

# Canadian Diabetes & Endocrinology Today

ISSN 2817-4100 (imprimé)  
ISSN 2817-4119 (en ligne)

Endocrinopathies associées  
aux inhibiteurs de points de  
contrôle immunitaires

Irena Druce, MD, MSc, FRCPC

Rôle futur des agents  
antihyperglycémiques non-  
insuliniques dans la prise en  
charge du diabète de type 1

Peter A. Senior, BMedSci (Hons),  
MBBS(Hons), PhD, FRCP(E), FRCP

Prise en charge du diabète  
pédiatrique de type 2 :  
aperçu pratique des lignes  
directrices actuelles et des  
thérapies émergentes

Sanjukta Basak, MDCM,  
FRCPC, MScCH (HPTE)

Exercice de résistance dans le  
contexte du diabète de type 1

Jane E. Yardley, MSc, PhD

Amélioration de l'accès aux  
endocrinologues grâce aux  
consultations électroniques  
entre professionnels de la santé

Erin Keely, MD, FRCPC  
Clare Liddy, MD, MSc, CCFP

## Le comité de rédaction



### **Robyn Houlden MD, FRCPC**

Professeure et directrice, Division d'endocrinologie et métabolisme, Université Queen's  
Consultante, Endocrinologie adulte, Kingston Health Sciences Centre  
Médecin-conseil sur le diabète, Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service (COMPUS), Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)  
Groupe consultatif clinique, eConsult & eReferral, Ministère de la santé de l'Ontario  
Présidente, Lignes directrices de pratique clinique 2018, Diabète Canada



### **Jill Trinacty BSc (Hons), MD, FRCPC, ABOM**

Chargée de cours, Université d'Ottawa  
Endocrinologue, LMC Ottawa, Bariatric Medical Institute, et Bruyère Continuing Care  
Vice-présidente, Section d'endocrinologie, Association médicale de l'Ontario



### **Sara Stafford MDCM, FRCPC**

Endocrinologue, Fraser River Endocrinology & Surrey Memorial Hospital  
Responsable du site d'enseignement clinique, SMH Endocrinology, Division d'endocrinologie de Fraser Health  
Professeure adjointe de clinique, Université de la Colombie-Britannique  
Membre de la direction de la section professionnelle, Diabète Canada  
Directrice médicale, Carrier Sekani Family Services Mobile Diabetes Clinic

<b>Endocrinopathies associées aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires</b> .....	<b>5</b>
Irena Druce, MD, MSc, FRCPC	
<b>Rôle futur des agents antihyperglycémiques non-insuliniques dans la prise en charge du diabète de type 1</b> .....	<b>10</b>
Peter A. Senior, BMedSci (Hons), MBBS (Hons), PhD, FRCP(E), FRCP	
<b>Prise en charge du diabète pédiatrique de type 2 : aperçu pratique des lignes directrices actuelles et des thérapies émergentes</b> .....	<b>16</b>
Sanjukta Basak, MDCM, FRCPC, MScCH (HPTE)	
<b>Exercice de résistance dans le contexte du diabète de type 1</b> .....	<b>25</b>
Jane E. Yardley, MSc, PhD	
<b>Amélioration de l'accès aux endocrinologues grâce aux consultations électroniques entre professionnels de la santé</b> .....	<b>29</b>
Erin Keely, MD, FRCPC Clare Liddy, MD, MSc, CCFP	

Canadian Diabetes & Endocrinology Today est publiée 3 fois par année en français et en anglais.

Pour contribuer à un numéro prochain, contactez-nous à [info@catalytichealth.com](mailto:info@catalytichealth.com).

Nos lignes directrices de soumission et nos politiques de rédaction sont disponibles sur le site Web de la revue, [canadiandiabetesandendocrinologytoday.com](http://canadiandiabetesandendocrinologytoday.com).

Pour vous inscrire à Canadian Diabetes & Endocrinology Today et d'autres revues en libre accès publiées par Catalytic Health, veuillez visiter [catalytichealth.com/cdet](http://catalytichealth.com/cdet).

Les articles de cette revue donnent droit à des crédits de DPC de la section 2 (autoapprentissage) du programme de Maintien du certificat (MDC) du Collège royal. Ils donnent droit aussi à des crédits de DPC non certifiés (autoapprentissage) vers la complétion du programme Mainpro+ du CMFC.

Pour les médecins au Québec, la lecture de revues médicales est considérée comme activité d'autoapprentissage (sous la catégorie d'activités non reconnues mais admissibles) par le CMQ et est admissible pour le calcul des heures de formation continue obligatoires du CMQ.

Canadian Diabetes & Endocrinology Today est une revue en libre accès, qui signifie que le contenu de la revue est disponible gratuitement à tous. Ses articles peuvent être copiés, téléchargés, imprimés ou autrement distribués sans modifications, sauf pour usages commerciaux, tant que la source soit créditée.

© 2023 Canadian Diabetes & Endocrinology Today. Autorisé sous la licence CC BY-NC-ND 4.0.



# AMÉLIORATION DÉMONTRÉE DE LA MAÎTRISE GLYCÉMIQUE SOUS RYBELSUS®

## RYBELSUS® 14 mg a entraîné<sup>1</sup> :



### RÉDUCTION DU TAUX D'A1C P/R AU DÉPART

- 1,3 % p/r à 0,8 % avec Januvia® 100 mg ( $p < 0,0001$ )<sup>1</sup>
- Les deux + MET ± SU à 26 semaines; taux initial moyen d'A1C 8,3 % (RYBELSUS® 14 mg; n = 465) et 8,3 % (Januvia® 100 mg; n = 467)



### RÉDUCTION DU POIDS P/R AU DÉPART

- 3,1 kg p/r à 0,6 kg avec Januvia® 100 mg ( $p < 0,001$ ; 2<sup>e</sup> critère d'évaluation)<sup>1</sup>
- Les deux + MET ± SU à 26 semaines; poids corporel initial moyen 91,2 kg (RYBELSUS® 14 mg; n = 465) et 90,9 kg (Januvia® 100 mg; n = 467)

RYBELSUS® n'est pas indiqué pour la perte de poids.

RYBELSUS® (comprimés de sémaglutide) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à un programme d'exercice afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2, en monothérapie lorsque la metformine est jugée inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications, en association avec d'autres produits médicinaux pour le traitement du diabète (voir la section sur les essais cliniques dans la monographie de produit pour connaître les populations de patients et les associations médicamenteuses testées)<sup>1</sup>.

#### Usage clinique :

RYBELSUS® n'est pas indiqué pour le diabète de type 1 ni pour le traitement de l'acidocétose diabétique. L'utilisation de RYBELSUS® n'est pas indiquée chez les enfants. Une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées ne peut être écartée. L'expérience thérapeutique chez les patients âgés de  $\geq 75$  ans est limitée.

#### Contre-indications :

- Hypersensibilité à RYBELSUS® ou à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant
- Antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou adénomateuse pluriendocrinienne de type 2
- Grossesse ou allaitement

#### Mises en garde et précautions les plus importantes :

**Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde :** Le sémaglutide provoque des tumeurs des cellules C de la thyroïde de façon proportionnelle au traitement, à des expositions cliniquement pertinentes, chez des rats et des souris des deux sexes. On ignore si le sémaglutide peut causer des tumeurs des cellules C de la thyroïde chez l'humain. On doit informer les patients du risque de tumeurs de la thyroïde et les renseigner sur leurs symptômes.

#### Mises en garde et précautions pertinentes :

- Hypoglycémie lors de l'utilisation concomitante de sécrétagogues de l'insuline ou d'insuline
- Conduite de véhicules et utilisation de machines
- Effets CV : augmentation de la fréquence cardiaque, allongement de l'intervalle PR
- Pancréatite
- Hypersensibilité
- Rétinopathie diabétique : surveiller les patients ayant des antécédents de la maladie afin de détecter toute aggravation
- Insuffisance rénale : la présence d'effets indésirables GI graves justifie une surveillance de la fonction rénale; des cas d'insuffisance rénale aiguë et d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique ont été signalés
- Fertilité
- Insuffisance hépatique

#### Pour de plus amples renseignements :

Veillez consulter la monographie de produit au RYBELSUSPM-F.ca pour obtenir plus de renseignements sur les réactions indésirables, les interactions médicamenteuses et les renseignements posologiques, qui n'ont pas été mentionnés dans cette publicité.

Vous pouvez aussi obtenir la monographie de produit en composant le 1-800-465-4334.



Scannez ce code QR ou visitez  
le [Rybelsus.ca](http://Rybelsus.ca) pour voir  
une vidéo sur RYBELSUS® et  
découvrir des ressources utiles  
pour vous et vos patients!

\* La signification clinique comparative n'a pas été établie. Adapté de la monographie de RYBELSUS®; Rosenstock J, et al., 2019; voir la méthodologie de l'étude ci-dessous (PIONEER 3). AR du GLP-1 : agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1, CV : cardiovasculaire, GI : gastro-intestinal, MET : metformine; SU : sulfonylurée.

**Références :** 1. Monographie de RYBELSUS® (comprimés de sémaglutide). Novo Nordisk Canada Inc., 30 mars 2020. 2. Rosenstock J, et al. Effect of additional oral sémaglutide versus sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: The PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019.

Un essai à double insu de 78 semaines visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de RYBELSUS® et de Januvia®. Au total, 1864 patients atteints de diabète de type 2 ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir soit RYBELSUS® 3 mg (n = 466), RYBELSUS® 7 mg (n = 465), RYBELSUS® 14 mg (n = 465) ou de la sitagliptine 100 mg (n = 467) une fois par jour, tous en association avec la metformine seule ou la metformine et une sulfonylurée. Le critère d'évaluation principal était la variation du taux d'A1C constatée à la semaine 26 par aux valeurs initiales.



Toutes les marques de commerce et les marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires respectifs. RYBELSUS® est une marque déposée de Novo Nordisk AS, utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.  
Novo Nordisk Canada Inc., tél. : 905-629-4222 ou 1-800-465-4334. [www.novonordisk.ca](http://www.novonordisk.ca)  
© 2022 Novo Nordisk Canada Inc. CA22RYB00025F



# Endocrinopathies associées aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaires

Irena Druce, MD, MSc, FRCPC

À propos de l'auteure



La Dre Irena Druce a suivi ses études à l'Université d'Ottawa, où elle a effectué une maîtrise en médecine cellulaire et moléculaire et sa formation médicale. Elle exerce dans la communauté en tant que collaboratrice à temps partiel à l'Hôpital d'Ottawa. Elle est professeure adjointe au département de médecine de l'Université d'Ottawa et a collaboré avec le service d'oncologie médicale à la recherche sur les effets indésirables de la thérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaires sur le système endocrinien. Elle s'intéresse également au diabète de type 2 et à la médecine transgenre.

## Affiliations

Service d'endocrinologie, Département de médecine, Université d'Ottawa  
Programme des maladies chroniques, Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa

## Introduction

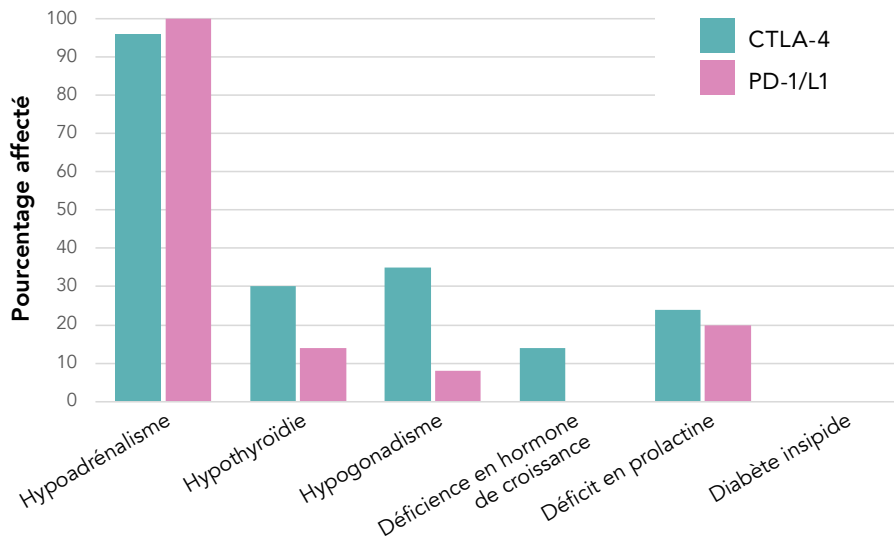
Les récepteurs de points de contrôle immunitaires sont exprimés par les cellules du système immunitaire et entraînent une réduction ou une absence de fonction, ce qui limite physiologiquement l'auto-immunité. Ces récepteurs sont également exploités par les cellules malignes pour maintenir une tolérance immunitaire et échapper à la destruction. Les anticorps monoclonaux ciblant les points de contrôle immunitaires ont révolutionné l'oncologie, avec un potentiel de réponse clinique durable, même dans le cas de tumeurs solides métastatiques. Par exemple, dans le passé, le mélanome métastatique était synonyme de mort certaine; aujourd'hui, une rémission est possible.<sup>1</sup>

Les principales cibles de la pharmacothérapie actuelle sont l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4) et la protéine 1 de mort cellulaire programmée (PD-1) et son ligand (PD-L1). Aujourd'hui, la moitié des patients atteints d'une maladie métastatique peuvent bénéficier d'un traitement par un inhibiteur de point de contrôle immunitaire (ICI). En décembre 2021, il existait huit agents approuvés pour 17 tumeurs malignes, et plus de 1 000 essais cliniques ont été menés pour évaluer ces agents dans des contextes de traitement d'appoint et d'entretien.<sup>1,2</sup>

L'activation immunitaire qui sous-tend le traitement par des ICI et la persistance de la réponse clinique au-delà de la demi-vie pharmacologique expliquent également les toxicités qui ont été observées.<sup>1</sup> Il a été démontré que les effets indésirables liés à l'immunité (Elim) associés au traitement par des ICI se produisent dans pratiquement tous les systèmes d'organes. Ils se manifestent à différents moments du traitement et parfois après son arrêt. Il est intéressant de noter que la présence de ces EI est liée au degré d'autotolérance du système immunitaire et permet de prédire la réponse du patient à cette modalité de traitement.<sup>3</sup>

Les endocrinopathies font partie des Elim les plus fréquents, puisqu'elles touchent 15 à 40 % des patients. Cependant, elles posent des problèmes aux cliniciens, car elles sont difficiles à diagnostiquer en raison de leurs manifestations diverses et non spécifiques.<sup>1-4</sup> Contrairement à d'autres Elim, les endocrinopathies ne répondent pas aux doses élevées de glucocorticoïdes et sont permanentes. Il a été démontré que le traitement aux stéroïdes n'avait aucun effet sur la gravité de la maladie ou sur la probabilité de sa résolution.<sup>5,6</sup> Heureusement, lorsqu'elles sont diagnostiquées correctement, les endocrinopathies associées aux ICI sont faciles à traiter, ne nécessitent pas l'arrêt du traitement et ont un excellent pronostic.<sup>7</sup>





**Figure 1 :** Pourcentage de patients atteints d'hypophysite associée aux ICI et présentant des déficiences dans des axes cellulaires spécifiques.

Données adaptées de Faje et Druce.<sup>8,9</sup>

### Hypophysite associée aux ICI

L'hypophysite est l'un des élimés les plus fréquents et le plus susceptible d'engager le pronostic vital. Elle peut toucher toutes les lignées cellulaires de l'anté-hypophyse, et souvent plusieurs d'entre elles (Figure 1). Le diabète insipide (DI) associé aux ICI et résultant d'un déficit en hormone antidiurétique n'a été observé que dans des études de cas. L'hypophysite est le plus souvent observée lors du traitement ciblant le CTLA-4 (seul ou en association avec la protéine 1 de mort cellulaire programmée/ligand 1 [PD-1/L1]) et touche jusqu'à 10 % des patients traités. Elle a également été observée dans le traitement en monothérapie de PD-1/L1, bien que plus rarement, avec une incidence de 1 à 3 % (Tableau 1). Sa présentation clinique diffère selon l'agent responsable.

L'hypophysite associée à CTLA-4 survient à un stade précoce du traitement, généralement dans les 9 à 12 semaines, et provoque le plus souvent un hypoadrénalisme central et une hypothyroïdie centrale concomitants. Il a été proposé que le mécanisme

sous-jacent était une réaction d'hypersensibilité de type II avec infiltration lymphocytaire dans l'hypophyse observée en pathologie. Cette réaction est très similaire à l'hypophysite auto-immune qui était une affection connue, bien que rare, avant l'ère des ICI.

L'hypophysite due à la thérapie anti-PD-1/L1 survient plus tardivement au cours du traitement, généralement après 20 semaines, et affecte presque universellement la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), entraînant un hypoadrénalisme. Elle touche rarement d'autres lignées cellulaires.<sup>4,8,9</sup> Le mécanisme de l'hypophysite associée à PD-1/L1 n'est pas encore connu.

Il n'y a pas de consensus sur le dépistage asymptomatique de l'hypophysite, et plus particulièrement du déficit en ACTH, chez les patients traités par des ICI. Cela peut être dû à la complexité d'obtenir des mesures matinales du cortisol sérique, ainsi qu'une interprétation correcte tout en tenant compte des facteurs de confusion liés à l'utilisation fréquente de glucocorticoïdes dans cette population.<sup>8</sup> Certains praticiens sont favorables à un dépistage

systematique, au moins pour les schémas thérapeutiques ciblant le CTLA-4, compte tenu de l'incidence accrue; cependant, il n'existe pas de lignes directrices claires sur la façon de mesurer et d'interpréter les valeurs de cortisol. Il existe une controverse, même parmi les endocrinologues, sur les valeurs seuils à utiliser pour l'interprétation du cortisol sérique.<sup>9</sup> Le dosage de l'ACTH n'est pas pratique en raison du long délai d'exécution de ce test dans la plupart des établissements.

Le déficit en ACTH est une affection aiguë pouvant engager le pronostic vital et ses manifestations, à savoir les malaises, les nausées et l'hypotension, sont malheureusement fréquentes chez les patients recevant un traitement systémique contre le cancer. Un diagnostic tardif peut tout à fait se produire et avoir un impact considérable sur la morbidité et la mortalité des patients, ce qui justifie la mise en œuvre d'un dépistage asymptomatique.<sup>4,9</sup> Les cliniciens sont encouragés à faire preuve d'une grande vigilance en cas de dysfonctionnement de l'hypophyse, et doivent être conscients de la nécessité de faire évaluer et traiter cette pathologie conjointement par des oncologues et des endocrinologues.

En outre, l'imagerie de l'hypophyse dans le cas d'une hypophysite associée aux ICI n'est pas une procédure standard, car la présence d'une inflammation et d'un épaississement du pédoncule à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ne permet pas de prédire la gravité ou l'évolution de la maladie. L'imagerie doit être envisagée si des métastases hypophysaires font partie du diagnostic différentiel.<sup>4,7</sup>

L'hypophysite associée aux ICI est traitée en remplaçant les hormones cibles, comme pour toute autre étiologie de l'hypopituitarisme. La priorité doit être donnée au remplacement des axes surrénalien et thyroïdien. Le remplacement

Endocrinopathie	Incidence (%)			Apparition (semaines médianes)		
	CTLA-4	PD-1/L1	Association	CTLA-4	PD-1/L1	Association
Hypophysite	9 %	1 à 3 %	10,5 %	9-12	26	9-12
Thyroïde primaire						
<i>Thyroidite</i>	1 à 5 %	5 à 10 %	2 à 10 %	> 6	> 6	> 6
<i>Hypothyroïdie</i>	2 à 5 %	3 à 10 %	5 à 23 %	> 6	> 6	> 6
<i>Maladie de Graves-Basedow</i>	-	-	-	-	-	-
Diabète auto-immun	-	0,2 à 5 %	0,6 %	-	En 15	-
Surrénale primaire	0,3 à 2 %	0,3 à 4 %	1 à 3 %	-	-	-

**Tableau 1:** Résumé de l'incidence et du moment d'apparition des endocrinopathies associées aux ICI en fonction du schéma thérapeutique. Données adaptées de Wright et Barroso-Sousa.<sup>4,11</sup>

des hormones sexuelles peut être envisagé si la maladie sous-jacente a un pronostic favorable, et qu'une thérapie de remplacement de l'hormone de croissance (GH) est contre-indiquée en présence d'une tumeur maligne active.<sup>4,7,10</sup>

### Maladie thyroïdienne associée aux ICI

Le dysfonctionnement thyroïdien primaire est l'endocrinopathie la plus fréquente observée lors d'un traitement par ICI et il se manifeste généralement dans les six semaines suivant le traitement. Il peut toutefois survenir à tout moment au cours du traitement et ces facteurs ont conduit à un dépistage systématique de la thyroïdite sérique (TSH).<sup>4</sup> L'incidence varie en fonction du traitement; les données cliniques ont montré une incidence de 5 % en cas de monothérapie anti-CTLA-4, de 10 % en cas de monothérapie anti-PD-1/L1, et jusqu'à 20 % pour les patients traités par polythérapie.<sup>4,11</sup>

La présentation la plus courante est une thyroïdite destructrice et indolore, où l'hyperthyroïdie transitoire se transforme en hypothyroïdie permanente dans près de 70 % des cas en l'espace d'environ six semaines. Cette évolution est

plus rapide que celle de la thyroïdite non associée aux ICI et n'est pas affectée par l'utilisation de glucocorticoïdes. Il est possible que l'incidence d'une thyroïdite autolimitée soit beaucoup plus élevée, car elle est en grande partie subclinique. La maladie de Graves-Basedow est rare et a été observée dans des études de cas en raison de la présence d'une orbitopathie.<sup>4</sup>

La mesure des anticorps anti-récepteurs de la thyroïdostimuline (TSH) n'a pas d'utilité clinique. D'autres anticorps antithyroïdiens, tels que les anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline, sont souvent absents chez les patients présentant un dysfonctionnement thyroïdien associé aux ICI. Chez les patients présentant des anticorps antithyroïdiens préexistants, le risque de développer des Elim est plus élevé; cependant, il n'y a pas de corrélation avec la gravité de la maladie.<sup>4,12</sup> La physiopathologie de cette endocrinopathie reste à l'étude; cependant, la voie PD-1/L1 fait partie intégrale de la fonction des lymphocytes T, qui est liée à la physiopathologie de la thyroïdite d'Hashimoto.<sup>13</sup>

Les recommandations concernant la surveillance et le traitement du dysfonctionnement thyroïdien primaire associé aux ICI sont claires

et unanimes : les hormones libres doivent être mesurées lorsqu'un taux de TSH anormal est observé, et un traitement par lévothyroxine doit être instauré lorsque la TSH est > 10 mUI/ml à une posologie standard de 1,6 µg/kg (moins chez les personnes âgées et fragiles), suivi d'une réévaluation biochimique au bout de six semaines.<sup>4,7</sup>

### Diabète associé aux ICI

Le diabète auto-immun est la deuxième endocrinopathie associée aux ICI la plus fréquente. Son incidence est rare; il survient chez moins de 0,2 à 5 % des patients. Cependant, son évolution peut être spectaculaire, avec une destruction auto-immune rapide des cellules β et jusqu'à 70 % des patients présentant une acidocétose diabétique fulminante.<sup>4</sup> En raison de son évolution rapide, le dépistage à l'aide de l'HbA1c peut se révéler inutile, et une surveillance aléatoire de la glycémie plasmatique ou capillaire doit être utilisée pour un dépistage de routine.<sup>7</sup> Dans un essai clinique, la majorité des patients, soit plus de 70 %, ont présenté un diabète auto-immun dans les trois premiers mois suivant le début du traitement par ICI. Toutefois, le dernier cas a été rapporté après 15 mois.<sup>14</sup>

Moins de 50 % des patients présentaient des anticorps anti-îlots de Langerhans; cependant, les patients qui présentaient des anticorps positifs ont développé un diabète associé aux ICI à un stade plus précoce. Plus de 97 % des cas de diabète associé aux ICI ont été observés chez des patients sous thérapie anti-PD-1/L1, et on a constaté que cette voie joue un rôle important dans le développement du diabète sucré dans des modèles de souris.<sup>4</sup> En outre, des facteurs génétiques sont susceptibles de contribuer au développement du diabète associé aux ICI, les haplotypes HLA classiques associés au diabète de type 1 classique (DR3-DQ2 et DR4-DQ8) étant surreprésentés dans les cas de diabète associé aux ICI, avec une forte association entre ce type de diabète et l'antigène HLA-DR4.<sup>15</sup>

L'administration de fortes doses de glucocorticoïdes ne s'est pas avérée bénéfique dans le cas du diabète associé aux ICI; Cette pathologie doit être traitée par l'injection d'insuline sous-cutanée.<sup>7</sup> Il convient également de noter que la population de patients nécessitant un traitement par des ICI présente un risque plus élevé de développer un diabète de type 2 préexistant et que l'utilisation fréquente de glucocorticoïdes dans cette population peut exacerber le contrôle de la glycémie. Avant l'instauration de tout traitement, les patients doivent se soumettre à un dépistage pour détecter tout diabète préexistant.

### Autres endocrinopathies associées aux ICI

Les autres endocrinopathies sont rares. Une insuffisance surrénale primaire a été observée avec une incidence de 0,2 à 0,5 % et est rarement associée à la présence d'anticorps anti-surréaliens.<sup>11</sup> Des cas d'hypoparathyroïdie, de DI et de maladie de Cushing ACTH-dépendante ont été signalés. Toutefois, le lien avec le traitement par ICI est contesté.<sup>4</sup> Dans ces cas, la causalité n'est pas importante, car, en fin de compte, le traitement n'est pas affecté. L'incidence


accrue de l'hypophysite et du diabète auto-immun, qui nécessitent un diagnostic et un traitement précis, est le domaine dans lequel le traitement par ICI a le plus d'impact sur les endocrinologues.

### Résumé

Les ICI ont inauguré une nouvelle ère dans le traitement du cancer, mais ils n'en sont encore qu'à leurs débuts. Il est à noter que le premier ICI a été récemment approuvé par la FDA, en 2011. Des recherches approfondies sont nécessaires pour élucider les mécanismes qui sous-tendent les Elim afin que les patients puissent être correctement diagnostiqués et traités. Les recherches futures pourraient également permettre d'identifier les patients à haut risque nécessitant une surveillance plus étroite.

En ce qui concerne les endocrinopathies associées aux ICI, les cliniciens doivent pour l'instant se fier à leur jugement clinique et au dépistage de routine. Un algorithme de dépistage de base est proposé dans la **Figure 2** et peut être adapté aux besoins de chaque établissement. Le dépistage asymptomatique doit être le plus poussé possible pendant le traitement, lorsque l'incidence d'apparition de la maladie est la plus élevée. Il est important de noter que des Elim peuvent survenir après l'arrêt du traitement et que la vigilance clinique doit être maintenue. Les patients ayant déjà été exposés à un traitement par des ICI doivent être identifiés comme tels dans leur dossier médical et doivent faire l'objet d'un examen clinique semestriel avec, le cas échéant, des tests endocriniens ciblés.

Le traitement par ICI pourrait guérir les tumeurs malignes des patients. Ces derniers pourraient être réorientés vers leurs professionnels de première ligne, qui assumeraient alors la responsabilité de la surveillance continue. La diffusion des connaissances, une approche pluridisciplinaire et la collaboration entre les spécialistes seront des éléments clés pour aller de l'avant.

<b>Avant le traitement</b>	Glucose sérique/capillaire
	TSH
 <b>Pendant le traitement Cycles T1-2</b>	TSH
	Glucose sérique/capillaire
	Cortisol sérique du matin*
<b>Après l'arrêt du traitement</b>	Évaluation clinique tous les 6 mois, investigations selon les indications cliniques

\* À envisager pour tous les patients, mais au moins pour ceux qui ont été exposés à des agents ciblant le CTLA-4.

**Figure 2:** Algorithme de base pour le dépistage des endocrinopathies associées aux ICI



## Correspondance

Dre Irena Druce

**Courriel** : idruce@toh.ca

## Divulgations financières

**Honoraires de conférencière** : Abbott, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Janssen, Merck, Novo Nordisk, Sanofi

**Honoraires de consultant** : Abbott, Lilly, Novo Nordisk, Sanofi

## Références

1. Johnson DB, Nebhan CA, Moslehi JJ, Balko JM. Immune-checkpoint inhibitors: long-term implications of toxicity. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Apr;19(4):254-67.
2. Esfahani K, Meti N, Miller WH, Hudson M. Adverse events associated with immune checkpoint inhibitor treatment for cancer. *CMAJ*. 2019 Jan 14;191(2):E40-6.
3. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019 Dec;7(1):1-1.
4. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Jul;17(7):389-99.
5. Faje AT, Lawrence D, Flaherty K, Freedman C, Fadden R, Rubin K, Cohen J, Sullivan RJ. High-dose glucocorticoids for the treatment of ipilimumab-induced hypophysitis is associated with reduced survival in patients with melanoma. *Cancer*. 2018 Sep 15;124(18):3706-14.
6. Ma C, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, Wang X, Zhou J, Zhang A, Zhou Y, Mao F, Angell TE, Andrews CP, Hu J. The Impact of High-Dose Glucocorticoids on the Outcome of Immune-Checkpoint Inhibitor-Related Thyroid Disorders Management of ICI-Induced Thyroiditis. *Cancer Immunol Res*. 2019 Jul 1;7(7):1214-20.
7. Husebye ES, Castinetti F, Criseno S, Curigliano G, Decallonne B, Flaseriu M, Higham CE, Lupi I, Paschou SA, Toth M, van der Kooij M. Endocrine-related adverse conditions in patients receiving immune checkpoint inhibition: an ESE clinical practice guideline. *Eur J Endocrinol*. 2022 Dec;187(6):G1-21.
8. Faje A, Reynolds K, Zubiri L, Lawrence D, Cohen JV, Sullivan RJ, Nachtigall L, Tritos N. Hypophysitis secondary to nivolumab and pembrolizumab is a clinical entity distinct from ipilimumab-associated hypophysitis. *Eur J Endocrinol*. 2019 Sep;181(3):211-9.
9. Druce I, Tawagi K, Shaw JL, Ibrahim A, Lochnan H, Ong M. Routine Screening for Central and Primary Adrenal Insufficiency during Immune-Checkpoint Inhibitor Therapy: An Endocrinology Perspective for Oncologists. *Curr Oncol*. 2022 Jul 2;29(7):4665-77.
10. Girotra M, Hansen A, Farooki A, Byun DJ, Min L, Creelan BC, Callahan MK, Atkins MB, Sharon E, Antonia SJ, West P. The current understanding of the endocrine effects from immune checkpoint inhibitors and recommendations for management. *JNCI Cancer Spectr*. 2018 Jul;2(3):pky021..
11. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, Hodi FS, Min L, Krop IE, Tolaney SM. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018 Feb 1;4(2):173-82.
12. Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, Okada N, Tsunekawa T, Onoue T, Takagi H, Hagiwara D, Ito Y, Morishita Y, Goto M. Patients with antithyroid antibodies are prone to develop destructive thyroiditis by nivolumab: a prospective study. *J Endocr Soc*. 2018 Mar;2(3):241-51.
13. Zhan L, Feng HF, Liu HQ, Guo LT, Chen C, Yao XL, Sun SR. Immune checkpoint inhibitors-related thyroid dysfunction: epidemiology, clinical presentation, possible pathogenesis, and management. *Front Endocrinol*. 2021 Jun 10;12:649863.
14. Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, Hoffecker L, Murad MH, Michels AW. Immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2019 Sep;36(9):1075-81.
15. Tsang VH, McGrath RT, Clifton-Bligh RJ, Scolyer RA, Jakrot V, Guminski AD, Long GV, Menzies AM. Checkpoint inhibitor-associated autoimmune diabetes is distinct from type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Nov;104(11):5499-506.

# Rôle futur des agents antihyperglycémiques non-insuliniques dans la prise en charge du diabète de type 1

Peter A. Senior, BMedSci (Hons), MBBS(Hons), PhD, FRCP(E), FRCP

À propos de l'auteur



Le Dr Peter Senior est directeur de l'Alberta Diabetes Institute, titulaire de la chaire Charles A Allard de recherche sur le diabète et professeur de médecine à l'Université de l'Alberta. Il est directeur médical du programme clinique de transplantation d'îlots de Langerhans et endocrinologue pour les services de santé de l'Alberta, à Edmonton, au Canada. Il a suivi une formation spécialisée en diabète et en endocrinologie à l'université de Newcastle upon Tyne, au Royaume-Uni, où il a obtenu son doctorat en 2002. Ses intérêts cliniques et de recherche se concentrent sur le diabète de type 1, l'hypoglycémie, la néphropathie diabétique et la transplantation d'îlots de Langerhans. Il a publié plus de 150 articles scientifiques. En 2020, il a reçu le prix de service Gerald Wong de Diabetes Canada pour « la recherche sur le diabète, les soins cliniques, l'organisation et le plaidoyer en faveur du diabète ». Il est actuellement président du conseil d'administration de Diabetes Canada. Auparavant, il a été président du comité directeur des lignes directrices de pratique clinique de Diabetes Canada et de sa section professionnelle.

## Affiliations

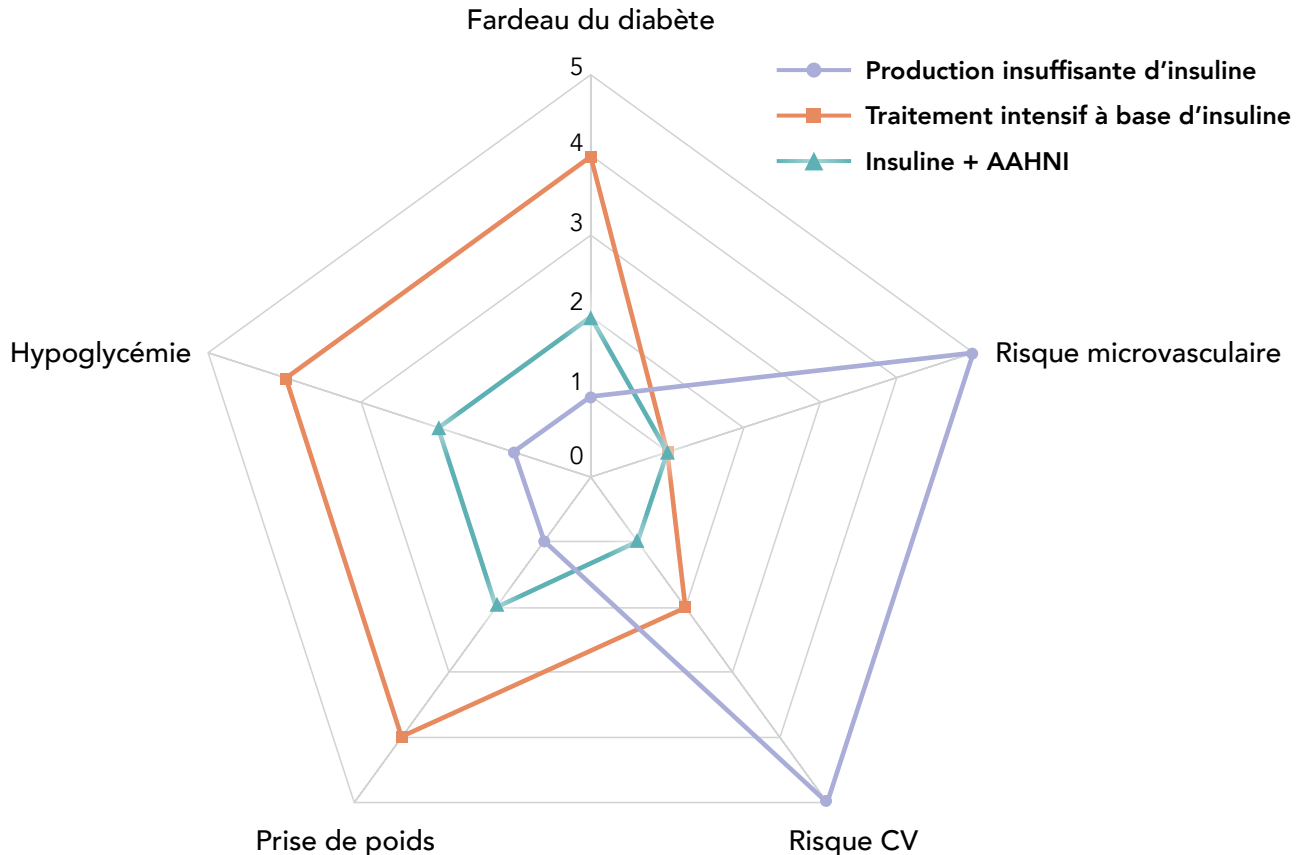
Alberta Diabetes Institute, Université de l'Alberta, Edmonton, Alberta

## Introduction

Contrairement aux approches actuelles du diabète de type 2 (DT2), la prise en charge du diabète de type 1 (DT1) reste glucocentrique. Cela est compréhensible compte tenu du risque substantiel de complications microvasculaires potentiellement dévastatrices associées à la maladie. Par conséquent, les progrès dans la prise en charge du DT1 se sont largement concentrés sur l'amélioration des préparations et des technologies de délivrance de l'insuline, ainsi que sur la surveillance de la glycémie. Cependant, malgré l'utilisation de ces approches thérapeutiques, seuls 21 % des adultes (et une proportion moindre d'enfants) atteignent les cibles glycémiques associées à un risque plus faible de complications microvasculaires.<sup>1</sup> L'espérance de vie des patients atteints de DT1 est inférieure de 12 ans à celle de la population générale.<sup>2</sup> Les maladies cardiovasculaires et rénales, ainsi que l'hypoglycémie, sont les principales causes de mortalité chez les patients atteints de DT1.<sup>3</sup>

Une morbidité et une mortalité importantes sont associées au DT1, mais aussi à son traitement. Les effets indésirables de l'hypoglycémie provoquée par l'insuline (qui est souvent un obstacle majeur à l'atteinte des cibles glycémiques) et la prise de poids sont bien connus des cliniciens. Une attention insuffisante a été accordée au fardeau que représente l'autogestion du diabète et aux répercussions négatives de la maladie et de son traitement sur la qualité de vie des patients.

Les praticiens devraient-ils envisager une approche plus large de la prise en charge du DT1, avec pour objectif de réduire le risque microvasculaire et macrovasculaire, tout en réduisant le fardeau du DT1 et les effets indésirables du traitement? L'utilisation d'agents antihyperglycémiques non insuliniques (AAHNI) en complément à l'insuline pourrait-elle aider les praticiens à atteindre cet objectif? (Figure 1). Cet article aborde l'utilité potentielle des AAHNI dans la prise en charge du DT1.



**Figure 1 :** Illustration hypothétique de diverses approches de la prise en charge du DT1 et de leurs répercussions relatives sur les systèmes microvasculaire et macrovasculaire, le risque d'hypoglycémie, la prise de poids et le fardeau du diabète. Une insulinothérapie inadéquate avec un taux d'HbA1c élevé serait associée à un risque élevé de complications microvasculaires et macrovasculaires, mais à un risque faible de prise de poids et d'hypoglycémie. L'intensification de l'insulinothérapie pourrait réduire le risque de complications microvasculaires et macrovasculaires, mais pourrait être associée à une augmentation du fardeau de la maladie, à une prise de poids et à un risque d'hypoglycémie. Il serait souhaitable de mettre en place des thérapies d'appoint (par exemple, un traitement par des AAHNI) qui permettraient d'atteindre les cibles glycémiques sans prise de poids, ni hypoglycémie, ni fardeau lié au diabète. *Hommage du Dr Peter A. Senior.*

## Metformine

Sur la base d'une longue expérience et de son effet sensibilisateur à l'insuline, la metformine a été utilisée par de nombreux médecins dans la prise en charge du DT1, en particulier chez les personnes souffrant d'obésité et/ou ayant des besoins élevés en insuline. Les effets indésirables gastro-intestinaux associés au traitement sont fréquents et leur persistance est variable. Un petit nombre d'essais cliniques à répartition aléatoire portant sur l'utilité de la metformine dans le DT1 ont démontré que la metformine est associée à des améliorations légères, mais statistiquement significatives de l'HbA1c, à une diminution des besoins en insuline et à une perte de poids corporel (**Tableau 1**).<sup>4</sup> L'essai REMOVAL était un vaste essai

clinique en double aveugle, contrôlé par placebo, portant sur l'administration de 1 000 mg de metformine 2 fois par jour à des adultes atteints de DT1 âgés de plus de 40 ans, pendant trois ans, afin d'évaluer si la metformine ralentirait ou non la progression de l'épaisseur intima-média (EIM) de la carotide.<sup>5</sup> Bien qu'aucune différence n'ait été observée concernant le critère d'évaluation principal, l'EIM maximale de la carotide était plus faible avec la metformine. Des réductions significatives du poids corporel et du cholestérol des lipoprotéines de basse densité (LDL) ont toutefois été observées. Le taux de filtration glomérulaire (TFG) est resté stable avec la metformine alors qu'il a diminué de 4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> avec le placebo. Il n'y a pas eu de différence durable de l'HbA1c ou de la dose d'insuline sur trois ans.



Agent/classe	Metformine <sup>4,5</sup>	Agonistes des récepteurs du GLP-1 <sup>9,10</sup>	Inhibiteurs du SGLT2 <sup>13,14</sup>
<b>A1c</b>	0,28 % (ns)	-0,35 à 0,15 %	0,37 %
<b>Besoins en insuline</b>	-6,6 unités	-5,5 à -1,2 unités	-6,23 unités
<b>Masse corporelle</b>	-1,2 kg	-3,6 kg to -4,9 kg	-2,54 kg
<b>Pression artérielle</b>		Réduction à court terme	-2 to -4 mmHg
<b>Hypoglycémie</b>	=	Événements symptomatiques supplémentaires Hypoglycémie sévère	=
<b>Risque CV</b>	LDL -0,13 Réduction de l'EIM maximale de la carotide	?	? Diminution du LDL, du taux de triglycérides
<b>Rénal</b>	+ 4 ml/min	Aucun changement <sup>11</sup>	À évaluer
<b>Autre</b> (QdV, variabilité)		Amélioration du score TRIM-D Aucune différence relative au SF-36 <sup>9,10</sup> Augmentation du TIR dans l'essai sur les pompes <sup>11</sup>	Augmentation du TIR, moins de variabilité
<b>Acidocétose diabétique</b>	Aucune augmentation	? Légère augmentation	Augmentation

**Table 1:** Répercussions des AAHNI administrés en complément de l'insuline par rapport au placebo dans les essais cliniques ou les méta-analyses sur les résultats métaboliques et les autres résultats.

CV, cardiovasculaire; LDL, lipoprotéines de basse densité; QdV, qualité de vie; TIR, temps passé dans l'intervalle cible; TRIM-D, Treatment-Related Impact Measures–Diabetes. Hommage du Dr Peter A. Senior.

## Agonistes des récepteurs du GLP-1

Bien que certains des effets hypoglycémisants des thérapies à base d'incrétines utilisées dans le traitement du DT2, médiés par l'amélioration de la sécrétion d'insuline dépendante du glucose, ne devraient pas s'appliquer aux personnes atteintes de DT1 et dont le taux de peptide C est négatif, d'autres effets médiés par la modification de la prise alimentaire, la satiété et la suppression des niveaux de glucagon postprandiaux pourraient être bénéfiques pour les personnes atteintes de DT1. En outre, des données précliniques suggérant un effet anti-apoptotique du peptide de type glucagon (GLP) sur les cellules bêta ont indiqué que les agonistes des récepteurs du GLP-1 (« glucagon-like peptide-1 ») pourraient préserver les cellules

bêta dans le cas d'un DT1 d'apparition récente. Cependant, deux essais cliniques de phase II portant sur les agonistes des récepteurs du GLP-1 dans le DT1 d'apparition récente n'ont montré aucun effet sur la préservation des cellules bêta en tant que telles, mais ont montré qu'ils pouvaient être utiles lorsqu'ils étaient combinés à un anticorps anti-interleukine 21.<sup>6,7</sup> Ces études n'ont pas été conçues pour examiner les bénéfices potentiels sur l'HbA1c ou les facteurs métaboliques.

À la suite de petites études mécanistiques sur les agonistes des récepteurs du GLP-1 à courte durée d'action dans le DT1,<sup>8</sup> deux grandes études cliniques ont été menées sur le liraglutide (0,6, 1,2 et 1,8 mg par jour). L'une des études était fondée sur le principe du traitement ciblé (« treat-to-target »), tandis que

l'autre étude prévoyait un plafonnement de la dose d'insuline.<sup>9,10</sup> Dans les deux études, le liraglutide a été associé à des réductions de l'HbA1c, du poids corporel et de la dose d'insuline. L'effet était plus important avec les doses de 1,2 et de 1,8 mg (Tableau 1). Dans les deux études, les taux d'hypoglycémie symptomatique ont augmenté avec le liraglutide, tandis que les taux d'hyperglycémie avec cétose ont été plus élevés chez les sujets répartis aléatoirement dans le groupe recevant la dose de 1,8 mg. Il n'y a pas eu d'augmentation des hypoglycémies nocturnes ou graves.<sup>10</sup> Les analyses de sous-groupes ont suggéré que des bénéfices plus importants pourraient être observés chez les sujets présentant un taux résiduel de peptide C.

Des différences plus importantes en termes d'HbA1c (-0,7 %), de poids corporel (-6,3 kg) et de dose d'insuline (-8 unités) ont été mises en évidence dans un essai clinique à répartition aléatoire et contrôlé de plus petite envergure, d'une durée de 26 semaines, portant sur le liraglutide à 1,8 mg chez des sujets obèses atteints de DT1, utilisant des pompes à insuline.<sup>11</sup> Dans cette étude, on a constaté une augmentation du temps passé dans l'intervalle cible et pas d'augmentation des hypoglycémies. La satisfaction relative au traitement, telle qu'elle ressort du questionnaire sur la satisfaction à l'égard du traitement du diabète (DTSQc), a augmenté davantage avec le liraglutide qu'avec le placebo. Aucun cas d'acidocétose diabétique n'a été signalé, ni aucun effet sur le TFG ou le rapport albumine/créatinine (RAC).

### **Inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose (SGLT2)**

Plusieurs inhibiteurs du SGLT2 ont été évalués dans le cadre du DT1, notamment la canagliflozine, la dapagliflozine, l'empagliflozine et la sotagliflozine. Sur la base d'essais cliniques de phase III, l'utilisation de la dapagliflozine a été autorisée dans le DT1 en Europe, avant que son fabricant ne retire volontairement l'indication fin 2021.<sup>12</sup> La Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis n'a pas approuvé de demande d'autorisation relative à l'utilisation de la sotagliflozine dans le DT1.

Une méta-analyse d'essais cliniques à répartition aléatoire portant sur les inhibiteurs du SGLT2 utilisés en complément de l'insuline dans le DT1 a montré des réductions de l'HbA1c et de la dose d'insuline similaires à celles obtenues avec la metformine et les agonistes des récepteurs du GLP1, avec des réductions du poids corporel de niveau intermédiaire (Tableau 1).<sup>13</sup> Des réductions de la pression artérielle, des taux de LDL et de triglycérides ont également été rapportées. Même

dans des études cliniques d'assez petite envergure, les inhibiteurs du SGLT2 ont été clairement associés à un risque accru d'acidocétose diabétique (de 2,5 à 5 % dans des études de 26 semaines), bien qu'ils aient été invariablement associés à un facteur précipitant, ainsi qu'à des infections des voies génitales.<sup>13</sup> Les essais EASE ont été en mesure de réduire le risque d'acidocétose diabétique en incluant un groupe à faible dose traité par l'empagliflozine à 2,5 mg par jour. Cela s'est traduit par une efficacité moindre sur le plan de la réduction de l'HbA1c et de la dose d'insuline, sans réduction significative du poids corporel par rapport aux doses de 10 ou 25 mg.<sup>14</sup> L'utilisation d'inhibiteurs du SGLT2 a également été associée à une augmentation du temps passé dans l'intervalle cible et à une moindre variabilité de la glycémie.<sup>14,15</sup>

### **Résumé et interprétation**

Il est clairement établi que l'ajout d'AAHNI peut avoir des effets bénéfiques sur le contrôle de la glycémie, sans les effets indésirables de prise de poids et/ou d'hypoglycémie, que l'on attendrait de l'insuline. Leurs effets indésirables sont généralement prévisibles et gérables (effets gastro-intestinaux avec la metformine et les agonistes des récepteurs du GLP-1 et infections génitales avec les inhibiteurs du SGLT2). Avec les inhibiteurs du SGLT2, les risques d'acidocétose diabétique sont limités mais significatifs et devraient inciter à une pause, en particulier en raison de la dissociation entre l'hyperglycémie et la cétose. Cependant, la question de savoir pourquoi ces agents n'ont pas été approuvés pour une utilisation dans le cadre du DT1 au Canada reste posée.

Cela peut être en partie dû à l'approche glucocentrique actuelle, qui considère que les réductions du taux d'HbA1c sont marginales et d'une importance clinique limitée. Cependant, il est important de ne pas considérer les réductions « légères et graduelles » du poids corporel, de la dose d'insuline et du taux d'HbA1c comme des paramètres indépendants. Il est clair qu'ils sont interdépendants; cependant, les changements observés avec l'ajout d'AAHNI vont à l'encontre de ce à quoi l'on pourrait normalement s'attendre. Une intervention qui permet d'abaisser le taux d'HbA1c tout en réduisant à la fois le poids corporel et la dose d'insuline est surprenante, mais très appréciée des patients. Cela peut se refléter dans les améliorations de la qualité de vie des patients et de la satisfaction relative au traitement observées dans plusieurs études cliniques, mais ce qui est le plus remarquable, c'est que les participants aux essais cliniques préfèrent nettement continuer à prendre le

médicament actif à la fin des essais cliniques sur les AAHNI (il s'agit là d'une observation personnelle).

Dans l'ensemble, il semble qu'il y ait peu ou pas d'augmentation de l'hypoglycémie avec ces AAHNI. Compte tenu de la nature des essais en aveugle, qui peuvent avoir inclus une stratégie de traitement ciblé, il peut être plus facile d'éviter l'hypoglycémie avec les AAHNI dans la pratique clinique, car il n'y a pas de placebo, et des ajustements proactifs des doses d'insuline peuvent être effectués.

Outre les effets du traitement sur le taux d'HbA1c, le désir d'éviter les complications et les décès est également présent. Il est frappant de constater que la metformine semble avoir certains bienfaits sur la santé cardiometabolique qui pourraient être pertinents pour l'athérosclérose. Les essais sur les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT2 n'ont pas duré suffisamment longtemps pour fournir des informations claires sur les bienfaits qu'ils procurent. Une question extrêmement importante, cependant, est de savoir si les inhibiteurs du SGLT2 peuvent exercer des bienfaits rénaux chez les sujets atteints de DT1 et de néphropathie diabétique. Une étude menée au Canada (SUGARNSALT) a été conçue pour répondre à cette question.<sup>16</sup>

## Conclusion

Les patients atteints de DT1 souhaitent et méritent plus qu'une simple amélioration de l'HbA1c. La glycémie moyenne ne reflète pas correctement ce que les gens ressentent. La variabilité de la glycémie, au cours d'une journée et d'un jour à l'autre, est une source de frustration et un obstacle majeur que la surveillance du glucose en continu (SGC) permet de mieux appréhender. Il est donc intéressant de constater que les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT2 semblent être associés à une augmentation du temps passé dans l'intervalle cible et à une moindre variabilité de la glycémie. Une plus grande attention devrait être accordée à l'évaluation des préférences et de la qualité de vie des patients dans les futures études sur les AAHNI dans le DT1, en utilisant des instruments plus spécifiques et/ou des méthodes qualitatives.

## Prochaines étapes pratiques

Les essais cliniques fournissent des informations importantes sur l'innocuité et l'efficacité de nouveaux agents. Ils sont souvent conçus pour être reproductibles à grande échelle, mais cela peut faire oublier le fait que tous les patients n'en bénéficieront pas de la même manière. Par conséquent, une approche individualisée et centrée sur le patient semble optimale d'un point de

vue intellectuel et interpersonnel. L'utilisation sélective des AAHNI chez les personnes qui luttent contre la prise de poids, la résistance à l'insuline et/ou la difficulté à atteindre les cibles glycémiques serait un point de départ évident. Avant d'instaurer un traitement par un inhibiteur du SGLT2, il est important de soupeser les risques d'acidocétose diabétique chez les individus et de leur fournir une éducation et des outils pour la gestion des jours de maladie. L'adoption de ces agents dans le cadre d'un essai thérapeutique, peut-être de manière séquentielle, pourrait être utile pour éclairer la prise de décision partagée, tandis que l'accès, la couverture et les effets indésirables peuvent limiter les choix thérapeutiques. Si les patients atteints de DT1 ne peuvent pas choisir de continuer ou non à prendre de l'insuline, ils peuvent en revanche décider si cela vaut la peine pour eux de continuer à prendre un AAHNI, en supposant que leur médecin l'ait administré dans le cadre d'un essai. Bien que l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) déclare que « l'utilisation commerciale des médicaments hors indications est interdite... », elle poursuit en affirmant que « la prescription hors indications est autorisée et nécessaire dans certains cas ».<sup>17</sup> Les AAHNI ne sont pas autorisés pour une utilisation dans le DT1. Cependant, de nombreux essais cliniques ont clairement démontré qu'ils peuvent donner des résultats significatifs. Ces éléments plaident en faveur d'une prescription hors indications prudente et judicieuse dans le but d'offrir des soins optimaux aux personnes atteintes de DT1.

## Correspondance

Dr Peter A. Senior

**Courriel** : psenior@ualberta.ca

## Divulgations financières

**Investigateur** : DEPICT-2 and ADJUNCT-One (honoraires versés à l'Université de l'Alberta).

**Honoraires de conférencier** : CPD Network, PPME, Humber River Hospital, Diabetes Canada.

**Honoraires de consultant** : Bayer, Insulet, Novo Nordisk, Vertex, Viacyte.



## Références

1. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019 Feb;21(2):66-72.
2. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, Beaufort C de, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(10):741-60.
3. Huo L, Harding JL, Peeters A, Shaw JE, Magliano DJ. Life expectancy of type 1 diabetic patients during 1997-2010: a national Australian registry-based cohort study. *Diabetologia*. 2016 Jan 21;59(6):1177-85.
4. Vella S, Buetow L, Royle P, Livingstone S, Colhoun HM, Petrie JR. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia*. 2010;53(5):809-20.
5. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers MCGJ, Greenlaw N, Tillin T, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(8):597-609.
6. Pozzilli P, Bosi E, Cirkel D, Harris J, Leech N, Tinahones FJ, et al. Randomized 52-week Phase 2 Trial of Albiglutide Versus Placebo in Adult Patients With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 27;105(6):2066.
7. Herrath M von, Bain SC, Bode B, Clausen JO, Coppieters K, Gaysina L, et al. Anti-interleukin-21 antibody and liraglutide for the preservation of  $\beta$ -cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Mar 1;9(4):212-24.
8. Albèr A, Brønden A, Knop FK. Short-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on to insulin therapy in type 1 diabetes: A review. *Diabetes Obes Metabolism*. 2017;19(7):915-25.
9. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, Woo V, Colman P, Christiansen E, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016 Oct;39(10):1702-10.
10. Ahrén B, Hirsch IB, Pieber TR, Mathieu C, Gómez-Peralta F, Hansen TK, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Capped Insulin Treatment in Subjects With Type 1 Diabetes: The ADJUNCT TWO Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1693-701.
11. Dejgaard TF, Schmidt S, Frandsen CS, Vistisen D, Madsbad S, Andersen HU, et al. Liraglutide reduces hyperglycaemia and body weight in overweight, dysregulated insulin-pump-treated patients with type 1 diabetes: The Lira Pump trial—a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metabolism*. 2020 Apr;22(4):492-500.
12. Mahase E. Type 1 diabetes drug was withdrawn because of a “commercial conflict of interest,” charity argues. *BMJ*. 2022;376:o373.
13. Chen J, Fan F, Wang JY, Long Y, Gao CL, Stanton RC, et al. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors for adjunctive treatment of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep-uk*. 2017;7(1):44128.
14. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, et al. Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: The EASE Trials. *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2560-9.
15. Mathieu C, Dandona P, Gillard P, Senior P, Hasslacher C, Araki E, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-Week Results From a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2018 Sep;41(9):1938-46.
16. \$2M Investment for Diabetic Kidney Disease Research [Internet]. 2021 Nov 25 [accessed 2023 Apr]. Available from: <https://kidney.ca/News-Media/News/ALL/2M-Investment-for-Diabetic-Kidney-Disease-Research>
17. Off-Label Use of Drugs: Questions and answers about the off-label use of drugs for health care providers. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). [accessed 2023 Apr]. Available from: <https://www.cadth.ca/label-tools-professional-and-patient>.

# Prise en charge du diabète pédiatrique de type 2 : aperçu pratique des lignes directrices actuelles et des thérapies émergentes

Sanjukta Basak, MDCM, FRCPC, MScCH (HPTE)

À propos de l'auteure



La Dre Sanjukta Basak est endocrinologue pédiatrique et professeure adjointe de clinique à l'Université de la Colombie-Britannique et à BC Children's Hospital. Elle a obtenu son diplôme de médecine à l'Université McGill, puis effectué une résidence en pédiatrie et obtenu une bourse de recherche pour un stage postdoctoral en endocrinologie pédiatrique au Hospital for Sick Children de Toronto. Sanjukta manifeste un vif intérêt pour l'éducation médicale et a obtenu une maîtrise en santé communautaire, axée sur l'éducation des professionnels de la santé et des patients, à l'Université de Toronto. Elle est actuellement directrice adjointe du programme de bourses en endocrinologie pédiatrique. Elle est également la responsable clinique du programme pédiatrique de résistance à l'insuline et de diabète de type 2. En tant que membre du BC Children's Hospital Research Institute, elle s'intéresse à l'obésité pédiatrique, à la gestion du diabète, à l'éducation des patients et à l'équité en matière de santé.

## Affiliations

BC Children's Hospital, BC Children's Hospital Research Institute, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique

## Introduction

Le diabète de type 2 (DT2) ne peut plus être considéré comme une maladie chronique de l'adulte. Le diagnostic de DT2 chez l'enfant repose sur les critères biologiques suivants : glycémie à jeun  $\geq 7,0$  mmol/L; glycémie à 2 heures sur un test d'hyperglycémie orale provoquée (HGPO) de  $75 \text{ g} \geq 11,1$  mmol/L; glycémie aléatoire  $\geq 11,1$  mmol/L; ou HbA1c  $\geq 6,5$  % selon Diabète Canada.<sup>1</sup> Il est important de remarquer que ces critères sont basés sur des extrapolations à partir de données recueillies chez les adultes et qu'ils n'ont pas été spécifiquement validés chez les jeunes. L'International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) ajoute que le diagnostic ne doit pas être posé uniquement sur la base de ces critères biologiques, mais doit inclure des symptômes d'hyperglycémie et une recherche négative d'auto-anticorps contre les îlots de Langerhans.<sup>2</sup>

Une étude nationale canadienne de surveillance du DT2 de l'enfant, achevée en 2010, a démontré que l'incidence minimale du DT2 chez les jeunes était de 1,54 pour 100 000 enfants par an, avec des variations régionales significatives; l'incidence la plus élevée était de 12,45 pour 100 000 enfants par an au Manitoba.<sup>3</sup> Le DT2 apparaissant chez les jeunes a touché de manière disproportionnée les enfants canadiens issus de groupes ethniques à risque élevé, 44 % des nouveaux diagnostics ayant été posés dans les populations autochtones et d'origine asiatique, africaine et caribéenne.<sup>3</sup>

Au cours des vingt dernières années, le nombre de cas de diabète chez les jeunes a augmenté. Aux États-Unis, selon l'étude SEARCH for Diabetes in Youth, une augmentation annuelle de 7,1 % a été observée dans tous les groupes d'âge, de sexe, de race et d'origine ethnique.<sup>4</sup> La pandémie de COVID-19 a encore accentué l'incidence de l'aggravation de la maladie chez les jeunes au moment de la présentation.<sup>5</sup> Les

nouveaux cas aux États-Unis ont augmenté de 77,3 % au cours de la première année suivant la pandémie de COVID-19, par rapport aux deux années précédant la pandémie. En outre, 21 % des jeunes ont présenté une acidocétose diabétique ou un syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique, par rapport aux estimations antérieures de 9 % avant la pandémie.<sup>5</sup> Le groupe SEARCH for Diabetes in Youth prévoit que le nombre de jeunes atteints de DT2 passera de 28 000 à 48 000 aujourd'hui à 220 000 d'ici 2060, avec des disparités raciales et ethniques croissantes parmi les jeunes atteints de DT2.<sup>6</sup>

### Le lourd fardeau du diabète pédiatrique de type 2

Plusieurs études pivots montrent que l'évolution clinique du DT2 chez les jeunes est plus agressive que chez les adultes.

- 1. Consortium RISE :** L'insuffisance des cellules  $\beta$  du pancréas progresse plus rapidement chez les jeunes que chez les adultes malgré un traitement précoce par metformine et/ou glargine.<sup>7</sup> Une aggravation glycémique s'est produite chez 17,8 % des jeunes contre 7,5 % des adultes dans les 12 mois ( $P = 0,008$ ) et chez 36 % des jeunes contre 20 % des adultes dans les 21 mois ( $P = 0,002$ ).<sup>7</sup>
- 2. Groupe d'étude TODAY :** Les jeunes atteints de DT2 développent des complications microvasculaires et macrovasculaires sur une période de maladie plus courte que les jeunes atteints de DT1 et les adultes atteints de DT2.<sup>8</sup> Selon un diagnostic moyen posé à l'âge de  $13,3 \pm 1,8$  ans, l'incidence cumulative de toute complication microvasculaire était de 50 % après une durée de maladie de 9 ans et de 80 % après une durée de 15 ans. L'incidence cumulative de l'hypertension était de 67,5 %, celle de la dyslipidémie de 51,6 %, celle de la néphropathie diabétique de 54,8 % et celle de la neuropathie périphérique de 32,4 %.<sup>8</sup> La prévalence de la rétinopathie a augmenté de 13,7 % à 51,0 % entre 5 et 12 ans de durée de la maladie.<sup>9</sup> Les facteurs de risque pour le développement de complications comprenaient la race ou l'appartenance à un groupe ethnique minoritaire, l'hyperglycémie, l'hypertension et la dyslipidémie.<sup>8</sup>
- 3. Groupe SEARCH :** Les complications microvasculaires et macrovasculaires sont statistiquement plus élevées chez les jeunes atteints de DT2 que chez ceux atteints de DT1 : néphropathie diabétique (différence absolue [DA] 14,0 %);

rétinopathie (DA : 3,5 %); neuropathie périphérique (DA : 9,2 %); rigidité artérielle (DA : 35,9 %) et hypertension (DA : 11,5 %).<sup>10</sup>

- 4. Groupe SEARCH :** Chez les adolescents et les jeunes adultes atteints de DT2, la mortalité toutes causes confondues reste plus élevée que de celle observée chez les jeunes atteints de DT1 et dans la population générale.<sup>11</sup>

Les leçons tirées de ces études suggèrent qu'il est urgent d'améliorer notre approche de la prise en charge du DT2 chez les jeunes.

### La prise en charge de la maladie

Les stratégies actuelles de prise en charge pharmacologique s'articulent autour d'un nombre limité d'études cliniques : la metformine,<sup>12</sup> le glimépiride,<sup>13</sup> l'étude TODAY (« Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth »),<sup>14</sup> l'essai ELLIPSE sur le liraglutide,<sup>15</sup> la méta-analyse sur les agonistes du récepteur du GLP-1,<sup>16</sup> l'étude DINAMO<sup>17</sup> et le groupe pédiatrique de l'étude RISE (« Restoring Insulin SEcretion »).<sup>18</sup>

L'obtention de données probantes pour le traitement du DT2 chez les jeunes se heurte à un certain nombre de difficultés, notamment le coût élevé des essais contrôlés à répartition aléatoire contre placebo, le manque de participation des groupes ethniques minoritaires, les difficultés d'accès aux centres d'études cliniques, les critères stricts d'admission aux études et la forte prévalence des problèmes psychosociaux qui ont des répercussions sur la participation des patients. Les défenseurs dans ce domaine appellent à la prise en compte et à l'adoption rapide d'agents antidiabétiques hors indication.<sup>19</sup>

Les lignes directrices actuelles de Diabète Canada (2018),<sup>1</sup> de l'ISPAD (2022)<sup>2</sup> et de l'American Diabetes Association (ADA) (2023)<sup>20</sup> ont été élaborées sur la base de la littérature actuelle et de l'expertise clinique. L'objectif du contrôle glycémique chez les jeunes présentant un DT2 est d'atteindre un taux d'A1c cible inférieur à 7 %.<sup>2,20</sup> Un taux d'A1c plus bas (< 6,5 %) peut être ciblé pour des populations particulières : (a) les patients récemment diagnostiqués afin de préserver leur fonction bêta; (b) les jeunes qui sont en mesure d'obtenir une perte de poids significative en modifiant leur mode de vie et (c) les jeunes sous metformine en monothérapie.<sup>2,20</sup>

Le traitement de première intention du DT2 consiste à modifier le mode de vie de la famille en tenant compte des spécificités culturelles, dans un environnement médical sûr, sans stigmatisation, honte ou blâme. Il est essentiel que le choix de la



Classe	Mécanisme d'action	Noms & dosages	Effet sur l'HbA1c	Effet sur la gestion du poids	Coût
Agonistes des récepteurs du GLP-1	<ol style="list-style-type: none"> <li>Augmenter la sécrétion d'insuline</li> <li>Supprimer le glucagon</li> <li>Prolonger la vidange gastrique et promouvoir la satiété</li> </ol>	<b>Liraglutide</b> (1,8 mg/jour SC)	L'essai ELLIPSE : réduction de l'HbA1c de 0,64 %; 63,7 % des patients dans la groupe liraglutide ont atteints des valeurs HbA1c < 7,0 %	L'essai ELLIPSE : différence moyenne de 1,3 kg après 26 semaines	Haut; assurances-médicaments variable au Canada selon le province
		<b>Sémaglutide</b> (1,0 mg/jour SC)	Aucune donnée pédiatrique disponible	STEP-TEENS trial: Différence en IMC de -16,7 % entre la valeur initiale et la 68 <sup>e</sup> semaine; 73 % ont atteint une perte de poids de 5 % ou plus	
		<b>Dulaglutide</b> (0,75 ou 1,5 mg par sem. SC)	AWARDS-PEDS: réduction de l'HbA1c de 0,9 %	Aucun changement significatif en poids corporel observé à 26 semaines	
		<b>Exénatide</b> (2 mg par sem. SC)	Réduction de l'HbA1c de 0,85 %	Aucun changement significatif en poids corporel observé à 24 semaines	
Inhibiteurs du SGLT2	Inhibe la réabsorption tubulaire rénale du glucose, entraînant la perte urinaire de glucose, la réduction en glucose sérique et la perte de poids	<b>Canagliflozine</b> (100 à 300 mg/jour) <b>Dapagliflozine</b> (10 mg/jour) <b>Empagliflozine</b> (10 à 25 mg/jour) <b>Ertugliflozine</b> (15 mg/jour)	<b>Dapagliflozin:</b> Réduction de l'HbA1c de 0,5 % par 24 semaines <b>Empagliflozin:</b> Réduction de l'HbA1c de 0,85 %	<b>DINAMO trial:</b> Aucun effet sur le poids	Moyen
Inhibiteurs de DPP-4	Inhibe l'enzyme qui décompose le GLP-1, entraînant des concentrations plus élevées du GLP-1	<b>Linagliptine</b> (5 mg/jour)	<b>DINAMO trial:</b> Aucun effet sur l'HbA1c	<b>DINAMO trial:</b> Aucun effet sur le poids	Moyen
TZD	<ol style="list-style-type: none"> <li>Se lie aux récepteurs PPAR gamma, des récepteurs stéroïdes orphelins abondants dans les adipocytes</li> <li>Augmente la sensibilité à l'insuline des tissus musculaires, adipeux et hépatiques</li> </ol>	<b>Pioglitazone</b> (15 mg/jour; peut augmenter à 30 mg/jour) Dose de 45 mg/jour disponible	Réduction de l'HbA1c de 0,5 à 1,3 %	Prise de poids observée	Faible à moyen

**Tableau 1:** Résumé de la littérature actuelle pour l'utilisation pédiatrique hors indication d'agents antihyperglycémiques de deuxième intention. SC, sous-cutanément; IMC, indice de masse corporelle.

Adapté des lignes directrices de l'ISPAD 2022.

pharmacothérapie tiennent compte de l'équilibre entre l'obtention d'un contrôle glycémique optimal ( $HbA1c < 7\%$ ) et la prévention des complications, tout en évitant la surinsulinisation et la prise de poids.

## L'éducation sur le diabète

La prise en charge du DT2 chez les jeunes est optimale lorsqu'elle est assurée par une équipe pédiatrique multidisciplinaire qui connaît les besoins particuliers de cette cohorte en matière d'alimentation, d'exercice physique et de psychologie. Idéalement, l'équipe responsable du traitement devrait comprendre un endocrinologue pédiatrique, un éducateur agréé en diabétologie, un diététicien, un psychologue et/ou un travailleur social, ainsi qu'un physiologiste du sport si les ressources le permettent.<sup>2</sup> Les éléments importants à prendre en compte pour délivrer un enseignement sur le diabète sont les suivants :

1. Une approche centrée sur la famille qui met l'accent sur l'implication de la famille, le partage des responsabilités et l'autogestion dans le cadre d'un suivi et d'un soutien familial par le biais de conversations non moralisatrices, motivantes et encourageantes;
2. Un enseignement utilisant du matériel culturellement approprié dans la langue maternelle du patient ou de sa famille;
3. Des services d'interprétation et une main-d'œuvre diversifiée pour optimiser la communication;
4. Un encouragement à l'autogestion guidé par le niveau de confiance et de motivation du patient/ de la famille;
5. Envisager une formation de groupe pour aider à la motivation et à la constitution d'un tissu social;<sup>22</sup>
6. Envisager des modèles de soins hybrides, en personne et virtuels pour améliorer l'accès aux soins des patients vivant dans des communautés éloignées;<sup>22,23</sup>
7. Le contenu de la formation devrait également être enseigné dans les écoles afin d'optimiser le soutien à une prise en charge du diabète chez les jeunes.<sup>2</sup>

## Pharmacothérapie

### Prise en charge initiale : la metformine et l'insuline

La metformine est utilisée en première intention chez les jeunes dont le taux d'A1c est inférieur à 8,5 %, qui présentent des symptômes minimes et qui ne souffrent pas de cétose ou d'acidose, à une dose initiale de 500 mg/jour, augmentée progressivement jusqu'à

2 000 mg/jour sur quatre semaines afin de minimiser les effets indésirables gastro-intestinaux (GI) potentiels. Chez les jeunes présentant une cétose et un taux d'A1c  $\geq 8,5\%$ , sans signe d'acidose, la metformine associée à une insuline basale à longue durée d'action (dose initiale de 0,25 à 0,5 unité/kg) est souvent efficace pour atteindre un contrôle métabolique, tout en minimisant la prise de poids excessive. L'utilisation de l'insuline prandiale à action rapide est désormais réservée aux jeunes atteints de DT2 qui présentent une acidocétose diabétique ou un état d'hyperosmolarité hyperglycémique lors de l'arrêt de la perfusion continue d'insuline par voie intraveineuse.

Les données issues de l'étude TODAY indiquent que 90 % des jeunes atteints de DT2 peuvent être sevrés de l'insuline et traités avec de la metformine seule.<sup>8</sup> Le sevrage de l'insuline peut généralement être réalisé sur une période de deux à six semaines en réduisant la dose d'insuline par paliers de 30 à 50 % au fur et à mesure de l'augmentation de la dose de metformine.<sup>2,20</sup>

### Thérapies suivantes

Si l'objectif d'un taux d'A1c inférieur à 7,0 % n'est pas atteint dans un délai de trois à quatre mois sous metformine en monothérapie, il convient d'envisager l'utilisation d'autres agents de deuxième intention (**Tableau 1**). Bien que la polypharmacie ne semble pas être l'approche thérapeutique optimale chez les jeunes qui peinent à respecter le traitement, de nombreux endocrinologues pédiatriques ont constaté que les patients et leurs familles sont motivés par la possibilité d'éviter l'insuline.<sup>19</sup>

### Agonistes des récepteurs du GLP-1

Les lignes directrices les plus récentes de l'ADA et de l'ISPAD recommandent d'envisager l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 (« glucagon-like peptide-1 ») si les cibles glycémiques ne sont pas atteintes avec la metformine en monothérapie (avec ou sans insuline) chez les enfants âgés de  $\geq 10$  ans.<sup>2,20</sup> Diabète Canada n'a pas encore formulé une telle recommandation.<sup>1</sup> L'essai ELLIPSE évaluant l'innocuité et l'efficacité du liraglutide a fait état d'un bienfait évident en ce qui concerne la réduction de l'HbA1c.<sup>15</sup> Ces résultats ont été corroborés par une méta-analyse de sept études sur les agonistes des récepteurs du GLP-1 et par l'étude AWARDS-PEDS sur le dulaglutide.<sup>24</sup> Le sémaglutide a été évalué pour le traitement de l'obésité dans l'étude STEP TEENS; toutefois, aucune donnée n'a été recueillie chez les jeunes atteints de DT2.<sup>25</sup> Chez les adultes atteints de DT2, il a été démontré que les agonistes des récepteurs du GLP-1 avaient un effet cardioprotecteur et néphroprotecteur,

alors que de telles répercussions n'ont pas encore été évaluées chez les jeunes. Compte tenu des données susmentionnées concernant les complications graves dans les cas de DT2 chez les jeunes, il est essentiel d'envisager une adoption rapide des agonistes des récepteurs du GLP-1.

Santé Canada a approuvé l'utilisation du liraglutide chez les jeunes âgés de plus de 12 ans, alors que le sémaglutide n'a pas encore reçu cette approbation.

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

Les inhibiteurs du SGLT2 (dapagliflozine, empagliflozine et canagliflozine) ne sont pas encore approuvés par Santé Canada pour le traitement du DT2 chez les jeunes. Les résultats de la phase III d'un essai clinique portant sur la dapagliflozine chez les enfants et les jeunes adultes atteints de DT2 ont permis de déterminer que la dapagliflozine abaisse la glycémie en toute sécurité dans cette population (diminution de l'HbA1c de 0,62 % par rapport au placebo).<sup>26</sup> L'empagliflozine a également montré des réductions cliniquement significatives de l'HbA1c de 0,84 % par rapport au placebo après 26 semaines de traitement; cependant, l'hypoglycémie est apparue comme un événement indésirable chez 77 % des participants.<sup>17</sup> Ces agents représentent une option de traitement potentielle du DT2 chez les jeunes.

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

Les inhibiteurs de DPP-4 ne sont pas encore approuvés par Santé Canada pour le traitement du DT2 chez les jeunes. Les revues systématiques et les essais cliniques récents sur la linagliptine ne montrent pas les bienfaits des inhibiteurs de DPP-4 dans l'amélioration de la glycémie chez les jeunes atteints de DT2.<sup>17,27</sup>

### ***Thiazolidinediones (TZD)***

Les TZD ne sont pas encore approuvées par Santé Canada pour le traitement du DT2 chez les jeunes. L'ajout d'une TZD (rosiglitazone) à la metformine a réduit le risque de progression du besoin en insuline de 23 % chez les jeunes participant à l'étude TODAY.<sup>14</sup> Cette classe de médicaments a été associée à un risque élevé de prise de poids, ce qui a limité son adoption à grande échelle dans la population pédiatrique. Certains experts indiquent que la TZD peut être considérée comme une solution viable pour les patients qui ne tolèrent pas la metformine ou pour ceux pour qui le coût des nouveaux agents est prohibitif.<sup>19</sup>

### ***Associations médicamenteuses***

Le tirzépate est un double agoniste des récepteurs du GLP-1 et du peptide insulinothéropé dépendant du glucose (GIP) qui s'est avéré provoquer une perte

de poids substantielle chez les adultes, avec une amélioration de l'HbA1c de 1,07 %.<sup>28</sup> Un essai clinique est actuellement mené pour démontrer les effets métaboliques et de réduction du poids du tirzépate chez les adolescents (National Library of Medicine, numéro NCT : NCT05260021).

### ***Chirurgie bariatrique***

La chirurgie bariatrique peut être un outil efficace de rémission du DT2 chez les adolescents post-pubères.<sup>2,20</sup> Cinq ans après une chirurgie bariatrique, les adolescents avaient 1,27 fois plus de chances d'avoir une rémission du DT2 que des adultes.<sup>29</sup>

### **Nutrition**

La participation d'un diététicien à l'éducation initiale sur le DT2 et à la prise en charge ultérieure est essentielle pour atteindre l'objectif de contrôle de la glycémie et tendre vers la rémission. La thérapie nutritionnelle doit s'adresser aux jeunes et à leur famille, y compris à tous ceux qui participent à la création de l'environnement alimentaire de l'enfant. Il est recommandé d'adopter une approche équilibrée. Il n'existe aucune donnée en faveur d'un régime très faible en calories, faible en glucides ou cétogène, ni d'un jeûne intermittent, chez les jeunes atteints de DT2. La modification du régime alimentaire doit intégrer les comportements suivants :<sup>1,2,20</sup>

1. Éliminer les boissons gazeuses et les jus de fruits sucrés
2. Réduire la consommation d'aliments à base de sucres simples et raffinés et de sirop de maïs à haute teneur en fructose
3. Limiter la consommation d'aliments riches en graisses et/ou en calories
4. Réduire la consommation d'aliments transformés, préemballés ainsi que des « plats préparés »
5. Comprendre la notion de portions saines
6. Réduire les repas pris en dehors du domicile et dans les chaînes de restauration rapide
7. Augmenter la consommation de légumes et de fruits
8. Remplacer le riz blanc enrichi et la farine blanche avec du riz brun et des céréales complètes à faible indice glycémique pour favoriser l'absorption progressive du glucose au cours des repas
9. Pratiques parentales saines et promotion d'un modèle parental d'habitudes alimentaires saines, tout en évitant un apport alimentaire trop restrictif
10. Encourager des pratiques alimentaires saines, telles que manger à l'heure, dans un même lieu,

de préférence en famille, et sans autre activité (utilisation de l'ordinateur ou étude)

11. Utilisation de supports pédagogiques sur la nutrition; de modèles de plats sains incluant des aliments d'origines ethniques diverses

Compte tenu du risque accru de troubles alimentaires chez les jeunes atteints de DT2, il est recommandé de procéder à une évaluation continue des habitudes alimentaires malsaines des patients.<sup>30</sup> Il est conseillé d'utiliser des questions de dépistage régulières pour tous les jeunes, indépendamment de leur sexe et de leur IMC, en particulier chez les jeunes témoignant d'une insatisfaction corporelle, d'antécédents de régime, d'antécédents de dépression, d'un mauvais contrôle de la glycémie, de rendez-vous cliniques manqués, d'épisodes récurrents d'acidocétose diabétique, d'une hypoglycémie récurrente secondaire à une surdose intentionnelle de médicaments et des modifications de l'alimentation.<sup>31</sup>

Des recommandations nutritionnelles devraient également être fournies sous l'angle pratique de la sécurité alimentaire des ménages, de la stabilité en matière de logement, de l'accès à l'eau douce, des difficultés d'accès aux fruits et légumes en raison du changement climatique et des ressources financières de la famille.

### Activité physique

L'activité physique régulière et quotidienne fait partie intégrante de tous les plans de prise en charge du diabète pour améliorer le contrôle de la glycémie, réduire les facteurs de risque cardiovasculaire (CV), contribuer à la perte de poids et améliorer la santé mentale. Les jeunes sont encouragés à se fixer un objectif de 60 minutes par jour d'activité physique modérée à intensive, avec un entraînement musculaire au moins trois jours par semaine.<sup>2</sup> Les principales considérations pour les jeunes atteints de DT2 sont les suivantes :

1. Promouvoir l'activité physique en tant que pratique familiale, notamment par des efforts quotidiens visant à accroître les mouvements du corps, comme l'utilisation des escaliers au lieu des ascenseurs, la marche ou le vélo pour se rendre à l'école et faire les courses, ainsi que les travaux ménagers et le jardinage
2. Encourager l'activité physique par un renforcement positif et éviter le recours à des mesures punitives pour lutter contre la consommation d'aliments riches en graisses et/ou en calories
3. Réduire à moins de deux heures par jour le temps sédentaire passé devant un écran

Les objectifs d'activité physique doivent être spécifiques, négociés, agréables et adaptés aux ressources de la famille.<sup>2</sup> L'évaluation clinique de l'activité physique doit inclure la connaissance de la communauté du jeune, de son environnement physique et des scores d'accessibilité piétonnière de son quartier. De nouvelles données suggèrent également que les interventions basées sur la technologie, comme les jeux vidéo actifs, peuvent améliorer la dyslipidémie et entraîner une perte de poids.<sup>32</sup> Lorsque l'on essaie de promouvoir la forme physique, il convient également de s'efforcer de s'inspirer des traditions culturelles.<sup>33</sup> Des publications récentes ont soutenu l'utilisation de la danse Bhangra, par exemple, pour améliorer les profils respiratoires cardiovasculaires, la dyslipidémie et la résistance à l'insuline.<sup>34</sup>

### Considérations psychosociales

Chez les jeunes atteints de DT2, les facteurs psychosociaux constituent un défi majeur dans la mise en œuvre d'une pharmacothérapie et d'un changement de mode de vie.<sup>4</sup> Le DT2 des jeunes touche de manière disproportionnée les minorités ethniques visibles vivant dans la pauvreté, les personnes vivant dans des ménages en situation d'insécurité alimentaire et celles qui sont exposées à un racisme structurel.<sup>35-37</sup> Les recommandations de traitement doivent être individualisées pour tenir compte des obstacles culturels, sociaux, géographiques et économiques à la mise en œuvre d'un changement de comportement.

Les jeunes atteints de DT2 devraient faire l'objet d'un dépistage des comorbidités psychologiques, notamment la dépression, l'anxiété, la stigmatisation du poids, la détresse liée au diabète et les troubles de l'alimentation, au moment du diagnostic et à des intervalles de suivi réguliers.<sup>2,38</sup> Ces facteurs peuvent faire obstacle aux changements de mode de vie, ce qui se traduit par la sédentarité, des troubles du sommeil, une mauvaise observance du traitement et des grignotages excessifs. Il est recommandé de sélectionner des antidépresseurs sans effet sur le poids lors du traitement de la dépression ou d'autres troubles mentaux chez les adolescents atteints de DT2.<sup>2</sup>

Cela souligne l'importance de l'inclusion précoce du soutien d'un travailleur social, de la mise en place de parcours d'accès à des groupes de soutien et à des psychologues.

### Les obstacles supplémentaires à une prise en charge

La résistance à l'insuline à la puberté, qui conduit souvent à prescrire de fortes doses d'insuline, est un



Complications/ comorbidités	Test de dépistage	Intervalle de dépistage	Traitement initial
Hypertension	Pression artérielle utilisant un brassard de taille appropriée	À chaque visite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viser la perte de poids</li> <li>• Alimentation : limitation du sel alimentaire à &lt; 2 300 mg/jour, instauration d'un régime DASH</li> <li>• Augmenter l'activité physique à 1 heure par jour</li> <li>• Si aucune amélioration pendant 6 mois, amorce un inhibiteur de l'ECA ou un ARA</li> <li>• Orientation vers la néphrologie pédiatrique, au besoin</li> </ul>
Dyslipidémie (triglycérides plasmatiques élevés, HDL-C faible et LDL-C élevé)	Profil lipidique à jeun	Annuel, à partir de 3 mois après le diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimiser l'HbA1c &lt; 7 %</li> <li>• Alimentation : limiter les gras saturés, éviter les gras trans, améliorer l'apport en fibres, réduire l'apport en sucres simples et en boissons sucrées, augmenter l'apport en oméga-3</li> <li>• Augmenter l'activité physique à 1 heure par jour</li> <li>• Surveiller les taux de lipides tous les 3 à 6 mois</li> <li>• Commencer les statines pour réduire le LDL-C si aucune amélioration après 6 mois de modification alimentaire</li> <li>• Commencer les fibrates pour abaisser les triglycérides si aucune amélioration après 6 mois de modification alimentaire</li> </ul>
Néphropathie	Rapport albuminurie/creatininurie (RAC)	Annuel, à partir du diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valeurs élevées non causées par la contamination, l'exercice, le tabagisme, la menstruation, l'infection ou l'orthostasie</li> <li>• Noter le RAC de 2h-3h immédiatement après s'être levé</li> <li>• Consultation avec la néphrologie pédiatrique si le RAC est constamment élevé &gt; 30 mg/mmol</li> </ul>
Rétinopathie	Examen complet de la vue avec pupilles dilatées ou photographie rétinienne, effectué par un optométriste ou un ophtalmologiste	Annuel, à partir du diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimiser l'HbA1c &lt; 7 %</li> <li>• Assurer le traitement de la dyslipidémie et de l'hypertension, si présent</li> <li>• Suivi rapproché continu avec un ophtalmologiste</li> </ul>
Neuropathie	Historique clinique de symptômes (l'engourdissement, la douleur, les crampes et la paresthésie); tests de sensibilité vibratoire, tact fin and réflexes de cheville	Annuel, à partir du diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimiser l'HbA1c &lt; 7 %</li> <li>• Assurer le traitement de la dyslipidémie, optimiser l'HDL-C</li> <li>• Conseiller sur l'évitement ou l'abandon du tabagisme (si applicable)</li> <li>• Orientation vers un neurologue pédiatrique si symptomatique</li> </ul>
NAFLD	Taux sanguins d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT)	Annuel, à partir du diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimiser l'HbA1c &lt; 7 %</li> <li>• Envisager d'optimiser les médicaments contre le diabète; les glitazones et les agonistes des récepteurs du GLP-1 peuvent améliorer les enzymes hépatiques</li> <li>• Consulter un gastroentérologue pédiatrique si ALAT et ASAT &gt; 3 fois la limite supérieure de la normale pendant 6 mois, pour exclure d'autres causes d'élévation des enzymes hépatiques à l'aide d'imagerie ou d'une biopsie hépatique</li> </ul>
Apnée obstructive du sommeil (AOS)	Historique clinique de ronflement, mauvaise qualité du sommeil, apnée, maux de tête matinaux, somnolence diurne	Annuelle, à partir du diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirmer le diagnostic en adressant le patient à un spécialiste du sommeil pour une étude du sommeil ; l'oxymétrie de pouls nocturne peut constituer une première évaluation utile si l'accès à une étude du sommeil est limité.</li> </ul>
Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)	Historique clinique d'irrégularités du cycle menstruel et de signes d'hyperandrogénie	Annuel, à partir du diagnostic pour les filles postpubertes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Optimiser l'HbA1c &lt; 7 %</li> <li>• Alimentation : amorce des changements alimentaires visés à la perte du poids</li> <li>• Augmenter l'activité physique à 1 heure par jour</li> <li>• Commencer l'OCP pour aider avec l'irrégularité menstruelle et les symptômes de l'hyperandrogénie</li> </ul>
Santé psychosociale	Historique de dépression, troubles alimentaires, insécurité alimentaire, tabagisme, vapotage, consommation de drogues ou d'alcool, activité sexuelle, manque de soutien scolaire et difficultés financières familiales	À chaque visite	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assurer un suivi et une surveillance réguliers auprès d'un travailleur social et des ressources de santé mentales</li> </ul>

**Tableau 2:** Les complications et les comorbidités associées au DT2 chez les jeunes.

Hommage de la Dre Sanjukta Basak.

autre facteur propre aux jeunes, qui favorise la prise de poids. En outre, le développement du cerveau de l'adolescent est associé à des problèmes d'observance. Souvent, les jeunes atteints de DT2 ont plusieurs membres de leur famille atteints de DT2 et présentant des complications liées au diabète. Cela crée des obstacles logistiques supplémentaires lorsqu'ils doivent gérer plusieurs rendez-vous familiaux, sans compter les coûts supplémentaires des médicaments et des fournitures pour le diabète. Les jeunes peuvent être confrontés à des difficultés supplémentaires lorsqu'ils doivent s'occuper de membres de leur famille tout en essayant de gérer leur propre diabète. Les jeunes diabétiques peuvent également présenter des comorbidités supplémentaires, comme le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), l'hypertension, l'apnée obstructive du sommeil (AOS) et la dyslipidémie, ce qui peut entraîner des difficultés supplémentaires dans la gestion de la maladie et des contraintes liées à la qualité de vie. D'un point de vue financier, peu de médicaments sont approuvés par Santé Canada pour une utilisation dans le DT2 chez l'enfant, ce qui entraîne des obstacles à la couverture par les régimes d'assurance maladie provinciaux et les prestations d'assurance maladie complémentaire.

### Les comorbidités associées au diabète de type 2 chez les jeunes

La centralisation des soins aux patients atteints de DT2 et des complications liées au diabète est l'approche optimale pour obtenir un engagement et des résultats positifs pour les patients. À mesure que les centres d'éducation pédiatrique évoluent vers des cliniques pédiatriques spécialisées dans le DT2 chez l'enfant, il est essentiel de veiller à ce que les parcours de dépistage et d'investigation, ainsi que la prise en charge de l'hypertension, de la dyslipidémie, de la néphropathie, de la rétinopathie, de la NAFLD, de l'AOS, du SOPK et de l'orientation des patients, soient développés en vue d'une prise en charge efficace des patients (Tableau 2).

### Conclusion

D'un point de vue clinique, le DT2 chez les jeunes est complexe et agressif, avec une charge de morbidité élevée. Un mauvais contrôle de la glycémie et des taux élevés de complications persistent chez les jeunes atteints de DT2, malgré un traitement à base de metformine et d'insuline. Il est important de trouver un équilibre entre un contrôle optimal de la glycémie (HbA1c < 7 %), la prévention des complications dues

à une insulinsation excessive et la prévention de la prise de poids. Il existe peu d'outils approuvés par Santé Canada pour le traitement du DT2 chez l'enfant. Nous devons envisager l'adoption rapide et sûre de médicaments hors indications pour cette population de patients.

### Correspondance

Dre Sanjukta Basak

**Courriel** : sanjukta.basak@cw.bc.ca

### Divulgations financières

**Études de recherche/essais cliniques** : Neurocrine Biosciences, Ultragenyx, Pfizer, Rhythm Pharmaceuticals

**Honoraire de conférencière** : Canadian Diabetes & Endocrinology Today, Pfizer, Canadian Pediatric Endocrine Group Meeting, Eli Lilly

**Conseils consultatifs** : Novo Nordisk Pediatric Expert Obesity National Advisory Board, Growth Hormone Pediatric Endocrinology National Advisory Board

### Références

1. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Panagiotopoulos C, Hadjiyannakis S, Henderson M. Type 2 Diabetes in children and adolescents. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S247-S54.
2. Shah AS, Zeitler PS, Wong J, Pena AS, Wicklow B, Arslanian S, Chang N, Fu J, Dabadghao P, Pinhas-Hamiel O, Urakami T. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatric Diabetes*. 2022 Nov;23(7):872-902.
3. Amed S, Dean HJ, Panagiotopoulos C, Sellers EA, Hadjiyannakis S, Laubscher TA, Dannenbaum D, Shah BR, Booth GL, Hamilton JK. Type 2 diabetes, medication-induced diabetes, and monogenic diabetes in Canadian children: a prospective national surveillance study. *Diabetes Care*. 2010 Apr 1;33(4):786-91.
4. Rodriguez IM, O'Sullivan KL. Youth-Onset Type 2 Diabetes: Burden of Complications and Socioeconomic Cost. *Current Diabetes Reports*. 2023 Mar 24:1-9.
5. Magge SN, Wolf RM, Pyle L, Brown EA, Benavides VC, Bianco ME, Chao LC, Cymbaluk A, Balikcioglu PG, Halpin K, Hsia DS. The coronavirus disease 2019 pandemic is associated with a substantial rise in frequency and severity of presentation of youth-onset type 2 diabetes. *The Journal of Pediatrics*. 2022 Dec 1;251:51-9.
6. Imperatore G, Boyle JP, Thompson TJ, Case D, Dabelea D, Hamman RF, Lawrence JM, Liese AD, Liu LL, Mayer-Davis EJ, Rodriguez BL. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the US population aged < 20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. *Diabetes Care*. 2012 Dec 1;35(12):2515-20.
7. RISE Consortium. Impact of insulin and metformin versus metformin alone on  $\beta$ -cell function in youth with impaired glucose tolerance or recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1717-25.
8. TODAY Study Group; Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, Gubitosi-Klug R, Nathan DM, et al. Long-term complications in youth-onset type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(5):416-26.

9. TODAY Study Group. Development and progression of diabetic retinopathy in adolescents and young adults with type 2 diabetes: results from the TODAY study. *Diabetes Care*. 2021;45(5):1049-55.
10. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino R, Dolan L, Imperatore G, Linder B, Lawrence JM, Marcovina SM, Mottl AK, Black MH; SEARCH for Diabetes in Youth Research Group. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. *JAMA*. 2017 Feb 28;317(8):825-35.
11. Lawrence JM, Reynolds K, Saydah SH, Mottl A, Pihoker C, Dabelea D, Dolan L, Henkin L, Liese AD, Isom S, Divers J. Demographic correlates of short-term mortality among youth and young adults with youth-onset diabetes diagnosed from 2002 to 2015: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2021 Dec 1;44(12):2691-8.
12. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2002 Jan 1;25(1):89-94.
13. Gottschalk M, Danne T, Vlainic A, Cara JF. Glimperide versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care*. 2007;30(4):790-4.
14. TODAY Study Group; Zeitler P, Epstein L, Grey M, Hirst K, Kaufman F, et al. Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(2):74-87.
15. Tamborlane WV, Barrientos-Perez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):637-46.
16. Chadda KR, Cheng TS, Ong KK. GLP-1 agonists for obesity and type 2 diabetes in children: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2021;22(6):e13177.
17. Laffel LM, Danne T, Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Willi S, Zeitler P, et al. Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in young people with type 2 diabetes (DINAMO): a multicentre, randomised, double-blind, parallel group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(3):169-81.
18. Sam S, Edelstein SL, Arslanian SA, Barengolts E, Buchanan TA, Caprio S, et al. Baseline Predictors of Glycemic Worsening in Youth and Adults With Impaired Glucose Tolerance or Recently Diagnosed Type 2 Diabetes in the Restoring Insulin Secretion (RISE) Study. *Diabetes Care*. 2021;44(9):1938-47.
19. Kelsey MM, Zeitler PS, Nadeau KJ, Shah AS. Type 2 diabetes in youth: Rationale for use of off-label antidiabetic agents. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(6):615-9.
20. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 14. Children and adolescents: Standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S208-S31.
21. Salama M, Biggs BK, Creo A, Prissel R, Al Nofal A, Kumar S. Adolescents with Type 2 Diabetes: Overcoming Barriers to Effective Weight Management. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*. 2023 Dec 31:693-711.
22. Lee V. The experiences and views of children with type 2 diabetes and their families. *Diabetes Care Child Young People*. 2020;10:165.
23. Fung A, Irvine M, Ayub A, Ziabakhsh S, Amed S, Hursh BE. Evaluation of telephone and virtual visits for routine pediatric diabetes care during the COVID-19 pandemic. *J Clin Transl Endocrinol*. 2020;22:100238.
24. Arslanian SA, Hannon T, Zeitler P, Chao LC, Boucher-Berry C, Barrientos-Pérez M, Bismuth E, Dib S, Cho JI, Cox D. Once-weekly dulaglutide for the treatment of youths with type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2022 Aug 4;387(5):433-43.
25. Weghuber D, Boberg K, Hesse D, Jeppesen OK, Sorig R, Kelly AS, et al. Semaglutide treatment for obesity in teenagers: a plain language summary of the STEP TEENS research study. *J Comp Eff Res*. 2023;12(2):e220187.
26. Tamborlane WV, Laffel LM, Shehadeh N, Isganaitis E, Van Name M, Ratnayake J, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: a prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(5):341-50.
27. Li X, Sun T, Du X, Xie X, Shi L. The efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and glucagon-like peptide-1 agonists in pediatric patients with type 2 diabetes: a systematic review. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;35(12):1457-63.
28. Tang Y, Zhang L, Zeng Y, Wang X, Zhang M. Efficacy and safety of tirzepatide in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:1016639.
29. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, Michalsky MP, Brandt ML, Xanthakos SA, et al. Five-Year outcomes of gastric bypass in adolescents as compared with adults. *N Engl J Med*. 2019;380(22):2136-45.
30. Pinhas-Hamiel O, Levy-Shraga Y. Eating disorders in adolescents with type 2 and type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013;13(2):289-97.
31. Racicka E, Brynska A. Eating Disorders in children and adolescents with Type 1 and Type 2 diabetes: prevalence, risk factors, warning signs. *Psychiatr Pol*. 2015;49(5):1017-24.
32. Ercelik ZE, Caglar S. Effectiveness of active video games in overweight and obese adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;27(2):98-104.
33. Tang TS, Mahmood B, Amed S, McKay H. Drawing on cultural traditions to improve cardiorespiratory fitness with South Asian children: a feasibility study. *Child Obes*. 2022;18(5):333-41.
34. Priya G, Grewal E. When the DHOL is beating, BHANGRA comes to the rescue! *Indian J Endocrinol Metab*. 2021;25(3):253-4.
35. Hawkes CP, Lipman TH. Racial disparities in pediatric Type 1 diabetes: yet another consequence of structural racism. *Pediatrics*. 2021;148(2).
36. Reid LA, Zheng S, Mendoza JA, Reboussin BA, Roberts AJ, Sauder KA, et al. Household food insecurity and fear of hypoglycemia in adolescents and young adults with diabetes and parents of youth with diabetes. *Diabetes Care*. 2023;46(2):262-9.
37. Egede LE, Campbell JA, Walker RJ, Linde S. Structural racism as an upstream social determinant of diabetes outcomes: a scoping review. *Diabetes Care*. 2023;46(4):667-77.
38. Gulley LD, Shomaker LB. Depression in youth-onset type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2020;20(10):51.

# Exercice de résistance dans le contexte du diabète de type 1

Jane E. Yardley, MSc, PhD

À propos de l'auteure



La Dre Jane Yardley est professeure agrégée à l'Université de l'Alberta. Elle est lauréate d'une bourse de nouveau chercheur de la Heart and Stroke Foundation Alberta, et fait partie du Physical Activity and Diabetes Laboratory de l'Institut de l'Alberta Diabetes Institute. Ses recherches portent sur les répercussions de l'exercice physique sur la glycémie des adultes atteints de diabète de type 1, avec des projets axés sur l'exercice de résistance et sur certains aspects de la santé des femmes. Elle est coauteure de la prise de position 2016 de l'American Diabetes Association sur le diabète et l'exercice/activité physique.

## Affiliations

Faculté d'Augustana, Université de l'Alberta  
Physical Activity and Diabetes Laboratory, Alberta Diabetes Institute  
Women and Children's Health Research Institute

## Introduction

L'exercice et l'activité physique sont associés à de nombreux bienfaits pour les personnes atteintes de diabète de type 1 (DT1), notamment une longévité accrue et une diminution de l'incidence/de la gravité des complications liées au diabète.<sup>1,2</sup> Malheureusement, ces activités (et l'exercice d'endurance en particulier) augmentent également le risque d'hypoglycémie et de variabilité glycémique, deux obstacles à l'augmentation de l'activité physique dans cette population.<sup>3</sup> L'exercice de résistance est une activité souvent négligée, car il a été historiquement considéré comme un entraînement réservé aux athlètes d'élite. Pour les personnes atteintes de DT1, il est associé à une multitude de bienfaits, notamment une réduction du risque d'hypoglycémie pendant l'activité.<sup>4,5</sup> Grâce à l'amélioration des formulations d'insuline et à l'évolution rapide des technologies de prise en charge du DT1, les personnes atteintes vivent plus longtemps et en meilleure santé. Cet article décrit les nombreuses raisons pour lesquelles les exercices de résistance devraient accompagner cette longévité.

## Les bienfaits d'un entraînement de résistance à plus long terme

L'exercice de résistance est généralement décrit comme un exercice utilisant la contraction musculaire

contre une force extérieure. Cette force peut être fournie par le poids du corps, des bandes élastiques, des machines d'haltérophilie ou des poids libres. Les bienfaits de l'exercice de résistance chez les personnes non-diabétiques comprennent l'augmentation de la masse musculaire squelettique, de la force et de l'endurance, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, la diminution de la graisse viscérale, l'amélioration de la santé cardiovasculaire (en particulier par la réduction de la pression artérielle), l'augmentation de la densité minérale osseuse et l'amélioration du profil lipidique.<sup>6</sup> On observe également la plupart de ces bienfaits chez les personnes atteintes de DT1, bien que des données récentes suggèrent que la pratique d'exercices de résistance n'entraîne pas nécessairement d'amélioration de la glycémie moyenne, mesurée par l'HbA1c.<sup>4,7</sup>

## Les effets glycémiques aigus de l'exercice de résistance

En raison de son utilisation du glucose sanguin comme source de carburant, l'exercice d'endurance (activités impliquant des contractions répétées de grands groupes musculaires pendant des périodes prolongées, par exemple la marche, la natation, le cyclisme, etc.) dépend des lipides et du glucose sanguin pour alimenter l'activité. Le choix de ce « carburant » entraîne une baisse importante de la glycémie pendant



l'activité d'endurance chez les personnes atteintes de DT1, ce qui accroît le risque d'hypoglycémie pendant l'activité.<sup>5</sup> En revanche, les activités d'intensité plus élevée (de renforcement musculaire) dépendent davantage des réserves de glycogène hépatique et musculaire. Par conséquent, les baisses de la glycémie ont tendance à être plus faibles pendant l'activité de renforcement musculaire, mais le risque d'hypoglycémie post-exercice est plus élevé.<sup>5,8</sup>

Les effets glycémiques aigus de l'exercice de résistance chez les personnes atteintes de DT1 n'ont été examinés que récemment. En 2013, à l'aide d'un modèle de mesures répétées, Yardley et al ont montré qu'un exercice de résistance pratiqué en fin d'après-midi produisait une baisse moins importante de la glycémie qu'un exercice d'endurance d'intensité modérée d'une durée comparable effectué au même moment de la journée chez les personnes physiquement actives atteintes de DT1.<sup>5</sup> Dans la mesure du possible, les auteurs ont contrôlé la prise alimentaire (autosélectionnée, mais répétée sur trois jours de suivi pour chaque séance d'exercice), les ajustements des doses d'insuline (autodéclarés) et l'activité physique de fond (mesurée par un podomètre). Alors que la glycémie diminue moins pendant l'exercice, la surveillance continue du glucose après l'exercice a révélé une hypoglycémie plus importante pendant la nuit après l'exercice de résistance, probablement en raison de la reconstitution des réserves de glycogène.<sup>5</sup>

Peu de temps après cette première publication, Turner et al ont constaté une augmentation de la glycémie chez des personnes atteintes de DT1 suivant un protocole similaire d'exercices de résistance.<sup>9</sup> Il a été récemment démontré que cette différence pouvait être attribuée au fait que les participants à l'étude de Turner faisaient de l'exercice après un jeûne d'une nuit. À l'aide d'un modèle de mesures répétées, Toghi-Eshghi et Yardley (2019) ont comparé la réponse d'un groupe de participants atteints de DT1 qui ont suivi un protocole identique d'exercices de résistance, effectués une fois non à jeun (vers 17 h) et une fois à jeun (vers 7 h), afin de reproduire les scénarios des études précédentes. Ils ont constaté que la glycémie intra-individuelle était plus susceptible d'augmenter au cours d'un exercice de résistance à jeun le matin, alors qu'elle diminuait lorsque le même protocole était effectué plus tard dans la journée.<sup>10</sup> Ainsi, la réalisation d'exercices de résistance à jeun peut être conseillée aux personnes atteintes de DT1 pour lesquelles la peur de l'hypoglycémie est un obstacle majeur à la pratique d'une activité physique. La physiologie qui sous-tend ces réponses glycémiques à l'exercice à jeun est décrite en détail dans d'autres documents.<sup>11</sup>

Un autre avantage de l'exercice de résistance pour la gestion de la glycémie est qu'il peut ralentir ou empêcher d'importantes baisses de la glycémie lors d'un exercice d'endurance ultérieur. Dans une étude croisée sur l'exercice pratiqué l'après-midi (protocoles effectués à 17 heures), les participants atteints de DT1 ont connu une baisse tardive et plus lente de leur glycémie durant 45 minutes d'exercice d'endurance effectué après 45 minutes d'exercice de résistance.<sup>12</sup> À l'inverse, une baisse importante de la glycémie était immédiatement visible lorsque l'exercice d'endurance était effectué en premier. Par conséquent, si les personnes atteintes de DT1 abordent une séance d'exercices combinés alors que leur glycémie est plus élevée que prévu, il peut être bénéfique de commencer par des exercices d'endurance. Inversement, si la glycémie est plus basse et qu'une hypoglycémie est à craindre, l'option la plus sûre est d'effectuer d'abord les exercices de résistance.

Il est également important de constater qu'il peut y avoir des différences liées au sexe dans les réponses glycémiques à l'exercice de résistance chez les personnes atteintes de DT1. Une analyse secondaire réalisée par Brockman et al a montré que les participants de sexe masculin présentaient à la fois une baisse plus importante de la glycémie pendant l'exercice de résistance et une hypoglycémie plus importante dans les 6 heures suivant l'exercice.<sup>16</sup> Toutefois, les auteurs remarquent que ces différences peuvent être simplement dues à des différences de composition corporelle (les hommes ont tendance à avoir plus de masse musculaire que les femmes) et au volume de travail effectué (les hommes soulèvent plus de poids que les femmes, même si l'intensité est similaire par rapport à la capacité de levage maximale des participants). Une étude transversale récente a également indiqué que des différences liées au sexe (comportementales) dans les stratégies de contrôle de la glycémie lors des exercices physiques sont susceptibles d'exister chez les personnes atteintes de DT1 et, à ce titre, il est possible que les différences dans les réponses glycémiques (en particulier après l'exercice physique) soient le résultat de stratégies de contrôle différentes chez les femmes par rapport aux hommes.<sup>14</sup>

## La prévention de la fragilité

Grâce aux améliorations récentes des agents insulino-actifs et de la technologie du diabète, les personnes atteintes de DT1 vivent plus longtemps et en meilleure santé. Cependant, des études récentes montrent qu'en vieillissant, les personnes atteintes de DT1 perdent plus rapidement leur masse et leur qualité musculaires que les témoins appariés non-diabétiques.<sup>15</sup> Des données

indiquent également que la solidité des os (que ce soit en raison de la densité ou de la qualité de ceux-ci) diminue également plus rapidement, augmentant ainsi le risque de fractures.<sup>16</sup> Ces deux facteurs combinés augmentent le risque de fragilité chez les personnes âgées atteintes de DT1. Ainsi, il est essentiel que les personnes atteintes de DT1 pratiquent des exercices avec haltères et de résistance tout au long de leur vie afin de compenser le déclin de la force, de la santé osseuse et de la mobilité fonctionnelle lié au diabète.

Si les données concernant les personnes atteintes de DT1 font actuellement défaut, le fait de pratiquer ces activités à un stade précoce pour les personnes non diabétiques, même à petites doses, peut conduire à une augmentation de la force/masse musculaire maximale et à une densité/qualité osseuse plus importante, à partir desquelles se produiront les éventuels déclinés liés à l'âge.<sup>17,18</sup> Chez les personnes non diabétiques, celles qui pratiquent des exercices de résistance et des activités à fort impact ont tendance à avoir une perte musculaire et osseuse plus lente avec le vieillissement.<sup>18</sup> Des études menées auprès d'adultes plus âgés montrent qu'il est encore possible de gagner en force en pratiquant des exercices de résistance.<sup>19</sup> Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si ces bienfaits sont aussi prononcés chez les personnes atteintes de DT1.

### Les lacunes de la recherche

Il est important de souligner que les recherches menées jusqu'à présent sur les effets glycémiques aigus des exercices de résistance chez les personnes atteintes de DT1 n'ont porté que sur un seul type de protocole d'exercices de résistance—un protocole conçu pour développer la masse musculaire (3 séries de 8 répétitions). Il existe plusieurs types de protocoles d'exercices de résistance, chacun favorisant des adaptations physiologiques différentes. Les protocoles à haut volume et à faible résistance sont conçus pour augmenter l'endurance musculaire et sont susceptibles de contribuer davantage au métabolisme aérobie. En tant que tels, ils peuvent être associés à des baisses plus importantes de la glycémie, mais à moins d'hypoglycémie après l'exercice. Les protocoles à très faible volume et à haute résistance favorisent les adaptations neurologiques pour produire des contractions musculaires plus puissantes. Ces activités peuvent donc être

encore plus dépendantes du glycogène comme source de carburant. À ce stade, cependant, les réponses glycémiques potentielles sont purement spéculatives.

On sait également très peu de choses sur la façon dont les différences d'âge, de sexe et de condition physique peuvent affecter les réponses glycémiques à l'exercice de résistance. Les recherches menées chez des personnes non diabétiques montrent que ces facteurs physiologiques peuvent avoir une incidence sur le choix du carburant au cours de différents types d'exercices.<sup>20</sup> La question de savoir si leur effet est suffisamment puissant pour influencer les réponses glycémiques à l'exercice de résistance chez les personnes atteintes de DT1 (où l'insuline synthétique joue également un rôle très important). Cette question n'a pas encore été entièrement élucidée.

### Conclusion

Les exercices de résistance sont associés à de nombreux bienfaits pour la santé des personnes diabétiques et non-diabétiques. Les variations de la glycémie étant plus prévisibles et moins importantes pendant l'exercice, les personnes atteintes de DT1 ont souvent moins besoin d'ajuster leur dose d'insuline avant l'exercice et de recourir à une supplémentation en glucides. Le premier facteur est important pour surmonter un obstacle à l'exercice chez les personnes dont l'emploi du temps est imprévisible, tandis que le second est important pour les personnes qui font de l'exercice dans le but de maintenir ou de perdre du poids. Dans l'ensemble, la pratique régulière d'exercices de résistance par les personnes atteintes de DT1 doit être considérée comme un moyen de préserver leur santé générale et leur fonction physique, ce qui leur permettra de bénéficier d'une meilleure qualité de vie avec l'âge.

### Correspondance

Dre Jane E. Yardley  
Courriel : jeyardle@ualberta.ca

### Divulgations financières

Honoraires de conférencière : Abbott Diabetes Canada, Dexcom

Soutien en nature : Dexcom, LifeScan Canada

## Références

1. Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol.* 1993;137:74-81.
2. Pongrac Barlovic D, Harjutsalo V, Groop PH. Exercise and nutrition in type 1 diabetes: Insights from the FinnDiane cohort. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1064185.
3. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31:2108-2109.
4. McCarthy O, Moser O, Eckstein ML et al. Resistance isn't futile: The physiological basis of the health effects of resistance exercise in individuals with type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:507.
5. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA et al. Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:537-542.
6. Westcott WL. Resistance training is medicine: effects of strength training on health. *Curr Sports Med Rep.* 2012;11:209-216.
7. Sigal RJ, Yardley JE, Perkins BA et al. The Resistance Exercise in Already Active Diabetic Individuals (READI) randomised clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022. In press.
8. Rempel M, Yardley JE, MacIntosh A et al. Vigorous intervals and hypoglycemia in type 1 diabetes: A randomized cross over trial. *Sci Rep* 2018;8:15879.
9. Turner D, Luzio S, Gray BJ et al. Impact of single and multiple sets of resistance exercise in type 1 diabetes. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25:e99-109.
10. Toghi-Eshghi SR, Yardley JE. Morning (fasting) vs afternoon resistance exercise in individuals with type 1 diabetes: A randomized crossover study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:5217-5224.
11. Yardley JE. Reassessing the evidence: prandial state dictates glycaemic responses to exercise in individuals with type 1 diabetes to a greater extent than intensity. *Diabetologia.* 2022;65(12):1994-1999.
12. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA et al. Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35:669-75.
13. Brockman NK, Sigal RJ, Kenny GP, Riddell MC, Perkins BA, Yardley JE. Sex-related differences in blood glucose responses to resistance exercise in adults with type 1 diabetes: A secondary data analysis. *Can J Diabetes.* 2020;44:267-273 e1.
14. Prevost MS, Rabasa-Lhoret R, Talbo MK, Yardley JE, Curry EG, Brazeau AS. Gender differences in strategies to prevent physical activity-related hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: A BETTER study. *Diabetes Care.* 2022;45:e51-e53.
15. Dial AG, Monaco CMF, Grafham GK, Patel TP, Tarnopolsky MA, Hawke TJ. Impaired function and altered morphology in the skeletal muscles of adult men and women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:2405-2422.
16. Vilaca T, Schini M, Harnan S et al. The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis update. *Bone.* 2020;137:115457.
17. Fyfe JJ, Hamilton DL, Daly RM. Minimal-dose resistance training for improving muscle mass, strength, and function: A narrative review of current evidence and practical considerations. *Sports Med.* 2022;52:463-79.
18. Cauley JA, Giangregorio L. Physical activity and skeletal health in adults. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:150-62.
19. Peterson MD, Rhea MR, Sen A, Gordon PM. Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2010;9:226-237.
20. Yardley JE, Brockman NK, Bracken RM. Could age, sex and physical fitness affect blood glucose responses to exercise in type 1 diabetes? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:674.

# Amélioration de l'accès aux endocrinologues grâce aux consultations électroniques entre professionnels de la santé

Erin Keely, MD, FRCPC & Clare Liddy, MD, MSc, CCFP

À propos des auteures

La Dre Erin Keely est endocrinologue à l'Hôpital d'Ottawa et professeure titulaire au département de médecine de l'Université d'Ottawa. Elle est cofondatrice du service de consultation électronique Champlain BASE et codirectrice exécutive (spécialiste principale) de l'Ontario eConsult Centre of Excellence.

#### Affiliations

Hôpital d'Ottawa; Université d'Ottawa



La Dre Clare Liddy est présidente et professeure titulaire au département de médecine familiale de l'Université d'Ottawa et titulaire d'une chaire de recherche sur la consultation électronique et la délivrance des soins de santé primaires à l'Université d'Ottawa. Elle est cofondatrice du service de consultation électronique Champlain BASE et codirectrice exécutive (responsable des soins primaires) de l'Ontario eConsult Centre of Excellence.

#### Affiliations

Hôpital d'Ottawa; Université d'Ottawa

## Le défi de l'accès des patients aux soins de santé spécialisés

L'accès aux soins de santé spécialisés reste un problème majeur pour de nombreux Canadiens.<sup>1</sup> Non seulement les temps d'attente sont longs, mais d'autres obstacles contribuent à l'inégalité d'accès. Il s'agit notamment de la capacité du patient à se rendre à son rendez-vous (par exemple, en raison de problèmes de transport et/ou du coût) et de la capacité de certains patients à participer à un rendez-vous (par exemple, en raison d'une déficience cognitive, de problèmes de mobilité, d'une perte de salaire ou d'un degré d'aisance avec un nouveau professionnel de la santé).

Les consultations informelles entre professionnels de la santé ont toujours joué un rôle dans l'accès aux soins. L'approche consistant à « appeler un collègue » fonctionne bien lorsqu'un praticien peut contacter un

collègue par téléphone et qu'il existe un réseau établi de spécialistes. Cependant, elle est inefficace, ne facilite pas la tenue de dossiers à des fins médico-légales et le suivi, et n'est pas rémunérée. Un moyen de surmonter ces obstacles est de mettre en place des consultations électroniques entre professionnels de la santé.

## Définition d'une consultation électronique

Une consultation électronique est un processus par lequel un médecin ou une infirmière praticienne engage un dialogue électronique sécurisé et asynchrone avec un spécialiste pour prendre en charge les soins non urgents d'un patient, souvent sans qu'il soit nécessaire pour le patient de consulter un spécialiste. Il n'y a pas d'interaction avec le patient, ce qui distingue ce mode de consultation d'une visite virtuelle dans laquelle le clinicien participerait à un appel ou à



une session vidéo avec un patient. Le professionnel de la santé référent fournit des renseignements cliniques pertinents, qui peuvent inclure des résultats d'analyses biologiques, des radiographies et des renseignements sur les antécédents pharmaceutiques, et pose une question clinique spécifique. Le clinicien qui répond fournit des conseils appropriés en réponse aux renseignements fournis. En règle générale, les spécialistes doivent refuser de donner des conseils par le biais d'une consultation électronique s'ils estiment que les renseignements disponibles sont insuffisants ou ne relèvent pas de leur champ de compétences, ou si une consultation en personne du patient est nécessaire pour donner les conseils appropriés.

Les services de consultation électroniques facilitent souvent le dialogue, ce qui permet au spécialiste de recueillir des renseignements supplémentaires auprès du professionnel demandeur, et au professionnel demandeur de demander des éclaircissements au spécialiste. Il incombe au professionnel demandeur de prendre la décision de suivre ou non l'avis du spécialiste et de faire part au patient de l'avis qu'il a reçu. L'échange d'informations entre les professionnels est documenté et consultable, contrairement aux consultations téléphoniques.

Actuellement, deux plateformes de consultation électronique financées sont disponibles en Ontario ([www.econsultontario.ca](http://www.econsultontario.ca)) : le service de consultation en ligne Champlain BASE™ (Building Access to Specialists through eConsultation) sur la plateforme SharePoint, et le service de consultation électronique sur la station centrale du réseau télémédecine de l'Ontario (OTN). Plus de 100 000 consultations électroniques ont été effectuées au cours de l'année écoulée, par plus de 120 services spécialisés différents. Environ 6 % d'entre elles étaient en rapport avec l'endocrinologie.

Les consultations électroniques sont désormais reconnues comme une pratique standard par le Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada et le Collège des médecins de famille du Canada. Toutes les provinces canadiennes, à l'exception du Saskatchewan et de l'Île-du-Prince-Édouard ont, dans une certaine mesure, élaboré et mis en œuvre des programmes de consultations électroniques multidisciplinaires.

### Les avantages d'une consultation électronique

L'utilisation et les répercussions des consultations électroniques sur les quatre objectifs du Quadruple Aim décrits dans le **Tableau 1** ont été documentées dans de nombreuses publications.<sup>2</sup>

Outre la réduction du délai nécessaire pour obtenir l'avis d'un spécialiste, qui passe de plusieurs mois

<b>Une meilleure santé de la population</b>
La consultation électronique réduit les délais de réponse de plusieurs mois à quelques jours (durée médiane de 0,9 jours)
Dans deux tiers des cas, il n'a pas été nécessaire d'orienter le patient vers un spécialiste
L'exploration d'une population spécifique (p. ex. les patients souffrant de douleurs chroniques ou les pharmaciens) révèle la valeur élevée du service
<b>Une amélioration de l'expérience des patients</b>
La consultation électronique répond à l'insatisfaction déjà exprimée par les patients concernant les temps d'attente
Les entretiens avec les patients révèlent une grande satisfaction relative à l'impact de la consultation électronique sur l'accès aux soins, la qualité des soins et la continuité des soins
<b>Une réduction des coûts</b>
Pour l'ensemble des groupes de spécialistes, le service a coûté en moyenne 47,35 \$ par cas, contre 133,60 \$ par cas pour les orientations classiques
Les coûts diminuent considérablement après la période de démarrage, atteignant 6,45 \$ par cas au cours de la troisième année
Les économies supplémentaires qui tiennent compte des coûts sociétaux sont estimées à 11 \$ par consultation électronique
<b>Une amélioration de l'expérience des professionnels de la santé</b>
Les médecins de première ligne considèrent que la consultation électronique est utile/très utile dans plus de 90 % des cas
94 % des spécialistes déclarent que la consultation électronique améliore la communication avec les médecins de première ligne
La consultation électronique est un outil de formation efficace pour les médecins de première ligne
<b>Les questions de politique et de mise en œuvre</b>
Les services de consultation électroniques restent relativement peu répandus au Canada
La mise en œuvre d'un service performant nécessite le respect d'étapes clés
Un certain nombre de défis doivent être relevés sur le plan juridique et politique pour soutenir la mise en œuvre complète et efficace des services de consultation électroniques

**Tableau 1:** La base de données probantes en faveur de Champlain BASE.<sup>2</sup>

Thème des questions cliniques	Tran et al (n = 464)	Anderson et al (n = x)	Wasfy et al (n = 92)
Thyroïde	36 %	44 %	30 %
Os	15 %	2 %	29 %
Diabète	12 %	10 %	-
Reproduction	9 %	11 %	14 %
Surrénale	6 %	7 %	18 %
Autres	12 %	13 %	8 %

**Tableau 2:** Questions cliniques posées lors de la consultation électronique.

dans certaines situations à moins d'une semaine, il a été démontré que l'interaction directe entre les professionnels de première ligne et les spécialistes présentait d'autres avantages :

- Renforcement du respect professionnel et de la collaboration;
- Apprentissage guidé pour les professionnels de première ligne et les spécialistes;
- Amélioration de l'efficacité en évitant les « chassés-croisés téléphoniques »;
- Amélioration de la documentation par rapport à d'autres types de consultations informelles.

Les enquêtes menées auprès des patients qui ont attendu une orientation d'endocrinologie et auprès de ceux qui ont bénéficié d'une consultation électronique en leur nom plaident également en faveur de l'option de la consultation électronique.<sup>3,4</sup>

Les professionnels de première ligne apprécient généralement de pouvoir accéder à des conseils spécialisés par le biais des consultations électroniques. Toutefois, certains professionnels de première ligne ont soulevé la question de l'augmentation de la charge de travail, car le suivi nécessaire transfère la responsabilité du spécialiste au professionnel de la santé référent.<sup>5</sup> Il est important de noter que la consultation électronique est conçue pour soutenir les soins de première ligne et que les services de consultation électronique peuvent être intégrés à la démarche d'orientation et de consultation.

### Attentes des spécialistes participant aux services de consultation électronique

Les spécialistes qui choisissent de participer aux services de consultation électronique doivent s'engager à fournir des réponses rapides et de qualité aux demandes de renseignements des professionnels de première ligne.<sup>7,8</sup>

Les facteurs clés d'une réponse de qualité sont les suivants :

- Les recommandations spécifiques à chaque patient (dans la mesure du possible)
- Les recommandations qui peuvent être mises en œuvre/qui relèvent du champ d'action du professionnel de la santé référent
- Les détails permettant au professionnel de première ligne de suivre facilement les suggestions (p. ex. la posologie/le dosage, les ressources pour les investigations médicales)
- Les perles cliniques éducatives (p. ex. la raison d'être des recommandations)
- Les conseils anticipés (p. ex. les étapes suivantes si les recommandations ne sont pas efficaces, le moment de réorienter les patients)
- Les ressources disponibles dans la communauté
- Un style de communication professionnel et encourageant

### Types de questions adressées aux endocrinologues par le biais de la consultation électronique

Plusieurs études cliniques portant sur diverses spécialités médicales ont démontré que l'endocrinologie est l'une des spécialités les plus fréquemment sollicitées par le biais des services de consultation électronique.<sup>9-11</sup> Une étude rétrospective portant sur l'examen de recommandations faxées à un centre de soins tertiaires en endocrinologie a suggéré que 25 à 27 % d'entre elles pouvaient potentiellement faire l'objet d'une réponse par le biais de la consultation électronique.<sup>12</sup>

Trois études cliniques ont examiné les types de questions cliniques posées lors de la consultation électronique (**Tableau 2**).<sup>13-15</sup>

Dans une étude, le type de question clinique a également été évalué. Les résultats ont révélé qu'il

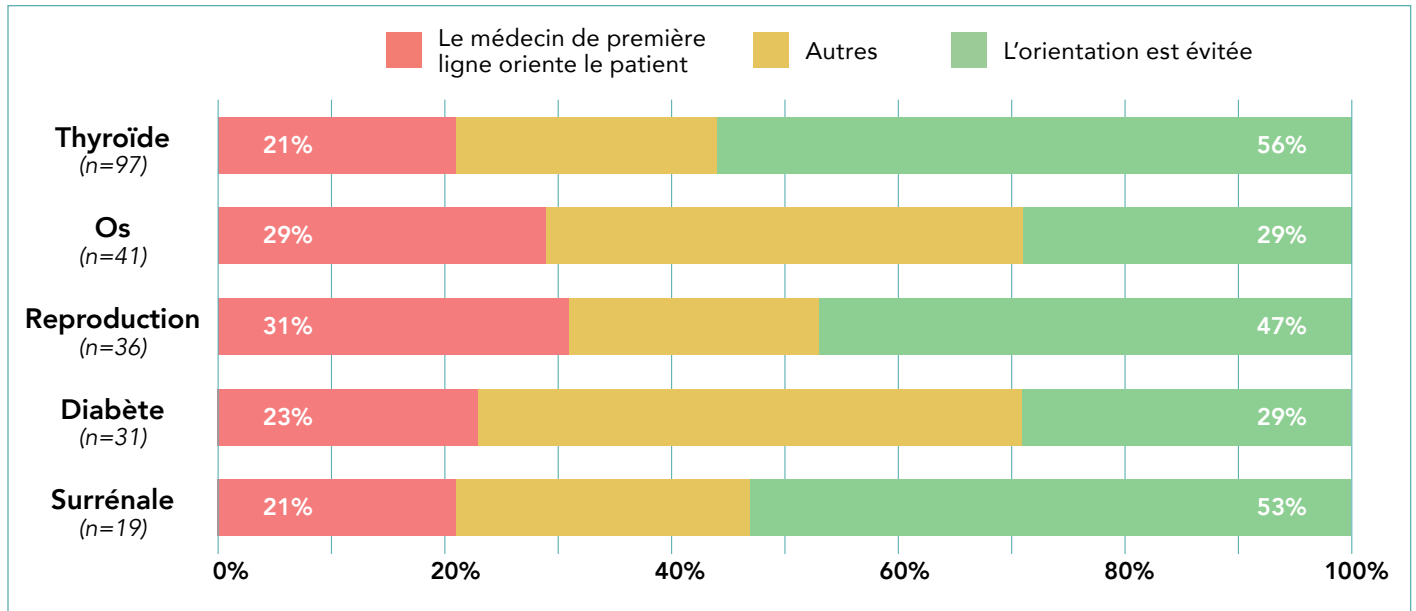


Figure 1: Taux d'orientation selon la spécialité médicale.

s'agissait de questions portant sur le traitement médicamenteux (33 %), le diagnostic (28 %), correspondant à plus d'une question (18 %) et portant sur la prise en charge non pharmacologique (14 %).<sup>13</sup>

Deux autres études cliniques ont porté sur les problèmes endocriniens spécifiques que sont les biopsies de la thyroïde et l'ostéoporose.<sup>15,16</sup> Une étude rétrospective portant sur 302 biopsies de la thyroïde à l'aiguille fine pour lesquelles l'avis des endocrinologues a été reçu par consultation électronique a montré que les biopsies ayant fait l'objet d'une consultation électronique ont été traitées plus rapidement et que la concordance avec les lignes directrices cliniques était similaire à celle observée pour les patients consultés en personne.<sup>15</sup> Dans une autre étude portant sur d'anciens combattants victimes d'une fracture récente, une note de consultation électronique rédigée par un spécialiste du métabolisme osseux et expédiée au professionnel de première ligne avec des recommandations spécifiques de prise en charge a entraîné une légère augmentation des taux de prescription de bisphosphonates, d'études de la densité osseuse, de calcium/vitamine D.<sup>16</sup>

### L'incidence des consultations électroniques en endocrinologie sur les professionnels de première ligne demandeurs et les spécialistes

Dans le cadre du service de consultation électronique Champlain BASE, avant de clore un dossier, les professionnels de première ligne demandeurs répondent à une enquête obligatoire contenant quatre

questions (l'incidence sur le besoin d'orientation; l'incidence sur le plan d'action pour le patient; la valeur éducative; et si ce thème devrait être inclus dans une future activité de développement professionnel continu). Ces enquêtes ont révélé qu'en Ontario, pour les cas orientés vers un service d'endocrinologie, le médecin de première ligne avait initialement envisagé d'orienter le patient à un spécialiste, mais ne l'a plus jugé nécessaire dans 44 % des cas (c'est-à-dire que le patient n'a pas eu besoin d'être orienté). Dans 22 % des cas, une orientation a été envisagée et était encore nécessaire; et dans 31 % des cas, une orientation n'a pas été envisagée et n'était toujours pas nécessaire. Dans 3 % des cas, l'orientation n'avait pas été envisagée initialement, mais sera désormais effectuée, ce qui évitera un retard dans l'orientation du patient. Cette incidence sur les besoins d'orientation s'est avérée similaire à celle observée dans d'autres spécialités médicales. L'orientation a été évitée le plus souvent pour les cas liés à la thyroïde et à la surrénale (Figure 1).

Dans 60 % des cas, le professionnel de la santé demandeur a reçu une recommandation pour un plan d'action nouveau ou supplémentaire, ce qui confirme que le traitement du patient a été directement influencé par les conseils reçus dans le cadre de la consultation électronique.<sup>13</sup> Selon les professionnels de première ligne demandeurs, 93 % des cas présentent un intérêt élevé sur le plan éducatif et 66 % d'entre eux constituent un problème clinique important à inclure dans les futures initiatives de développement professionnel continu.

Pour les services de consultation électronique de l'Ontario, le spécialiste fournit un relevé autodéclaré

du temps facturé. Dans 48 % des cas, le temps facturé était inférieur à 10 minutes, dans 34 % des cas, il était compris entre 10 et 15 minutes et dans 16 % des cas, il était supérieur à 15 minutes. Pour les questions relatives à la thyroïde, aux os et au diabète, le temps facturé était le plus court.<sup>13</sup>

## Résumé

Compte tenu des difficultés d'accès aux soins spécialisés et de l'épuisement professionnel dans le secteur des soins primaires, il est important que les spécialistes trouvent des moyens novateurs de soutenir les soins primaires en renforçant leur capacité et leur confiance dans la prise en charge de pathologies moins complexes. Les consultations électroniques entre professionnels initiées par les médecins de première ligne se sont avérées tout à fait acceptables et ont eu des répercussions sur l'amélioration des soins prodigués aux patients souffrant de troubles endocriniens en Ontario. Les consultations électroniques offrent un soutien aux professionnels de première ligne demandeurs, contribuent à leur formation et leur permettent d'aborder les problèmes cliniques en toute confiance.

## Correspondance

Dre Erin Keely

**Courriel** : ekeely@toh.ca

## Divulgations financières

Les docteurs Keely et Liddy reçoivent une aide salariale de Santé Ontario pour leur rôle de responsable au Ontario eConsult Centre of Excellence. La Dre Keely participe en tant que spécialiste au Service de consultation électronique Champlain BASE.

## Références

- Moir M, Barua B. Waiting your turn: Wait times for health care in Canada, 2022 Report. Fraser Institute. 2022 Dec 8 [accessed 2023 Apr 7]. Available from: [fraserinstitute.org/categories/health-care-wait-times](https://fraserinstitute.org/categories/health-care-wait-times).
- Champlain eConsult BASE™ [Internet]. Accessed 2023 Apr 7. Available from: [www.champlainbaseeconsult.com](http://www.champlainbaseeconsult.com).
- Liddy C, Keely E. Using the quadruple aim framework to measure impact of health technology implementation: a case study of eConsult. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2018 May 1;31(3):445-55.
- Joschko J, Liddy C, Moroz I, Reiche M, Crowe L, Afkham A, Keely E. Just a click away: exploring patients' perspectives on receiving care through the Champlain BASE™ eConsult service. *Family Practice*. 2018 Feb;35(1):93-8. doi:10.1093/fampra/cmz073
- Keely E, Traczyk L, Liddy C. Patients' perspectives on wait times and the referral-consultation process while attending a tertiary diabetes and endocrinology centre: is econsultation an acceptable option? *Canadian Journal of Diabetes*. 2015 Aug 1;39(4):325-9. doi: 10.1016/j.cjcd.2014.12.010
- Lee M, Leonard C, Greene P, Kenney R, Whittington MD, Kirsh S, Ho PM, Sayre G, Simonetti J. Perspectives of VA primary care clinicians toward electronic consultation-related workload burden: a qualitative analysis. *JAMA Network Open*. 2020 Oct 1;3(10):e2018104.
- Keely E, Liddy C. Specialist participation in e-consult and e-referral services: best practices. *Telemedicine and e-Health*. 2021 Jan 1;27(1):17-9. doi:10.1089/tmj.2020.0023
- Tran C, Archibald D, Humphrey-Murto S, Liddy C, Keely E. What makes a high-quality electronic consultation (eConsult)? A nominal group study. *Journal of Telemedicine and Telecare*. 2020 May;26(4):239-47. doi:10.1177/1357633X18822885
- Thompson MA, Fuhlbrigge AL, Pearson DW, Saxon DR, Oberst-Walsh LA, Thomas JF. Building eConsult (electronic consults) capability at an academic medical center to improve efficiencies in delivering specialty care. *Journal of Primary Care & Community Health*. 2021 Mar;12:21501327211005303.
- Saxon DR, Kaboli PJ, Haraldsson B, Wilson C, Ohl M, Augustine MR. Growth of electronic consultations in the Veterans Health Administration. *American Journal of Managed Care*. 2021 Jan 1;27(1). doi:10.37765/ajmc.2021.88572
- Kirsh S, Carey E, Aron DC, Cardenas O, Graham G, Jain R, Au DH, Tseng CL, Franklin H, Ho PM. Impact of a national specialty e-consultation implementation project on access. *Am J Manag Care*. 2015;21:e648-e654.14.
- Pun N, Arnaout A, Tran C, Liddy C, Keely E. Comparing the content of traditional faxed consultations to eConsults within an academic endocrinology clinic. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2021 Mar 1;24:100260. doi:10.1016/j.jcte.2021.100260
- Tran CS, Liddy CE, Liu DM, Afkham A, Keely EJ. eConsults to endocrinologists improve access and change primary care provider behavior. *Endocrine Practice*. 2016 Oct 1;22(10):1145-50. doi:10.4158/E161321.OR
- Anderson D, Porto A, Koppel J, Macri G, Wright M. Impact of endocrinology eConsults on access to endocrinology care for Medicaid patients. *Telemedicine and e-Health*. 2020 Nov 1;26(11):1383-90. doi:10.1089/tmj.2019.0238
- Yoon SS, Wong DH, Wormwood JB, Reisman JI, Vimalananda VG. Impact of Electronic Consultation on Timeliness and Guideline Concordance of Workups Leading to Thyroid Nodule Fine-Needle Aspiration Biopsy. *Endocrine Practice*. 2021 Oct 1;27(10):1011-6. doi:10.1016/j.eprac.2021.03.008
- Lee RH, Lyles KW, Pearson M, Barnard K, Colón-Emeric C. Osteoporosis screening and treatment among veterans with recent fracture after implementation of an electronic consult service. *Calcified Tissue International*. 2014 Jun;94:659-64.

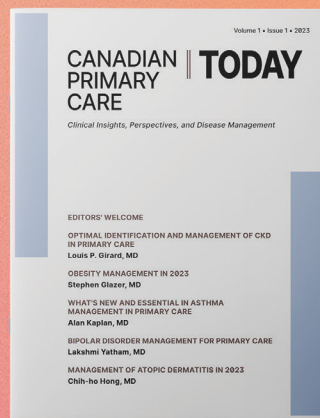
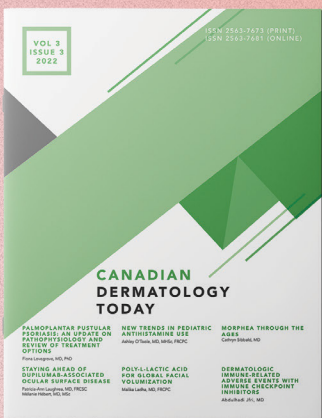
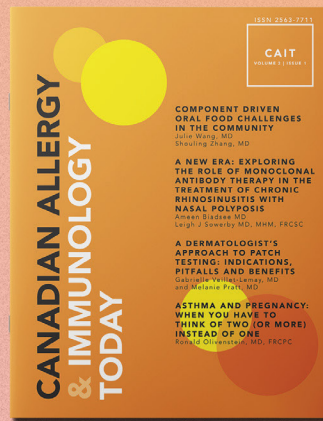


# Cherchez-vous d'en plus?

Cette revue est présentée par Catalytic Health, éditeurs des revues scientifiques en libre accès. Tous les articles apparaissant dans ce numéro, comme ceux dans chacune des revues de Catalytic Health, sont disponibles sans frais et peuvent être lus et téléchargés dans leurs intégralités sur les sites de Web de leurs revues.

Chaque des revues scientifiques de Catalytic Health est évaluée par des pairs, et a été développée comme ressource pratique pour des professionnels de santé canadiens. Elles visent à offrir des perspectives utiles, ayant des applications concrètes, au sujet de la gestion et le traitement des maladies et la pratique médicale au Canada.

Pour en savoir plus à propos des revues scientifiques de Catalytic Health, ou pour s'inscrire à une nouvelle revue, veuillez visiter [catalytichealth.com/subscribe](http://catalytichealth.com/subscribe).





[canadiandiabetesandendocrinologytoday.com](http://canadiandiabetesandendocrinologytoday.com)

Canadian Diabetes & Endocrinology Today est publiée trois fois par année en français et en anglais sous les termes de la licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) par Catalytic Health à Toronto, Ontario, Canada.

© 2023 Canadian Diabetes & Endocrinology Today.



ISSN 2817-4100 (imprimé)  
ISSN 2817-4119 (en ligne)