

Diabète

Options et considérations pharmacologiques
pour la prévention et la prise en charge



Table des matières

■ Sommaire de la prise en charge du diabète	2
■ Options pharmacologiques	16
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	18
Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)	20
Agonistes des récepteurs du <i>glucagon-like peptide-1</i> (GLP-1) (Incrétines)	26
Insulines	32
Méglinides	37
Metformine	40
Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)	44
Sulfonylurées	49
Thiazolidinédiones (TZD)	55
■ Prise en charge de l'hypoglycémie	62
■ Références	66
■ Questions de FC	70
■ Notes	76

Sommaire de la prise en charge du diabète

Sommaire de la prise en charge du diabète

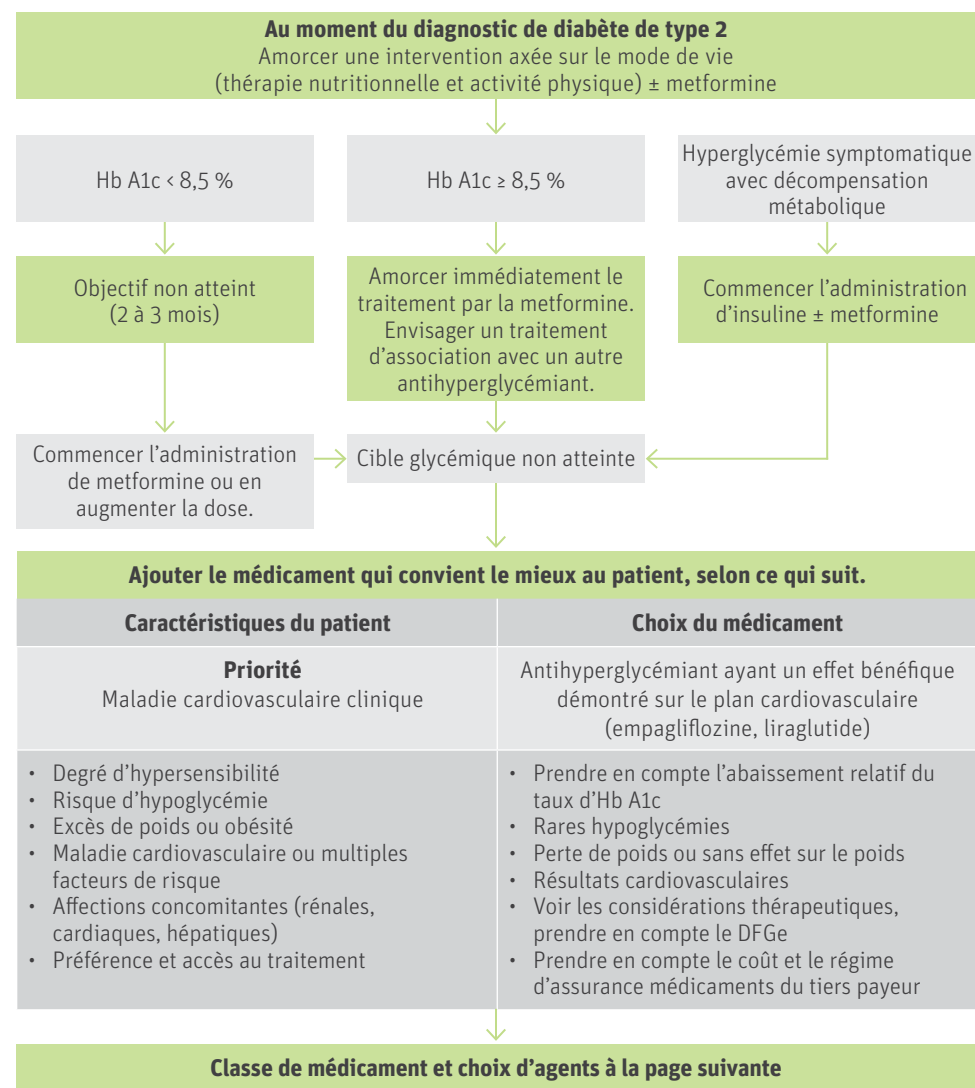
Rôle du pharmacien dans la recommandation d'un traitement pour la prise en charge du diabète

De nombreux facteurs doivent être pris en considération lorsqu'il est question d'aider un patient à équilibrer de manière optimale les taux de glucose associés au diabète; c'est pourquoi l'administration de soins efficaces nécessite la collaboration d'une équipe de professionnels pluridisciplinaire possédant des compétences appropriées¹. En outre, le plan de soins doit porter sur l'adoption de saines habitudes de vie, la maîtrise de la glycémie et de la tension artérielle, la prise en charge des lipides et la protection vasculaire. Une telle approche, a-t-on montré, permet de réduire de manière efficace et significative le risque d'apparition et de progression de complications graves du diabète¹.

Parmi les professionnels de l'équipe susmentionnée, les pharmaciens sont les experts en matière de médicaments. Le présent guide a été conçu pour les aider à bien conseiller leurs patients en matière de prise en charge optimale de la glycémie. Il contient des informations factuelles sur les taux cibles de glucose sanguin, propose des schémas d'autosurveillance de la glycémie, traite des modifications du mode de vie et présente des considérations pharmacothérapeutiques. Il renferme également une liste détaillée des divers antihyperglycémiant, chacun accompagné de considérations thérapeutiques importantes présentées de manière systématique. Par conséquent, si l'administration d'un antihyperglycémiant est indiquée, le pharmacien trouvera dans ce guide des arguments lui permettant d'expliquer aux patients qu'il conseille les raisons justifiant le traitement recommandé ainsi que les avantages et les risques associés aux diverses options thérapeutiques. Ainsi outillé, le pharmacien sera en mesure d'aider le patient à prendre des décisions éclairées relativement à son traitement.

Il peut arriver, à l'occasion, que le pharmacien doive rassurer un patient qui a des inquiétudes concernant la substitution d'un produit générique au médicament qu'il recevait jusqu'alors. Pour ce faire, il suffit d'expliquer dans un langage simple les processus en place pour assurer la qualité des versions génériques. Les normes de qualité pour les médicaments d'origine et les produits génériques sont les mêmes et, dans un cas comme dans l'autre, les ingrédients, les procédés et les installations servant à la fabrication des médicaments doivent respecter les exigences fédérales en matière de BPF². Pour qu'un médicament générique soit reconnu comme étant bioéquivalent, le fabricant doit en faire la démonstration au cours d'études de biodisponibilité comparatives menées chez des sujets humains en bonne santé. Dans ce type d'étude, chaque volontaire reçoit le médicament d'origine et sa version générique, après quoi les concentrations sanguines de l'ingrédient médicamenteux sont mesurées. La preuve doit ainsi être faite que le générique fournit, à la même vitesse, la même quantité d'ingrédient médicamenteux que le médicament d'origine². Les ingrédients non médicamenteux, comme les agents de remplissage et les colorants, peuvent être différents des ingrédients utilisés dans le produit de marque², mais le fabricant du produit générique doit fournir des études qui montrent que, pour différents qu'ils soient, ces derniers ne modifient pas la qualité, l'innocuité et l'efficacité du médicament générique².

Prise en charge du diabète de type 2 – Algorithme de l'Association canadienne du diabète³



1. La présence d'une maladie cardiovasculaire clinique et les effets des antihyperglycémiant sur le plan cardiovasculaire sont les principaux facteurs à prendre en considération dans le choix d'un traitement d'appoint chez les patients atteints de diabète de type 2.
2. Une mise à jour intérimaire des lignes directrices publiée en novembre 2016 traite des caractéristiques de divers antihyperglycémiant qui satisfont aux critères déterminant le choix du médicament, lesquels sont présentés dans le tableau ci-dessus. Cette mise à jour est accessible au http://guidelines.diabetes.ca/browse/chapter13_nov-2016 (en anglais).

Sommaire de la prise en charge du diabète

Suite de la page précédente

Ajouter le médicament qui convient le mieux au patient*³
(Classes de médicament en ordre alphabétique)

Classe	Antihyperglycémiant entrant dans la classe
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Acarbose
Incrétines Inhibiteurs de la DPP-4 Agonistes des récepteurs du GLP-1	Linagliptine, sitagliptine, saxagliptine, alogliptine* Exénatide, liraglutide, dulaglutide*, abliglutide*
Insuline : Basale Bolus à action rapide Bolus à courte durée d'action Insuline régulière-Insuline NPH prémélangées Analogues de l'insuline prémélangés	Insuline NPH, insuline détémir, insuline glargine Insuline asparte, insuline glulisine, insuline lispro (100 U/mL, 300 U/mL*) Humulin® R, Novolin® ge Toronto Humulin® 30/70, Novolin® ge 30/70, 40/60, 50/50 Insuline asparte biphasique (NovoMix® 30), insuline lispro/lispro protamine (Humalog® Mix25® et Mix50®)
Sécrétagogues de l'insuline : Méglininides Sulfonylurées	Repaglinide Gliclazide, glimépiride, glyburide
Inhibiteurs du cotransporteur du sodium-glucose de type 2 (SGLT2)*	Canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine
Thiazolidinédiones	Pioglitazone, rosiglitazone
Agent anti-obésité	Orlistat

Cible glycémique non atteinte

Ajouter un agent d'une autre classe ou amorcer/intensifier l'insulinothérapie

Effectuer des ajustements en temps opportun, afin d'atteindre le taux d'Hb A1c cible en 3 à 6 mois.

* Note : La canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine, le dalaglutide, l'abliglutide et l'alogliptine ne figurent pas dans le présent résumé, car ils n'étaient pas approuvés. Le rôle des inhibiteurs du SGLT2 dans le traitement du diabète de type 2 fait l'objet d'une discussion dans une mise à jour intérimaire des lignes directrices cliniques de l'ACD datée de 2015, que l'on peut trouver au http://guidelines.diabetes.ca/browse/chapter13_2015 (en anglais) (N.d.T. Pour une version française d'une partie du contenu, voir http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg_resources/Ch13_Fig1_Pharm_T2DM_Algorithm_FR_july_27.pdf).

Cibles glycémiques du patient

Selon des études épidémiologiques, les taux d'Hb A1c supérieurs à 7,0 % sont associés à une augmentation significative du risque de complications microvasculaires et macrovasculaires⁴. Par conséquent, la maîtrise de la glycémie est un aspect fondamental de la prise en charge du diabète⁴. La glycémie à jeun et la glycémie postprandiale sont toutes deux en corrélation directe avec le risque de complications diabétiques⁴.

Les cibles glycémiques recommandées ci-après sont basées sur des données des plus robustes, provenant d'essais contrôlés à répartition aléatoire⁴ :

- La plupart des patients souffrant du diabète de type 1 ou 2 devraient s'efforcer d'obtenir un taux d'Hb A1c de 7,0 % ou moins;
- On peut chercher à obtenir un taux cible de 6,5 % ou moins chez certains patients souffrant de diabète de type 2, afin de réduire encore davantage le risque de néphropathie et de rétinopathie, pourvu que cela n'augmente pas l'hypoglycémie de façon significative;
- On recommande d'envisager un taux cible de 7,1 % à 8,5 % dans les cas suivants :
 - Espérance de vie limitée,
 - Niveau élevé de dépendance fonctionnelle,
 - Maladie coronarienne étendue associée à un risque élevé d'événement ischémique,
 - Affections concomitantes multiples,
 - Antécédents d'hypoglycémie grave récidivante,
 - Non reconnaissance de l'hypoglycémie,
 - Diabète de longue date et difficulté à atteindre un taux d'Hb A1c \leq 7,0 % malgré l'administration de doses efficaces de plusieurs antihyperglycémiant, y compris un traitement intensifié par de l'insuline basale en bolus.

En vue d'obtenir un taux d'Hb A1c de \leq 7 %, les patients diabétiques doivent cibler une glycémie à jeun de 4,0 à 7,0 mmol/L dans le cas de la glycémie préprandiale, et de 5,0 à 10,0 mmol/L dans le cas de la glycémie postprandiale à 2 heures (GPP). Si une GPP de 5,0 à 10,0 mmol/L ne permet pas d'atteindre un taux d'Hb A1c de \leq 7 %, il faut alors viser un taux plus bas encore, soit de 5,0 à 8,0 mmol/L⁴.

Acronymes :

DPP-4 = Dipeptidyl peptidase-4 GLP-1 = Glucagon-like peptide-1

Évaluation de la maîtrise de la glycémie

La connaissance des résultats de deux mesures de la glycémie, soit l'autosurveillance de la glycémie et le taux d'Hb A1c (hémoglobine glyquée), est la meilleure façon d'évaluer la maîtrise de la glycémie⁵.

L'ACD, dans ses Lignes directrices de 2013, recommande de mesurer les taux d'Hb A1c tous les trois mois lorsque les valeurs cibles ne sont pas atteintes et qu'on ajuste le traitement⁵. Les valeurs de l'Hb A1c sont rapportées en unités (%) du programme NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program⁵). Si les cibles glycémiques sont atteintes et que les valeurs se maintiennent, on peut envisager de mesurer l'Hb A1c tous les six mois si la diabétothérapie ne fait pas l'objet d'un ajustement⁵.

L'autosurveillance de la glycémie répond à plusieurs objectifs selon la situation du patient⁵ :

- Il s'agit de la seule façon de confirmer l'hypoglycémie et de la traiter adéquatement;
- Elle permet d'apprécier les effets du traitement sur la glycémie;
- Elle assure une meilleure participation du patient à son traitement et aux modifications du mode de vie;
- Elle fournit au patient et aux professionnels de la santé des informations permettant de prendre des décisions à long terme pour le traitement (p. ex. l'ajustement de l'insulinothérapie);
- Elle est essentielle dans les cas où les taux d'Hb A1c ne reflètent pas adéquatement la glycémie (p. ex. facteurs affectant l'érythropoïèse, altération de la glycation, destruction des érythrocytes, épreuves de laboratoire).

Diabète de type 1 – Surveillance régulière

Chez les patients atteints du diabète de type 1, l'autosurveillance de la glycémie au moins trois fois par jour est associée à une réduction absolue statistiquement et cliniquement significative de 1,0 % de l'Hb A1c⁵. Des mesures plus fréquentes, soit avant les repas et deux heures après, et de temps en temps la nuit, sont souvent nécessaires pour réduire le risque d'hypoglycémie, y compris l'hypoglycémie nocturne méconnue⁵.

Pendant une maladie aiguë accompagnée d'une élévation de la glycémie, le dosage des corps cétoniques est recommandé chez toutes les personnes atteintes du diabète de type 1 lorsque la glycémie préprandiale demeure > 14,0 mmol/L, ou en présence de symptômes d'acidocétose diabétique, tels que nausées, vomissements ou douleur abdominale⁵. La mesure des corps cétoniques sanguins peut être préférable à la mesure des corps cétoniques urinaires, car elle permet de déceler la cétose plus rapidement et d'anticiper plus vite la réponse au traitement⁵.

Sommaire de la prise en charge du diabète

Diabète de type 2 – Surveillance en fonction de la situation du patient

Patients ne prenant pas d'insuline

Chez les personnes atteintes du diabète de type 2 traitées par des modifications du mode de vie, avec ou sans antihyperglycémiant oraux, les preuves de l'efficacité de l'autosurveillance pour améliorer la maîtrise de la glycémie sont moins évidentes⁵. D'après les données dont on dispose, l'autosurveillance, chez les personnes souffrant du diabète de type 2, est surtout efficace dans les 6 mois suivant le diagnostic⁵. L'ACD, dans ses Lignes directrices de 2013, recommande que l'autosurveillance soit personnalisée chez ces patients, en fonction du type d'antihyperglycémiant, du niveau de maîtrise de la glycémie et du risque d'hypoglycémie⁵ :

- Lorsque la glycémie n'est pas maîtrisée, on recommande d'amorcer une autosurveillance de la glycémie, qui comprendra des mesures périodiques avant et après les repas. De plus, les patients devront recevoir une formation sur les méthodes permettant de modifier le mode de vie et le traitement pharmacologique en réponse aux valeurs indiquées par l'autosurveillance⁵;
- Une autosurveillance moins fréquente est appropriée lorsque les cibles glycémiques sont atteintes ou que les médicaments du patient ne sont pas associés à l'hypoglycémie⁵.

Patients qui prennent de l'insuline

Dans le cas des patients atteints du diabète de type 2 qui prennent plus de deux injections d'insuline par jour, les recommandations eu égard à la surveillance de la glycémie sont les mêmes que les recommandations s'appliquant aux patients atteints du diabète de type 1 qui sont présentées à la page précédente⁵.

Dans le cas des patients atteints du diabète de type 2 qui prennent une injection d'insuline basale par jour en sus de leur antihyperglycémiant oral, on recommande que la glycémie soit mesurée au moins une fois par jour, à des heures différentes d'une fois à l'autre⁵.

Remarque : Les lignes directrices concernant l'autosurveillance de la glycémie et les valeurs cibles durant la grossesse sont présentées aux pages S548-S566 du Guide clinique de l'ACD, que l'on peut trouver au http://guidelines.diabetes.ca/CDACPG_resources/cpg_2013_full_fr.pdf. Dans le cas des enfants, consulter les pages S531-S541 (diabète de type 1) et S542-S547 (diabète de type 2) du Guide.

Schémas d'autosurveillance de la glycémie

Le site Web de l'Association canadienne du diabète (<http://guidelines.diabetes.ca/ressourcesfrancaises>) propose un excellent guide pour recommander un schéma d'autosurveillance de la glycémie.

De plus, un outil de recommandation à l'intention des professionnels de la santé peut être téléchargé au <http://guidelines.diabetes.ca/ressourcesfrancaises/autosurveillance-de-la-glycemie> pour l'autosurveillance de la glycémie.

Les deux schémas d'autosurveillance ci-dessous sont des exemples s'appliquant aux patients qui ont reçu un diagnostic de diabète de type 2 au cours des 6 derniers mois ou qui n'ont pas atteint leurs cibles glycémiques et qui ne prennent pas d'insuline. Un schéma d'autosurveillance de base ainsi qu'un schéma conçu pour illustrer les effets des divers repas sont présentés⁶.

Les schémas proposés dans le site susmentionné constituent une excellente ressource pour l'éducation des patients et la fidélité au traitement.

En général, le patient devrait mesurer sa glycémie au moins une fois par jour, à différents moments de la journée d'une fois à l'autre, afin d'apprendre quels effets les divers repas, l'exercice et les médicaments exercent sur son taux de glucose sanguin.

Schéma d'autosurveillance de base								
	Déjeuner		Dîner		Souper		Coucher	Nuit
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après		
Dimanche								
Lundi								
Mardi								
Mercredi								
Jeudi								
Vendredi								
Samedi								

Schéma d'autosurveillance pour connaître les effets des divers repas								
	Déjeuner		Dîner		Souper		Coucher	Nuit
	Avant	Après	Avant	Après	Avant	Après		
Dimanche								
Lundi								
Mardi								
Mercredi								
Jeudi								
Vendredi								
Samedi								

Sommaire de la prise en charge du diabète

Modifications du mode de vie susceptibles d'améliorer la santé et la maîtrise de la glycémie

Comme le fait remarquer l'ACD dans ses Lignes directrices de 2013, la prise en charge du poids, la forme physique, la maîtrise de la glycémie et les facteurs de risque cardiovasculaire peuvent profiter de modifications radicales du mode de vie chez les patients souffrant du diabète de type 2.

L'activité physique peut aider les diabétiques à atteindre divers objectifs, comme l'amélioration de la santé cardiorespiratoire, l'augmentation de l'endurance physique, l'amélioration de la maîtrise de la glycémie, la réduction de l'insulinorésistance, l'amélioration du profil lipidique, la réduction de la tension artérielle et le maintien du poids après une perte pondérale⁷.

Les exercices aérobiques et les exercices contre résistance sont tous deux bénéfiques pour les patients atteints du diabète⁷. On recommande que les personnes atteintes de diabète fassent au moins 150 minutes d'activité aérobie d'intensité modérée à vigoureuse par semaine, cumulées sur au moins 3 jours, ainsi que des exercices en résistance 2 ou 3 fois par semaine.

- Les exercices aérobiques sont ceux qui comportent des mouvements rythmiques ininterrompus sollicitant des groupes musculaires importants, comme la marche, la bicyclette ou le jogging;
- Les exercices contre résistance comportent des activités répétitives de courte durée avec des poids, des appareils à contrepoids, des bandes élastiques ou son propre poids (p. ex. pompes [push-ups]), afin d'augmenter la force ou l'endurance musculaires.

La **thérapie nutritionnelle** peut réduire l'Hb A1c de 1 % à 2 %. Associée à d'autres composantes des soins diabétologiques, elle peut améliorer considérablement les résultats cliniques et métaboliques, entraînant ainsi une réduction des taux d'hospitalisation⁸. En général, les diabétiques devraient être incités à suivre le régime alimentaire recommandé dans le document « Bien manger avec le Guide alimentaire canadien », afin que leurs besoins nutritionnels soient satisfaits⁸. Des conseils nutritionnels spécifiques pour les diabétiques ainsi que des précisions sur le rôle de l'indice glycémique dans la maîtrise de la glycémie peuvent être trouvés aux pages S409-S421 du Guide clinique de l'ACD (*vide supra*).

Une **perte de poids** représentant 5 % à 10 % du poids corporel initial peut améliorer considérablement la maîtrise de la glycémie et les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire chez les patients atteints du diabète de type 2⁹. Il y a lieu de prendre en considération les effets de l'antihyperglycémiant sur le poids corporel au moment de choisir un médicament donné.

L'insuline et les sécrétagogues de l'insuline, comme les sulfonylurées, sont davantage susceptibles de causer un gain pondéral, tandis que les inhibiteurs de la DPP-4, les incrétines, la metformine et les inhibiteurs du SGLT2 ont plus de chances de n'avoir aucune incidence sur le poids, ou, dans certains cas, de contribuer à l'amaigrissement. L'orlistat est un médicament conçu pour favoriser la perte de poids, mais il n'a pas d'effet antihyperglycémiant direct.

Revue des options thérapeutiques disponibles

Au Canada, le choix d'un médicament pour le traitement du diabète, qui devrait tenir compte du jugement clinique du médecin et des préférences du patient, est facilité par l'existence des Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète.

Sommaire de la prise en charge du diabète

Pharmacothérapie

Les options pharmacologiques pour le traitement du diabète comprennent* :

- Les inhibiteurs des alpha-glucosidases : acarbose
- Les inhibiteurs de la DPP-4 : sitagliptine, saxagliptine, linagliptine, alogliptine
- Les agonistes des récepteurs du GLP-1 (incrétines) : exénatide, liraglutide, dulaglutide, abliglutide
- Les insulines :
 - Insulines prandiales (bolus) :
 - Analogues à action rapide : asparte, glulisine, lispro
 - À courte durée d'action : insuline régulière
 - Insulines basales :
 - À action intermédiaire : NPH
 - Analogues de l'insuline à action prolongée : détémir, glargine
 - Insulines prémélangées :
 - Insuline régulière-NPH
 - Analogues de l'insuline
- Méglitinides : repaglinide
- Metformine
- Inhibiteurs du SGLT2 : canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine
- Sulfonylurées : gliclazide, glimépiride, glyburide
- Thiazolidinédiones : pioglitazone, rosiglitazone

Acronymes :

DPP-4 = Dipeptidyl peptidase-4 GLP-1 = *Glucagon-like peptide-1*

SGLT2 = Cotransporteur sodium-glucose de type 2

*** À noter : Ne sont présentés que les agents ne renfermant qu'un seul antidiabétique. Les antidiabétiques sont souvent utilisés en association et plus d'un d'entre eux peuvent être présents dans un produit unique. Pour de plus amples renseignements, consulter la monographie de chaque produit individuel ou la monographie spécifique des agents combinés.**

Options pharmacologiques

Options pharmacologiques

Inhibiteurs des alpha-glucosidases

(Acarbose)

Évaluation de la pertinence du traitement chez un patient donné

Reportez-vous au tableau 1 pour les indications de l'acarbose et les doses associées.



Contre-indications¹⁰

- Hypersensibilité à l'acarbose, aux ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant
- Inflammation ou ulcération intestinales (p. ex. colite ulcéreuse ou maladie de Crohn), ou obstruction intestinale partielle ou prédisposition à l'obstruction intestinale
- Acidocétose diabétique
- Obstruction intestinale
- Entéropathie chronique affectant la digestion ou l'absorption des aliments, ou états susceptibles de s'aggraver en raison de la formation accrue de gaz intestinaux, comme une hernie importante

Communication des mises en garde et précautions potentiellement pertinentes associées à l'acarbose

- Possibilité d'hypoglycémie en cas d'administration de l'acarbose en concomitance avec une sulfonylurée ou de l'insuline¹⁰

Avant de prendre de l'acarbose, les patients qui sont dans l'une des situations ci-dessous doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien¹⁰ :

- Néphropathie ou hépatopathie présentes ou passées
- Grossesse en cours ou prévue
- Allaitement en cours

L'acarbose n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

Communication des interactions possibles avec l'acarbose

La liste des interactions ci-après n'étant pas exhaustive, les patients doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien avant de prendre tout autre médicament en sus de l'acarbose, même s'il s'agit d'un produit en vente libre¹⁰ :

- Les médicaments qui interagissent avec l'acarbose comprennent les enzymes digestives, la cholestyramine, les diurétiques, les corticostéroïdes (comme la prednisone), la digoxine, les agents thyroïdiens, les œstrogènes, les contraceptifs oraux, la phénytoïne, l'acide nicotinique, les sympathomimétiques et l'isoniazide;
- Les patients sous acarbose doivent s'abstenir de consommer de l'alcool.

Communication des effets indésirables associés à l'acarbose¹⁰

- Les effets indésirables les plus fréquents de l'acarbose sont de nature gastro-intestinale, par exemple les gaz (flatulence) et la gêne abdominale;
- Les patients peuvent avoir des selles plus molles que d'habitude, voire de la diarrhée, en particulier après la prise d'un repas contenant des aliments riches en sucrose. En règle générale, ces symptômes s'apaisent avec la poursuite du traitement. Les patients qui ont de tels symptômes ne doivent pas prendre d'antiacides pour les soulager, car ces agents ont peu de chances d'être bénéfiques. En cas de symptômes persistants ou de tout autre effet indésirable, la consultation d'un médecin s'impose;
- L'acarbose ne devrait pas entraîner d'hypoglycémie s'il est administré seul. Par contre, étant donné que les sulfonylurées et l'insuline peuvent en causer, l'administration concomitante d'acarbose et d'un de ces deux agents peut provoquer une hypoglycémie. En cas d'hypoglycémie pendant un traitement par l'acarbose — seul ou en association avec une sulfonylurée, de la metformine ou de l'insuline —, les symptômes doivent être corrigés par l'administration de comprimés de glucose.

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés avec l'acarbose¹⁰ :

- *Effets peu fréquents (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans les cas graves seulement)* : Nausées, vomissements, douleur abdominale;
- *Effet rare (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans les cas graves seulement)* : Œdème;
- *Effet rare (le traitement doit être interrompu, et le patient doit joindre le médecin ou le pharmacien par téléphone)* : Ictère;
- *Effets très rares (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans tous les cas)* : Réaction allergique : Éruption ou inflammation cutanées.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par l'acarbose, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Options pharmacologiques

Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

(Linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, alogliptine)

Évaluation de la pertinence du traitement chez un patient donné

Reportez-vous au tableau 1 pour les indications des inhibiteurs de la DPP-4 et les doses associées.

Contre-indications

- La linagliptine, la saxagliptine, la sitagliptine et l'alogliptine ne doivent pas être utilisées chez les patients qui souffrent du diabète de type 1 ou d'une acidocétose diabétique¹¹⁻¹⁴.
- Hypersensibilité au médicament ou aux ingrédients de la préparation.

Communication des mises en garde et précautions potentiellement pertinentes associées aux inhibiteurs de la DPP-4

Avant de prendre un inhibiteur de la DPP-4, les patients qui sont dans l'une des situations ci-dessous doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien¹¹⁻¹⁴ :

- Insulinothérapie en cours
- Antécédents d'allergie à d'autres inhibiteurs de la DPP-4
- Antécédents de pancréatite ou facteurs de risque de pancréatite, tels que calculs biliaires, antécédents d'alcoolisme ou triglycérides élevés
- Antécédents de troubles rénaux
- Antécédents de troubles hépatiques
- Insuffisance ou autre affection cardiaques
- Grossesse ou allaitement en cours ou prévus
- Traitement en cours par une sulfonylurée

De plus, avant de prendre de la saxagliptine, les patients qui sont dans la situation ci-dessous doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien¹² :

- Immunodépression (p. ex. en raison d'une transplantation d'organe ou du syndrome d'immunodéficience acquise)

De plus, avant de prendre de la linagliptine, les patients qui sont dans la situation ci-dessous doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien¹¹ :

- Problème cutané quelconque

De plus, avant de prendre de l'alogliptine, les patients qui sont dans la situation ci-dessous doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien¹⁴ :

- Diabète de type 1
- Acidocétose diabétique
- Problèmes hépatiques présents ou passés
- Insuffisance cardiaque
- Problèmes rénaux présents ou passés
- Allergies
- Inflammation présente ou passée du pancréas
- Réactions allergiques à d'autres médicaments qu'ils prennent pour maîtriser leur glycémie
- Prise des médicaments hypoglycémiant pioglitazone et metformine
- Réactions allergiques passées à un autre hypoglycémiant accompagnées de symptômes comprenant un prurit généralisé et une sensation de chaleur touchant surtout le cuir chevelu, la bouche, la gorge, la paume des mains et la plante des pieds ainsi qu'un érythème (syndrome de Stevens-Johnson)

Communication des interactions possibles avec les inhibiteurs de la DPP-4

Les patients doivent informer le médecin ou le pharmacien de tous les médicaments qu'ils prennent, qu'il s'agisse de produits en vente libre ou non, ou encore de produits de phytothérapie¹¹⁻¹⁴.

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont métabolisés principalement par le CYP 3A4/5; cependant, les interactions médicamenteuses avec les autres inhibiteurs ou inducteurs (comme la warfarine, la digoxine, etc.) ne sont pas importantes sur le plan clinique.

Options pharmacologiques

Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

(Linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, alogliptine)

Communication des effets indésirables associés aux inhibiteurs de la DPP-4

Linagliptine

Les effets indésirables très fréquents de la linagliptine comprennent les manifestations suivantes¹¹ :

- Hypoglycémie en cas de prise concomitante d'une sulfonylurée. En cas de symptômes d'hypoglycémie, tels que tremblements, transpiration, anxiété, vue brouillée, picotement des lèvres, pâleur, variation de l'humeur, sensation imprécise ou confusion, le patient doit cesser de prendre le médicament et consulter un médecin immédiatement.

Les effets indésirables peu fréquents de la linagliptine comprennent les manifestations suivantes¹¹ :

- Toux
- Rhinopharyngite
- Taux de triglycérides élevés
- Urticaire

Effets indésirables rares de la linagliptine¹¹ :

- Éruptions cutanées

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés avec la linagliptine¹¹ :

- *Effet peu fréquent (le traitement doit être interrompu, et le patient doit joindre le médecin ou le pharmacien par téléphone immédiatement)* : Réaction allergique grave — enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, susceptible de rendre la déglutition ou la respiration difficiles (œdème de Quincke);
- *Effet rare (le traitement doit être interrompu, et le patient doit joindre le médecin ou le pharmacien par téléphone immédiatement)* : Pancréatite : affection dont les symptômes comprennent d'intenses douleurs abdominales prolongées qui peuvent être accompagnées de vomissements.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par la linagliptine, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Saxagliptine

Les effets indésirables fréquents de la saxagliptine comprennent l'infection des voies respiratoires supérieures, l'infection des voies urinaires et les céphalées¹².

L'hypoglycémie peut être plus fréquente chez les personnes qui prennent déjà une sulfonylurée ou de l'insuline. En cas de symptômes d'hypoglycémie, le patient doit mesurer son taux de glucose sanguin et le corriger s'il est bas. Il doit ensuite téléphoner à son fournisseur de soins de santé¹².

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés avec la saxagliptine¹² :

- *Effet peu fréquent (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans les cas graves seulement)* : Éruptions cutanées;
- *Effet peu fréquent (le traitement doit être interrompu, et le patient doit joindre le médecin ou le pharmacien par téléphone dans tous les cas)* : Pancréatite : affection dont les symptômes comprennent d'intenses douleurs abdominales prolongées qui peuvent être accompagnées de vomissements;
- *Effets très rares (le traitement doit être interrompu, et le patient doit joindre le médecin ou le pharmacien par téléphone dans tous les cas)* : Réaction allergique : urticaire; enflure du visage, des lèvres ou de la gorge.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par la saxagliptine, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Options pharmacologiques

Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4)

(Linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, alogliptine)

Sitagliptine

Les effets indésirables les plus fréquents de la sitagliptine comprennent la congestion nasale ou la rhinorrhée et les maux de gorge¹³.

Effets indésirables très fréquents de la sitagliptine¹³ :

- Hypoglycémie en cas de prise concomitante d'une sulfonylurée. En cas de symptômes d'hypoglycémie, tels que tremblements, transpiration, anxiété, vue brouillée, picotement des lèvres, pâleur, variation de l'humeur, sensation imprécise ou confusion, le patient doit toujours consulter son médecin ou son pharmacien.

Les autres effets indésirables ayant été signalés avec la sitagliptine comprennent les manifestations suivantes¹³ :

- Vomissements
- Constipation
- Céphalées
- Arthralgie

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés avec la sitagliptine¹³ :

- *Effet rare (le traitement doit être interrompu, et le patient doit joindre le médecin ou le pharmacien par téléphone dans tous les cas)* : Pancréatite : affection dont les symptômes comprennent d'intenses douleurs abdominales prolongées qui peuvent être accompagnées de vomissements;
- *Effets rares (le traitement doit être interrompu, et le patient doit joindre le médecin ou le pharmacien par téléphone dans tous les cas)* : Réactions allergiques comprenant : éruptions cutanées, urticaire et enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge susceptible de rendre la respiration ou la déglutition difficiles;
- *Effet rare (le patient doit joindre le médecin ou le pharmacien par téléphone dans tous les cas)* : Insuffisance rénale aiguë : affection dont les symptômes peuvent comprendre des nausées, une perte d'appétit et de la faiblesse, une oligurie ou une anurie, et de l'essoufflement. Les patients qui éprouvent ces symptômes doivent téléphoner immédiatement à un médecin ou à un pharmacien.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par la sitagliptine, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Alogliptine

Les effets indésirables fréquents de l'alogliptine comprennent des symptômes pseudo-grippaux ou des symptômes évocateurs du rhume, tels que maux de gorge, congestion nasale ou nez bouché, sensation de fatigue, fièvre, frissons, courbatures, toux sèche; éruptions cutanées; démangeaisons cutanées, céphalées, maux d'estomac, nausées, odontalgie, vomissements, constipation, indigestion, brûlures d'estomac; malaise; dorsalgie, douleurs osseuses et musculaires; spasmes musculaires; fatigue; insomnie; anémie; neutropénie; œdème périphérique; infection des voies respiratoires supérieures; rhinopharyngite; hypercholestérolémie ou dyslipidémie; arthralgie; neuropathie diabétique; hypertension¹⁴.

Les effets indésirables peu fréquents signalés avec l'alogliptine comprennent les suivants : réaction allergique et pancréatite¹⁴.

Les effets indésirables qui peuvent se produire à une fréquence inconnue comprennent les suivants : réaction allergique grave (syndrome de Stevens-Johnson) et problèmes hépatiques¹⁴.

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés avec l'alogliptine¹⁴ :

- *Effet fréquent (le traitement doit être interrompu, et le patient doit joindre le médecin ou le pharmacien par téléphone dans tous les cas)* : [en cas d'administration concomitante de metformine et de pioglitazone, ou d'une sulfonylurée, ou en cas d'administration concomitante d'insuline avec ou sans metformine] Hypoglycémie;
- *Effet peu fréquent (le traitement doit être interrompu, et le patient doit joindre le médecin ou le pharmacien par téléphone dans tous les cas)* : Réaction allergique (éruptions cutanées, urticaire, problèmes de respiration ou de déglutition, enflure des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue et sensation de faiblesse);
- *Effet peu fréquent (le traitement doit être interrompu, et le patient doit joindre le médecin ou le pharmacien par téléphone dans tous les cas)* : Pancréatite : affection dont les symptômes comprennent d'intenses douleurs abdominales prolongées qui peuvent être accompagnées de vomissements;
- *Effet dont la fréquence est inconnue (le traitement doit être interrompu, et le patient doit joindre le médecin ou le pharmacien par téléphone dans tous les cas)* : Syndrome de Stevens-Johnson (affection dont les symptômes peuvent comprendre des éruptions cutanées, des rougeurs, des douleurs, une enflure des lèvres, des yeux ou de la bouche, une desquamation de la peau et des symptômes pseudo-grippaux);
- *Effets dont la fréquence est inconnue (le traitement doit être interrompu, et le patient doit joindre le médecin ou le pharmacien par téléphone dans tous les cas)* : Problèmes hépatiques, tels que nausées ou vomissements, maux d'estomac, fatigue inhabituelle ou inexplicable, perte d'appétit, urines foncées ou jaunissement de la peau ou du blanc des yeux.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par l'alogliptine, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Options pharmacologiques Agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (Incrétines)

(Exénatide, liraglutide, dulaglutide)

Évaluation de la pertinence du traitement chez un patient donné

Remarque : Bien que l'utilisation de l'abliglutide fût déjà approuvée au Canada au moment de la publication du présent document, ce produit n'a jamais été commercialisé et sa monographie n'était alors généralement pas disponible. Par conséquent, la section suivante ne contient aucune information spécifique sur l'abliglutide.

Reportez-vous au tableau 1 pour les indications des agonistes des récepteurs du GLP-1 et les doses associées.

Contre-indications

- L'exénatide ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'une néphropathie au stade terminal ou d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), non plus que chez les dialysés¹⁵.
- Les agonistes des récepteurs GLP 1 sont chez les patients qui souffrent d'une acidocétose diabétique, qui sont dans un coma ou un précoma diabétiques ou encore qui sont atteints du diabète de type 1¹⁵.
- Le liraglutide et le dulaglutide sont contre-indiqués chez les patients qui ont des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou chez ceux qui souffrent du syndrome de Sipple¹⁶.
- Le liraglutide et le dulaglutide sont contre-indiqués durant la grossesse et l'allaitement¹⁶.
- L'exénatide, le liraglutide et le dulaglutide sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité connue à ces agents ou aux ingrédients entrant dans leur composition.

Mises en garde et précautions importantes

- Chez l'animal de laboratoire, le liraglutide cause des tumeurs des cellules C de la thyroïde, tumeurs qui dépendent à la fois de la dose administrée et de la durée du traitement. Chez l'être humain, la pertinence de cette observation ne peut être écartée.
- L'exénatide a été associée à la pancréatite aiguë, y compris des cas mortels et des cas non mortels de pancréatite hémorragique ou nécrosante. Les signes et symptômes de pancréatite doivent être surveillés de près chez tout patient qui vient de commencer un traitement par l'exénatide ou chez qui la dose a été augmentée.

Communication des mises en garde et précautions potentiellement pertinentes associées aux agonistes des récepteurs du GLP-1

Avant de prendre un quelconque agoniste des récepteurs du GLP-1, les patients qui sont dans l'une des situations ci-dessous doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien^{15,16} :

- Gastroparésie ou troubles digestifs graves

- Vomissements, diarrhée ou déshydratation graves
- Antécédents de pancréatite, de calculs biliaires, d'alcoolisme ou d'hypertriglycéridémie
- Insulinothérapie ou traitement en cours par une sulfonurée (p. ex. glyburide, gliclazide, glimépiride), étant donné que ces médicaments peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie en cas d'administration concomitante d'un inhibiteur de la dégradation du GLP-1
- Antécédents de troubles rénaux ou transplantation rénale
- Grossesse en cours ou prévue
- Allaitement en cours ou prévu
- Présence ou antécédents d'insuffisance cardiaque ou d'une autre cardiopathie, telle qu'angine de poitrine ou trouble du rythme, ou antécédents d'infarctus du myocarde
- Antécédents personnels d'évanouissements
- Fréquence cardiaque élevée ou bloc cardiaque
- Troubles électrolytiques (p. ex. hypokaliémie ou hypomagnésémie) ou état susceptible d'entraîner des troubles électrolytiques (p. ex. vomissements, diarrhée, déshydratation)
- Antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde
- Syndrome de Sipple
- Diabète de type 1
- Antécédents d'acidocétose diabétique
- Diagnostic d'insuffisance hypophysaire ou surrénalienne
- Troubles de l'alimentation, régime alimentaire particulier, tendance à sauter des repas fréquemment
- Entraînement sportif intense ou régulier
- Consommation excessive d'alcool

De plus, les patients qui ont des problèmes hépatiques doivent en faire part à leur médecin ou à leur pharmacien avant de prendre le liraglutide¹⁶. Dans certains cas, le liraglutide peut entraîner une déplétion liquidienne/déshydratation chez les patients qui amorcent le traitement.

Le liraglutide et le dulaglutide peuvent augmenter la fréquence cardiaque et produire un allongement de l'espace PR, modification décelable sur l'électrocardiogramme (ECG).

Options pharmacologiques Agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (Incrétines)

(Exénatide, liraglutide, dulaglutide)

Communication des interactions possibles avec les agonistes des récepteurs du GLP-1

La liste des interactions ci-après n'étant pas exhaustive, les patients doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien avant de prendre tout autre médicament en sus des agonistes des récepteurs du GLP-1, même s'il s'agit d'un produit en vente libre.

Exénatide

L'exénatide ralentit la vidange gastrique et peut donc avoir une incidence sur les médicaments qui doivent séjourner peu de temps dans l'estomac¹⁵. Le patient doit donc se renseigner auprès de son médecin ou de son pharmacien pour savoir s'il doit prendre ses autres médicaments oraux (p. ex. contraceptifs ou antibiotiques) à un autre moment de la journée. La prise des médicaments ci-dessous, plus particulièrement, doit être portée à l'attention du médecin ou du pharmacien¹⁵ :

- Contraceptifs oraux : ces médicaments doivent être pris au moins une heure avant l'exénatide;
- Antibiotiques : ces médicaments doivent être pris au moins une heure avant l'exénatide;
- Warfarine, digoxine, lisinopril, acétaminophène, lovastatine.

Exénatide et liraglutide

Les patients qui prennent l'un des agents ci-dessous doivent en parler à leur médecin ou à leur pharmacien avant de prendre un agoniste des récepteurs du GLP-1^{15,16} :

- Sulfonylurée ou insuline;
- L'un ou l'autre des médicaments suivants, qui peuvent augmenter le risque d'arythmie : antiarythmiques, antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, diurétiques, antihypertenseurs, bêta-bloquants, décongestionnants, stimulants, sympathomimétiques.

Communication des effets indésirables associés aux agonistes des récepteurs du GLP-1

Exénatide

Les effets indésirables les plus fréquents de l'exénatide comprennent la nausée, les vomissements, la diarrhée, l'agitation, les étourdissements, les céphalées, l'acidité gastrique et les brûlures d'estomac¹⁵.

L'hypoglycémie est un effet indésirable grave qui survient fréquemment lorsque l'exénatide est utilisée en concomitance avec une sulfonylurée ou de l'insuline¹⁵.

L'exénatide peut entraîner ou aggraver un problème rénal, y compris l'insuffisance rénale.

Des réactions au point d'injection (p. ex. éruption cutanée, prurit, contusion) ont été signalées.

Les effets indésirables suivants, rares mais graves, ont été signalés avec l'emploi de l'exénatide :

• Les patients qui éprouvent l'un ou l'autre des effets suivants doivent cesser de prendre le médicament et consulter le médecin ou le pharmacien¹⁵ :

- Douleur abdominale intense prolongée, accompagnée parfois de vomissements. Ces symptômes peuvent témoigner d'une pancréatite
- Nausées prolongées, vomissements ou diarrhée, ou impossibilité d'avaler des liquides. Ces symptômes peuvent augmenter le risque de problèmes rénaux
- Enflure soudaine du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, problèmes de respiration ou de déglutition, éruptions cutanées ou démangeaisons intenses, évanouissement, fréquence cardiaque très élevée. Ces symptômes peuvent témoigner d'un œdème de Quincke ou d'une réaction allergique grave, dont l'anaphylaxie

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par l'exénatide, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Options pharmacologiques Agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (Incrétines)

(Exénatide, liraglutide, dulaglutide)

Liraglutide

Les effets indésirables suivants sont très fréquents (touchent plus de 1 personne sur 10) :

- Nausées (effet qui disparaît généralement avec le temps), diarrhée¹⁶

Les effets indésirables suivants sont fréquents (touchent moins de 1 personne sur 10)¹⁶ :

- Hypoglycémie, céphalées, vomissements, éructations, indigestion, gastrite, reflux gastro-œsophagien (RGO), constipation, flatulence, infection des voies respiratoires supérieures, urticaire

Les effets indésirables graves ont été signalés avec le liraglutide¹⁶ :

- Effets peu fréquents (le traitement doit être interrompu, et le patient doit obtenir des soins médicaux immédiatement) : Douleur thoracique ou symptômes de troubles du rythme cardiaque/étourdissements, palpitations, évanouissement ou convulsions
- Effets rares (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien) : Pancréatite/douleur abdominale intense persistante, avec ou sans vomissements
- Effets rares (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien) : Hypoglycémie marquée/désorientation, perte de conscience, convulsions
- Effet rare (le traitement doit être interrompu, et le patient doit obtenir des soins médicaux immédiatement) : Œdème de Quincke (symptômes : difficulté à respirer, enflure de la gorge et du visage, tachyarythmie)
- Effets très rares (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien) : Tumeur thyroïdienne/masse au niveau du cou, difficulté à avaler ou à respirer ou enrouement persistant

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par le liraglutide, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Dulaglutide¹⁷

Les manifestations suivantes sont des effets indésirables très courants (touchent 1 personne ou plus sur 10) :

- Nausées, diarrhée, vomissements, douleur abdominale, hypoglycémie (en cas d'administration concomitante d'autres antihyperglycémiantes [en particulier la metformine, l'insuline ou les sécrétagogues de l'insuline])

Les manifestations suivantes sont des effets indésirables courants (touchent plus de 1 personne sur 100 et moins de 1 sur 10) :

- Diminution de l'appétit, dyspepsie, constipation, flatulence, distension abdominale, brûlure d'estomac, éructation, fatigue, tachycardie sinusale, bloc AV du premier degré, hypoglycémie (en monothérapie ou en association avec la metformine et la pioglitazone).

Les réactions au point d'injection sont peu fréquentes, survenant chez moins de 1 personne sur 100.

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés :

- Effets peu fréquents (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans tous les cas) : Symptômes d'hypoglycémie graves (désorientation, perte de connaissance ou crise d'épilepsie), symptômes de tumeur de la glande thyroïde (masse au niveau du cou, difficulté à avaler, difficulté à respirer ou enrouement persistant)
- Effets peu fréquents (le traitement doit être interrompu, et le patient doit obtenir des soins médicaux immédiatement) : Fibrillation/flutter auriculaire, fréquence cardiaque irrégulière, palpitations, fatigue ou essoufflement
- Effets rares le patient doit obtenir des soins médicaux immédiatement : Symptômes de réaction anaphylactique (troubles respiratoires, enflure de la gorge et du visage, fréquence cardiaque rapide), symptômes de pancréatite (douleur abdominale intense prolongée, avec ou sans vomissements)

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par le dulaglutide, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Évaluation de la pertinence du traitement chez un patient donné

Reportez-vous au tableau 1 pour les indications des insulines (basales et bolus) et les doses associées.

Reportez-vous également au tableau 2 pour connaître les insulines disponibles ainsi que les formes pharmaceutiques.

Contre-indications

Toutes les insulines sont contre-indiquées en période d'hypoglycémie.

Communication des mises en garde et précautions potentiellement pertinentes associées à l'insuline

Mises en garde et précautions importantes¹⁸⁻²³

- L'hypoglycémie, qui peut survenir à divers moments quel que soit le produit, est l'effet indésirable le plus courant des insulines. Une surveillance du glucose est requise chez tous les diabétiques sous insulinothérapie.
- Les réactions hypoglycémiques ou hyperglycémiques peuvent entraîner une perte de conscience, un coma et même la mort si elles ne sont pas corrigées.
- Le transfert d'une insuline, quel qu'en soit le type, doit être effectué avec prudence et uniquement sous la surveillance d'un médecin.
- En raison de son début d'action rapide, l'insuline asparte doit être administrée immédiatement avant le repas (lequel doit être pris au plus tard 5 à 10 minutes après l'injection).
- Lorsque l'insuline glulisine est employée à l'heure des repas, la dose doit être administrée dans les 15 minutes précédant le début du repas, ou dans les 20 minutes qui suivent.
- L'insuline lispro doit être administrée moins de 15 minutes avant le repas. Au besoin, elle peut être administrée peu après le repas (c.-à-d. dans les 20 minutes qui suivent le début du repas).
- L'insuline lispro ne doit être diluée ou mélangée avec aucun autre type d'insuline si elle est administrée au moyen d'une pompe à perfusion sous-cutanée. Le patient doit lire attentivement les instructions fournies par le fabricant de la pompe et s'y conformer.
- L'injection d'insuline régulière doit être suivie d'un repas (dans les 30 minutes).
- Pour assurer une maîtrise adéquate et soutenue de la glycémie, on doit administrer les insulines à courte durée d'action avec une insuline à action plus longue, ou utiliser une pompe à perfusion.
- Nulle insuline ne doit être mélangée à une autre en l'absence d'indication précise; le cas échéant, le mélange ne doit être fait que sous surveillance médicale.

- L'insuline détémir, l'insuline glargine et les insulines à action rapide ou à courte durée d'action ne doivent pas être utilisées si elles ne sont pas limpides et incolores, ou si un dépôt de particules solides s'est formé sur la paroi de la fiole ou de la cartouche.
- L'insuline NPH ne doit pas être utilisée si la suspension reconstituée n'est pas uniformément blanche et trouble ou si un dépôt de particules solides s'est formé sur la paroi de la fiole ou de la cartouche après la reconstitution de la suspension.
- En raison du risque de formation de précipité dans certains cathéters, l'utilisation d'une pompe à insuline n'est pas recommandée pour l'administration de l'insuline régulière.
- Les insulines à longue durée d'action et/ou les suspensions, telles que l'insuline NPH (insuline à durée d'action intermédiaire) et les insulines prémélangées, ne doivent pas être administrées par pompe à perfusion.

Avant de prendre de l'insuline, les patients qui sont dans l'une des situations ci-dessous doivent consulter leur médecin, l'infirmière chargée de l'enseignement sur le diabète ou leur pharmacien¹⁸⁻²³ :

- Problèmes rénaux, hépatiques, surrénaliens, hypophysaires ou thyroïdiens, auquel cas le médecin pourrait décider de modifier la dose d'insuline
- Consommation d'alcool (bière et vin compris), auquel cas les besoins en insuline peuvent changer du fait de l'augmentation ou de la diminution de la glycémie
- Infection, fièvre ou opération récente, ces situations pouvant faire augmenter les besoins en insuline
- Diarrhée, vomissements ou réduction de la consommation alimentaire, ces situations pouvant faire diminuer les besoins en insuline
- Activité physique plus intense que d'habitude ou modification des habitudes alimentaires, auquel cas la dose d'insuline pourrait devoir être ajustée
- Maladie. Les patients dans cette situation doivent continuer à prendre leur insuline, mais leurs besoins peuvent changer
- Changement de fuseau horaire, auquel cas les besoins en insuline et l'heure des injections peuvent varier. Les patients qui comptent effectuer un voyage comportant un décalage horaire devraient consulter leur médecin
- Grossesse en cours ou prévue, allaitement. Les patientes qui sont dans cette situation doivent demander conseil à leur médecin
- Conduite automobile ou utilisation d'outils ou de machines. Les patients qui entreprennent de telles activités doivent être attentifs aux signes d'hypoglycémie, car la concentration et les réflexes diminuent au cours d'un épisode hypoglycémique. On doit prévenir les patients de garder cet effet à l'esprit dans toutes les situations où ils peuvent s'exposer à un risque ou en faire courir un à autrui (p. ex. en cas de conduite ou d'utilisation de machines). Un patient qui se sent sur le point d'être en hypoglycémie ne doit jamais prendre le volant ni utiliser des machines. Les patients qui ont de fréquents épisodes hypoglycémiques ou qui ont du mal à reconnaître de tels épisodes doivent demander à leur médecin s'ils devraient renoncer ou non à conduire ou à utiliser des machines

Options pharmacologiques

Insulines

- Voyage. Les patients qui se rendent à l'étranger devraient vérifier auprès de leur médecin ou de leur pharmacien si l'insuline qu'ils utilisent (type et marque) est disponible dans le pays visité. Ces patients devraient si possible apporter avec eux suffisamment d'insuline pour couvrir la durée du voyage, voire davantage
- L'utilisation concomitante de thiazolidinédiones et d'insuline peut augmenter le risque d'œdème et d'insuffisance cardiaque. Les patients doivent informer leur médecin dès que possible de toute enflure localisée (œdème) ou signe d'insuffisance cardiaque, comme un essoufflement inhabituel
- Toutes les insulines comportent un risque d'hypokaliémie, effet indésirable auquel les patients peuvent être plus exposés s'ils prennent des médicaments hypokaliémians ou perdent du potassium (p. ex. en cas de diarrhée)

Communication des interactions possibles avec l'insuline¹⁸⁻²³

De nombreux médicaments peuvent modifier les effets du glucose dans l'organisme, ce qui peut avoir une incidence sur la dose d'insuline. Les agents les plus courants susceptibles d'avoir une influence sur l'insulinothérapie sont les médicaments énumérés ci-dessous. Les patients qui prennent ou qui ont pris récemment d'autres médicaments, en vente libre ou non, doivent en informer le médecin, l'infirmière ou le pharmacien, en particulier s'il s'agit de produits qui modifient les taux de glucose sanguin.

Les médicaments suivants peuvent provoquer une hypoglycémie : autres antidiabétiques, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), salicylates, stéroïdes anabolisants, sulfamides.

Les médicaments suivants peuvent provoquer une hyperglycémie : contraceptifs oraux, thiazides, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance, danazol.

L'octréotide et le lanréotide peuvent soit augmenter, soit diminuer la glycémie.

Les bêtabloquants peuvent atténuer ou supprimer entièrement les symptômes avant-coureurs permettant au patient de reconnaître une hypoglycémie imminente.

Communication des effets indésirables associés aux insulines

Toutes les insulines peuvent causer de l'hypoglycémie. Les signes d'hypoglycémie, qui peuvent survenir soudainement, comprennent entre autres les manifestations suivantes : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, céphalées, fréquence cardiaque élevée, sensation d'être malade, grande faim, modifications transitoires de la vue, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblements, anxiété, confusion et troubles de la concentration. Pour savoir comment traiter l'hypoglycémie, reportez-vous à la section intitulée « Prise en charge de l'hypoglycémie ».

Effets indésirables peu fréquents (touchent de 1 à 10 personnes sur 100)¹⁸⁻²³ :

- Signes d'allergie. Possibilité d'urticaire et d'éruptions cutanées;
- Le patient doit obtenir un avis médical immédiatement :
 - en cas d'apparition des signes d'allergie mentionnés ci-dessus,
 - s'il se sent soudainement mal, s'il commence à transpirer et à se sentir malade (vomissements), s'il a de la difficulté à respirer, s'il se sent étourdi ou que sa fréquence cardiaque est élevée.

Une réaction allergique rarissime grave et généralisée à l'insuline ou à l'un des ingrédients qui entrent dans sa composition peut survenir¹⁸⁻²³.

- **Lipodystrophie** : L'injection trop fréquente au même endroit peut causer un effondrement (lipoatrophie) ou un épaississement (lipohypertrophie) du tissu adipeux sous-cutané situé sous le point d'injection utilisé. La rotation des points d'injection d'une fois à l'autre peut contribuer à prévenir ces altérations cutanées. Le patient qui observe une dépression ou un épaississement du point d'injection doit en avertir le médecin ou l'infirmière, car cet effet peut s'aggraver ou nuire à l'absorption de l'insuline à partir du point d'injection en cause;
 - **Rétinopathie diabétique** : L'augmentation très rapide des taux de glucose sanguin peut aggraver la rétinopathie chez les diabétiques qui souffrent de cette affection;
 - **Œdème articulaire** : La rétention aqueuse consécutive à l'amorce de l'insulinothérapie peut causer une enflure des chevilles et des autres articulations, phénomène qui disparaît en peu de temps;
 - **Neuropathie douloureuse** : L'augmentation très rapide des taux de glucose sanguin peut causer une sensation de brûlure, de picotement ou de choc électrique. Ce phénomène, généralement temporaire, porte le nom de « neuropathie douloureuse aiguë ». Si la neuropathie ne disparaît pas, le patient doit consulter un médecin.
- Troubles de la vue** - L'amorce de l'insulinothérapie peut perturber la vue, mais ce phénomène est habituellement temporaire.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant l'insulinothérapie, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Tableau 2 : Présentation des insulines et des formes pharmaceutiques¹⁸⁻²³

Insulines prandiales (bolus)	
Analogues de l'insuline à action rapide (limpide)	Présentation des formes pharmaceutiques
Insuline aspartate	Fioles de 10 mL, cartouches de 3 mL, stylos-injecteurs jetables de 3 mL
Insuline glulisine	Fioles de 10 mL, cartouches de 3 mL, stylos-injecteurs jetables de 3 mL
Insuline lispro	Fioles de 10 mL, fioles de 3 mL, cartouches de 3 mL, stylos-injecteurs jetables de 3 mL
Insuline à courte durée d'action (limpide)	Présentation des formes pharmaceutiques
Insuline régulière	Fioles de 10 mL, cartouches de 3 mL, stylos-injecteurs jetables de 3 mL
Insulines basales	
Insuline à durée d'action intermédiaire (trouble)	Présentation des formes pharmaceutiques
Insuline NPH	Fioles de 10 mL, cartouches de 3 mL, stylos-injecteurs jetables de 3 mL
Analogues de l'insuline à longue durée d'action (limpide)	Présentation des formes pharmaceutiques
Insuline détémir	Cartouches de 3 mL, stylos-injecteurs jetables de 3 mL
Insuline glargine 100 U/mL	Fioles de 10 mL, cartouches de 3 mL, stylos-injecteurs jetables de 3 mL
Insuline glargine 300 U/mL	Stylo-injecteur jetable de 1,5 mL
Insulines prémélangées	
Insuline (régulière/NPH) prémélangée (trouble)	Présentation des formes pharmaceutiques
Mélanges 30/70, 40/60, 50/50	Fioles de 10 mL (30/70 seulement), cartouches de 3 mL (toutes), stylos-injecteurs jetables de 3 mL (30/70 seulement)
Analogues de l'insuline prémélangés (troubles)	Présentation des formes pharmaceutiques
Insuline aspartate biphasique 30/70	Cartouches de 3 mL, stylos-injecteurs jetables de 3 mL
Insuline lispro/insuline lispro protamine 25/75, 50/50	Cartouches de 3 mL, stylos-injecteurs jetables de 3 mL

* Pour des renseignements détaillés, le médecin est prié de consulter la monographie la plus récente du produit concerné.

Remarque : Le Forum sur la technique d'injection (FIT), accessible au <http://www.fit4diabetes.com/canada-french>, fournit les meilleures recommandations qui soient relativement à la technique d'injection de l'insuline.

Évaluation de la pertinence du traitement chez un patient donné

Reportez-vous au tableau 1 pour les indications des méglitinides et les doses associées.

Contre-indications

Le repaglinide est contre-indiqué en cas de²⁴ :

- Acidocétose diabétique, avec ou sans coma. Cette affection doit être traitée par insulinothérapie.
- Diabète de type 1
- Hépatopathie grave
- Traitement par le gemfibrozil

Communication des mises en garde et précautions potentiellement pertinentes associées au repaglinide

Avant de prendre le repaglinide, les patients qui sont dans l'une des situations ci-dessous doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien^{23,24} :

- Antécédents de troubles hépatiques ou rénaux
- Grossesse en cours ou prévue
- Allaitement en cours
- Âge > 75 ans
- Présence de symptômes d'hypoglycémie
- Fièvre, infection, chirurgie ou traumatisme (situation de stress), en raison du risque d'hyperglycémie

Le repaglinide a été associé à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire par comparaison avec la diétothérapie seule ou avec l'association diétothérapie plus insuline.

Options pharmacologiques

Méglitinides

(Repaglinide)

Communication des interactions possibles avec le repaglinide

La liste des interactions ci-après n'étant pas exhaustive, les patients doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien avant de prendre tout autre médicament en plus du repaglinide, même s'il s'agit d'un produit en vente libre.

Repaglinide

L'utilisation de repaglinide en association avec du gemfibrozil est contre-indiquée.

Avant de prendre du repaglinide, les patients qui prennent l'un des agents ci-dessous doivent en faire part à leur médecin ou à leur pharmacien²⁴ :

- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase, bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), salicylates, octréotide, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), stéroïdes/corticostéroïdes anabolisants, contraceptifs oraux, thiazides, danazol, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, clarithromycine, triméthoprime, rifampicine, itraconazole, kétoconazole, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, cyclosporine, déférasirox, décongestionnants, alcool, jus de pamplemousse

Communication des effets indésirables associés aux méglitinides

Les patients qui éprouvent l'effet indésirable ci-après, très fréquent avec des méglitinides, doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien²⁴ :

- Hypoglycémie

Les patients qui éprouvent les effets indésirables ci-après, fréquents avec le repaglinide, doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien²⁴ :

- Diarrhée, constipation, flatulence, nausées, douleur abdominale ou hyperglycémie

Les manifestations suivantes sont des effets indésirables peu fréquents du rapaglinide²⁴ :

- Dysfonctionnement hépatique
- Allergie
- Prurit

Les manifestations suivantes sont des effets indésirables graves du rapaglinide, tout patient qui éprouve l'un d'entre eux doit cesser de prendre le médicament et consulter son médecin ou son pharmacien²⁴ :

- Céphalée intense soudaine ou aggravation d'une céphalée, étourdissements, fatigue ou transpiration accrue

Les manifestations suivantes étant des effets indésirables graves peu courants du repaglinide, tout patient qui éprouve l'un d'entre eux doit cesser de prendre le médicament et consulter son médecin ou son pharmacien²⁴ :

- Cécité soudaine, partielle ou complète
- Douleur ou oppression thoraciques et/ou essoufflement

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par le repaglinide, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Options pharmacologiques

Metformine

Évaluation de la pertinence du traitement chez un patient donné

Reportez-vous au tableau 1 pour les indications de la metformine et les doses associées.

Contre-indications^{25,26}

La metformine est contre-indiquée dans les circonstances suivantes :

- Diabète instable ou diabète de type 1;
- Acidose métabolique aiguë ou chronique, y compris l'acidocétose diabétique, avec ou sans coma, antécédents d'acidocétose, avec ou sans coma (l'acidocétose diabétique se traite par insulinothérapie)
- Antécédents d'acidose lactique, indépendamment des facteurs de déclenchement
- Présence d'insuffisance rénale ou état de la fonction rénale inconnu, ou taux de créatinine sérique dépassant la limite supérieure de la normale
- Néphropathie ou dysfonctionnement rénal (évoqués p. ex. par un taux de créatinine sérique $\geq 136 \mu\text{mol/L}$ [hommes] et $\geq 124 \mu\text{mol/L}$ [femmes] ou par une clairance anormale de la créatinine [$< 60 \text{ mL/min}$]), problèmes pouvant découler d'affections telles que le collapsus cardiovasculaire (choc), l'infarctus aigu du myocarde et la septicémie
- Consommation excessive d'alcool, aiguë ou chronique
- Dysfonctionnement hépatique grave, cet état ayant été associé à certains cas d'acidose lactique. (La metformine doit généralement être évitée chez les patients présentant des signes cliniques ou biochimiques d'hépatopathie.)
- L'administration de metformine doit être suspendue temporairement chez les patients devant subir des examens radiologiques comprenant l'injection intravasculaire de produits de contraste iodés, car ces substances peuvent entraîner une altération aiguë de la fonction rénale
- Collapsus cardiovasculaire et états pathologiques associés à l'hypoxémie, par exemple l'insuffisance cardiorespiratoire, qui sont souvent associés à l'hyperlactacidémie
- Situations de stress, telles qu'infection grave, traumatisme ou chirurgie et période de récupération postopératoire
- Déshydratation grave
- Grossesse ou allaitement

Communication des mises en garde et précautions potentiellement pertinentes associées à la metformine

Mises en garde et précautions importantes^{25,26}

- L'acidose lactique est une complication rare mais grave due à l'accumulation de metformine durant le traitement.
- Les patients doivent être mis en garde contre la consommation excessive d'alcool — aiguë ou chronique — pendant le traitement par la metformine, car l'alcool potentialise les effets de la metformine sur le métabolisme des lactates.

Avant de prendre de la metformine ou de la metformine à libération prolongée, les patients auxquels l'une des situations ci-dessous s'applique doivent en parler au médecin ou au pharmacien^{25,26} :

- Antécédents de néphropathie
- Âge ≥ 80 ans et état de la fonction rénale INCONNU
- Hépatopathie
- Présence d'acidose métabolique (p. ex. acidocétose diabétique)
- Antécédents récents de crise cardiaque ou d'AVC
- Infection grave
- Déshydratation
- Chirurgie prévue
- Radiographies ou examens d'imagerie par balayage prévus
- Grossesse en cours ou prévue, allaitement
- Carence en vitamine B₁₂ ou en acide folique
- Consommation d'alcool

La metformine et la metformine à libération prolongée peuvent, dans de rares cas, être associées à l'acidose lactique. Par conséquent, en raison du risque d'acidose lactique, les patients qui prennent de la metformine sous une forme ou une autre et qui observent l'un des phénomènes ci-dessous doivent consulter leur médecin :

- Survenue ou aggravation d'une affection cardiaque, en particulier l'insuffisance cardiaque
- Survenue d'une affection médicale grave, telle qu'une crise cardiaque, une infection grave ou un AVC

Options pharmacologiques

Metformine

Les signes et symptômes d'acidose lactique comprennent l'inconfort, des douleurs musculaires, une respiration pénible ou rapide, une fatigue extrême, de la faiblesse, de la gêne gastrique, des maux d'estomac, une sensation de froid, une tension artérielle basse ou une fréquence cardiaque lente ou irrégulière.

Tout patient qui observe l'un ou l'autre des effets indésirables susmentionnés doit communiquer avec son médecin immédiatement.

Communication des interactions possibles avec la metformine

Avant de prendre de la metformine ou de la metformine à libération prolongée, les patients qui prennent l'un des agents ci-dessous doivent en faire part à leur médecin ou à leur pharmacien^{25,26} :

- Autres antidiabétiques, tels que le glyburide, l'insuline ou la rosiglitazone
- Médicaments pouvant faire augmenter les taux de glucose sanguin, tels que les diurétiques, les contraceptifs, les sympathomimétiques, les agents thyroïdiens, les corticostéroïdes, la phénytoïne, l'acide nicotinique ou certains antihypertenseurs (p. ex. les BCC)
- Isoniazide
- Furosémide
- Nifédipine
- Agents cationiques susceptibles de perturber l'élimination de la metformine (p. ex. cimétidine, amiloride, digoxine, morphine, procaïnamide, quinidine, quinine, ranitidine, triamtérène, triméthoprim, vancomycine)
- Anticoagulants coumariniques
- Alcool

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre la metformine et les herbes médicinales.

Communication des effets indésirables associés à la metformine

Les effets indésirables courants de la metformine comprennent la diarrhée, les nausées et les malaises gastriques. S'ils persistent ou deviennent gênants, le patient doit consulter son médecin.

Si l'un ou l'autre de ces symptômes réapparaît après plusieurs jours ou semaines de traitement à la même dose, le patient doit en informer son médecin immédiatement. Une récurrence tardive des symptômes gastriques peut être due à une affection médicale grave (acidose lactique).

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés avec la metformine^{25,26} :

Effets peu fréquents (le traitement doit être interrompu, et le patient doit obtenir des soins médicaux immédiatement)^{25,26} : Acidose lactique : Symptômes possibles : faiblesse ou fatigue extrêmes, douleurs musculaires inhabituelles (anormales), difficultés respiratoires, maux d'estomac accompagnés de nausées et de vomissements ou de diarrhée, sensation de froideur, en particulier dans les bras et les jambes, étourdissements ou sensation de tête légère, fréquence cardiaque lente ou irrégulière.

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par la metformine, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Options pharmacologiques

Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)

(Canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine)

Évaluation de la pertinence du traitement chez un patient donné

Reportez-vous au tableau 1 pour les indications de la canagliflozine et les doses associées.

Contre-indications

La canagliflozine est contre-indiquée dans les circonstances suivantes²⁷ :

- Insuffisance rénale avec débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 45 mL/min/1,73 m², néphropathie au stade terminal ou dialyse
- Hypersensibilité au médicament, à l'un ou l'autre de ses ingrédients ou aux constituants du contenant

La dapagliflozine est contre-indiquée dans les circonstances suivantes²⁸ :

- Insuffisance rénale avec débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 60 mL/min/1,73 m², néphropathie au stade terminal ou dialyse
- Hypersensibilité au médicament, à l'un ou l'autre de ses ingrédients ou aux constituants du contenant

L'empagliflozine est contre-indiquée chez²⁹ :

- Les insuffisants rénaux dont le DFGe est < 45 mL/min/1,73 m², les patients souffrant d'insuffisance rénale grave ou au de néphropathie stade terminal ainsi que les patients en dialyse
- Les patients hypersensibles à ce médicament, aux ingrédients de la préparation ou aux constituants du contenant

Communication des mises en garde et précautions potentiellement pertinentes associées aux inhibiteurs du SGLT2

Avant de prendre la canagliflozine, la dapagliflozine ou l'empagliflozine les patients auxquels l'une des situations ci-dessous s'applique doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien^{27,28}.

- Diabète de type 1
- Hypotension ou antécédents d'hypotension ou traitement par : diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ou bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine (BRA)
- Âge ≥ 65 ans
- Troubles rénaux présents ou passés
- Traitement antidiabétique à l'aide de glyburide, de gliclazide ou de glimépiride (sulfonylurées) ou encore d'insuline
- Problèmes cardiaques
- Intolérance à certains sucres du lait (la canagliflozine et la dapagliflozine contiennent du lactose)
- Grossesse en cours ou prévue
- Allaitement
- Âge < 18 ans

De plus, les patients qui ont des problèmes hépatiques doivent en faire part à leur médecin ou à leur pharmacien avant de prendre de la canagliflozine²⁷.

De plus, les patients qui ont des antécédents de cancer de la vessie doivent en faire part à leur médecin ou à leur pharmacien avant de prendre de la dapagliflozine²⁸.

Les inhibiteurs du SGLT2 rendent positifs les résultats du dosage du glucose urinaire^{27,28}.

Pendant le traitement, il est possible que le médecin qui a prescrit un inhibiteur du SGLT2 demande la réalisation de tests de sang, afin de vérifier la fonction rénale du patient, ses lipides sanguins (cholestérol des lipoprotéines de basse densité [C-LDL]), le taux de globules rouges (hématocrite) et la kaliémie^{27,28}.

Les inhibiteurs du SGLT2 peuvent causer des étourdissements ou une sensation de tête légère. Le patient doit donc s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines jusqu'à ce qu'il connaisse sa réaction au médicament.

Options pharmacologiques

Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)

(Canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine)

Communication des interactions possibles avec les inhibiteurs du SGLT2

Les médicaments susceptibles d'interagir avec la canagliflozine comprennent les agents suivants²⁷ :

- Digoxine, furosémide ou autres diurétiques, inhibiteurs de l'ECA, BRA, insuline, sulfonyles, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, éfavirenz, ritonavir, rifampine, millepertuis

Les médicaments susceptibles d'interagir avec la dapagliflozine comprennent les agents suivants²⁸ :

- Sulfonyles, insuline, autres hypoglycémisants, furosémide ou autres diurétiques, bumétanide, valsartan, simvastatine, rifampine, digoxine et warfarine

Les médicaments susceptibles d'interagir avec l'empagliflozine comprennent les agents suivants²⁹:

- Sulfonyles, insuline, autres antihyperglycémisants oraux, furosémide ou autres diurétiques

Communication des effets indésirables associés aux inhibiteurs du SGLT2

Canagliflozine

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)²⁷ :

- Hypoglycémie, en cas de traitement concomitant par une sulfonyle ou de l'insuline
- Infection vaginale à levures (symptômes comprenant : odeurs vaginales, écoulement vaginal blanc ou jaunâtre et/ou prurit)

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)²⁷ :

- Éruption ou rougeur sur le pénis ou le prépuce (infection à levures ou balanite)
- Infection des voies urinaires
- Variations mictionnelles, telles qu'urines plus fréquentes ou plus abondantes, mictions impérieuses, nycturie
- Constipation
- Nausées
- Soif

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)²⁷ :

- Déshydratation
- Éruptions cutanées
- Urticaire

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec la canagliflozine²⁷ :

- Effet très fréquent (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans tous les cas) :
 - Infection vaginale à levures
- Effets fréquents (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans tous les cas) :
 - Éruption ou rougeur sur le pénis ou le prépuce
 - Infection des voies urinaires
- Effet fréquent (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans les cas graves seulement) :
 - Constipation
- Effets peu fréquents (le traitement doit être interrompu, et le patient doit joindre le médecin ou le pharmacien par téléphone dans tous les cas) :
 - Déshydratation
 - Évanouissement ou sensation de tête légère en position debout
 - Éruptions cutanées ou urticaire
- Effets rares (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans tous les cas) :
 - Hypoglycémie marquée/désorientation/perte de conscience/convulsions (en cas de traitement concomitant par une sulfonyle ou de l'insuline)

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par la canagliflozine, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Dapagliflozine

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec la dapagliflozine²⁸ :

- Maux de gorge
- Grippe
- Constipation
- Diarrhée
- Nausées
- Dorsalgie
- Douleur aux bras, aux jambes, aux mains ou aux pieds
- Céphalées

Options pharmacologiques

Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)

(Canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine)

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés avec la dapagliflozine²⁸ :

- Effet fréquent (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans tous les cas) :
 - Infection des voies urinaires
- Effet fréquent (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans les cas graves seulement) :
 - Infection vaginale ou pénienne à levures
- Effets peu fréquents (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans tous les cas) :
 - Hypovolémie (déshydratation)
 - Hypotension
 - Hypoglycémie

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par la dapagliflozine, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Empagliflozine²⁹

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec l'emploi de l'empagliflozine :

- Déshydratation, soif inhabituelle, urines plus abondantes ou plus fréquentes que d'habitude, démangeaisons, maculage ou douleur lors de la miction

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés avec l'emploi de l'empagliflozine :

- Effets très fréquents (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans tous les cas) :
 - Hypoglycémie (tremblements, transpiration, fréquence cardiaque rapide, altération de la vue, faim, céphalées, modification de l'humeur)
- Effets fréquents (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans tous les cas) :
 - Infection des voies urinaires
- Effets fréquents (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans les cas graves seulement) :
 - Infection vaginale à levures, infection pénienne à levures
- Effets fréquents (le patient doit obtenir des soins médicaux immédiatement) :
 - Déplétion volumique (sécheresse buccale, céphalées, étourdissements ou urines moins fréquentes que d'habitude)
- Effets peu fréquents (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans tous les cas) :
 - Hypotension

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par l'empagliflozine, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Options pharmacologiques

Sulfonylurées

(Gliclazide, gliclazide MR, glimépiride, glyburide)

Évaluation de la pertinence du traitement chez un patient donné

Reportez-vous au tableau 1 pour les indications des sulfonylurées et les doses associées.

Contre-indications

Le gliclazide et le gliclazide MR sont contre-indiqués dans les circonstances suivantes^{30,31} :

- Hypersensibilité ou allergie connues au gliclazide, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides ou à n'importe lequel des ingrédients de cette préparation
- Diabète instable ou insulino-dépendant, en particulier diabète de type 1, acidocétose diabétique, coma ou précoma diabétiques
- Situations de stress, telles qu'infection grave, traumatisme ou chirurgie
- Insuffisance hépatique grave
- Insuffisance rénale grave
- Traitement par le miconazole, administré par voie générale ou topique (muqueuse buccale)
- Grossesse et allaitement

Le glimépiride est contre-indiqué dans les circonstances suivantes³² :

- Diabète de type 1
- Hypersensibilité ou allergie connues au glimépiride, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides ou à n'importe lequel des ingrédients de cette préparation
- Acidocétose diabétique, avec ou sans coma (cette affection doit être traitée par insulinothérapie)
- Grossesse ou allaitement
- Afin d'obtenir un contrôle métabolique optimal, on recommande le passage à l'insuline en cas d'insuffisance hépatique ou rénale grave

Options pharmacologiques

Sulfonylurées

(Gliclazide, gliclazide MR, glimépiride, glyburide)

Le glyburide est contre-indiqué dans les circonstances suivantes³³ :

- Diabète de type 1
- Hypersensibilité ou allergie connues au glyburide, aux autres sulfonylurées, aux sulfamides ou à n'importe lequel des ingrédients de cette préparation
- Acidocétose diabétique, avec ou sans coma (cette affection doit être traitée par insulinothérapie)
- Précoma ou coma diabétiques
- Situations de stress, telles qu'infection grave, traumatisme ou chirurgie
- Hépatopathie ou ictère franc ou insuffisance rénale
- Traitement par le bosentan
- Grossesse et allaitement

Communication des mises en garde et précautions potentiellement pertinentes associées aux sulfonylurées

Toutes les sulfonylurées peuvent causer de l'hypoglycémie. Les patients doivent donc connaître les symptômes associés à l'hypoglycémie et savoir quoi faire s'ils en éprouvent³⁰.

Avant de prendre une sulfonylurée, les patients auxquels l'une des situations ci-dessous s'applique doivent en parler au médecin ou au pharmacien³⁰⁻³³ :

- Problèmes hépatiques présents ou passés
- Problèmes rénaux présents ou passés
- Trouble cardiaque présent ou passé (glimépiride et glyburide)
- Grossesse en cours ou prévue
- Allaitement
- Anémie par déficit en G6PD

Communication des interactions possibles avec les sulfonylurées

La liste des interactions ci-après n'étant pas exhaustive, les patients doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien avant de prendre tout autre médicament en sus des sulfonylurées, même s'il s'agit d'un produit en vente libre.

Le gliclazide et le gliclazide MR ne doivent pas être utilisés en concomitance avec du miconazole³⁰⁻³³.

Les médicaments susceptibles d'interagir avec le gliclazide et le gliclazide MR comprennent les agents suivants³⁰⁻³³ :

- Autres antidiabétiques, antibiotiques (sulfamides, clarithromycine), antituberculeux, antifongiques (fluconazole), anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), corticostéroïdes, salicylates, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), bêtabloquants, anticoagulants, diurétiques, fibrates, acide nicotinique, antagonistes des récepteurs H₂, inhibiteurs de la monoamine-oxydase, chlorpromazine, probénécide, salbutamol, terbutaline, ritodrine, barbituriques, contraceptifs oraux, danazol, alcool

Les questions suivantes, concernant les interactions avec le glimépiride, doivent être abordées avec le patient³² :

- La consommation d'alcool doit être évitée pendant la prise de ce médicament.
- Différents médicaments peuvent interagir avec le glimépiride et entraîner une hypoglycémie potentiellement grave. L'acide acétylsalicylique, les sulfamides, la warfarine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), certains antibiotiques (p. ex. la clarithromycine, la tétracycline) et les bêtabloquants en sont des exemples.
- Certains médicaments rendent la maîtrise de la glycémie plus difficile. Les diurétiques, les corticostéroïdes, les inhibiteurs de l'ECA, les contraceptifs oraux et les produits contre le rhume et les allergies en sont des exemples.
- L'administration concomitante de colésévélam réduit l'absorption du glimépiride, ce qui peut entraîner une hyperglycémie. Le glimépiride doit donc être pris au moins quatre heures avant le colésévélam.

Les médicaments susceptibles d'interagir avec le glyburide comprennent les agents suivants³³ :

- Diurétiques, corticostéroïdes, inhibiteurs de l'ECA, contraceptifs oraux, décongestionnants
- La consommation d'alcool doit être évitée pendant le traitement par le glyburide

Options pharmacologiques

Sulfonylurées

(Gliclazide, gliclazide MR, glimépiride, glyburide)

Communication des effets indésirables associés aux sulfonylurées

Gliclazide et gliclazide MR

Les effets indésirables courants ayant été signalés durant les essais cliniques sur le gliclazide et le gliclazide MR comprennent les manifestations suivantes³⁰⁻³¹ :

- Hypoglycémie, hyperglycémie, infection virale, infection des voies respiratoires supérieures, céphalées, hypertension, angine de poitrine, enflure des jambes, diarrhée, constipation, douleur abdominale, nausées, étourdissements, éruptions/prurit cutanés, dépression, dorsalgie, douleurs musculaires et articulaires.

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés avec le gliclazide et le gliclazide MR³⁰⁻³¹ :

- Effet fréquent (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans tous les cas) :
 - Hypoglycémie
- Effets peu fréquents (le traitement doit être interrompu, et le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien) :
 - Fièvre, frissons ou maux de gorge inexplicables
 - Jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées ou selles pâles (p. ex. ictère)
 - Éruption, rougeur, prurit cutanés ou urticaire
 - Douleur ou oppression thoraciques et/ou essoufflement
- Effets peu fréquents (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans tous les cas) :
 - Œdème, enflure des jambes ou gain de poids inattendu
- Effets très rares (le traitement doit être interrompu, et le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien) :
 - Anomalies sanguines avec symptômes tels que maux de gorge, fièvre, lésions buccales, saignements inhabituels ou contusions, anémie
 - Angéite
 - Hyponatrémie
 - Œdème de Quincke (enflure rapide des tissus touchant p. ex. les paupières, le visage, les lèvres, la bouche, la langue ou la gorge, et qui peut rendre la respiration difficile)
 - Vésiculation étendue ou desquamation de la peau

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par le gliclazide ou le gliclazide MR, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Glimépiride

Les patients qui prennent du glimépiride doivent consulter leur médecin ou leur pharmacien s'ils éprouvent l'un des effets indésirables suivants³² :

- Nausées légères ou vomissements
- Étourdissements
- Hypoglycémie
- Éruption cutanée ou coup de soleil consécutifs à une exposition au soleil ou à l'utilisation d'un lit de bronzage (il est recommandé d'appliquer un écran solaire avant les sorties et d'éviter l'utilisation de lampes solaires et de lits de bronzage)

Les patients doivent téléphoner à leur médecin immédiatement s'ils éprouvent l'un des effets indésirables suivants³² :

- Fièvre, frissons ou maux de gorge inexplicables
- Saignements inhabituels ou contusions
- Jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées ou selles pâles
- Éruptions cutanées ou urticaire
- Œdème, enflure des jambes ou gain de poids inattendu

Les réactions ci-dessous commandent l'interruption du traitement et l'obtention immédiate de soins médicaux³² :

- Réactions allergiques graves (réaction cutanée grave, enflure de la gorge, des lèvres ou de la langue, difficulté à respirer ou à avaler)

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par le glimépiride, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Options pharmacologiques

Sulfonylurées

(Gliclazide, gliclazide MR, glimépiride, glyburide)

Glyburide

Les effets indésirables suivants ont été observés avec le glyburide³³ :

- Nausées, brûlures d'estomac, sensation de plénitude gastrique, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales
- Des réactions allergiques cutanées (prurit, rash, éruption) ont été signalées chez un certain nombre de patients
- Une augmentation de la photosensibilité a été associée à l'emploi des antidiabétiques oraux
- Une perturbation transitoire de la vue peut survenir au début du traitement, en raison de la variation des taux de glucose sanguin

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés avec le glyburide³³ :

- Effet fréquent (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans les cas graves seulement) :
 - Hypoglycémie
- Effets peu fréquents (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans tous les cas) :
 - Réactions cutanées (prurit, rash, éruption)
- Effets rares (requiert la consultation du médecin ou du pharmacien dans tous les cas) :
 - Troubles sanguins (contusions ou saignements inhabituels)
- Effets très rares (le traitement doit être interrompu, et le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien dans tous les cas) :
 - Ictère, œdème de Quincke (réaction cutanée grave, enflure de la gorge, des lèvres, de la langue, difficulté à respirer ou à avaler)

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par le glyburide, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Options pharmacologiques

Thiazolidinédiones (TZD)

(Pioglitazone, rosiglitazone)

Évaluation de la pertinence du traitement chez un patient donné

Reportez-vous au tableau 1 pour les indications des TZD et les doses associées.

Contre-indications

La pioglitazone est contre-indiquée dans les cas suivants³⁴ :

- États cardiaques de classe I à IV de la New York Heart Association (NYHA)
- Insuffisance hépatique grave
- Grossesse (durant la grossesse, on recommande que la glycémie soit maîtrisée au moyen de l'insulinothérapie; aucun antidiabétique oral ne devrait être administré)
- Cancer actif de la vessie ou antécédents de cancer de la vessie
- Hématurie macroscopique n'ayant pas fait l'objet d'examen

La rosiglitazone est contre-indiquée dans les cas suivants³⁵ :

- États cardiaques de classe I à IV de la New York Heart Association (NYHA)
- Insuffisance hépatique grave
- Grossesse (durant la grossesse, on recommande que la glycémie soit maîtrisée au moyen de l'insulinothérapie; aucun antidiabétique oral ne devrait être administré)

Communication des mises en garde et précautions potentiellement pertinentes associées aux TZD

Pioglitazone

Les effets indésirables graves de la pioglitazone comprennent les manifestations suivantes³⁴ :

- Insuffisance cardiaque (symptômes comprenant : essoufflement, faiblesse, fatigue, œdème, gain pondéral inhabituel)
- Problèmes hépatiques (symptômes comprenant : fatigue, manque d'appétit, urines foncées, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux)
- Cancer de la vessie (symptômes comprenant : présence de sang dans l'urine ou urine colorée en rouge, besoins mictionnels plus fréquents, miction douloureuse)

Options pharmacologiques

Thiazolidinédiones (TZD)

(Pioglitazone, rosiglitazone)

D'autres mises en garde et précautions applicables à la pioglitazone sont énoncées ci-dessous³⁴.

- L'administration de pioglitazone en concomitance avec de la metformine ou des sulfonyles n'est pas approuvée.
- L'administration de pioglitazone en concomitance avec de l'insuline n'est pas approuvée.
- L'administration de pioglitazone en concomitance avec une sulfonyle peut entraîner une hypoglycémie.
- Les patients qui connaissent un épisode de stress, comme une fièvre, un traumatisme, une infection ou une chirurgie, doivent consulter leur médecin rapidement, car il pourrait être nécessaire de modifier la pharmacothérapie durant cette période.
- Des fractures — intéressant généralement la main, l'humérus ou le pied — ont été observées chez des femmes ayant reçu de la pioglitazone.

Les situations ci-dessous, qu'elles soient contemporaines du traitement ou qu'elles le précèdent, commandent la consultation du médecin ou du pharmacien³⁴ :

- Hépatopathie (la pioglitazone n'étant pas recommandée chez les patients ayant une maladie du foie)
- Grossesse prévue (étant donné que pour maintenir la glycémie aussi près que possible de la normale durant la grossesse, seule l'insuline doit être utilisée durant cette période)
- Allaitement
- Absence de règles avant la ménopause (étant donné que la pioglitazone — comme les autres agents de la classe des TZD — peut entraîner une reprise de l'ovulation chez les femmes insulino-résistantes, et que, à défaut d'utiliser une méthode de contraception fiable, celles-ci peuvent devenir enceintes)
- Œdème

Rosiglitazone

Mises en garde et précautions importantes³⁵

- La rosiglitazone, comme les autres thiazolidinédiones, peut causer une rétention liquidienne et une insuffisance cardiaque.
- La rosiglitazone peut être associée à une augmentation du risque d'ischémie cardiaque. **La rosiglitazone n'est pas recommandée chez les patients ayant des antécédents de cardiopathie ischémique, en particulier les patients ayant des symptômes d'ischémie myocardique.**
- La rosiglitazone ne doit être utilisée que si tous les autres antidiabétiques oraux — seuls ou en association — ne parviennent pas à maîtriser la glycémie adéquatement ou ne peuvent être utilisés en raison de contre-indications ou pour cause d'intolérance.

Avant de prendre de la rosiglitazone, les patients auxquels l'une des situations ci-dessous s'applique doivent informer le médecin ou le pharmacien de toutes leurs affections³⁵ :

- Antécédents d'œdème (enflure des poignets, des mains, des pieds ou des chevilles)
- Diagnostic d'angine de poitrine ou antécédents d'infarctus du myocarde
- Présence de facteurs de risque cardiaque, dont le tabagisme, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, ou antécédents familiaux de crise cardiaque
- Prise de nitrates
- Œdème maculaire
- Problèmes hépatiques
- Allaitement
- Grossesse en cours ou prévue
- Absence de règles avant la ménopause, c.-à-d. syndrome des ovaires polykystiques. La rosiglitazone peut entraîner une reprise de l'ovulation, ce qui pourrait rendre la femme fertile de nouveau. Les patientes doivent donc discuter d'une méthode de contraception fiable avec leur professionnel de la santé
- Antécédents de fractures, intéressant en général la main, l'humérus ou le pied
- Faible DMO du rachis et de la hanche
- Problèmes musculaires, y compris sensibilité et faiblesse musculaires ou douleur musculaire inexplicable
- Problèmes musculaires accompagnés d'urines brunâtres ou colorées. Le cas échéant, le traitement doit être interrompu, et le patient doit téléphoner à son médecin immédiatement
- Âge < 18 ans

La rosiglitazone n'est pas recommandée pour le traitement du diabète de type 1 ou de l'acidocétose diabétique.

L'administration de rosiglitazone en concomitance avec de la metformine ou des sulfonyles n'est pas approuvée.

L'administration de rosiglitazone en concomitance avec de l'insuline n'est pas approuvée.

Options pharmacologiques

Thiazolidinédiones (TZD)

(Pioglitazone, rosiglitazone)

Communication des interactions possibles avec les TZD

Les médicaments susceptibles d'interagir avec la pioglitazone comprennent les agents suivants³⁴ :

- Contraceptifs oraux : Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux doivent vérifier auprès de leur médecin si la dose doit être ajustée ou si elles doivent employer une autre méthode de contraception pendant le traitement par la pioglitazone. Elles doivent également l'informer de toute modification de leur cycle
- La pioglitazone peut également interagir avec d'autres médicaments, par exemple avec le gemfibrozil, la rifampicine, la nifédipine ou l'atorvastatine calcique

Les médicaments susceptibles d'interagir avec la rosiglitazone comprennent les agents suivants³⁵ :

- Gemfibrozil, rifampine, méthotrexate

Communication des effets indésirables associés aux TZD

Pioglitazone

Les effets indésirables suivants ont été signalés fréquemment avec la pioglitazone (pourraient toucher jusqu'à 1 patient sur 10)³⁴ :

- Œdème (rétention liquidienne ou enflure), pouvant mener à l'insuffisance cardiaque
- Hypoglycémie (en cas d'administration concomitante de metformine ou d'une sulfonilurée)
- Gain pondéral (à mentionner au médecin si le poids gagné au cours d'une brève période est important)

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans de rares cas (pourraient toucher jusqu'à 1 patient sur 1000)³⁴ :

- Problèmes hépatiques
- Métrorragie, pendant la contraception orale ou en général
- Vue brouillée, en raison de l'enflure du fond de l'œil
- Des fractures – intéressant généralement la main, l'humérus ou le pied – ont été observées chez des femmes ayant reçu de la pioglitazone
- Cancer de la vessie

Les effets indésirables suivants ont été signalés très rarement avec la pioglitazone (pourraient toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000)³⁴ :

- Insuffisance cardiaque ou œdème pulmonaire
- Anémie
- Œdème de Quincke (enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, pouvant rendre la déglutition ou la respiration difficiles; urticaire ou éruptions cutanées pouvant causer des démangeaisons)

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés avec la pioglitazone³⁴ :

- **Effets fréquents (requiert la consultation du médecin dans tous les cas)** : Rétention liquidienne ou enflure des membres
- **Effet fréquent avec la prise d'autres antidiabétiques (requiert la consultation du médecin dans les cas graves seulement)** : Hypoglycémie
- **Effets rares (le traitement doit être interrompu, et le patient doit communiquer avec son médecin immédiatement)** :
 - Problèmes hépatiques : nausées, vomissements, douleurs gastriques, manque d'appétit, fatigue, urines foncées ou jaunissement de la peau
 - Vue brouillée ou affaiblie
 - Cancer de la vessie : présence de sang dans l'urine ou urine colorée en rouge, besoins mictionnels plus fréquents, miction douloureuse
- **Effet rare (requiert la consultation du médecin dans tous les cas)** : Fractures, intéressant généralement la main, l'humérus ou le pied, chez la femme
- **Effets très rares (le traitement doit être interrompu, et le patient doit communiquer avec son médecin immédiatement)** : Insuffisance cardiaque ou œdème pulmonaire (liquide dans les poumons) : troubles respiratoires ou essoufflement, fatigue fréquente après un effort léger, fatigue inhabituelle, réveils nocturnes avec essoufflement, enflure des chevilles ou des pieds, gain pondéral beaucoup plus rapide qu'en temps normal
- **Effet très rare (le traitement doit être interrompu, et le patient doit communiquer avec son médecin immédiatement)** : Œdème de Quincke (enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, pouvant rendre la déglutition ou la respiration difficiles; urticaire ou éruptions cutanées pouvant causer des démangeaisons)

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par la pioglitazone, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Options pharmacologiques

Thiazolidinédiones (TZD)

(Pioglitazone, rosiglitazone)

Rosiglitazone

Effets indésirables fréquents (pourraient toucher jusqu'à 1 personne sur 10)³⁵ :

- Anémie
- Angine de poitrine
- Insuffisance cardiaque ou œdème pulmonaire
- Œdème, pouvant entraîner ou aggraver une insuffisance cardiaque
- Fractures osseuses, intéressant généralement la main, l'humérus ou le pied
- Légère hausse du cholestérol total
- Hypoglycémie (en cas d'administration concomitante d'autres antidiabétiques)
- Gain pondéral (à mentionner au médecin si le poids gagné au cours d'une brève période est important)

Effets indésirables peu fréquents (pourraient toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Insuffisance cardiaque ou œdème pulmonaire
- Constipation
- Augmentation de la faim

Effets indésirables rares (pourraient toucher jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- Problèmes hépatiques
- Vue brouillée, en raison de l'enflure du fond de l'œil

Effets indésirables très rares (pourraient toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Réactions allergiques, pouvant comprendre de l'urticaire ou une éruption cutanée (possiblement prurigineuse), ou des symptômes plus graves d'apparition soudaine, comme une enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge pouvant rendre la déglutition ou la respiration difficiles
- Métorragie, pendant la contraception orale ou en général
- Problèmes musculaires (en cas de sensibilité ou de faiblesse musculaires, ou encore de douleur musculaire inexplicée, le patient doit communiquer avec son médecin. En cas de problèmes musculaires accompagnés d'urines brunâtres ou colorées, le traitement doit être interrompu, et le patient doit appeler son médecin immédiatement.)
- Possibilité d'œdème des glandes parotides (glandes salivaires situées au-dessus de la mâchoire, devant les oreilles)

Les effets indésirables graves suivants ont été signalés avec la rosiglitazone³⁵ :

- Effets fréquents (requiert la consultation du médecin dans tous les cas) :
 - Rétention liquidienne ou enflure des membres
 - Anémie
 - Angine de poitrine
- Effet fréquent avec la prise d'autres antidiabétiques (requiert la consultation du médecin dans les cas graves seulement) : Hypoglycémie
- Effets fréquents avec la prise concomitante de sulfonyles ou de metformine mais peu fréquents lorsque la rosiglitazone est prise seule (le traitement doit être interrompu, et le patient doit communiquer avec son médecin immédiatement) : Insuffisance cardiaque ou œdème pulmonaire (liquide dans les poumons) : troubles respiratoires ou essoufflement, fatigue fréquente après un effort léger, fatigue inhabituelle, réveils nocturnes avec essoufflement, enflure des chevilles ou des pieds, gain pondéral beaucoup plus rapide qu'en temps normal
- Effets rares (le traitement doit être interrompu, et le patient doit communiquer avec son médecin immédiatement) :
 - Problèmes hépatiques : nausées, vomissements, douleurs gastriques, manque d'appétit, fatigue, urines foncées ou jaunissement de la peau
 - Vue brouillée ou affaiblie
 - Urine brunâtre ou colorée
- Effet très rare (le traitement doit être interrompu, et le patient doit communiquer avec son médecin immédiatement) : Œdème de Quincke – urticaire ou éruption cutanée (possiblement prurigineuse), ou symptômes plus graves d'apparition soudaine, comme une enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge pouvant rendre la déglutition ou la respiration difficiles
- Effets très rares (requiert la consultation du médecin dans tous les cas) :
 - Sensibilité ou faiblesse musculaires, douleur musculaire inexplicée
 - Faiblesse généralisée, en particulier si le patient ne se sent pas bien

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu pendant le traitement par la rosiglitazone, le patient doit communiquer avec son médecin ou son pharmacien.

Prise en charge de l'hypoglycémie

Prise en charge de l'hypoglycémie

L'hypoglycémie est définie par³⁶ :

- 1) l'apparition de symptômes autonomes ou glyconeuropéniques;
- 2) des taux plasmatiques de glucose faibles (< 4,0 mmol/L chez les patients recevant de l'insuline ou un sécrétagogue de l'insuline);
- 3) et des symptômes répondant à l'administration de glucides. La gravité des symptômes hypoglycémiques est définie par les manifestations cliniques.

L'hypoglycémie peut être grave et entraîner de la confusion, le coma ou des convulsions, auquel cas le diabétique a besoin de l'aide des autres. Souvent, les cibles glycémiques doivent être moins strictes, car le risque d'hypoglycémie est considérable. Il est d'ailleurs important de savoir reconnaître ainsi que prévenir et traiter les épisodes hypoglycémiques consécutifs à l'utilisation d'insuline ou de sécrétagogues de l'insuline³⁶.

Symptômes³⁵

- Les symptômes neurogènes (autonomes) de l'hypoglycémie comprennent les tremblements, les palpitations, la transpiration, l'anxiété, la faim, des nausées et une sensation de picotements.
- Les symptômes neuroglycopéniques de l'hypoglycémie comprennent les troubles de la concentration, la confusion, la faiblesse, la somnolence, des perturbations visuelles, des troubles de l'élocution, des céphalées, des étourdissements.

L'hypoglycémie est classée selon divers degrés de gravité³⁶ :

Légère : Présence de symptômes autonomes. Le patient est capable d'autotraitement.

Modérée : Présence de symptômes autonomes et de symptômes neuroglycopéniques. Le patient est capable d'autotraitement.

Grave : Le patient a besoin de l'assistance d'un tiers. Une perte de connaissance est possible. La glycémie est fréquemment < 2,8 mmol/L.

Le traitement recommandé par l'Association canadienne du diabète est le suivant³⁶ :

Hypoglycémie légère ou modérée chez les adultes : Administrer 15 g de glucides par voie orale, de préférence sous forme de comprimés ou de solution de glucose ou de sucrose (ces options sont préférables au jus d'orange et aux gels de glucose). Mesurer de nouveau la glycémie au bout de 15 minutes; si la valeur demeure < 4,0 mmol/L, administrer une autre dose de 15 g de glucides.

Hypoglycémie grave chez les adultes conscients : Administrer 20 g de glucides par voie orale, de préférence sous forme de comprimés de glucose ou l'équivalent. Mesurer de nouveau la glycémie au bout de 15 minutes; si la valeur demeure < 4,0 mmol/L, administrer 15 g de glucides supplémentaires.

Une fois l'hypoglycémie corrigée, donner au patient le repas ou la collation qu'il prendrait normalement à cette période de la journée, afin de prévenir une rechute de l'hypoglycémie. Si plus d'une heure doit s'écouler avant le prochain repas, donner au patient une collation (renfermant 15 g de glucides et une source de protéines).

Exemple de sources contenant 15 g de glucides³⁶ :

- 15 g de glucose sous forme de comprimés de glucose
- 15 mL (3 cuillères à thé) ou 3 sachets de sucre ordinaire dissous dans de l'eau
- 175 mL (3/4 de tasse) de jus ou de boisson gazeuse ordinaire
- 6 bonbons *Life Savers*[®] (1 bonbon contient 2,5 g de glucides)
- 15 mL (1 cuillerée à table) de miel

Pour connaître le traitement de l'hypoglycémie grave chez une personne inconsciente, consultez les pages S437 à S440 des Lignes directrices 2013 de l'ACD au : http://guidelines.diabetes.ca/CDACPG_resources/cpg_2013_full_fr.pdf.

Pour les options de traitement chez les enfants, consultez « Le diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents » aux pages S531 à S541 des Lignes directrices 2013 de l'ACD au : http://guidelines.diabetes.ca/CDACPG_resources/cpg_2013_full_fr.pdf.

Pour vos patients qui éprouvent des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais: 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Références

1. Canadian Diabetes Association Clinical Guidelines Expert Committee. Introduction. *Can J Diabetes* 2013;37:S1-S3.
2. Santé Canada. The Safety and Effectiveness of Generic Drugs. Updated April 2012. En ligne au : http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/alt_formats/pdf/iyh-vsv/med/med-gen-eng.pdf. Consulté le 14 décembre 2014.
3. Canadian Diabetes Association Clinical Guidelines Expert Committee. Pharmacologic management of type 2 diabetes: 2016 Interim Update. *Can J Diabetes* 2016;40:484-486.
4. Canadian Diabetes Association Clinical Guidelines Expert Committee. Targets for glycaemic control. *Can J Diabetes* 2013;37:S31-S34.
5. Canadian Diabetes Association Clinical Guidelines Expert Committee. Monitoring glycaemic control. *Can J Diabetes* 2013;37:S35-S39.
6. Canadian Diabetes Association. Self-Monitoring Blood Glucose (SMBG) Frequency and Pattern Tool. En ligne au : <http://guidelines.diabetes.ca/ressourcesfrancaises/autosurveillance-de-la-glycemie> Consulté le 14 décembre 2014.
7. Canadian Diabetes Association Clinical Guidelines Expert Committee. Physical activity and diabetes. *Can J Diabetes* 2013;37:S40-S44.
8. Canadian Diabetes Association Clinical Guidelines Expert Committee. Nutrition therapy. *Can J Diabetes* 2013;37:S45-S55.
9. Canadian Diabetes Association Clinical Guidelines Expert Committee. Weight management in diabetes. *Can J Diabetes* 2013;37:S82-S86.
10. Monographie de Glucobay^{MC} (acarbose).
11. Monographie de Trajenta^{MC} (linagliptine).
12. Monographie d'Onglyza[®] (saxagliptine).
13. Monographie de Januvia[®] (sitagliptine).
14. Monographie de Nesina^{MC} (alogliptine).
15. Monographie de Byetta[®] (exénatide).
16. Monographie de Victoza[®] (liraglutide).
17. Monographie de Trulicity[®] (dulaglutide).
18. Monographie de NovoRapid[®] (insuline aspartate).
19. Monographie d'Apidra[®] (insuline glulisine).
20. Monographie d'Humalog[®] (insuline lispro).
21. Monographie de Novolin[®] ge Toronto (insuline régulière).
22. Monographie de Levemir[®] (insuline détémir).
23. Monographie de Lantus[®] (insuline glargine).
24. Monographie de GlucoNorm[®] (repaglinide).
25. Monographie de Glucophage[®] (metformine).
26. Monographie de Glumetza[®] (metformine à libération prolongée).
27. Monographie d'Invokana^{MC} (canagliflozine).
28. Monographie de Forxiga[®] (dapagliflozine).
29. Monographie de Jardiance[®] (empagliflozine).
30. Monographie de Diamicon[®] (gliclazide).
31. Monographie de Diamicon[®] MR (gliclazide MR).
32. Monographie d'Amaryl[®] (glimépiride).
33. Monographie de DiaBeta[®] (glyburide).
34. Monographie d'Actos[®] (pioglitazone).
35. Monographie d'Avandia[®] (rosiglitazone).
36. Canadian Diabetes Association Clinical Guidelines Expert Committee. Hypoglycemia *Can J Diabetes* 2013;37:S69-S71.

Pour soumettre vos réponses aux questions de FC

1. Rendez-vous au www.healthlearning.ca/fr/ et créez un compte si vous n'en avez pas déjà un.
2. Connectez-vous à votre compte et cliquez sur COURS EP.
3. Choisissez : « Guide sur le diabète : Options et considérations pharmacologiques pour la prévention et la prise en charge », puis cliquez sur INSCRIVEZ-MOI.
4. Suivez les instructions à l'écran pour passer la commande.
5. Cliquez sur MON COMPTE/COURS INSCRITS.
6. Saisissez le cours EP et inscrivez vos réponses au test, puis cliquez sur SOUMETTRE.

Note:

Vous devez répondre correctement à sept questions sur dix (70 %) pour obtenir 1,0 UFC. Vous disposez de deux tentatives pour y parvenir.

Si vous obtenez une note de 70 % ou plus, vous recevrez votre résultat par courriel, ainsi qu'une lettre d'attestation de réussite pour vos dossiers personnels. Vous pouvez également avoir accès à ce document sous MON COMPTE/COURS TERMINÉS.

Cas 1 : Il y a deux ans, Gérard a reçu un diagnostic de prédiabète. Son médecin lui a alors conseillé de rencontrer une diététicienne pour discuter de son alimentation, puis de commencer à faire davantage d'activité physique. Malheureusement, Gérard n'a pas changé grand-chose à son mode de vie, et aujourd'hui, à 43 ans, on vient tout juste de lui diagnostiquer un diabète de type 2 avec un taux d'Hb A_{1c} de 8,0 %.

1. Selon les dernières lignes directrices de l'Association canadienne du diabète, lequel ou lesquels des médicaments ci-dessous devraient faire partie du traitement initial de Gérard?
 - a. Sulfonylurée
 - b. Metformine
 - c. Acarbose
 - d. Toute combinaison de deux des médicaments ci-dessus
2. Gérard prend une statine pour maîtriser son hypercholestérolémie et un inhibiteur de l'ECA pour réduire sa tension artérielle et prévenir la survenue d'une maladie vasculaire. Dans ces circonstances, quel est le taux cible d'Hb A_{1c} le plus approprié?
 - a. ≤ 6,5 %
 - b. ≤ 7,0 %
 - c. ≤ 7,5 %
 - d. 7,1 % à 8,5 %
3. Gérard vous demande s'il devrait se procurer un glucomètre. Lequel des énoncés suivants est VRAI?
 - a. Les personnes atteintes de diabète de type 2 doivent mesurer leur glycémie au moins deux fois par jour, peu importe les circonstances.
 - b. Les personnes atteintes de diabète de type 2 doivent mesurer leur glycémie tous les jours, avant et après les repas, ainsi qu'au coucher.
 - c. C'est au cours des six mois suivant le diagnostic que les preuves concernant les bienfaits de l'autosurveillance de la glycémie chez les personnes atteintes de diabète de type 2 sont le plus solides.
 - d. Seules les personnes atteintes de diabète de type 2 sous insuline doivent mesurer leur glycémie.
4. Gérard a décidé de se reprendre en main en ce qui concerne son alimentation et l'activité physique. Lequel des énoncés suivants est VRAI?
 - a. La diétothérapie peut produire une réduction des taux d'Hb A_{1c} allant jusqu'à 2 %.
 - b. L'activité physique a une incidence positive sur la fonction cardiorespiratoire et le profil lipidique, mais ses bienfaits sur l'équilibre glycémique sont nuls.
 - c. Pour que l'équilibre glycémique s'améliore de manière substantielle, la perte de poids doit atteindre 15 %.
 - d. Tous les énoncés ci-dessus sont vrais.

Questions de FC

Cas 2 : Sylvie, qui a 62 ans, prend de la metformine depuis 6 ans. Au cours des 6 derniers mois, son taux d'Hb A_{1c} était de 7,8 %, et le médecin songe à ajouter un nouveau médicament à son schéma thérapeutique. Actuellement, Sylvie prend une association de ramipril et d'hydrochlorothiazide à raison de 10/25 mg une fois par jour, à laquelle s'ajoutent 40 mg de rosuvastatine une fois par jour, 81 mg d'AAS entérosoluble une fois par jour et 500 mg de metformine trois fois par jour. Sylvie a une endoprothèse coronarienne (stent) et conserve toujours de la nitroglycérine en vaporisateur sur elle, au cas une crise d'angine se déclarerait. Son DFGe est de 69 mL/min/1,73 m².

5. Sylvie fait de l'embonpoint et ne veut pas d'un médicament qui pourrait lui faire prendre du poids. Lequel des agents suivants, à ajouter à la metformine, conviendrait le mieux?
 - a. Glyburide
 - b. Rosiglitazone
 - c. Insuline basale
 - d. Alogliptine
6. Sylvie vous dit qu'elle a entendu parler d'un médicament qui permet d'« éliminer le sucre à travers l'urine ». Comprenant qu'elle veut parler des inhibiteurs du SGLT2, vous lui expliquez que ce type de médicament n'est probablement pas approprié dans son cas. Laquelle des explications suivantes permet de vous justifier?
 - a. Sylvie court un risque accru d'infection vaginale à levure.
 - b. Il existe une interaction médicamenteuse entre les inhibiteurs du SGLT2 et la metformine.
 - c. La fonction rénale de Sylvie, trop faible, interdit l'emploi d'un inhibiteur du SGLT2.
 - d. L'emploi d'un inhibiteur du SGLT2 en concomitance avec un diurétique est déconseillé.
7. Bien que cela ne soit jamais arrivé, Sylvie s'inquiète du risque d'hypoglycémie, vu qu'elle prendra maintenant un deuxième antihyperglycémiant. Vous lui enseignez quels sont les symptômes d'hypoglycémie. Parmi les manifestations suivantes, laquelle peut être considérée comme un symptôme « léger » que Sylvie pourrait traiter elle-même?
 - a. Transpiration et nausées
 - b. Transpiration, maux de tête et somnolence
 - c. Perturbations de la vue, tremblements et palpitations
 - d. Étourdissements, bourdonnement d'oreilles et faiblesse

Cas 3 : Conrad est un garçon de 11 ans qui a récemment reçu un diagnostic de diabète de type 1. Sa mère, qui est dans la pharmacie avec lui, est visiblement inquiète de son état. Vous invitez Conrad et sa mère à vous accompagner dans la salle de consultation, afin de discuter du traitement du diabète de type 1.

8. La mère de Conrad a des questions sur la surveillance de la glycémie. Combien de fois par jour une personne atteinte de diabète de type 1 doit-elle mesurer sa glycémie?
 - a. Deux fois par jour, avant le petit déjeuner et le dîner (souper), ou plus souvent si la glycémie n'est pas sous contrôle.
 - b. Au moins trois fois par jour.
 - c. Avant le petit déjeuner et au coucher, ou plus souvent si la glycémie n'est pas sous contrôle.
 - d. Au moins une fois par jour, mais à des moments différents chaque fois (p. ex. avant un repas, après un repas, au coucher).
9. Le traitement de Conrad consistera en un analogue de l'insuline à action très rapide et, comme insuline basale, en un analogue à action prolongée. Lequel des analogues à action très rapide ci-dessous doit être utilisé au plus tard dans les 5 à 10 minutes précédant un repas?
 - a. Insuline aspartate
 - b. Insuline glulisine
 - c. Insuline lispro
 - d. Tous les analogues ci-dessus
10. Conrad recevra de l'insuline glargine comme insuline basale. Quel sera le meilleur moment pour l'injecter?
 - a. Au coucher
 - b. Le matin, dès après le lever
 - c. Après le déjeuner (appelé souvent *dîner* au Québec)
 - d. N'importe quand durant la journée, mais toujours à la même heure



Un service éducatif destiné aux pharmacies
canadiennes et offert par Teva Canada Limitée.