

## PROTOCOLE MÉDICAL

### Objet du protocole médical :

Ajustement des antihyperglycémiantes ou de l'insuline et analyses de laboratoire pour le suivi du diabète de type 2.

### Validé par :

Version originale (octobre 2013) : comité d'experts ministériel sur les ordonnances collectives.

Version révisée (octobre 2016) : comité d'experts de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

### Date d'entrée en vigueur :

Octobre 2016

### Référence :

Oui  Non

Ajustement des antihyperglycémiantes ou de l'insuline et analyses de laboratoire pour le suivi du diabète de type 2  
(No OC-08)

### Approuvé par : INESSS

Président du CMDP CIUSSS Capitale-Nationale  
Le 11 janvier 2017

### Date de révision :

Avril 2019

### Date de péremption :

Octobre 2019

## PROFESSIONNELS HABILITÉS

Les infirmiers et les pharmaciens<sup>1</sup> exerçant leur profession sur le territoire du Québec.

## CONDITIONS CLINIQUES VISÉES

Personne ayant reçu un diagnostic de diabète de type 2 et référée par le médecin traitant pour suivi conjoint avec le professionnel habilité.

## OBJECTIFS GÉNÉRAUX

Atteindre la cible thérapeutique identifiée par le médecin traitant.

<sup>1</sup> Le masculin est utilisé sans préjudice et seulement pour faciliter la lecture.

## 1. CIBLES GLYCÉMIQUES VISÉES

CIBLES POUR UN CONTRÔLE GLYCÉMIQUE : HÉMOGLOBINE GLYQUÉE (HbA <sub>1c</sub> )	
HbA <sub>1c</sub> (%)	Particularités
≤ 7 %	Pour la plupart des personnes atteintes de diabète de type 2.
≤ 6,5 %	Pour certaines personnes, dans le but de réduire davantage leur risque de rétinopathie et de néphropathie. Le bénéfice doit être soupesé en fonction du risque hypoglycémique.
7,1 à 8,5 %	Pour certaines personnes pour lesquelles un traitement moins agressif est souhaité (espérance de vie limitée, niveau élevé de dépendance fonctionnelle, maladie coronarienne importante associée à un risque élevé d'événement ischémique, comorbidités multiples, hypoglycémies non ressenties, hypoglycémies graves à répétition, diabète de longue date et difficulté à atteindre un taux d'HbA <sub>1c</sub> ≤ 7 % malgré des doses efficaces de plusieurs antihyperglycémiants et l'utilisation d'une insuline basale, personnes âgées fragiles).

CIBLES POUR UN CONTRÔLE GLYCÉMIQUE : GLYCÉMIES CAPILLAIRES	
Glycémies capillaires	Particularités
4,0 à 7,0 mmol/L	Préprandiale (AC) *
5,0 à 10,0 mmol/L	2 heures postprandiale (PC)
5,0 à 8,0 mmol/L	2 heures postprandiale (PC) : si la cible de l'HbA <sub>1c</sub> n'est pas atteinte

\* Glycémies capillaires préprandiales (AC) pour les personnes âgées fragiles : 5,0 à 12,0 mmol/L.

## 2. ANTIHYPERGLYCÉMIANTS

### 2.1 PRINCIPES GÉNÉRAUX

---

#### Intention thérapeutique :

- $HbA_{1c} < 8,5 \%$  : si les cibles ne sont pas atteintes en 2 à 3 mois avec la gestion des habitudes de vie, la metformine doit être débutée.
- $HbA_{1c} \geq 8,5 \%$  (sans décompensation métabolique) : la metformine doit être initiée en même temps que la gestion des habitudes de vie. Une association d'antihyperglycémiant peut être envisagée.
- Hyperglycémie symptomatique (avec décompensation métabolique) : l'insuline doit être initiée avec ou sans metformine.

La combinaison d'antihyperglycémiant à doses sous-maximales permet d'atteindre plus rapidement les cibles glycémiques avec moins d'effets indésirables comparativement à une monothérapie à dose maximale.

Lorsque des antihyperglycémiant sont combinés avec ou sans insuline, des classes ayant des mécanismes d'action différents devraient être utilisés.

Tous les ajouts et ajustements de médicaments, combinés à la gestion des habitudes de vie, doivent permettre d'atteindre les cibles glycémiques dans un délai de 3 à 6 mois.

#### Principes d'ajustement :

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

Augmenter progressivement la médication jusqu'à :

- L'obtention de glycémies capillaires avant les repas  $< 7$  mmol/L ou  $<$  aux cibles prescrites par le médecin.
- L'apparition d'intolérance (p. ex. : troubles gastro-intestinaux).

Modifier la dose d'un seul antihyperglycémiant à la fois.

#### Hypoglycémies, hyperglycémies :

Corriger les hypoglycémies en priorité, en débutant par la première de la journée, avant de corriger les hyperglycémies.

Ne pas tenir compte d'un épisode d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie associé à une situation qui est à la fois ponctuelle, exceptionnelle ou explicable.

Lors de l'ajustement des antihyperglycémiant, revenir à la dose précédente si intolérance ou hypoglycémies.

## 2.2 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES ET MODALITÉS DE TITRATION

### 2.2.1 BIGUANIDES

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES ET MODALITÉS DE TITRATION POUR LA CLASSE DES BIGUANIDES			
Médicaments	Doses de départ * et moment d'administration	Modalités de titration	Particularités
<b>METFORMINE</b>  Teneurs disponibles : 500 et 850 mg  Comprimés sécables  <a href="#">RAMQ : couvert</a>	250 à 500 mg PO BID aux repas	<b>Titration si administration BID :</b> ↑ chaque dose de 250 mg aux 1 à 2 semaines  La dose journalière peut être fractionnée en 2 ou 3 prises (BID ou TID) selon la tolérance et l'adhésion.  <b>Titration si administration TID :</b> ↑ la dose de 250 mg (maximum 2 doses/jour) aux 1 à 2 semaines  <b>Dose maximale :</b> 2550 mg/jour  <b>Si intolérance digestive :</b> ↓ la dose au palier d'ajustement inférieur durant 1 semaine ou jusqu'à résolution des symptômes. Reprendre une titration posologique plus lente : ↑ la dose de 250 mg (maximum 1 dose/jour) ou ↑ l'intervalle d'ajustement.	Hypoglycémies négligeables Aucun gain de poids  <b>Effets indésirables :</b> Troubles gastro-intestinaux (p. ex. : nausées, diarrhées, crampes abdominales) Déficit en vitamine B <sub>12</sub> Acidose lactique : risque accru en présence de conditions associées à l'hypoxémie et au collapsus cardiovasculaire  <b>Contre-indications :</b> Allergie médicamenteuse connue aux biguanides Antécédent d'acidose lactique Insuffisance rénale grave DFG <sub>e</sub> : < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Insuffisance hépatique grave  <b>Précautions :</b> Examen radiologique, intervention chirurgicale, déshydratation grave : peuvent aggraver l'insuffisance rénale Grossesse ou allaitement
<b>METFORMINE libération prolongée</b>  Teneurs disponibles : 500 et 1000 mg  Comprimés non sécables  Aucune couverture RAMQ	500 à 1000 mg PO DIE au souper	<b>Titration :</b> ↑ la dose de 500 mg aux 1 à 2 semaines  <b>Dose maximale :</b> 2000 mg/jour  <b>Si intolérance digestive :</b> ↓ la dose au palier d'ajustement inférieur durant 1 semaine ou jusqu'à résolution des symptômes avant de reprendre la même titration posologique.	<b>Interactions médicamenteuses :</b> Médicaments pouvant détériorer la fonction rénale (p. ex. : anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), antihypertenseur, diurétique, agent de contraste iodé)  <b>Référence au médecin :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit en vitamine B<sub>12</sub></li> <li>• DFG<sub>e</sub> &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>

\* Exemples de doses de départ habituellement prescrites.

ANALYSES DE LABORATOIRE				
Analyses	Avant le début du traitement *	Aux 3 mois	Aux 6 mois	Une fois par année
HbA <sub>1c</sub>	√	√†	√‡	
FSC				√
Vitamine B <sub>12</sub>				√
Créatinine (DFGe)	√		√	

\* Les prélèvements sont acceptés si effectués dans les 3 derniers mois.

† Lorsque les cibles des glycémies capillaires ne sont pas encore atteintes.

‡ Lorsque les cibles des glycémies capillaires sont atteintes.

## 2.2.2 SÉCRÉTAGOGUES-SULFONYLURÉES

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES ET MODALITÉS DE TITRATION POUR LA CLASSE DES SÉCRÉTAGOGUES-SULFONYLURÉES			
Médicaments	Doses de départ * et moment d'administration	Modalités de titration	Particularités
<b>GLICLAZIDE libération prolongée</b>  Teneurs disponibles : 30 et 60 mg Comprimé de 60 mg sécable Comprimé de 30 mg non sécable  <a href="#">Codes RAMQ</a>	30 à 60 mg PO DIE au déjeuner ou au premier repas important de la journée	<b>Titration :</b> ↑ la dose de 30 mg aux 2 semaines  <b>Dose maximale :</b> 120 mg/jour	<b>Effets indésirables :</b> Gain de poids Hypoglycémies fréquentes (particulièrement avec le glyburide). Le risque est plus élevé chez les personnes âgées et les personnes atteintes d'insuffisance rénale.  <b>Contre-indications :</b> Allergie médicamenteuse connue aux sulfonylurées Insuffisance hépatique grave Insuffisance rénale : Gliclazide, glimépiride : DFGe < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Glyburide : DFGe < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>  <b>Précautions :</b> Allergie médicamenteuse connue aux sulfamides Grossesse ou allaitement  <b>Interactions médicamenteuses :</b> Sous l'influence de médicaments sympatholytiques (p. ex. : β-bloquants, clonidine), les signes de contre-régulation adrénérique secondaires à l'hypoglycémie peuvent être ↓ ou absents.  GLP-1 ou SGLT2 : risque d'hypoglycémies (une ↓ de la dose du sécrétagogue est généralement requise sauf si HbA <sub>1c</sub> > 8 %)
	<b>GLIMÉPIRIDE</b>  Teneurs disponibles : 1, 2 et 4 mg  <a href="#">Codes RAMQ</a>	1 mg PO DIE au déjeuner ou au premier repas important de la journée  2 mg PO DIE au déjeuner ou au premier repas important de la journée	
<b>GLYBURIDE</b>  Teneurs disponibles : 2,5 et 5 mg  Comprimés sécables  <a href="#">RAMQ : couvert</a>	1,25 mg PO DIE ou BID aux repas  Si administration DIE, donner au premier repas important de la journée	<b>Titration :</b> ↑ chaque dose de 1,25 mg aux 2 semaines OU aux 3 semaines chez la personne âgée ≥ 60 ans  La dose journalière peut être fractionnée en 2 prises (BID) si les glycémies capillaires AC au déjeuner demeurent > 7 mmol/L.  <b>Dose maximale :</b> 20 mg/jour (maximum 10 mg/dose)	<b>Référence au médecin :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypoglycémies non explicables :                ↓ la dose au palier d'ajustement inférieur et aviser le médecin.</li> <li>Insuffisance rénale :                Gliclazide et glimépiride : si DFGe &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>                Glyburide : si DFGe &lt; 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>
	2,5 à 5 mg PO DIE ou BID aux repas  Si administration DIE, donner au premier repas important de la journée	<b>Titration :</b> ↑ chaque dose de 2,5 mg aux 2 semaines OU aux 3 semaines chez la personne âgée ≥ 60 ans  La dose journalière peut être fractionnée en 2 prises (BID) si les glycémies capillaires AC au déjeuner demeurent > 7 mmol/L.  <b>Dose maximale :</b> 20 mg/jour (maximum 10 mg/dose)	

\* Exemples de doses de départ habituellement prescrites.

ANALYSES DE LABORATOIRE				
Analyses	Avant le début du traitement *	Aux 3 mois	Aux 6 mois	Une fois par année
HbA <sub>1c</sub>	√	√†	√‡	
Créatinine (DFGe)	√		√	

\* Les prélèvements sont acceptés si effectués dans les 3 derniers mois.

† Lorsque les cibles des glycémies capillaires ne sont pas encore atteintes.

‡ Lorsque les cibles des glycémies capillaires sont atteintes.

## 2.2.3 SÉCRÉTAGOGUES-MÉGLITINIDES

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES ET MODALITÉS DE TITRATION POUR LA CLASSE DES SÉCRÉTAGOGUES-MÉGLITINIDES			
Médicaments	Doses de départ * et moment d'administration	Modalités de titration	Particularités
<b>RÉPAGLINIDE</b>  Teneurs disponibles : 0,5, 1 et 2 mg  <a href="#">Codes RAMQ</a>	0,5 à 2 mg PO DIE, BID ou TID  Administrer avant le repas (0 à 15 min avant)	<b>Titration :</b> Si la moyenne des glycémies capillaires/repas est élevée (> 7 mmol/L ou > cible visée par le médecin), doubler la dose du repas précédent (maximum 3 doses/jour). Intervalle d'ajustement : chaque semaine.  La dose journalière peut être fractionnée en 3 prises (TID)  <b>Dose maximale : 12 mg/jour</b>	Effet plus marqué sur la glycémie postprandiale Sécuritaire en présence d'insuffisance rénale  <b>Effets indésirables :</b> Hypoglycémies Gain de poids Céphalées Constipation  <b>Contre-indications :</b> Allergie médicamenteuse connue aux méglitinides Grossesse ou allaitement Insuffisance hépatique  <b>Précautions :</b> Ne pas prendre le répaglinide si le repas est omis  <b>Interactions médicamenteuses :</b> Clopidogrel : ↑ de la concentration plasmatique du répaglinide (↑ le risque d'hypoglycémies)  GLP-1 ou SGLT2 : risque d'hypoglycémies (une ↓ de la dose du sécrétagogue est généralement requise sauf si HbA <sub>1c</sub> > 8 %)
<b>Référence au médecin :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hypoglycémies non explicables :                ↓ la dose au palier d'ajustement inférieur et aviser le médecin.</li> </ul>			

\* Exemples de doses de départ habituellement prescrites.

ANALYSES DE LABORATOIRE				
Analyses	Avant le début du traitement *	Aux 3 mois	Aux 6 mois	Une fois par année
HbA <sub>1c</sub>	√	√ †	√ ‡	

\* Les prélèvements sont acceptés si effectués dans les 3 derniers mois.

† Lorsque les cibles des glycémies capillaires ne sont pas encore atteintes.

‡ Lorsque les cibles des glycémies capillaires sont atteintes.

## 2.2.4 INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES ET MODALITÉS DE TITRATION POUR LA CLASSE DES INHIBITEURS DE L'ALPHA-GLUCOSIDASE			
Médicaments	Doses de départ * et moment d'administration	Modalités de titration	Particularités
<b>ACARBOSE</b>  Teneurs disponibles : 50 et 100 mg  Comprimés sécables  <a href="#">RAMQ : couvert</a>	25 mg PO DIE, BID ou TID au début du repas	<b>Titration :</b> ↑ la dose de 25 mg/jour (↑ la dose d'un repas à la fois, maximum 3 doses/jour) aux 2 semaines  La dose journalière peut être fractionnée en 3 prises (TID).  <b>Dose maximale :</b> 300 mg/jour  <b>Si intolérance digestive :</b> ↓ la dose au palier d'ajustement inférieur durant 1 semaine ou jusqu'à résolution des symptômes. Reprendre la titration en ↑ l'intervalle d'ajustement.	Hypoglycémies négligeables : en cas d'hypoglycémie, ne pas donner de sucre (p. ex. : jus, sucre blanc), mais plutôt du miel ou du lait Aucun gain de poids  <b>Effets indésirables :</b> Troubles gastro-intestinaux (p. ex. : diarrhées, flatulences, ballonnements)  <b>Contre-indications :</b> Allergie médicamenteuse connue aux inhibiteurs de l'alpha-glucosidase Grossesse ou allaitement Maladie intestinale inflammatoire Obstruction intestinale Ulcère colique Cirrhose Insuffisance rénale : DFGe < 25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>  <b>Référence au médecin :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DFGe &lt; 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• ↑ de l'ALT (&gt; 3 fois la limite supérieure normale [LSN])</li> </ul>

\* Exemples de doses de départ habituellement prescrites.

ANALYSES DE LABORATOIRE				
Analyses	Avant le début du traitement *	Aux 3 mois	Aux 6 mois	Une fois par année
HbA <sub>1c</sub>	√	√ †	√ ‡	
Créatinine (DFGe)	√		√	
ALT	√		√	

\* Les prélèvements sont acceptés si effectués dans les 3 derniers mois.

† Lorsque les cibles des glycémies capillaires ne sont pas encore atteintes.

‡ Lorsque les cibles des glycémies capillaires sont atteintes.

## 2.2.5 THIAZOLIDINEDIONES

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES ET MODALITÉS DE TITRATION POUR LA CLASSE DES THIAZOLIDINEDIONES			
Médicaments	Doses de départ * et moment d'administration	Modalités de titration	Particularités
<b>PIOGLITAZONE</b>  Teneurs disponibles : 15, 30 et 45 mg  <a href="#">Codes RAMQ</a>	15 mg PO DIE le matin	<b>Titration :</b> ↑ la dose de 15 mg aux 8 semaines  <b>Dose maximale :</b> 30 mg/jour	Hypoglycémies négligeables  <b>Effets indésirables :</b> Gain de poids Œdème Fractures osseuses (chevilles, poignets) : particulièrement chez la femme lors d'une utilisation à long terme  <b>Contre-indications :</b> Allergie médicamenteuse connue aux thiazolidinediones Grossesse ou allaitement Cancer de la vessie (actif ou ancien) Hématurie macroscopique non investiguée Insuffisance cardiaque (classes 1 à 4 selon la classification de la <i>New York Heart Association</i> ) ou dysfonction ventriculaire gauche Insuffisance hépatique grave Cirrhose Œdème périphérique  <b>Précautions :</b> Maladie coronarienne athérosclérotique (MCAS) Ostéoporose Rétinopathie diabétique Œdème maculaire Pérимénopause (peut rétablir l'ovulation : ↑ le risque de grossesse)  <b>Interactions médicamenteuses :</b> Insuline : risque d'insuffisance cardiaque Prégabaline : rétention liquidienne additive  <b>Référence au médecin :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si gain de poids &gt; 3 kg en 2 semaines et présence des symptômes suivants : œdème des membres inférieurs, dyspnée, fatigue inhabituelle, suspendre le médicament et aviser le médecin.</li> <li>• DFG<sub>e</sub> &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• ↑ de l'ALT (&gt; 3 fois la limite supérieure normale [LSN])</li> </ul>

\* Exemples de doses de départ habituellement prescrites.

ANALYSES DE LABORATOIRE				
Analyses	Avant le début du traitement *	Aux 3 mois	Aux 6 mois	Une fois par année
HbA <sub>1c</sub>	√	√ †	√ ‡	
Créatinine (DFG <sub>e</sub> )	√		√	
ALT	√		√	

\* Les prélèvements sont acceptés si effectués dans les 3 derniers mois.

† Lorsque les cibles des glycémies capillaires ne sont pas encore atteintes.

‡ Lorsque les cibles des glycémies capillaires sont atteintes.

## 2.2.6 AGONISTES DES RÉCEPTEURS DU PEPTIDE-1 APPARENTÉ AU GLUCAGON (GLP-1)

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES ET MODALITÉS DE TITRATION POUR LA CLASSE DES GLP-1			
Médicaments	Doses de départ * et moment d'administration	Modalités de titration	Particularités
<b>ALBIGLUTIDE</b>  Formats disponibles : solutions injectables de 30 mg/0,5 ml et 50 mg/0,5 ml  Aucune couverture RAMQ	30 mg SC chaque semaine  Le moment d'administration peut être modifié : respecter un minimum de 72 h entre 2 doses.	<b>Titration :</b> ↑ la dose à 50 mg après 4 semaines  <b>Dose maximale :</b> 50 mg/semaine  <b>Si intolérance digestive :</b> ↓ la dose au palier d'ajustement inférieur durant 1 semaine ou jusqu'à résolution des symptômes. Reprendre la titration en ↑ l'intervalle d'ajustement.	Hypoglycémies négligeables Perte de poids significative  <b>Effets indésirables :</b> Troubles gastro-intestinaux (p. ex. : nausées, vomissements) : ↓ des effets après quelques semaines ↑ de la fréquence cardiaque Réaction au site d'injection  <b>Contre-indications :</b> Allergie médicamenteuse connue aux GLP-1 Grossesse ou allaitement Antécédent personnel ou familial de carcinome médullaire de la thyroïde Syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 Insuffisance rénale : Liraglutide : si DFGe < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
<b>DULAGLUTIDE</b>  Formats disponibles : solutions injectables de 0,75 mg/0,5 ml et 1,5 mg/0,5 ml  <a href="#">Médicament d'exception</a>	0,75 mg SC chaque semaine  Le moment d'administration peut être modifié : respecter un minimum de 72 h entre 2 doses.	<b>Titration :</b> ↑ la dose de 0,75 mg après 4 semaines  <b>Dose maximale :</b> 1,5 mg/semaine  <b>Si intolérance digestive :</b> ↓ la dose au palier d'ajustement inférieur durant 1 semaine ou jusqu'à résolution des symptômes. Reprendre la titration en ↑ l'intervalle d'ajustement.	<b>Précautions :</b> Antécédent de pancréatite Insuffisance hépatique Maladies cardiaques susceptibles d'être aggravées par une ↑ de la fréquence cardiaque (p. ex. : insuffisance cardiaque congestive, fibrillation auriculaire, cardiopathie ischémique) Maladie intestinale inflammatoire
<b>LIRAGLUTIDE</b>  Format disponible : solution injectable de 6 mg/ml  <a href="#">Médicament d'exception</a>	0,6 mg SC DIE  Si nausées importantes, la dose peut être administrée au coucher (HS).	<b>Titration :</b> ↑ la dose de 0,6 mg aux 2 semaines  <b>Dose maximale :</b> 1,8 mg/jour  <b>Si intolérance digestive :</b> ↓ la dose au palier d'ajustement inférieur durant 1 semaine ou jusqu'à résolution des symptômes. Reprendre la titration en ↑ l'intervalle d'ajustement.	<b>Interactions médicamenteuses :</b> Insulines ou sécrétagogues : risque d'hypoglycémies (une ↓ de la dose de l'insuline ou du sécrétagogue est généralement requise sauf si HbA <sub>1c</sub> > 8 %)

\* Exemples de doses de départ habituellement prescrites.

ANALYSES DE LABORATOIRE				
Analyses	Avant le début du traitement *	Aux 3 mois	Aux 6 mois	Une fois par année
HbA <sub>1c</sub>	√	√ †	√ ‡	
Créatinine (DFGe)	√		√	

\* Les prélèvements sont acceptés si effectués dans les 3 derniers mois.

† Lorsque les cibles des glycémies capillaires ne sont pas encore atteintes.

‡ Lorsque les cibles des glycémies capillaires sont atteintes.

## 2.2.7 INHIBITEURS DU COTRANSPORTEUR SODIUM-GLUCOSE DE TYPE 2 (SGLT2)

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES ET MODALITÉS DE TITRATION POUR LA CLASSE DES SGLT2			
Médicaments	Doses de départ * et moment d'administration	Modalités de titration	Particularités
<p><b>CANAGLIFLOZINE</b></p> <p>Teneurs disponibles : 100 et 300 mg</p> <p>Comprimés non sécables</p> <p><a href="#">Médicament d'exception</a></p>	100 mg PO DIE le matin	<p><b>Titration :</b> ↑ la dose à 300 mg après 4 semaines</p> <p><b>Dose maximale :</b> 300 mg/jour</p>	<p>Hypoglycémies négligeables Perte de poids significative</p> <p><b>Effets indésirables :</b> Constipation Hypotension Infection urinaire Mycose génitale Pollakiurie Polyurie</p>
<p><b>DAPAGLIFLOZINE</b></p> <p>Teneurs disponibles : 5 et 10 mg</p> <p>Comprimé de 5 mg sécable</p> <p><a href="#">Médicament d'exception</a></p>	5 mg PO DIE	<p><b>Titration :</b> ↑ la dose à 10 mg après 4 semaines</p> <p><b>Dose maximale :</b> 10 mg/jour</p>	<p><b>Contre-indications :</b> Allergie médicamenteuse connue aux SGLT2 Grossesse ou allaitement Cancer de la vessie actif ou ancien (dapagliflozine) Insuffisance rénale : Empagliflozine, canagliflozine : si DFG<sub>e</sub> &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Dapagliflozine : si DFG<sub>e</sub> &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></p>
<p><b>EMPAGLIFLOZINE</b></p> <p>Teneurs disponibles : 10 et 25 mg</p> <p><a href="#">Médicament d'exception</a></p>	10 mg PO DIE	<p><b>Titration :</b> ↑ la dose à 25 mg après 4 semaines</p> <p><b>Dose maximale :</b> 25 mg/jour</p>	<p><b>Précautions :</b> Déshydratation : peut altérer la fonction rénale</p> <p><b>Interactions médicamenteuses :</b> Digoxine (canagliflozine) : ↑ de la concentration plasmatique de la digoxine</p> <p>Diurétiques de l'anse (furosémide en particulier) : risque de déplétion volémique (une ↓ de la dose du diurétique de l'anse doit être envisagée, surveillance étroite de la pression artérielle)</p> <p>Antihypertenseurs : risque d'hypotension (une ↓ de la dose de l'antihypertenseur doit être envisagé, surveillance étroite de la pression artérielle)</p> <p>Insulines ou sécrétagogues : risque d'hypoglycémies (une ↓ de la dose de l'insuline ou du sécrétagogue est généralement requise sauf si HbA<sub>1c</sub> &gt; 8 %)</p> <p><b>Référence au médecin :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DFG<sub>e</sub> &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> </ul>

\* Exemples de doses de départ habituellement prescrites.

ANALYSES DE LABORATOIRE				
Analyses	Avant le début du traitement *	Aux 3 mois	Aux 6 mois	Une fois par année
HbA <sub>1c</sub>	√	√ †	√ ‡	
Créatinine (DFGe)	√	√		

\* Les prélèvements sont acceptés si effectués dans les 3 derniers mois.

† Lorsque les cibles des glycémies capillaires ne sont pas encore atteintes.

‡ Lorsque les cibles des glycémies capillaires sont atteintes.

### 3. INSULINES

#### 3.1 PRINCIPES GÉNÉRAUX

##### Principes d'ajustement :

L'ajustement doit tenir compte du type d'insuline, des moments d'administration et des causes d'hypoglycémies ou d'hyperglycémies.

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

Il est préférable d'ajuster un type d'insuline et de corriger une glycémie capillaire à la fois.

Lorsque l'insuline est utilisée en association, procéder, dans un premier temps, à l'ajustement de l'antihyperglycémiant.

Privilégier le maximum d'unités d'insuline à augmenter, sauf si risque d'hypoglycémies.

Ajuster les doses d'insuline avec beaucoup de prudence chez les personnes âgées compte tenu du risque accru d'hypoglycémies.

##### Hypoglycémies, hyperglycémies :

Corriger les hypoglycémies en priorité, en débutant par la première de la journée, avant de corriger les hyperglycémies.

Ne pas tenir compte d'un épisode d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie associé à une situation qui est à la fois ponctuelle, exceptionnelle ou explicable. Ajuster la dose de l'insuline responsable en présence d'hypoglycémies (2 jours consécutifs au même moment de la journée).

#### 3.2 CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES POUR LES INSULINES	
Médicaments	Particularités
INSULINES	<p><b>Effets indésirables :</b> Hypoglycémies fréquentes Gain de poids significatif Réaction au site d'injection</p> <p><b>Contre-indications :</b> Allergie médicamenteuse connue à l'insuline</p> <p><b>Précautions :</b> Grossesse ou allaitement : ajustements de doses fréquemment requis</p> <p><b>Interactions médicamenteuses :</b> Thiazolidinediones : risque d'insuffisance cardiaque</p> <p>Sous l'influence de médicaments sympatholytiques (p. ex. : <math>\beta</math>-bloquants, clonidine), les signes de contre-régulation adrénergique secondaires à l'hypoglycémie peuvent être ↓ ou absents.</p> <p>GLP-1 ou SGLT2 : risque d'hypoglycémies (une ↓ de la dose de l'insuline est généralement requise sauf si HbA<sub>1c</sub> &gt; 8 %)</p>

ANALYSES DE LABORATOIRE				
Analyses	Avant le début du traitement *	Aux 3 mois	Aux 6 mois	Une fois par année
HbA <sub>1c</sub>	√	√ †	√ ‡	

\* Les prélèvements sont acceptés si effectués dans les 3 derniers mois.

† Lorsque les cibles des glycémies capillaires ne sont pas encore atteintes.

‡ Lorsque les cibles des glycémies capillaires sont atteintes.

### 3.3 TYPES D'INSULINE

INSULINES							
Insulines	Action	Types d'insuline	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action	Moment d'administration	Responsable de la glycémie
BASALE	Intermédiaire ( <a href="#">RAMQ</a> ; <a href="#">couvert</a> )	Isophane (NPH)	1 à 3 h	5 à 8 h	Jusqu'à 18 h	30 min avant le déjeuner	Glycémie AC du souper
						30 min avant le souper	Glycémie AC du déjeuner du lendemain
						Au coucher	Glycémie AC du déjeuner du lendemain
	Analogues à action prolongée ( <a href="#">médicament d'exception</a> )	Détémir	90 min	Non applicable	16 à 24 h	Au coucher	Glycémie AC du déjeuner du lendemain
		Glargine	90 min	Non applicable	Jusqu'à 24 h	Au coucher	Glycémie AC du déjeuner du lendemain
Glargine 300U		Jusqu'à 6 h	Non applicable	Jusqu'à 30 h	À la même heure chaque jour	Glycémie AC du déjeuner du lendemain	
PRANDIALE	Courte action ( <a href="#">RAMQ</a> ; <a href="#">couvert</a> )	Zinc cristalline (régulière)	30 min	2 à 3 h	6,5 h	15 à 30 min avant le repas	Glycémie AC du repas suivant
	Analogues à action rapide ( <a href="#">RAMQ</a> ; <a href="#">couvert</a> )	Aspart	10 à 15 min	1 à 1,5 h	3 à 5 h	0 à 15 min avant le déjeuner	Dose avant le <b>déjeuner</b> : glycémie 2 h PC du déjeuner ou glycémie AC du dîner *
		Glulisine	10 à 15 min	1 à 1,5 h	3 à 5 h	0 à 15 min avant le dîner	Dose avant le <b>dîner</b> : glycémie 2 h PC du dîner ou glycémie AC du souper *
		Lispro	10 à 15 min	1 à 2 h	3,5 à 4,75 h	0 à 15 min avant le souper	Dose avant le <b>souper</b> : glycémie 2 h PC souper ou glycémie HS *
PRÉMÉLANGÉE (prandiale-basale)	Courte action-intermédiaire ( <a href="#">RAMQ</a> ; <a href="#">couvert</a> )	Régulière/NPH	Selon ratio prandial-basal			15 à 30 min avant le déjeuner	Dose avant le <b>déjeuner</b> : glycémie AC du dîner et glycémie AC du souper
						15 à 30 min avant le souper	Dose avant le <b>souper</b> : glycémie HS et glycémie AC du déjeuner du lendemain
	Analogue à action rapide-intermédiaire ( <a href="#">Codes RAMQ</a> )	Aspart biphasique	Selon ratio prandial-basal			0 à 15 min avant le déjeuner	Dose avant le <b>déjeuner</b> : glycémie 2 h PC du déjeuner ou glycémie AC du dîner * et AC du souper
Lispro/lispro protamine		Selon ratio prandial-basal				0 à 15 min avant le souper	Dose avant le <b>souper</b> : glycémie 2 h PC du souper ou glycémie HS* et AC du déjeuner du lendemain

\* Si glycémie non prise 2 heures postprandial (PC).

### 3.4 MODALITÉS DE TITRATION

MODALITÉS DE TITRATION DE L'INSULINE			
INTERVALLE D'AJUSTEMENT : AUX 3 À 7 JOURS			
Moment de la journée	Glycémies capillaires	Ajustement * †	Insulines responsables
<b>NUIT, DÉJEUNER</b>	Glycémie < 4 mmol/L ou < aux cibles glycémiques	↓ la dose de 10 % OU ↓ la dose de 2 à 4 unités	Ajuster l'insuline basale administrée au souper ou au coucher ou l'insuline prémélangée administrée au souper
	Glycémie > 7 mmol/L ou > aux cibles glycémiques et en l'absence d'hypoglycémies nocturnes	↑ la dose de 10 % OU ↑ la dose de 1 à 2 unités (↑ la dose de 2 à 4 unités si glycémie ≥ 10 mmol/L)	
<b>DÎNER</b>	Glycémie < 4 mmol/L ou < aux cibles glycémiques	↓ la dose de 10 % OU ↓ la dose de 2 à 4 unités	Ajuster l'insuline prandiale ou prémélangée, administrée au déjeuner
	Glycémie > 7 mmol/L ou > aux cibles glycémiques	↑ la dose de 10 % OU ↑ la dose de 1 à 2 unités (↑ la dose de 2 à 4 unités si glycémie ≥ 10 mmol/L)	
<b>APRÈS-MIDI</b> (moins de 3 h après le dîner)	Glycémie < 4 mmol/L ou < aux cibles glycémiques	↓ la dose de 10 % OU ↓ la dose de 2 à 4 unités	Ajuster l'insuline prandiale, administrée au dîner
	Glycémie > 7 mmol/L ou > aux cibles glycémiques	↑ la dose de 10 % OU ↑ la dose de 1 à 2 unités (↑ la dose de 2 à 4 unités si glycémie ≥ 10 mmol/L)	
<b>SOUPER</b> (plus de 3 h après le dîner)	Glycémie < 4 mmol/L ou < aux cibles glycémiques	↓ la dose de 10 % OU ↓ la dose de 2 à 4 unités	Ajuster l'insuline basale ou prémélangée, administrée au déjeuner ou l'insuline prandiale administrée au dîner
	Glycémie > 7 mmol/L ou > aux cibles glycémiques	↑ la dose de 10 % OU ↑ la dose de 1 à 2 unités (↑ la dose de 2 à 4 unités si glycémie ≥ 10 mmol/L)	
<b>COUCHER</b>	Glycémie < 4 mmol/L ou < aux cibles glycémiques	↓ la dose de 10 % OU ↓ la dose de 2 à 4 unités	Ajuster l'insuline prandiale ou prémélangée, administrée au souper
	Glycémie > 7 mmol/L ou > aux cibles glycémiques	↑ la dose de 10 % OU ↑ la dose de 1 à 2 unités (↑ la dose de 2 à 4 unités si glycémie ≥ 10 mmol/L)	

\* Deux modalités de titration de l'insuline : a) % de la dose d'insuline OU b) nombre d'unités d'insuline.

† Arrondir la dose (minimum 1 unité).

## PROCESSUS D'ÉLABORATION

---

Le processus d'élaboration s'appuie sur la triangulation de plusieurs sources de données incluant des recommandations de bonne pratique clinique, des données contextuelles et expérientielles.

Une revue systématique de la littérature des guides de pratique clinique, des rapports de consensus et d'évaluation des technologies en santé, publiés entre 2012 et 2016, a d'abord été menée afin d'identifier les recommandations portant sur les modalités du traitement pharmacologique du diabète de type 2. Les monographies des médicaments et les avis de Santé Canada ont également été consultés. La méthodologie utilisée pour mener cette revue systématique de la littérature respecte les normes de production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

L'analyse des données provenant de la revue systématique de la littérature a été effectuée dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant sur des données expérientielles obtenues par les professionnels de la santé du comité et les membres de l'équipe de projet de l'INESSS.

## ANNEXE A : ANTIHYPERGLYCÉMIANTS

ANTIHYPERGLYCÉMIANTS DISPONIBLES AU CANADA	
<b>Biguanides</b>	
Metformine Metformine à libération prolongée	
<b>Sécrétagogues-sulfonylurées</b>	
Chlorpropamide * Gliclazide * Gliclazide à libération prolongée Glimépiride Glyburide Tolbutamide *	
<b>Sécrétagogues-méglitinides</b>	
Répaglinide	
<b>Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase</b>	
Acarbose	
<b>Thiazolidinediones</b>	
Pioglitazone Rosiglitazone *	
<b>Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)</b>	
Alogliptine † Linagliptine † Saxagliptine † Sitagliptine †	
<b>Agonistes des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1)</b>	
Albiglutide Dulaglutide Exénatide * Exénatide à libération prolongée † Liraglutide	
<b>Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2)</b>	
Canagliflozine Dapagliflozine Empagliflozine	
<b>Formulations combinées ‡</b>	
Alogliptine/metformine	Linagliptine/metformine
Alogliptine/pioglitazone	Rosiglitazone/glimépiride
Canagliflozine/metformine	Rosiglitazone/metformine
Dapagliflozine/metformine	Saxagliptine/metformine
Empagliflozine/metformine	Sitagliptine/metformine

\* Utilisation peu fréquente.

† Dose fixe (aucun ajustement requis) ou ajustement effectué par le médecin (selon le DFGe).

‡ Le protocole médical cible les formulations individuelles.

## ANNEXE B : SIGLES ET ABRÉVIATIONS

---

AC	préprandial
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien
ALT	alanine aminotransférase
BID	deux fois par jour
DFGe	débit de filtration glomérulaire estimé
DIE	une fois par jour
DPP-4	inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4
FSC	formule sanguine complète
GLP-1	agonistes des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon
HbA <sub>1c</sub>	hémoglobine glyquée ou glycosylée
HS	au coucher
LSN	limite supérieure normale
MCAS	maladie coronarienne athérosclérotique
p. ex.	par exemple
PC	postprandial
PO	<i>per os</i>
QID	quatre fois par jour
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
SC	sous-cutanée
SGLT2	inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2
TID	trois fois par jour

- American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes—2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S1-S112.
- Association canadienne du diabète (ACD). Traitement pharmacologique du diabète de type 2 : mise à jour intérimaire 2016. Toronto, ON : ACD; 2016. Disponible à : [http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg\\_resources/Ch13\\_Traitement-pharmacologique-du-diabete-de-type-2-2016.pdf](http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg_resources/Ch13_Traitement-pharmacologique-du-diabete-de-type-2-2016.pdf).
- Association canadienne du diabète (ACD). Chapitre 13. Figure 2. Antihyperglycémiant et fonction rénale. Mise à jour 2016. Toronto, ON : ACD; 2016. Disponible à : [http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg\\_resources/Ch13\\_Fig2\\_Antihyperglycemiant-et-fonction-renale-2016.pdf](http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg_resources/Ch13_Fig2_Antihyperglycemiant-et-fonction-renale-2016.pdf).
- Association canadienne du diabète (ACD). Annexe 6. Considérations thérapeutiques en matière de traitements couramment utilisés chez les patients diabétiques présentant une atteinte rénale à divers stades. Mise à jour 2015. Toronto, ON : ACD; 2015. Disponible à : [http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg\\_resources/appendices/Appendix\\_6\\_FR\\_2015.pdf](http://guidelines.diabetes.ca/cdacpg_resources/appendices/Appendix_6_FR_2015.pdf).
- Association des pharmaciens du Canada (APhC). Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS). Ottawa, ON : APhC. Disponible à : <https://www.e-therapeutics.ca/search?lang=fr>.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. CADTH Optimal Use Report; vol. 3, no. 1d. Ottawa, ON : CADTH; 2013. Disponible à : [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/OP0512\\_Diabetes\\_RecsReport\\_2nd\\_3rd-line\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/OP0512_Diabetes_RecsReport_2nd_3rd-line_e.pdf).
- Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète (ACD). Lignes directrices de pratique clinique 2013 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 5):S361-S598.
- Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocr Pract* 2015;21(Suppl 1):1-87.
- Haute Autorité de Santé (HAS). Guide parcours de soins. Diabète de type 2 de l'adulte. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2014. Disponible à : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide\\_pds\\_diabete\\_t\\_3\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf).
- Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandation de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine : HAS; 2013. Disponible à : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1358579/recommandations-diabete-de-type-2](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1358579/recommandations-diabete-de-type-2).
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: Management. NICE guideline NG28. Londres, Angleterre : 2015. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>.
- Redmon B, Caccamo D, Flavin P, Michels R, O'Connor P, Roberts J, et al. Diagnosis and management of type 2 diabetes mellitus in adults. Bloomington, MN : Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2014. Disponible à : [https://www.icsi.org/\\_asset/3rrm36/Diabetes.pdf](https://www.icsi.org/_asset/3rrm36/Diabetes.pdf).
- Santé Canada. Inhibiteurs du SGLT2 [INVOKANA (canagliflozine), FORXIGA (dapagliflozine), XIGDUO (dapagliflozine/metformine), JARDIANCE (empagliflozine)] - Risque d'acidocétose diabétique [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2016/58404a-fra.php>.
- Santé Canada. FORXIGA et INVOKANA : Santé Canada commence l'examen de l'innocuité de médicaments antidiabétiques appelés inhibiteurs du SGLT2 et du risque d'acidocétose [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2015. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2015/53892a-fra.php>.

- Santé Canada. ACTOS (chlorhydrate de pioglitazone) - Association potentielle avec le cancer de la vessie - Pour les professionnels de la santé [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2012. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/15854a-fra.php>.
- Santé Canada. Santé Canada examine le lien possible entre le médicament antidiabétique pioglitazone (ACTOS) et le risque de cancer de la vessie [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2011. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2011/13617a-fra.php>.
- Santé Canada. État des médicaments contenant de la rosiglitazone au Canada (AVANDIA, AVANDAMET et AVANDARYL) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2010. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2010/13407a-fra.php>.
- Santé Canada. AVANDIA, AVANDAMET et AVANDARYL - Nouvelles restrictions importantes à l'emploi de produits contenant de la rosiglitazone en raison de renseignements sur des problèmes cardiaques - Pour le public [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2010. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2010/16117a-fra.php>.
- Santé Canada. Archivé – Mise à jour de Santé Canada sur l'innocuité de l'antidiabétique « LANTUS » (insuline glargine) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2009. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2009/13315a-fra.php>.
- Santé Canada. Archivé – Mise à jour de l'étiquetage du médicament antidiabétique ACTOS et risque d'insuffisance cardiaque [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2008. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2008/13269a-fra.php>.
- Santé Canada. Pour les professionnels de la santé - Renseignements importants en matière d'innocuité concernant les produits contenant de la rosiglitazone : AVANDIA, AVANDAMET et AVANDARYL [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2007. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2007/14439a-fra.php>.
- Santé Canada. Pour les professionnels de la santé - Association entre le traitement à long terme du diabète de type 2 par les comprimés d'ACTOS (chlorhydrate de pioglitazone) et les fractures chez les femmes [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2007. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2007/14436a-fra.php>.
- Santé Canada. Archivé – Innocuité cardiaque concernant AVANDIA (maléate de rosiglitazone) - Pour les professionnels de la santé [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2007. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2007/14440a-fra.php>.
- Santé Canada. Archivé – Nouvelles restrictions concernant l'emploi des produits contenant de la rosiglitazone en raison de préoccupations en matière d'innocuité cardiaque (AVANDIA, AVANDAMET et AVANDARYL) - Pour le public [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2007. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2007/13996a-fra.php>.
- Santé Canada. Renseignements importants en matière d'innocuité approuvés par Santé Canada concernant AVANDAMET, AVANDIA, COREG, PAXIL, PAXIL CR et RELAFEN – GlaxoSmithKline Inc. - Pour les professionnels de la santé [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2005. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2005/14331a-fra.php>.
- Santé Canada. Association d'AVANDIA (rosiglitazone) et d'AVANDAMET (rosiglitazone/metformine) avec l'apparition ou l'exacerbation d'un oedème maculaire - Pour les professionnels de la santé [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2005. Disponible à : <http://www.canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2005/14308a-fra.php>.
- Santé Canada. Archivé – Renseignements importants concernant l'innocuité de repaglinide (GlucoNorm®) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2003. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2003/14231a-fra.php>.
- Santé Canada. Archivé – Renseignements importants concernant l'innocuité en case d'utilisation concomitante de matériels médicaux - Thrombose subaiguë sur endoprothèse coronaire (stent) CYPHERMC - Cordis Corporation [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2003. Disponible à : <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2003/14230a-fra.php>.

Santé Canada. Archivé – Mise en garde importante sur un médicament - ACTOS (pioglitazone hydrochloride) - Lilly [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2001. Disponible à : <http://canadienssante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2001/14376a-fra.php>.

Santé Canada. Archivé – Information importante sur l'innocuité d'AVANDIA® (maléate de rosiglitazone) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2001. Disponible à : <http://canadienssante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2001/14420a-fra.php>.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of diabetes. Édimbourg, Écosse : SIGN; 2013. Disponible à : <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>.