

# Journées d'Actualités Thérapeutiques

*Metz, 18 Octobre 2003*

## Maniement des insulines

**Michèle FLORIOT**

*Hôpital Jeanne d'Arc, CHU de Nancy*

# Les insulines (cf listing)

Humalog®

Actrapid®

Insulatard®

Semilente®

Lantus®

Mixtard HM30®

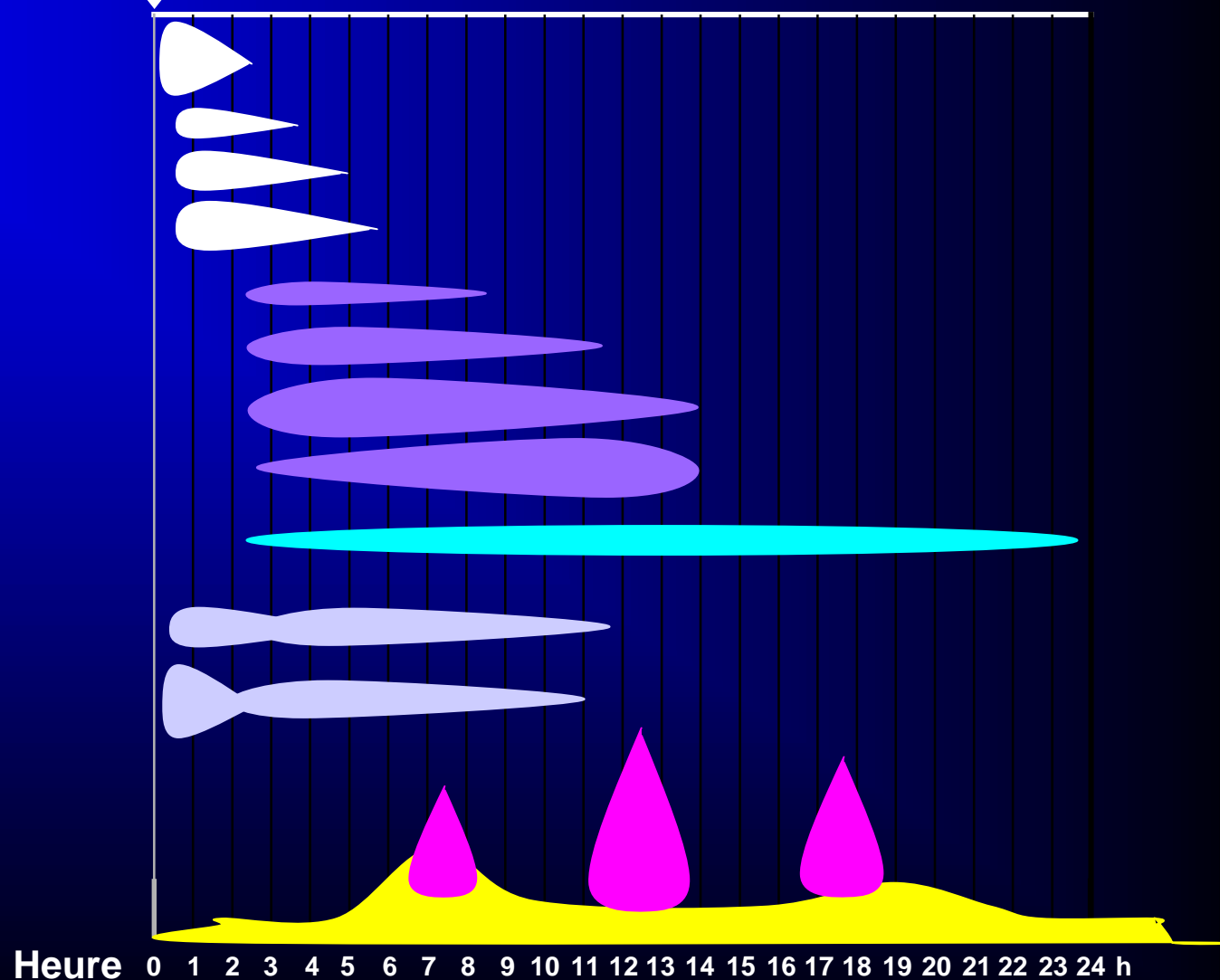
Humalog Mix25®

Bolus prandiaux

Besoins de base

Moment de l'injection S.C.

↓ 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 h



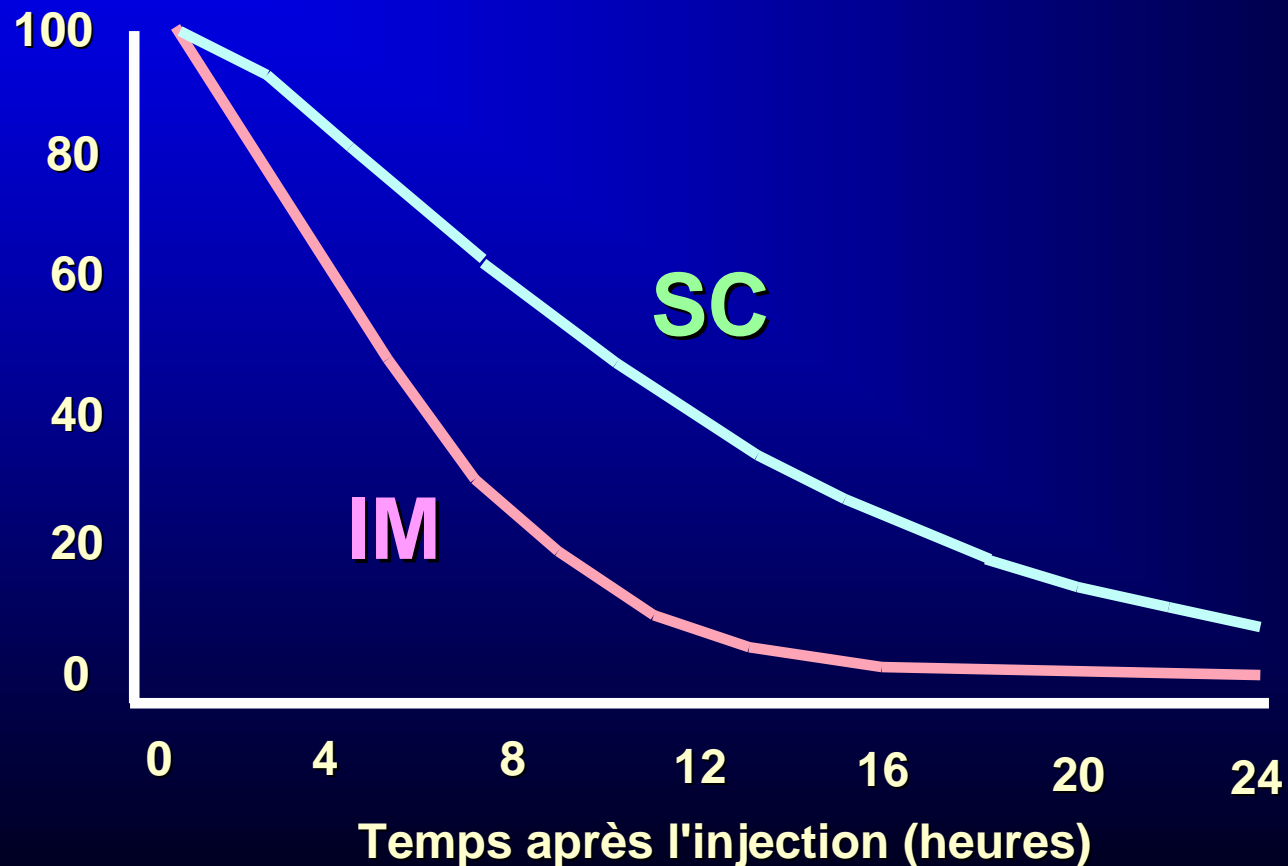
# Pharmacocinétique des insulines

	Début	Pic	Efficacité
Analogue immédiat	<b>&lt; 15 min</b>	1 h	3 h
Rapide	0,5-1 h	2-3 h	3-6 h
NPH	2-4 h	7-8 h	10-12 h
Ultralente	4 h	Varie	18-20 h
Analogue Glargine	1-2 h	-	<b>24 h</b>

# Insuline NPH injectée en IM ou SC

Temps de disparition d'un dépôt de 10 UI

Activité résiduelle (%)



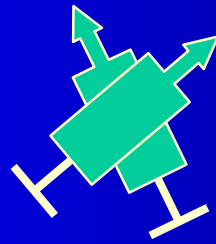
# Injection de l'insuline

- **Technique :**
  - stylo, seringue
  - pli cutané, en biais
- **Sites d'injection**
  - Pour 1 horaire, 1 site d'injection
- **Rotation des injections sur le site**
- **Aiguille et position de la seringue adaptées**
  - En règle générale : 8 mm (remboursement)
  - 5 mm : réservées à l'usage pédiatrique

# Les insuffisances de la NPH

- **Durée d'action inférieure à 24 heures**
  - deux injections par jour
- **Pic d'action vers la 5<sup>ème</sup> heure**
  - augmente le risque d'hypoglycémies nocturnes
  - faible maniabilité
- **Importante variabilité intra-patient**
- **Nécessite une remise en suspension**

# Remise en suspension de l'insuline NPH



---

Début d'action (h)	$0.75 \pm 0.18$	$1.01 \pm 0.22$	$0.51 \pm 0.13$
Fin d'action (h)	$15.5 \pm 2.1$	$11.5 \pm 1.9$	$19.5 \pm 2.3$
Durée d'action (h)	$14.7 \pm 2$	$10.5 \pm 1.8$	$19 \pm 2.2$

---

# L'Insuline basale idéale

- Reproduire au mieux le débit continu d'insuline sécrété par le pancréas, en dehors des repas
- Assurer un taux d'insulinémie basale le plus stable possible
- Contrôler au mieux la glycémie à jeun, pré-prandiale et nocturne
- Diminuer le risque d'hypoglycémie nocturne
- Avoir un effet reproductible après chaque injection



# **Insulinothérapie au cours du diabète de type 1**

# Insulinothérapie du diabète de type 1

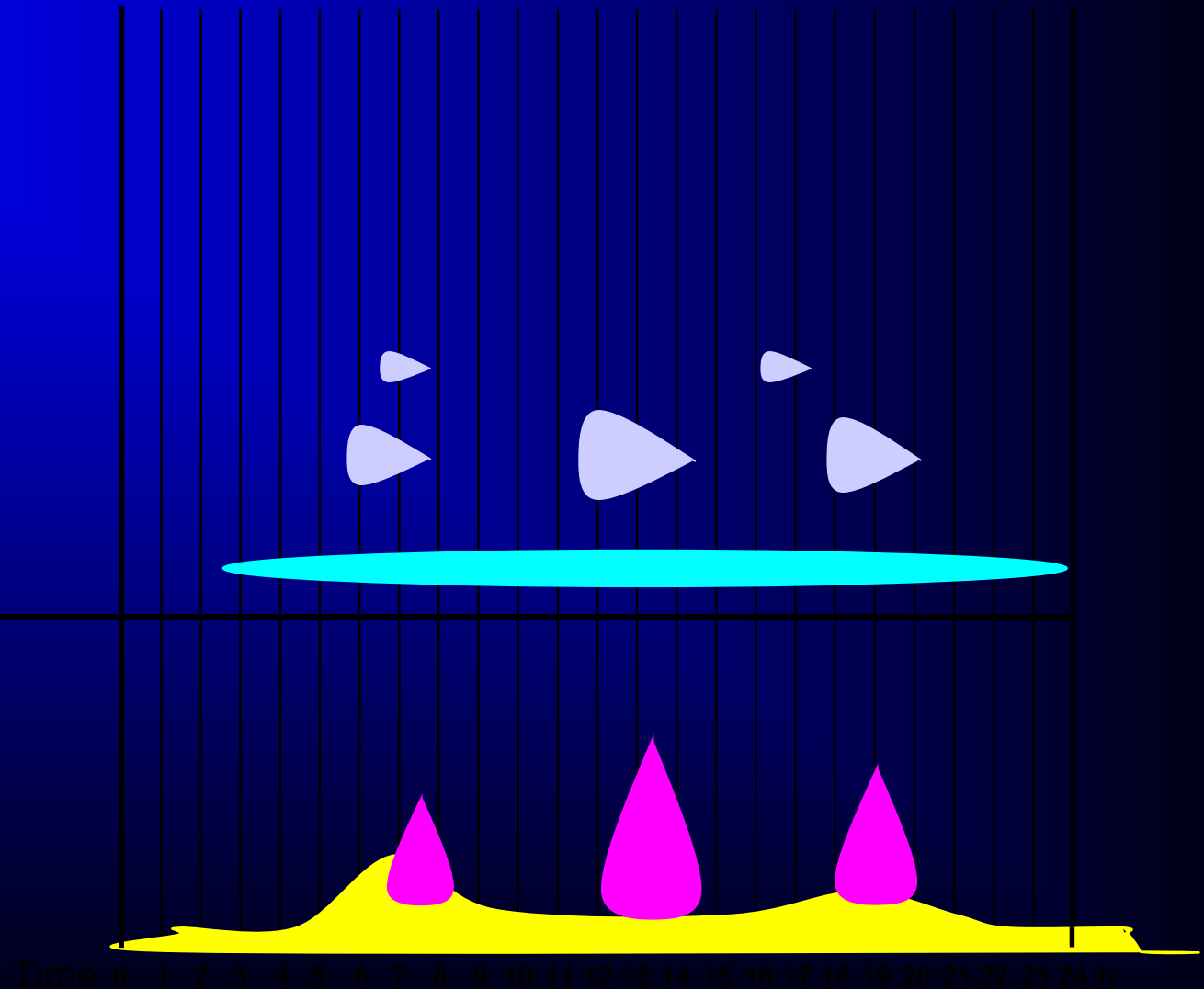
Correction: Humalog®

Repas : Humalog®

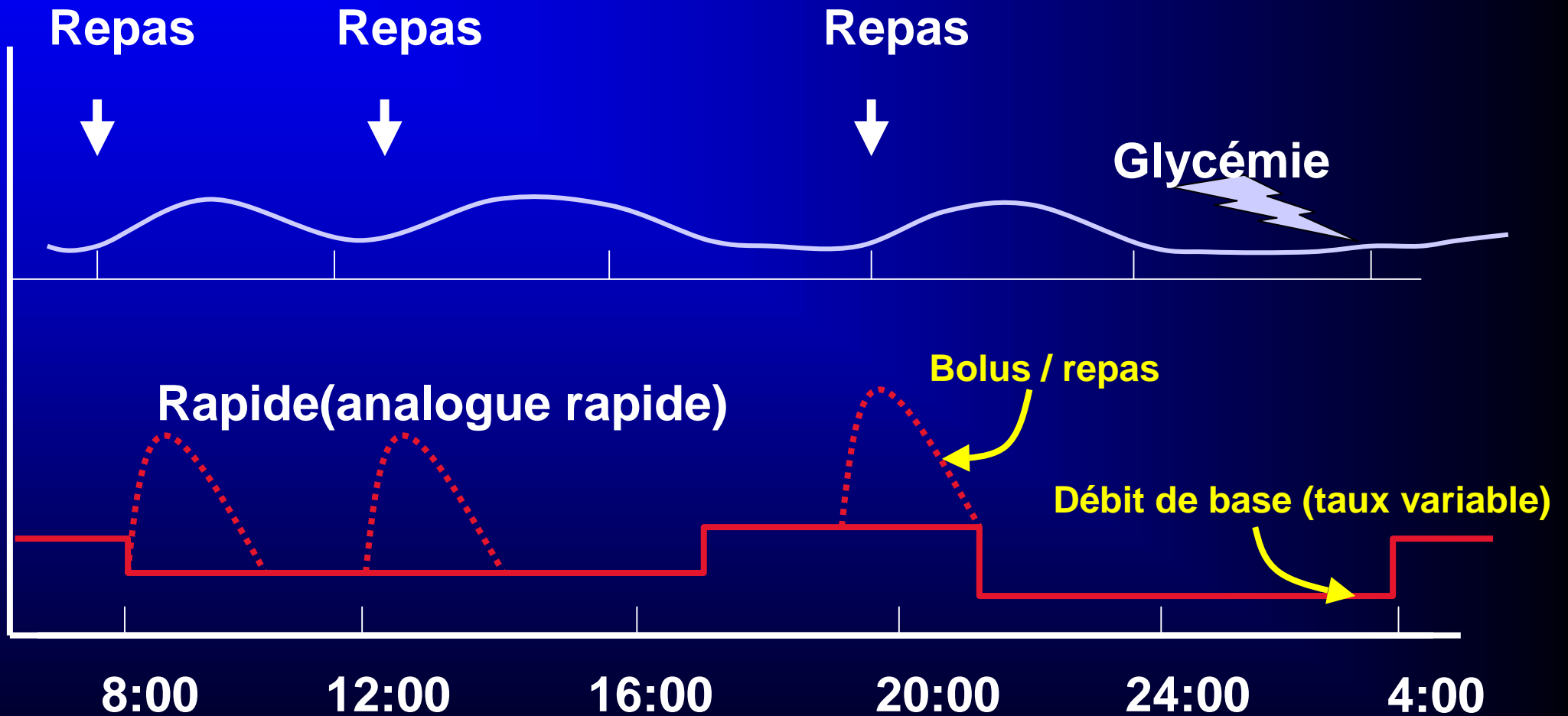
Basal : Lantus®

Besoins prandiaux

Besoins de base



# Pompe à insuline portable en ambulatoire



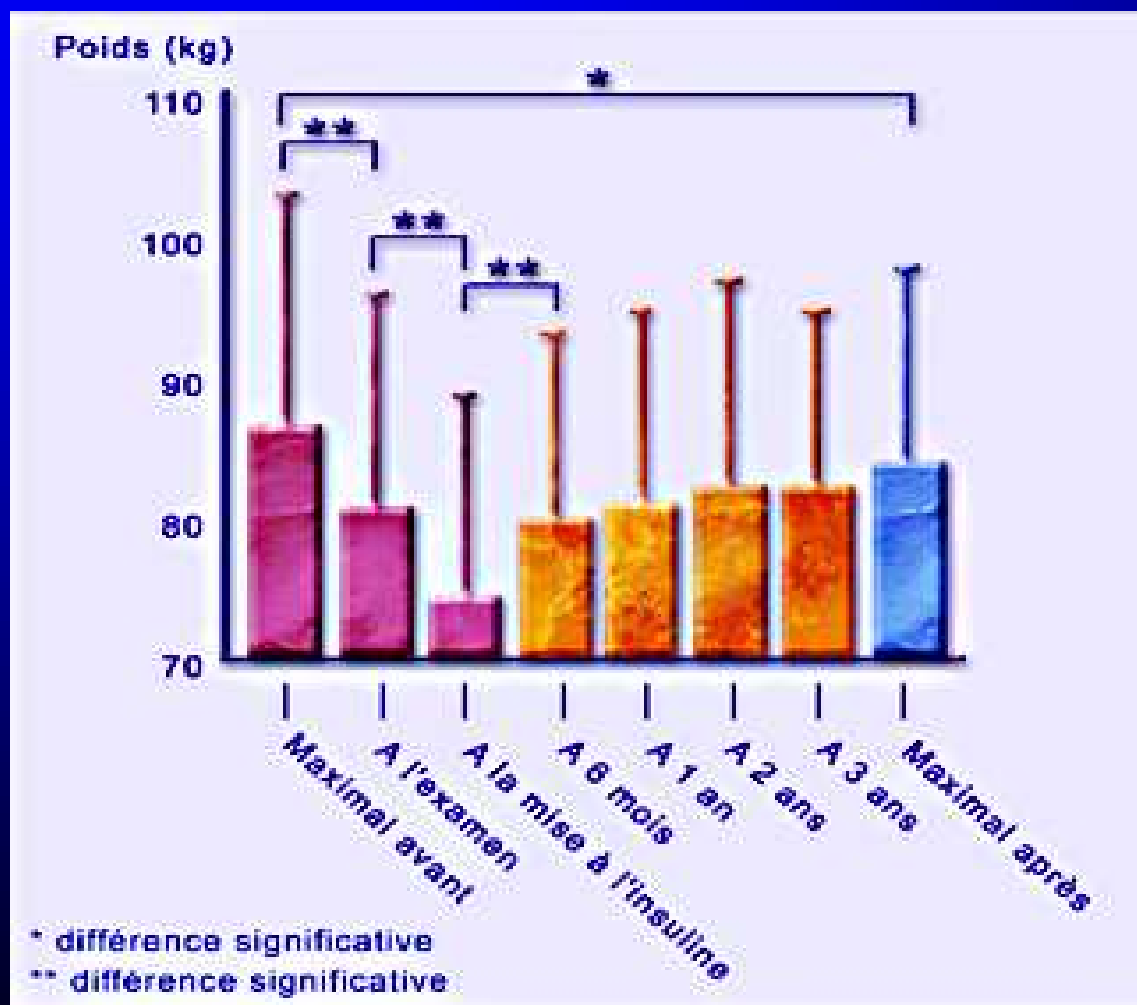
# **Insulinothérapie au cours du diabète de type 2**

# Quand ?

- **Complications métaboliques aiguës**
- **Maladie intercurrente**
- **Intervention chirurgicale**
- **Contre-indication du traitement oral**
- **Echec secondaire des ADO (HbA1c > 8% à 2 reprises)**
  - **de 50.000 à 200.000 DT2 à passer sous insuline tous les ans !!**

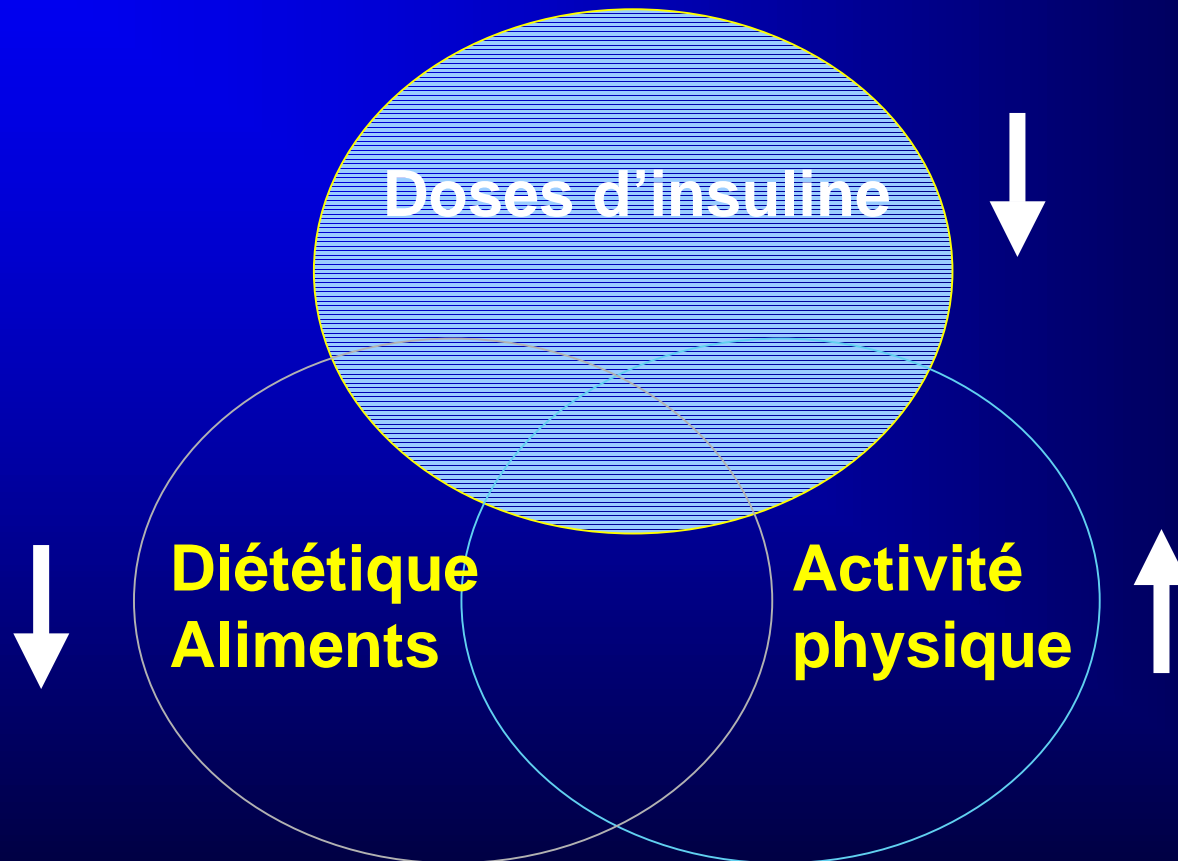
# Mécanismes de la prise de poids

## Retour au poids initial !



- Amaigrissement progressif entre le diagnostic du diabète et la mise à l'insuline.
- Les patients « reprennent » sous insuline ce poids perdu.
- Le facteur prédictif principal de prise de poids sous insuline est le poids maximal d'avant le diabète.

# Prévenir la prise pondérale



**Le couple Diététique / Activité physique**

# Traitement mixte

- **Maintien du traitement oral**
- **Insuline au « coucher » (bed time)**
  - Durée action intermédiaire ou longue
  - Doses modérées d'insuline ( $\leq 30$  U)
  - Stylo / Seringue
  - Contrôle de la production hépatique de glucose nocturne donc la glycémie à jeun



# Bénéfices du traitement mixte

## Avantages

- Equilibre glycémique
- ↓ production hépatique de glucose
- ↓ AGL
- Education réduite
- Acceptabilité
- Dose insuline réduite
- Prise poids modérée
- Peu d'hypoglycémies

## Inconvénients

- Dépend de la réactivité de la cellule  $\beta$
- Sélection des patients sur C peptide après glucagon ?
- Hyperglycémie diurne
- Durée limitée

# Démarrage et modalités du traitement mixte

- Continuer le traitement oral à la même dose mais réduction possible des sulfamides (surtout si HypoG)
- Dose unique d'intermédiaire simple ou combinée au coucher
  - Si IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> – 5 à 10 u NPH (bedtime)
  - Si IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> – 10 à 15 u NPH (bedtime) ou 30/70 (avant dîner)
  - nb d'unités = glycémie en mmol/L
  - 0,1 à 0,2 u/kg
  - formule de *Holman et Turner*
    - dose U/jour =  $[G_{àJ} \text{ (mg/dl)} - 50 \text{ mg/dl}] / 10$
- **Ajustement de la dose** de manière rétrospective pour un objectif compris entre 80-130 mg//dL
- + 1 u si glycémie à jeun > 130 mg/dL 2 jours de suite et si dose < 15 U
- + 2 u si glycémie à jeun > 130 mg/dL 2 jours de suite et si dose > 15 U
- Nécessite une **éducation adaptée**

# Lantus® : les points forts

- Une durée d'action **prolongée sur 24 heures**
- Une action régulière, **sans pic**
- Une injection par jour à **n'importe quel moment (?)** de la journée mais **au même moment** chaque jour
- **Moins d'hypoglycémies nocturnes** versus NPH
- Pas de remise en suspension

(1) Lepore M. *Diabetes* 2000, 49, 2142-2148

(2) AMM Lantus®

(3) AFSSAPS. *Avis de la commission de la Transparence. Janvier 2003*

# Lantus® : comment la prescrire ?

- **Formes galéniques - présentation**
  - flacon de 10 ml (100 UI/ml)
  - cartouches 3 ml : stylo OPTIPEN PRO blanc (1U ou 2U)
  - stylos pré-remplis jetables 3 ml OPTISET (2U)
  - coût : 67,59 E/boîte de 5 (38,68 E pour la NPH)
- **PAS de MELANGE en seringue**
  - Lantus et insuline analogue/rapide séparément
- **Solution claire**
  - PAS de REMISE en SUSPENSION

(1) Lepore M. et coll. *Diabetes* 2000; 49 : 2142-2148

(2) AMM Lantus®

(3) AFSSAPS. *Avis de la commission de la Transparence. Janvier 2003*

# Lantus® : relais et adaptation des doses

- **Doses initiales**
  - si jamais d'insuline antérieurement : 10 U/jour
  - formule de *Holman et Turner*
  - valeur de la G<sub>àJ</sub> en mM/L ....
- **Relais de la NPH à la LANTUS**
  - si 1 inj. de NPH : 100% de la dose en LANTUS
  - si 2 inj. de NPH : 70 à 80% de la dose en LANTUS
- **Adaptation des doses**
  - sur quelle glycémie : seulement à jeun ?
    - que faire des hypoglycémies diurnes
  - quelles variations de doses ? de 2 en 2 U
  - à quelle fréquence ? tous les 2 à 4 jours

# Insulinothérapie intensive au cours du DM2

- Etudes sur des séries limitées de quelques centaines de patients
- Durée d'étude
- Gain d'HbA1c : de -1 jusqu'à -2,5% !
- **Modalités :**
  - 3 à 4 injections / jour
  - Pompes à insuline ?
    - à valider dans le futur

**Quelles précautions faut-il prendre pour la mise en place d'une insulinothérapie ?**

# Rapport bénéfices / risques

- **Evaluation g erontologique :**
  -  tat global de santé
  - fonctions cognitives
  -  tat nutritionnel
  - bilan des handicaps
  - entourage, motivation...
- **Evaluation diabétologique :**
  - ancienneté du diabète, du traitement, symptômes
  - complications, qualité de vie
  - Activité physique soutenue ou régulière
- Fixer, **alors**, des objectifs et donc le type de traitement
  - Insulinothérapie intensifiée, simplifiée, ou de sécurité



# Notion d'objectifs glycémiques

- **Objectifs de normalisation glycémique (hospitalisation)**
  - À jeun : 0,80 – 1,10 g/l
  - Postprandial : < 1,30 g/l
- **Approcher la normalisation glycémique**
  - À jeun : 0,80 – 1,30 g/l
  - Postprandial : 1,30 – 1,60 g/l
  - Au coucher : 1 – 1,30 g/l
- **Objectifs de sécurité**
  - À jeun : 1 – 1,50 g/l
  - Postprandial : 1,50 – 2,50 g/l
  - Au coucher : 1,30 – 1,80 g/l

# Education du patient diabétique

1. Schéma utilisé
2. Durée d'action des insulines (glycémie de référence)
3. Autosurveillance glycémique
4. Adaptation des doses (utilisation d'algorithmes)
5. Autosurveillance urinaire : cétonurie (cétonémie)
  - équipe multidisciplinaire d'éducation
  - structures de relais :
    - MG, pharmacien, IDE libérale

SML, 2000

# Situations particulières

- **Ajuster dans les situations de stress**  
Augmentation forte des doses : jusqu'à 2 fois  
les **doses de base**
- **Exercice physique**  
Les 4 mousquetaires de la prévention des hypoglycémies
- **NE JAMAIS ARRETER** une INSULINOTHERAPIE  
chez un patient insulinotraité

# **GROSSESSE ET DIABETE DE TYPE 2**

## Grossesse et diabète de type 2

- **Le diabète de type 2 est plus fréquent et plus précoce.**
- **Les diabétiques enceintes de type 2 sont des patientes plus âgées et plus obèses que les diabétiques de type 1.**
- **Le diabète est parfois méconnu ou diagnostiqué, à tort, comme diabète gestationnel.**
- **La prise en charge diabétologique des diabétiques de type 2 enceintes est plus tardive.**

# Grossesse et diabète de type 2

- **Durant la grossesse, l'HTA est plus fréquente dans le diabète de type 2, mais il y a plus de néphropathie dans le diabète de type 1.**
- **La plupart de ces patientes diabétiques ne sont pas insulino-traitées avant la conception (7.5 % des diabétiques de type 2 sont sous insuline lors de la 1ère consultation - *Cundy 2000*).**

# Mortalité périnatale et diabète de type 2

## Etude multicentrique française 2000-2001 Groupe Diabète et Grossesse

	Type 1 (n = 281)	Type 2 (n = 128)
Rétinopathie	33.8 %	3.9 %
Néphropathie	8.4 %	4.7 %
HbA1c 1er T > 8 %	29.9 %	15.6 %
Programmation	<b>49.8 %</b>	<b>15.3 %</b>

# Mortalité périnatale et diabète de type 2

## Etude multicentrique française 2000-2001 Groupe Diabète et Grossesse

	Taux national	Type 1	Type 2
Mortalité périnatale	0.74 %	2.7 %	4 – 8 %
Malformations	2.5 %	3.4 %	3 – 4 %

Facteurs associés :

- âge
- obésité
- diabète méconnu
- prise en charge tardive



# Grossesse et diabète de type 2

## Conclusion

- Dans toutes les études, la mortalité périnatale est plus importante chez les patientes diabétiques de type 2.
- Facteurs associés : âge  
obésité  
diabète méconnu  
prise en charge tardive
- Penser au diabète de type 2 en début de grossesse en présence de facteurs de risque.