

DIABETE ET INSULINE

MODE D 'EMPLOI...

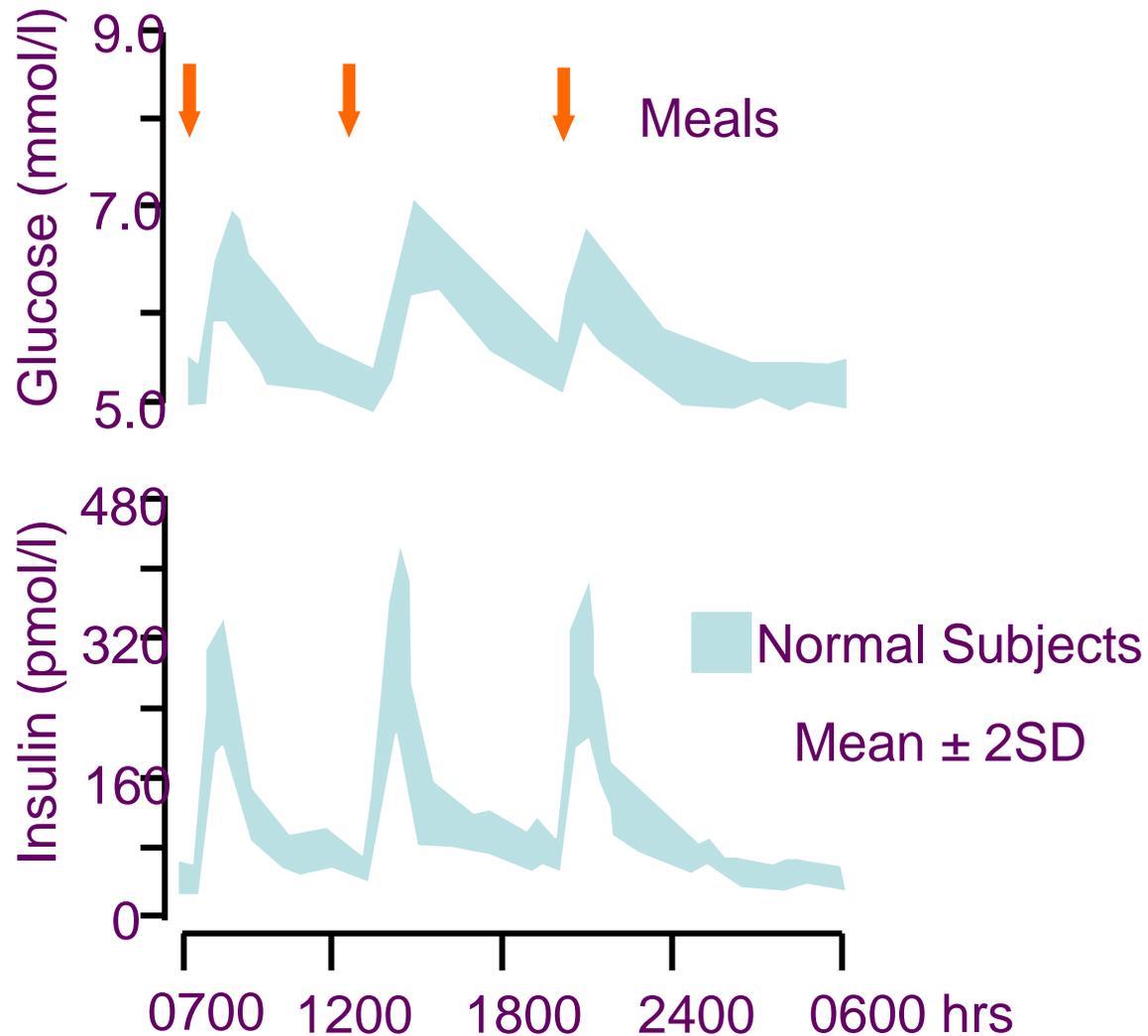
Les indications du traitement par insuline

INDICATIONS DU TRT PAR INSULINE

1. Diabète de type 1
2. Diabète de type 2
 - *Contre-indications du Trt ADO*
 - *Si hyperglycémie malgré un trt oral maximal*
 - *Cas particulier (chirurgie, infection..)*
3. Autres types de diabète
4. Diabète gestationnel
 - *Objectifs rigoureux*
 - *Glycémie à jeun <0 ,95 g/l*
 - *Glycémie post prandiale < 1,20 g/l*

Les différentes insulines

Ce qu'il faut reproduire



MIMER LES CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES

Sécrétion quotidienne

- 0.30 à 1U/kg/j
- 50% insuline basale
 - ☛ *“insuline pour vivre”*
- 50% secretée en réponse aux repas
 - ☛ *“insuline pour manger”*

Quel schéma choisir pour reproduire la physiologie?

Insuline rapide :

- Pic rapide, décroissance rapide de l'action insulinique :
 - ▶ *insuline rapide,*
 - ▶ *analogue rapide de l'insuline.*

Insuline basale :

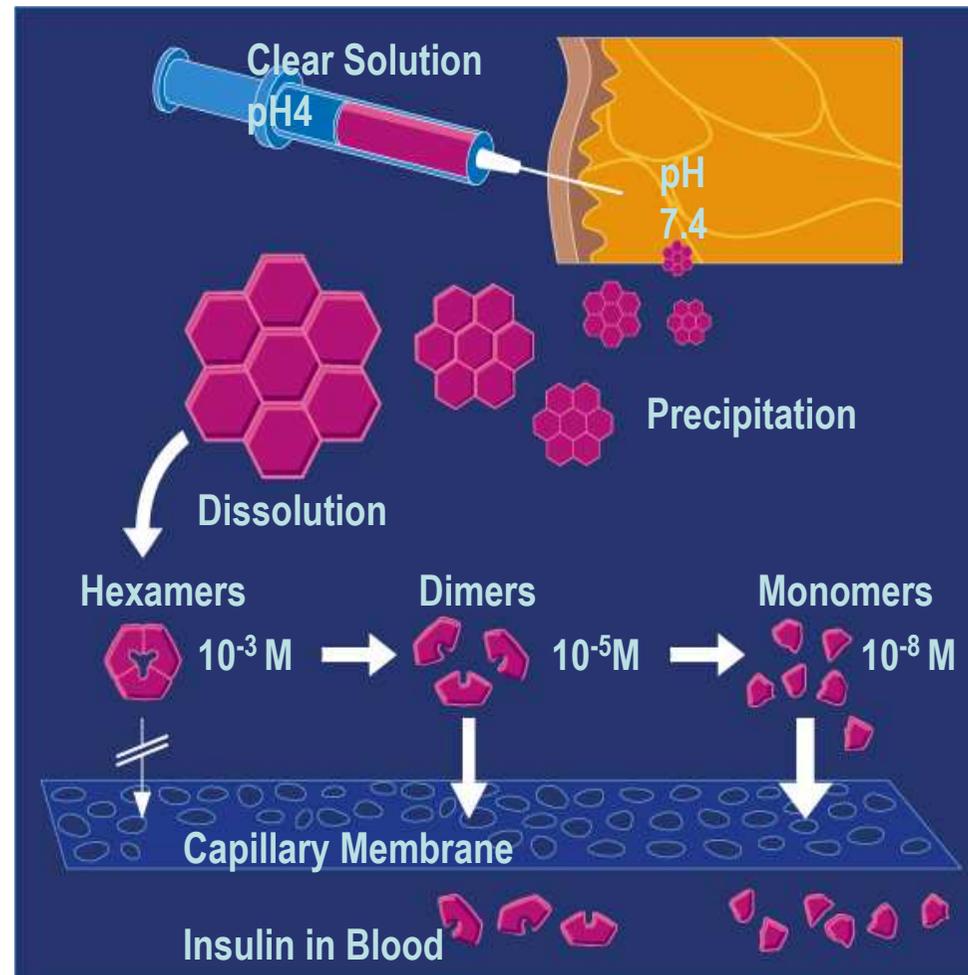
- Durée d'action prolongée :
 - ▶ *NPH (12h) ,*
 - ▶ *analogue lent de l'insuline :*
 - insuline glargine (Lantus) (Sanofi-Aventis),*
 - insuline détémir (Lévémir) (Novo).*
 - ▶ **infusion scut continue ext : pompe à insuline,**

*Pourquoi et comment passer à l'insuline un diabétique de type 2 ?
16 et 17 octobre 2008*

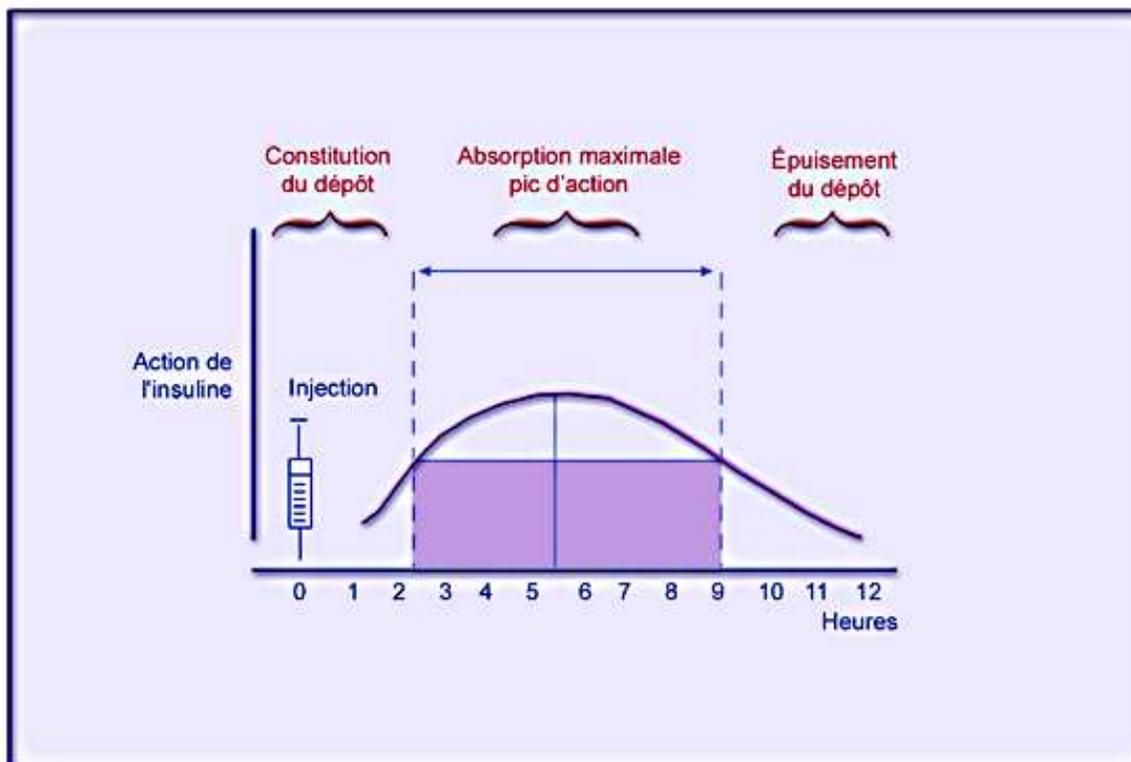
Tableau des différentes insulines (hors pompe) – mai 2006

Nom de marque	Type d'insuline		Durée d'action
Insulatard Insuman Basal Umuline NPH	Basale	NPH (intermédiaire)	12 à 16 h
<i>(Monotard) Nov. 05</i> <i>(Umuline Zinc Composée)</i>		Zinc composée (intermédiaire)	
<i>Ultratard</i> <i>Umuline Zinc</i>		Zinc (ultralente)	20 à 28 h
<u>Lantus</u>	Analogue lent	<u>Analogue lent</u>	24 h
<u>Levemir</u>			
Actrapid Insuman Rapid Umuline Rapide	<u>Analogue Rapide</u>	Rapide traditionnelle	6 à 8 h
Humalog (lilly) NovoRapid (novo) <u>Apidra (SA)</u>		Analogue rapide	4 à 6 h
Insuman Com (15.25.50) Mixtard (10.20.30.40.50) Umuline Profil (20.30)	Mélange <small>(Ex. Comb 25 = 25% de rapide et 75% de NPH)</small>	Mélanges traditionnels	Mix : Basale 12-16 h Rapide 6-8 h
Humalog Mix (25.30) NovoMix 30		Mélanges avec analogues rapides	Mix : Basale 12-16h Rapide 4-6 h

Physiologie du dépôt sous cutané



***Le dépôt sous cutané d'insuline :
traduction sur le profil pharmacocinétique classique d'une insuline***



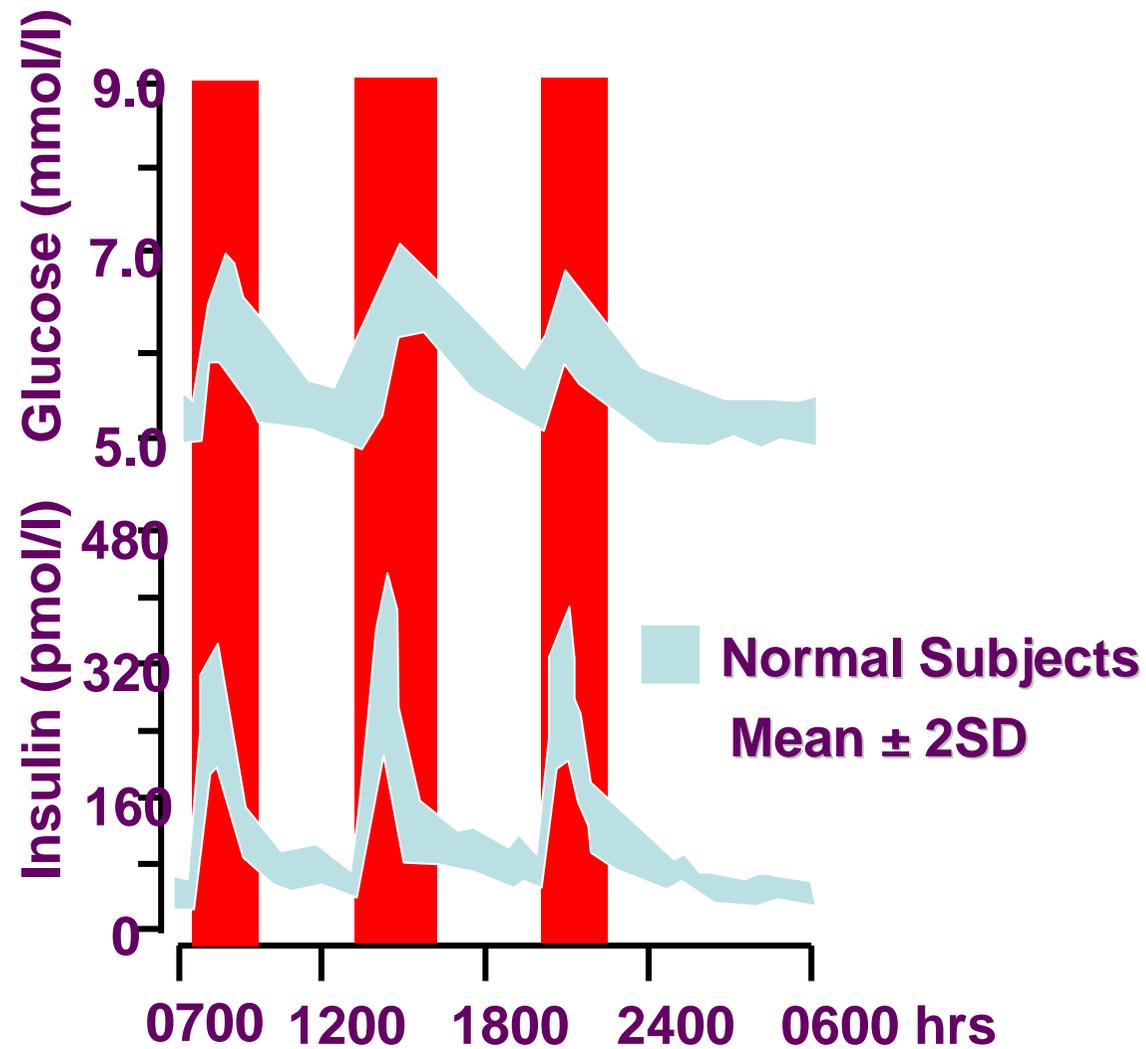
Généralités - L'absorption de l'insuline sous-cutanée



Les insulines d'action rapide

- Insuline rapide
- Analogue de l'insuline rapide

Besoins prandiaux en insuline



LES INSULINES A NOTRE DISPOSITION

INSULINES RAPIDES :

- Actrapid
- Insuman rapide
- Umuline rapide

- (*Velosuline*)
- (*Orgasuline rapide*)

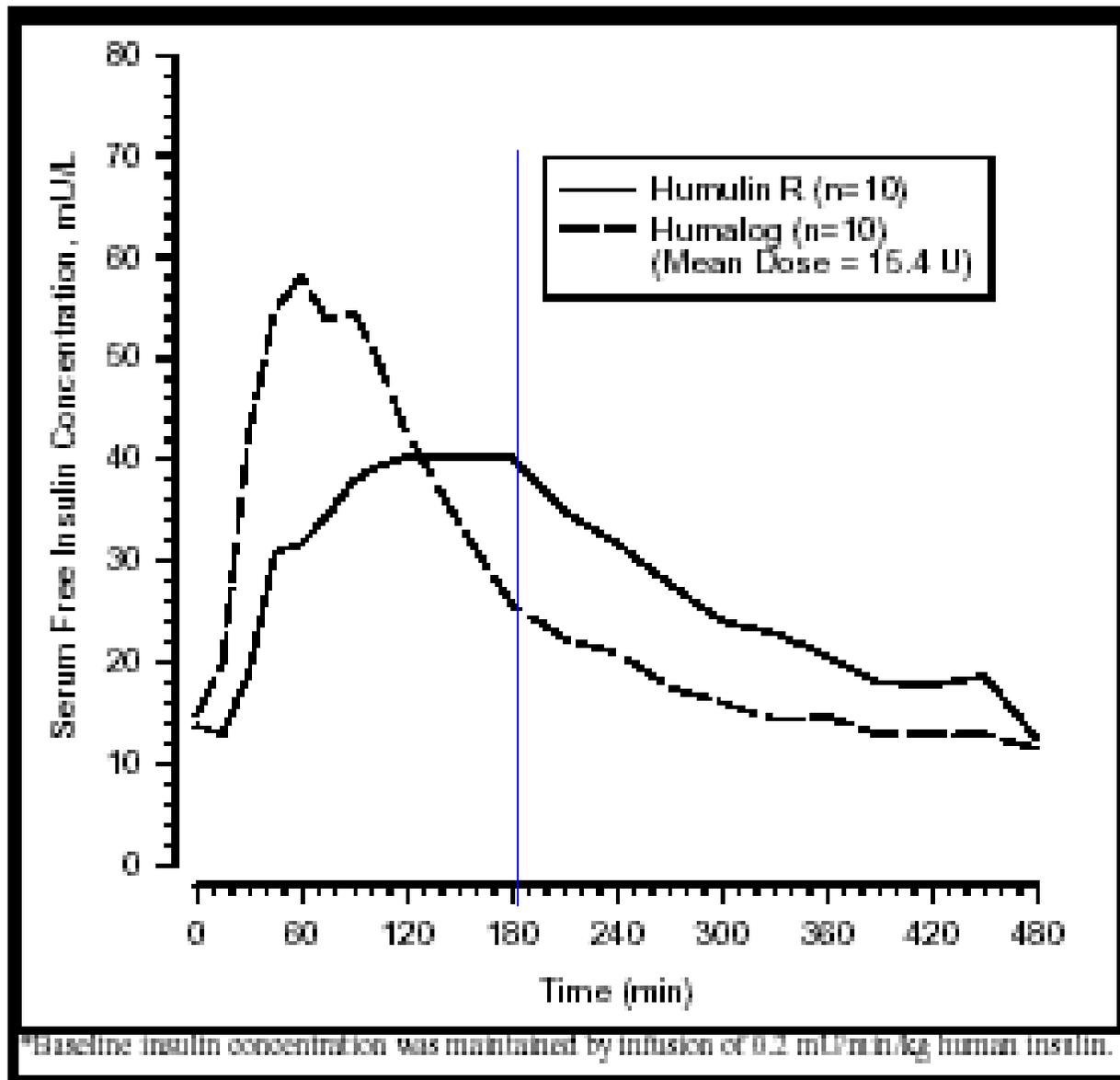
ANALOGUES RAPIDES :

1. Lispro Humalog
2. Aspart Novorapid
Glulisine Apidra

commercialisation

- 1. Lilly 1999
- 2. Novo 2004 (*penfill*)
- 3. Sanofi 2006 (*réservoirs*)

HUMALOG / RAPIDE



Les insulines basales

- L'insuline NPH (trouble)
- Les analogues lents de l'insuline

LES INSULINES A NOTRE DISPOSITION

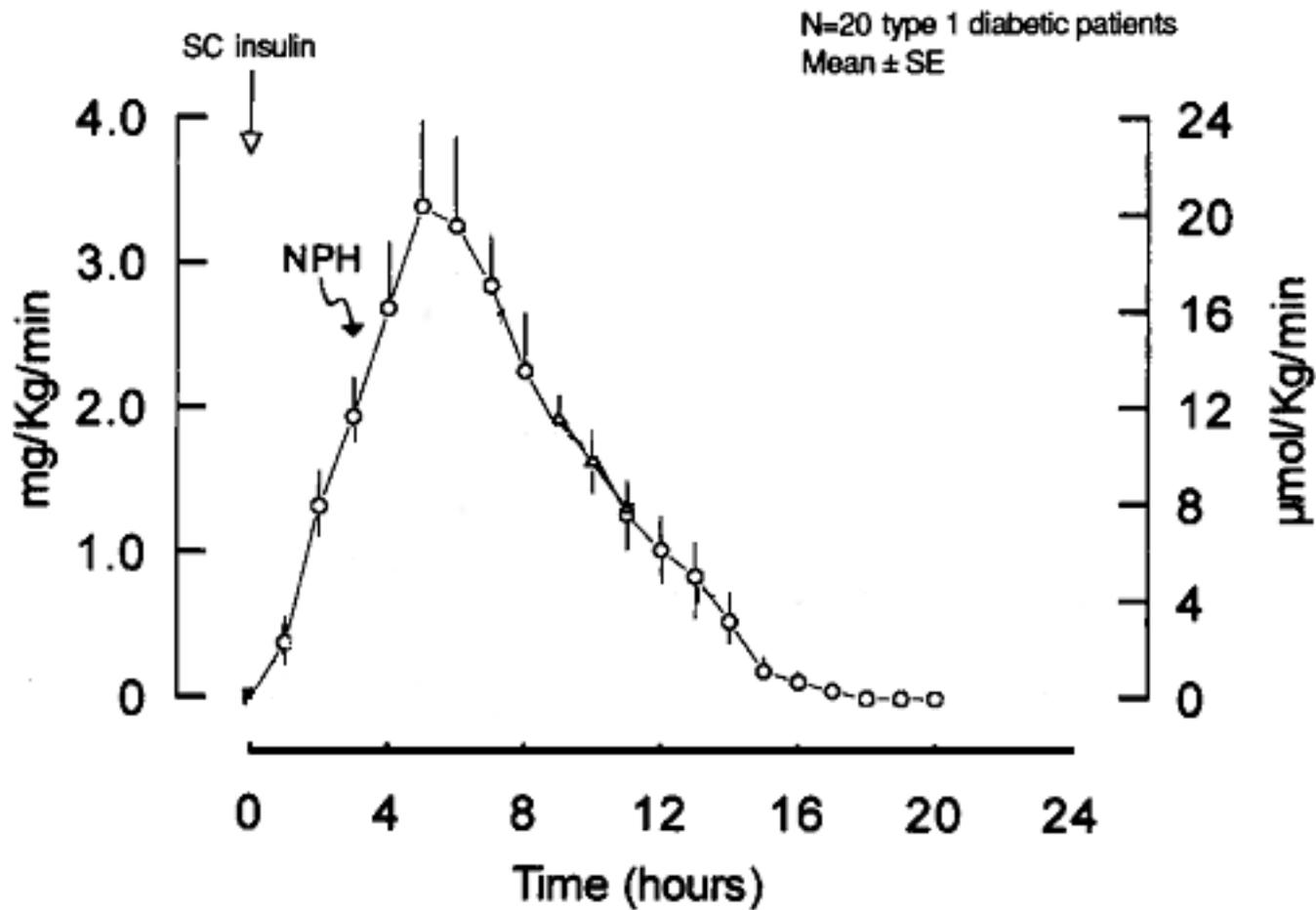
1. INSULINES INTERMEDIAIRES:

- Insulatard NPH
- Insuman basale (NPH)
- Umuline NPH

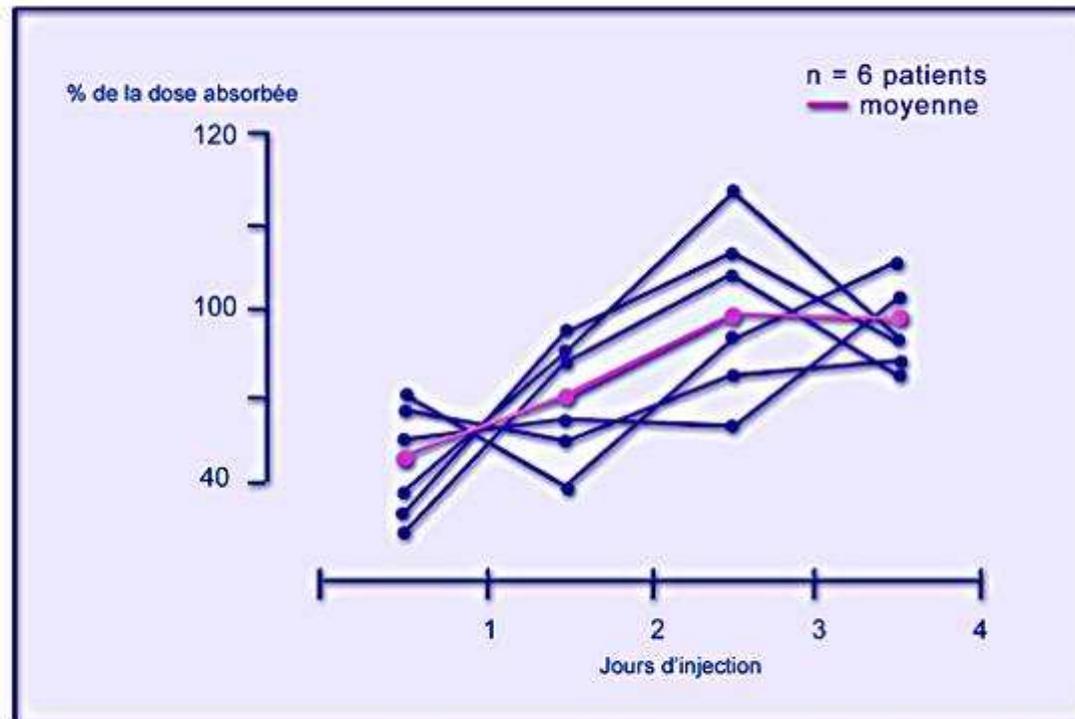
- (*Orgasuline NPH*)

2. LES MÉLANGES Fixes

GLUCOSE INFUSION RATE



NPH : 3 jours pour stabiliser l'absorption



J. Brange et al. Galenics of insulin Springer Verlag Heidelberg, 1987

Généralités - L'absorption de l'insuline sous-cutanée

LES INSULINES A NOTRE DISPOSITION

Les Mélanges (rapide ou analogue/NPH) :

1. Avec insuline rapide

- **Insuman** Comb 15 – Comb 25 – Comb 50
- **Mixtard** 10 – 20 – 30 – 40 – 50
- **Umuline** Profil– 20 – 30 – (40)

2. Avec analogue rapide

- **Humalog** mix 25- mix 50
- **Novomix** 30



LES INSULINES A NOTRE DISPOSITION

- Insuline d'action lente et prolongée

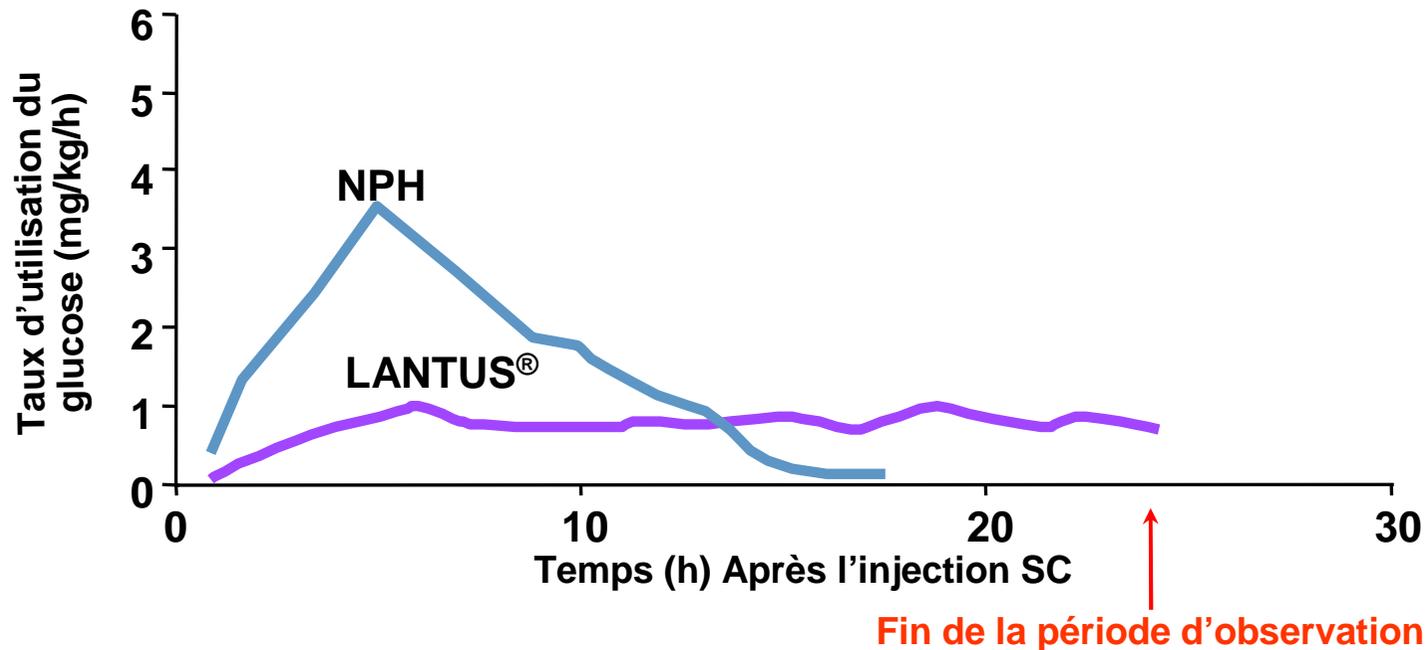
- Monotard
- Ultratard

} Arrêt de commercialisation
nov. 2005

- Analogue de l'insuline lente

- Glargine LANTUS Aventis 2004
- Détémir LEVEMIR Novo mai 2005

LANTUS[®] : pharmacocinétique



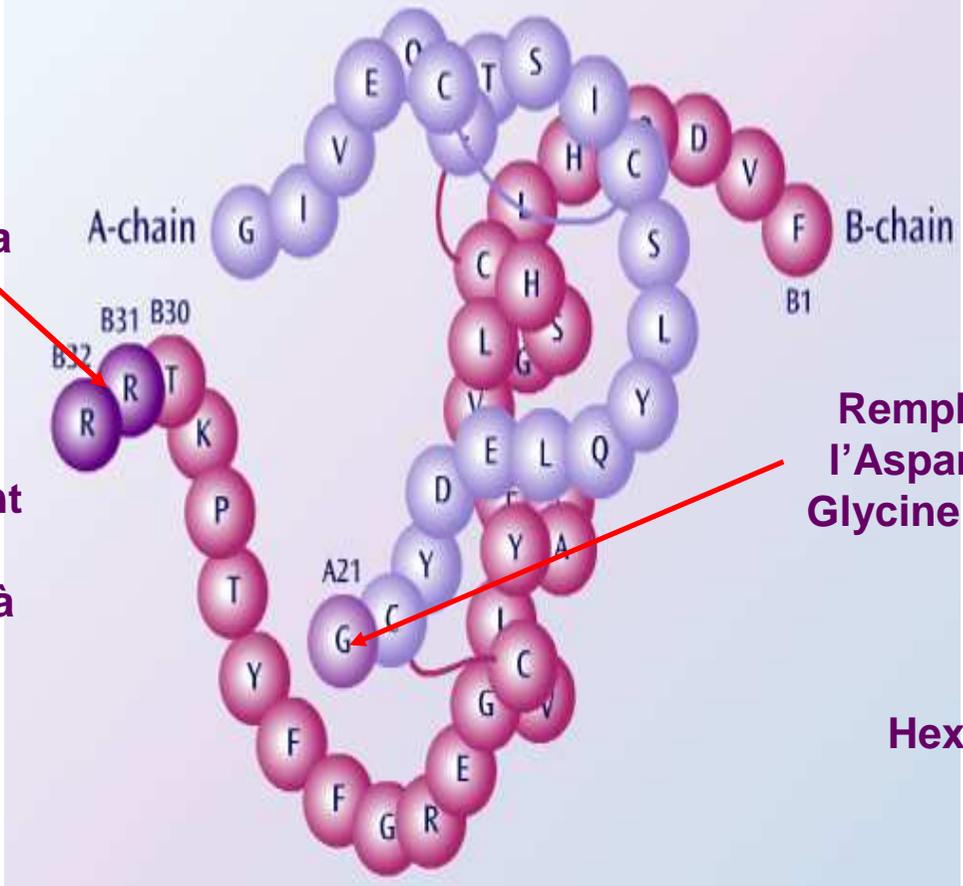
L'effet hypoglycémiant de Lantus[®] en sous-cutané, apparaît plus lentement que celui de l'insuline NPH humaine,

Un profil régulier, sans pic, permettant de réduire les hypoglycémies nocturnes,

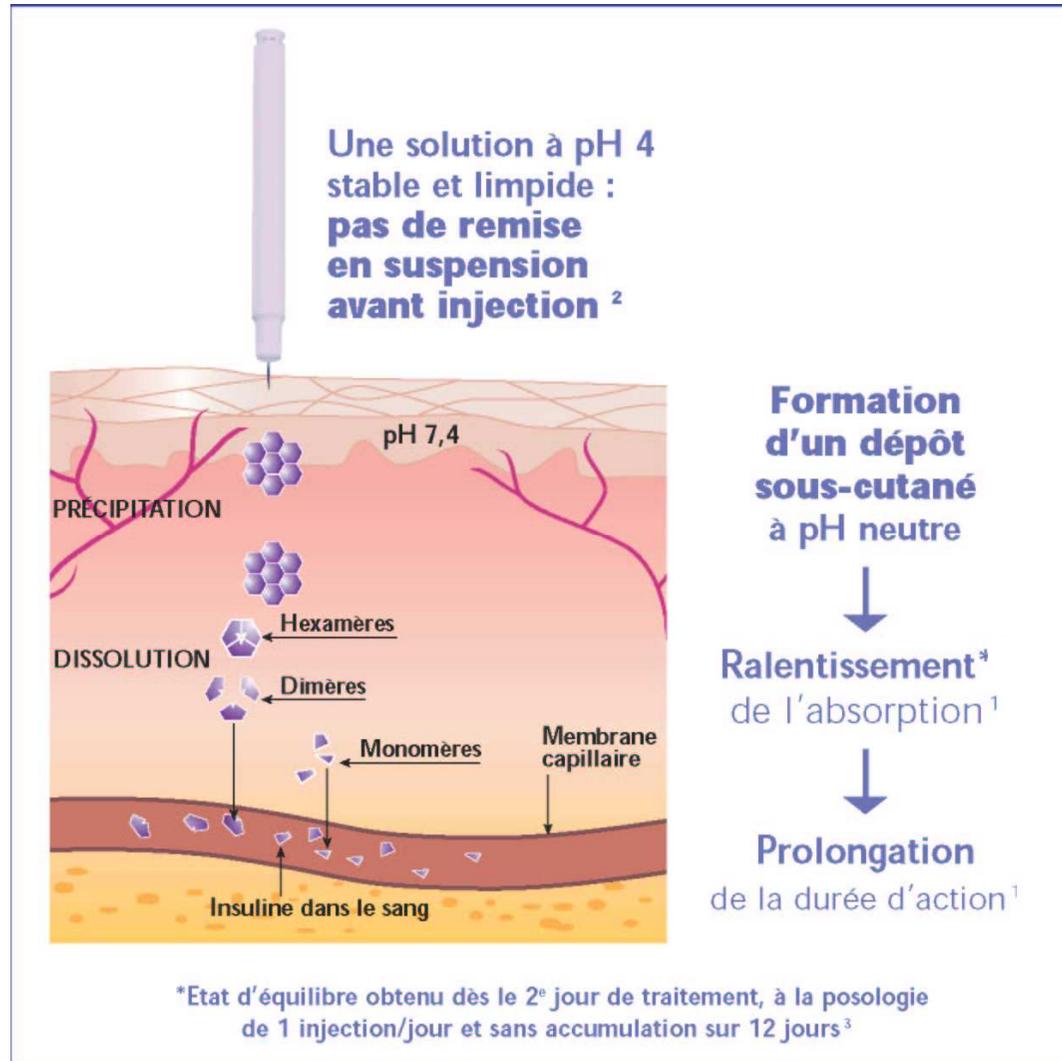
*Pourquoi et comment passer à l'insuline un diabétique de type 2 ?
16 et 17 octobre 2008*

Gly (A21), di-Arg (B31, B32)-insulin

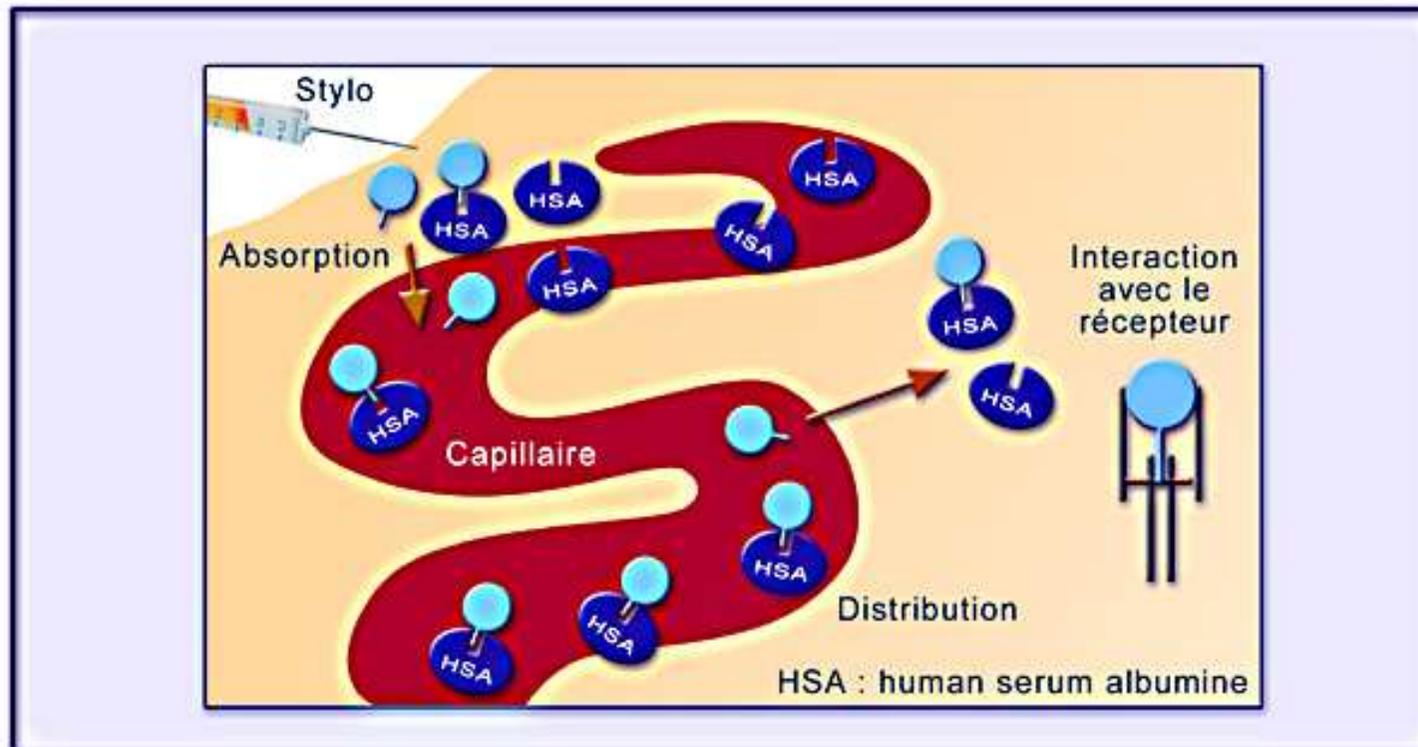
Addition de 2 Arginines sur la chaîne B
↓
Élévation du point isoélectrique de la molécule (5,5 à 6,7)



Remplacement de l'Asparagine par la Glycine sur la chaîne A
↓
Hexamère plus stable



Insuline détémir : mécanisme d'Action



Généralités - Les insulines existantes

les analogues longs

Insuline détémir : affinité de la liaison au récepteur de l'insuline comparée à l'insuline

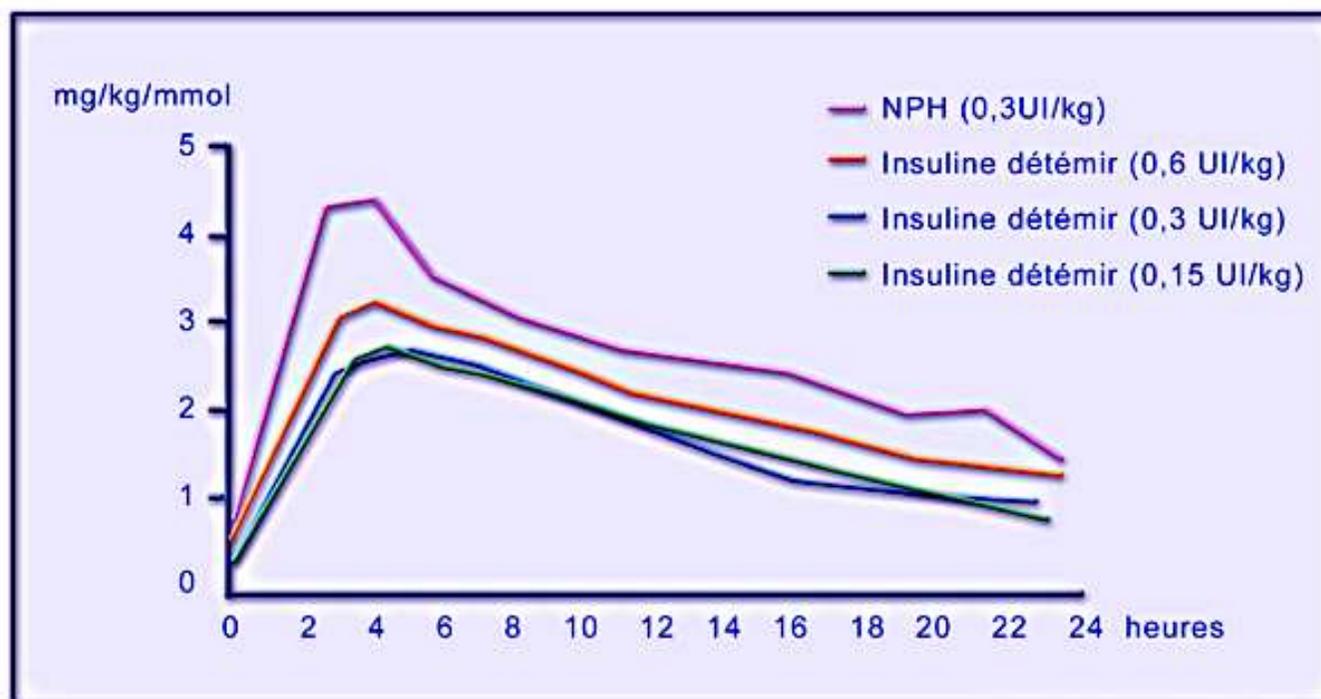
- **Affinité au récepteur de l'insuline** 20 %
- Pouvoir hypoglycémiant in vitro vs insuline** 20 %
- Nécessité d'administrer in vivo des doses 3 à 5 fois plus importantes en équivalent molaire**
- **Pouvoir mitogène vs insuline diminué**

Kurtzhals Diabetes 49 : 999 - 1005, 2000

Généralités - Les insulines existantes

les analogues longs

Insuline détémir : pharmacocinétique (apport glucosé i.v. sous clamp après injection s.c.)



Diabet. Med. 2000 , 16 , 332

Généralités - Les insulines existantes

les analogues longs



LANTUS® : LES POINTS FORTS

- **Durée d'action de 24 heures**
- **Action régulière, sans pic**
- **Une injection par jour**
- **Moins d'hypoglycémies nocturnes**
- **Facile à manier :**
 - ▶ Injection possible dans différents sites d'injection,
 - ▶ Injection possible à n'importe quel moment de la journée mais au même moment chaque jour ⁽²⁾,
 - ▶ Pas de remise en suspension : limpide.
- **Amélioration significative de l'HbA1c vs NPH dans les études d'optimisation**

(1) Bolli G.B. *Lancet* 2000; 356 : 443-445.

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

(3) Fritsche A et coll. Abstract n°149. *38th Annual Meeting of the EASD, Budapest, September 1-5th, 2002. Diabetologia* 2002; suppl. 43.

LEVEMIR [®] : LES POINTS FORTS

- **Durée d'action variable selon la dose et l'individu \pm 24 h**
- **Action régulière, sans pic, variabilité moindre**
- **Une à 2 injections injection par jour**
- **Moins d'hypoglycémies nocturnes**
- **Facile à manier :**
 - ▶ Injection possible dans différents sites d'injection,
 - ▶ Pas de remise en suspension : limpide.
- **Amélioration significative de l'HbA1c vs NPH dans les études d'optimisation mais peu d'études (1étude)**
- **Moindre prise pondérale**

(2) AFSSAPS. Avis de la commission de la Transparence. Janvier 2003.

(3) Fritsche A et coll. Abstract n°149. 38th Annual Meeting of the EASD, Budapest, September 1-5th, 2002. Diabetologia 2002; suppl. 43.

Les points faibles

- Limpides (risque d'erreur)
- Non mélangeables (levémir?)
- Peu d'études
- Pas d'études sur l'innocuité à long terme

Autres voies d'administration

Une nouvelle voie d'administration de l'insuline : l'insuline inhalée

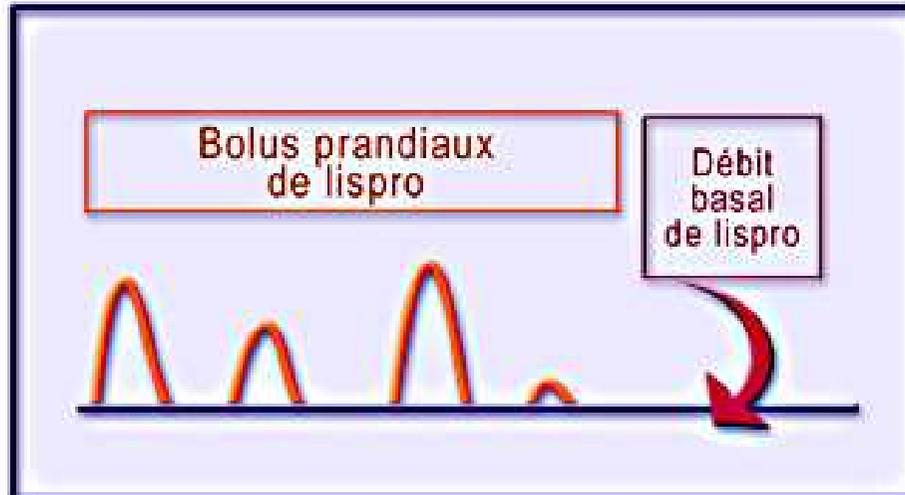
- Nécessité de disposer d'un inhalateur précis et miniaturisé
- Biodisponibilité : 10 - 20 % de celle de l'insuline sous-cutanée
- Importance d'évaluer à long terme d'éventuels effets indésirables pulmonaires



Généralités - Les insulines existantes

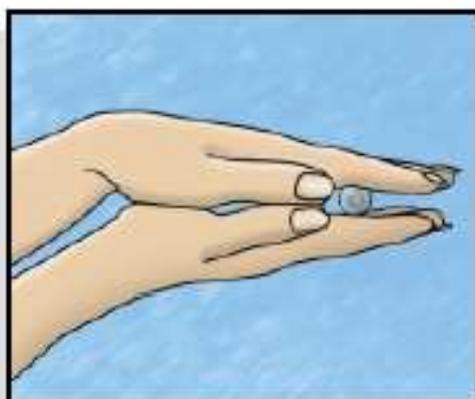
les insulines rapides et ultra-rapides

La pompe : le « Gold standard » du basal bolus

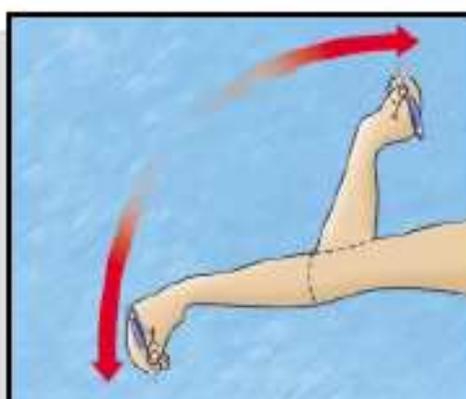


➤ Le débit basal peut être modifié suivant les périodes du nyctémère.

➤ Les bolus sont adaptés aux repas.



ROULER



AGITER lentement



CONTRÔLER



laisser 5-10 secondes l'aiguille sous la peau

PLI CUTANE

