

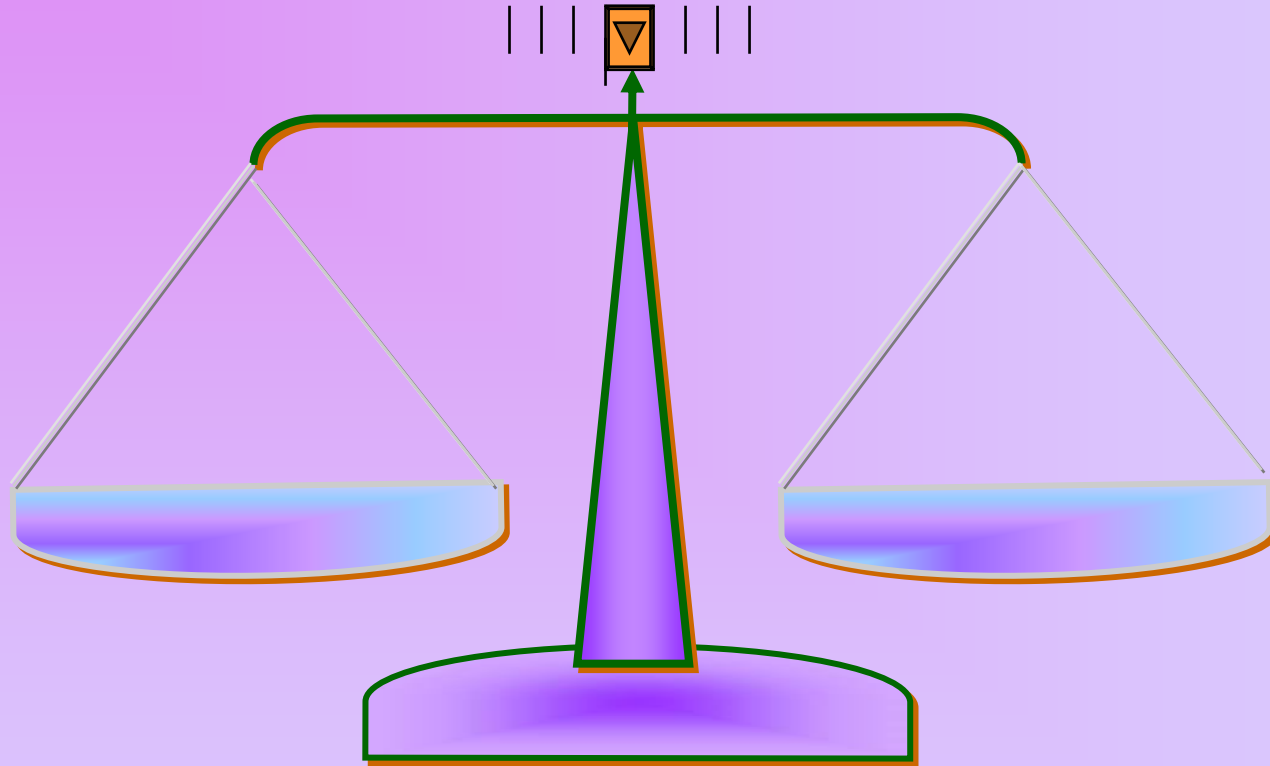
PLACE DE L'INSULINE DANS LE DIABETE DE TYPE 2

Pr. BLOUZA-CHABCHOUB Samira

**Service Diabétologie Nutrition et Maladies
Métaboliques**



Institut National De Nutrition – Tunis -



« Il est aussi valable de tendre à l'équilibre qu'à la perfection car c'est une perfection de garder l'équilibre »

Jean Monnier, Philosophe

INTRODUCTION

- **Un des défis majeurs de santé dans le monde.**
- **Une priorité de santé publique.**
- **Un enjeu pour l'avenir.**

EXPLOSION EPIDEMIQUE

▣ 2010 : 240 millions de diabétiques

▣ 2025 : 380 millions de diabétiques

« MENACE GALOPANTE »

- ★ 1ère cause de cécité acquise chez l'adulte
- ★ 1ère cause de mortalité cardio-vasculaire
- ★ 2ème cause de néphropathie
- ★ Pourvoyeur privilégié d'infections et handicaps moteurs.



● Qualité de vie

● Coût

PRIORITE D'UNE STRATEGIE DE PRISE EN CHARGE GLOBALE

- Interventions thérapeutiques complémentaires cohérentes et personnalisées.
- Exhaustive ciblant tous les facteurs de risque associés à l'hyperglycémie.

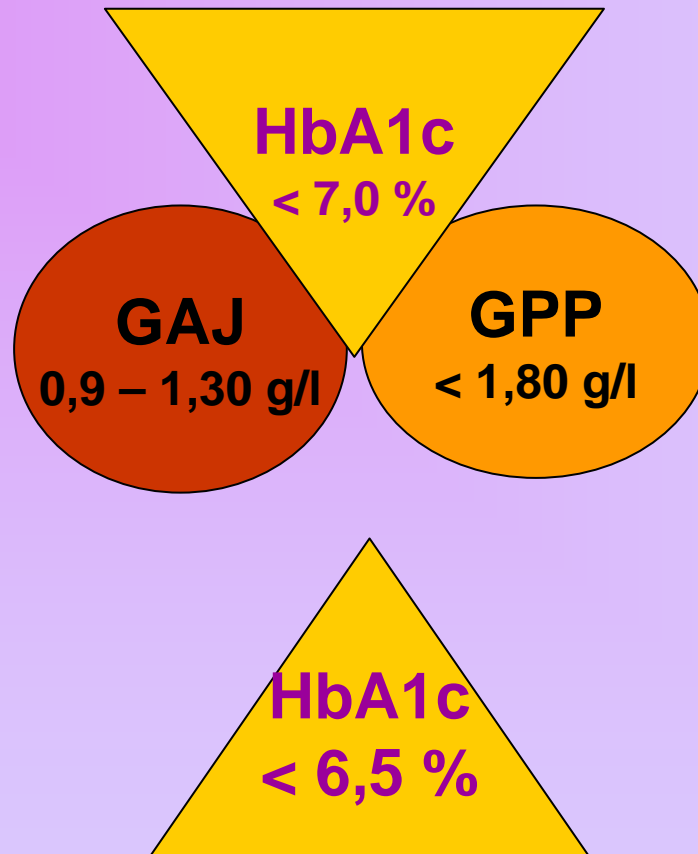
TRAITEMENT « DU DIABETIQUE » DE TYPE 2

Enjeu important : « Il faut au quotidien et au long cours être réaliste et exiger l'impossible »

Tchoubroutsky

- ✚ Quels objectifs glycémiques ?
- ✚ Quels outils thérapeutiques ?

Quels Objectifs Glycémiques ?



ADA 2003

Diabetes care 2004

ANAES

ALFEDIAM

Quels Outils Thérapeutiques ?

INTERVENTION SUR LE « STYLE DE VIE »

- Diététique personnalisée souple et dynamique
- Activité physique « à la carte » adaptée au goût, disponibilité et profil évolutif de la maladie.



Avantages : Innocuité, Sécurité, Economie.

Inconvénient : Efficacité transitoire : échec après 1 - 2 ans. Consensus statement : ADA-EASD

Diabetes Care – August 2006.

INTERVENTION PHARMACOLOGIQUE

Insulino-sensibilisateurs

- Metformine
- Glitazones
- Benfluorex
- Rimonabant

Insulino-Sécréteurs

- Sulfonylurées
- Glinides

Inhibiteurs des α glucosidases

Nouvelles thérapeutiques :

- Glucagon-Like peptide 1 Agonistes (exenatide : Beyetta)
- Inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP4)
- Agonistes de l'amyline (pramlintide).

L'INSULINOTHERAPIE

- Pourquoi ?
- Quand ?
- Comment ?

INSULINOTHERAPIE : POURQUOI ?

- La plus vieille médication disponible du diabète (1922).
- Indispensable par la survie du diabétique de type 1
- Initiée précocément en 1939 par Himsworth et Dere dans le diabète insulino-résistant.
- La plus efficace pour l'obtention et le maintien d'un équilibre glycémique optimal.

L'INSULINOTHERAPIE TRANSITOIRE : POURQUOI ?

- Infection sévère
- Neuropathie hyperalgique
- Artériopathie compliquée
- Interventions chirurgicales
- Traitement hyperglycémiant (corticothérapie...)
- Complications aiguës vasculaires (IDM, AVC...)
- Décompensations aiguës : cétose, céto-acidose, coma hyperosmolaire.
- Grossesse ou programmation de grossesse.

INSULINOTHERAPIE TRANSITOIRE.

- Initiée d'emblée dès la découverte du diabète du type 2
 - Glycémie à jeun $> 2,50$ g/l
 - Hb glyquée > 10 %
 - Présence d'une cétonurie
- Titrée rapidement pour l'obtention des objectifs glycémiques
- Addition d'antidiabétiques puis arrêt de l'insuline.

Consensus statement from ADA and EASD

Diabetes Care, Aout 2006.

INSULINOTHERAPIE TRANSITOIRE

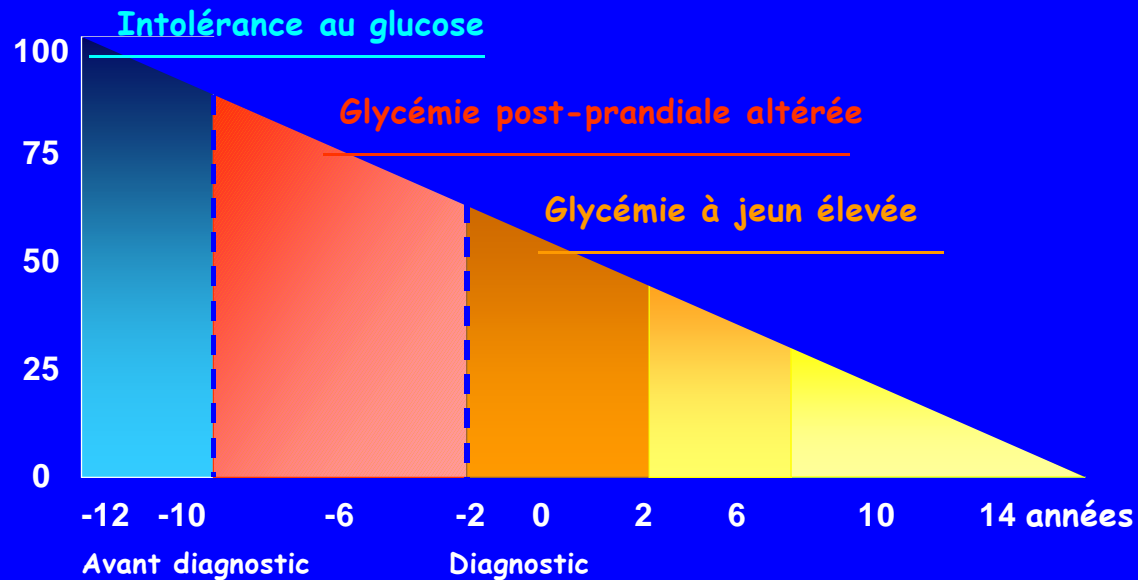
- ✚ Insulinothérapie transitoire initiée dès la découverte du diabète-préconisée par Erol-Cerasi en 1997.
- 🌍 Réduit la glucotoxicité induite par l'hyperglycémie.
- 🌍 Rétablit les capacités sécrétoires des cellules β via une meilleure sensibilité aux insulino-sécréteurs.

INSULINOTHERAPIE DEFINITIVE : POURQUOI ?

- ☀ Insuffisance rénale chronique : clairance de la créatininémie < 50 ml/mn.
- ☀ Insuffisance hépato-cellulaire
- ☀ Pancréatopathie et pancréatectomie
- ☀ **INSULINOPENIE**

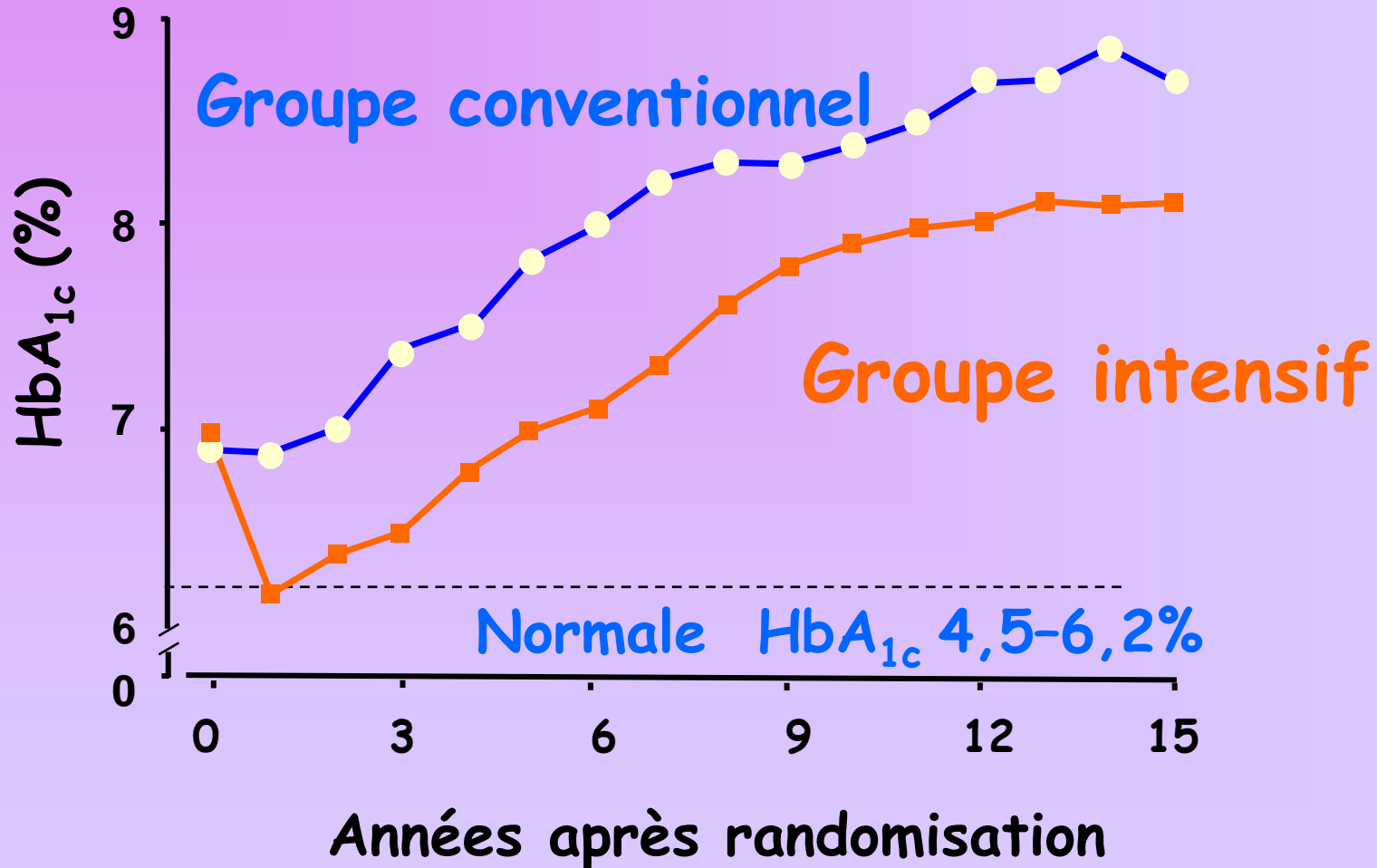
Déclin de la masse fonctionnelle β pancréatique

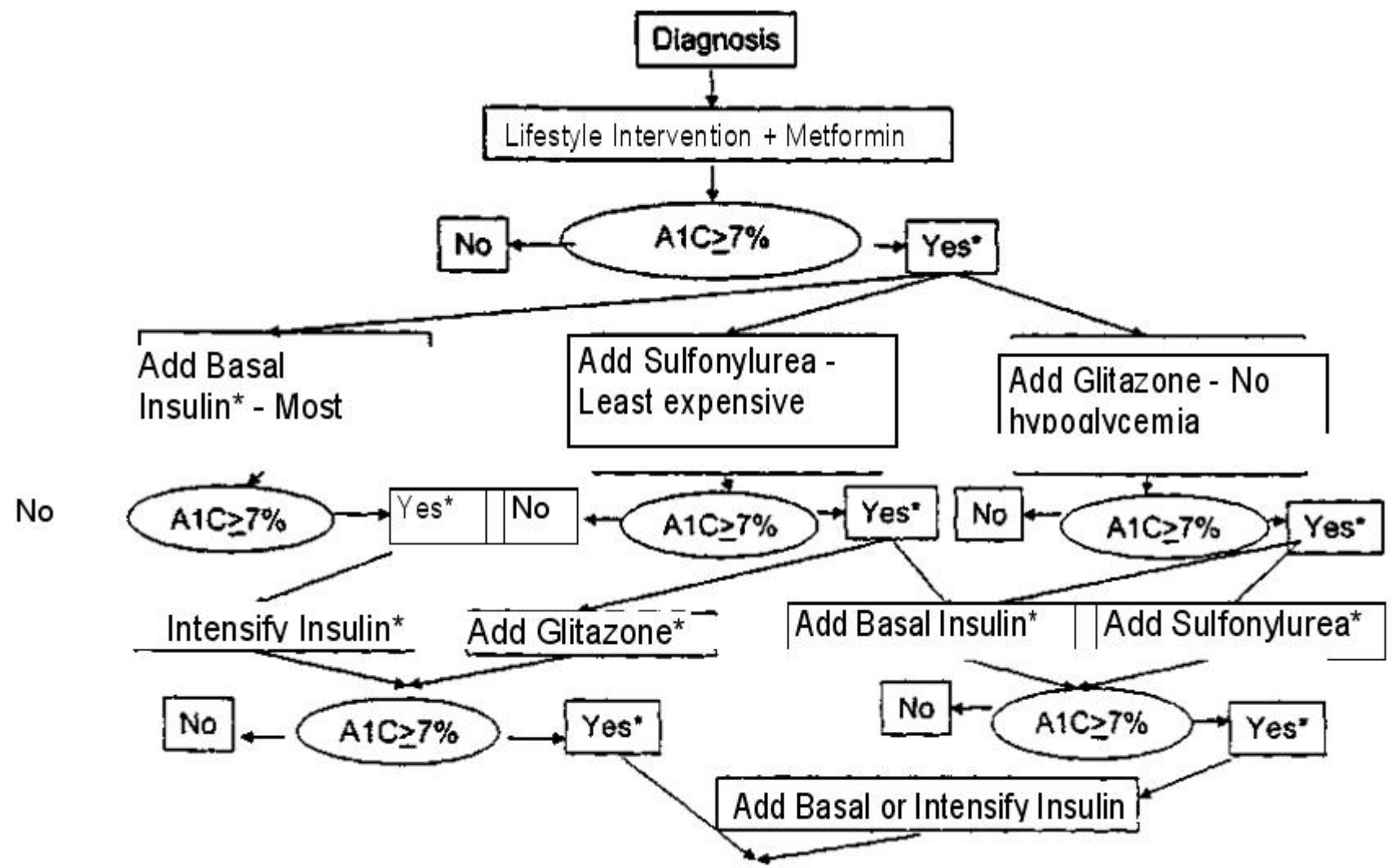
Fonction des cellules β (%)



Holman RR. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40(Suppl):S21

Évolutivité pancréatique : la détérioration progressive de l'équilibre glycémique





Intensive insulin + Metformin +/- Glitazone

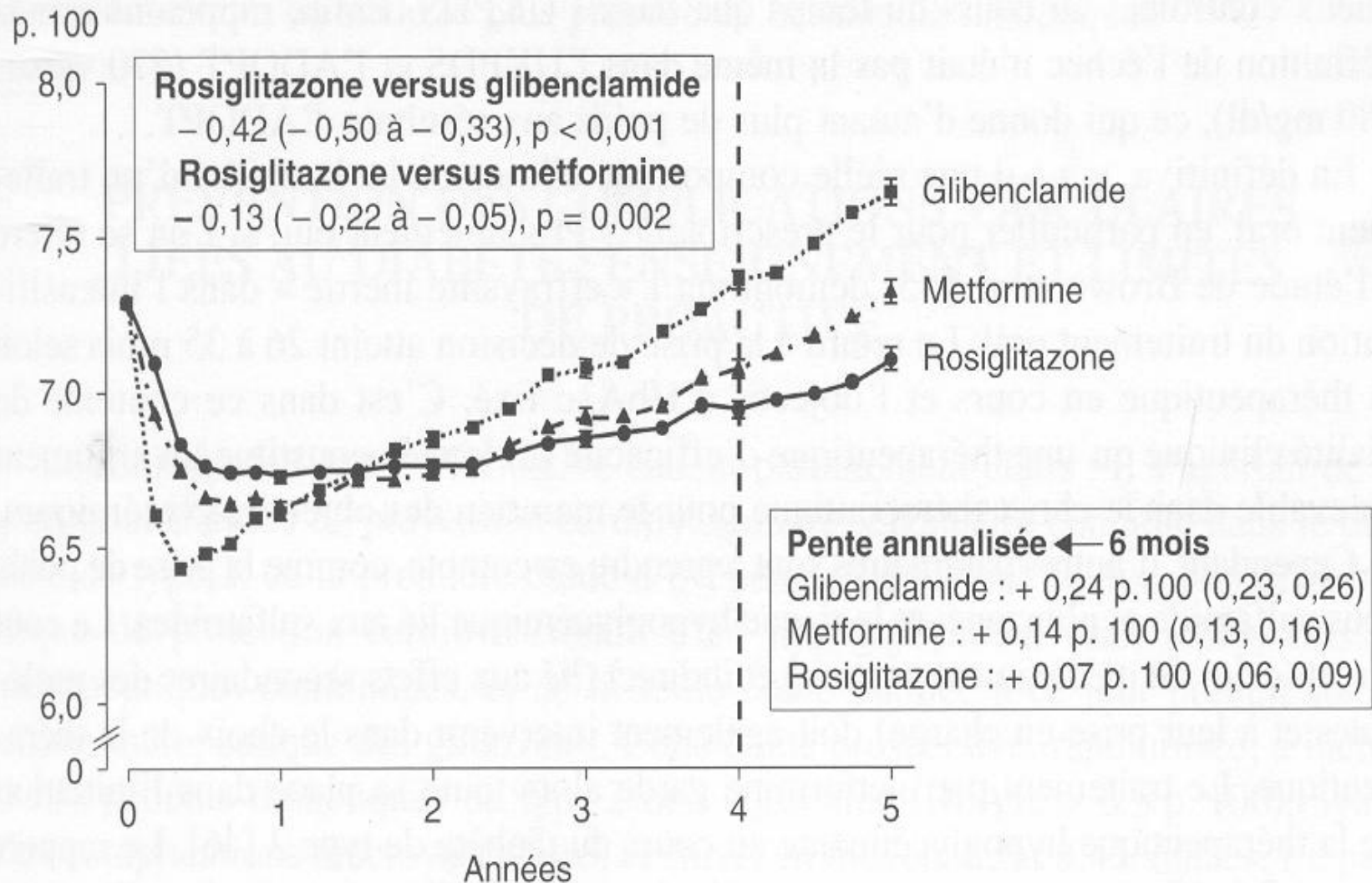
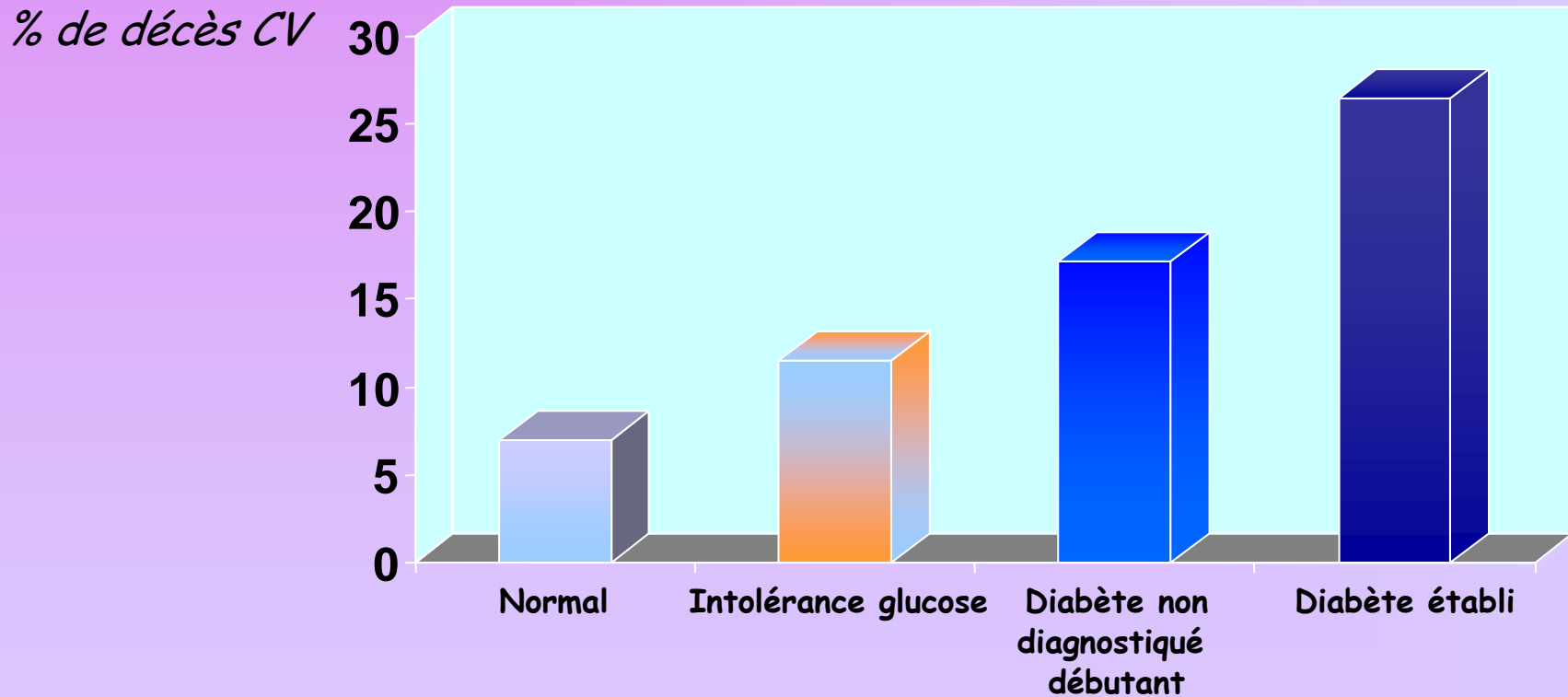


FIG. 3. — Évolution de l'HbA1c au cours du temps (ADOPT). Analyse de la dégradation annualisée en fonction des groupes de traitement.

Évolutivité vasculaire : l'impact de l'hyperglycémie



Suivi de la cohorte NHANES - 3174 sujets (30-74 ans) de 1976 à 1990

INSULINOTHERAPIE: QUAND ?

➤ Concept d'insulinothérapie précoce

Intervention tardive



- Inefficacité des schémas simples :(Insulines basales)
- Majoration du risque de prise pondérale : prise pondérale de 2 kg pour un point gagné d'HbA1C (UKPDS).
- Survenue précoce des complications dégénératives.

INSULINOTHERAPIE : COMMENT ?

- Initiation
- Titration
- Intensification

EDUCATION THERAPEUTIQUE

HISTOIRE DE L'INSULINOTHERAPIE

	Insuline	Mode et technique d'administration	Surveillance	But recherché
1922	Découverte de l'I (Banting et Best) I. Animaux purifiées	Seringues jetables Pompes portables	HbA1C (1976)	➔ Survie ➔ Confort
1980	I. humaines Analogues d'I (1997)	Pompes Implantables (1981) Stylos injecteurs (1985)	Autopiqueurs (indolores) Lecteurs de glycémie	Prévention des Cp dégénératives
2006		Voie nasale Voie respiratoire	Contrôle continu de la G: Non invasif spectroscopie infrarouge peu invasif : capteur de G S/C (GlucoWatch...)	Prévention des hypo G Prévention directe des Cp dégénératives (Inhibiteurs de la glycation des pts...)

LES DIFFERENTS TYPES D'INSULINE

	Délai d'action	Pic d'action	Durée d'action
Insuline rapide	0,5 – 1 h	2 – 3 h	3 – 6 h
Insuline intermédiaire	2 – 4 h	7 – 8 h	10 – 12 h
Analogues rapides	10 à 20 mn	1 h	3 – 5 h
Analogues lents	1 – 2 h	-	24 h
Analogues biphasiques	10 à 20 mn	1 – 4 h	24 h

INITIATION DE L'INSULINOTHERAPIE

➡ L'insulinothérapie basale

■ Les insulines basales

- NPH

- Analogues lents

 - ◆ Insuline Glargine : LANTUS

 - ◆ Insuline Detemir : LEVEMIR

■ Horaire d'administration

 - ◆ « Bed Time »

 - ◆ Matin ou soir (Glargine)

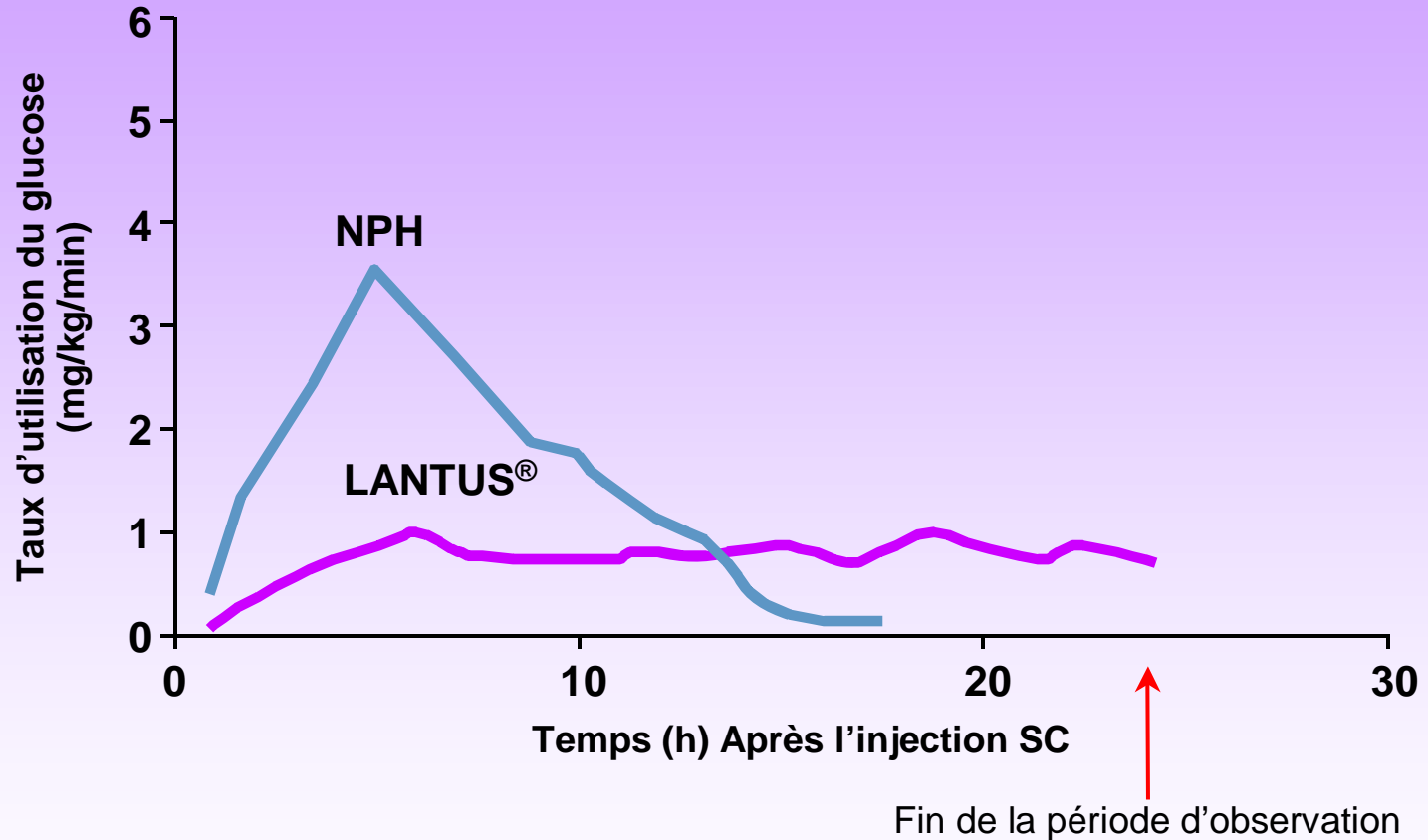
LES ANALOGUES LENTS

- Substitution de certains acides aminés ou d'acide gras (acide myristique) sur l'une des chaînes de la molécule d'insuline.
- Pharmacocinétique avantageuse en pratique clinique
- Réduction des hypoglycémies (nocturnes)
- Administration aisée par stylos injecteurs (confort de vie et meilleure adhésion).

INSULINE GLARGINE : LANTUS

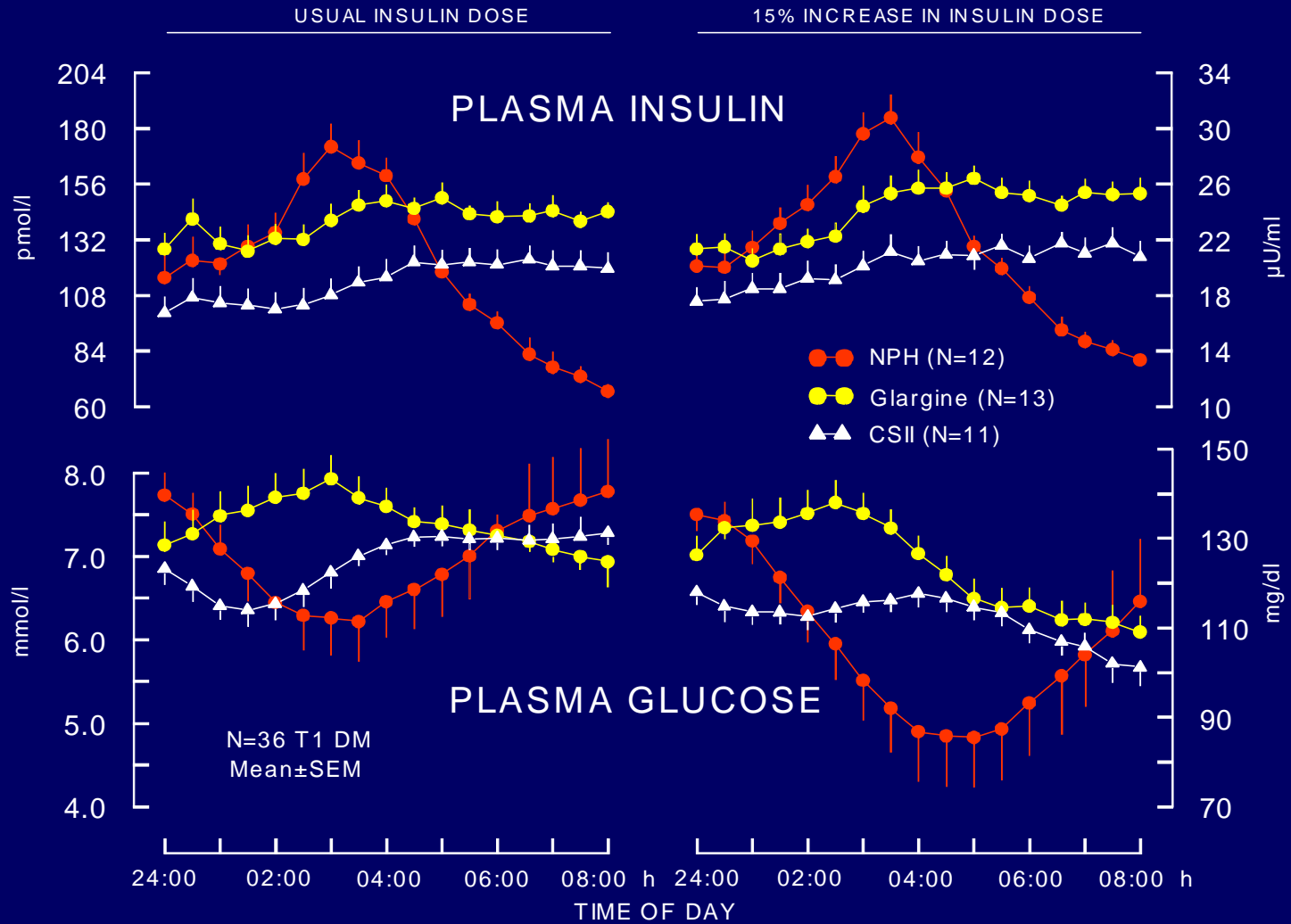
- ▣ 1er analogue lent de l'insuline
- ▣ Obtenu par méthode de l'ADN recombinant utilisant *Escherichia coli*.
- ▣ Profil d'action sans pic sur 24 h
- ▣ Moindre risque d'hypoglycémies surtout nocturnes (NPH).
- ▣ Monoprise : 1 seule injection par jour
- ▣ Flexibilité de l'horaire d'administration.

Lantus[®] mime la sécrétion basale physiologique de l'insuline



**Lantus[®] : un profil d'action sans pic, prolongée sur
24 heures.**

Lantus[®] : un profil nocturne analogue à celui de la pompe

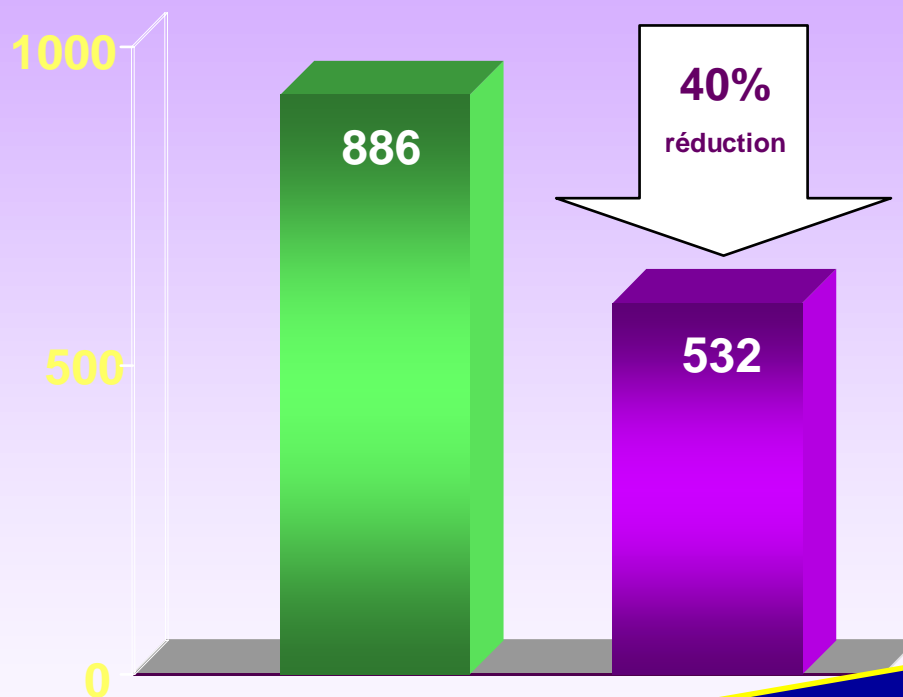


Sous insuline glargine comme sous pompe, par comparaison à la NPH, le risque d'hypoglycémie nocturne est diminué.

The “Treat-to-Target” Study

Les hypoglycémies

Nombre d’hypoglycémies nocturnes



Ce moindre risque hypoglycémique facilite l'augmentation des doses et donc une bonne titration

INSULINE DETEMIR : LEVEMIR-I-

- 2ème analogue lent de l'insuline
- Liaison réversible avec l'albumine dans le tissu sous cutané, courant sanguin et tissu interstitiel.
- Libération de l'albumine constante et consistante
- Profil d'insuline régulier.

INSULINE DETEMIR : LEVEMIR -II-

AVANTAGES

- Profil d'action plus prédictible
- Moins de variabilité intra individuelle
- Une ou deux injections quotidiennes (besoins $> 0,4$ U/kg/j).
- Baisse plus importante de l'HbA1C et GAJ (NPH)
- Risque moindre d'hypoglycémies surtout nocturnes
- Pas de prise pondérale indésirable
- Stylos préremplis jetables.

INITIATION DE L'INSULINOTHERAPIE

➤ Etudes Finnis (Iki-Jarvinen)

🌿 Intérêt des associations combinées d'insulines basales et des ADO.

● Metformine (avantage pondéral)

● Sulfamides

● Les deux

● Glitazone ?

🌿 Meilleur contrôle glycémique

🌿 Réduction de 20 – 40 % des doses d'insuline.

TITRATION - I -

The Treat-to-Target Trial

Diabetes Care – Novembre 2007.

- Comparaison de deux insulines basales administrées en « bedtime » et associées à un traitement oral.
 - ✿ Contrôle glycémique optimal : $HbA1C \leq 7\%$
 - ✿ Risque d'hypoglycémies.
- Titration agressive ou « forcée »
 - ✿ Dose initiale de 10 U
 - ✿ Dose titrée en fonction des contrôles glycémiques capillaires à jeun.
 - ✿ Objectif glycémique à jeun ≤ 1 g/l.

TITRATION - II - Forced weekly insulin titration schedule

Start with 10 IU/day bedtime basal insulin and adjust weekly

Mean of self-monitored FPG values from preceding 2 days

Increase of insulin dosage (IU/day)

≥180 mg/dl (10 mmol/l)

8

≥140-180 mg/dl (7.8-10.0 mmol/l)

6

≥120-140 mg/dl (6.7-7.8 mmol/l)

4

≥100-120 mg/dl (5.6-6.7 mmol/l)

2

TITRATION - III -

- Arrêt transitoire (une semaine) de la titration
 - ✿ Hypoglycémie documentée par un taux de glucose $\leq 0,72$ g/l (4 mmol/l)
 - ✿ Hypoglycémie nécessitant une assistance
- Reprise de la titration la semaine suivante.
- Réduction de la dose d'insuline de 2-4 U/j
 - ✿ Hypoglycémie sévère documentée par taux de glucose $< 0,56$ g/l.
 - ✿ Hypoglycémie nécessitant une assistance par une autre personne.
- Arrêt de la titration si objectif glycémique à jeun atteint (glycémie: 1 g – 1,20 g/l) sans hypoglycémie.

TITRATION - IV -

US PREDICTIVE Study (Levemir)

Current Medical Research and Opinion, 2008

Un schéma de titration simplifié

Initier : 10 U en 1 injection/jour

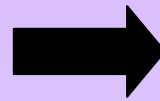
Titrer : tous les 3 jours

GAJ* < 0.8 g/l



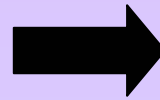
-3 (Réduire la dose de 3 U)

GAJ* < 0.8 g/l à 1.1g/l



0 (Maintenir la même dose)

GAJ* > 1.1 g/l



+3 (augmenter la dose de 3 U)

INTENSIFICATION DE L'INSULINOTHERAPIE

- Quand ?
- Pourquoi ?
- Comment ?

INTENSIFICATION DE L'INSULINOTHERAPIE : QUAND ?

✚ Limites de l'insulinothérapie basale

- Glycémie à jeun aux objectifs de titration ($< 1,10$ g/l)
- Hb A1c > 7 %
- Et ou glycémie post prandiale $> 1,60$ g/l.

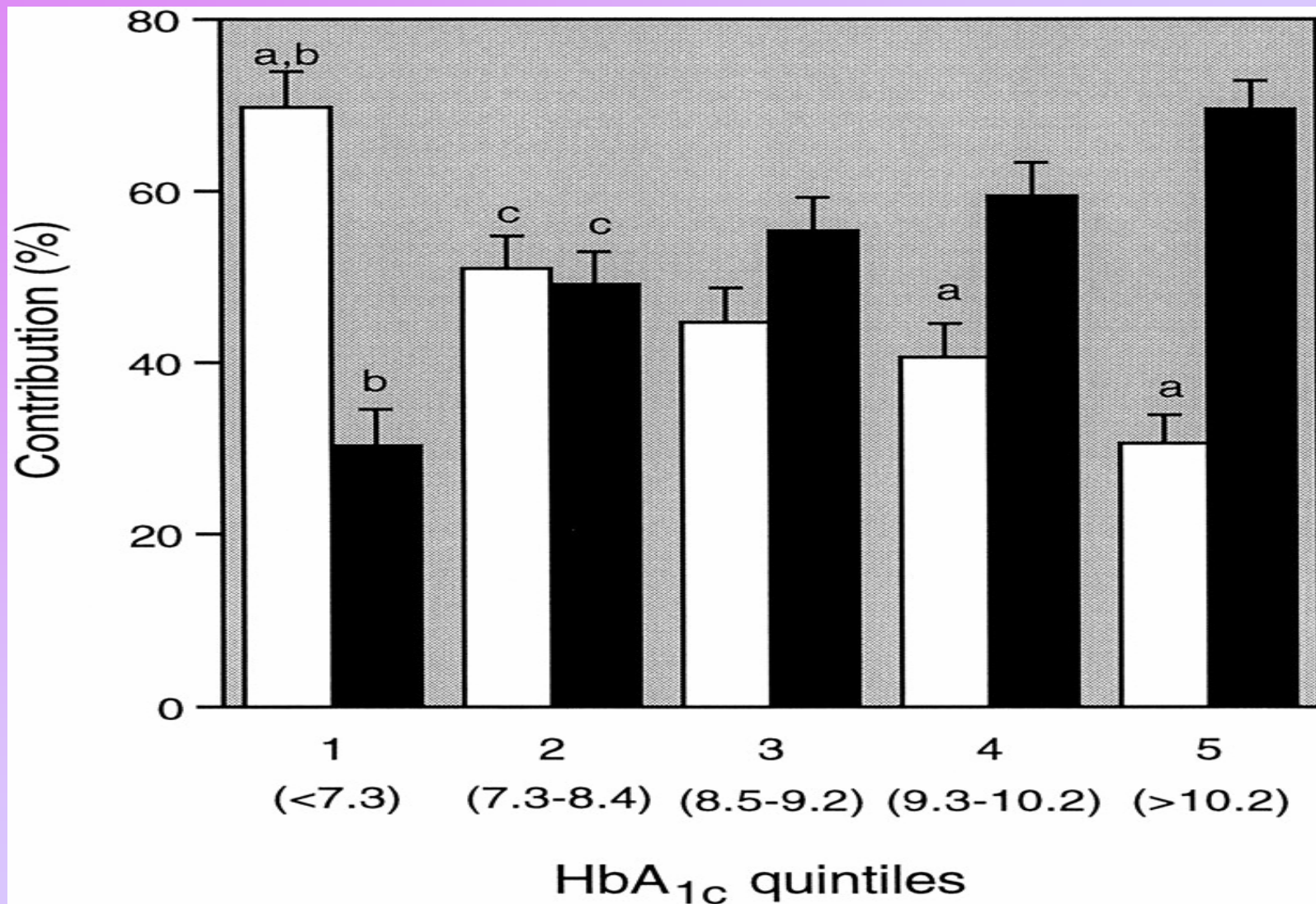
INTENSIFICATION DE L'INSULINOTHERAPIE : POURQUOI ?

■ HbA1C reflète la contribution de la glycémie à jeun et la glycémie post prandiale

Monnier Diabetes Care, Mars 2003.

■ Impératif d'un contrôle simultané des deux glycémies

■ Glycémie post prandiale la mieux corrélée au risque de complications cardiovasculaire.



Glycémie à jeun



Glycémie post prandiale

INTENSIFICATION DE L'INSULINOTHERAPIE : COMMENT ?

- ✚ Différentes approches et pas de schéma univoque
 - ◆ Approche basal bolus classique
 - ◆ Approche basal bolus simplifiée : analogues premixés.

INTENSIFICATION DE L'INSULINOTHERAPIE : COMMENT ?

+ Approche basal bolus Classique

- **Basal bolus complet** d'emblée à 4 – 5 injections.
 - ☀ 1 injection d'analogue lent matin ou « bed time »
 - ☀ Ou 1 – 2 injections d'insuline intermediaire
 - ☀ Associée à 3 bolus préprandiaux d'analogues rapides.

Concept «basale plus» ou Approche «pas à pas»

- 1 injection d'insuline basale (NPH ou analogue lent)
matin ou « bed time »

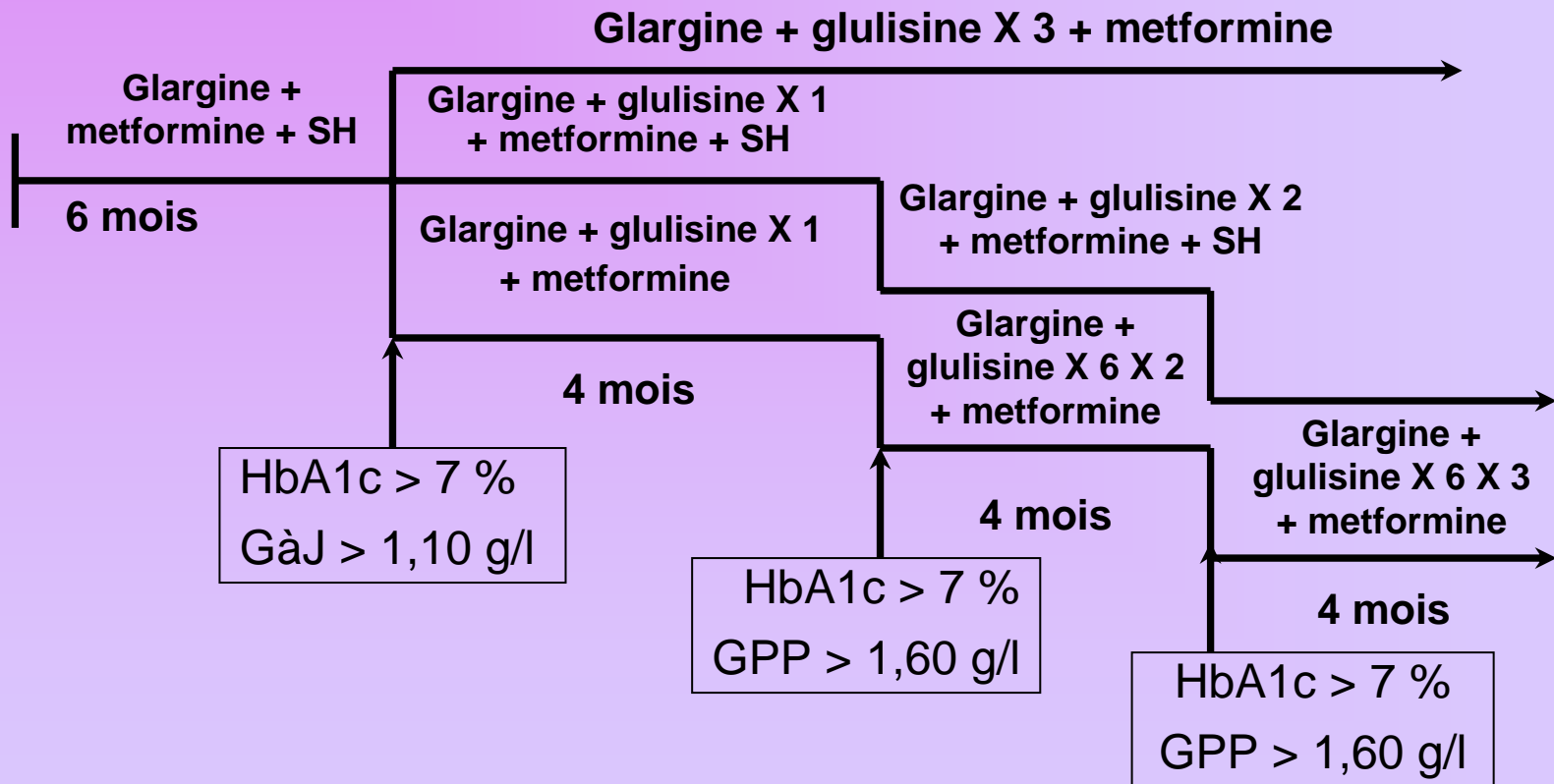
+

- 1 injection d'un analogue rapide avant le repas le plus hyperglycémiant.

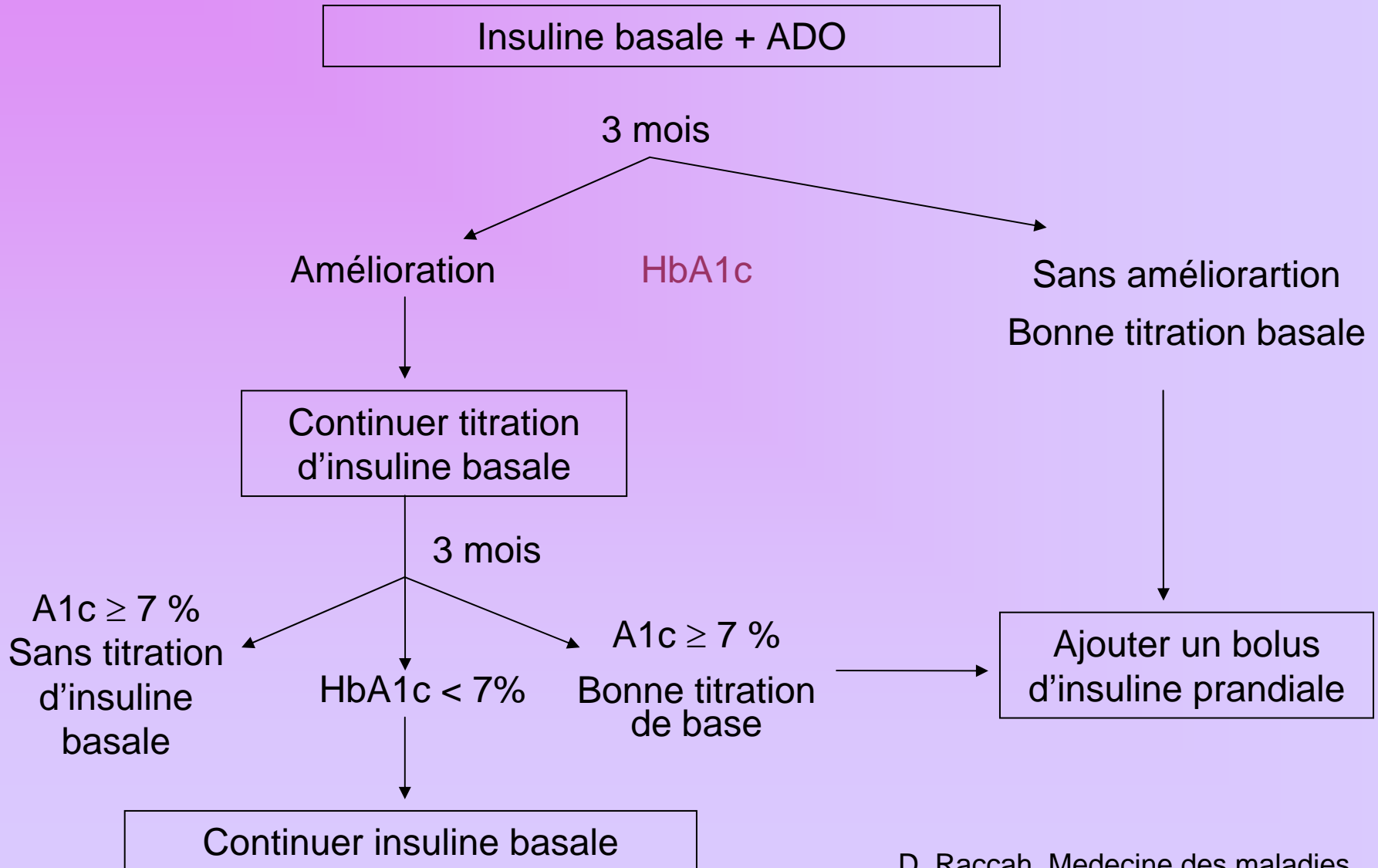
- Puis + 2 injections d'analogues rapides

- Puis + 3 injections d'analogues rapides.

Etude OSIRIS : méthodologie de l'escalade de l'insuline prandiale selon le taux d'HbA1c et les glycémies à jeun et postprandiales



Quand ajouter une insuline prandiale ?




INTENSIFICATION DE L'INSULINOTHERAPIE : COMMENT ?

 Approche basal bolus simplifiée


■ Analogues biphasiques prémixés :

 Lispro 25 % - Lispro-protaminée 75 %

 Novomix 30 : Aspart 30 % - Aspart protaminée 70 %
1, 2 ou 3 injections /j.

 **Etude INITIATE** (28 semaines) :

Efficacité de 1 injection de Glargine à 2 injections de Novo Mix 30 sur la cible (HbA1C < 7 %)

 Cible atteinte par 66 % des patients (Novomix) versus 40 % (Glargine). P = 0,002.

Initiation et intensification de l'insulinothérapie

Dose initiale d'insuline basale 10 unités ou 0.2 unités/kg

Augmentation de 2 unités tous les 3 jours jusqu'à atteindre une valeur de la glycémie capillaire à jeun de 0.7 à 1.3 g/l (3.85-7.3 mmol/l)

HbA_{1c} < 7% après 3 mois

Oui

Si glycémie < 0.70 g/l,
diminuer la dose de
4 unités

Non

**Insuline biphasique en
2 injections**

Insuline basale +
insuline rapide au repas principal

oui

HbA_{1c} < 7%

non

Insuline biphasique en 3 injections

oui

HbA_{1c} < 7%

non

Basal-bolus : une insuline basale + 3 insulines rapides



EDUCATION THERAPEUTIQUE

- ★ Impérative et intensive
- ★ Conditionne l'efficacité et la sécurité de l'insulinothérapie
- ★ Initiée ou renforcée dès l'initiation de l'insulinothérapie
- ★ Entretien et évaluée à chaque visite de contrôle
- ★ Objectifs : acquisition d'un savoir et d'un savoir faire :
 - Sites d'injection d'insuline
 - Autosurveillance glycémique capillaire
 - Autocontrôle glycémique
 - Reconnaissance des signes d'hypoglycémie...





CONCLUSION

- ★ Meilleur outil thérapeutique pour la maîtrise des glycémies à jeun et post prandiale
- ★ Inéluctable dans l'histoire naturelle du diabète de type 2 (déclin programmé de la cellule β)
- ★ Concept d'insulinothérapie précoce (multiples bénéfiques)
- ★ Echec d'une bithérapie, ou trithérapie
- ★ Initiation orale par un schéma basal combiné aux ADO.
- ★ Intensification : plusieurs alternatives.

**La meilleure est celle qui permet d'atteindre la cible
d'HbA1c < 7 %**