



MISE À JOUR EN DIABÈTE

Carl-Hugo Lachance, MD, FRCP (C)

Spécialiste en médecine interne

CHU de Québec-Université Laval

Hôpital Saint-François d'Assise

29 novembre 2018

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊT

- Dr Lachance rapporte avoir reçu des honoraires des compagnies suivantes
- Comme conférencier
 - AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Merck, Novartis, NovoNordisk, Sanofi
- Comme consultant
 - AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Janssen, Eli Lilly, Merck, NovoNordisk, Sanofi

OBJECTIFS

- A l'aide de cas cliniques:
- Connaître les critères diagnostics du diabète, incluant les faux positifs et négatifs de l'HbA1c
- Initier et intensifier le traitement non-insulinique du diabète, utilisant des cibles de traitement adéquates selon le patient
- Savoir initier et titrer de manière sécuritaire un traitement à l'insuline, et ce en diabète de type 1 et 2

DIAGNOSTIC DU DIABÈTE

GAJ ≥ 7.0 mmol/L

Jeûne = pas d'apport calorique pour au moins 8 heures

OU

A1C $\geq 6.5\%$ (chez les adultes)

Utilisant un essai standardisé, validé en l'absence de facteurs qui affectent la précision de A1C et non pour les diabètes de type 1 suspectés

OU

GP 2h à HGOP 75 G ≥ 11.1 mmol/L

OU

GP au hasard ≥ 11.1 mmol/L

Hasard = n'importe quel temps de la journée, sans regard avec l'intervalle depuis le dernier repas

TEST DE CONFIRMATION REQUIS


- En l'absence d'hyperglycémie symptomatique, si un seul résultat de test de laboratoire dans les valeurs diabétiques, un **test de laboratoire de confirmation répété** (GAJ, A1C, GP 2h à HGOP 75 g) doit être fait un autre jour
- **Répéter le même test** (au moment opportun) pour confirmer
- Mais un **GP au hasard** dans les valeurs diabétiques chez un individu **asymptomatique** devrait être **confirmé avec un test alternatif**
- Si les **résultats de deux tests différents** sont disponibles et les **deux sont au-dessus** des seuils diagnostics, le diagnostic de diabète est **confirmé**

2hPG, 2-hour plasma glucose; *A1C*, glycated hemoglobin; *FPG*, fasting plasma glucose; *OGTT*, oral glucose tolerance test; *PG*, plasma glucose.

FACTEURS QUI PEUVENT AFFECTER L'HBA1C

Facteur	Hausse HbA1c	Baisse HbA1c	Variable
Erythropoïèse	Déficit en fer Déficit en B12 Baisse d'érythropoïèse		
Hémoglobine altérée			Hb foétale Hémoglobinopathies Méthémoglobinémie Déterminants génétiques
Glycation altérée	Alcoolisme Insuffisance rénale chronique Diminution du pH de l'érythrocyte	Ingestion d'aspirine, de vitamine C ou de vitamine E Hémoglobinopathies Hausse du pH de l'érythrocyte	
Destruction des érythrocytes	Augmentation de la durée de vie des globules rouges: Splénectomie	Diminution de la durée de vie des globules rouges: Insuffisance rénale chronique Hémoglobinopathies Splénomégalie Syndrome de Felty Arthrite rhumatoïde Antirétroviraux Ribavirine Dapsone	
Essai	Hyperbilirubinémie Hb carbamylée Alcoolisme Haute dose d'aspirine Usage chronique d'opiacés		Hémoglobinopathies

CIBLES DE HBA1C

≤6.5	Adultes avec diabète type 2 pour réduire le risque d'insuffisance rénale chronique et de rétinopathie si à faible risque d'hypoglycémie
≤7.0	LA MAJORITÉ DES ADULTES AVEC DIABÈTE DE TYPE 1 OU 2
7.1  8.5	7.1-8.0%: Dépendant fonctionnel* 7.1-8.5%: <ul style="list-style-type: none"> • Hypoglycémies sévères récurrentes et/ou non reconnaissance des hypoglycémies • Espérance de vie limitée • Individu âgé frêle et/ou avec démence**
Eviter A1C plus haute pour minimiser les risques d'hyperglycémies symptomatiques et de complications aiguës ou chroniques	
Fin de vie	Mesure de A1c non recommandée. Eviter l'hyperglycémie symptomatique et les hypoglycémies

• Basé sur la classe de médication antihyperglycémique utilisée et les caractéristiques de la personne

** Voir chapitre Diabetes in Older People

POUR ATTEINDRE A1C ≤7.0%

	A1C (%)	GP pré-prandiale (mmol/L)	GP 2h post-prandiale (mmol/L)
Pour la plupart des patients	≤7.0	4.0-7.0	5.0-10.0
Si A1C ≤7.0% non atteinte malgré les cibles plus élevées		4.0-5.5	5.0-8.0

CAS 1

- Homme, 53 ans
- ATCD:
 - Infarctus en 2015-angioplastie + 1 tuteur sur coronaire droite
 - HTA-DLP
- Diabète diagnostiqué lors de l'infarctus
- IMC=32 kg/m²; HbA1c=7,9% sous traitement
- Tx actuel: Metformine 850 mg BID, Ramipril 10 mg die, HCTZ 25 mg die, Atorvastatine 40 mg die, ASA 80 mg die
- ***Selon les lignes directrices canadiennes, quel agent anti-hyperglycémiant devrait-on considérer pour l'intensification de sa thérapie?***

CHOIX DE RÉPONSE

- A. Liraglutide (Victoza)
- B. Dulaglutide (Trulicity)
- C. Sitagliptine (Januvia)
- D. Empagliflozine (Jardiance)
- E. A ou D

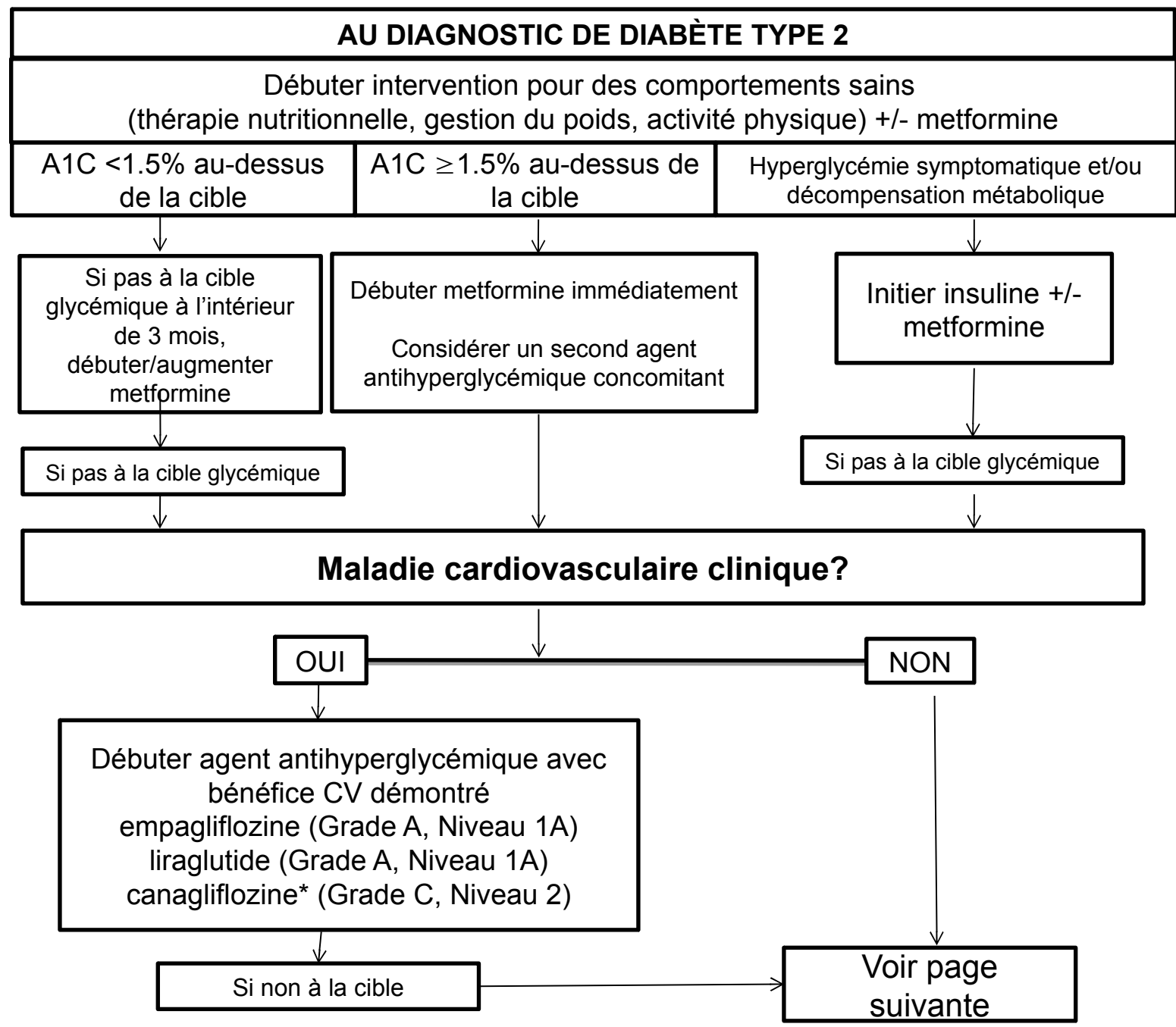
CAS 2

- Homme, 53 ans
- ATCD:
 - HTA-DLP
- Diabète diagnostiqué lors de prise de sang de dépistage
- IMC=32 kg/m²; HbA1c=7,9% sous traitement
- Tx actuel: Metformine 850 mg BID, Atorvastatine 40 mg die
- ***Selon les lignes directrices canadiennes 2018, quel agent devrait-on considérer pour l'intensification de sa thérapie?***

CHOIX DE RÉPONSE

- A. Liraglutide (Victoza)
- B. Gliclazide (Diamicron)
- C. Sitagliptine (Januvia)
- D. Dapagliflozine (Forxiga)
- E. Tous sauf B

INTERVENTIONS SAINES D'HABITUDES DE VIE



* Eviter chez les sujets avec amputation des membres inférieurs précédente

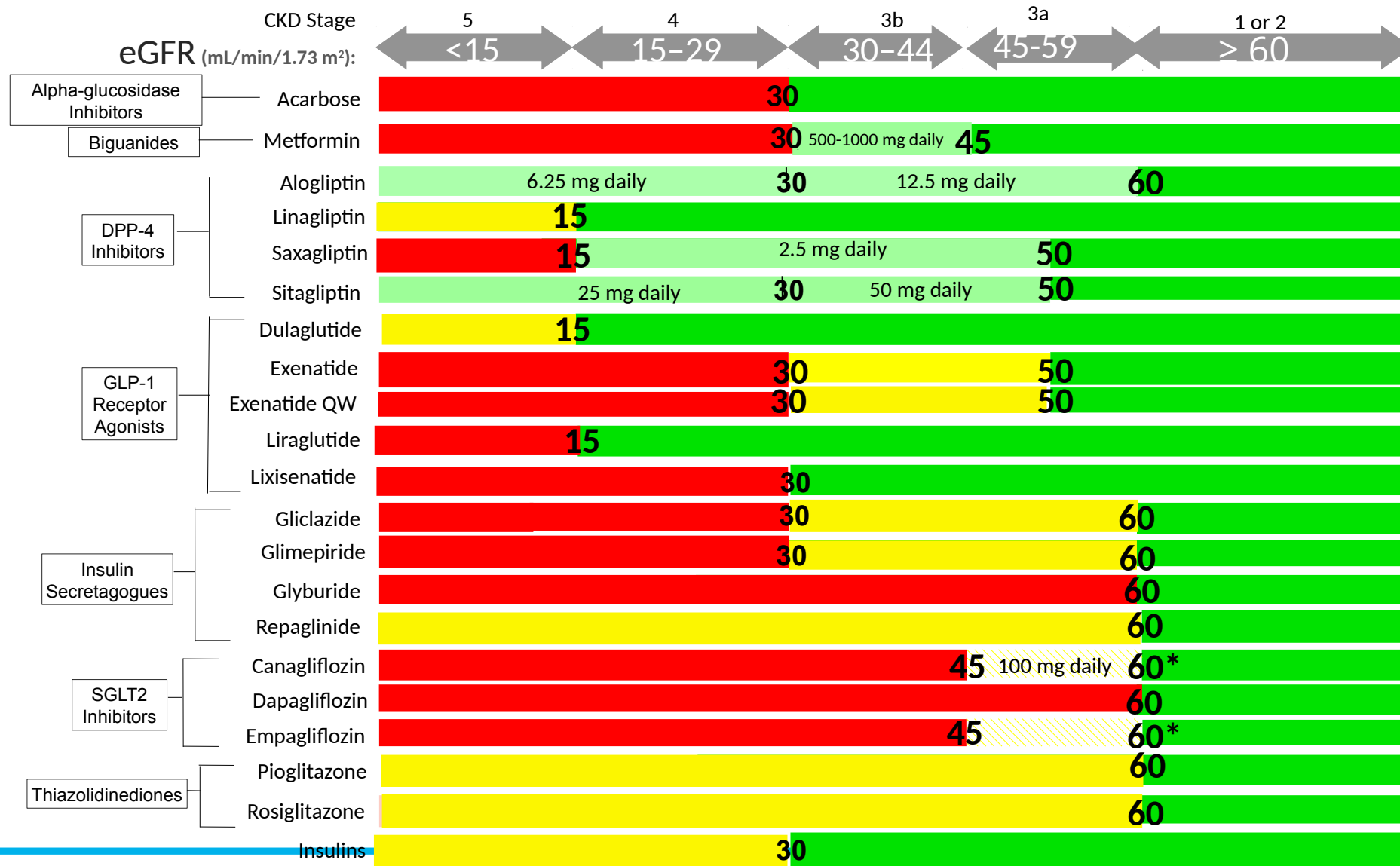
Maladie cardiovasculaire clinique?

NON

Ajouter agent antihyperglycémiant additionnel le plus adapté à l'individu basé sur les considérations suivantes

CONSIDÉRATIONS CLINIQUES	CHOIX DE L'AGENT
<p>Éviter les hypoglycémies et/ou du gain de poids avec efficacité glycémique adéquate</p>	<p>Inhibiteur de la DPP-4, agoniste GLP-1 ou inhibiteur SGLT2</p>
<p>Autres considérations: Réduction eGFR et/ou albuminurie MCV clinique ou facteurs de risque CV Degré d'hyperglycémie Autres comorbidités (ICC, maladie hépatique) Grossesse planifiée Coût/remboursement Préférence du patient</p>	<p>voir Appendice insuffisance rénale Voir Tableau Suivant</p>

Agents antihyperglycémiques et fonction rénale



■ Use alternative agent
 ■ Dose adjustment required
 ■ Caution
 Do not initiate
 ■ Dose adjustment not required

*May be considered when indicated for CV and renal protection with eGFR < 60 but >30 ml/min/1.73²

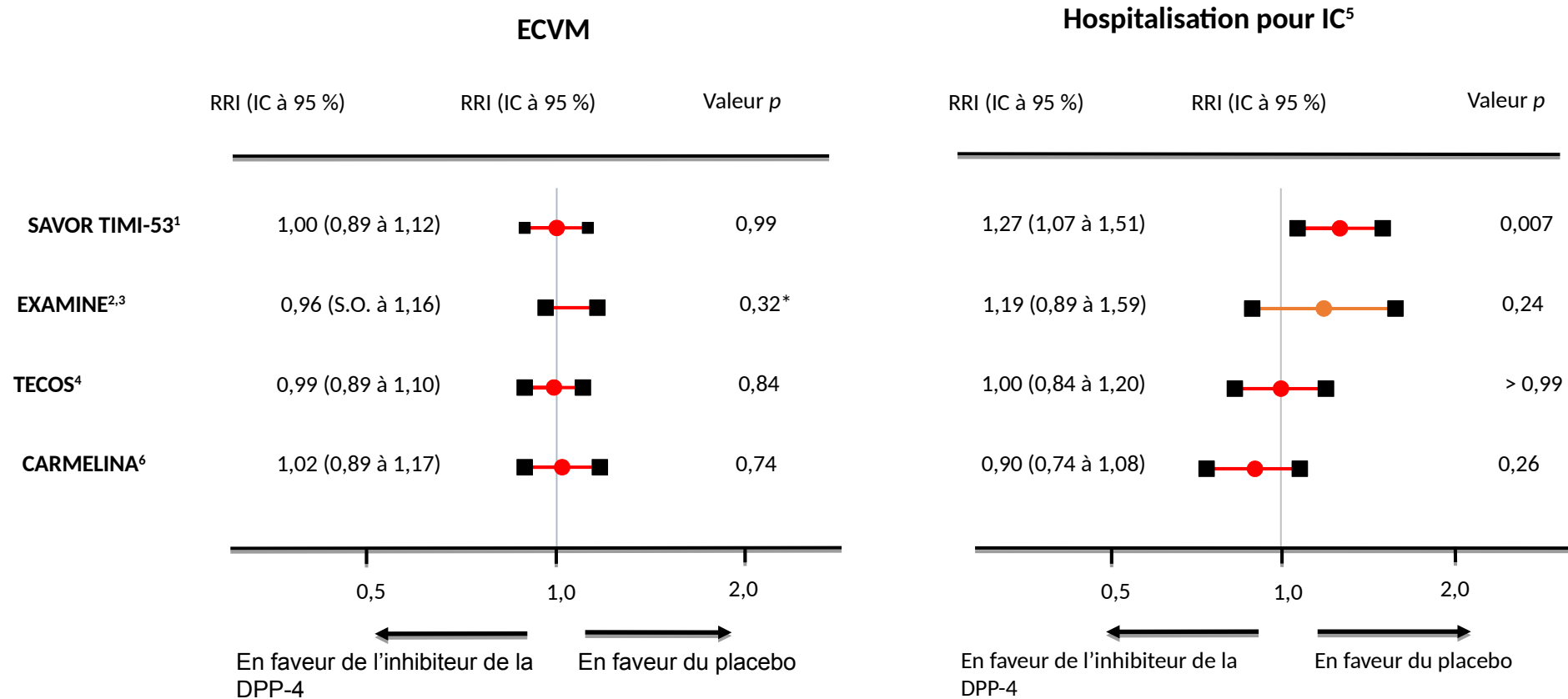
INHIBITEURS DE LA DPP-4

SITAGLIPTINE (JANUVIA), SAXAGLIPTINE (ONGLYZA), LINAGLIPTINE (TRAJENTA), ALOGLIPTINE (NESINA)

Avantages

- Baisse de l'HbA1c de 0,5-1%
- Mécanisme glucose-dépendant
 - Peu/pas d'hypoglycémie
- Neutralité au niveau du poids
- Facilité de prescription
 - Codification
- Combinaisons avec Metformine (Janumet, Komboglyze, Jentaduetto, Kazano)
- Combinaisons avec inhibiteurs SGLT-2 (Glyxambi, Steglujan)
- Sécurité au niveau cardiovasculaire

SÉCURITÉ CARDIOVASCULAIRE DES IDPP4 DANS LES GRANDES ÉTUDES PROSPECTIVES RANDOMISÉES



*one-sided *p*-value

CI, confidence interval; CV, cardiovascular; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4; hHF, hospitalization for heart failure; MACE, major adverse CV events; MI, myocardial infarction; T2D, type 2 diabetes

1. Scirica B, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:1317–1326. 2. White W, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:1327–1335. 3. Zannad P, et al. *Lancet* 2015; 385:2067-2076. 4. Green JB, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:232–242. 5. McGuire D, et al. *JAMA Cardiol* 2016; 1:126-135. 6. Rosenstock J et al. *JAMA.* 2018;doi:10.1001/jama.2018.18269

INHIBITEURS DE LA DPP-4

SITAGLIPTINE (JANUVIA), SAXAGLIPTINE (ONGLYZA), LINAGLIPTINE (TRAJENTA), ALOGLIPTINE (NESINA)

Avantages

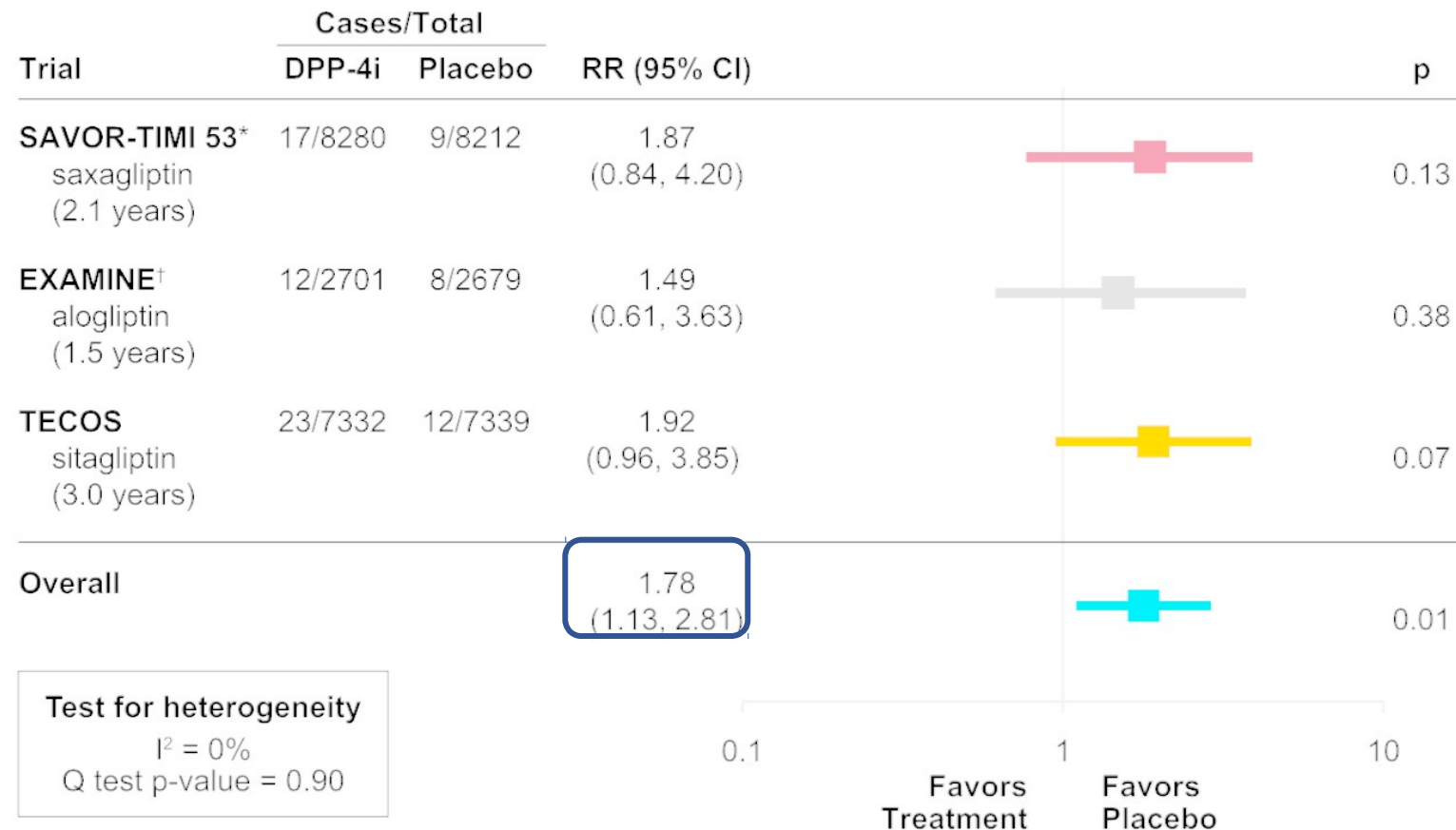
- Baisse de l'HbA1c de 0,5-1%
- Mécanisme glucose-dépendant
 - Peu/pas d'hypoglycémie
- Neutralité au niveau du poids
- Facilité de prescription
 - Codification
- Combinaisons avec Metformine (Janumet, Komboglyze, Jentaduetto, Kazano)
- Combinaisons avec inhibiteurs SGLT-2 (Glyxambi)
- Sécurité au niveau cardiovasculaire

Inconvénients

- Coûts
- Ajustement en insuffisance rénale sauf Linagliptine
 - mais sécuritaires
- Excès d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (Saxagliptine)
- Précautions vs pancréatites

LÉGER EXCÈS DE PANCRÉATITE PAR RAPPORT AU PLACEBO SOUS IDPP-4

A Pancreatitis



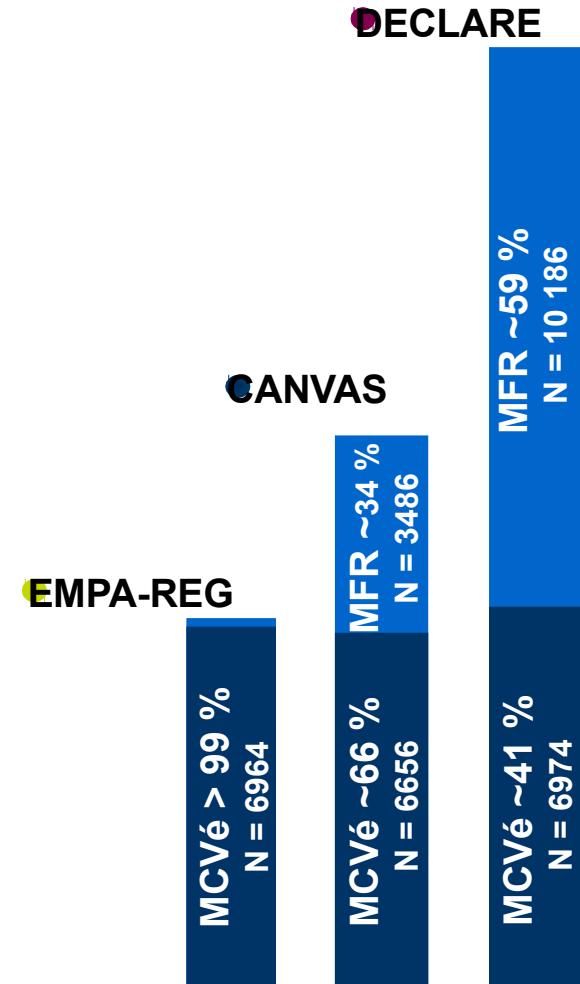
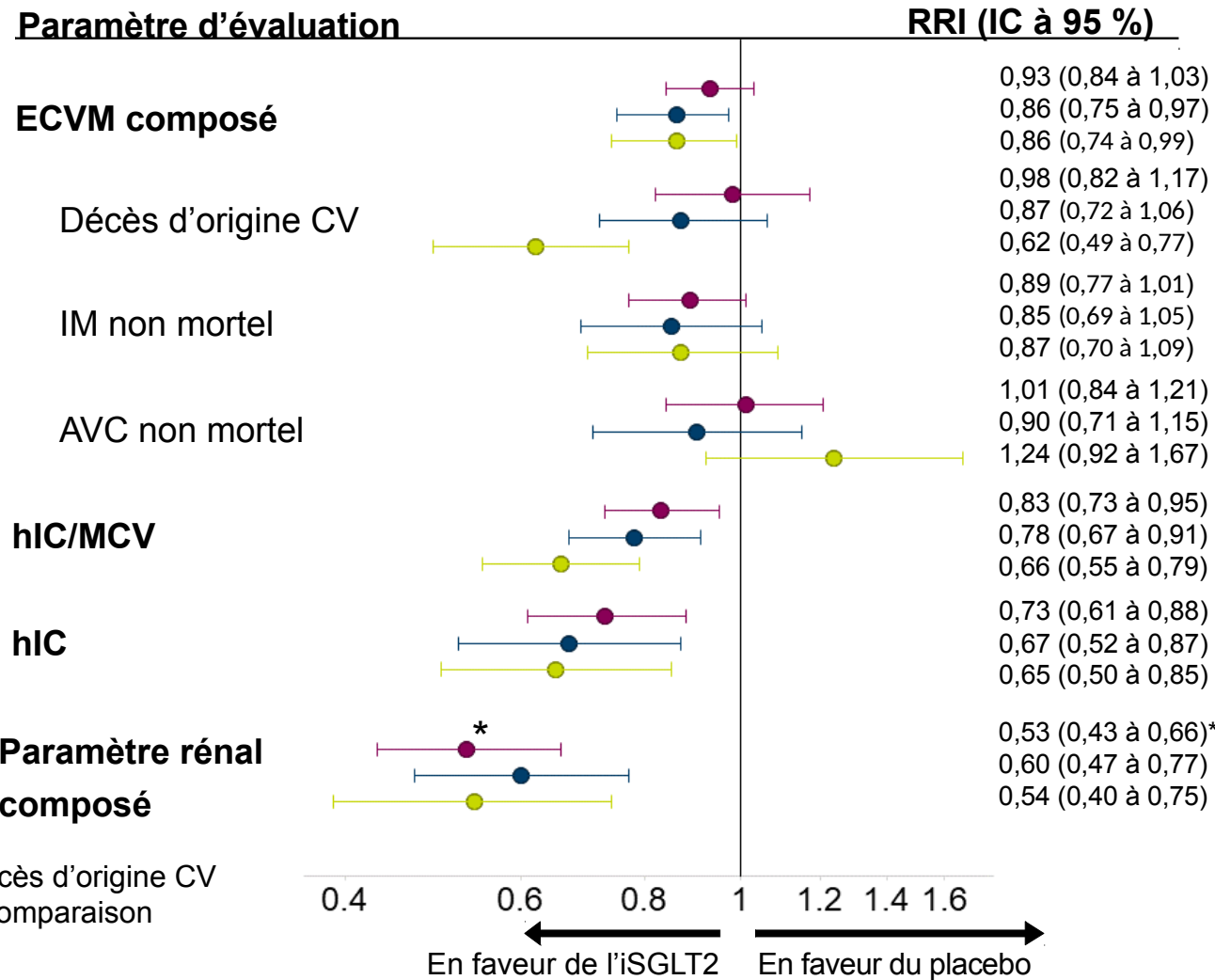
INHIBITEURS SGLT-2

**CANAGLIFLOZINE (INVOKANA), DAPAGLIFLOZINE (FORXIGA),
EMPAGLIFLOZINE (JARDIANCE), ERTUGLIFLOZINE (STEGLATRO)**

Avantages

- Baisse HbA1c de 0,5-1%
- Dépendant de la glycémie
 - Peu/pas d'hypoglycémie
- Perte de poids 2-4 kg
- Baisse TAs ad 5 mmHg
- Codification
- Possibilité de combinaisons avec Metformine (Invokamet, Xigduo, Synjardy, Segluromet)
- Possibilité de combinaison avec inhibiteurs de la DPP-4 (Glyxambi, Steglujan)
- Bénéfices cardiovasculaires et rénaux

BÉNÉFICES CARDIOVASCULAIRES ET RÉNAUX DES ISGLT-2



Pump, pipes, and filter: do SGLT2 inhibitors cover it all?

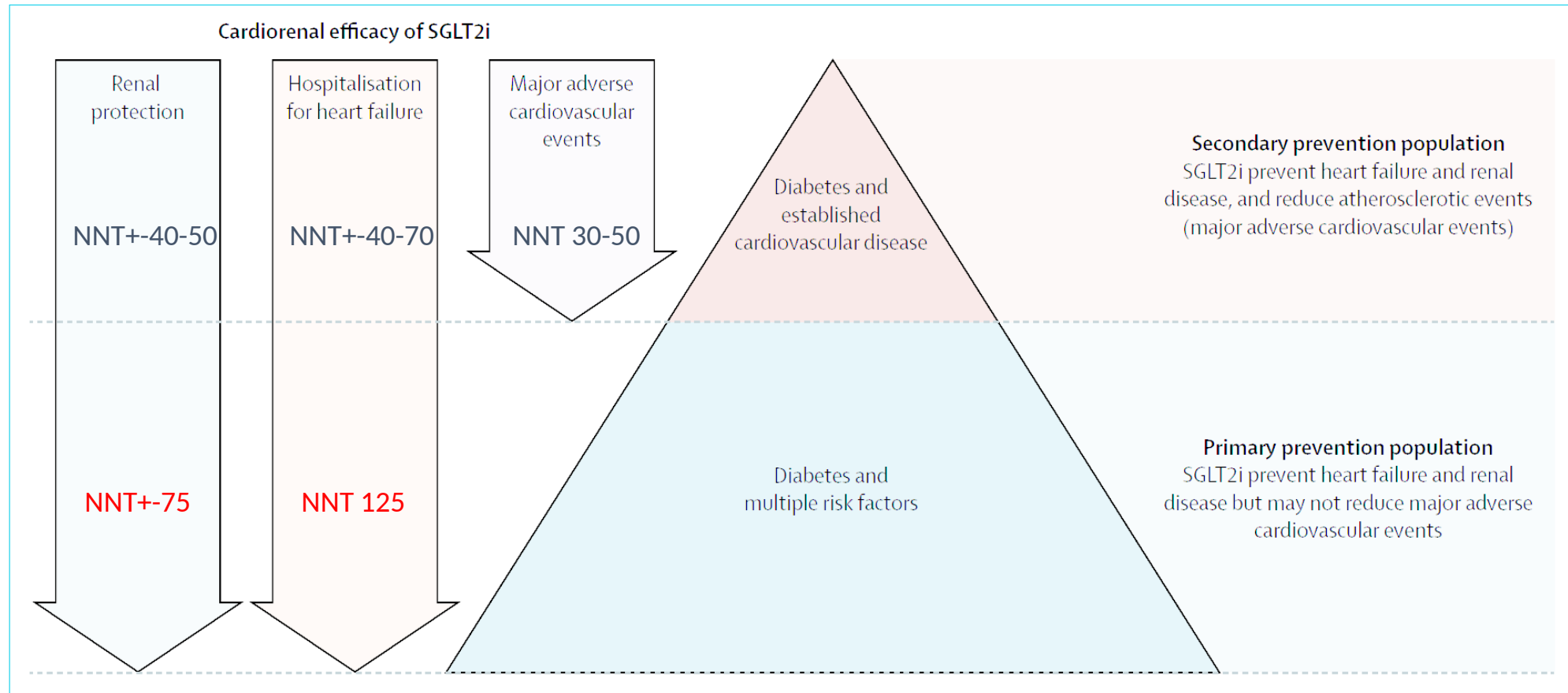


Figure: Cardiorenal benefits of SGLT2i in different patient populations
SGLT2i=sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors.

NNT estimés à 5 ans

MÉCANISMES POTENTIELS DERRIÈRE LE BÉNÉFICE CARDIOVASCULAIRE DES INHIBITEURS SGLT-2

- 1. Amélioration des conditions de remplissage du ventricule gauche**
Baisse de la précharge secondaire à diurèse osmotique/natriurèse
Baisse post-charge secondaire à baisse tensionnelle et amélioration de la fonction vasculaire
- 2. Amélioration du métabolisme myocardique**
Utilisation d'un substrat plus efficient (?)
- 3. Inhibition de l'échangeur myocardique Na⁺-H⁺**
- 4. Réduction de la nécrose et de la fibrose myocardique**
Baisse de la masse du VG si hypertrophie VG (Empa-Heart)
- 5. Altération des adipokines, de la production de cytokines et de la masse adipeuse du tissu épocardique**

RÉGULATION VOLÉMIQUE DIFFÉRENTIELLE SOUS INHIBITEUR SGLT-2 COMPARÉ À DIURÉTIQUE DE L'ANSE

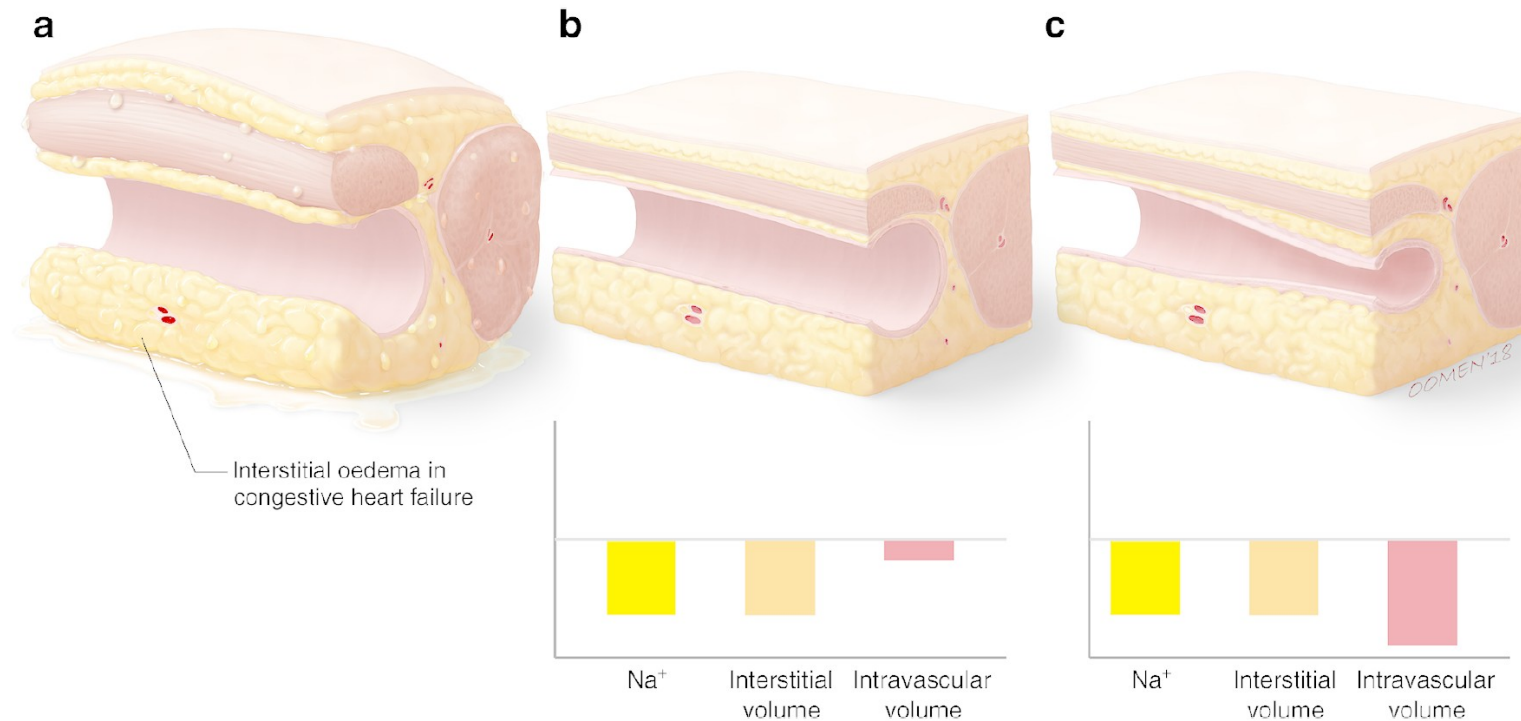


Fig. 4 SGLT2 inhibitors may differentially regulate the interstitial vs intravascular compartment when compared with loop diuretics. In individuals with congestive heart failure, interstitial oedema is evident (a). SGLT2 inhibitors may selectively reduce interstitial volume with minimal change in blood volume (b) whereas loop diuretics may cause a reduction

in both interstitial and intravascular volume (c). It has been postulated that this differential volume regulation by SGLT2 inhibitors (interstitial > intravascular) may limit the aberrant reflex neurohumoral stimulation that occurs in the setting of intravascular depletion. © G. Oomen 2018. This figure is available as part of a [downloadable slideset](#)

PROTECTION RÉNALE SOUS ISGLT-2: MÉCANISMES

a Natriuresis

Tubuloglomerular feedback

↓ P_G

↑ P_{BOW}

↓ Proteinuria

Contraction of plasma volume

↓ Blood pressure

↓ Heart failure

? Direct/indirect effect on vascular function (e.g. endothelial function)

↓ Use of diuretic agents

↓ NHE3 activity – additional natriuresis?

↑ Erythropoietin leading to ↑ haematocrit

↓ Tubular ischaemia/injury/fibrosis

↓ Markers of inflammation

↓ Oxidative stress

b Glycosuria

↓ HbA_{1c}

↓ Body weight

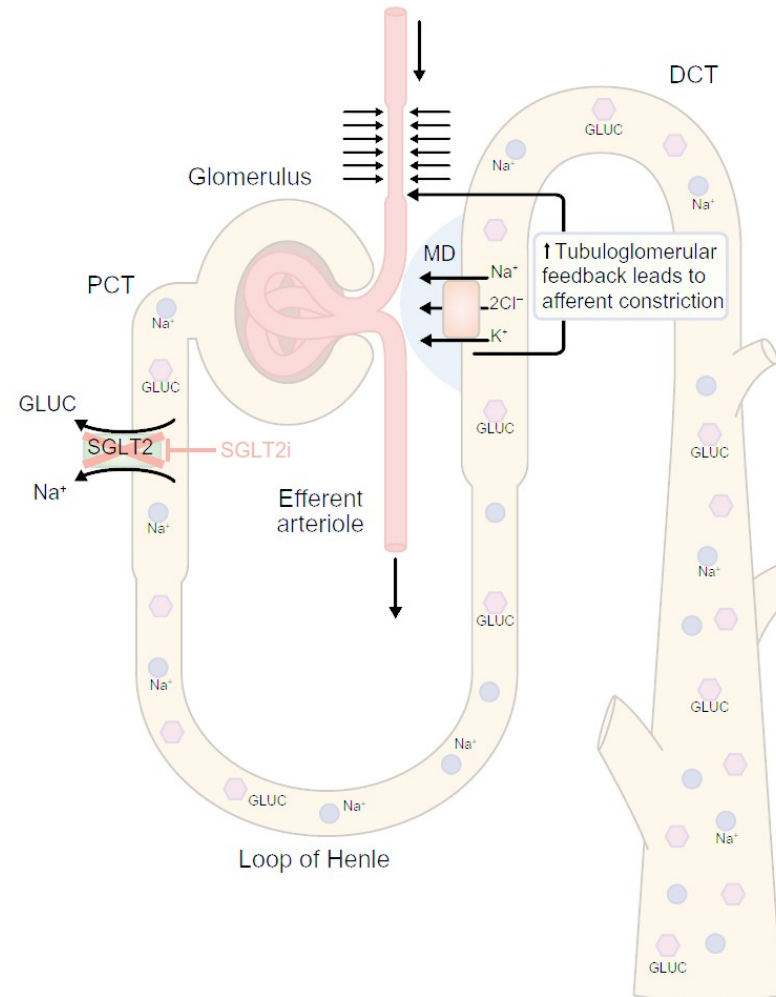
↓ Metabolic risk and microvascular complication risk

c Natriuresis + Glycosuria

↓ Proximal solute reabsorption

↓ Energy requirement/utilisation

↓ Hypoxia in the kidney



INHIBITEURS SGLT-2

**CANAGLIFLOZINE (INVOKANA), DAPAGLIFLOZINE (FORXIGA),
EMPAGLIFLOZINE (JARDIANCE), ERTUGLIFLOZINE (STEGLATRO)**

Avantages

- Baisse HbA1c de 0,5-1%
- Dépendant de la glycémie
 - Peu/pas d'hypoglycémie
- Perte de poids 2-4 kg
- Baisse TAs ad 5 mmHg
- Possibilité de combinaisons avec Metformine (Invokamet, Xigduo, Synjardy, Segluromet)
- Possibilité de combinaison avec inhibiteurs de la DPP-4 (Glyxambi, Steglujan)
- Bénéfices cardiovasculaires
- Protection rénale

Inconvénients

- Limitations en insuffisance rénale
- Coûts
- Mycoses
- Effets secondaires liés à l'hypovolémie et l'insuffisance rénale aiguë
- Acidocétose diabétique, souvent euglycémique

PRÉCIPITANTS À L'ACIDOCÉTOSE INDUITE PAR LES ISGLT-2 ET ACTIONS POUR LA PRÉVENIR

Table. Precipitants for sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor-associated diabetic ketoacidosis and actions to prevent its occurrence.

The insulin dose should be maintained, and supplemental insulin may be necessary

Precipitant	Action(s) Regarding SGLT2 Inhibitor
Acute illness (eg, infection, gastroenteritis, myocardial infarction/stroke)	Hold at onset Restart when feeling well and able to eat and drink
Bariatric surgery	Hold while on preoperative low-carbohydrate diet Reevaluate postoperatively
Major surgical procedures	Hold 3 days* before surgery Restart when feeling well and able to eat and drink
Risk of dehydration (eg, extensive exercise, preparing for colonoscopy)	Hold until able to maintain hydration
Low-carbohydrate diet	Hold until normal diet resumes
Excessive alcohol intake	Stop immediately Reassess at a later date

*Empirical based on 5 half-lives.

INHIBITEURS SGLT-2

**CANAGLIFLOZINE (INVOKANA), DAPAGLIFLOZINE (FORXIGA),
EMPAGLIFLOZINE (JARDIANCE), ERTUGLIFLOZINE (STEGLATRO)**

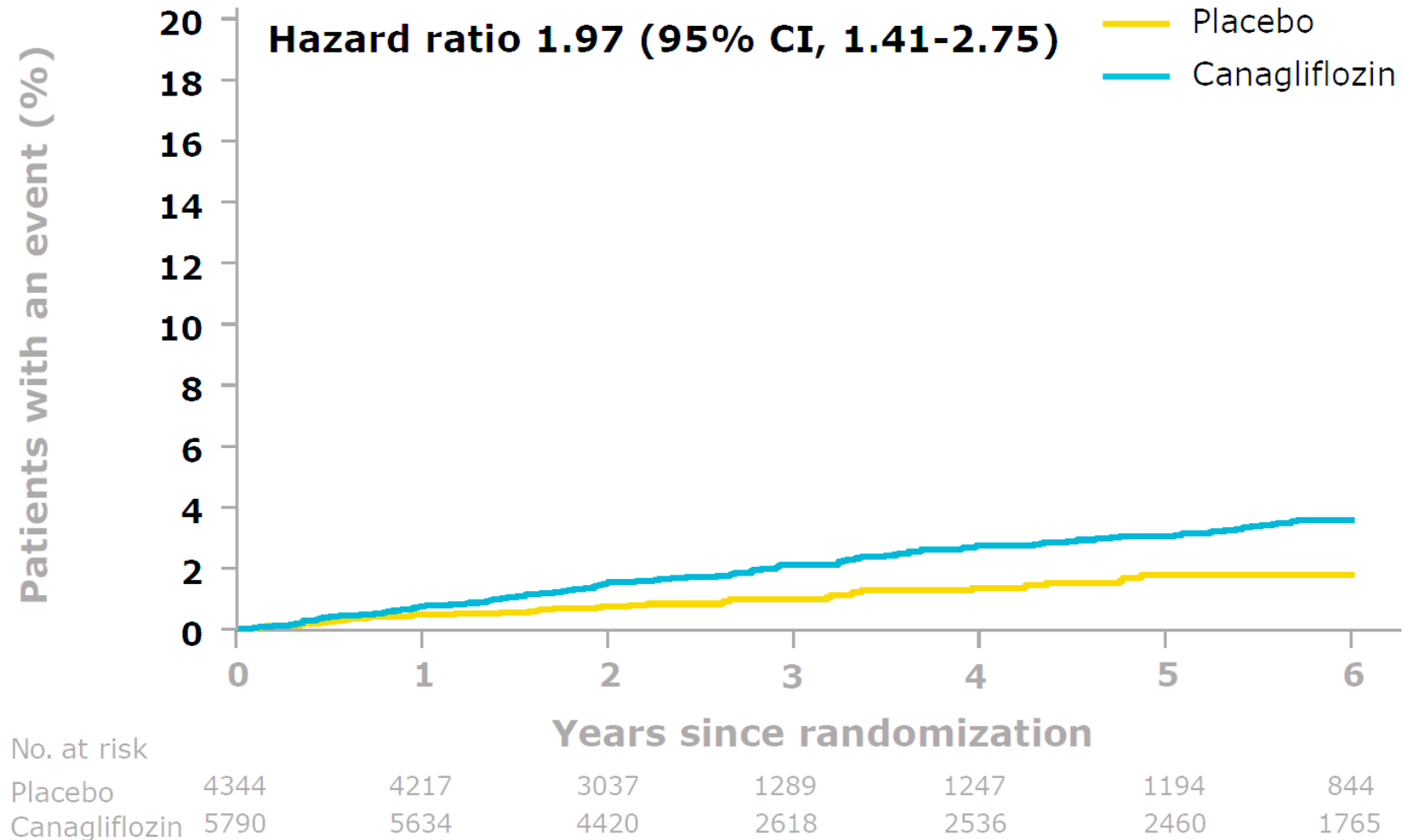
Avantages

- Baisse HbA1c de 0,5-1%
- Dépendant de la glycémie
 - Peu/pas d'hypoglycémie
- Perte de poids 2-4 kg
- Baisse TAs ad 5 mmHg
- Possibilité de combinaisons avec Metformine (Invokamet, Xigduo, Synjardy, Segluromet)
- Possibilité de combinaison avec inhibiteurs de la DPP-4 (Glyxambi, Steglujan)
- Bénéfices cardiovasculaires
- Protection rénale

Inconvénients

- Limitations en insuffisance rénale
- Coûts
- Mycoses
- Effets secondaires liés à l'hypovolémie et l'insuffisance rénale aiguë
- Acidocétose diabétique, souvent euglycémique
- Amputations des membres inférieurs (canagliflozine)

AMPUTATIONS DANS CANVAS



FACTEURS DE RISQUE D'AMPUTATION DANS CANVAS

Au départ:
-2,3% avec histoire d'amputation
-20,8% avec MVAS

Risk Factor at Baseline	Hazard Ratio	95% CI
Amputation	20.9	(14.2-30.8)
Peripheral vascular disease*	3.1	(2.2-4.5)
Male	2.4	(1.6-3.5)
Neuropathy	2.1	(1.6-2.9)
HbA1c >8%	1.9	(1.4-2.6)
Canagliflozin treatment	1.8	(1.3-2.5)
Presence of CV disease	1.5	(1.0-2.3)

AGONISTES GLP-1

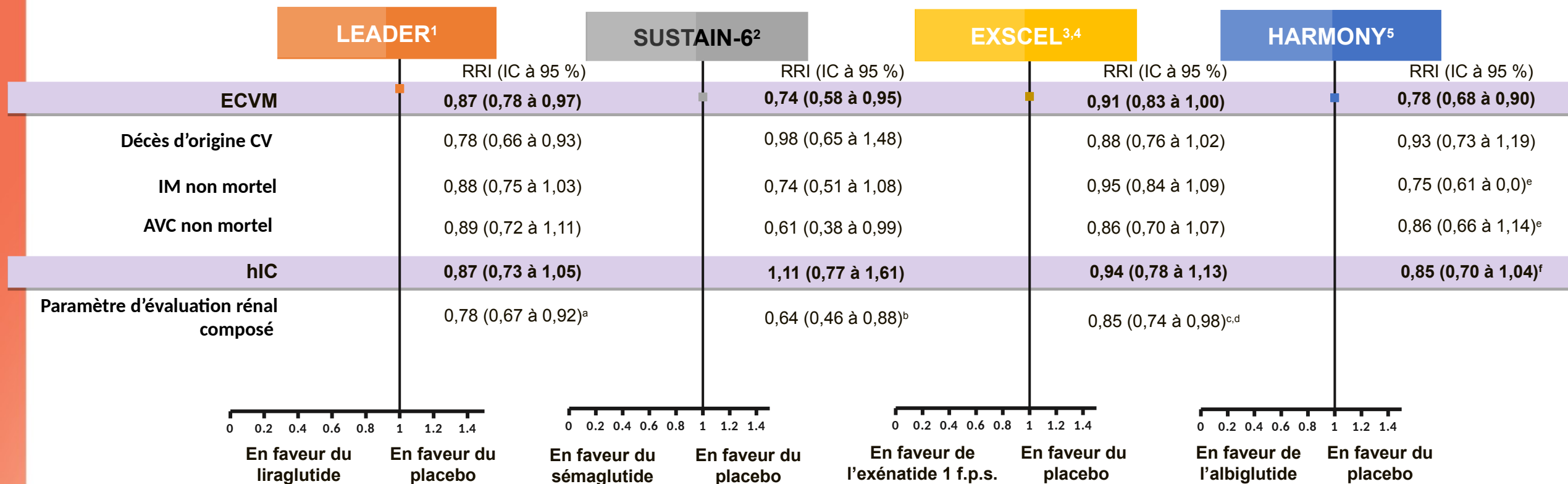
COURTE ACTION: EXENATIDE (BYETTA), LIXISENATIDE (ADLYXINE)

**LONGUE ACTION: LIRAGLUTIDE (VICTOZA), EXENATIDE 1 FPS (BYDUREON),
DULAGLUTIDE (TRULICITY), SEMAGLUTIDE (OZEMPIC)**

Avantages

- Flexibilité d'agents 1-2 fois par jour (courte action) à 1 fois par semaine (longue action)
- Efficacité la plus robuste: baisse HbA1c 1-2%
- Perte de poids 2-6 kg
- Baisse TAs
- Bénéfices cardiovasculaires et protection rénale pour certains agents dans la classe

BÉNÉFICES CARDIOVASCULAIRES DES AGONISTES GLP-1 LONGUE ACTION MENÉS PAR LES ÉVÈNEMENTS ATHÉROSCLÉROTIQUES



^a Apparition d'une macroalbuminurie ou créatininémie deux fois plus élevée et DFGe ≤ 45 mL/min/1,73 m², besoin d'un traitement continu de suppléance rénale ou décès en raison d'une maladie rénale; ^b Apparition ou aggravation d'une néphropathie : macroalbuminurie persistante, créatininémie deux fois plus élevée de façon persistante et clairance de la créatinine inférieure à 45 mL/min/1,73 m² (selon la formule de *Modification of Diet in Renal Disease*) ou besoin d'un traitement continu de suppléance rénale; ^c Baisse du DFGe de 40 %, traitement de suppléance rénale, décès en raison d'une maladie rénale, apparition d'une macroalbuminurie; ^d Ajusté en fonction de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de la race, de la région, de la durée du diabète, des antécédents d'événements CV, de l'utilisation d'insuline, du taux d'HbA_{1c} initial, du DFGe et de l'IMC; ^e Comprend les événements mortels et non mortels; ^f Paramètre composé : décès d'origine CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque
 arGLP-1 : agoniste des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon; AVC : accident vasculaire cérébral; CV : cardiovasculaire; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; ECVM : événements cardiovasculaires majeurs; f.p.s. : fois par semaine; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée; HIC : hospitalisation pour insuffisance cardiaque; IC : insuffisance cardiaque; IC : intervalle de confiance; IM : infarctus du myocarde; IMC : indice de masse corporelle; RRI : rapport de risques instantanés
 1. Marso SP, *et al. N Engl J Med* 2016;375:311–322; 2. Marso SP, *et al. N Engl J Med* 2016;375:1834–1844; 3. Holman RR, *et al. Article and supplementary appendix. N Engl J Med* 2017;377:1228-1239; 4. Bethel MA, *et al. Affiche présentée à la 78^e rencontre scientifique de l'ADA*; 22 au 26 juin 2018; Orlando, Floride. Affiche 522-P; 5. Hernandez AF, *et al. Lancet.* 2018;doi:10.1016/S0140-6736(18)32261-X.

AGONISTES GLP-1

COURTE ACTION: EXENATIDE (BYETTA), LIXISENATIDE (ADLYXINE)

**LONGUE ACTION: LIRAGLUTIDE (VICTOZA), EXENATIDE 1 FPS (BYDUREON),
DULAGLUTIDE (TRULICITY), SEMAGLUTIDE (OZEMPIC)**

Avantages

- Flexibilité d'agents 1-2 fois par jour (courte action) à 1 fois par semaine (longue action)
- Efficacité la plus robuste: baisse HbA1c 1-2%
- Perte de poids 2-6 kg
- Baisse TAs
- Bénéfices cardiovasculaires et protection rénale pour certains agents dans la classe

Inconvénients

- Effets secondaires digestifs
- Coûts
- Remboursement
 - Médicament d'exception avec renouvellement annuel
- Précautions sur les pancréatites et cancers médullaires de la thyroïde

RÉSOLUTION DES CAS

Cas 1

- Homme, 53 ans
- ATCD:
 - Infarctus en 2015-angioplastie + 1 tuteur sur coronaire droite
 - HTA-DLP
- Diabète diagnostiqué lors de l'infarctus
- IMC=32 kg/m²
- Tx actuel: Metformine 850 mg BID; Ramipril 10 mg die; HCTZ 25 mg die; Atorvastatine 40 mg die, ASA 80 mg die
- HbA1c 7,9% sous traitement
- Quel agent devrait-on considérer pour l'intensification de sa thérapie?

Résolution

- Débuter un inhibiteur SGLT-2 ou un agoniste GLP-1 avec des bénéfices cardiovasculaires démontrés (Liraglutide ou Empagliflozine) dans les choix proposés)
- Cible <6,5% si atteinte sans risque d'hypoglycémie, sinon cible <7,0%

RÉSOLUTION DES CAS

Cas 2

- Homme, 53 ans
- ATCD:
 - HTA-DLP
- Diabète diagnostiqué lors de prise de sang de dépistage
- IMC=32 kg/m²
- Tx actuel: Metformine 850 mg BID; Atorvastatine 40 mg die
- HbA1c 7,9% sous traitement
- Quel agent devrait-on considérer pour l'intensification de sa thérapie?

Résolution

- Favoriser une thérapie qui limite le gain de poids et les hypoglycémies: inhibiteur SGLT-2, inhibiteur de la DPP-4 ou agoniste GLP-1 (Liraglutide, Sitagliptine ou Dapagliflozine dans les choix proposés)
- Cible <6,5% si atteinte sans risque d'hypoglycémie, sinon cible <7,0%

CAS 3

- Homme, 63 ans
- ATCD:
 - HTA-DLP
- Diabète diagnostiqué lors de prise de sang de dépistage il y a 10 ans
- IMC=32 kg/m²
- Tx actuel: Metformine 850 mg BID, Empagliflozine 10 mg die; Dulaglutide 1,5 mg 1 FPS
- HbA1c 7,9% sous traitement
- *Quel agent devrait-on considérer pour l'intensification de sa thérapie?*

Profil glycémique

	Déjeuner	Diner	Souper	Coucher
24-11	8,3	9,2	8,7	9,9
25-11	9,4	10,1	8,0	8,2
26-11	7,9	8,9	8,6	9,5
27-11	8,8	9,0	10,2	10,1

CHOIX DE RÉPONSE

- A. Changer d'agoniste GLP-1 pour un agent plus puissant
- B. Ajouter de l'Alogliptine (Nesina)
- C. Débuter une insuline rapide au souper
- D. Débuter une insuline basale ou une combinaison à ratio fixe insuline basale + agoniste GLP-1
- E. Ajouter de l'Acarbose (Prandase)

RECOMMANDATION



9. L'**insuline** peut être utilisée à n'importe quel moment en cours de maladie d'un diabète de type 2 [Grade D, Consensus] (Voir Appendice. Exemples d'initiation d'insuline et de titration chez les personnes avec le diabète de type 2). Chez les personnes n'atteignant pas les cibles glycémiques sous médication existante anti-hyperglycémique non-insulinique, l'addition d'un régime **d'insuline basale** une fois par jour devrait être considéré plutôt que des insulines pré-mélangées ou bolus si les priorités sont de **limiter** le risque **d'hypoglycémie et/ou le gain de poids** [Grade B, Niveau 2]

COMPARAISON DES INSULINES BASALES

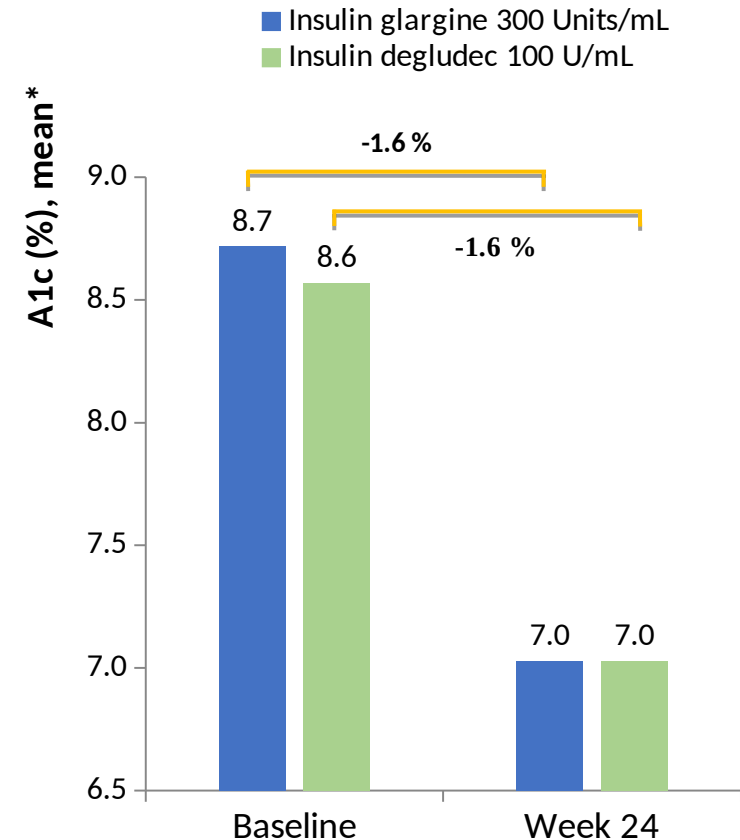
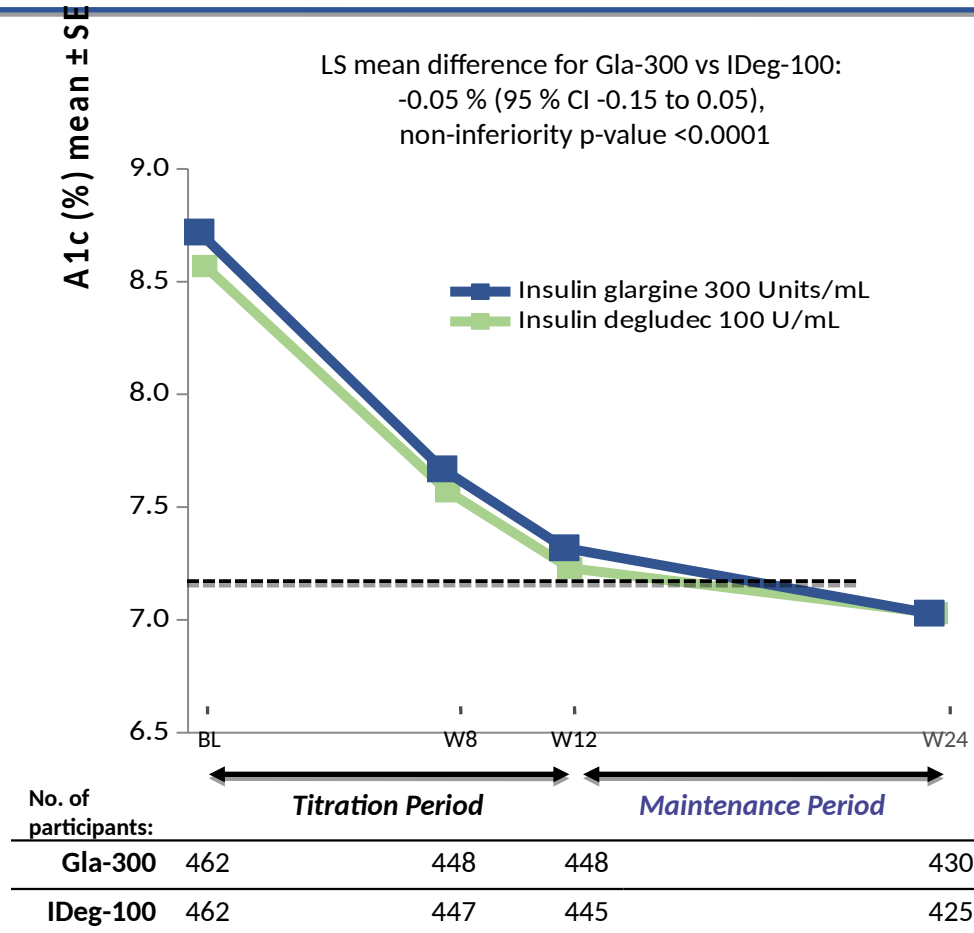
	NPH	Détémir	Glargine U100	NOUVELLES		Dégludec 100 ou 200
			Glargine U100	Glargine U100	Glargine U300	
Appellation commerciale	Humulin N Novolin NPH	Levemir	Lantus	Basaglar	Toujeo	Trésiba
Durée d'action	16 h	20 h	24 h	24 h	> 24 h	42 h
Capacité à abaisser l'HbA1c (%)	> 0,9 %	> 0,9 %	> 0,9 %	> 0,9 %	> 0,9 %	> 0,9 %
Risque d'hypoglycémie nocturne	1	0,6	0,6	0,6	0,4	0,4
Effets sur le poids	↑	↔ ou ↑	↑	↑	↑	↑
Innocuité CV à long terme	UKPDS		ORIGIN			DEVOTE
Coût mensuel (50 unités/jour)*	~ 49,50 \$	~ 112,50 \$	~ 100,50 \$	~ 85,50 \$	~ 96 \$	~112,50 \$

ORIGIN : *Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention*; RR : risque relatif; UKPDS : *UK Prospective Diabetes Study*

- D'après la liste des coûts approximatifs des insulines commercialisées de Diabète Canada accessible à : [http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg_resources/appendices/Appendix_5\(2016\).pdf](http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg_resources/appendices/Appendix_5(2016).pdf)
- Le coût mensuel a été calculé d'après le coût unitaire fourni X 50 unités/jour X 30 jours. Le prix des insulines est établi d'après le prix de la cartouche du stylo-injecteur. Le prix d'une fiole d'insuline serait légèrement inférieur.

Vora J et coll. *Diabetes Ther* 2014;5:435-46; Freemantle N et coll. *BMJ Open* 2016; 6:e009421; Tsapas A et coll. *EASD* 2016. Résumé 841.
Marso SP et coll. *N Engl J Med* 2017;377:723-32.

NON INFÉRIORITÉ DE L'INSULINE GLARGINE 300 UNITÉS/ML VERSUS INSULINE DÉGLUDEC 100 U/ML DANS LA RÉDUCTION DE HBA1C À 24 SEMAINES



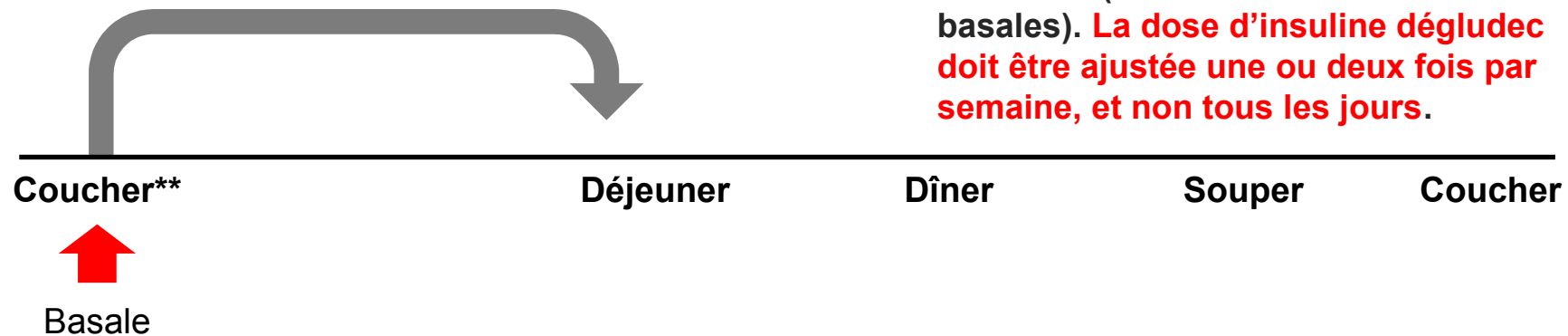
*Change from BL to W24 displayed as LS mean values. Gla-300: insulin glargine 300 Units/mL; IDeg-100: insulin degludec 100 Units/mL; ITT population. BL: baseline; ITT; intention-to-treat; LS; Least square; SE: standard error; W: week.

AJUSTEMENT DE L'INSULINE BASALE

Insuline basale

Commencer avec 10 unités et augmenter la dose de 1 unité/jour jusqu'à ce que la glycémie à jeun le matin soit ≤ 7 mmol/L*

REMARQUE : La dose peut être ajustée tous les jours (insuline NPH, insuline détémir, insuline glargine) ou toutes les semaines (toutes les insulines basales). **La dose d'insuline dégludec doit être ajustée une ou deux fois par semaine, et non tous les jours.**



* Cible optionnelle pour la glycémie à jeun : $\leq 5,5$ mmol/L (conformément au protocole de l'étude INSIGHT)

** L'insuline NPH, l'insuline détémir et l'insuline glargine à 100 U/mL sont généralement prises au coucher; l'insuline glargine à 300 U/mL et l'insuline dégludec peuvent être administrées à n'importe quel moment de la journée.

Adaptation de : Diabète Québec. *Guide facile d'utilisation des insulines*. 2016.

Accessible à l'adresse : <http://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/ressources/outils-mobiles/guide-des-insulines>

Applis pour téléphones Apple et Android

Gerstein HC et coll. *Diabet Med* 2006;23:736-42.

QUE FAIRE AVEC LES ANTIHYPERGLYCÉMIANTS APRÈS L'INSTAURATION DE L'INSULINOTHÉRAPIE

Classe	Continuer?	Pourquoi?
Metformine	OUI	Des études ont démontré que ces agents sont efficaces lorsqu'ils sont associés à l'insuline et qu'ils causent moins d'hypoglycémie et de prise de poids que l'insuline seule.
iDPP-4	OUI	
arGLP-1	OUI	
iSGLT-2	OUI	
Acarbose	OUI	
Sécrétagogues de l'insuline	+/-	Ces agents peuvent entraîner plus d'hypoglycémie et de prise de poids, mais ils réduisent la dose d'insuline et le besoin de faire > 1 injection par jour. Songez à diminuer la dose des sécrétagogues de l'insuline si l'insulinothérapie est entamée.
Thiazolidinédiones	NON	Ces agents entraînent une rétention d'eau et de l'œdème. Ces effets sont plus fréquents lorsqu'ils sont associés à l'insuline. Il y a également un risque accru d'insuffisance cardiaque.

Remarque : Si l'insuline est administrée avec des agents non insuliniques, il faut tenir compte des coûts du traitement en plus de ses bienfaits.

PROTOCOLE POUR PASSER AUX NOUVELLES INSULINES BASALES

DE :	À :		
	Insuline glargine 300 unités/mL (Toujeo)	Insuline glargine 100 unités/mL (Basaglar)	Insuline dégludec (Tresiba)
Insuline glargine 300 unités/mL (Toujeo) 1 f.p.j.		Réduire de 20 %*	Réduire de 20 %*
Insuline glargine 100 unités/mL (Lantus) 1 f.p.j.	Même dose*	Même dose	Même dose**#
Insuline glargine 100 unités/mL (Lantus) 2 f.p.j.	Même dose	Même dose 2 f.p.j.	Réduire de 20 %
Insuline détémir (Levemir) 1 f.p.j.	Même dose	Même dose	Même dose#
Insuline detemir (Levemir) 2 f.p.j.	Réduire de 20 %	Réduire de 20 %	Réduire de 20 %
Insuline NPH 1 f.p.j.	Même dose	Même dose	Même dose#
Insuline NPH 2 f.p.j.	Réduire de 20 %	Réduire de 20 %	Réduire de 20 %

* On a constaté que la dose requise était 10 à 17 % plus élevée avec l'insuline glargine à 300 unités/mL par rapport à celle de 100 unités/mL. Une dose quotidienne plus élevée d'insuline glargine à 300 U/mL pourrait être nécessaire pour atteindre les cibles glycémiques.

** On a constaté que la dose requise était 3 à 4 % moins élevée avec l'insuline dégludec par rapport à l'insuline glargine à 100 unités/mL dans les études SWITCH.

Diabète de type 1 : réduire de 20 %

Monographie de TOUJEO^{MC} SoloSTAR[®]. Sanofi-aventis Canada Inc. Mai 2015.

Monographie de BASAGLAR^{MC}. Eli Lilly Canada Inc. Septembre 2017.

Monographie de TRESIBA^{MC}. Novo Nordisk Canada Inc. Août 2017.

COMBINAISON À RATIO FIXE INSULINE BASALE-AGONISTE GLP-1:

POUR FAVORISER LA COMPLÉMENTARITÉ ET REMPLACER LES INSULINES RAPIDES SANS LE GAIN DE POIDS ET AVEC UN RISQUE D'HYPOGLYCÉMIES MOINDRE

Insuline Glargine+Lixisenatide (Soliqua)

- Indiqué après l'échec de l'insuline basale
- Stylo 100 U/33 mcg de Lixisenatide
- Dose départ selon dose d'insuline:
 - 15-30 unités: 15 unités
 - 30-60 unités: 30 unités
- Titration q 1 semaine de 2-4 unités
- Dose maximale de 60 unités (20 mcg de Lixisenatide)
- Eviter si < 15 unités d'insuline

Insuline Dégludec+Liraglutide (Xultophy)

- Indiqué après l'échec de l'insuline basale ou de l'agoniste GLP-1 (Liraglutide)
- Stylo 100 U/3,6 mg par ml
- Dose de départ 16 unités
- Titration q 3-4 jours de 2 unités
- Dose maximale 50 unités (1,8 mg de Liraglutide)
- Eviter si < 16 unités d'insuline

RÉSOLUTION DES CAS

Cas 3

- Homme, 63 ans
- ATCD:
 - HTA-DLP
- Diabète diagnostiqué lors de prise de sang de dépistage il y a 10 ans
- IMC=32 kg/m²
- Tx actuel: Metformine 850 mg BID, Empagliflozine 10 mg die; Dulaglutide 1,5 mg 1 FPS
- HbA1c 7,9% sous traitement
- Quel agent devrait-on considérer pour l'intensification de sa thérapie?

Résolution

- Débuter une insuline basale 10 unités ou 0,1 U/kg au coucher
- Titrer jusqu'à cible de GAJ du matin atteinte (<7 mmol/L)
- Cible HbA1c <7,0%
- Si Glargine 300 ou Degludec:
 - Administration le matin ou en soirée avec plus grande flexibilité
 - Titration Degludec 1-2 fois par semaine
- Autre option de cesser l'agoniste GLP-1 Dulaglutide et débuter combinaison à ratio fixe iDeg-Lira 16 unités avec augmentation de 2 unités aux 3-4 jours
- Peu probable que de substituer de Dulaglutide à Semaglutide amène à la cible (différence de 0,4% de HbA1c dans Sustain-7)

CAS 4

- Homme, 69 ans
- ATCD:
 - HTA-DLP-ACV 2017
- Diabète diagnostiqué lors de prise de sang de dépistage il y a 15 ans
- IMC=32 kg/m²
- Tx actuel: Metformine 850 mg BID, Empagliflozine 10 mg die; Dulaglutide 1,5 mg 1 FPS; insuline Glargine 50 unités au coucher
- HbA1c=7,7% sous traitement
- *Quel agent devrait-on considérer pour l'intensification de sa thérapie?*

Glycémies	Déjeuner	Dîner	Souper	Coucher
24-11	6,0	7,5	8,2	11,3
25-11	6,5	7,8	9,6	11,4
26-11	6,8	8,2	10,1	12,3
27-11	7,1	7,6	7,9	10,2

RECOMMANDATION

- 12. Chez les adultes diabétiques de type 2 recevant de l'insuline, les doses devraient être ajustées ou des agents anti-hyperglycémiants additionnels (agent non insulinique ou insuline bolus) devraient être ajoutés si le contrôle n'est pas à la cible (Grade D, consensus)
- A) Un **agoniste GLP-1** devrait être considéré en thérapie d'ajout (grade A, Niveau 1A) avant d'intensifier l'insuline ou d'initier l'insuline bolus pour améliorer le contrôle avec perte de poids et un plus faible risque d'hypoglycémie comparé à un régime simple ou multiple d'injections bolus (grade A, niveau 1A)
- B) Un **inhibiteur SGLT-2** devrait être considéré en thérapie d'ajout pour améliorer le contrôle avec perte de poids et un plus faible risque d'hypoglycémie comparé à l'ajout additionnel d'insuline (grade A, niveau 1A)
- C) Un **inhibiteur de la DPP-4** devrait être considéré en thérapie d'ajout pour améliorer le contrôle avec perte de poids et un plus faible risque d'hypoglycémie comparé à l'ajout additionnel d'insuline (grade B, niveau 2)

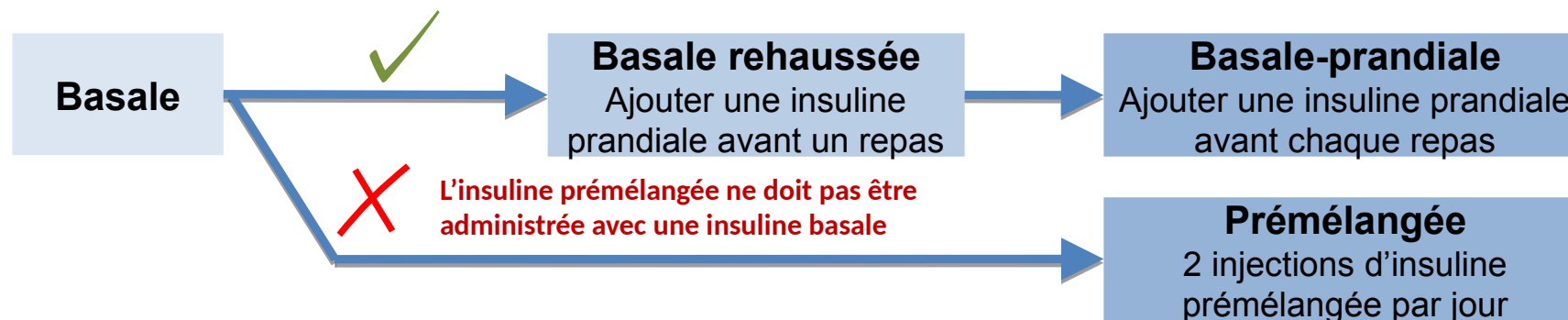
RECOMMANDATION

13. Quand **l'insuline bolus** est ajoutée aux agents anti-hyperglycémiques, des **analogues rapides** peuvent être utilisés plutôt que l'insuline courte action (régulière) pour améliorer le contrôle glycémique [Grade B, Niveau 2]

14. L'insuline **bolus** peut être initiée en utilisant une **approche par étape** (débutant avec 1 injection à un repas et des injections additionnelles si requises) pour atteindre une baisse similaire de A1C avec un risque d'hypoglycémie plus faible comparé à un régime basal-bolus complet [Grade B, Niveau 2]

AU-DELÀ DE L'INSULINE BASALE

Insulines prémélangées	Insuline basale rehaussée	Insuline basale-prandiale
Prémélangée avant le déjeuner et le souper	Basale au coucher + prandiale avant 1 ou 2 repas	Basale au coucher + prandiale avant chaque repas
2 injections	2 injections	4 injections
1 préparation d'insuline	2 préparations d'insuline	2 préparations d'insuline
Horaire de repas fixe	Horaire de repas flexible	Horaire de repas flexible
Aucun ajustement en fonction de la glycémie	Ajustement possible pour un repas	Ajustement possible
Aucun ajustement en fonction de la taille du repas	Ajustement possible en fonction de la teneur en glucides d'un repas	Ajustement possible en fonction de la teneur en glucides



COMPARAISONS DES INSULINES PRANDIALES

Nom générique	Appellation commerciale	Début d'action	Pic d'action	Durée	Commentaires	Coût mensuel (50 unités/jour)*
Régulière	Humulin R	30 min	2 à 3 h	4 à 8 h		~ 49,50 \$
Régulière	Entuzity† (Humulin R U500)	30 min	4 à 8 h	Jusqu'à 24 h	Patients ayant besoin de > 200 unités d'insuline par jour Le profil temps-action produit un effet prandial et basal Administrer 2 ou 3 f.p.j. Aucune insuline basale supplémentaire requise	~ 45,57 \$
Régulière	Novolin ge Toronto	30 min	2 à 3 h	4 à 8 h		~ 46,50 \$
Asparte	NovoRapid	10 à 15 min	1 à 1,5 h	3 à 5 h	Moins d'hypo et meilleure maîtrise de la GPP que l'insuline régulière	~ 64,50 \$
	Fiasp	5 à 10 min	50 à 80 min	< 3 à 5 h		~ 64,50 \$
Glulisine	Apidra	10 à 15 min	1 à 1,5 h	3 à 5 h		~ 54 \$
Lispro	Humalog	10 à 15 min	1 à 2 h	3,5 à 4,75 h		~ 61,50 \$
Lispro	Humalog 200	10 à 15 min	1 à 2 h	3,5 à 4,75 h		~ 55,50 \$

D'après la liste des coûts approximatifs des insulines commercialisées de l'ACD accessible à :

[http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg_resources/appendices/Appendix_5\(2016\).pdf](http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg_resources/appendices/Appendix_5(2016).pdf)

Le coût mensuel a été calculé d'après le coût unitaire fourni X 50 unités/jour X 30 jours. Le prix des insulines est établi d'après le prix de la cartouche du stylo-injecteur. Le prix d'une fiole d'insuline serait légèrement inférieur.

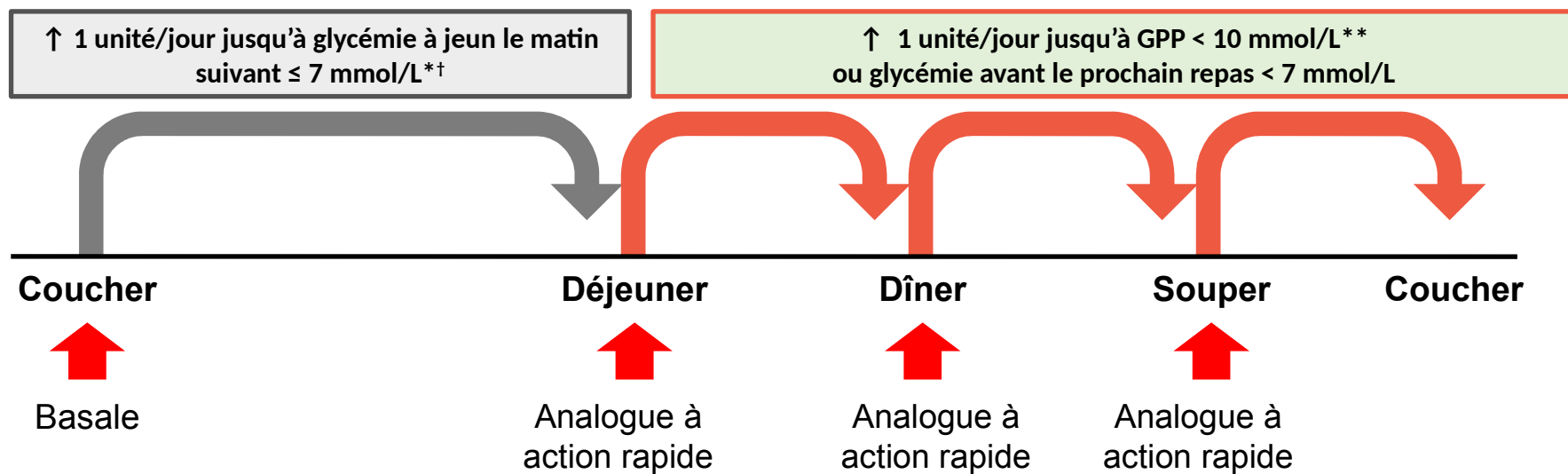
† Généralement recommandé pour une utilisation spécialisée seulement

Adaptation de : Comités d'experts des lignes directrices de pratique clinique de l'ACD. *Table 1: Types of Insulin. 2015 Update.*

Accessible à : http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg_resources/Ch12_Table1_Types_of_Insulin_updated_Aug_5.pdf.

Garg R et coll. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 265–68.

AJUSTEMENT DE L'INSULINOTHÉRAPIE BASALE-PRANDIALE



* Cible optionnelle pour la glycémie à jeun : $\leq 5,5$ mmol/L (conformément au protocole de l'étude INSIGHT)

** Cible optionnelle pour la GPP : 5 à 8 mmol/L (conformément au protocole de l'étude START)

† Ajuster l'insuline dégludec une ou deux fois par semaine et non tous les jours

Adaptation de : Diabète Québec. *Guide facile d'utilisation des insulines*. 2016.

Accessible à l'adresse : <http://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/ressources/outils-mobiles/guide-des-insulines>

Applis pour téléphones Apple et Android

Gerstein HC et coll. *Diabet Med* 2006;23:736-42. Harris SB et coll. *Diabetes Care* 2014;37:604-10.

RÉSOLUTION DU CAS

Cas 4

- Homme, 68 ans
- ATCD:
 - HTA-DLP-ACV 2016
- Diabète diagnostiqué lors de prise de sang de dépistage il y a 15 ans
- IMC=32 kg/m²
- Tx actuel: Metformine 850 mg BID, Empagliflozine 10 mg die; Dulaglutide 1,5 mg 1 FPS; Glargine 50 au coucher
- HbA1c 7,7% sous traitement avec hausse des glycémies progressives en journée et la plus élevée au souper-coucher (>10-12 mmol/L)
- Quel agent devrait-on considérer pour l'intensification de sa thérapie?

Résolution

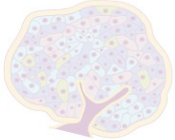

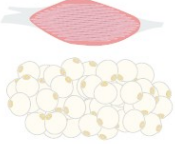




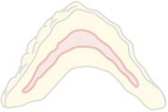
- Probablement rendu à l'ajout d'insuline rapide comme l'ajout d'une combinaison à ratio fixe n'ajoutera pas grand chose (déjà sous insuline basale bien titrée et GLP-1 puissant)
- Pourrait commencer par une rapide au déjeuner, dîner ou souper selon le profil glycémique
 - 4-6 unités au dîner ou souper dans ce cas

INSULINE CHEZ LE DIABÉTIQUE DE TYPE 1

- Dose de départ dépend de la présentation, de la sécrétion résiduelle, du poids et du degré d'hyperglycémie
- En général $\pm 0,3-0,5$ U/Kg
- 40-50% en insuline basale; 50-60% en rapide sur les 3 repas
- Si sous insuline IV car acidocétose, calculer les besoins quotidiens
- Titration similaire aux diabétiques de type 2
 - Cibles peuvent être moins agressives vu risque d'hypoglycémie
- Calcul des glucides avec ratio
- Facteur de sensibilité à l'insuline pour doses de correction
 - $100/\text{dose totale quotidienne} = \text{impact d'une unité sur la baisse de la glycémie}$

CONCLUSION

- Le monde du diabète a évolué beaucoup ces dernières années et est de plus en plus stimulant

Before 2015	<p>Increase insulin release Insulin Sulfonylureas Meglitinides</p> <p>Increase insulin and decrease glucagon release GLP-1R agonists DPP-4 inhibitors</p>			<p>Delays gastric emptying Pramlintide</p> <p>Decrease glucose absorption α-Glucosidase inhibitors</p> <p>Binds bile acids Colesevelam</p>				
	<p>Decreases hepatic glucose production Metformin</p> <p>Increase insulin sensitivity Thiazolidinediones</p>			<p>Block glucose reabsorption SGLT2 inhibitors</p> <p>Modifies diurnal rhythm Bromocriptine</p>				
								
	Islet	Liver	Muscle and fat	GI tract	Kidney	Brain	Macrophage	Adrenal
2015–2065	<p>Increase beta cell mass Liver-derived proteins FOXO1</p> <p>Decrease glucagon effect Oxyntomodulin Glucagon receptor antagonists Glucagon antibodies</p>	<p>Decrease hepatic glucose production Glucokinase Glucose-6-phosphatase Fructose-1,5-bisphosphatase Glycogen phosphorylase CPT1A (CPT-1)</p>	<p>Increase insulin sensitivity AMP kinase SIRT1 PTPN1 (PTP1B) FGF21</p>				<p>Decrease inflammation IL-1β receptor antagonists IL-1β antibodies</p>	<p>Decreases adrenal effect HSD11β1 (11β-HSD1)</p>