

De l'intensification de l'insulinothérapie

J. Robin Conway, MD, et Sarah Capes, MD, FRCP

NOTE DE LA RÉDACTION

Le diabète est caractérisé par une carence insulinique. En présence de diabète de type 1, la baisse de la production d'insuline peut être rapide et marquée, ce qui peut menacer le pronostic vital. En présence de diabète de type 2, la baisse de la production d'insuline est plus lente, mais progressive et implacable¹. Contre le diabète de type 1, dans lequel la perte de la production d'insuline est presque totale, les lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète préconisent un traitement intensif, soit une insulinothérapie basale-bolus ou l'utilisation d'une pompe à insuline². Au moment du diagnostic de diabète de type 2, la production d'insuline correspond à environ 50 % de la production maximale; la production d'insuline continue par la suite de baisser au rythme d'environ 5 % par année. Quand la production d'insuline n'est plus que d'environ 20 % de la production maximale (environ 6 ans après le diagnostic), le métabolisme de la personne diabétique devient instable, la glycémie et le taux d'hémoglobine glycosylée (HbA_{1c}) dépassent le cap des 10 % et une insulinothérapie s'impose pour rétablir l'équilibre.

Au Canada, on hésite malheureusement à recourir à l'insulinothérapie. En 2003, l'étude DICE³ (*Diabetes In Canada Evaluation*) a démontré qu'en moyenne, plus de dix ans s'écoulaient

entre le diagnostic de diabète et la mise en route de l'insulinothérapie. En 2010, l'étude SOLVE a révélé que notre comportement ne s'était pas amélioré depuis 2003 puisqu'il s'écoulait toujours en moyenne 10,2 ans entre le diagnostic de diabète et la mise en route de l'insulinothérapie⁴. Malheureusement, notre hésitation à mettre en route et à adapter l'insulinothérapie est une des principales raisons pour lesquelles au Canada, seulement environ 50 % des personnes diabétiques obtiennent un taux d'HbA_{1c} de moins de 7 %³.

Dans un article paru dans le numéro du printemps 2011 de *Le diabète au Canada*⁵, la D^{re} Alice Cheng parlait de l'innocuité et de l'efficacité de la mise en route de l'insulinothérapie. Dans cet article, il était question de l'importance d'amorcer rapidement l'insulinothérapie quand les antidiabétiques oraux et les changements du mode de vie ne permettaient plus de contrôler la glycémie. La D^{re} Cheng insistait aussi sur le besoin d'adapter les doses d'insuline pour obtenir une glycémie à jeun d'entre 4 et 7 mmol/L.

Le présent numéro de *Le diabète au Canada* porte sur les mesures à prendre après la mise en route de l'insulinothérapie, quand la glycémie à jeun est d'entre 4 et 7 mmol/L, mais que le taux d'HbA_{1c} demeure supérieur à 7 %. Le D^r Stuart Ross aborde la

SUITE À LA PAGE 18



NOTE DE LA RÉDACTION... SUITE DE LA PAGE 20

question de l'intensification de l'insulinothérapie. Il fait remarquer que la sécrétion physiologique d'insuline comporte deux phases, soit une sécrétion d'insuline relativement constante pendant toute la journée (insuline basale) et des pics sécrétoires associés aux repas (insuline bolus). Au départ, l'insuline basale permet à elle seule de contrôler la glycémie, mais quand la carence insulinaire s'aggrave en raison de la défaillance continue des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas, il devient nécessaire d'injecter de l'insuline au moment des repas. Le Dr Ross fait remarquer qu'il y a diverses façons de combler les besoins en insuline basale et prandiale (comme l'injection d'insuline prémélangée), mais qu'avec l'aggravation progressive de l'insuffisance pancréatique, une insulinothérapie basale-bolus finit par être nécessaire, un peu comme en présence de diabète de type 1. Pour faciliter les choses, il pourrait donc être plus logique de passer de l'injection d'insuline basale seule à celle d'insuline basale et d'insuline à courte durée d'action au moment du plus gros repas de la journée, puis à l'injection d'insuline à chaque repas, avec ou sans facteur de correction des hyperglycémies qui surviennent.

Chez certains de nos patients diabétiques, en raison de besoins particuliers, des compromis pourraient être avantageux, par exemple l'utilisation d'insuline prémélangée, mais dans la majorité des cas, il est préférable d'adopter l'insulinothérapie basale-bolus, car celle-ci est assez souple pour être adaptée à une aggravation de la carence insulinaire. Quand l'insulinothérapie doit être intensifiée, on commence par ajouter une injection d'un analogue de l'insuline à courte durée d'action, soit l'insuline aspart (NovoRapid), glulisine (Apidra) ou lispro (Humalog), au plus gros repas de la journée. Au départ, on peut arbitrairement fixer la dose à 3 à 5 unités au moment du repas, puis augmenter cette dose jusqu'à ce que quatre heures plus tard (au repas suivant ou au coucher), la glycémie soit en général normale (d'entre 4 et 7 mmol/L). Si malgré cette démarche le taux d'HbA_{1c} n'est toujours pas inférieur à 7 %, on peut ajouter un bolus d'insuline au repas suivant et, finalement, au troisième repas. Le bolus prandial peut au départ être de 2 à 5 unités, puis être augmenté d'une unité à la fois à quelques jours d'intervalle jusqu'à ce que la glycémie soit normale quatre heures après le repas (ou avant le repas suivant). Si le taux d'HbA_{1c} est toujours supérieur à 7 % malgré l'augmentation de la dose d'insuline à chaque repas, il peut être nécessaire d'utiliser un facteur de correction à chaque repas pour corriger une hyperglycémie préprandiale. On peut aussi utiliser l'insuline humaine régulière comme insuline prandiale, car elle est moins coûteuse que les analogues de l'insuline à action rapide et, en présence

de diabète de type 2, quand il y a une certaine insulinosécrétion résiduelle, elle peut produire un bon contrôle. Toutefois, parce que l'insuline régulière doit être injectée environ 30 minutes avant le repas et que son action est maximale environ 2 à 4 heures plus tard, quand la carence insulinaire est grave, elle peut ne pas couvrir convenablement la période qui suit immédiatement le repas et produire une hypoglycémie 3 à 4 heures après l'injection.

La sensibilité à l'insuline diffère d'une personne à l'autre, mais l'algorithme présenté au tableau 1 est couramment utilisé pour corriger la glycémie.

Tableau 1. Correction de l'hyper- et de l'hypoglycémie

Glycémie préprandiale (mmol/L)	Mesure
< 4,0	Soustraire 2 unités du bolus prandial
4,0 à 5,0	Soustraire 1 unité du bolus prandial
5,1 à 7,0	Prenez le bolus prandial planifié
7,1 à 8,0	Ajouter 1 unité au bolus prandial
8,1 à 9,0	Ajouter 2 unités au bolus prandial
9,1 à 10,0	Ajouter 3 unités au bolus prandial
10,1 à 11,0	Ajouter 4 unités au bolus prandial
> 11,0	Ajouter 5 unités au bolus prandial

À ce stade, l'insulinothérapie basale-bolus comble tous les besoins en insuline, un peu comme en présence de diabète de type 1. L'intensification de l'insulinothérapie est nécessaire parce que la sécrétion d'insuline continue de baisser. En l'absence de production endogène d'insuline, l'insulinothérapie basale-bolus prend la relève. La pompe à insuline est une des façons d'administrer une insulinothérapie basale-bolus. Au Canada, de 20 à 30 % des patients atteints de diabète de type 1 utilisent une pompe à insuline. Dans plusieurs provinces canadiennes, dont l'Ontario, Terre-Neuve, le Québec et la Colombie-Britannique, le coût des pompes à insuline est remboursé, au moins chez les enfants, car on a démontré que c'était une forme de traitement intensif qui produisait un meilleur contrôle de la glycémie et qui réduisait le fardeau des complications.

Même si la pompe ne fait qu'injecter l'insuline et ne contrôle pas automatiquement la glycémie, elle a certains avantages sur l'insulinothérapie basale-bolus administrée au moyen d'un stylo ou d'une seringue. Le premier est qu'elle permet d'administrer des doses d'insuline basale différentes à divers moments de la journée. Les besoins en insuline basale sont souvent les plus faibles pendant la première partie de la nuit (entre 22 heures et 4 heures du matin), puis augmentent considérablement au petit matin (entre 4 et 8

heures), au moment du pic de sécrétion d'hormones de croissance et du phénomène de l'aube. Seule une pompe à insuline permet de combler les différents besoins en insuline basale au cours de la journée. La plupart des pompes à insuline sont jumelées à un indicateur de glycémie, qui transmet sans fil les données à la pompe. On peut utiliser les formules mathématiques intégrées à la pompe pour déterminer la dose d'insuline bolus ou pour corriger la dose en fonction d'une hyperglycémie. La pompe effectue le calcul, mais le patient doit approuver la dose et en amorcer l'administration.

La D^{re} Robyn Houlden a fait remarquer que comme l'utilisation de la pompe à insuline se répand, surtout chez les patients atteints de diabète de type 1, les médecins des services des urgences ou d'autres milieux devront inévitablement traiter davantage de patients portant une pompe à insuline. La plupart des porteurs d'une pompe à insuline parviennent à utiliser l'appareil pour contrôler précisément leur glycémie et connaissent habituellement leur pompe mieux que de nombreux professionnels de la santé. Dans la plupart des cas, on peut permettre à un patient interne ou externe qui porte une pompe à insuline de surveiller sa glycémie et d'adapter ses doses d'insuline, mais il doit le faire en collaboration avec le personnel hospitalier et donner à celui-ci tous les renseignements nécessaires pour qu'il connaisse sa glycémie et les mesures prises.

Comme les pompes à insuline sont de plus en plus souvent utilisées, il nous faut du personnel hospitalier qui connaît bien ces pompes et des processus et politiques convenables pour permettre une gestion coopérative des pompes. En général, quelle que soit la situation d'un patient à l'hôpital, il peut continuer de recevoir sa dose habituelle d'insuline basale et, s'il prend des repas normaux, on peut lui administrer les bolus d'insuline et procéder aux ajustements déjà déterminés. Si le patient ne peut rien prendre par voie orale ou s'il reçoit par voie intraveineuse des liquides qui ne contiennent pas de glucides, il ne doit recevoir que de l'insuline basale, mais sa glycémie doit quand même être souvent mesurée et on doit appliquer les facteurs de correction de l'hyper- et de l'hypoglycémie. En cas d'hypoglycémie chez un patient qui ne peut pas manger, on peut soit ne pas administrer d'insuline basale, soit réduire la dose d'insuline basale jusqu'à la normalisation de la glycémie.

Quand un porteur d'une pompe à insuline est amené au service des urgences en raison d'une urgence hypo- ou hyperglycémique, du personnel expérimenté qui sait utiliser une pompe à insuline doit être de garde ou pouvoir se rendre rapidement sur place et l'hôpital doit avoir des politiques convenables pour encadrer les responsabilités en matière de traitement. Le personnel du service des urgences doit à tout le moins savoir quoi faire quand un patient

porte une pompe à insuline, c'est-à-dire comment, à partir de la dose quotidienne totale du patient (doses d'insuline basale, bolus prandiaux habituels et facteurs de correction), substituer une insulinothérapie basale-bolus si le patient ne peut s'occuper de lui-même. En cas d'urgence hypoglycémique, la pompe est en général placée en mode d'attente pendant qu'on prend les mesures habituelles pour faire augmenter la glycémie (glucides par voie orale, si possible, glucagon ou glucose par voie i.v.). Il ne faut pas oublier que comme la pompe à insuline n'administre que de l'insuline à action rapide, si elle ne fonctionne pas ou si elle est placée en mode d'attente, une hyperglycémie ou une acidocétose peuvent survenir très rapidement. Dès que l'urgence hypoglycémique a été convenablement traitée, il faut recommencer à administrer de l'insuline basale au moyen de la pompe ou par injection.

En cas d'urgence hyperglycémique, il faut d'abord normaliser la glycémie en administrant un analogue de l'insuline à action rapide au moyen d'un stylo ou d'une seringue ou, chez les patients gravement malades, de l'insuline régulière et des liquides par voie intraveineuse. Souvent, l'hyperglycémie vient du fait que la pompe n'a pas administré l'insuline parce qu'elle est déficiente, bloquée ou débranchée. Comme le délai de survenue d'une acidocétose est court, il ne faut pas perdre de temps à rechercher la cause du problème, mais plutôt administrer au patient l'insuline dont il a besoin. Une fois la glycémie normalisée, on peut rechercher la cause du problème avec l'aide du patient, qui est souvent celui qui connaît le mieux la pompe.

La pompe à insuline est une solution de rechange utile pour l'administration d'insuline chez les patients atteints de diabète de type 1 ou chez les patients atteints de diabète de type 2 avancé chez qui la production d'insuline est très réduite. La plupart des porteurs d'une pompe à insuline sont bien formés et savent régler les problèmes, mais dans certaines situations, ils ont besoin de l'aide de personnel hospitalier ayant reçu la formation voulue. Nos établissements de santé modernes doivent donc absolument disposer du personnel et des politiques nécessaires pour que les patients diabétiques puissent y obtenir une aide compétente.

RÉFÉRENCES

1. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-412.
2. Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique

SUITE À LA PAGE 16

For minor elective surgery

If surgery is in the morning

The patient should administer their usual basal, bolus and correction insulin until midnight the night before surgery. They should then continue their usual basal infusion rates for the rest of the night. At the initiation of surgery, a temporary basal rate of 80% of the usual rate should be commenced. Capillary blood glucose level should be checked hourly.

Once the patient is able to eat or drink, intravenous fluids can be discontinued, the patient can resume their usual basal rates as well as bolus insulin using their usual pump settings. Patients should check their capillary blood glucose more frequently in the 1 to 2 days after surgery.

If surgery is in the afternoon

The procedure is similar to that followed above for morning surgery except that if the patient can eat a light breakfast, the preprandial capillary blood glucose should be entered into the pump and preprandial insulin administered per the patient's usual pump settings.

For major elective surgery

Discontinuation of the insulin pump and commencement of intravenous insulin therapy is recommended for major elective surgery. The pump should be discontinued half an hour after intravenous insulin and fluids are commenced.

Transition back to subcutaneous insulin in the postoperative period should be determined on an individual basis and will vary depending on the patient's usual insulin regimen and ability to tolerate an oral diet. It is possible to recommence insulin pump therapy in the postoperative period, even if the patient is being kept NPO, with administration of the usual basal rates and correction boluses. Mealtime boluses are not given, as the patient is not eating.

Other circumstances

The insulin pump may need to be temporarily discontinued during hospitalization in a number of other circumstances. These include:

- any radiographic procedure (pump must be removed)
- CT scan (pump must be removed)
- MRI scan (pump must be removed, including metal cannula).

The physician should order a one-time dose of rapid-acting insulin if the pump is expected to be off for longer than 60 minutes. This should be calculated as the usual basal rate the patient would have received during this time interval. For example, if a

patient usually receives 1.0 unit/hour and will be off the pump for 3 hours, they should receive a subcutaneous injection of 3 units of rapid-acting insulin.

REFERENCES

1. Grunberger G, Bailey T, Cohen AJ, et al. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on insulin pump management. *Endocr Pract.* 2010;16:746-762.
2. Bailon RM, Partlow BJ, Miller-Cage V, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy can be safely used in the hospital in select patients. *Endocr Pract.* 2009;15:24-29.
3. Noschese M, Donihi A, Ruppert K, et al. A guideline for diabetes self management in the hospital: experience with 50 patients using continuous insulin infusions. Paper presented at: 67th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. June 22–27, 2007; Chicago, IL. Abstract 0845-P.
4. Bailon RM, Partlow BJ, Miller-Cage V, et al. Continuous subcutaneous insulin (insulin pump) therapy can be safely used in the hospital in select patients. *Endocr Pract.* 2009;15:25-29.
5. Cook C, Boyle ME, Cisar NS, et al. Use of continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) therapy in the hospital setting: proposed guidelines and outcomes measure. *Diabetes Educ.* 2005;31:849-857.
6. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2008;32(suppl 1):S65-S69.
7. Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW, et al. Acute complications associated with insulin infusion pump therapy. Report of experience with 161 patients. *JAMA.* 1984;252:3265-3269.

NOTE DE LA RÉDACTION... SUITE DE LA PAGE 19

- clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes.* 2008;32 (suppl. 2) : S1 à S225.
3. Harris SB, Ekoe J, Zdanowicz Y, Webster-Bogaert S. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting. Results of the Diabetes In Canada Evaluation Study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005; 70:90-97.
 4. Ross SA, Yale JF, Conway JR. SOLVE—a multinational, observational study to evaluate insulin detemir added to OADs in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: baseline characteristics from the Canadian cohort. *Can J Diabetes.* 2010;34:272. Abstract 98.
 5. Cheng AYY. The rules of 3's: insulin use in type 2 diabetes. *Can Diabetes.* 2011;24(1):3-9.