidiabétiques : risques d'hypoglycémies (une ↓ de la dose du sécrétagogue peut être requise)

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

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES SÉCRÉTAGOGUES-MÉGLITINIDES

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

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

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU GLP-1	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de réaction allergique aux GLP-1 - Acidocétose diabétique aiguë - Grossesse ou allaitement - Antécédent personnel ou familial de carcinome médullaire de la thyroïde - Syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 - Insuffisance rénale : <ul style="list-style-type: none"> • Exénatide, lixisénatide : DFGe < 30 ml/min/1,73 m² • Liraglutide, semaglutide : DFGe < 15 ml/min/1,73 m²
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale : <ul style="list-style-type: none"> • DFGe < 50 ml/min/1,73 m² : ajustement prudent pour éviter les nausées/vomissements pouvant causer une déshydratation • Dulaglutide : DFGe < 30 ml/min/1,73 m² : prudence (données limitées) • Sémaglutide : DFGe entre 15 et 29 ml/min/1,73 m² : prudence (données limitées) - Insuffisance hépatique - Antécédent ou facteurs de risque de pancréatite (lithiase biliaire, alcoolisme, hypertriglycéridémie) : cesser si symptômes de pancréatite - Sémaglutide¹ : ↑ du taux de complications de rétinopathies diabétiques chez les personnes avec antécédents de rétinopathie - Maladies cardiaques susceptibles d'être aggravées par une ↑ de la fréquence cardiaque ou d'un allongement de l'intervalle PR (ex. : insuffisance cardiaque congestive, fibrillation auriculaire, tachyarythmie ou blocs auriculo-ventriculaires du 1^{er} degré marqué ou du 2^e ou 3^e degré) - Gastroparésie
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles gastro-intestinaux (ex. : nausées, vomissements, diarrhées : ↓ des effets après quelques semaines) - ↑ de la fréquence cardiaque (2 à 4 battements/minute) - Réaction au site d'injection
Interactions médicamenteuses les plus significatives	<ul style="list-style-type: none"> - Insulines ou sécrétagogues : risque d'hypoglycémies (une ↓ de la dose de l'insuline ou du sécrétagogue peut être requise) - GLP-1 courte action (exénatide courte action, lixisénatide) : prendre les médicaments oraux (ex. : antibiotiques) au moins 1 heure avant ou 4 heures après (car retard possible dans l'absorption) - Warfarine (exénatide) : possible ↑ RIN - Médicaments pouvant allonger l'intervalle PR (entre autres : antiarythmiques, inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, bêtabloquants, glucosides digitaliques, inhibiteurs protéase du VIH, analogues de la somatostatine) - Médicaments qui ↑ la fréquence cardiaque (ex. : sympathomimétiques, anticholinergiques)

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

Sigles et abréviations : AVC : accident vasculaire cérébral; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; RIN : rapport international normalisé; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

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

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

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

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

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

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES ISGLT2	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de réaction allergique aux iSGLT2 - Acidocétose diabétique aiguë - Grossesse et allaitement - Dapagliflozine : cancer de la vessie actif - Insuffisance rénale : <ul style="list-style-type: none"> • Dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine : si DFGe < 30 ml/min/1,73 m² • Ertugliflozine : si DFGe < 45 ml/min/1,73 m²
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale¹: surveiller de façon plus fréquente la fonction rénale si DFGe < 60 ml/min/1,73 m² - Déshydratation : peut altérer la fonction rénale - Insuffisance hépatique grave - Risque d'acidocétose diabétique même si euglycémie. Facteurs de risque² : chirurgie bariatrique récente ou autre chirurgie, diminution des apports glucidiques (ex. : diète cétogène), période de jeûne, alcool, exercice intense ou prolongé, déficit en insuline, déshydratation, infection. - Chirurgie, infection, déshydratation, vomissements ou diarrhées : cesser (d'avance lorsque possible), puis reprendre lorsque l'état clinique de la personne le permet - Personnes âgées (risque de déshydratation, d'hypotension, de déplétion volémique) - Dapagliflozine : antécédent de cancer de la vessie - Canagliflozine, ertugliflozine : personnes avec facteurs de risque d'amputation d'un membre inférieur (antécédent d'amputation, de maladie vasculaire périphérique, de neuropathie, de pied diabétique) - Canagliflozine : personnes présentant un risque de fracture
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none"> - Acidocétose diabétique - Hypotension - Infection urinaire - Mycose génitale - Pollakiurie - Polyurie
Interactions médicamenteuses les plus significatives	<ul style="list-style-type: none"> - Digoxine (canagliflozine) : ↑ de la concentration plasmatique de la digoxine - Diurétiques de l'anse (furosémide en particulier) : risque de déplétion volémique (une ↓ de la dose du diurétique de l'anse peut être envisagée, surveillance étroite de la pression artérielle) - Antihypertenseurs : risque d'hypotension (une ↓ de la dose de l'antihypertenseur peut être envisagée, surveillance étroite de la pression artérielle) - Insuline ou sécrétagogues : risque d'hypoglycémies (une ↓ de la dose de l'insuline ou du sécrétagogue peut être requise)

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

² Liste non exhaustive.

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES ISGLT2				
Médicament	Dose de départ et moment d'administration	Dose maximale	Modalités d'ajustement	Ajustement si intolérance
Canagliflozine Comprimés de 100 et 300 mg	100 ou 300 mg PO DIE le matin	300 mg/jour • 100 mg/jour (si DFGe entre 30 et 59 ml/min/1,73 m ²)	↑ la dose à 300 mg après 4 semaines (si DFGe > 60 ml/min/1,73 m ²)	↓ la dose au palier d'ajustement inférieur ou tenter un arrêt temporaire durant 1 semaine ou jusqu'à la résolution des symptômes. Reprendre à la dose de départ ou au palier inférieur toléré (si cessé). Reprendre un ajustement plus lent ou ↑ l'intervalle d'ajustement.
Dapagliflozine Comprimés de 5 et 10 mg	5 ou 10 mg PO DIE le matin	10 mg/jour	↑ la dose à 10 mg après 4 semaines	
Empagliflozine Comprimés de 10 et 25 mg	10 ou 25 mg PO DIE le matin	25 mg/jour	↑ la dose à 25 mg après 4 semaines	
Ertugliflozine Comprimés de 5 et 15 mg	5 ou 15 mg PO DIE le matin	15 mg/jour	↑ la dose à 15 mg après 4 semaines	

Abréviation : DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé.

5.6 Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP-4)

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES IDPP-4	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de réaction allergique aux inhibiteurs de la DPP-4 - Acidocétose diabétique aiguë - Grossesse et allaitement
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale : <ul style="list-style-type: none"> • Linagliptine : si DFGe < 15 ml/min/1,73 m² • Saxagliptine : si DFGe < 15 ml/min/1,73 m² - Insuffisance hépatique modérée-grave - Pancréatite - Saxagliptine : personnes avec histoire d'insuffisance cardiaque congestive
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents ou graves	<ul style="list-style-type: none"> - Céphalées - Rhinopharyngite, IVRS - Rares : <ul style="list-style-type: none"> • Pancréatites • Arthralgies (surtout saxagliptine)
Interactions médicamenteuses les plus significatives	<ul style="list-style-type: none"> - Insuline ou sécrétagogues : risque d'hypoglycémies (une ↓ de la dose de l'insuline ou du sécrétagogue peut être requise) - Inhibiteurs du CYP3A4 (ex. : ketoconazole, clarithromycine, inhibiteurs de la protéase) : augmentation possible de l'effet de la saxagliptine

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES IDPP-4			
Médicament	Dose de départ	Dose maximale	Ajustement selon la fonction rénale
Alogliptine Comprimés de 6,25, 12,5 et 25 mg	25 mg PO DIE	25 mg/jour	<ul style="list-style-type: none"> • DFGe entre 30 et 59 ml/min/1,73 m² : 12,5 mg PO DIE • DFGe < 30 ml/min/1,73 m² : 6,25 mg PO DIE
Linagliptine Comprimés de 5 mg	5 mg PO DIE	5 mg/jour	Aucun ajustement nécessaire ¹
Saxagliptine Comprimés de 2,5 et 5 mg	5 mg PO DIE	5 mg/jour	<ul style="list-style-type: none"> • DFGe < 45 ml/min/1,73 m² : 2,5 mg PO DIE
Sitagliptine Comprimés de 25, 50 et 100 mg	100 mg PO DIE	100 mg/jour	<ul style="list-style-type: none"> • DFGe entre 30 et 44 ml/min/1,73 m² : 50 mg PO DIE • DFGe < 30 ml/min/1,73 m² : 25 mg PO DIE

¹ Peu de données sont disponibles si DFGe < 15 ml/min/1,73 m², prudence.

Sigles et abréviations : DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; IVRS : infection des voies respiratoires supérieures.

5.7 Thiazolidinediones (TZD)

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES THIAZOLIDINEDIONES (TZD)	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de réaction allergique aux thiazolidinediones - Acidocétose diabétique aiguë - Grossesse ou allaitement - Pioglitazone : cancer de la vessie (actif ou ancien) - Pioglitazone : hématurie non investiguée - Insuffisance cardiaque (classes 1 à 4 selon la classification de la NYHA) ou dysfonction ventriculaire gauche¹ - Insuffisance hépatique grave
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale : DFGe < 60 ml/min/1,73 m² : prudence (peut causer une rétention liquidienne) - Maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) - Œdème périphérique - Personnes âgées : ↑ incidence d'œdème et insuffisance cardiaque congestive - Ostéoporose - Œdème maculaire - Pérимénopause (peut rétablir l'ovulation : ↑ le risque de grossesse)
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none"> - Gain de poids¹ - Insuffisance cardiaque¹ - Œdème¹ - Fractures osseuses (chevilles, poignets) : particulièrement chez la femme lors d'une utilisation à long terme
Interactions médicamenteuses les plus significatives	<ul style="list-style-type: none"> - Insuline et autres médicaments pouvant augmenter la rétention liquidienne - Inhibiteurs du CYP 2C8 (ex. : gemfibrozil) : ↑ de la concentration plasmatique des thiazolidinediones

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

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES THIAZOLIDINEDIONES (TZD)				
Médicament	Dose de départ et moment d'administration	Dose maximale	Ajustement	Ajustement si intolérance
Pioglitazone Comprimés de 15, 30 et 45 mg	15 mg PO DIE le matin	45 mg/jour	↑ la dose de 15 mg toutes les 8 à 12 semaines	↓ la dose au palier d'ajustement inférieur ou tenter un arrêt temporaire durant 1 semaine ou jusqu'à la résolution des symptômes.
Rosiglitazone² Comprimés de 2, 4 et 8 mg	4 mg/jour PO, en une ou deux prises (DIE ou BID)	8 mg/jour Si combinaison avec sulfonylurée : 4 mg/jour	↑ la dose à 8 mg/jour après 8 à 12 semaines	Reprendre à la dose de départ ou au palier inférieur toléré (si cessé). Reprendre un ajustement plus lent ou ↑ l'intervalle d'ajustement.

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

Abréviation : DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé.

5.8 Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase

INFORMATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE	
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de réaction allergique aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase - Acidocétose diabétique aiguë - Grossesse ou allaitement - Maladie intestinale inflammatoire - Obstruction intestinale - Cirrhose - Ulcère colique - Insuffisance rénale : DFGe < 25 ml/min/1,73 m²
Précautions	<ul style="list-style-type: none"> - Maladies intestinales chroniques : troubles marqués de digestion ou de l'absorption ou maladies pouvant être aggravées par une hausse de production de gaz dans l'intestin (ex. : hernies importantes, syndrome du côlon irritable) - En cas d'hypoglycémie, ne pas donner de sucrose (ex. : jus, sucre blanc), mais plutôt du miel ou du lait.
Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles gastro-intestinaux (ex. : diarrhées, flatulences, ballonnements) - ↑ des transaminases
Interactions médicamenteuses les plus significatives	Digoxine : l'acarbose peut ↓ l'absorption de la digoxine

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

Abréviation : DFG : débit de filtration glomérulaire estimé.

5.9 Insulines

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

DOSES INITIALES POUR LA CLASSE DES INSULINES ¹	
Insuline basale	4 à 10 unités en injection DIE
Insuline prandiale (une injection par jour ajoutée à l'insuline basale)	2 à 4 unités ou 10 % de la dose basale au repas principal ou au déjeuner.
Insuline prandiale (plusieurs injections par jour ajoutées à l'insuline basale):	Calculer la dose totale par jour de 0,3 à 0,5 unité/kg puis distribuer comme suit : <ul style="list-style-type: none"> • 40 % de l'insuline totale en insuline basale, • 20 % de l'insuline totale en bolus 3 fois par jour avec insuline prandiale
Pas de dose maximale	

¹ Exemples de posologies initiales habituellement prescrites.

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

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

² Si glycémie non mesurée 2 heures PC.

MODALITÉS D'AJUSTEMENT DE L'INSULINE
INTERVALLE D'AJUSTEMENT : TOUS LES 3 À 7 JOURS

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

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

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

³ Arrondir la dose (minimum 1 unité).

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

6. INFORMATION À TRANSMETTRE

Discuter des éléments suivants avec la personne :

NOTIONS GÉNÉRALES

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

PRÉCAUTIONS

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

7. SUIVI

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

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

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

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

RÉFÉRENCES

Ce protocole s'appuie sur les données scientifiques et les recommandations de bonnes pratiques cliniques les plus récentes, bonifiées à l'aide d'informations contextuelles et du savoir expérientiel de cliniciens et d'experts québécois. Pour les détails sur le processus d'élaboration de ce protocole médical national et pour consulter les références bibliographiques, se référer au rapport en soutien aux travaux (ajouter l'hyperlien).

Symptômes typiques d'hypoglycémie¹

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

Symptômes typiques d'hyperglycémie¹

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

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

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

¹ Cette liste est non exhaustive.

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

Glycémie¹

Certains facteurs peuvent affecter la glycémie :

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

Hémoglobine glyquée¹

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

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

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

¹ Cette liste de facteurs est non exhaustive.

Légende : ↓ : diminution ↑ : augmentation ↓↑ : augmentation ou diminution possibles

ANNEXE III TABLEAU RÉCAPITULATIF DES MÉDICAMENTS ANTIDIABÉTIQUES

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

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

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

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

Sigles et abréviations : DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; IC : insuffisance cardiaque; IR : insuffisance rénale; MCVAS : maladie cardiovasculaire athérosclérotique; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec; RPAM : Régime public d'assurance médicaments.

ANNEXE IV ANTIDIABÉTIQUES ORAUX OU INJECTABLES DISPONIBLES AU CANADA

Biguanides	Sécrétagogues Sulfonylurées	Sécrétagogues Méglitinides	Agonistes récepteurs GLP-1	Inhibiteurs SGLT2	Inhibiteurs DPP-4	Thiazolidinediones	Inhibiteurs α -glucosidase	Formulations combinées ¹
Metformine Metformine à libération prolongée	Gliclazide Gliclazide à libération prolongée Glimépiride Glyburide Tolbutamide	Repaglinide	Dulaglutide Exénatide Exénatide à libération prolongée Liraglutide Lixisénatide Sémaglutide	Canagliflozine Dapagliflozine Empagliflozine Ertugliflozine	Alogliptine Linagliptine Saxagliptine Sitagliptine	Pioglitazone ¹ Rosiglitazone	Acarbose	Alogliptine/metformine Canagliflozine/metformine Dapagliflozine/metformine Dapagliflozine/saxagliptine Empagliflozine/metformine Empagliflozine/linagliptine Ertugliflozine/metformine Ertugliflozine/sitagliptine Linagliptine/metformine Saxagliptine/metformine Sitagliptine/metformine Liraglutide/insuline degludec Lixisénatide/insuline glargine

¹ Le présent protocole cible les formulations individuelles.

ANNEXE V MARCHÉ À SUIVRE EN CAS D'OUBLI D'UNE DOSE¹

	Principes généraux si une dose est oubliée : <ul style="list-style-type: none"> - Ne pas prendre une double dose pour compenser la dose oubliée. - Ne pas prendre une dose supplémentaire ni augmenter la dose du lendemain pour compenser la dose oubliée. 	
Biguanides	Metformine (régulier)	<ul style="list-style-type: none"> - Oubli constaté rapidement (< 2 heures) : prendre la dose oubliée. - Oubli constaté plus tardivement (> 2 heures) : ne pas prendre la dose oubliée, mais prendre la dose suivante au moment habituel.
	Metformine (action prolongée)	<ul style="list-style-type: none"> - Prendre la dose oubliée dès que possible avant le coucher.
Sulfonylurées Métiglinides	Glyburide Gliclazide régulier Repaglinide	<ul style="list-style-type: none"> - Oubli constaté au cours du repas ou juste après : prendre la dose oubliée. - Oubli constaté > 30 minutes après le repas : ne pas prendre la dose oubliée, mais prendre la dose suivante au moment habituel.
	Gliclazide (libération prolongée)	<ul style="list-style-type: none"> - Oubli constaté au cours du déjeuner ou juste après : prendre la dose oubliée. - Oubli constaté > 1 heure après le déjeuner : prendre la dose oubliée à midi.
	Glimépiride	<ul style="list-style-type: none"> - Oubli constaté > 1 heure après le repas du midi : ne pas prendre la dose oubliée, mais prendre la dose suivante au moment habituel.
Agonistes du GLP-1	Dulaglutide Exénatide (1 fois par semaine)	<ul style="list-style-type: none"> - Si la prochaine dose est dans 3 jours (72 heures) ou plus : prendre l'injection oubliée. - Si la prochaine dose est prévue dans moins de 3 jours (72 heures) : ne pas prendre la dose oubliée. - Poursuivre le schéma posologique hebdomadaire habituel.
	Exénatide régulier Lixisenatide	<ul style="list-style-type: none"> - Ne pas prendre la dose oubliée. - Prendre la dose suivante au moment habituel.
	Liraglutide	<ul style="list-style-type: none"> - Oubli constaté dans les 12 heures : prendre l'injection oubliée. - Oubli constaté plus tardivement (> 12 heures) : ne pas prendre l'injection oubliée, mais prendre la dose suivante au moment habituel.
	Sémaglutide	<ul style="list-style-type: none"> - La dose oubliée doit être administrée dès que possible dans les 5 jours suivant l'oubli. - Si plus de 5 jours se sont écoulés depuis l'oubli, ne pas prendre la dose oubliée. - Poursuivre le schéma posologique hebdomadaire habituel.
Inhibiteurs du SGLT2	Canagliflozine Dapagliflozine Empagliflozine Ertugliflozine	<ul style="list-style-type: none"> - Oubli constaté dans les 12 heures : prendre la dose oubliée. - Oubli constaté plus tardivement (> 12 heures) : ne pas prendre la dose oubliée, mais prendre la dose suivante au moment habituel.
Inhibiteurs de la DPP-4	Alogliptine Linagliptine Saxagliptine Sitagliptine	
Thiazolidinediones	Pioglitazone Rosiglitazone	Si prise DIE : <ul style="list-style-type: none"> - Oubli constaté dans les 12 heures : prendre la dose oubliée. - Oubli constaté plus tardivement (> 12 heures) : ne pas prendre la dose oubliée, mais prendre la dose suivante au moment habituel. Si prise BID : <ul style="list-style-type: none"> - Oubli constaté rapidement (< 2 heures) : prendre la dose oubliée. - Oubli constaté plus tardivement (> 2 heures) : ne pas prendre la dose oubliée, mais prendre la dose suivante au moment habituel.
	Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase	Acarbose
Insulines	Dégludec	<ul style="list-style-type: none"> - S'injecter la dose quotidienne oubliée dès que possible. - Prévoir un intervalle d'au moins 8 heures entre deux injections consécutives.
	Aspart Glulisine Lispro Aspart rapide	<ul style="list-style-type: none"> - La dose oubliée peut être administrée immédiatement après le repas (aspart) ou jusqu'à 20 minutes après le début d'un repas (aspart rapide, glulisine, lispro). - Reprendre l'horaire habituel au repas suivant.
	Autres insulines	<ul style="list-style-type: none"> - Ne pas prendre la dose oubliée. - La gestion de l'oubli devrait se faire au cas par cas selon le jugement clinique.

¹ Les informations de ce tableau proviennent des monographies canadiennes et de l'expérience des membres du comité consultatif.