

# Effets secondaires de l'insulinothérapie (1)

Risque majeur = Hypoglycémie



- *Signes cliniques* :

- fatigue, sensation de faim, sueurs, palpitations, céphalées, tremblements, troubles visuels → coma

- *Facteurs de risque* :

Les hypoglycémies sont favorisées par

- l'alcool,
- le jeûne,
- des exercices physiques inhabituels,
- une erreur de dose
- les injections IM,
- une interaction médicamenteuse



- *Traitement d'une hypoglycémie :*

→ Ingestion de morceaux de sucre (+++) (3 pour un adulte, 1 pour un enfant), ou boisson sucrée, confiture, miel...

puis cette prise de sucre « rapide » doit être suivie de l'absorption de sucres « lents » (sous forme d'une barre de céréales...)

→ ou injection de glucagon (GLUCAGEN®)

(en cas d'hypoglycémie sévère)

1 mg en IM, IV ou SC (adulte et enfant > 8 ans)

# Autres effets secondaires de l'insulinothérapie (2)

## 1. Réactions locales au point d'injection (rares)



- rougeur, douleur (injection trop superficielle)
- perte graisseuse (=lipo-atrophie)
  - piquer directement dans ces zones
- amas graisseux (=lipo-hypertrophie)
  - changer de site d'injection à chaque fois

## 2. Réactions allergiques

- locales ou générales (exceptionnelles), liées aux conservateurs contenus dans les solutions d'insuline.

## 3. Prise de poids

# Interactions médicamenteuses

|  | ↗ glycémie  | ↘ glycémie  |
|--|---|---|
| Association déconseillée                 | Danazole (DANATROL®)  | Alcool  |
| Associations à utiliser avec précautions | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chlorpromazine (LARGACTIL®)</li> <li>- Glucocorticoïdes par voie générale ou locale<br/>(methylprednisolone SOLUPRED® cp, desonide LOCAPRED® crème...)</li> <li>- β2 sympathomimétiques <br/>(terbutaline BRICANYL®,...)</li> <li>- Progestatifs macrodosés<br/>(FARLUTAL®, MEGACE®, DEPO-PROVERA®, PRODASONE®...)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- IEC (perindopril COVERSYL®, elanapril RENITEC®...)</li> <li>- SANDOSTATINE®</li> <li>- Salicylés (+++) → interférence avec l'élimination rénale</li> <li>- β bloquants <br/>(propranolol AVLOCARDYL®, acebutolol SECTRAL®...)<br/>→ masquent les signes d'hypoglycémie</li> </ul> |

→ Informer le patient et renforcer l'autosurveillance

# Insulines : des erreurs évitables

Concernent surtout **les soins en milieu hospitalier** et **l'ensemble des professionnels de santé** qui prescrivent, dispensent ou administrent les insulines, ainsi que **les patients et leur entourage**

- Avant une hospitalisation
  - Informer le patient de continuer à être vigilant sur son traitement (meilleure connaissance de son traitement que les soignants)
- Lors de la prescription
  - Privilégier les insulines bien connues, et inscrites au livret thérapeutique
  - Prescrire le libellé complet : dénomination commune, nom commercial, pourcentage d'insuline rapide, présentation...

# Insulines : des erreurs évitables

- Lors du stockage
  - Séparer les insulines des autres produits
  - Ranger chaque présentation dans un bac étiqueté
  - Ne pas conserver des présentations qui ne sont pas utilisées en routine
- Lors de la préparation
  - Ne jamais utiliser de seringue graduée en ml
  - Homogénéiser soigneusement les suspensions d'insuline avant emploi
  - Ne pas confondre les solutions limpides (longue durée d'action ≠ action rapide)
  - 1 dose d'insuline rapide dépasse rarement 25 UI. Quand la dose prescrite dépasse 25 UI, s'assurer auprès du patient, de son entourage ou du prescripteur, que la prescription est correcte
  - S'assurer du nom du patient sur la partie non détachable des flacons ou des stylos

# Insulines : des erreurs évitables

- Lors de l'administration
  - Ne pas utiliser des cartouches ou stylos pour plusieurs patients
  - S'assurer de l'identité du patient et associer, autant que possible, le patient ou son entourage informé, aux vérifications (administration + doses) afin qu'il puisse signaler une erreur de patient ou de dose
  - Impliquer le patient nouvellement traité dans le processus d'administration et de surveillance afin de faciliter son retour à domicile

# Insulines : des erreurs évitables

- **Attention aux concentrations des insulines 100 UI/ml et 200 UI/ml**

Exemple : Prescription de 30 unités d'une insuline à 200 UI/ml. Le patient n'est pas venu avec son stylo à insuline. Seule une insuline à 100 UI/ml est disponible à l'hôpital. Que faites-vous ?

Réponse : Il faut administrer 30 UI systématiquement, quelle que soit la concentration du stylo d'insuline ou du flacon.



La confusion entre unités (UI) et concentration d'insuline conduit à des calculs de conversion erronés, alors qu'aucun calcul n'est nécessaire.

Quels que soient le modèle de stylo d'insuline et la concentration, le compteur de doses du stylo affiche le nombre d'unités d'insuline (UI) qui seront administrées au patient



Louzou insuline V4 mars 2015.pdf - PDF Complete  
 Fichier Modifier Afficher (V) Outils (T) Aide (H)



226% ? Besoin de modifier ce PDF

|   |   |   |
|---|---|---|
|  <p>CENTRE HOSPITALIER<br/>DES PAYS DE MORLAIX</p> | <h1>LOUZOU INFO<br/>Insuline</h1>             |  |
| <p><b>Pharmacie</b></p>   | <p>Centre Hospitalier des Pays de Morlaix</p> | <p><b>Mars 2015- page 1/2</b></p>   |

Rédaction : I Vincent      Relecture : C Bertholom, C Chalmendrier, C Gandonnière, C Gautreau

## Médicaments : INSULINE

Les insulines référencées sur l'établissement sont :

| Catégorie  | Libellé   | Délai d'action (SC) | Durée action (SC) | Commentaire | Aspect  |
|--|---|---------------------|-------------------|-------------|---|
| <p><b>Action ultra rapide</b></p>  | Insuline <b>HUMALOG</b><br>Flacon<br>Insuline <b>HUMALOG</b><br>Stylo | 15 min              | 2-5h              |             | Solution aqueuse, limpide et incolore                 |
| <p><b>Action semi-lente</b></p>   | Insuline <b>UMULINE NPH</b><br>Stylo                                  | 1h                  | 18-20h            |             | Suspension laiteuse blanche et opaque nécessitant une |

# II- Médicaments antidiabétiques

## 2. Les antidiabétiques oraux conventionnels et les nouveaux antidiabétiques

# Indications des antidiabétiques classiques et nouveaux

- Traitement du Diabète type 2, après mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces.
- En monothérapie ou en association
- En association avec l'insuline, lorsque le diabète devient insulino-résistant

# Objectifs cibles

## – A court terme :

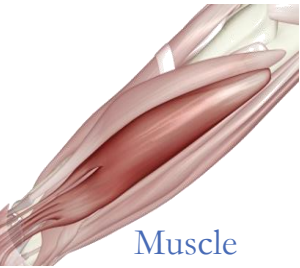
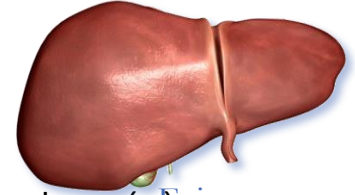
- Diminuer l'hyperglycémie → amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement)
- Prévenir les complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire)

## – A long terme :

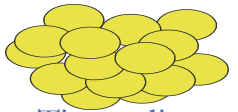
- Prévenir les complications chroniques microvasculaires + macrovasc.
- Diminuer la mortalité

# A. Les antidiabétiques oraux Classiques

## – Biguanides : Metformine (Glucophage°, Stagid°)



Muscle



Tissu adipeux  
viscéral



- Améliore l'utilisation cellulaire du glucose (muscle, tissu adipeux) et inhibe la néoglucogénèse hépatique
- Posologie : 1000 à 3000 mg/j, en 2 à 3 prises/j
- Efficacité démontrée sur les complications à long terme
- C'est le seul antidiabétique oral à avoir fait la preuve en monothérapie d'une réduction de mortalité cardiovasculaire dans le diabète type 2 → médicament de 1<sup>ère</sup> intention, en cas de surpoids
- Effets indésirables les plus fréquents : digestifs
- L'acidose lactique est une complication grave, mais exceptionnelle, lorsque les précautions d'emploi ne sont pas respectées (insuffisance rénale)
- De nombreuses recommandations autorisent son usage jusqu'à Clairance Créat de 30ml/min, sous réserve d'une adaptation des doses
  - ClCréat entre 30-60ml/min : ne pas dépasser 1500mg/j avec surveillance accrue de la fonction rénale
- N'entraînent pas d'hypoglycémie
- Contre-indiqué si insuffisance hépatocellulaire
- En cas d'examen avec injection de produit de contraste iodé
  - Arrêt de la metformine la veille
  - Reprise une fois la fonction rénale vérifiée à 48h

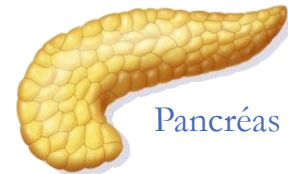


# A. Les antidiabétiques oraux Classiques

## – Sulfamides hypoglycémiants

= gliclazide (Diamicon°), glimépiride (Amarel°), glibenclamide (Daonil°)

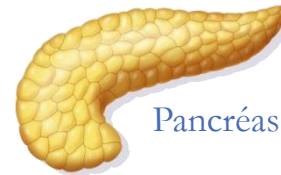
- Induisent une insulinosécrétion → baisse de la glycémie
- Indiqués en 2<sup>ème</sup> intention, en cas d'intolérance ou contre-indication à la Metformine
- Le glibenclamide a montré une diminution des complications (mais pas d'effet sur le risque de mortalité)
- Rythme journalier dépend de leur durée d'efficacité (1 à 3 prises/j)
- Effet variable selon la posologie utilisée et la demie-vie d'élimination du principe actif
- Effet secondaire : hypoglycémie, parfois grave 
- Les patients doivent être informés des symptômes annonçant une hypoglycémie (sueur, asthénie, trouble de l'attention...) et de la nécessité d'apport régulier en glucides au cours du traitement
- Déconseillés pendant la grossesse et remplacés par l'insuline
- Contre indiqués en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère
- Nombreuses interactions médicamenteuses 



# A. Les antidiabétiques oraux Classiques

## – Glinide = repaglinide (Novonorm°)

- Induisent une insulinosécrétion
- Ont une demie-vie courte
- En 3 prises/j
- Effets secondaires : hypoglycémie
- A utiliser avec prudence chez les sujets âgés
- L'insuffisance rénale n'est pas une contre-indication, même s'il est conseillé d'être prudent lors de l'adaptation des doses chez ces patients
- Association contre-indiquée avec Gemfibrozil (Lipur°)



# A. Les antidiabétiques oraux Classiques

## – Inhibiteurs des Alpha Glucosidases

= acarbose (Glucor°), miglitol (Diastabol°)



- Action en diminuant la dégradation intestinale des glucides complexes en monosaccharides absorbables, réduisant donc l'absorption de ces derniers.
- En 3 prises/j
- Effets indésirables les plus fréquents : troubles digestifs (flatulences)
- Ils n'entraînent pas d'hypoglycémie
- Contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère

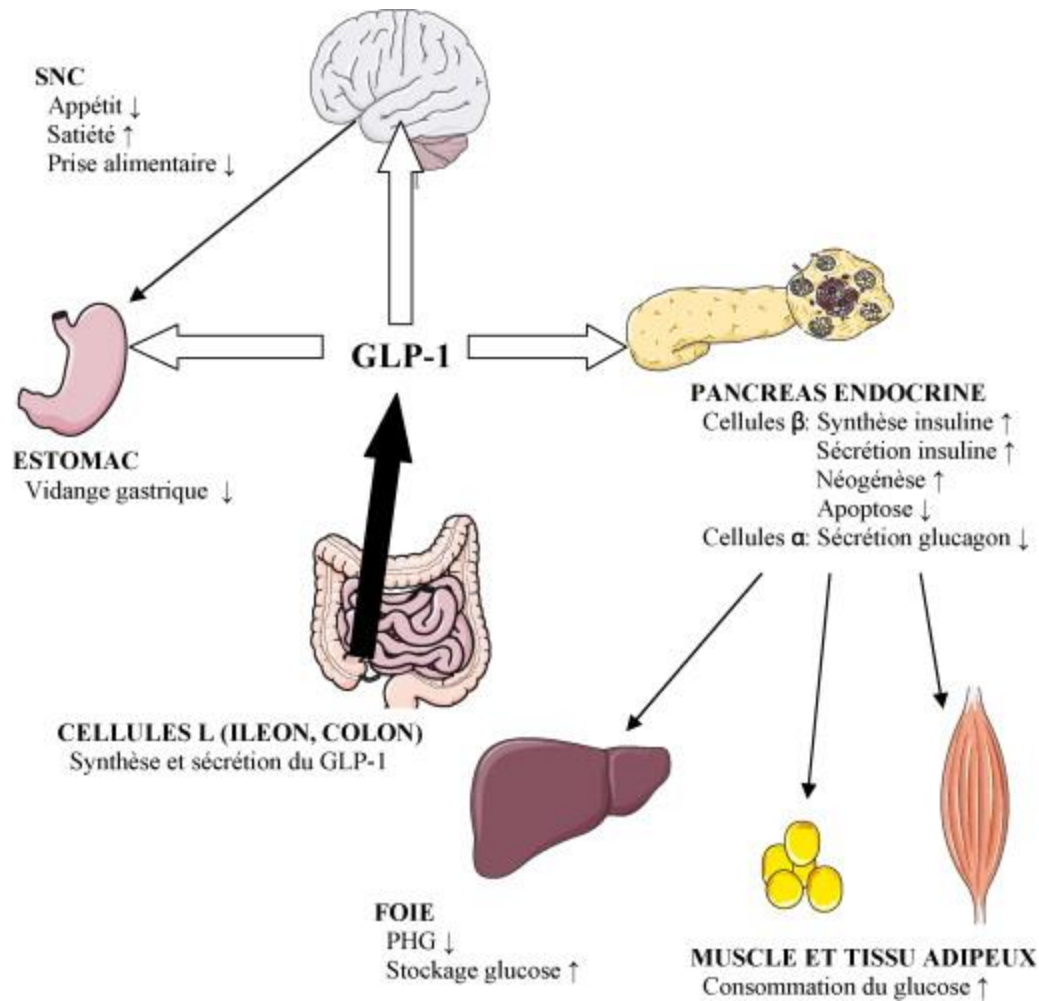


# Les antiabétiques classiques

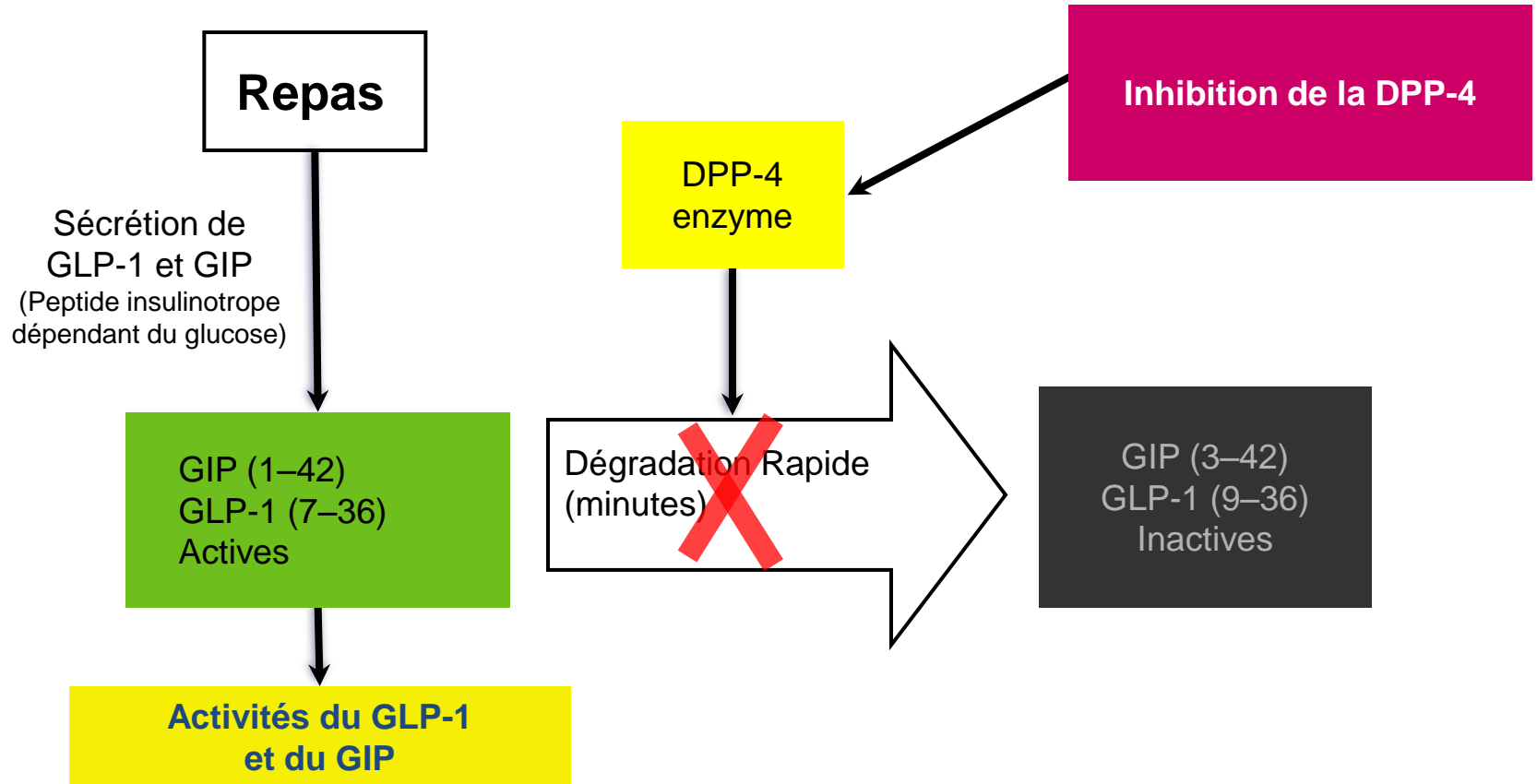
| Classe                             | Spécialités   | Mécanisme d'action  | Indication Diabète type II  | Coût   |
|------------------------------------|---|---|---|--------|
| Biguanides                         | Metformine (Glucophage°)  | ↓ production hépatique de glucose<br>↑ sensibilité tissulaire | 1 <sup>ère</sup> intention en monothérapie, chez patient en surpoids            | faible |
| Sulfamides hypoglycémisants        | Gliclazide (Diamicron°)<br>Glibenclamide (Daonil°)<br>Glimépiride (Amarel°) | Stimule la sécrétion d'insuline                               | 2 <sup>ème</sup> intention, si intolérance ou contre-indication à la Metformine | faible |
| Glinides                           | Repaglinide (Novonorm°)   | Stimule la sécrétion d'insuline                               | Si irrégularité de la prise alimentaire   | modéré |
| Inhibiteurs de l'alpha glucosidase | Glucor°, Diastabol°   | ↓ absorption intestinale du glucose                           | Association possible à tous   | modéré |

# B. Les Nouveaux antidiabétiques

# Le rôle glucorégulateur du GLP-1 (glucagon-like peptide type 1) chez l'homme non diabétique



# Inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidylpeptidase type 4)



**L'inhibition de la DPP-4 augmente  
les niveaux de GLP-1 et GIP biologiquement actifs**

# Inhibiteurs de la DPP-4 (dipeptidylpeptidase)

## – gliptines

- Sitagliptine (Januvia°, Xelevia°), Saxagliptine (Onglyza°) : 1cp/j
- Vildagliptine (Galvus°) : 1 cp x 2/j

- Administration par voie orale
- Ils diminuent la dégradation des incrétines dont le taux est augmenté (au niveau digestif) ce qui stimule la sécrétion d'insuline lors d'un repas de manière glucose-dépendante et diminue la sécrétion de glucagon
- Indiqués en bithérapie ou trithérapie
- Non remboursés en monothérapie
- Effet modeste sur la réduction de l'HbA1c
- Adaptation des doses en fonction du degré d'insuffisance rénale
- Non recommandé en cas d'insuffisance hépatique (selon les molécules)
- Faible potentiel d'interactions médicamenteuses
- Effets secondaires : gastro-intestinaux, hypoglycémie (si asso à sulfamides), réactions d'hypersensibilité grave, cas de pancréatites



# Analogues du GLP-1

## (glucagon-like peptide)

### – Incrétinomimétiques

- exénatide (Byetta°) : 2 inj/j
- exenatide (Bydureon°) : forme retard à **1 inj/semaine**
- liraglutide (Victoza°) : 1 inj/j
- dulaglutide (Trulicity°) : forme retard à **1 inj/semaine**
- Administration par voie injectable SC (stylo jetable)
- Ils augmentent la sécrétion d'insuline de manière glucose-dépendante, ralentissent la vidange gastrique et diminuent la sécrétion de glucagon
- Indiqués en bithérapie ou trithérapie
- Non recommandé en cas d'insuffisance rénale
- Effets indésirables : gastro-intestinaux, pancréatite

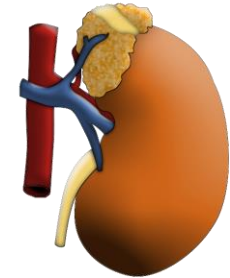


# Inhibiteurs du SGLT2

(transporteur sodium/glucose de type 2)

– Glifozines

- dapaglifozine (Forxiga°) : 1 cp/j
- empaglifozine (Jardiance°) : 1 cp/j
- canaglifozine (Invokana°) : 1 cp/j



- Administration par voie orale
- Ils réduisent la réabsorption rénale du glucose et favorisent ainsi son excrétion urinaire
- Indiqués en bithérapie ou trithérapie
- Non remboursés en monothérapie
- Effet modeste sur la réduction de l'HbA1c
- Niveau de preuve insuffisant sur la réduction de la mortalité
- Non recommandé en cas d'insuffisance rénale (Clairance Créat < 60 ml/min)
- Posologie réduite en cas d'insuffisance hépatique
- Effets indésirables : hypovolémie, infections génito-urinaires



# Les nouveaux antidiabétiques

| Classe                                  | Spécialités  | Mécanisme d'action   | Indication                   | Coût  |
|---|--|--|------------------------------|-------|
| Inhibiteur de DPP4<br>(Gliptines)       | Sitagliptine (Januvia°)<br>Saxagliptine (Onglyza°)<br>Vildagliptine (Galvus°)                      | Inhibition de la DPP4<br>(dipeptidyl<br>peptidase),<br>Stimulation du<br>système incrétine               | Bithérapie ou<br>trithérapie | élevé |
| Analogues GLP1<br>(incrétinomimétiques) | Exénatide (Byetta°)<br>Exénatide (Bydureon°)<br>Liraglutine (Victoza°)<br>Dulaglutide (Trulicity°) | Stimulation de la<br>sécrétion d'insuline<br>glucose-dépendant   | Bithérapie ou<br>trithérapie | élevé |
| Inhibiteurs de SGLT2<br>(glifozines)    | Dapaglifozine (Forxiga°)<br>Empaglifozine (Jardiance°)<br>Canaglifozine (Invakana°)                | Inhibition du<br>transporteur<br>sodium/glucose,<br>Réduction de la<br>réabsorption rénale<br>du glucose | Bithérapie ou<br>trithérapie | élevé |



# Mode d'action / Physio.

Stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas

Sulfamides hypoglycémiant/glinides

Stimulent l'insulinosécrétion et freinent la sécrétion de glucagon en inhibant la dégradation du GLP-1

Inhibiteurs de la DPP-4

Stimulent l'insulinosécrétion et freinent la sécrétion de glucagon  
Ralentissent la motilité gastrique  
Satiété accélérée

Analogues du GLP-1

Trouble de sécrétion Insuline et glucagon

Alimentation

Insulino-résistance hépatique

Freine la production de glucose hépatique

Metformine

Production non freinée de glucose

Hyperproduction hépatique de glucose

Pancréas

Hyperglycémie post-prandiale

Inhibiteurs des  $\alpha$ -glucosidases

Ralentissent l'absorption intestinale des hydrates de carbone

Hyperglycémie à jeûn

Muscle

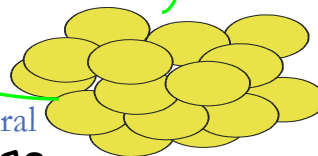
Insulino-résistance périphérique

Gliptines et analogues du GLP1

Freinent la sécrétion de glucagon par le pancréas

Foie



Tissu adipeux viscéral  
Augmentation de la lipolyse





Glifozines

Augmentent l'élimination rénale du glucose

# Synthèse des antidiabétiques (1)

| Classe                             | Noms commerciaux   |  |                 |
|------------------------------------|--|---|--|
| BIGUANIDES                         | <b>METFORMINE -</b><br><b>GLUCOPHAGE®</b><br><b>STAGID®</b>  | <b>I.Rénale</b><br><b>I.Hépatique</b><br><b>I.Respiratoire</b>                      | <b>Digestifs +++</b><br><b>Acidose lactique si</b><br><b>injection produit</b><br><b>contraste</b> |
| SULFAMIDES<br>HYPOGLYCEMIANTS      | <b>Glimépiride - AMAREL®</b><br><b>Glicazide - DIAMICRON®</b><br><b>Glibenclamide - DAONIL®</b><br><b>Glipizide -Ozidia® ou Glibénèse ®)</b> | <b>I.Hépatique</b><br><b>I.Rénale</b>   | <b>HYPOGLYCEMIE</b>  |
| GLINIDE                            | <b>Répaglinide - NOVONORM®</b>   | <b>I.Hépatique</b>  | <b>HYPOGLYCEMIE</b>  |
| Inhibiteurs alpha-<br>glucosidases | <b>Acarbose – GLUCOR®</b>  | <b>Malabsorption</b>  | <b>DIGESTIFS ++</b>  |

# Synthèse des antidiabétiques (2)

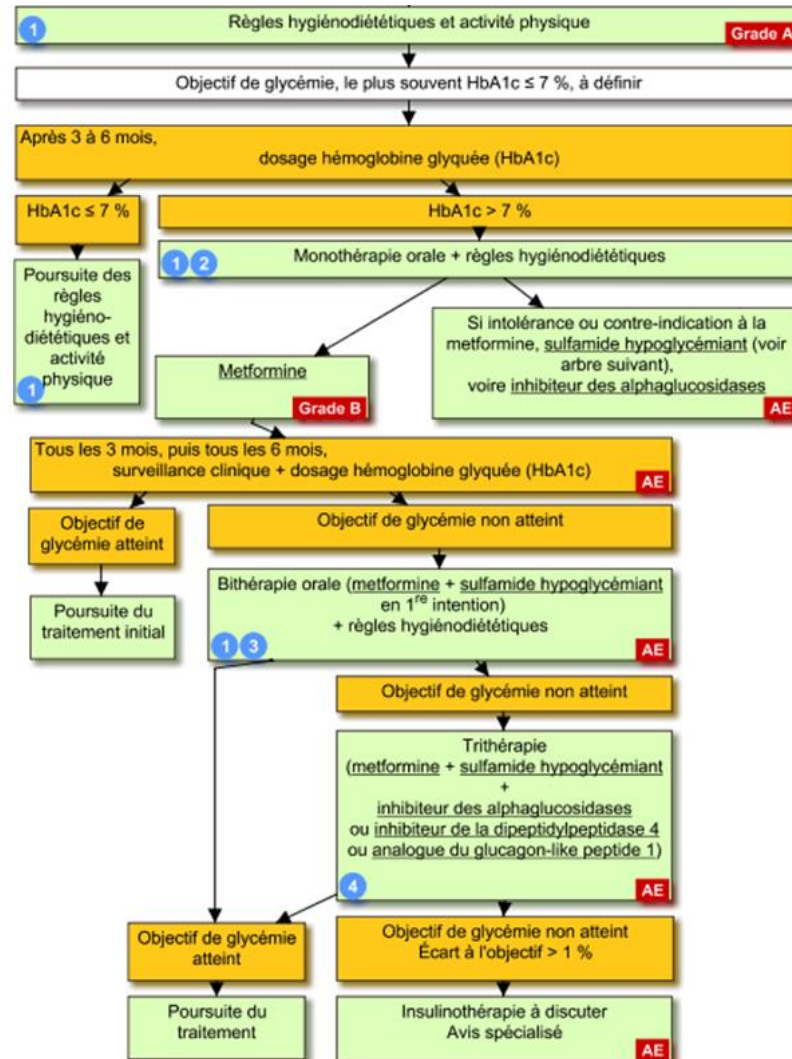
| <b>Classe</b>                  | <b>Noms commerciaux</b>  |  |  |
|--------------------------------|--|---|---|
| <b>Inhibiteurs de la DPP-4</b> | <b>Sitagliptine</b> Januvia®<br><b>Vildagliptine</b> Galvus®<br><b>Saxagliptine</b> Ongliza®                           | <b>I.Rénale</b><br><b>I.Hépatique</b><br><b>Pancréatite</b>                         | <b>DIGESTIFS</b>  |
| <b>Incrétino-mimétiques</b>    | <b>Exenatide</b> Byetta®<br><b>Exenatide</b> Bydureon®<br><b>Liraglutide</b> Victosa®<br><b>Dulaglutide</b> Trulicity® | <b>I.Rénale (selon)</b><br><b>Pancréatite</b>                                       | <b>DIGESTIFS ++</b>   |
| <b>Inhibiteurs de SGLT2</b>    | <b>Dapaglifozine</b> Forxiga°<br><b>Empaglifozine</b> Jardiance°<br><b>Canaglifozine</b> Invakana°                     | <b>I.Rénale</b><br><b>I.Hépatique</b>   | <b>Infections génito-urinaires</b>  |

# Recommandations

(Contrôle glycémique du diabète type 2 - HAS Janvier 2013 )

- La stratégie médicamenteuse repose sur :
  - L'écart par rapport à l'objectif d'HbA1c
  - L'efficacité attendue des traitements
    - en terme de morbi-mortalité (+++)
  - Leur tolérance
  - Leur sécurité
  - Leur coût

# Prise en charge du diabète type 2



# Bibliographie

- HAS Janvier 2013 : Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations de bonnes pratiques
- Vidal Reco : Diabète type 2, février 2014
- Vidal Reco : Diabète type 1, février 2014
- Hôpitaux Universitaires de Genève : Diabète type II, Octobre 2013
- Revues Prescrire
- RCP des médicaments
- Omedit Bretagne : <https://services.telesantebretagne.org/lrportal/web/site-omedit/insuline>