

# BILAN BIOLOGIQUE (SUITE) ET INSULINOTHÉRAPIE

Dr Aurélie Daumas / Dr Florian Correard

Hôpitaux  
Universitaires  
de Marseille

ap.  
hm

 **UTIP**  
ASSOCIATION

 Aix-Marseille  
université

 URPS  
Pharmaciens  
Provence-Alpes-Côte d'Azur

# BILAN HÉPATIQUE ?

Dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT ou TGP)

Dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT ou TGO)

Dosage de la phosphatase alcaline (PA)

Dosage de l'albumine

Dosage du fibrinogène

Sérologies des hépatites virales

Dosage de la g-glutamyltransférase (GGT)

Dosage de la bilirubine totale et conjuguée

Mesure du taux de prothrombine (TP)

Dosage du facteur V de la coagulation

Dosage de l'alphafoetoprotéine (AFP)

# VALEURS NORMALES DU BILAN HEPATIQUE

- **Aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT) : 5-35 UI/L**
- **Bilirubine totale : < 17  $\mu\text{mol/L}$  (< 10 mg/L)**
- **Bilirubine conjuguée : < 5  $\mu\text{mol/L}$  (< 4 mg/L)**
- **Bilirubine non conjuguée : < 15  $\mu\text{mol/L}$**
- **Gamma-glutamyl transpeptidase ( $\gamma\text{GT}$ ) : 8-35 UI/L**
- **Phosphatase alcaline : 30-100 UI/L**

**QUAND DOIT-ON  
RÉALISER  
UN BILAN  
HÉPATIQUE ?**

**Ictère**

**Nausées**

**Vomissements répétés**

**Douleurs abdominales inexpliquées**

**Amaigrissement inexpliqué**

**Alcoolisme**

**Obésité/Diabète/Dyslipidémie**

**Suivi néoplasie**

**Surveillance pathologies hépatiques**

**Surveillance médicaments**

De nombreux médicaments sont susceptibles d'entraîner ou d'aggraver des troubles hépatiques :

- les antalgiques (paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens) ;
- les médicaments à visée cardiovasculaire (amiodarone, inhibiteurs calciques) ;
- les médicaments anti-vitamine K (fluindione, rivaroxaban, dabigatran, clopidogrel, prasugrel) ;
- les hypocholestérolémiantes (statines, ézétimibe, acide nicotinique) ;
- les antibiotiques (cyclines, amoxicilline + acide clavulanique, céphalosporines, macrolides, nitrofurantoïne, aminosides, sulfaméthoxazole + triméthoprime, isoniazide, rifampicine) ;
- les antirétroviraux ;
- les antifongiques (terbinafine, kétoconazole) ;

- les hypoglycémiantes oraux (sulfamides, acarbose, glitazones, répaglinide) ;
- les immunosuppresseurs (ciclosporine, azathioprine, méthotrexate, anti-*tumor necrosis factor*  $\alpha$ ...) ;
- les antiépileptiques (carbamazépine, acide valproïque, phénytoïne, primidone, gabapentine, lamotrigine, lévétiracétam...) ;
- les antiparkinsoniens (entacapone, tolcapone) ;
- les antidépresseurs (miansérine, mirtazapine, duloxétine...) ;
- le montélukast ;
- les antigoutteux (allopurinol, fébuxostat, probénécide) [4].

Certaines plantes peuvent être également hépatotoxiques : consoude, chardon à glu, germandrée petit chêne, chélidoine, kava-kava, thé vert, séné, bourrache...

# LA CYTOLYSE

Traduit une destruction des hépatocytes

**Elévation des transaminases ASAT et ALAT**

Le foie contient plus d'ALAT que d'ASAT

**La cytolyse qui accompagne les maladies de foie prédomine habituellement en ALAT**

Il y a deux exceptions importantes à cette règle :

1. Maladie hépatique est au stade de cirrhose, la cytolyse peut devenir prédominante en ASAT
2. Hépatite aigue alcoolique, le rapport ASAT/ALAT est  $> 1$



L'ASAT se trouve non seulement dans le foie mais également dans le muscle cardiaque, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau, le pancréas, les poumons, les leucocytes et les érythrocytes.

Il faut donc savoir évoquer la nature musculaire d'une cytolyse lors des élévations modérées des transaminases qui prédominent en ASAT

En cas de difficulté diagnostique, il faut doser des enzymes spécifiques des cellules musculaires CPK

# AUTRES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES DU SYNDROME DE CYTOLYSE

**Élévation du fer sérique, de la saturation de la transferrine, et de la ferritinémie**

Ces perturbations sont facilement explicables lorsqu'on sait que le foie est un site de stockage préférentiel du fer dans l'organisme

**Élévation de la LDH**

Les hépatocytes contiennent de la lactate-déhydrogénase

# LA CHOLESTASE

Le syndrome de cholestase ne témoigne pas d'une atteinte de la membrane hépatocytaire mais d'une atteinte des mécanismes d'excrétion biliaire

Cholestase intrahépatique	Cholestase extrahépatique
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dysfonction hépatocellulaire: hépatite aiguë ou chronique, cirrhose, médicaments, etc.</li><li>• Lésions focales ou granulomateuses</li><li>• Cirrhose biliaire primitive</li><li>• Cholestase gravidique</li><li>• Formes héréditaires</li><li>• Sepsis</li><li>• Insuffisance cardiaque</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lithiase biliaire</li><li>• Tumeurs (voies biliaires, pancréas et autres)</li><li>• Compression extrinsèque (tumeur, pancréatite chronique et autres)</li><li>• Sténoses postopératoires</li><li>• Cholangite primaire sclérosante</li><li>• Particularités anatomiques (kyste du cholédoque et autres)</li><li>• Atrésie des voies biliaires</li></ul>

# LA CHOLESTASE

## **Augmentation de la bilirubine conjuguée sérique**

Les globules rouges ont une durée de vie limitée à environ 120 jours.

ils sont détruits au niveau du système réticulo-histiocytaire (rate, moëlle osseuse) ce qui libère de la bilirubine non conjuguée (ou bilirubine « libre »)

Cette bilirubine n'est pas hydrosoluble. Elle est fixée sur des transporteurs protéiques qui lui permettent d'être véhiculée dans le sang pour être amenée au foie qui va la conjuguer pour la rendre hydrosoluble puis l'excrète

En cas de cholestase, les mécanismes qui sont atteints sont ceux de l'excrétion biliaire

L'hyperbilirubinémie porte donc sur la bilirubine conjuguée

# LA CHOLESTASE

## **Augmentation de la concentration sérique des enzymes de cholestase**

Dosage conjoint des phosphatases alcalines et des  $\gamma$ GT

L'élévation conjointe de ces 2 enzymes est spécifique de la cholestase

Il faut faire attention en cas d'élévation isolée de l'une des deux enzymes :

- Une élévation isolée des PA est habituellement en rapport avec une maladie osseuse (car l'élévation des  $\gamma$ GT est plus sensible dans la cholestase)
- Une élévation isolée des  $\gamma$ GT doit faire rechercher une induction enzymatique (consommation excessive non reconnue de boissons alcoolisées ou prise médicamenteuse)

# AUTRES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES DU SYNDROME DE CHOLESTASE

## **Diminution du TP / Facteur V normal**

La cholestase provoque une carence en vitamine K car les sels biliaires sont nécessaires à l'absorption des graisses et la vitamine K est une vitamine liposoluble. Ainsi, lorsque les réserves en vitamine K sont épuisées, il y a une diminution du TP

## **Hypercholestérolémie**

Une hypercholestérolémie est fréquemment rencontrée en cas de cholestase chronique

# INSUFFISANCE HÉPATO-CELLULAIRE

C'est l'atteinte des fonctions actives du foie, essentiellement l'atteinte des fonctions de synthèse hépatique

## **Hypoalbuminémie**

pas un marqueur précoce ni spécifique car plusieurs causes d'hypoalbuminémie (carence alimentaire, fuite digestive, déperdition rénale) mais synthèse spécifiquement hépatique

## **Chute du TP et baisse du facteur V**

La demi-vie des facteurs de coagulation hépatique est brève (quelques heures à 4 jours). Ainsi, la baisse de leur concentration sérique est un marqueur précoce d'insuffisance hépatocellulaire

# INSUFFISANCE HÉPATO-CELLULAIRE

## **Hyperbilirubinémie mixte**

élévation du taux de bilirubine portant à la fois sur la bilirubine conjuguée et libre

Les mécanismes : défaut de captation et de conjugaison de la bilirubine (amenant à une élévation de la bilirubine non conjuguée) et défaut d'excrétion biliaire amenant à une élévation de la bilirubine conjuguée

## **Hypocholestérolémie**

est un signe classique (c'est le foie qui synthétise le cholestérol)

## **Diminution de l'urée**

le foie assure la synthèse de l'urée à partir de l'ammoniaque qui provient du catabolisme des protéines. La baisse de l'urée est souvent masquée par une atteinte rénale fréquente dans les maladies graves du foie

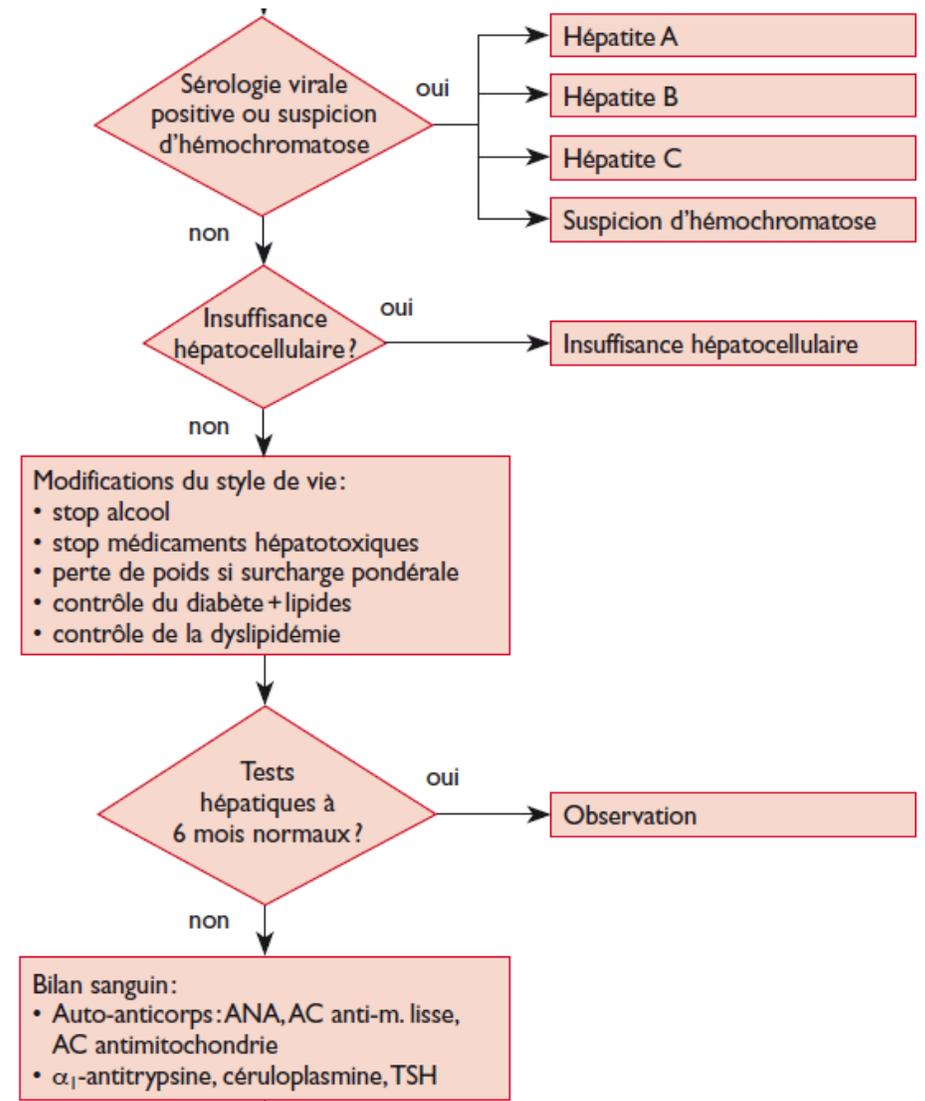
## **Hypoglycémie**

dans certaines insuffisances hépatocellulaires majeures, des hypoglycémies peuvent survenir

# PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT AVEC DES TESTS HÉPATIQUES PERTURBÉS

## Tableau 4. Drapeaux rouges

- ASAT et ALAT > 5x la limite supérieure de la norme
- Ictère
- Confusion
- Flapping tremor
- Signe de Murphy positif
- Fièvre
- Ascite
- Œdèmes des membres inférieurs
- Varices œsophagiennes
- Signes de saignement



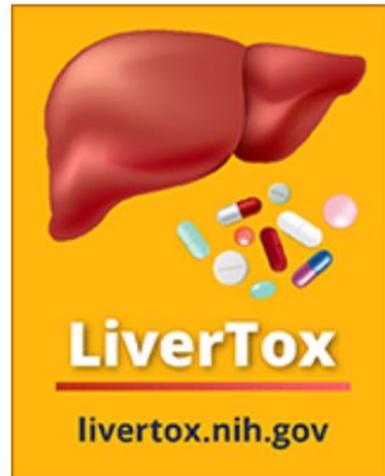
# HÉPATOTOXICITÉ INDUITE PAR LES MÉDICAMENTS

DILI pour « Drug induced liver injury ») désigne toute atteinte hépatique provoquée par la prise d'un médicament, d'un composé phytothérapeutique ou d'un complément alimentaire

Le plus souvent, les DILI sont considérées comme étant idiosyncrasiques, c'est-à-dire imprévisibles, indépendantes de la dose, de la voie et de la durée d'administration du médicament

A l'opposé, certains médicaments provoquent une hépatotoxicité prévisible et dose dépendante, l'exemple classique étant le paracétamol

# LIVERTOX - AFEF - SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HÉPATOLOGIE



## LiverTox

< Prev

Next >

### Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury

Bethesda (MD): [National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases](#); 2012-.

[Copyright and Permissions](#)

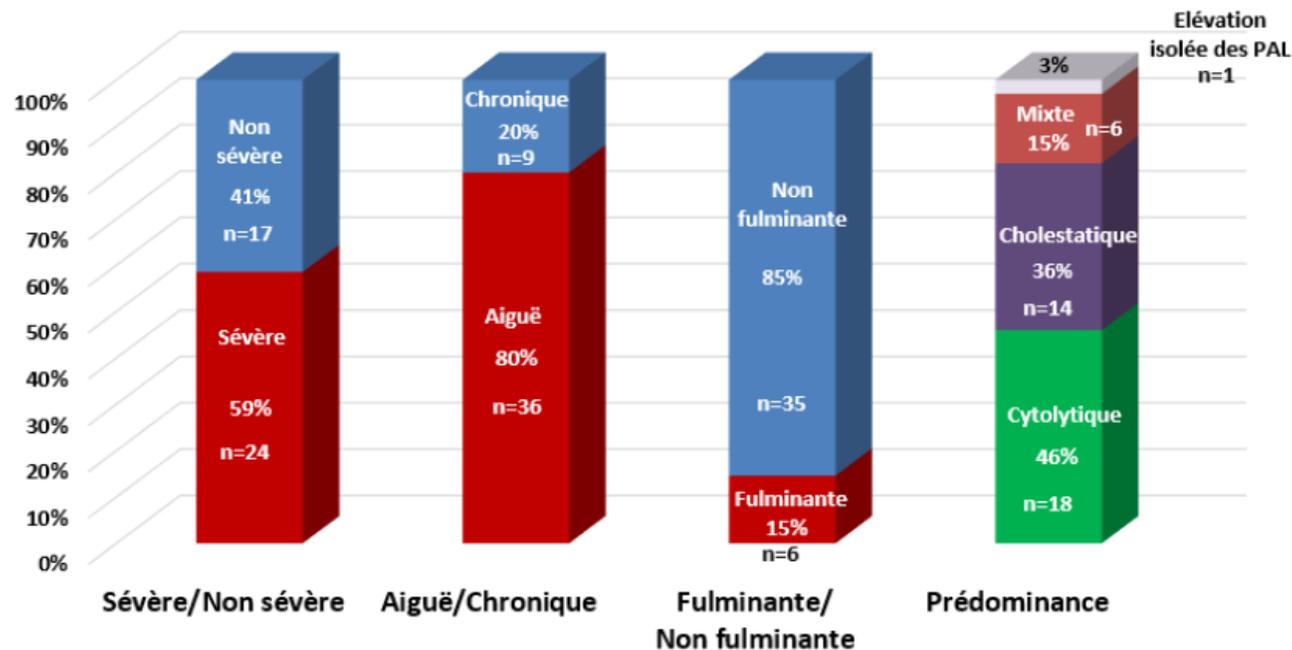
Search this book

**New in LiverTox**  
**COVID-19 Drugs**  
**COVID-19 Vaccines**

LiverTox<sup>®</sup> provides up-to-date, unbiased and easily accessed information on the diagnosis, cause, frequency, clinical patterns and management of liver injury attributable to prescription and nonprescription medications and selected herbal and dietary supplements. [The LiverTox site](#)

# HÉPATOTOXICITÉ DES MÉDICAMENTS

## L'hépatite médicamenteuse



Hépatites médicamenteuses hors paracétamol : analyse des dossiers pris en charge par le service d'hépatogastro-entérologie du CHRU de Lille à partir des données du département d'information médicale 2005 à 2015

## Antalgiques

- ✓ tramadol (n=6)
- ✓ ibuprofène (n=5)
- ✓ dextropropoxyphène (n=4)
- ✓ kétoprofène (n=4)
- ✓ diclofénac (n=1)
- ✓ flurbiprofène (n=1)
- ✓ nefopam (n=1)
- ✓ nimésulide (n=1)

## Antibiotiques

- ✓ amoxicilline seule (n=2)
- ✓ amoxicilline / acide clavulanique (n=5)
- ✓ céphalosporines (n=2)
- ✓ pipéracilline (n=1)
- ✓ ciprofloxacine (n=1)
- ✓ antituberculeux (n=3)
- ✓ josamycine (n=1)

# PRINCIPAUX MÉDICAMENTS OU ADAPTATION DES POSOLOGIES MÉDICAMENTEUSES NÉCESSAIRE EN CAS D'INSUFFISANCE HÉPATOCELLULAIRE

AINS

Antidépresseurs tricycliques

Antivitamines K

Antirétroviraux <sup>(b)</sup>

Barbituriques

Benzodiazépines <sup>(c)</sup>

Carbamates

Clindamycine

Cyclines

Flécaïnide

Oxazépam  
Lorazépam  
À privilégier

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Isoniazide

Lincomycine

Métronidazole

Péfloxacine

Pyrazinamide

Rifampicine

Sulfamides

Théophylline

**Encadré 4. Liste non exhaustive des médicaments contre-indiqués <sup>(a)</sup> en cas de cirrhose sévère (Child-Pugh B et C)<sup>9</sup>.**

Neurosédatifs et psychotropes <sup>(b)</sup>  
Aminosides  
Anti-inflammatoires non stéroïdiens  
Antirétroviraux <sup>(c)</sup>  
Antivitamines K

Ergotamine  
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion  
Tétracyclines et dérivés

# PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DIABETIQUES AGES

Priorité de santé publique = Les patients diabétiques âgés sont de plus en plus nombreux

Prévenir les complications

Eviter le risque d'hypoglycémies

Nécessité d'une prise en charge qui soit adaptée à l'état des patients à l'évidence indispensable

Optimiser la qualité de vie

# OBJECTIFS INDIVIDUALISÉS

Evaluation diabétologique

*Histoire du diabète et de ses traitements*

*Evolution pondérale*

*Complications dégénératives*

*Risque cardiovasculaire global*

*Risque podologique*

Evaluation gériatrique

*Espérance de vie*

*Co-morbidités, fonction rénale*

*Interactions médicamenteuses*

*Etat cognitif*

*Etat nutritionnel*

*Mode de vie*

*Degré d'autonomie*

**→ Définir les objectifs glycémiques / optimiser la prise en charge**

**Tableau I. Objectifs d'HbA<sub>1c</sub> selon le profil du patient.**

	<b>Profil du patient</b>	<b>HbA<sub>1c</sub> cible</b>
Cas général	La plupart des patients avec un DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire	≤ 6,5 % <sup>1</sup>
	DT2 : – avec une comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) – ou avec des complications macro-vasculaires évoluées – ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique provoque des hypoglycémies sévères	≤ 8 %
Personnes âgées <sup>2</sup>	Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée »	≤ 8 %
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % <b>et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L</b>
Patients avec antécédents (ATCD) cardiovasculaires	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme évoluée <sup>3</sup>	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC) <sup>4</sup>	IRC modérée (stades 3A et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère et terminale (stade 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être (diabète préexistant à la grossesse)	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5 %
	Durant la grossesse	≤ 6,5 % <b>et/ou glycémies &lt; 0,95 g/L à jeun et &lt; 1,20 g/L en postprandial à 2 heures</b>

Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 – 2019 Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: Position Statement of the Francophone Diabetes Society - 2019

# OBJECTIFS GLYCÉMIQUES

	EDWPOP 2011	AGS 2013	HAS 2013 SFD 2017	ADA 2018
	<b>&gt; 70 ans</b>	<b>&gt; 65 ans</b>	<b>&gt; 75 ans</b>	<b>&gt; 65 ans</b>
<b>Bonne santé</b>	<b>7,0-7,5%</b>	<b>7,0-7,5%</b>	<b>≤ 7,0%</b>	<b>&lt; 7,5%</b>
<b>Fragiles</b>	<b>7,5-8,5%</b>	<b>7,5-8,0%</b>	<b>≤ 8,0%</b>	<b>&lt; 8,0%</b>
<b>Dépendants ou à la santé très altérée</b>	<b>7,5-8,5%</b>	<b>8,0-9,0%</b>	<b>≤ 9,0%</b>	<b>&lt; 8,5%</b>

Sinclair AJ et al for the European Diabetes Working Party for Older People. *Diabetes Metab* 2011;37:S27-S38

American Geriatrics Society Guidelines for improving the care of older adults with diabetes mellitus: 2013 update. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:2020-26

Recommandation de bonne pratique de la Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013

Darmon P et al. Prise de position de la SFD sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2017;11:577-93

American Diabetes Association. Older adults: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl1):S119-S125

# QUELS MÉDICAMENTS EXPOSENT AU RISQUE D'HYPOGLYCEMIES ?

Metformine

Acarbose

Sulfamides

Inhibiteurs DPP-4

Analogues du GLP-1

Insulines

Glinides

Inhibiteurs du SGLT2

# QUELS MÉDICAMENTS EXPOSENT AU RISQUE D'HYPOGLYCEMIES ?

**insulines  
sulfamides  
glinides**

**hypoglycémies**

**metformine  
acarbose  
inhibiteurs DPP-4  
analogues du GLP-1  
Inhibiteurs du SGLT2**

~~hypoglycémies~~

# HYPOGLYCEMIES

+ **fréquentes** sous insuline

+ **graves** et prolongées sous sulfamides

Symptômes souvent **trompeurs +++**

- Baisse avec l'âge des réactions adrénérgiques (seuil neuro-glucopénique)
- neurologiques, chutes, manifestations cardiaques

## ***Facteurs favorisants :***

- âge, polymédication (interactions)
- Activité physique non programmée
- contrôle glycémique strict (HbA1c)
- insuffisance rénale**
- erreurs diététiques (diner)
- démence (observance)

## Conduite à tenir pour le resucrage en cas d'hypoglycémie en hospitalisation

**HYPOGLYCEMIE : glycémie < 0.7 g/l**

**Avec accord médical :**

**1/ Patient conscient :**

**TOUJOURS FAVORISER LE RESUCRAGE PER OS**

**HGT < 0.7g/l : resucrer avec l'équivalent de 15g de glucides per os:**

- **1 briquette de jus de fruits ( 20cl)**  
**ou 3 morceaux de sucre**  
**ou 20cl de coca**

Contrôler l'HGT 20 à 30 min après :

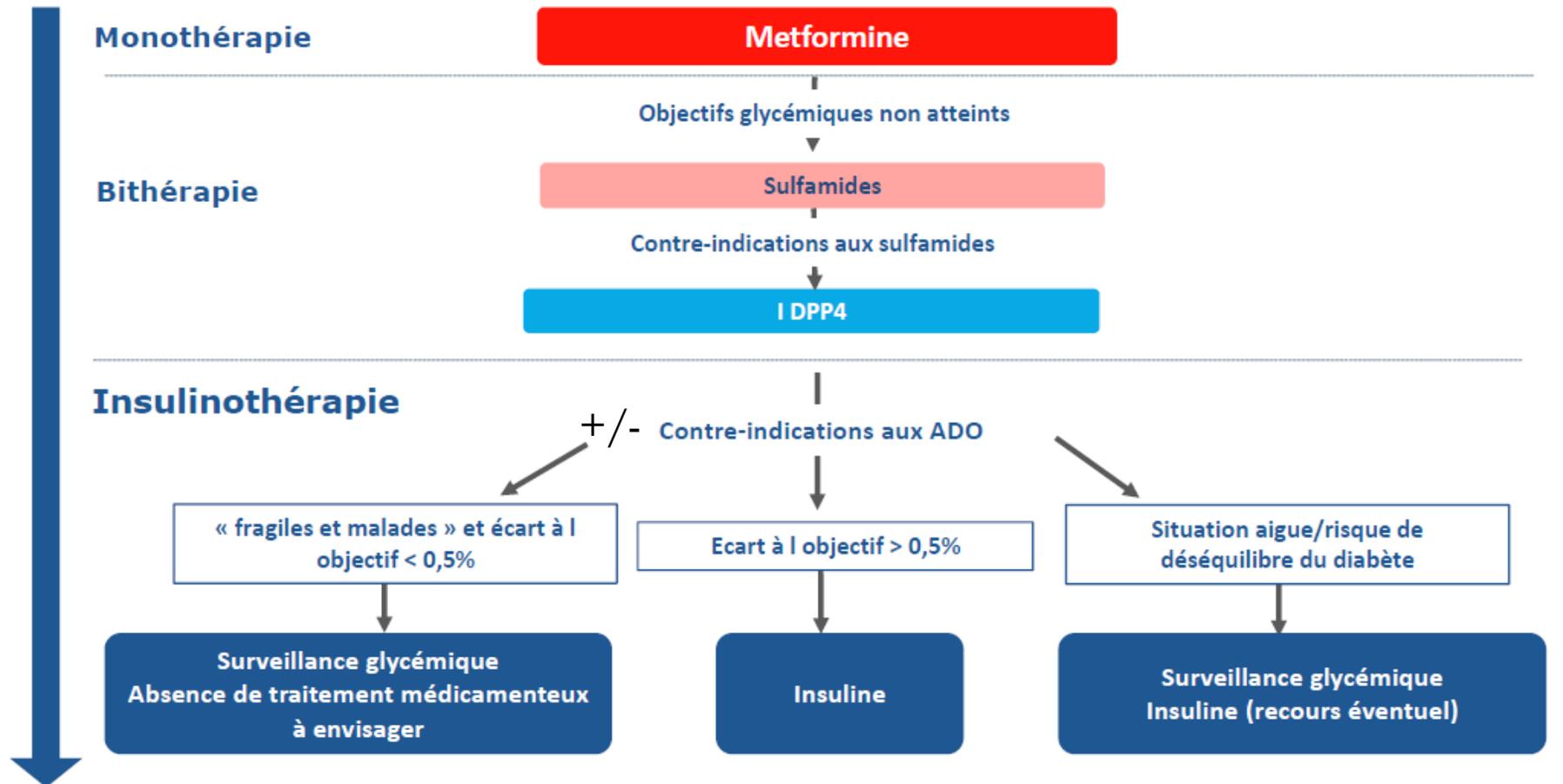
- si HGT < 0.7g/l : resucrer à nouveau selon les mêmes modalités

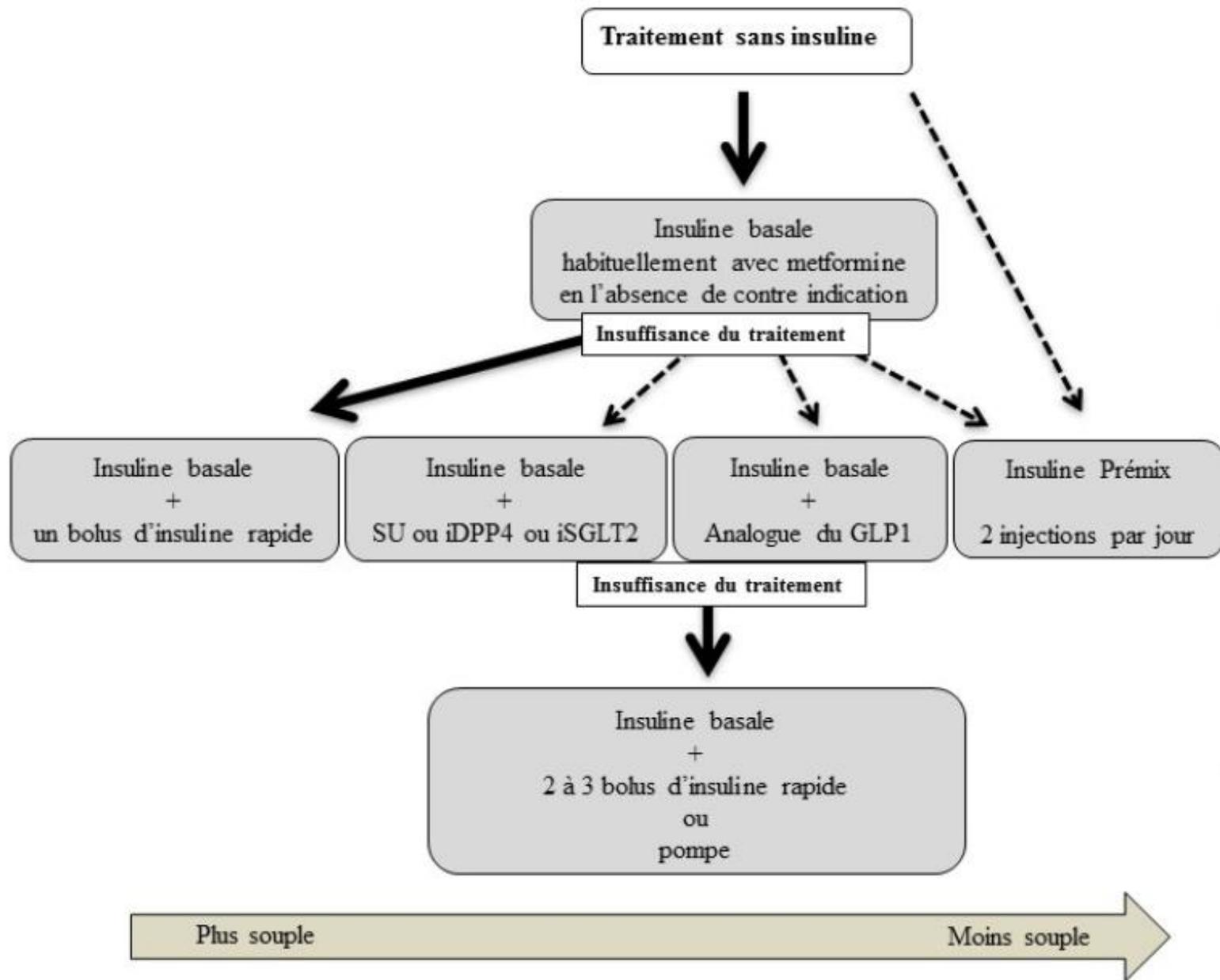
\* Si l'hypoglycémie est à distance d'un repas, rajouter un sucre lent :  
30 g de pain ou 2 biscottes

*Pour les patients sous sulfamides hypoglycémiantes, penser à contrôler les glycémies plusieurs fois même si la glycémie est initialement remontée car risque d'hypoglycémies répétées.*

# STRATEGIE MEDICAMENTEUSE

Mesure hygiéno-diététiques et éducation du patient





# INSUFFISANCE RÉNALE ET ADO

DFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	60-89 (IRC légère)	30-44 et 45-59 (IRC modérée)	15-29 (IRC sévère)	< 15 ou dialyse (IRC terminale)
<b>Insuline</b>	■	■	■	■
<b>Exénatide</b>	■	■	■	■
<b>Exénatide retard</b>	■	■	■	■
<b>Liraglutide</b>	■	■	■	■
<b>Dulaglutide</b>	■	■	■	■
<b>Sémaglutide</b>	■	■	■	■
<b>Sitagliptine</b>	■	■	**	**
<b>Saxagliptine</b>	■	*	**	■
<b>Vildagliptine</b>	■	■	■	■
<b>Dapagliflozine</b>	■	■	■	■
<b>Empagliflozine</b>	■	■	■	■
<b>Canagliflozine</b>	■	■	■	■
<b>Ertugliflozine</b>	■	■	■	■
<b>Metformine</b>	■	■	■	■
<b>Acarbose</b>	■	■	■	■
<b>Répaglinide</b>	■	■	■	■
<b>Glimépiride</b>	■	■	■	■
<b>Gliclazide</b>	■	■	■	■

■ Pas de réduction de la dose

■ Pas d'initiation si DFG < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, mais maintien possible jusqu'à 45 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, avec maintien ou réduction de la dose

■ Réduction de la dose

■ Non indiqué

\* Forme commercialisée en France uniquement en combinaison avec 1 g de metformine

\* Forme non commercialisée en France

Tableau III. Fonction rénale (débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé) et utilisation des anti-hyperglycémiant.

**REFERENTIELS  
DE BONNES PRATIQUES ACTUALISÉS**

**SFD  
PARAMEDICAL**

**Surveillance glycémique et  
technique d'injection d'insuline  
et des analogues du GLP1**

Mars 2017



# INJECTION : TECHNIQUE DU PLI CUTANÉ

Soulever délicatement avec 3 doigts, le plan de la peau sans emmener le muscle.

Ne pas pincer si le patient ressent une douleur à l'endroit où la peau pincée et devient blanche signifiant que le pli est mal réalisé.

Tenir le pli pendant l'injection et compter jusqu'à 10 avant de retirer l'aiguille pour éviter les fuites d'insuline.

Maintenir un point de pression pendant 5 secondes sans frotter.

## **Sites d'injection :**

Cuisses / abdomen

Bras avec pli : uniquement si une tierce personne peut réaliser le pli

Fesses : 1/4 supéro-externe

# BONNES PRATIQUES

**Le schéma traditionnel** : Suivre ces deux règles pour une rotation de site adéquate

- Même endroit au même temps de la journée
- Faire une rotation à chacun des sites d'injections

**L'insuline est absorbée :**

- Plus rapidement au niveau de l'abdomen (ventre)
- Un peu plus lentement au niveau des bras
- Plus lentement au niveau des jambes
- Le plus lentement dans les fesses

# AVIS N° 16 - CHOIX DE L'INSULINE BASALE

- Lors de l'instauration d'une insuline basale, il est souhaitable de préférer un analogue lent de l'insuline à l'insuline neutral protamine Hagedorn (NPH), en raison d'un moindre risque hypoglycémique et d'une moindre variabilité glycémique
- La pharmacocinétique des autres analogues lents de l'insuline (détémir, glargine U300, dégludec) les rend utiles dans un certain nombre de situations individuelles, en initiation ou en remplacement de la NPH

	Début d'action	Pic	Durée d'action*
<b>INSULINES PRANDIALES</b>			
<b>Insulines ordinaires humaines</b>	30-60'	2-4 h	5-8 h
- Actrapid®			
- Regular®			
- Insuman Rapid®			
<b>Analogues rapides</b>	< 15'	1-2h	3-5 h
- Humalog® (lispro)			
- NovoRapid® (aspart)			
- Apidra® (glulisine)			
<b>Analogues ultrarapides</b>	< 5-10'	≤1.5 h	3-5 h
- Fiasp® (fast aspart)			
- Lyumjev® (fast lispro)			
<b>INSULINES BASALES</b>			
<b>Insulines humaines à durée d'action intermédiaire</b>	1-2 h	4-8 h	8-16 h
- Insulatard® (NPH)			
- Humuline® NPH			
- Insuman basal® (NPH)			
<b>Analogues (1° génération) à longue durée d'action</b>	1-2 h	plat (max.5h)*	20-24h
- Lantus® (glargine)			
- Abasaglar® (glargine)			
- Levemir® (detemir)			
<b>Analogues (2° génération) à très longue durée d'action</b>	1-2 h	plat (max.5h)*	> 24h
- Toujeo® (glargine 300)			
- Tresiba® (degludec)			

\* Début d'activité , pic et durée d'action approximative ; \*max pour maximum d'effet

# AVIS N° 17 - GESTION DES ANTI-HYPERGLYCÉMIANTS LORS DE L'INSTAURATION D'UNE INSULINE BASALE

- Lors de l'instauration d'une insuline basale, il est souhaitable de maintenir la metformine et d'arrêter les autres médicaments anti-hyperglycémiant, soit d'emblée, soit préférentiellement après titration efficace de l'insuline basale (en diminuant la dose au préalable s'il s'agit d'un SU), quitte à les réintroduire secondairement si cela devient nécessaire
- Il est recommandé de maintenir un traitement par iSGLT2\* ou GLP-1 RA si celui-ci a permis une perte de poids cliniquement significative ( $\geq 5\%$  du poids initial) et surtout en cas de maladie cardiovasculaire avérée, d'insuffisance cardiaque\*\* et/ou de maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice

# ALTERNATIVES

Envisager des préparations premix, qui inclut des analogues de l'insuline de courte durée d'action plutôt que des préparations premix, qui inclut des préparations d'insulines humaines de courte durée d'action si :

- la personne préfère s'injecter l'insuline immédiatement avant un repas ou ;
- l'hypoglycémie est un problème ou ;
- la hausse de la glycémie après les repas est marquée.

<i>Premix</i>	Mélange d'insulines humaines d'action rapide et intermédiaire	<i>Umuline® Profil 30</i> <i>Mixtard®30</i> <i>Insuman®Comb (15, 25 et 50)</i>	Injection 20 à 30 min avant le repas	20 min	Jusqu'à 10-12h
	Mélange d'analogue rapide et d'insuline humaine intermédiaire	<i>Humalog Mix® (25 et 50)</i> <i>Novomix® (30, 50 et 70)</i>	Injection au moment des repas	5 min	Jusqu'à 10-12h

# MODALITÉS D'INSTAURATION ET SUIVI

L'instauration d'une insuline intermédiaire ou analogue lente pourra se faire avec les règles de pratiques suivantes :

- prescription d'une dose initiale faible, **de 6 à 10 UI par 24 heures (ou 0,2 UI/Kg)**
- mise en place d'une auto-surveillance glycémique (au moins 2 mesures glycémiques capillaires par jour à l'initiation de l'insulinothérapie : **au coucher pour prévenir les hypoglycémies et au réveil pour suivre l'objectif**)
- définition d'un objectif pour la glycémie à jeun au réveil selon l'objectif d'HbA1c du patient
- adaptation des doses d'insuline **tous les 3 jours** en fonction des glycémies au réveil et de l'objectif fixé ; la dose peut être **augmentée ou réduite de 1 ou 2 UI**
- recours éventuel à un(e) infirmier(ère) pour réaliser l'insulinothérapie (adaptation des doses selon la prescription...)

# AIDE POUR CALCUL DE DOSES ET OBJECTIFS

**Tableau 20. Tableau de correspondance entre glycémies et HbA1c, proposé par le groupe de travail selon les pratiques usuelles en France**

Cible d'HbA1c	Glycémies préprandiales moyennes (g/L)	Glycémies postprandiales moyennes (g/L)	Moyennes glycémiques estimées (g/L)
< 6 %	< 1	< 1,40	1,26
7 %	< 1,20-1,30	< 1,80	1,54
8 %	< 1,60	< 2,10	1,82
9 %	< 1,80	< 2,40	2,11

Évaluation du contrôle glycémique d'après *National Evidence based guideline* (311).

La mesure de glycémie ne justifie en aucun cas l'abandon de la surveillance urinaire. Cette dernière doit être systématique lorsque la glycémie est > à 2,50g/L (15 mmol/L à la recherche d'acétone).

# PROTOCOLE RATTRAPAGE : INSULINE RAPIDE

INSULINE NOVORAPID 300 UI/3 ML FLEXPEN –

X unité internationale à 08:00, X unité internationale à 12:00, X unité internationale à 18:00 –

A faire en fonction du DEXTRO et si patient mange

Si HGT < 1,5g/l --> Pas d'insuline

Si 1,5 < HGT < 2,0g/l --> 2 UI

Si 2,0 < HGT < 2,5g/l --> 4 UI

Si 2,5 < HGT < 3,0g/l --> 6 UI

Si HGT > 3,0g/l --> 8 UI

En cas d'oubli dans d'administration de l'insuline lente le soir, ne pas l'administrer avant le lendemain soir à l'heure habituel

Et gérer les glycémies avec glycémies capillaires et l'insuline rapide

Pour prévenir les hypoglycémies et les hyperglycémies qui exposent le patient à des risques



**HYPOGLYCEMIE < 0.7 g/L**

Risque de coma hypoglycémique

Conduite à tenir :

Mise au repos, resucrage avec 15g de glucides (3 pierres de sucre ou un jus d'orange sucré) et contrôle de la glycémie 15 minutes après

**HYPERGLYCEMIE > 2.5 g/L**

Risque de déshydratation et de coma

Conduite à tenir :

Hydratation, recherche d'acétone pour les diabètes insulino-dépendants, correction avec de l'insuline rapide selon le protocole prescrit

## Comment ajuster la dose d'insuline en fonction de la glycémie ?

	Insulines ultra-rapides et rapides	Insulines lentes
Glycémie à regarder	Glycémie du moment	Glycémie du matin à jeun
Glycémie < Objectifs	Retirer 1 UI à la dose	Retirer 1 UI si la dose d'insuline est $\leq$ 10 UI Retirer 2 UI si la dose d'insuline est $>$ 10 UI
Glycémie > Objectifs	Ajouter 1 UI à la dose si glycémie entre 2 - 2,5 g/L Ajouter 2 UI à la dose si glycémie entre 2,5 - 3 g/L Ajouter 3 UI à la dose si glycémie $>$ 3 g/L	Ne pas agir au J1. Si le résultat se reproduit <u>2 jours</u> de suite, augmenter la dose : Ajouter 1 UI si la dose d'insuline est $\leq$ 10 UI Ajouter 2 UI si la dose d'insuline est $>$ 10 UI
Remarques	La correction est ponctuelle et n'est pas maintenue pour les injections suivantes si la glycémie est dans l'objectif glycémique : la dose à administrer sera alors la dose prescrite.	La nouvelle dose ajustée selon les résultats glycémiques est maintenue pour les injections suivantes.

### Cas particulier : hypoglycémie et insuline lente

En cas de malaise hypoglycémique la nuit, il faut **diminuer** la prochaine dose d'insuline lente de **2 unités** même si la glycémie du moment indique une glycémie normale ou haute.

M. G suivi pour un diabète de type 2, a la prescription suivante :

- > **Insuline glulisine (Apidra®)**: 24 UI matin, 22 UI midi, 26 UI soir avant chaque repas
- > **Insuline détémir (Levemir®)** : 60 UI, au coucher
- > Objectifs glycémiques : 1 - 1,5 g/L en pré-prandial

Remplissez le tableau en indiquant la dose d'**Apidra®** qui doit être administrée à M. G au matin du J2.

		Réveil	Matinée	Midi	Après- midi	Diner	Soirée	Nuit
J1	Glycémie (g/L)	1,6		1,4		1	1,6	
	Dose d'insuline	24 UI		22 UI		26 UI	60 UI	
J2	Glycémie (g/L)	0,6						
	Dose d'insuline							
J3	Glycémie (g/L)							
	Dose d'insuline							

Tableau de suivi des glycémies et des injections d'insulines

### Explications :

La glycémie au matin du J2 indique une hypoglycémie. Il est donc nécessaire : de resucrer le patient avec 15 g de sucre, de lui faire prendre son petit-déjeuner et de lui administrer l'Apidra® en diminuant la dose de 1 UI soit 23 UI (24-1). Si l'insuline rapide n'est pas administrée, le patient fera une hyperglycémie liée à la prise alimentaire du petit-déjeuner.

		Réveil	Matinée	Midi	Après- midi	Diner	Soirée	Nuit
J1	Glycémie (g/L)	1,6		1,4		1	1,6	
	Dose d'insuline	24 UI		22 UI		26 UI	60 UI	
J2	Glycémie (g/L)	0,6						
	Dose d'insuline	23 UI						
J3	Glycémie (g/L)							
	Dose d'insuline							

Tableau de suivi des glycémies et des injections d'insulines

M. G suite ...

> **Insuline glulisine (Apidra®)**: 24 UI matin, 22 UI midi, 26 UI soir  
avant chaque repas

> **Insuline détémir (Levemir®)** : 60 UI, au coucher

> Objectifs glycémiques : 1 - 1,5 g/L en pré-prandial

Remplissez le tableau en indiquant la dose de **Levemir®** qui doit être administrée à M. G au coucher du J2.

		Réveil	Matinée	Midi	Après- midi	Diner	Soirée	Nuit
J1	Glycémie (g/L)	1,6		1,4		1	1,6	
	Dose d'insuline	24 UI		22 UI		26 UI	60 UI	
J2	Glycémie (g/L)	0,6		1,2		1,3	1,8	
	Dose d'insuline	23 UI		22 UI		26 UI		
J3	Glycémie (g/L)							
	Dose d'insuline							

### Explications :

La dose de Levemir® est à adapter en fonction de la glycémie du matin à jeun.  
La glycémie au matin du J2 est inférieure à l'objectif glycémique de 1 g/L. Il faut donc diminuer la dose de Levemir® de 2 UI et administrer 58 UI (60-2).

		Réveil	Matinée	Midi	Après- midi	Diner	Soirée	Nuit
J1	Glycémie (g/L)	1,6		1,4		1	1,6	
	Dose d'insuline	24 UI		22 UI		26 UI	60 UI	
J2	Glycémie (g/L)	0,6		1,2		1,3	1,8	
	Dose d'insuline	23 UI		22 UI		26 UI	58 UI	
J3	Glycémie (g/L)							
	Dose d'insuline							

### Explications :

La dose d'Apidra® est à adapter en fonction de la glycémie du moment.

La glycémie au matin du J3 est dans l'objectif glycémique. La dose à administrer est donc la dose prescrite soit 24 UI.

		Réveil	Matinée	Midi	Après- midi	Diner	Soirée	Nuit
J1	Glycémie (g/L)	1,6		1,4		1	1,6	
	Dose d'insuline	24 UI		22 UI		26 UI	60 UI	
J2	Glycémie (g/L)	0,6		1,2		1,3	1,8	
	Dose d'insuline	23 UI		22 UI		26 UI	58 UI	
J3	Glycémie (g/L)	1,5						
	Dose d'insuline	24 UI						

M. H, suivi pour un diabète de type 2, a la prescription suivante :

> **Insuline asparte (Novorapid®) : 22 UI** matin, **20 UI** midi, **25 UI** soir  
avant chaque repas

> **Insuline glargine (Lantus®) : 50 UI**, le matin

Un examen étant prévu ce matin (J1), M. H doit rester à jeun toute la matinée.

- Je diminue la dose de Novorapid® à administrer
- J'augmente la dose de Novorapid® à administrer
- Je n'administre pas la Novorapid®



M. H suite ...

- > **Insuline asparte (Novorapid®)** : 22 UI matin, 20 UI midi, 25 UI soir  
avant chaque repas
- > **Insuline glargine (Lantus®)** : 50 UI, le matin
- > Objectifs glycémiques : 1 - 1,5 g/L en pré-prandial

Remplissez le tableau en indiquant la dose de **Novorapid®** qui doit être administrée à M. H au réveil du J2, avant son petit-déjeuner.

		Réveil	Matinée	Midi	Après- midi	Diner	Soirée	Nuit
J1	Glycémie (g/L)	1,4		1,2		1,3	1,8	
	Dose d'insuline	0 UI	50 UI	20 UI		25 UI		
J2	Glycémie (g/L)	1,2						
	Dose d'insuline							

### Explications :

La dose de Novorapid® est à adapter en fonction de la glycémie du moment.  
La glycémie au matin du J2 est dans l'objectif glycémique. Le patient va prendre son petit-déjeuner donc il faut lui administrer la dose prescrite de Novorapid® soit 22 UI.

		Réveil	Matinée	Midi	Après- midi	Diner	Soirée	Nuit
J1	Glycémie (g/L)	1,4		1,2		1,3	1,8	
	Dose d'insuline	0 UI   50 UI		20 UI		25 UI		
J2	Glycémie (g/L)	1,2						
	Dose d'insuline	22 UI						