

**INSULINOTHERAPIE**

**QUOI DE NEUF EN**

**2007**

**Pourquoi et quand faut-il passer à  
l'insuline dans le diabète type 2**

# Pourquoi

- Intérêt de l'équilibre glycémique dans la prévention des complications dégénératives



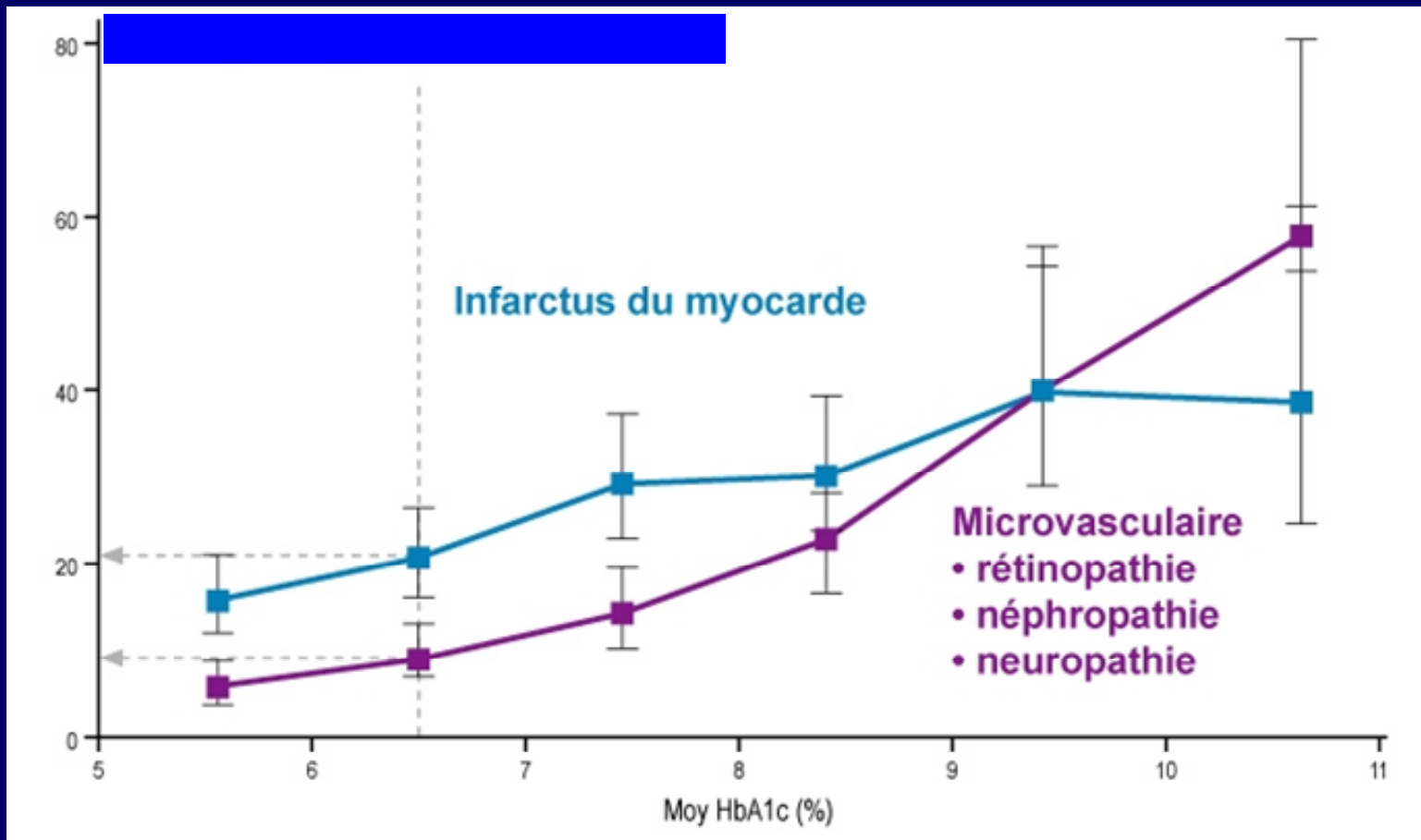
## UKPDS

- Maladie évolutive (physiopathologie) nécessitant des escalades thérapeutiques
- Observance médicamenteuse et diététique?

# UKPDS : les enseignements

## UKPDS 35 - Résultats

### Une étroite relation HbA1c - Complications



Pour la méthodologie de l'étude UKPDS, se reporter à la slide 5.

Stratton IM *et al.* Association of glycaemia macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.

# UKPDS : les enseignements

## Relation entre la réduction de l'HbA1c et complications du diabète

**La baisse de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) de 0,9 % en moyenne sur 10 ans (médiane) après le diagnostic de diabète a permis une réduction de :**

Toutes complications confondues	12 % (p = 0,029)
Complications de micro-angiopathie	25 % (p = 0,0099)
Infarctus du myocarde	16 % (p = 0,052)
Rétinopathie*	21 % (p = 0,015)
Cataracte	24 % (p = 0,0046)
Albuminurie*	33 % (p = 0,000054)

Traitement « intensif » : n = 2 729

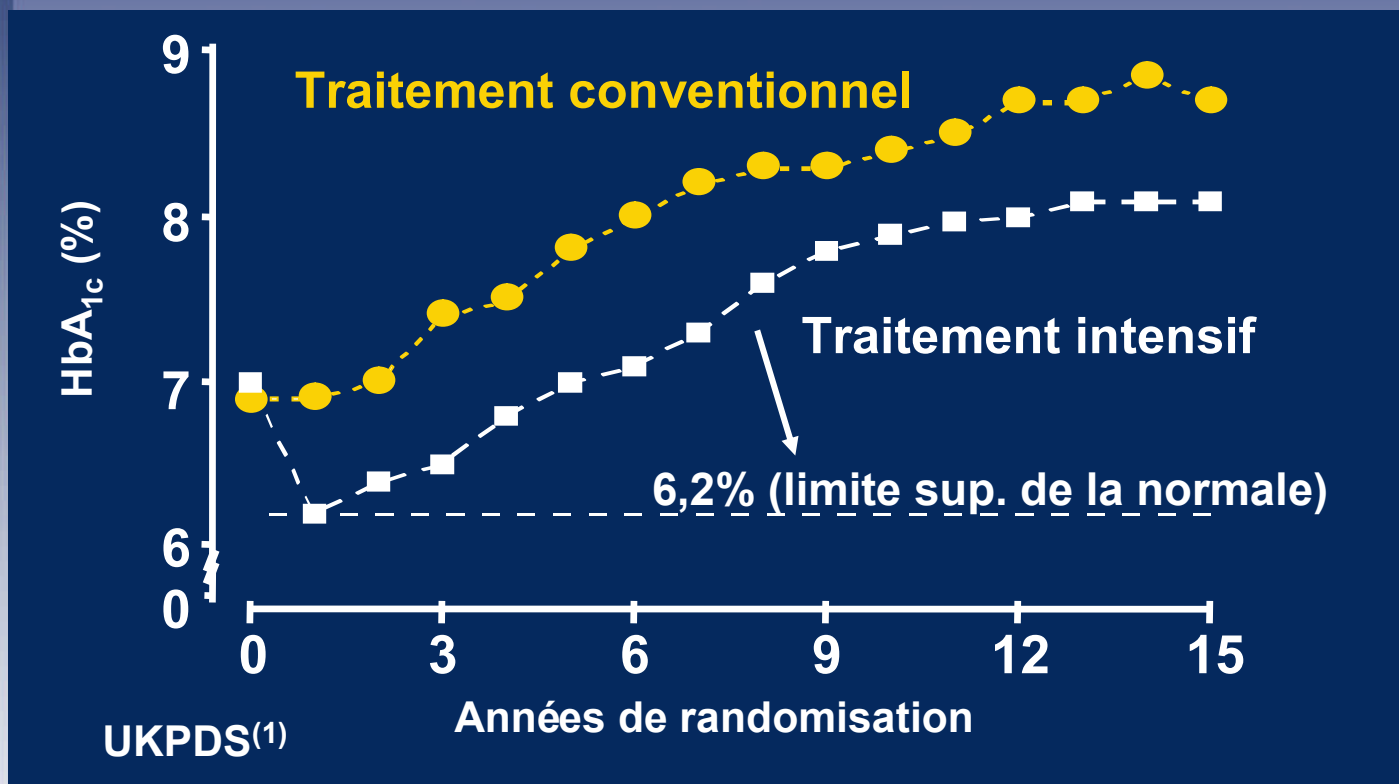
~~Traitement « conventionnel » : n = 1 138~~

\* à 12 ans

Pour la méthodologie de l'étude UKPDS, se reporter à la slide 5.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53.

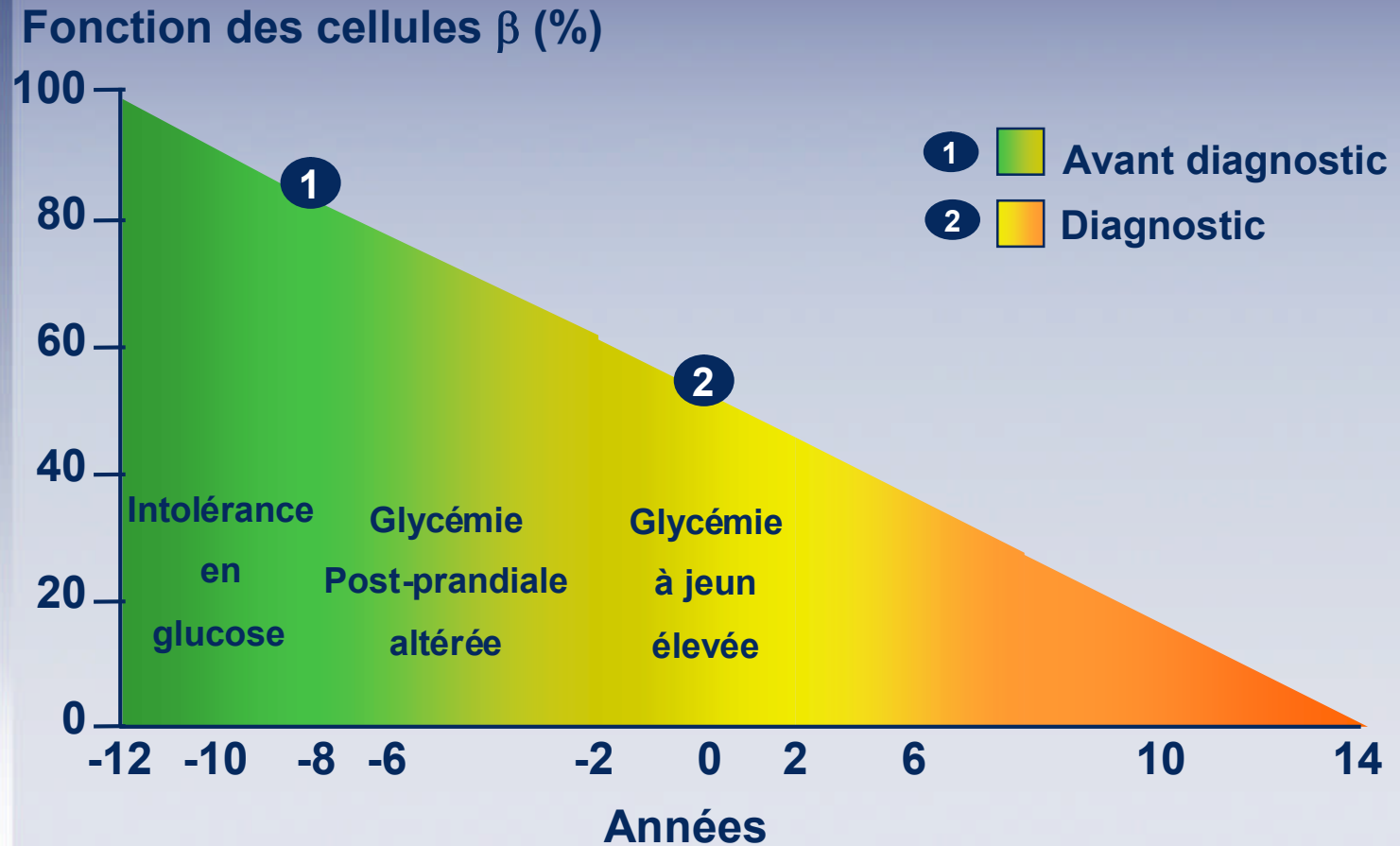
## Le contrôle glycémique se dégrade avec le temps



**Cette dégradation est liée à une baisse de la sécrétion d'insuline avec le temps: de 50% au diagnostic à 25% après 6 ans de suivi<sup>(2)</sup>.**

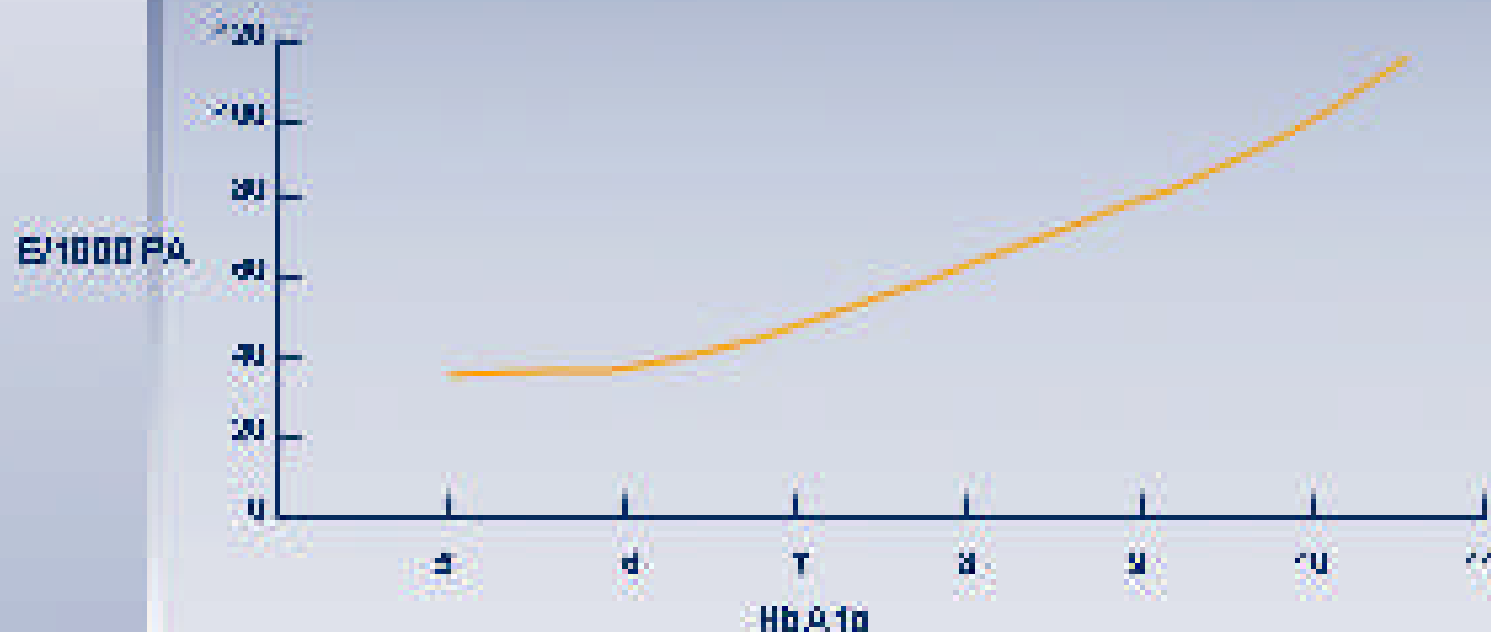
6 (1) UKPDS Group (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.  
 (2) Holman. *Diabetes Res. Clin. Pract* 1998; 40, suppl.1: 21-25.

# Le diabète de type 2 est une maladie évolutive du fait de la baisse progressive de la sécrétion d'insuline



## L'incidence des complications est liée à l'équilibre du diabète

Dans l'étude UKPDS, l'incidence des complications du diabète, quelles qu'elles soient, est corrélée à l'HbA<sub>1c</sub> moyenne, sans effet seuil



Augmentation de l'incidence des complications chez le diabète quelle qu'elle soient exprimée en événements par 1000 personnes-années (E/1000 PA) en fonction de l'HbA<sub>1c</sub>



## **En cas de non atteinte de l'objectif glycémique savoir évoquer**

- **Diabète de type 1 lent**
- **Diabète secondaire**
  - **Cancer pancréas pancréatite chronique**
  - **Hémochromatose**
  - **Endocrinopathie**
    - **Hypercorticisme**
    - **Acromégalie**
    - **hyperthyroïdie**

# **Insulino-requerance chez le diabétique de type 2 si**

- **Éliminer une pathologie intercurrente**
- **Diététique bien suivie /activité physique**
- **Traitement oral maximal**
- **Hyperglycémie importante +/- acétone**
- **amaigrissement**

# En pratique quand poser l'indication?

- **3 situations à distinguer**
  - **Insulinodépendances transitoires**
  - **Insulinodépendances définitives**
  - **Fausse insulinoréquérances**

# Insulinodependances definitives

- **Cétose**
- **Lada**
- **Contre indication définitive aux ado**

# **Insulinodépendances transitoires**

- **Poussée d'hyperglycémie aiguë**
- **Augmentation transitoire des besoins en insuline**
- **Contre indications transitoires à la prescription des ado**

# Le cas particulier du sujet âgé >75 ans

- **Indications insulinothérapie impératives**
  - Echec des ado
  - Contre indications ado (clairance)
  - Dénutrition sévère
  - Sinon au cas par cas

# Cas particulier du sujet en surpoids ou obèse

- **Réévaluer**
  - diététique/ activité physique
  - Traitement oral

Afin de prévenir l'aggravation de l'insulino-résistance

**Car obésité prédit une réponse médiocre à l'insulinothérapie**

# INDICATIONS DE L'INSULINOTHERAPIE DANS LE DIABETE DE TYPE 2

- **Echec des antidiabétiques oraux**
  - Sulfamide max + metformine max 3000 mg
  - HbA1c > ?
- **Contre indications des antidiabétiques oraux**
  - Clairance mesurée < 40 ml/min.
  - Insuffisance hépatique
- **Indications temporaires**
  - Grossesse
  - Infarctus
  - Intervention avec AG et jeûne  $\geq 24$  h
  - Infection ou corticoïdes  $\Rightarrow$  glycémie > 2,5 g



# **Préambule pour le médecin**

**Se donner les moyens nécessaires pour obtenir l'équilibre glycémique:**

- **Choix du schéma en fonction de l'indication**  
**obèse**  
**DT2 insulino-réquence vraie**  
**DT2 complication évolutive**
- **la dose d'insuline : ne pas minimiser la dose si obèse**
- **Contrôler les autres facteurs de risque vasculaire**

# Préambule pour le patient

- **Impliquer le malade dans la décision**
- **Vaincre les réticences du patient:**
  - **peur de l'insuline (fausses idées → vitale, insulinodépendance )**
  - **peur de l'hypoglycémie (cf sous ADO)**
  - **prise de poids : surtout au début du traitement , intérêt du suivi diététique**

## **Prise de poids sous insuline**

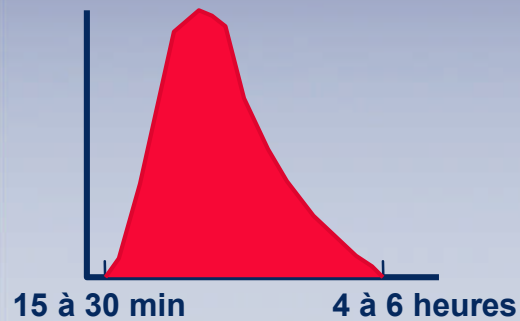
- **Réduction de l'HbA1c de 2% en valeur absolue expose à une prise de poids de 4kg en un an**
- **Intérêt de l'association avec les biguanides**

# **HISTORIQUE**

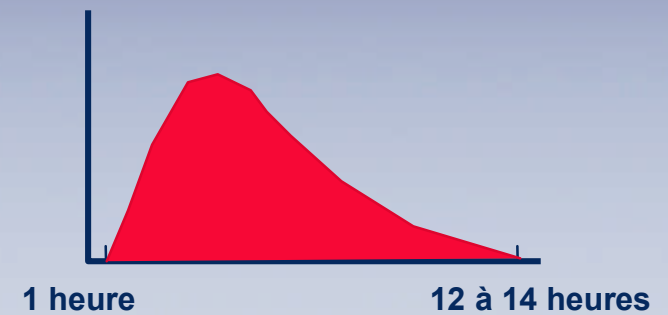
- **Années 70 insulines animales**
- **Années 80 insulines humaines**
- **Années 90 analogues de l'insuline**
- **Demain insulines inhalées**

# Cinétique des principales insulines

## Rapides



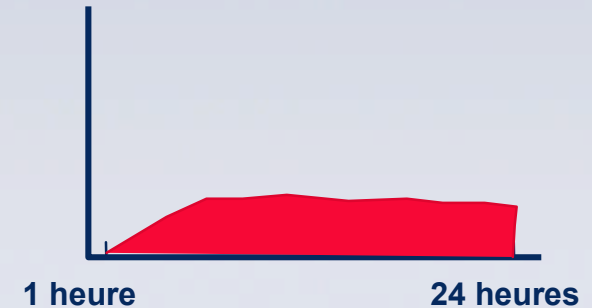
## Intermédiaires (NPH)



## Analogues rapides



## Insuline glargine



# NOUVELLES INSULINES

- *Analogues lents*
- *Analogues rapides*

# ANALOGUES DE L'INSULINE

- **ANALOGUES RAPIDES « les ultra-rapides »**
  - Lispro HUMALOG<sup>®</sup> ( Lilly)
  - Aspart NOVORAPID<sup>®</sup> (Novo Nordisk)
  - Glulisine APIDRA (Sanofi-Aventis)
- **ANALOGUES LENTS « les ultra-stables »**
  - Glargine LANTUS<sup>®</sup> (Sanofi-Aventis)
  - Detemir LEVEMIR<sup>®</sup> (Novo Nordisk)

# Analogues lents

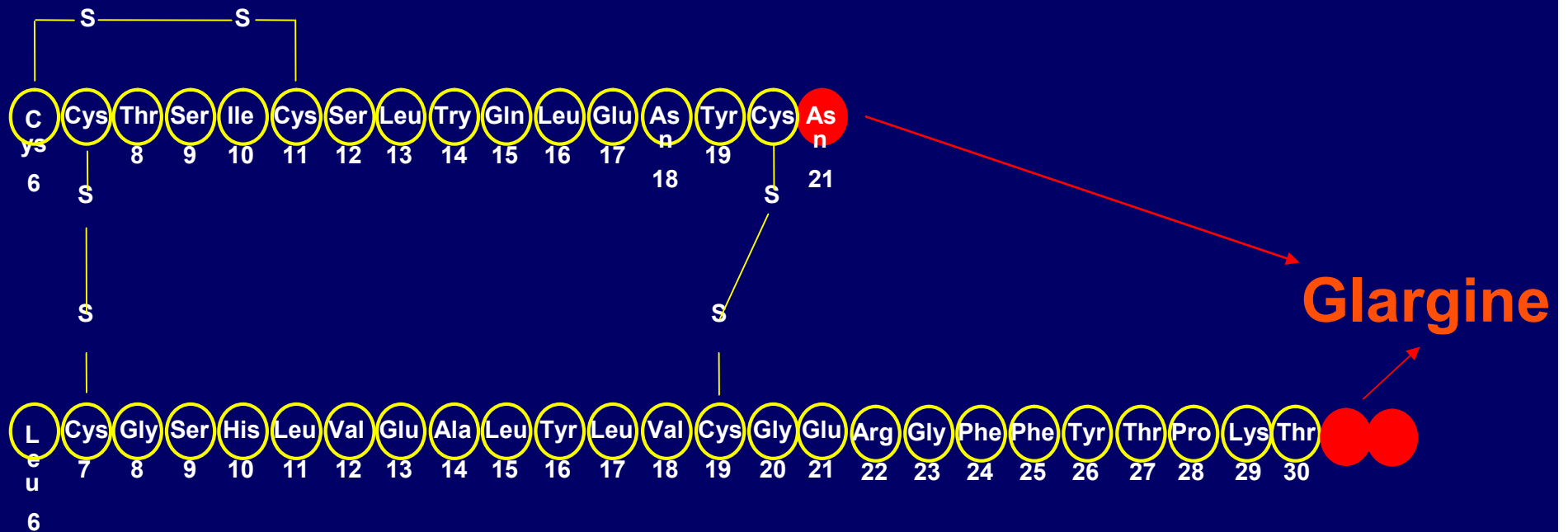


# NOUVELLES INSULINES: lantus® et levemir ®

## lantus®=insuline glargine

- remplacement sur la chaîne A de l'insuline de l'Asp par Gly et addition de 2 Gly sur la chaîne B
- permet la formation d'un dépôt sous cutané de résorption lente solution stable et limpide ne nécessitant pas de remise en suspension
- état d'équilibre au 2ème jour sans accumulation

# Insuline lente ultra-stable fabriquée par génie génétique



**Glargine = LANTUS<sup>®</sup>**  
**Sanofi-Aventis**

## Insuline GLARGINE vs NPH

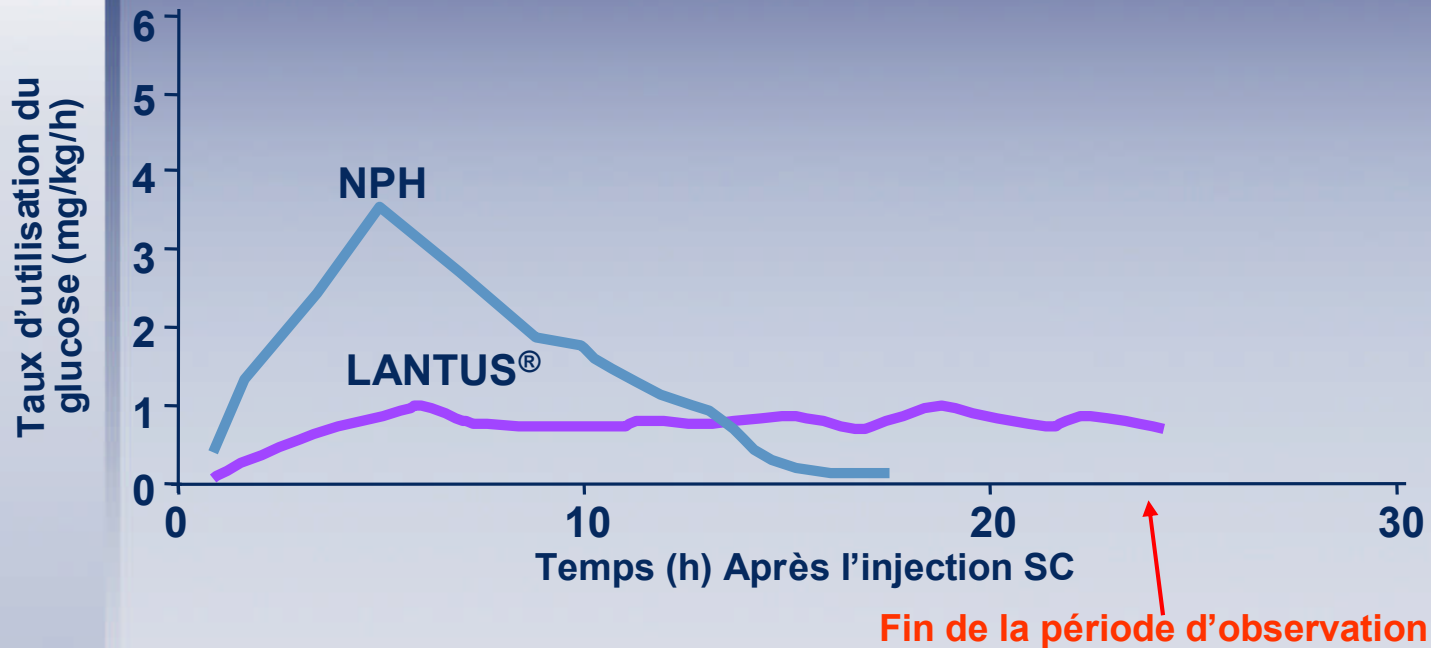
### Avantages

- Action prolongée : 1 injection par jour  
(meilleur impact / glycémie à jeun)
- Profil plus régulier : moins d'hypoglycémies nocturnes
- Solubilité : première lente utilisable en stylo

### Inconvénients

- Pas toujours aussi longue, relative inertie
- pH acide (4) : Tolérance locale ?
- Mitogénicité ?

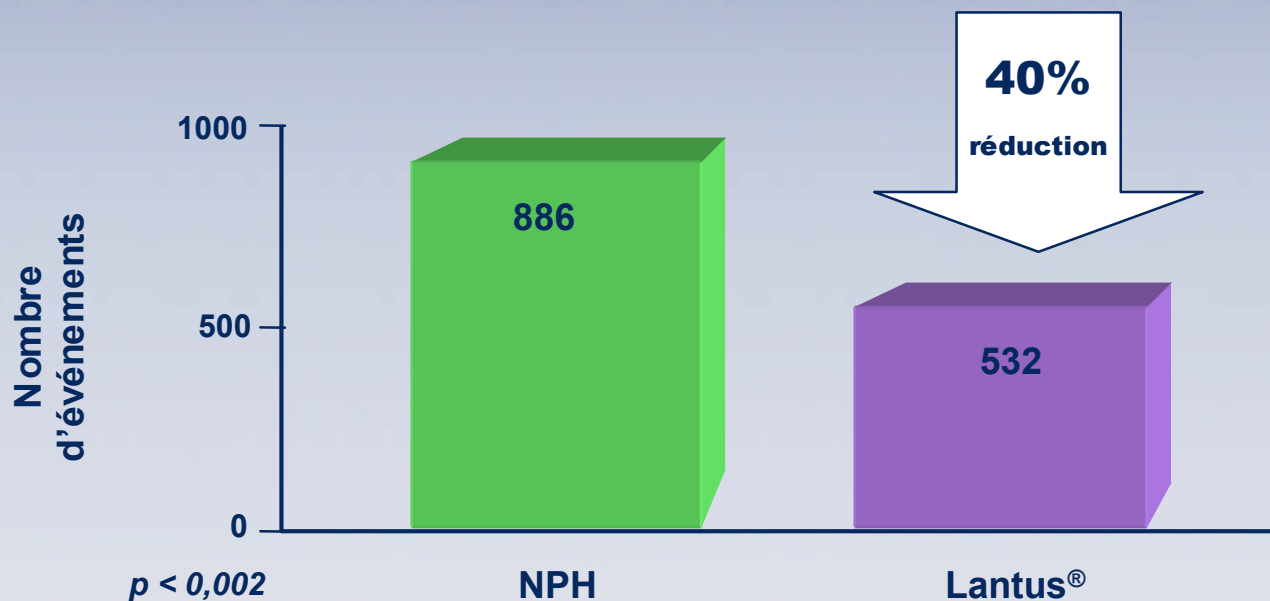
# LANTUS<sup>®</sup> : pharmacocinétique



- L'effet hypoglycémiant de Lantus<sup>®</sup> en sous-cutané, apparaît plus lentement que celui de l'insuline NPH humaine,
- Un profil régulier, sans pic, permettant de réduire les hypoglycémies nocturnes,
- La durée d'action (24 h) permet une seule injection par jour.

# LANTUS® : un ratio efficacité / tolérance important dans le diabète de type 2

## Hypoglycémies nocturnes



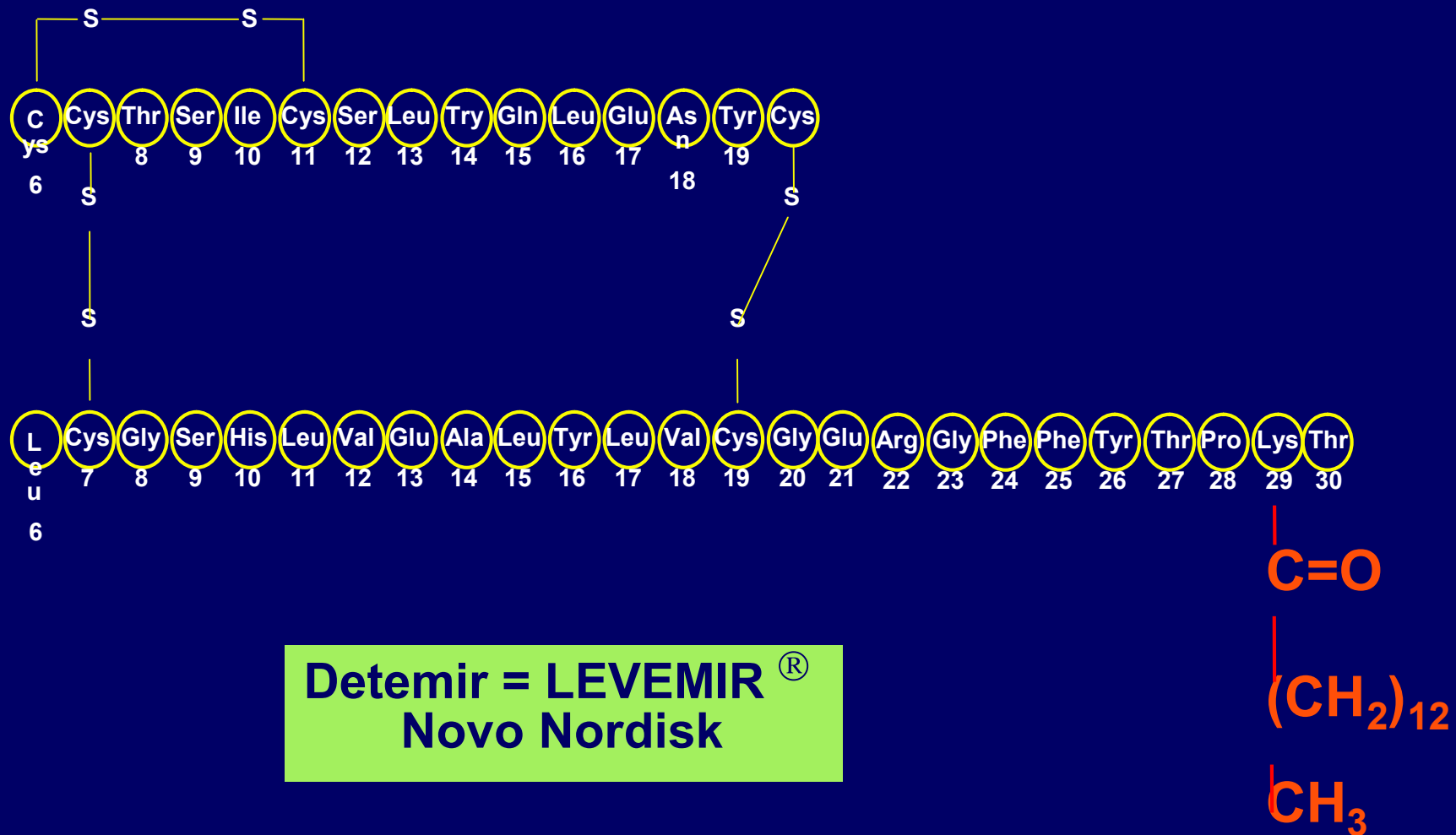
Etude ouverte, parallèle, randomisée, multicentrique, réalisée durant 24 semaines chez 756 patients diabétiques de type 2 mal contrôlés par antidiabétiques oraux.

## **levemir ®**

**Action prolongé résulte de :**

- **forte association des molécules entre elle au niveau du site d'injection**
- **leur liaison à l'albumine par l'intermédiaire de la Chaîne latérale de l'acide gras**

# Une insuline intermédiaire ultra-stable fabriquée par génie génétique



**Detemir = LEVEMIR<sup>®</sup>  
Novo Nordisk**

## **Insuline DETEMIR vs NPH**

### **Avantages**

- **Profil d'action + régulier : moins d'hypoglycémies**
- **Solubilité : utilisable en stylo**

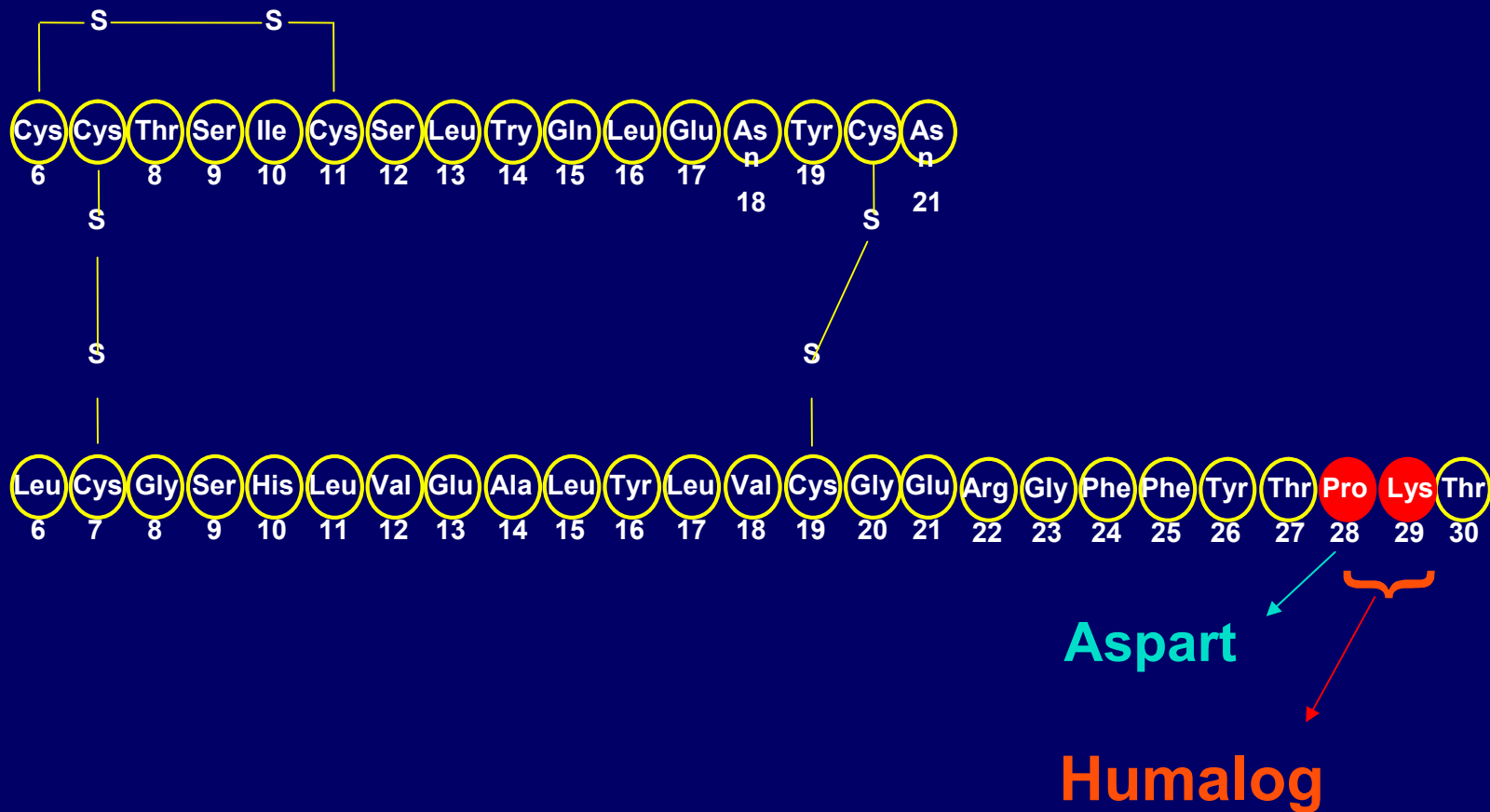
### **Inconvénients**

- **Durée plus longue que durée NPH, suffisamment ?**
- **Moins puissante mais la solution a été plus concentrée**
- **Mitogénicité ?**



# Les analogues rapides

# Insuline ultra-rapide = insuline monomérique fabriquée par génie génétique



# Insuline ultra-rapide : NOVORAPID® APIDRA HUMALOG®

- **Avantages :**
  - Ultra-rapide : pas de délai injection-repas
  - Meilleur contrôle des glycémies post-prandiales
  - Suppléments ponctuels d'insuline
  - Apidra meilleur diffusion chez obèse
- **Inconvénients**
  - Rapide mais courte (« réascension » tardive des glycémies)
  - la grossesse (AMM en cours)

## **Insulinothérapie : insulines pré-mixées**

- **Mélanges de NPH et de rapide ou d 'ultra-rapide**
- **Le chiffre correspond au pourcentage de rapide**
- **Peuvent être utilisées en multi-injections**
- **Peuvent réaliser un schéma intensifié dans certains cas**
- **Ont une place dans le diabète de type 2 (moins d 'injections)**

# BUT DE L'INSULINOTHERAPIE CONCEPT ACTUEL

- *Restaurer une insulino-secretion*
  - *défaillante en privilégiant une*
    - *association avec les ado qui*
- *luttent contre l'insulino-résistance*

# Comment traiter un DT2 par insuline

Avant de décider une insulinothérapie pour le médecin:

**il est nécessaire**

- Avoir des objectifs thérapeutiques métaboliques, prévention des complications
- Connaître l'efficacité des insulines
- Vaincre les réticences du diabétique  
peur de l'hypoglycémie, et/ou de la manipulation du matériel, l'appréhension des injections sous-cutanée
- Recommander la pratique d'un fond d'oeil

## Quels schémas ?

- Analogues lents + ADO
- NPH + ADO
- Premix + ADO
- Multi injections +/- ADO

## Quels schéma proposer ?

- **Bed-time** : une injection au coucher  
Insuline d'action intermédiaire  
NPH (insulatard, UmulineNPH, Insuman basale ou lente (Lantus))

Rationnel :

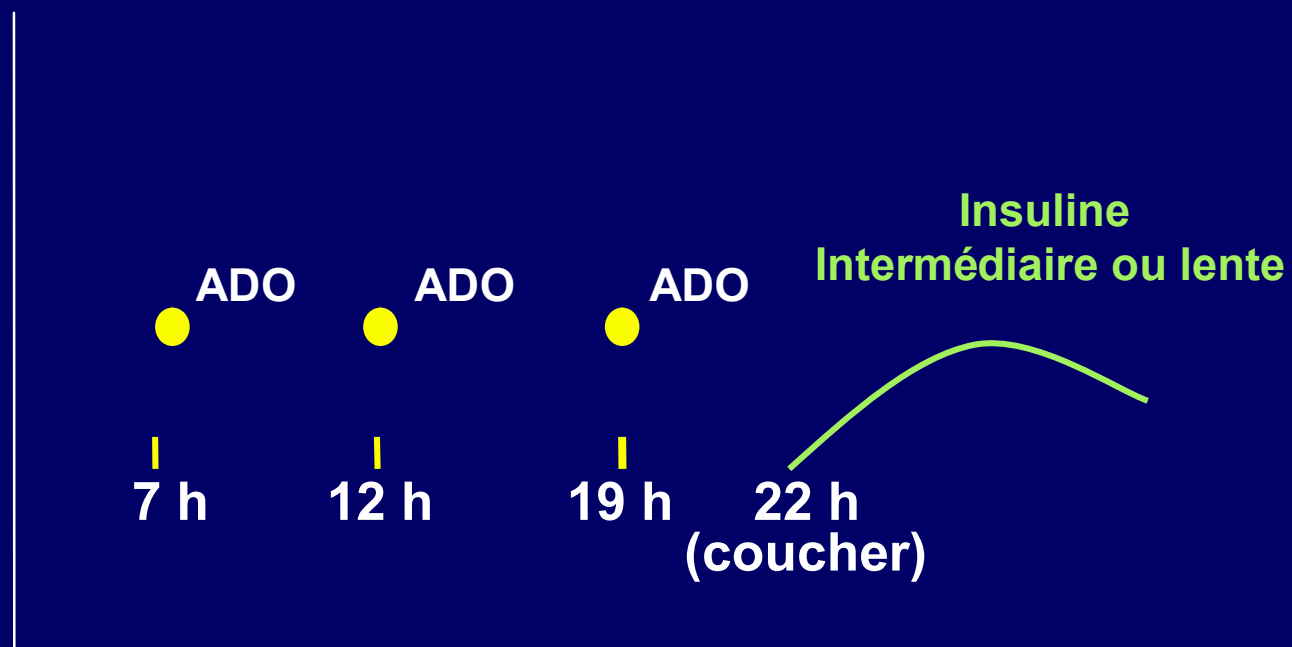
insulinopénie, néoglucogenèse est non freinée  
d'où ↑ production hépatique de glucose  
hyperglycémie à jeun

Contrôle de la glycémie à jeun → une meilleure  
efficacité des ADO

en 1<sup>ère</sup> intention



# L'INSULINOTHERAPIE AU COUCHER



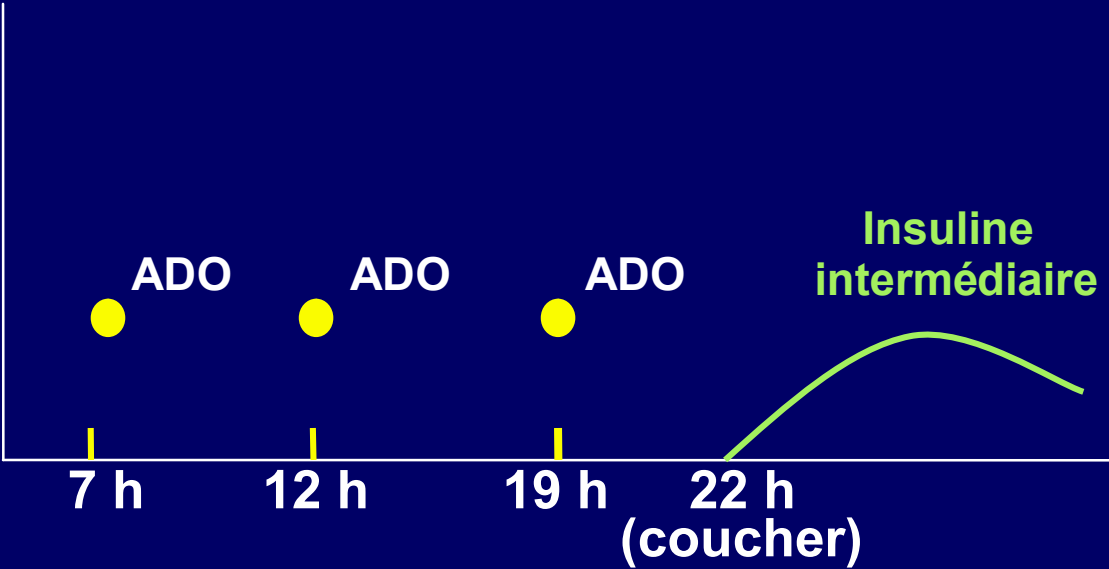
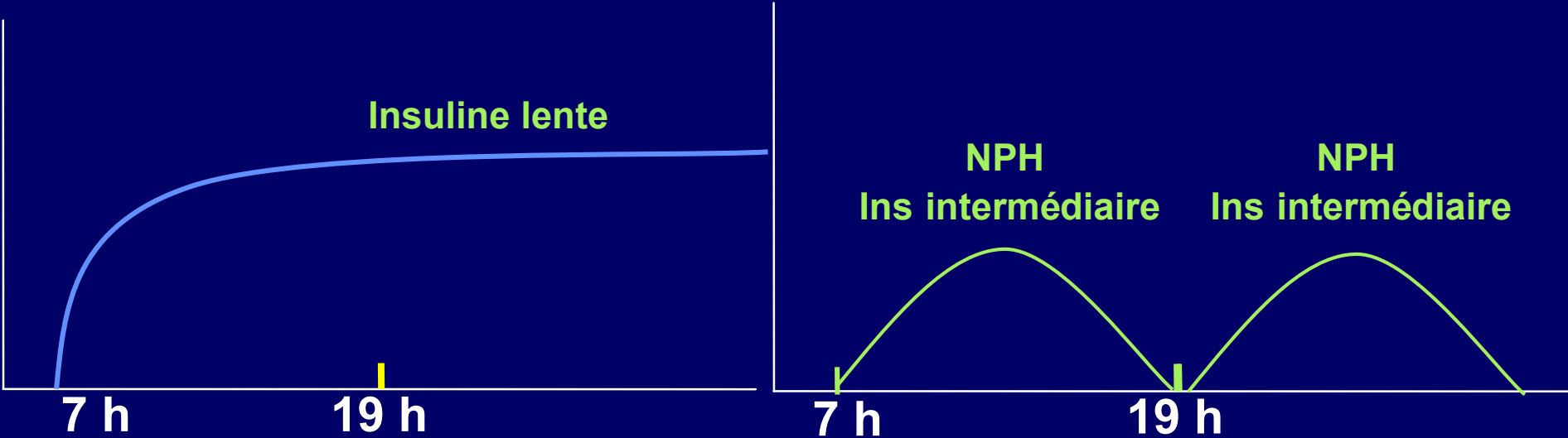
## L'INSULINOTHERAPIE AU COUCHER

- Premier pas vers l'insuline, mieux accepté
- Insuline au coucher + ADO maintenus
- Adapter de 2 en 2 toutes les semaines pour atteindre une glycémie à jeun  $\leq 1,20$  g/l
- Si résultat non concluant, 2ème injection évidente, avec arrêt ou maintien des sulfamides
- Les biguanides restent recommandés en association avec l'insuline

# **GLITAZONES + INSULINE**

- **CONTRE INDIQUEE EN FRANCE**
- **RISQUE**
  - **OEDEMES**
  - **DECOMPENSATION CARDIAQUE**

# Insulinothérapie : schémas non intensifiés



# ECHEC DE l'insulinothérapie basale

*Difficile à définir*

*Patient dont HbA1c > 7% malgré  
basale bien titrée ie dose nph ou  
glargine au coucher qui obtient  
glycémie au réveil à 1g/l*

**Cependant de nombreux  
patients**

**sont en échec avec Hba1c  
>7%mais**

**sans que la titration de la nph  
ou de**

**la glargine soit correcte**

**augmentée au dela de 60-80**

**En cas d'échec  
passage à une insulinothérapie  
optimisée**

Un avis spécialisé est  
indispensable

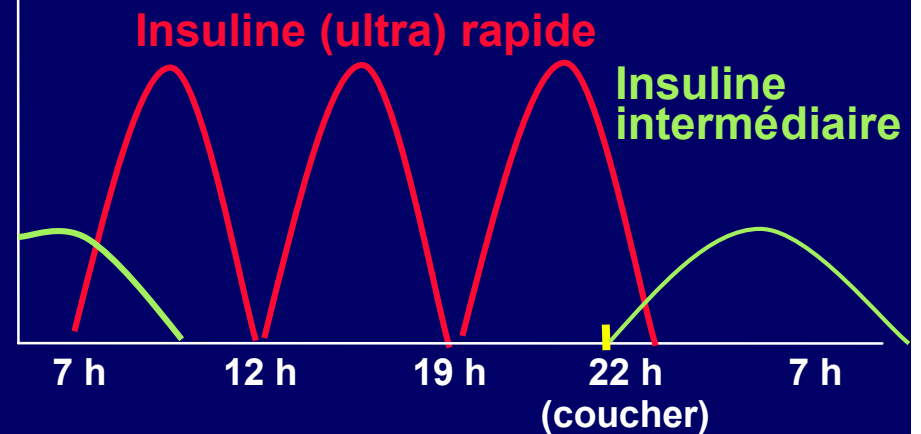
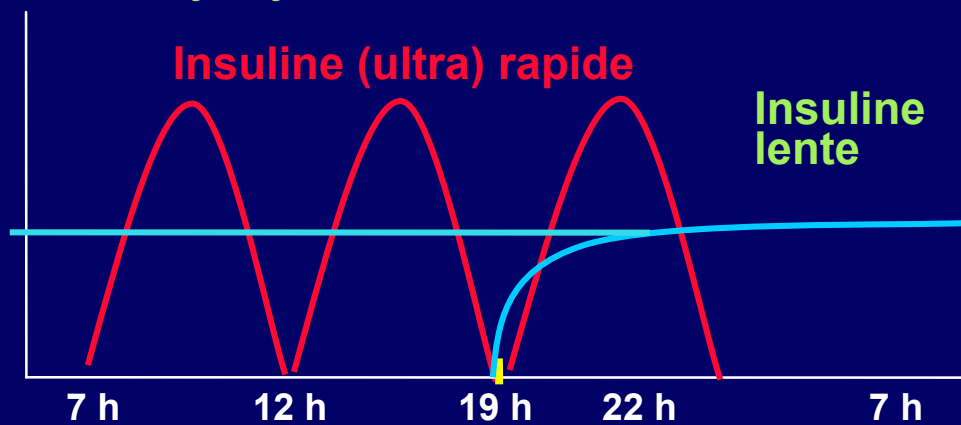
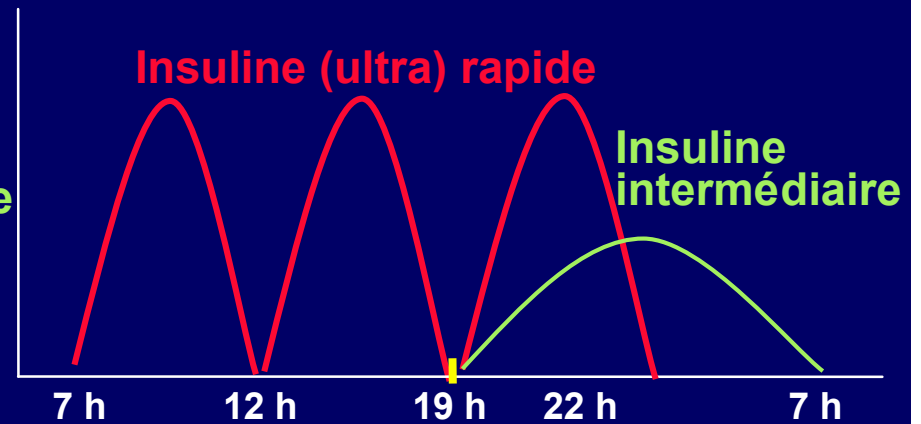
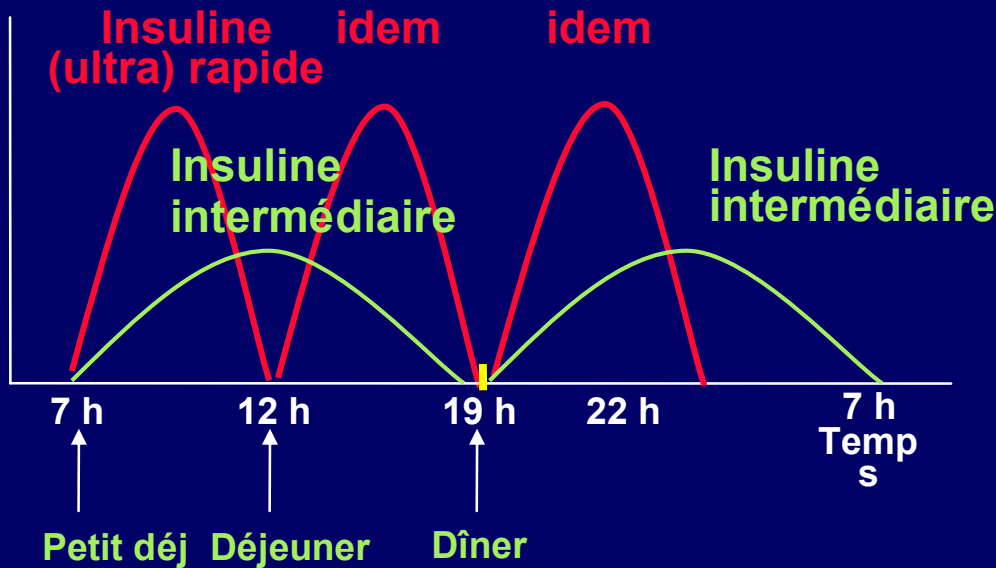
# En cas d'échec

## Multiple injections

- **Deux injections** :insuline d'action intermédiaire (NPH)  
une injection: le matin avant le PDJ  
une injection : avant le dîner
- **Deux injections d'insuline premix**
  - mélange d'insuline intermédiaire et rapide  
Mixtard (Novo) 30, ou Profil  
Insuman Comb (Aventis) 25,50%
  - mélange d'insuline intermédiaire et analogue rapide  
NovoMix 30 /70, Humalog Mix 25 , 50



# Insulinothérapie : schémas intensifiés (objectifs : 0,8 - 1,2 g/l)



# **Insulinothérapie au coucher**

**MODALITES PRATIQUES**

# **L'INSULINOTHERAPIE AU COUCHER**

## **Contenu de l'enseignement**

- **Technique de l'injection au stylo**
- **Technique de l'auto-surveillance glycémique**
- **Adaptation des doses**
- **Conduite à tenir devant une hypoglycémie**

# A quelle dose débuter une insulinothérapie

- La posologie, l'horaire et le nombre des injections sont établis au cas par cas

**0,2 à 0,8 U/Kg /J ( dose moyenne 0,5 U/Kg /J )**

**suivant l'insulino-sécrétion résiduelle**

- A adapter aux glycémies capillaires , à l'activité physique et l'alimentation

## Quel type d'insuline

- **En fonction du profil glycémique du patient:**
  - **nécessité d'apprendre au patient l'autosurveillance glycémique (lecteur)**
  - **ou prescription d'un profil glycémique : glycémie a jeun, post-prandiale, à 17h**
- **Humaine/ analogue : le choix est fonction de l'âge du patient, de la sévérité de hyperglycémie post-prandiale et à distance des repas**

# adaptation les doses

- **Bed-Time** : la dose de NPH s'adapte sur la glycémie au réveil
- **Lévemir** : la dose s'adapte sur la glycémie au réveil si injection le soir
- **Lantus** : qq soit l'horaire , la dose s'adapte sur la glycémie au réveil
- **Autosurveillance glycémique**: glycémie au réveil, avant le dîner
- **Ne pas méconnaître l'hyperglycémie de rebond**(effet Somogy) → diminuer la dose
- **Prendre en compte les autres facteurs**: diététique, activité physique, l'effet des ADO
- **Autosurveillance glycémique**

# QUELLE AUTOSURVEILLANCE GLYCEMIQUE

- **À l'instauration**
  - Glycémie à jeun (adaptation analogue lent)
  - Glycémie 14H 17H 19H (adaptation ado)

## ENTRETIEN

glycémie à jeun  
cycle sur la semaine

# Intensifier la prise en charge globale

- instaurer un régime alimentaire équilibré réparti 3 repas
  - Glucides ~ 45 à 55% sucres lents**
  - lipides ~30 à 35% (enrichi en AG monosaturés)**
  - Protides 20% (viande blanche, poisson)**
  - 30 g de fibres, 1,5 l d'eau**
- Recommander une activité physique régulière :
- **3 fois /semaine**
- **Correction des autres facteurs de risque cardiovasculaire**



# INSULINOTHERAPIE : l'hypoglycémie

- Pas assez de sucre dans le sang
- Causes: pas assez mangé, trop d'exercice, trop d'insuline, alcool
- Signes : malaise, tremblements, palpitations, sueurs, pâleur, comportement incohérent, agressivité
- Correction par apport de 15g de glucides
- Sinon, risque de coma hypoglycémique, perte de connaissance

## **CONCEPT DE DEMAIN**

**Prendre en compte désormais la  
prévention de l'apoptose  
programmée des cellules B  
pancréatiques et non plus la  
seule  
compensation par les  
ado/insuline de leur  
fonctionnement  
progressivement déficient.**

# LE TRAITEMENT DE L'AVENIR : AU PLUS PRES DE LA PHYSIOPATHOLOGIE

- 1) Diminuer les graisses saturées et abaisser l'index glycémique  
*la diététique – les I $\alpha$ G*
- 2) Diminuer la production hépatique de glucose  
*la Metformine – les TZD*
- 3) Augmenter la capture musculaire du glucose  
*l'activité physique – les TZD*
- 4) Augmenter l'insulinémie  
*Sulfamides – glinides – GLP1 – Insuline*
- 5) Préserver la fonction bêta insulaire  
*TZD ? GLP1 ?*

# CONCLUSION

- **Savoir poser l'indication**
- **Choisir l'association pertinente**  
reflexion
- **Avis diabétologue peut être utile**

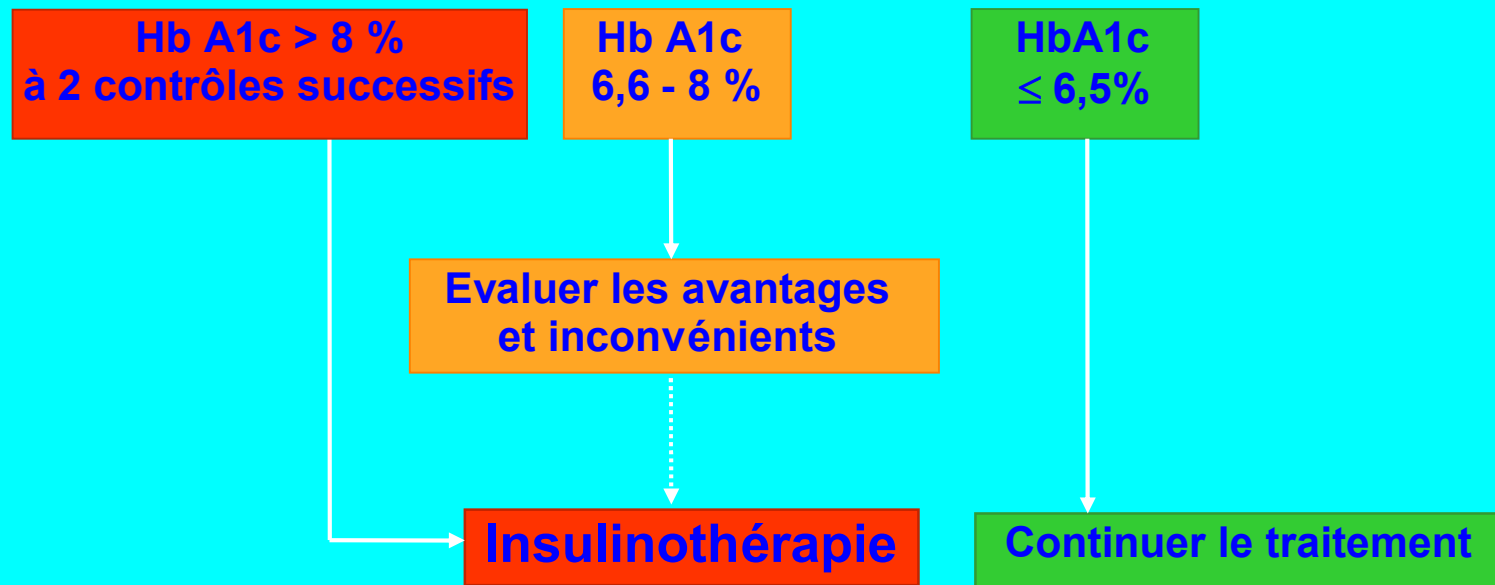
**Ni banaliser ni diaboliser  
l'insulinothérapie**

**ni trop tôt ni trop tard en  
partenariat avec le  
diabetologue  
si nécessité d'un schéma  
intensifié**

**Les nouvelles  
Recommandations  
sont -elles recommandables?**

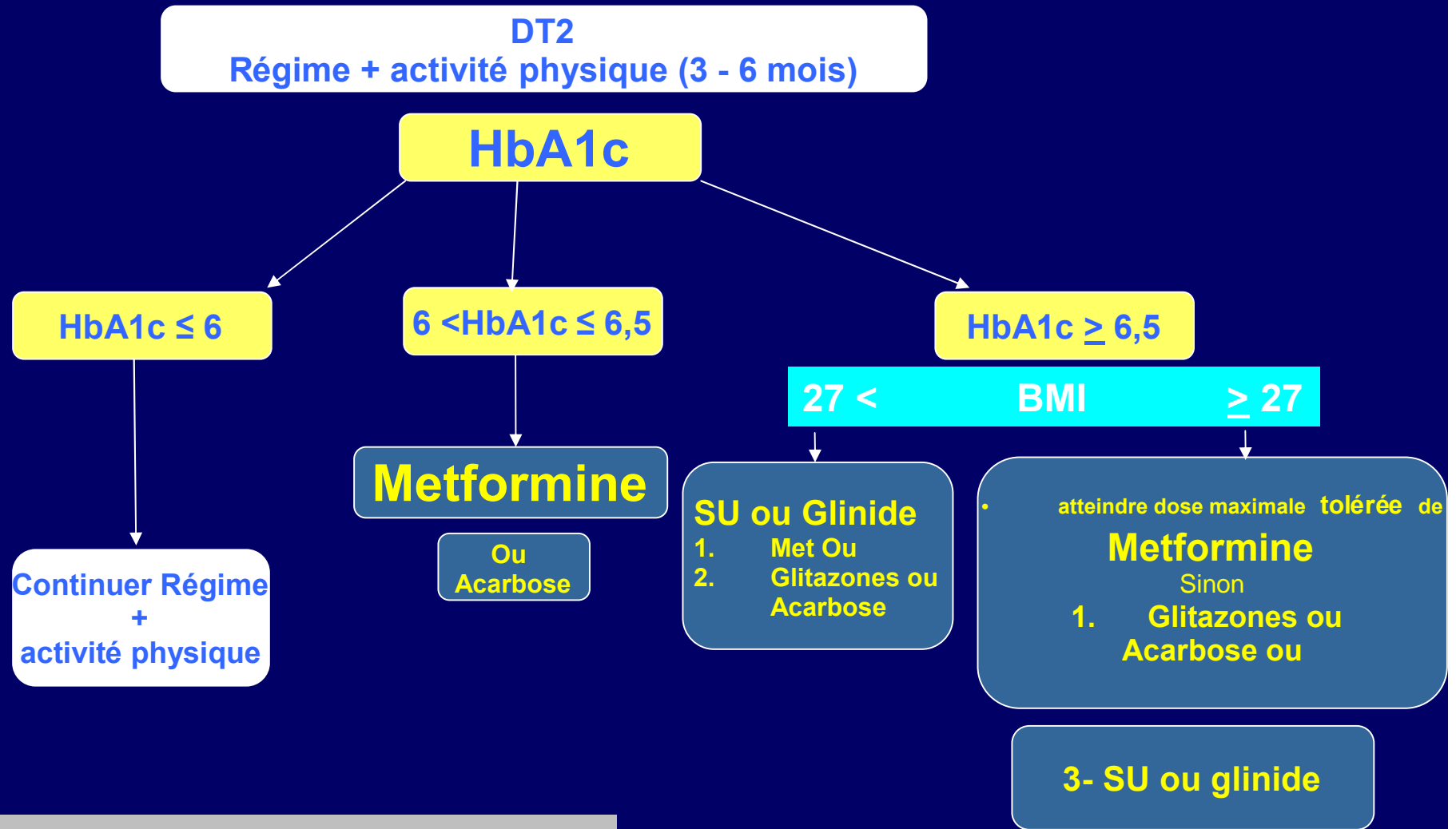
# Envisager l'insulinothérapie en cas d'échec de la bithérapie aux doses optimales

## Recommandations 2000



après avoir réévalué la diététique et recherché un facteur intercurrent de décompensation

# Diabète de Type 2: Conduite à tenir initiale



Futures Recommandations

Renforcement ou Changement de monothérapie



# Diabète de Type 2: Conduite à tenir en cas d'échec de la monothérapie orale: Bithérapie orale précoce

Continuer Régime + activité physique

Objectifs non atteints à 6 mois  
HbA1c > 6,5%

27 <

BMI

≥ 27

Patients  
sous  
Insulinosécréteurs  
SU ou Glinide

Patients  
sous Met

Insulinosécréteur  
+ Met

Met + Glitazones

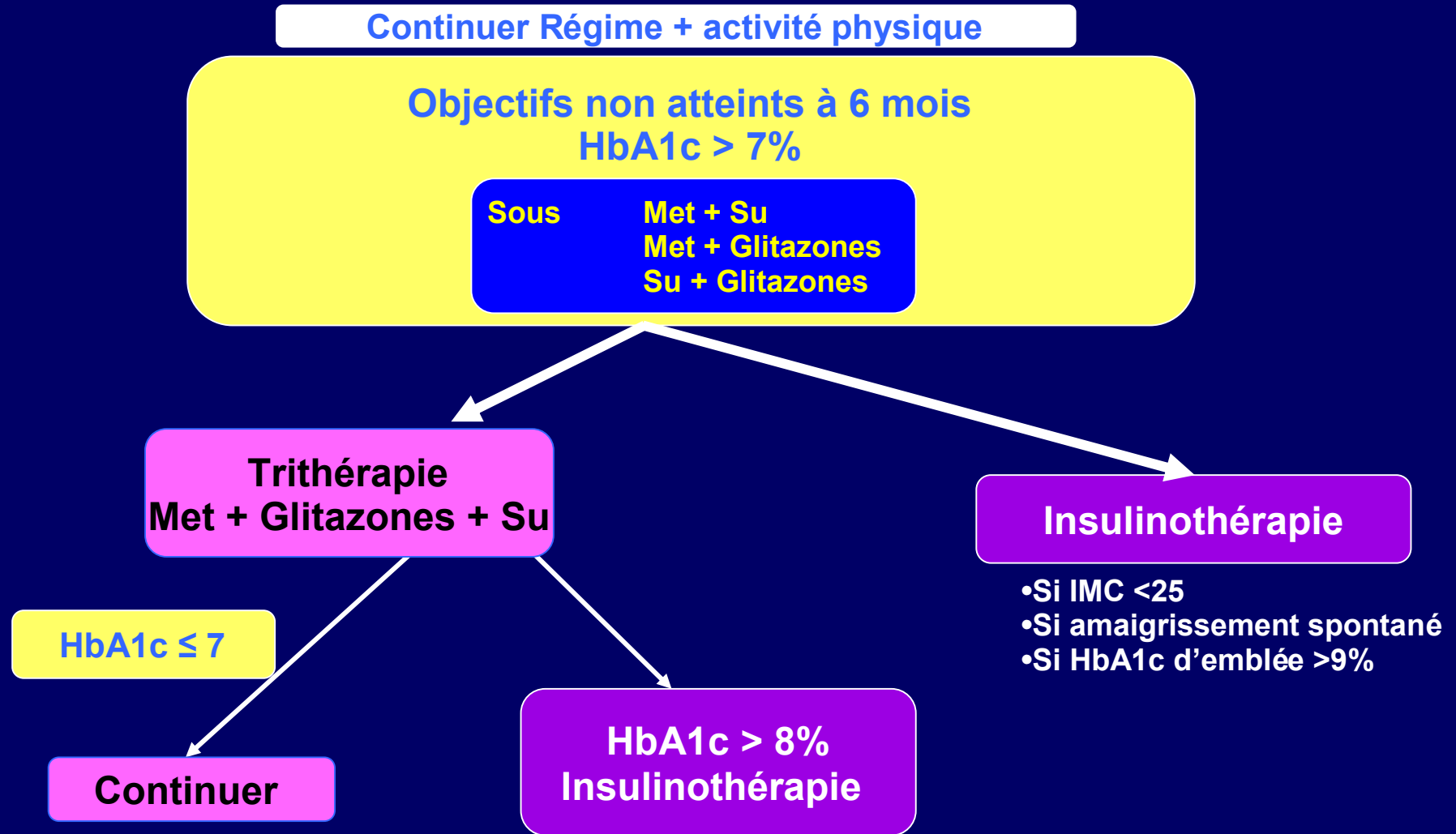
sinon

sinon

Ins sécréteur + Glitazones

Met + Ins sécréteur

# Diabète de Type 2: Conduite à tenir en cas d'échec de la bithérapie orale:



# Rôle des glycémies post-prandiales dans le contrôle glycémique global

Le contrôle glycémique global repose sur 3 valeurs essentielles<sup>(18)</sup>

- ▶ **La glycémie à jeun** : valeur diagnostique
- ▶ **La glycémie post-prandiale** : valeur permettant d'évaluer et de contrôler les excursions glycémiques au moment des repas
- ▶ **L'HbA<sub>1c</sub>** : résultante des 2 valeurs précédentes, reflet de l'imprégnation glycémique des 3 derniers mois

18) L'importance des glycémies post-prandiales dans la prise en charge du diabète de type 2. 2003.

# Attitude thérapeutique

- ▣  $> 6\%$  MHD + Monothérapie
  - ▣  $> 6.5\%$  MHD + Bthérapie
  - ▣  $> 7\%$  MHD + Trithérapie
  - ▣  $> 8\%$  MHD + Insulinothérapie
- 
- ▣ HBA1c  $> 7.5$  surtout Go
  - ▣ HBA1c  $< 7.5$  surtout GPP
  - ▣ En agissant sur la GPP on gagne 0.5 HBA1c
  - ▣

# Nouvelles classes thérapeutiques

10 classes d'antidiabétiques en 2008  
2 classes commercialisées prochainement  
les analogues du GLP1  
les inhibiteurs DPP-4

# Les incrétines - définition

- ❏ Terme utilisé 1905 hormones intestinales qui stimulent la sécrétion d'insuline
- ❏ Hormones digestives peptidiques
- ❏ Potentilisent l'effet du glucose sur l'insulinosécrétion
- ❏ 60% de la sécrétion d'insuline en réponse à 1 repas est liée à l'effet incrétine

# 2 incrétines principales

- ❑ GIP (duodenum)
- ❑ GLP1 (jejunum iléon)
  - Après clivage du proglucagon
- ❑ Principaux stimuli de sécrétion
  - glucose
  - acides gras
- ❑ Métabolisation rapide dans la circulation
  - DPP-4

# Principaux effets physiologiques

## █ Pancréas

- Sécrétion Iglucose dependante +
- Synthèse I +
- Sécrétion glucagon post prandiale -
- Prolifération cel +
- Apoptose -

## █ Tube digestif

- vidange gastrique ralentie

## █ SNC

- prise alimentaire
- satiété +
- perte de poids +



# Diabète type 2

## Anomalies

- Effet incrétine est diminué
- 2 anomalies sécrétoires
  - déficit de la sécrétion d'insuline
  - défaut de freination de la sécrétion glucagon  
hyperglucagonémie

# 2 approches thérapeutiques

## ■ Analogues GLP1

- DPP-4 résistants
- Augmentation taux pharmacologiques du GLP1
  - Incrétinomimétiques
    - Sous cutané
    - Perte de poids
    - Pas d'hypoglycémie
    - Effet B protecteur in vitro

## ■ Inhibiteurs DPP-4

- Augmentation des taux physiologiques du GLP1
  - Gliptines
    - Per os
    - Neutre sur poids
    - Pas d'hypoglycémie
    - Effet B protecteur in vitro

## ■ Incrétinomimétiques

– Analogues du GLP-1

- Exenatide (byetta)
- Liraglutide

## ■ Gliptines

– Inhibiteurs de la DPPIV

- Sitagliptine (januvia)
- Vidagliptine (galvus)

# Conclusion

PLUS TÔT  
PLUS FORT  
TOUS ENSEMBLE