



# Les états diabétiques

## Stratégie thérapeutique



**Pr YAHIA BERROUIGUET Abdesselam**

Spécialiste en  
Médecine interne – diabétologie

**04/12/2018 - 5<sup>é</sup> année**

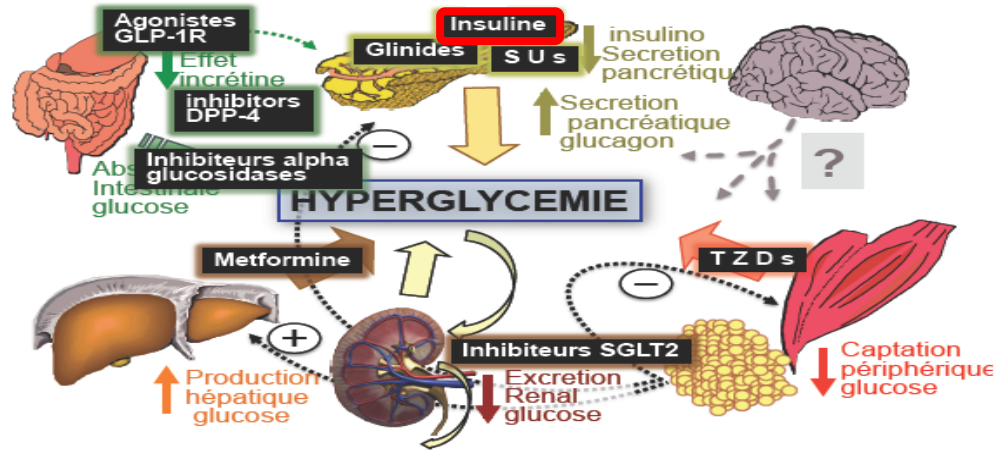
# Plan

- Diabète type 2
  - AD (oraux + injectable) : cours « 1 »
- **Diabète type 2 + Diabète type 1**
  - **Insulinothérapie : cours « 2 »**

# **TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2**

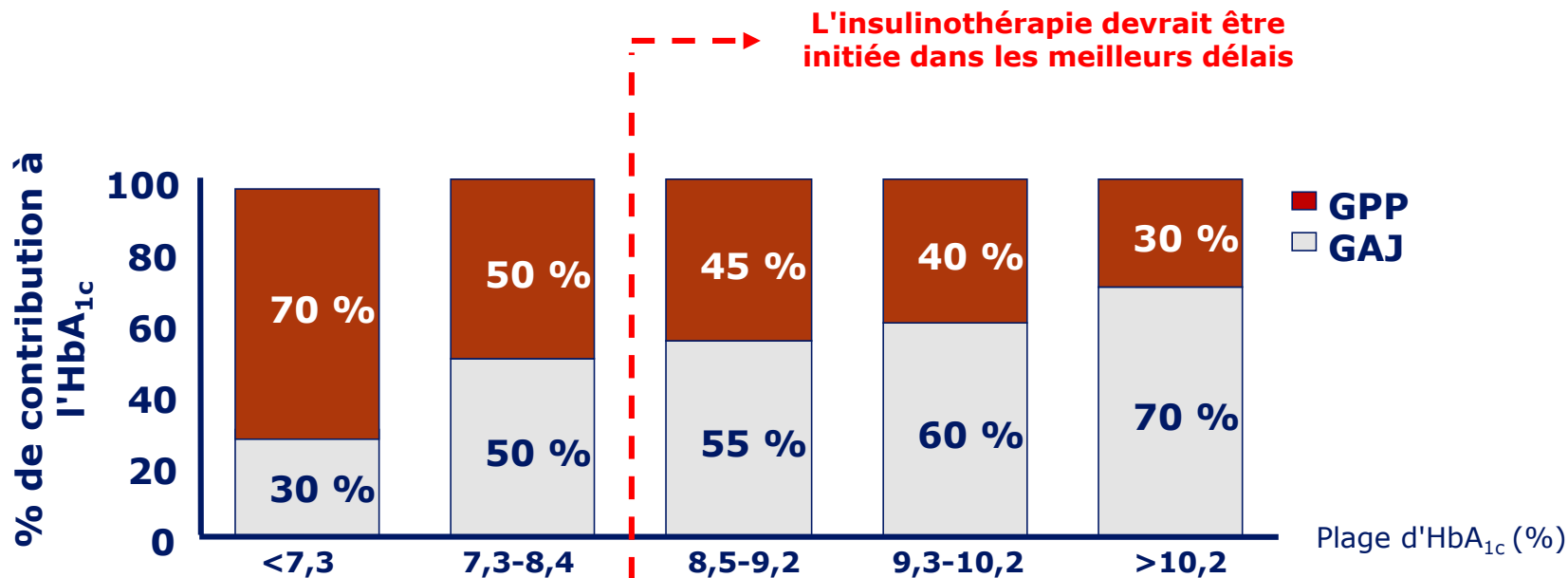
# Des traitements disponibles

## Diabète de type 2



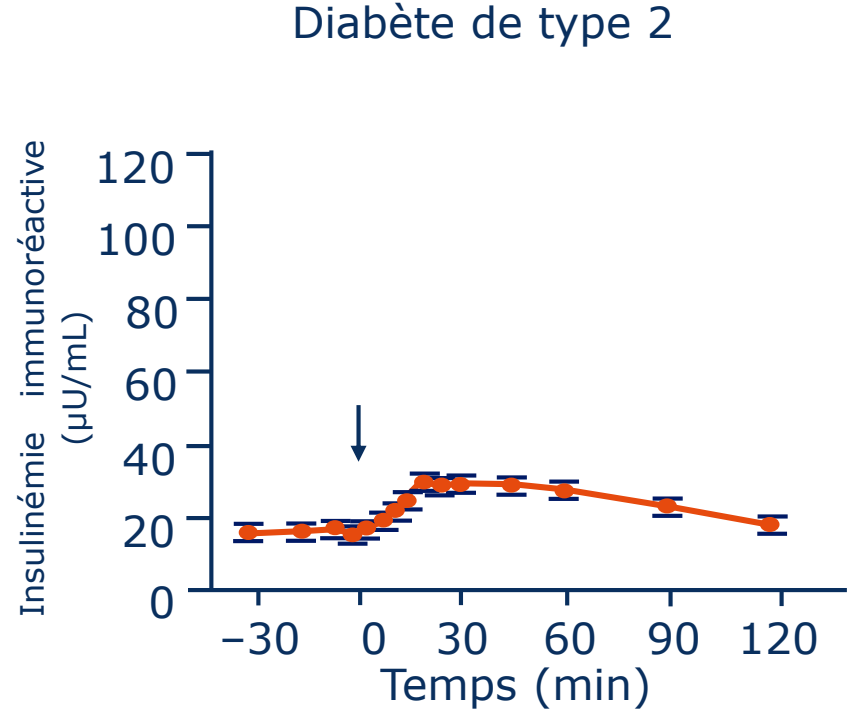
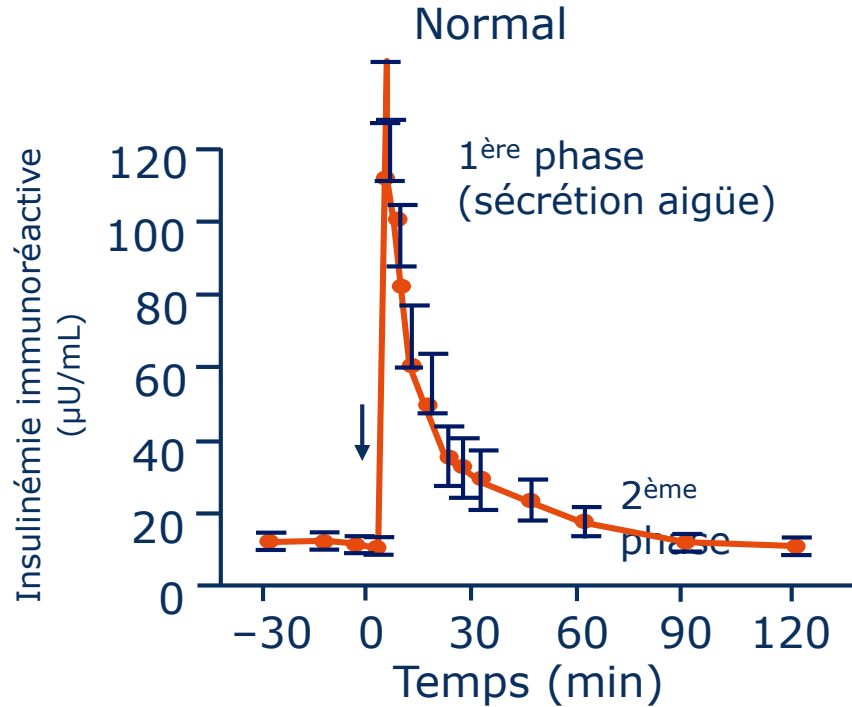
Adapted from: Inzucchi SE, Sherwin RS in: Cecil Medicine 2011

## Normaliser l'HbA<sub>1c</sub> = cibler GAJ & GPP

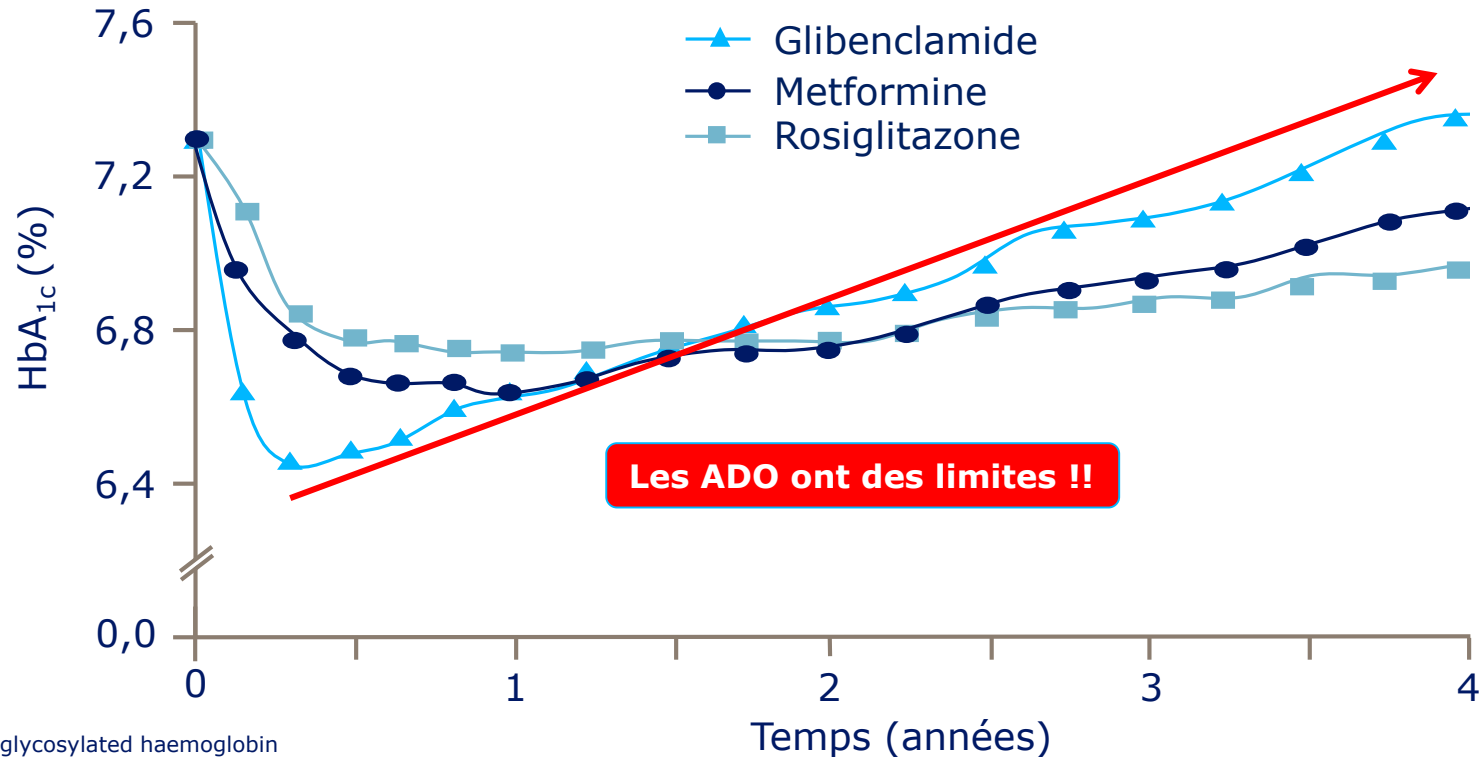


Adapté de Monnier L *et al. Diabetes Care* 2003;26:881-5

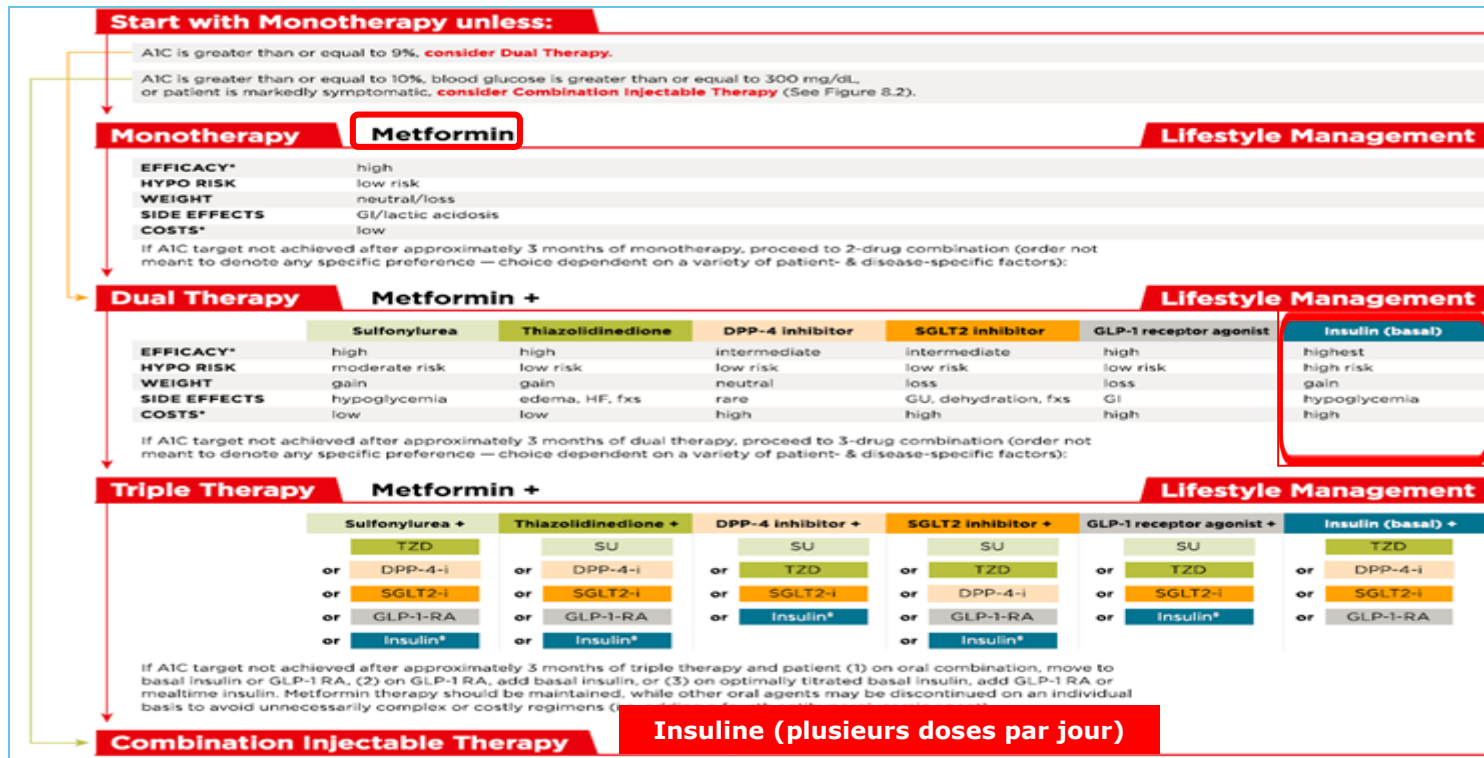
## Altération de l'insulinosécrétion dans le DT2



## Malgré l'intervention thérapeutique, le contrôle glycémique se détériore avec le temps



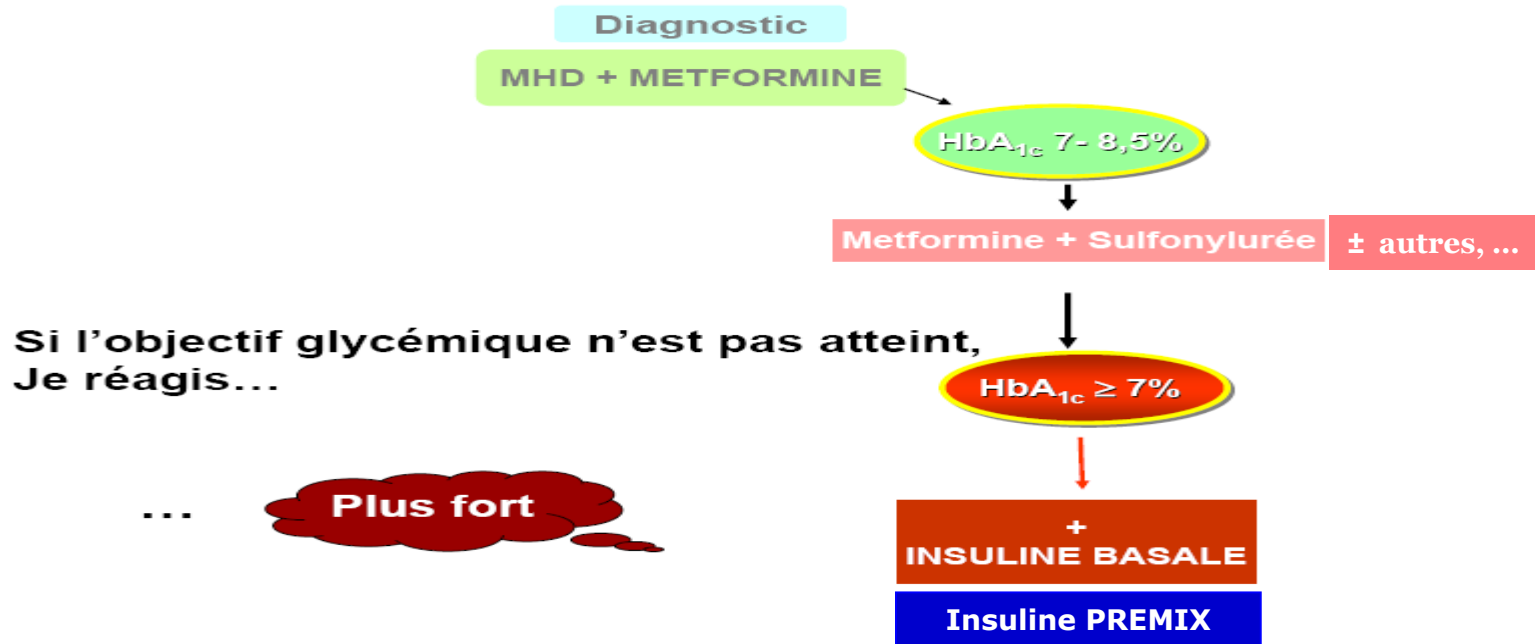
# Recommandations ADA update 2017





# Enfin, ne pas rater l'heure de l'insuline !

ADA 2017, IDF 2005, NICE, Australia, Canada, AACE, ...)



# Insulinothérapie

---

- **Quels type d'insuline ?**
- 
-

# Les insulines

- **Insulines analogues basales lentes**

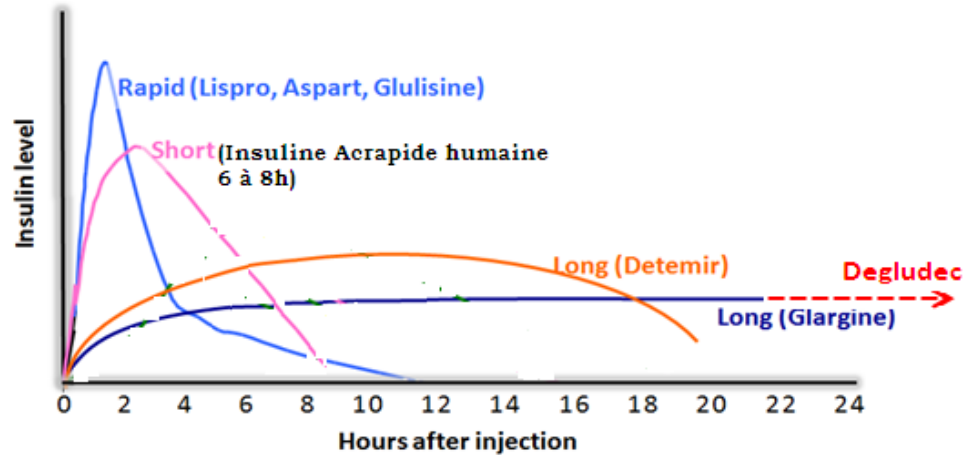
- Glargine: Lantus® Basalog® Basaglar®
- Détémir: Lévémir®

- **Insulines analogues rapides**

- Novorapid®
- Humalog®
- Apidra®

- **Insulines analogues pré mélangées**

- NovoMix (30/70)®
- Humalog Mix (25 & 50)®



## 1 - INSULINES ANALOGUES RAPIDES

Insulin Preparations	Onset of Action	Peak of Action	Duration of Action
Short-acting RHI <sup>1</sup>	30-60 min	2-4 h	6-8 h
Lispro <sup>1,2</sup>	15 min	1-2 h	2-5 h
Aspart <sup>1,3</sup>	10-20 min	1-3 h	3-5 h
Insulin glulisine <sup>4-6</sup>	10-20 min	1-2 h	3-4 h

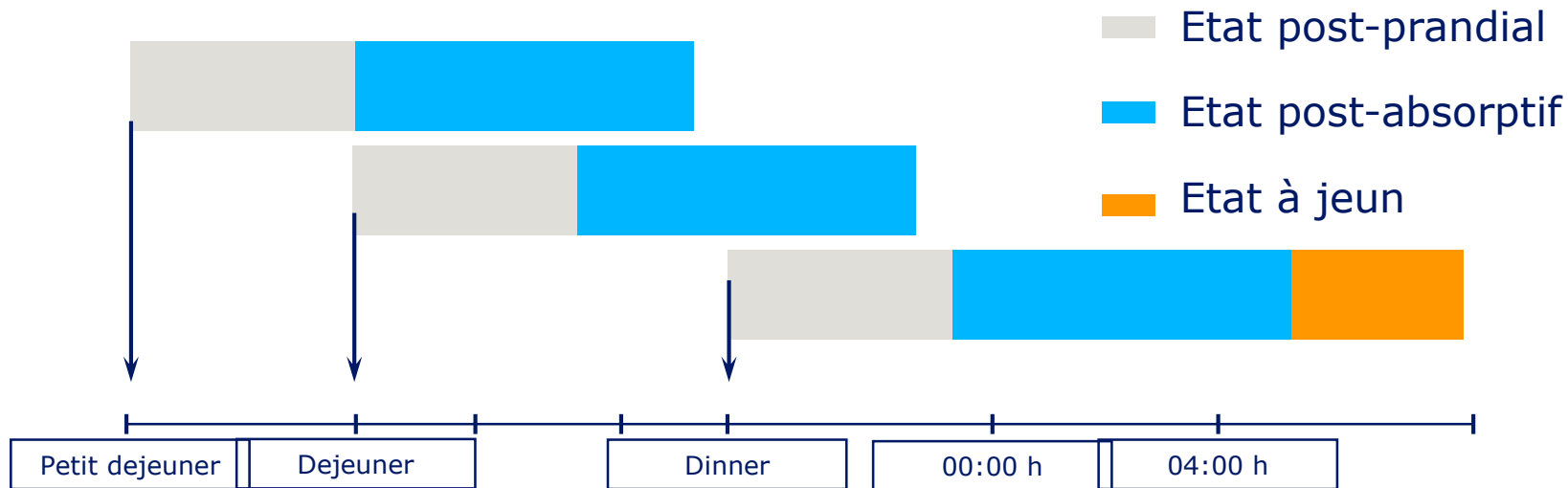
## 2 - INSULINES ANALOGUES LENTES (BASALES)

Insulin Preparations	Onset of Action	Peak of Action	Duration of Action
Long-acting			
NPH <sup>1</sup>	1-3 h	5-7 h	13-16 h
Detemir <sup>7,8</sup>	—	4-6 h	20 h
Lente <sup>1</sup>	1-3h	4-8 h	13-20 h
Glargine <sup>9</sup>	1-2 h	Peakless	~24 h
Ultralente <sup>9</sup>	2-4 h	8-14 h	<20 h

### 3 - INSULINES ANALOGUES PRE MELANGEES

Insulin Preparations	Onset of Action	Peak of Action	Duration of Action
<b>Pre-mixed</b>			
Insulin lispro 75/25 <sup>+10</sup>	10 min	1-4 h	10-20 h
Insulin aspart 70/30 <sup>+10</sup>	10 min	1-4 h	16-20 h

## La majorité du temps « Etat post prandial »



# Insulinothérapie

---

- 
- **Quand la débiter** (indications)?
-



# Indications insulinothérapie (DT2)

---

- **Lutter contre la glucotoxicité**
  - Hyperglycémie importante au moment du diagnostic
  - Lorsque l'obtention rapide du contrôle glycémique est souhaitée
- **Symptômes:**
  - perte de poids soudaine persistante
  - cétose
- **Lorsque plusieurs ADO ne parviennent pas à atteindre les objectifs**
- **Complications**
- **Transitoire** (acte opératoire, corticothérapie, affections aiguës...)

# Préparation à l'initiation à l'insuline

---

- **Identifier le profil du déséquilibre :**
  - hyperglycémies à jeun (GAJ)
  - hyperglycémies postprandiales et déséquilibre glycémique global (GPP)
- Répondre aux préoccupations de la personne atteinte de diabète
- **Sélectionnez le schéma d'insuline approprié**
- Évaluer le risque d'hypoglycémie
- Revoir le régime alimentaire et les activités de la vie quotidienne

# Insulinothérapie dans le diabète de type 2

---

- **Comment l'initier ?**

## L'initiation chez le DT2 :

### Récapitulatif des recommandations internationales

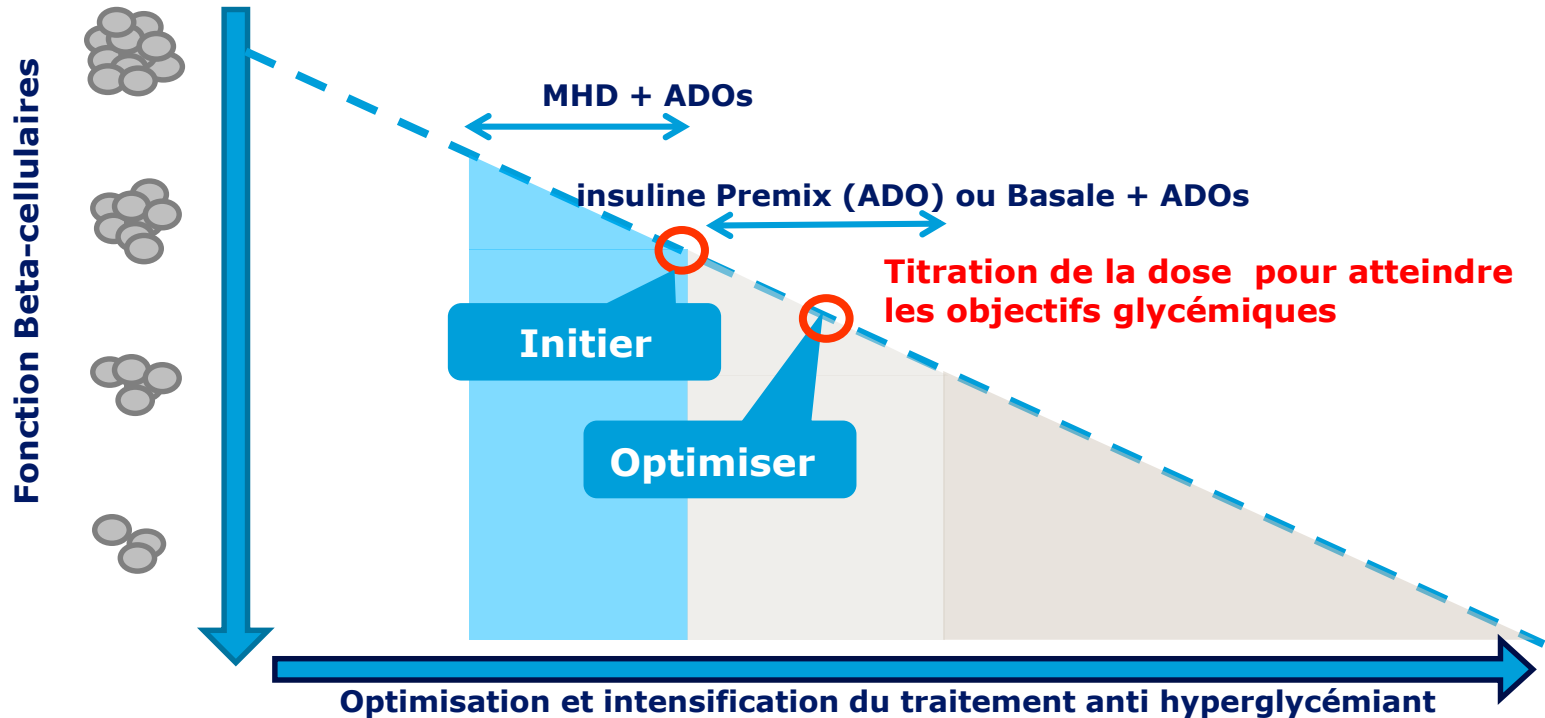
Guideline	Initiation
ADA 2017 position statement update <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuline basale</li> <li>• <b>Insuline premix 2inj/j</b> chez les patients franchement déséquilibrés*</li> </ul>
IDF <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuline basale</li> <li>• <b>Insuline Premix 1inj/j ou 2inj/j</b></li> </ul>
Diabetes Australia <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basale 1inj/j</li> <li>• <b>Insuline Premix 1inj/j</b></li> </ul>
Canadian Diabetes Association <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basale 1inj/j</li> <li>• <b>Insuline Premix 1inj/j ou 2inj/j</b></li> </ul>
NICE <sup>5</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuline basale 1inj/j ou 2inj/j</li> <li>• Insuline basale + prandial</li> <li>• <b>Insuline premix</b></li> </ul>
AACE <sup>6</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuline basale</li> </ul>

\*Si la glycémie est > 3g/l ou si l'HbA<sub>1c</sub> > 10%

AACE, American Association of Clinical Endocrinologists; ADA, American Diabetes Association; BID, twice daily; EASD, European Association for the Study of Diabetes; GLP-1RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; IDF, International Diabetes Federation; NICE, UK National Institute for Health and Care Excellence; OD, once daily; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; TID, three times daily; T2D, type 2 diabetes

1. Inzucchi *et al.* *Diabetes Care* 2017;38:140–9; 2. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2012. [www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf); 3. General practice management of type 2 diabetes, 2014–15. Melbourne: The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia. 2014. <https://www.diabetesaustralia.com.au/best-practice-guidelines>; 4. Harper *et al.* *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl. 1):S61–8 (Appendix 3); 5. NICE. Type 2 diabetes in adults: management. NICE Clinical Guideline 28 (2 December 2015) <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [accessed December 2015]; 6. Garber *et al.* *Endocr Pract* 2015;21:438–47

**L'optimisation et l'intensification du schéma insulinaire doivent évoluer avec la perte de la fonction Beta Cellulaire**



# Le choix du schéma insulinaire

- Lors du choix d'un schéma d'insuline en initiation, il est important de garder à l'esprit le caractère évolutif de la maladie, ainsi que la nécessité d'intensifier le traitement avec le temps<sup>1</sup>.  
**Au bout d'un an, la plupart des patients sous insuline basale auront besoin d'une autre insuline (intensification) afin d'équilibrer leur diabète<sup>2</sup>**
- La capacité du patient à gérer l'intensification ultérieure du traitement devrait influencer le choix du traitement en initiation.<sup>1</sup>
- Choisir le schéma qui répond le mieux aux caractéristiques patient ci-dessous.<sup>1</sup>

En faveur du schéma premix		En faveur du schéma basal
> 0,54 g/l	Quel est l'incrément glycémique post-prandial	> 1,80 g/l
Non	Est ce que le patient est capable de gérer un schéma basal-bolus lorsque l'intensification est nécessaire ?	Oui
Oui	Est ce que le patient à un rythme de vie régulier (horaires de travail – habitudes alimentaires)	Non
<b>Dinner time</b>		<b>Bed-time</b>

1. T.Wu and Al; Diabetes Ther (2015) 6:273–287

2. Holman et al; N Engl J Med 2007;357:1716-30

# Le choix du schéma insulinaire

## En 2 mots : Personnaliser / Individualiser

SPECIAL FEATURE

J Clin Endocrinol Metab, April 2010, 95(4):1566–1574

Consensus Statement

### Individualizing Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus Based on Patient Characteristics: What We Know and What We Need to Know

Robert J. Smith, David M. Nathan, Silva A. Arslanian, Leif Groop, Robert A. Rizza, and Jerome I. Rotter

DIABETES/METABOLISM RESEARCH AND REVIEWS  
*Diabetes Metab Res Rev* 2010; 26: 239–244.

REVIEW ARTICLE

### The A<sub>1</sub>C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach

Paolo Pozzilli<sup>1,2†</sup>  
R. David Leslie<sup>2,3\*†</sup>  
Juliana Chan<sup>4</sup> Ralph De Fronzo<sup>5</sup>  
Louis Monnier<sup>6</sup> Itamar Raz<sup>7</sup>  
Stefano Del Prato<sup>8</sup>

DIABETES

### Individualized therapy for diabetes mellitus—just a promise?

Anne T. Reutens

IDEAS AND OPINIONS

Annals of Internal Medicine

*Ann Intern Med.* 2011;154:554-559.

### Individualizing Glycemic Targets in Type 2 Diabetes Mellitus: Implications of Recent Clinical Trials

Faramarz Ismail-Belgi, MD, PhD; Etie Moghissi, MD; Margaret Tiktin, NP; Irl B. Hirsch, MD; Silvio E. Inzucchi, MD; and Saul Genuth, MD

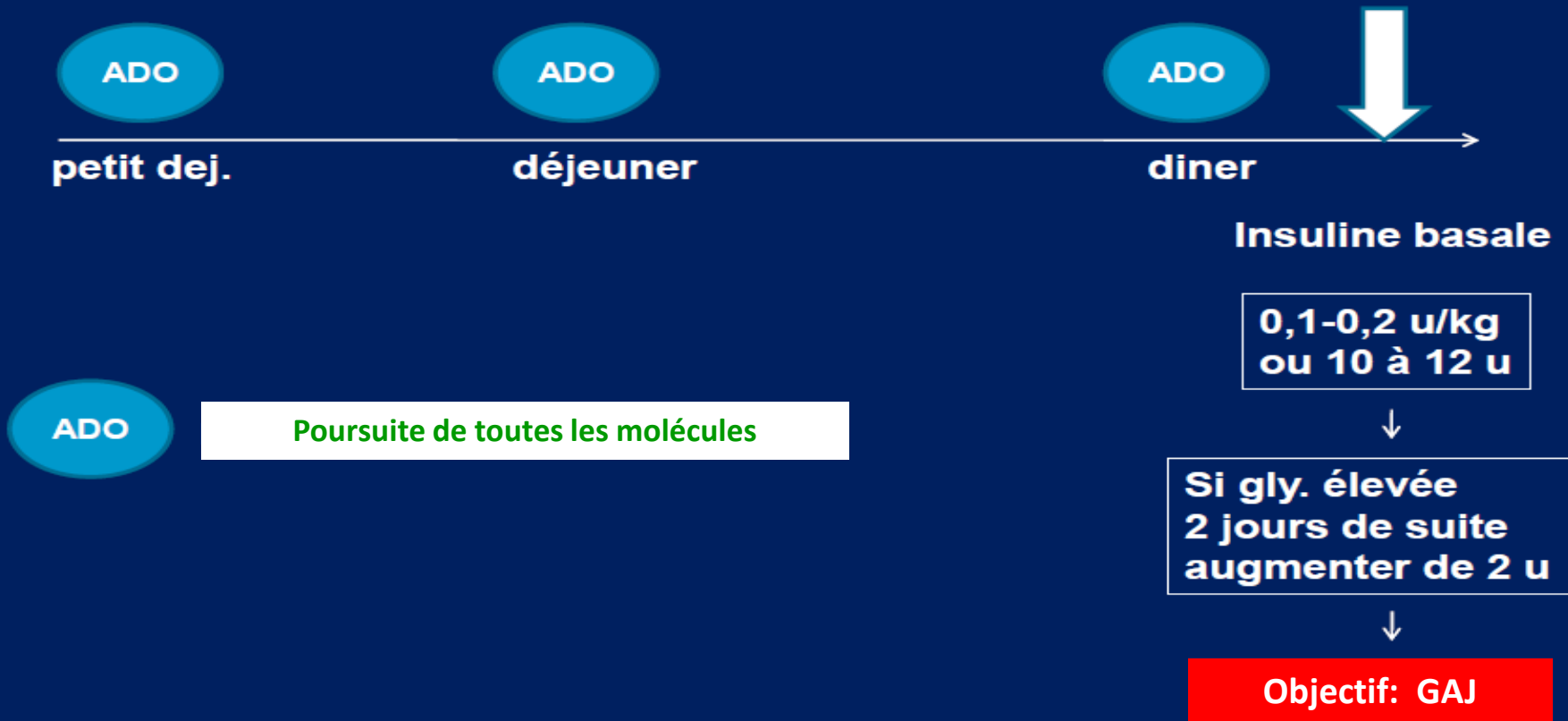
# Initier avec une insuline basale

Schéma « bed time »

**1 injection le soir** (avant le coucher)



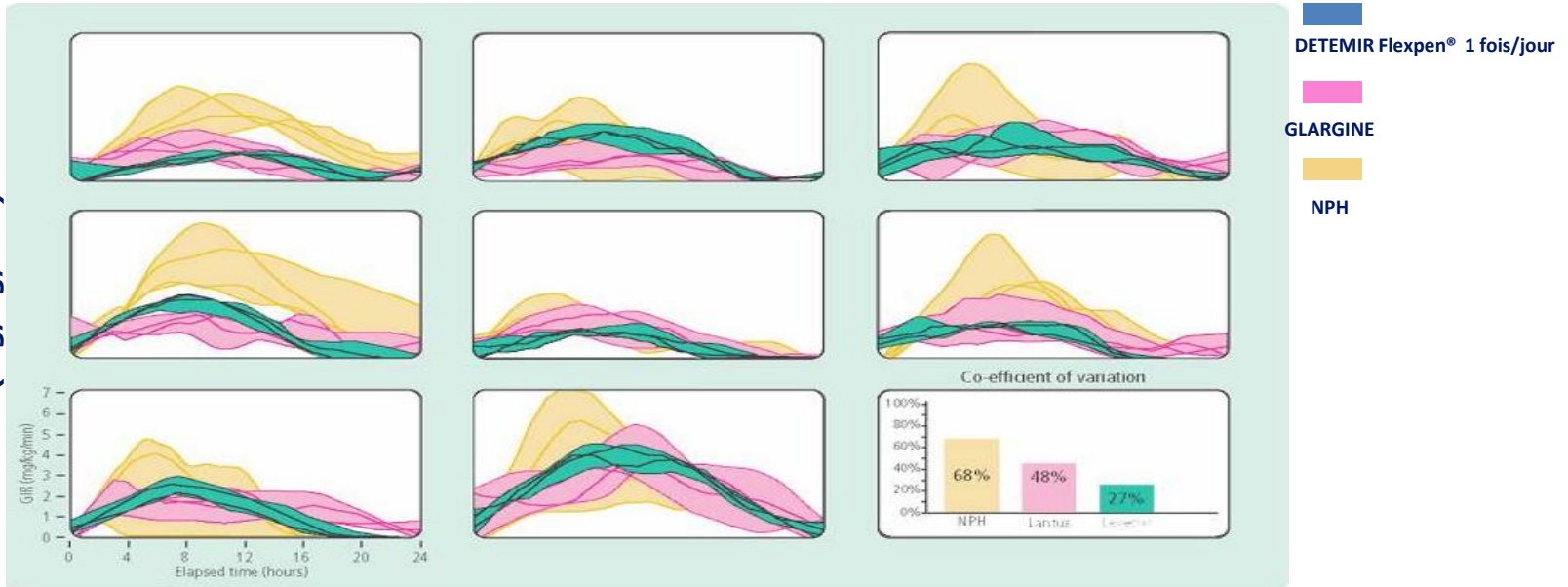
# Insuline basale



# CHOISIR L'INSULINE à moindre variabilité intra-individuelle (donc moindre risque d'hypoglycémie)

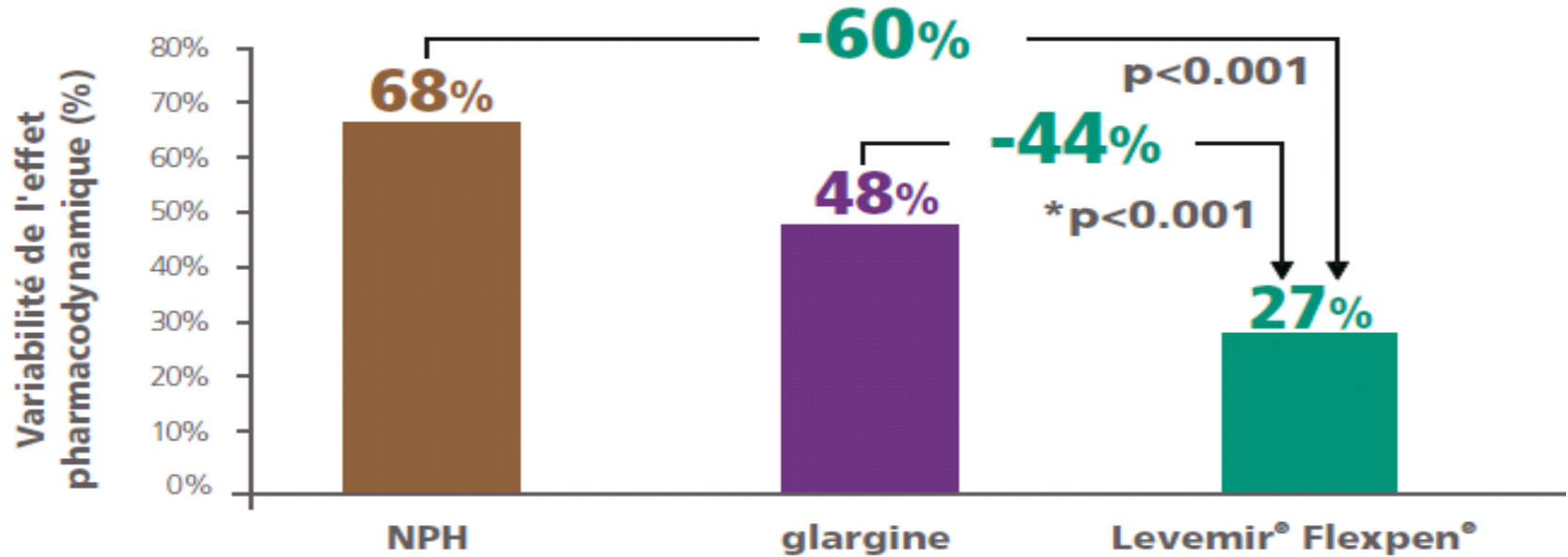
## Variabilité intra-individuelle des insulines basales

Débit de perfusion de Glucose  
(mg/kg/min)



**CHOISIR L'INSULINE**  
**à moindre variabilité intra-individuelle**  
**(donc moindre risque d'hypoglycémie)**

**Variabilité intra-individuelle des insulines basales**



# Initier avec une insuline prémix

Schéma « dinner time »

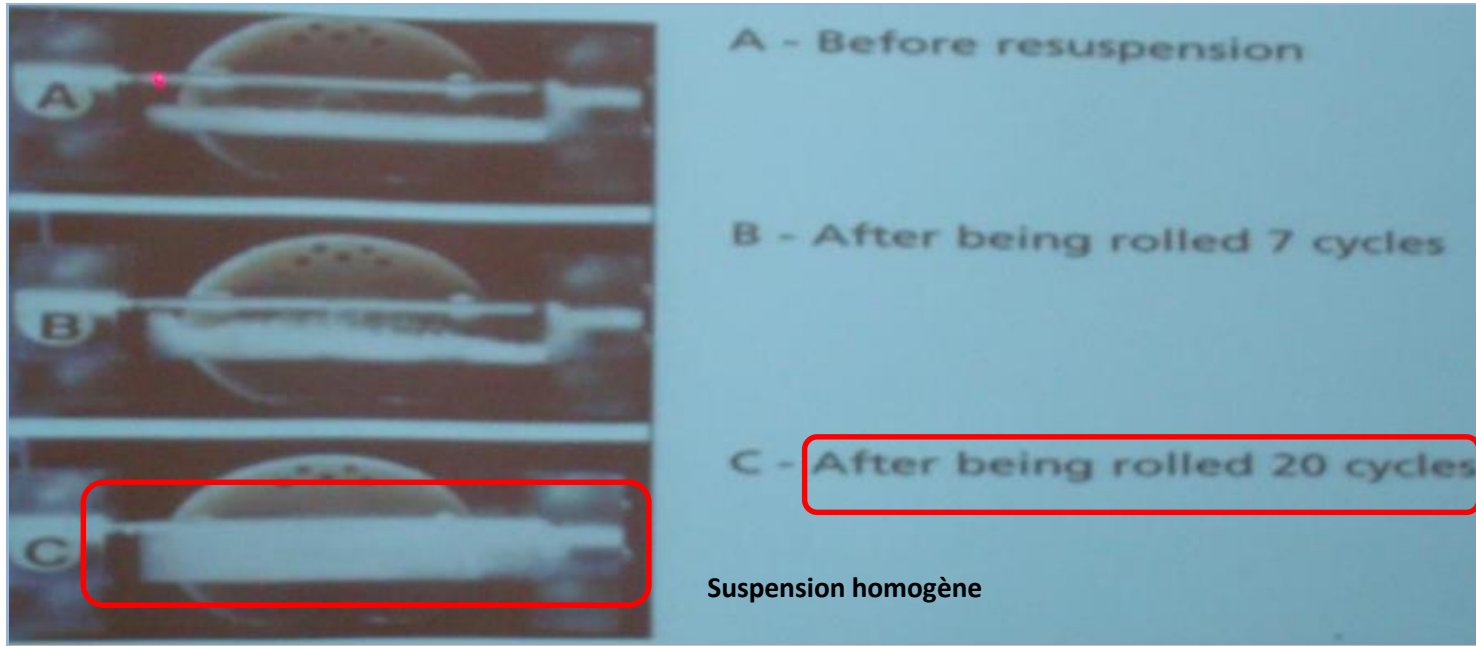
**1 injection**

**ou**

**2 injections**

## Insuline pré mélangées (2 en 1)

**Secouer le stylot** (pour mélanger les 2 types d'insuline) : **OBLIGATOIRE**



ADO

petit dej.

ADO

déjeuner

ADO

diner

**Insuline premix**

0,1-0,2 u/kg  
ou 10 à 12 u



Si gly. élevée  
2 jours de suite  
augmenter de 2 u



Équilibre

ADO

**ARRET DES SULFAMIDES/ (± GLINIDES)**  
Poursuite de la metformine/ autres

**Objectif: GPP + GAJ**

ADO

ADO

ADO

petit dej.

déjeuner

diner

**Insuline premix**

Dose / 2

Si gly. élevée  
2 jours de suite  
augmenter de 2 u

Équilibre

**Insuline premix**

Dose / 2

Si gly. élevée  
2 jours de suite  
augmenter de 2 u

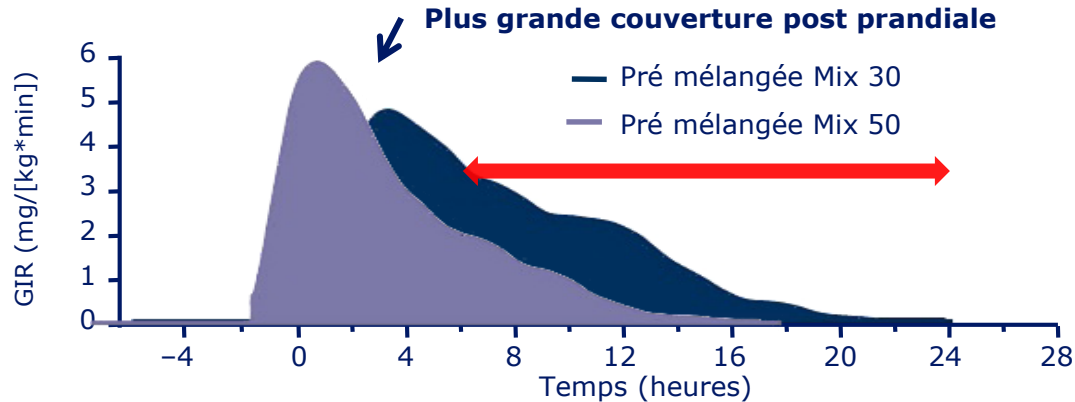
**Objectif: GPP + GAJ**

ADO

**ARRET DES SULFAMIDES/ GLINIDES**  
Poursuite de la metformine/ autres

# Pharmacologie des insulines pré mélangées 30/70 et 50/50

- **Les profils pharmacologiques de la pré mélangée 30 et la pré mélangée 50 diffèrent de manière significative**, reflétant les différentes proportions d'insuline aspart libre et protaminée selon les formulations .
- Une plus grande proportion d'insuline aspart libre de NovoMix<sup>®</sup> 50 résultant d'une plus grand effet métabolique en phase précoce et un moindre effet métabolique retard.
- Avec une **pré mélangée 50**, il y a **moins de couverture glycémique à jeun** et **un plus grand effet métabolique en phase précoce** (hypoglycémies?)



PPBG, postprandial blood glucose, FBG, fasting blood glucose

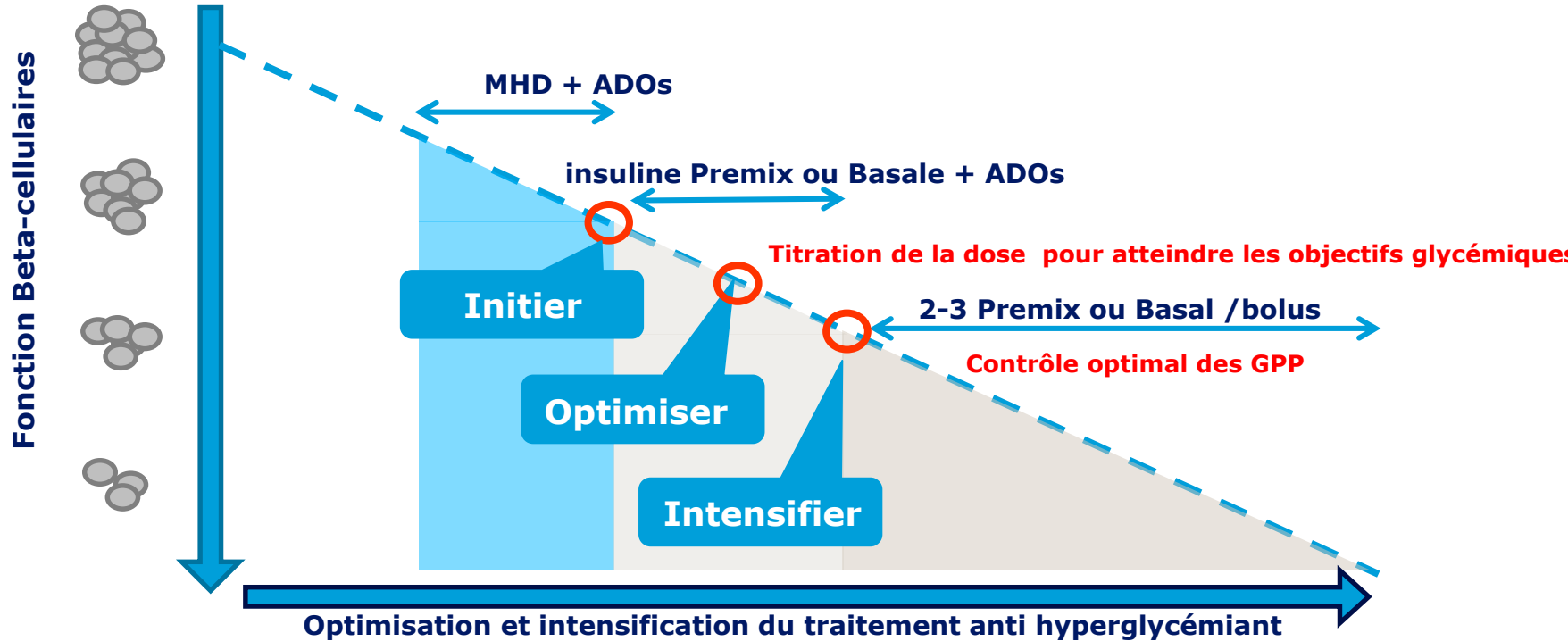


# Insulinothérapie dans le diabète de type 2

---

- **INTENSIFIER**
  - QUAND ?
  - COMMENT ?

# L'optimisation et l'intensification du schéma insulinaire doivent évoluer avec la perte de la fonction Beta Cellulaire



## L'intensification chez le DT2 : Récapitulatif des recommandations internationales

Guideline	Intensification
ADA 2017 position statement update <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Insuline Premix 2inj/j ou 3inj/j</b></li> <li>• Ajouter GLP-1RA</li> <li>• <b>Basal-plus ensuite basal-bolus</b></li> </ul>
IDF <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Insuline Premix 2 à 3inj/j</b></li> <li>• <b>Basal-plus ou basal-bolus</b></li> </ul>
Diabetes Australia <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Basal-plus ou basal-bolus</b></li> <li>• <b>Insuline Premix 2inj/j ou 3inj/j</b></li> </ul>
Canadian Diabetes Association <sup>4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Basal-plus ou basal-bolus</b></li> <li>• <b>Premix 2inj/j</b></li> </ul>
NICE <sup>5</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Basal-plus</b></li> <li>• <b>Basal-bolus ou premix</b></li> <li>• ajouterGLP-1RA ou SGLT-2i</li> </ul>
AACE <sup>6</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajouter GLP-1RA ou insuline prandial</li> <li>• <b>Premix 2inj/j</b></li> </ul>

\*Si la glycémie est > 3g/l ou si l'HbA<sub>1c</sub> > 10%

AACE, American Association of Clinical Endocrinologists; ADA, American Diabetes Association; BID, twice daily; EASD, European Association for the Study of Diabetes; GLP-1RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; IDF, International Diabetes Federation; NICE, UK National Institute for Health and Care Excellence; OD, once daily; SGLT-2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; TID, three times daily; T2D, type 2 diabetes

1. Inzucchi *et al.* *Diabetes Care* 2017;38:140–9; 2. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2012. [www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Guideline-for-Type-2-Diabetes.pdf); 3. General practice management of type 2 diabetes, 2014–15. Melbourne: The Royal Australian College of General Practitioners and Diabetes Australia. 2014. <https://www.diabetesaustralia.com.au/best-practice-guidelines>; 4. Harper *et al.* *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl. 1):S61–8 (Appendix 3); 5. NICE. Type 2 diabetes in adults: management. NICE Clinical Guideline 28 (2 December 2015) <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [accessed December 2015]; 6. Garber *et al.* *Endocr Pract* 2015;21:438–47

## Facteurs déterminant le choix d'un schéma d'intensification

<b>Facteur</b>	<b>Traitement premix</b>	<b>Traitement basal-bolus</b>
Préférence du patient par rapport à la fréquence d'injection	Préférence pour un nombre restreint d'injections	Aucun problème avec plusieurs injections
<b>Fréquence de l'ASG</b>	<b>Pas de volonté à suivre une ASG intensive</b>	<b>Excellente disposition à suivre une ASG intensive</b>
Variabilité du style de vie et des moments des repas	Activité quotidienne routinière	Activité quotidienne non routinière
<b>Présence de HGPP</b>	<b>HGPP modérée</b>	<b>HGPP importante</b>
Attitude du patient à suivre le trt prescrit	Aptitude modérée	Aptitude importante
<b>Soutien éducatif et affectif</b>	<b>Soutien limité</b>	<b>Soutien disponible</b>

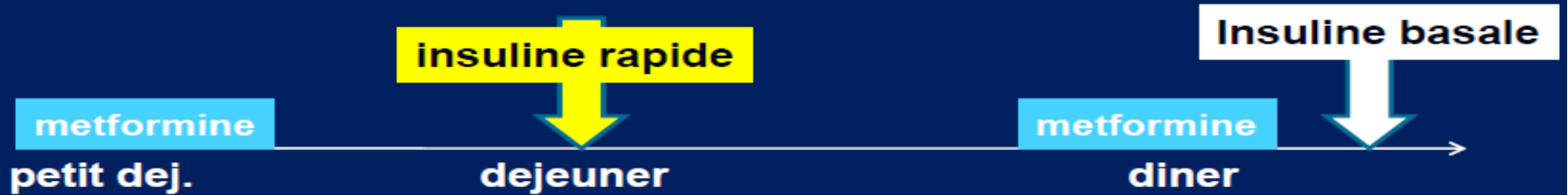
## Si j'ai initié avec une insuline basale

**(+) 1 bolus au repas principale** (schéma basal plus) : **étape 1**

**(+) 2 bolus** (schéma 2 plus) : **étape 2**

**(+) 3 bolus** (schéma basal bolus) : **étape 3**

# Schéma basale plus

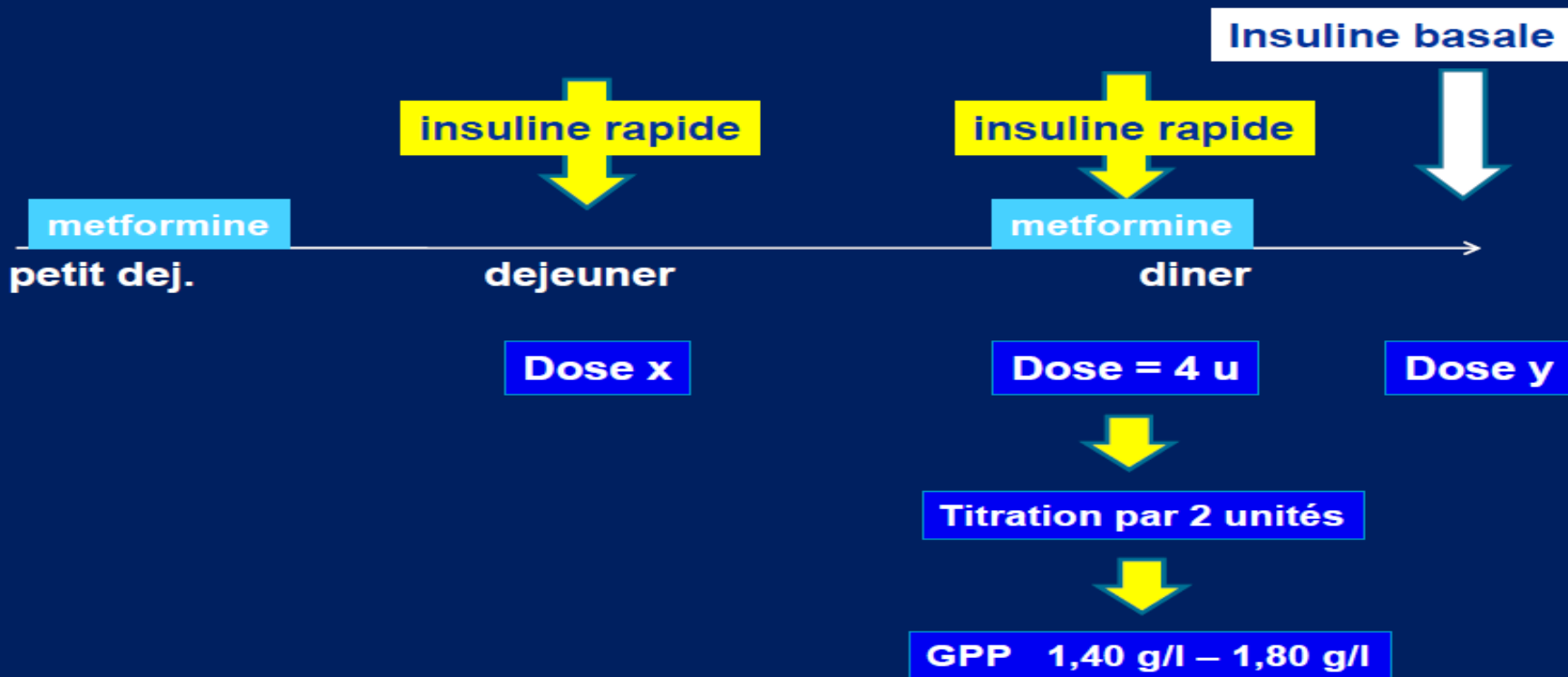


**On commence par le repas où la glycémie post prandiale est la plus élevée  
4 unités**

**Titration par 2 unités**

**GPP 1,40 g/l**

**On arrête les insulino sécréteurs : sulfamides**



**On arrête les insulino sécréteurs : sulfamides**

## Schéma basal bolus

analogue rapide



matin



midi



soir

Analogue lent



Glycémie à jeun renseigne sur l'efficacité de l'insuline basale (analogue lent)

Glycémie post prandiale (2h après un repas) renseigne sur l'efficacité de l'insuline rapide (analogue rapide) injectée avant ce repas )



## **Si j'ai initié avec une insuline Prémix**

**(+) 2<sup>e</sup> injection au petit déjeuner (7-8H00) : étape 2**

**puis**

**(+) 3<sup>e</sup> injection au déjeuner (12-13H00) : étape 3**

ADO

petit dej.

ADO

déjeuner

ADO

diner

**Insuline premix**

**0,1-0,2 u/kg  
ou 10 à 12 u**



**Si gly. élevée  
2 jours de suite  
augmenter de 2 u**



**Équilibre**

ADO

Arrêt des insulino sécréteurs  
en gardant autres hypoglycémiants oraux

ADO

ADO

ADO

petit dej.

déjeuner

diner

**Insuline premix**

Dose / 2

Si gly. élevée  
2 jours de suite  
augmenter de 2 u

Équilibre

**Insuline premix**

Dose / 2

Si gly. élevée  
2 jours de suite  
augmenter de 2 u

Équilibre

ADO

Arrêt des insulino sécréteurs  
en gardant autres hypoglycémiantes oraux

ADO

petit dej.

**Insuline premix**

Dose  $y - 4 u$



Si gly. élevée  
2 jours de suite  
augmenter de 2 u



Équilibre

ADO

déjeuner

**Insuline premix**

Dose = 4 u



Si gly. élevée  
2 jours de suite  
augmenter de 2 u



Équilibre

ADO

diner

**Insuline premix**

dose x



Si gly. élevée  
2 jours de suite  
augmenter de 2 u



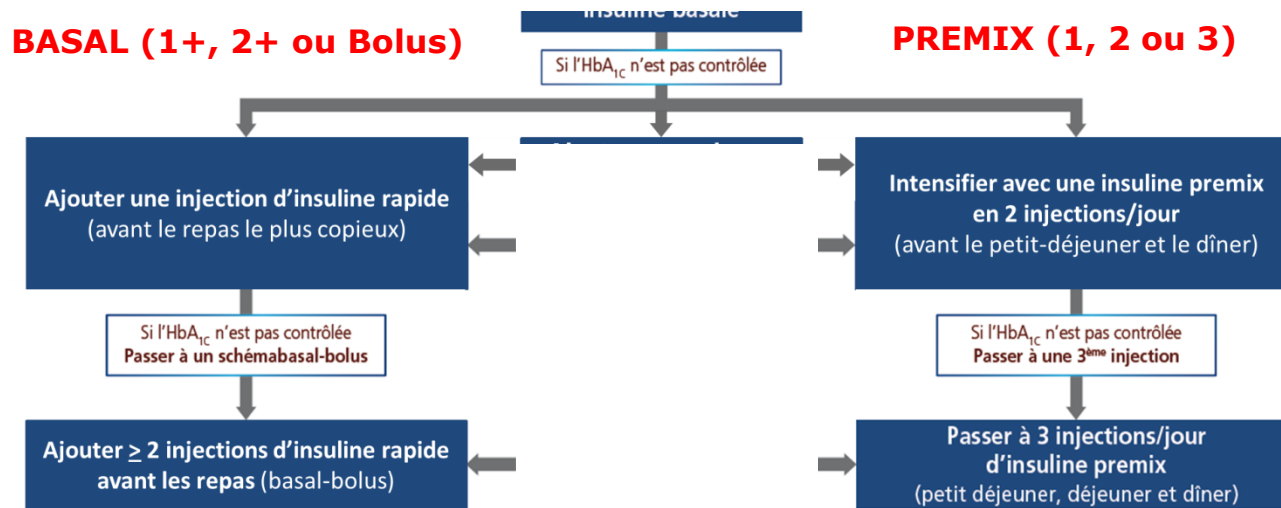
Équilibre

ADO

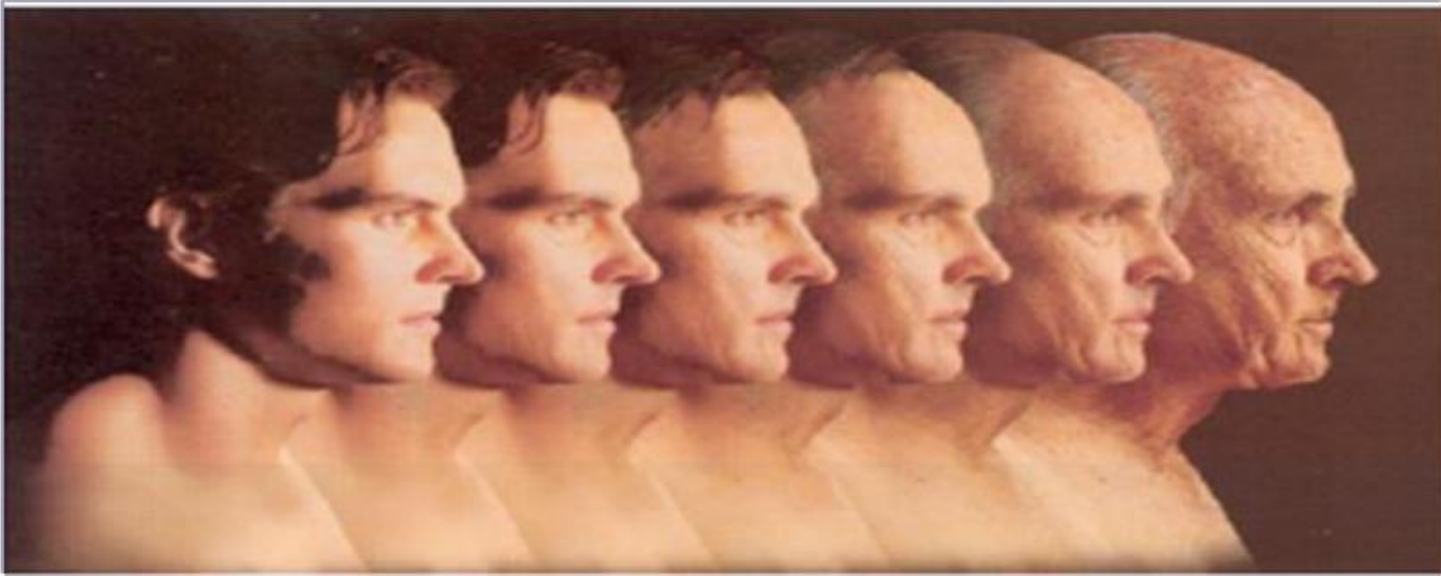
Arrêt des insulino sécréteurs  
en gardant autres hypoglycémiants oraux

# Options d'intensification de l'insulinothérapie

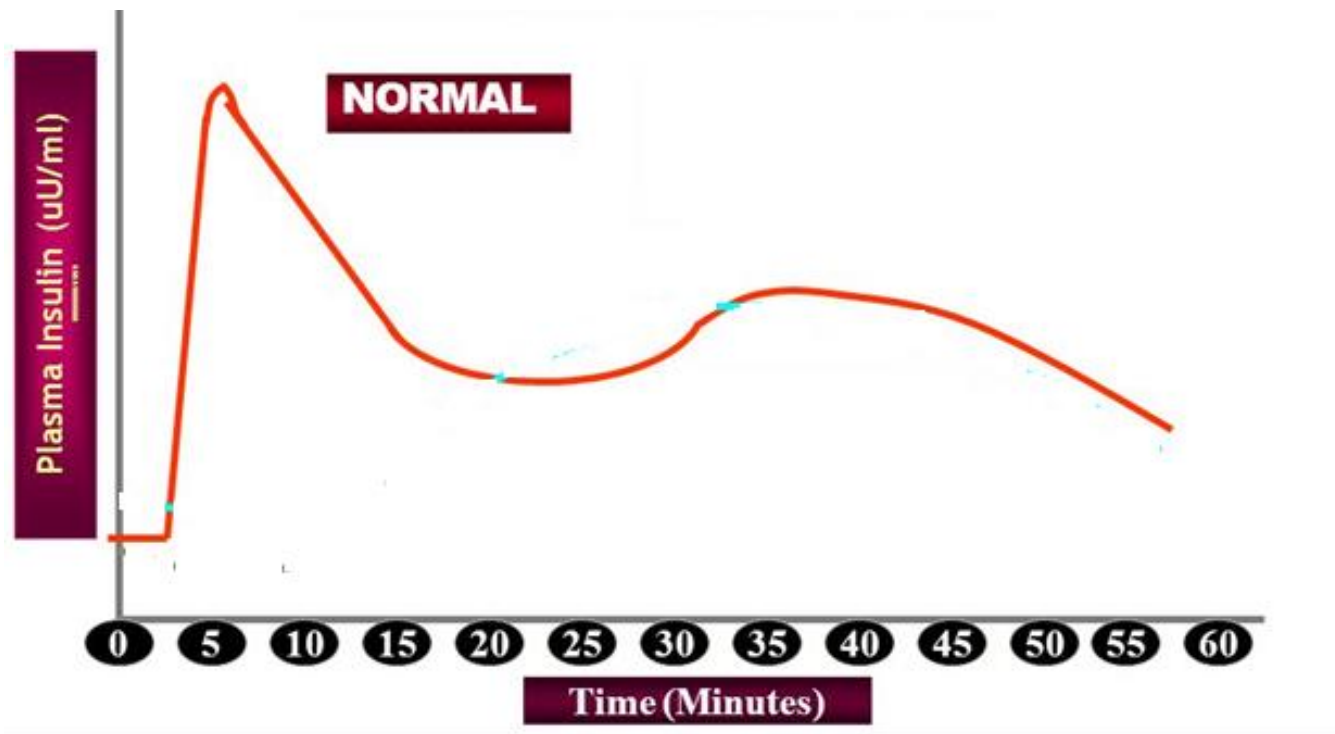
## POSSIBILITE DE BASCULER D'UN SCHEMA A L'AUTRE



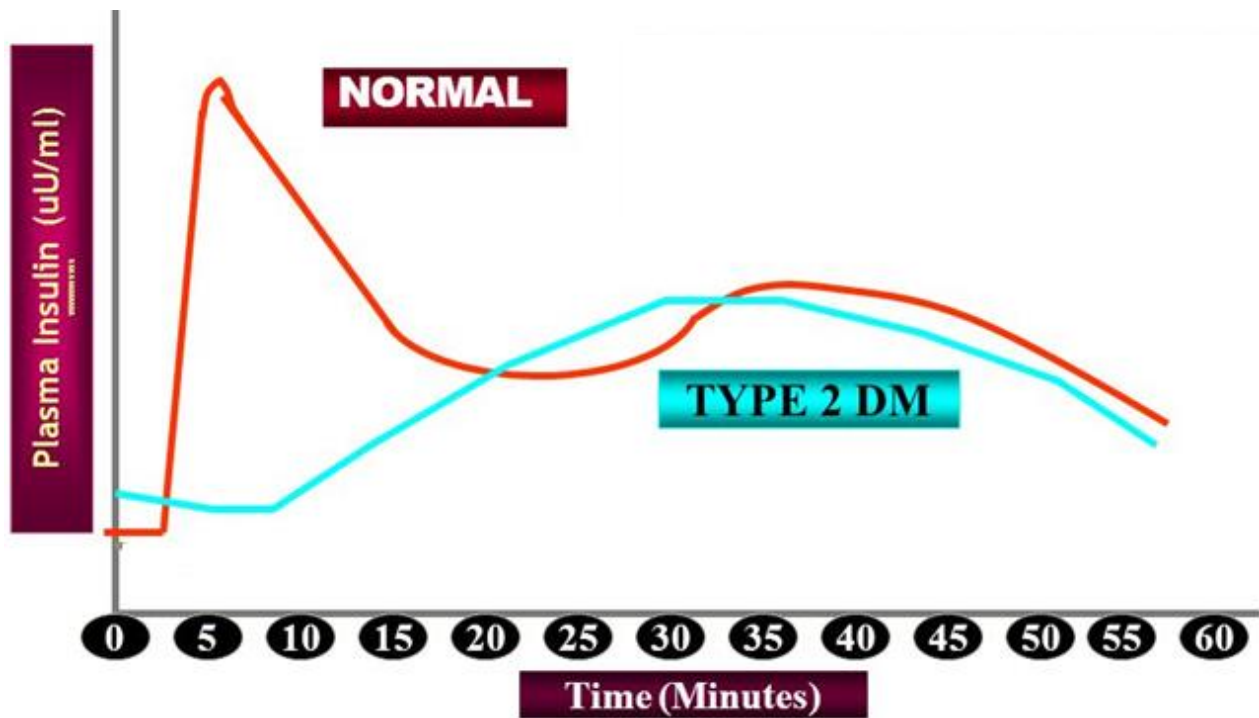
**Le DT2, une maladie évolutive, dont il faut s'adapter...**

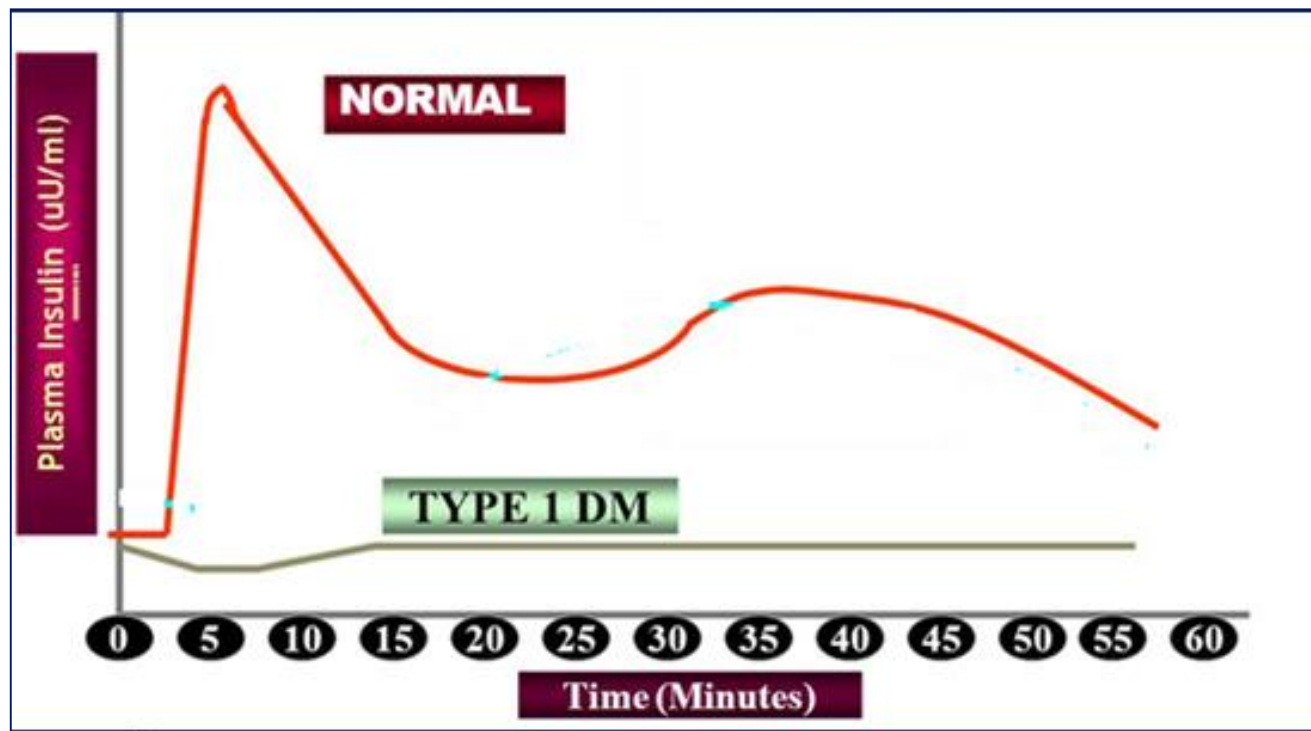


# **TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 1**









## Schéma basal bolus

analogue rapide



matin



midi



soir

Analogue lent



Glycémie à jeun renseigne sur l'efficacité de l'insuline basale (analogue lent)

Glycémie post prandiale (2h après un repas) renseigne sur l'efficacité de l'insuline rapide (analogue rapide) injectée avant ce repas )

## Prise en charge

---

- Injections d'insuline, éducation thérapeutique
- Analyses
- Aspects psychologiques
- Alimentation
- Sport et loisirs
- École
- Suivi et évolution à long terme

### **PROGRES IMPORTANTS DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

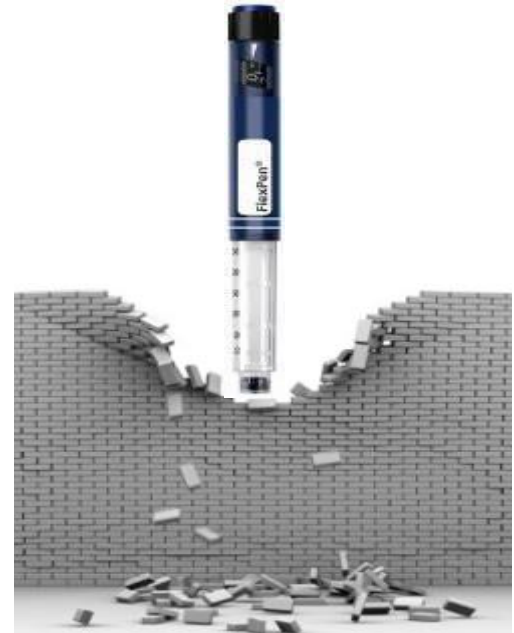
- ✓ stylo à insuline
- ✓ aiguilles
- ✓ autopiqueurs
- ✓ lecteurs ect..

# Les systèmes injecteurs

## L'injection :

une véritable problématique pour le médecin et pour le patient...

- Les principales barrières sont :
  - Peur de l'aiguille
  - Peur de la douleur
  - Embarras social (méthode peu discrète)
  - Difficulté de prélever une dose exacte



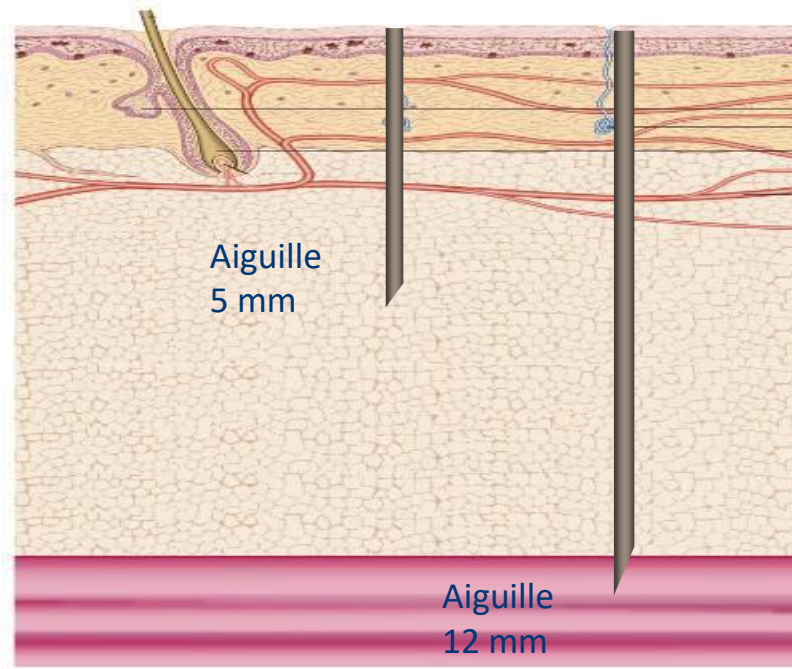
## Pour une injection sûre

Epiderme  
Derme

2.4 mm

Tissu  
sous-cutané

Muscle

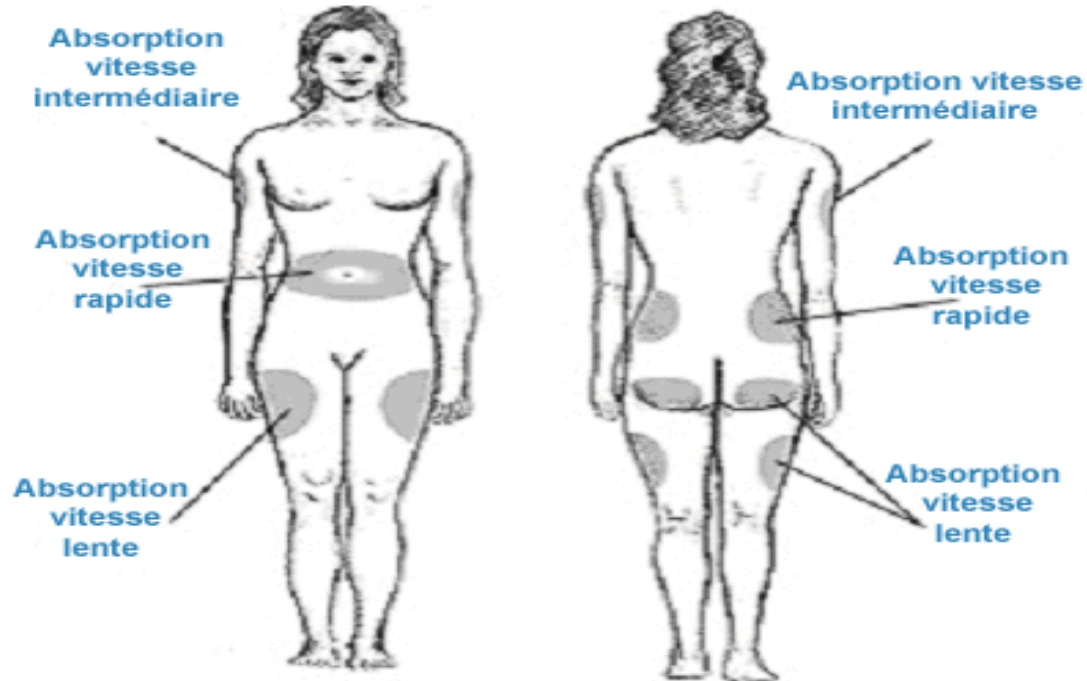


**L'insuline doit être injectée dans le tissu sous-cutané.**

# Les sites d'injection

## Degré de l'absorption avec les ANCIENNES INSULINES

### Sites d'injection recommandés

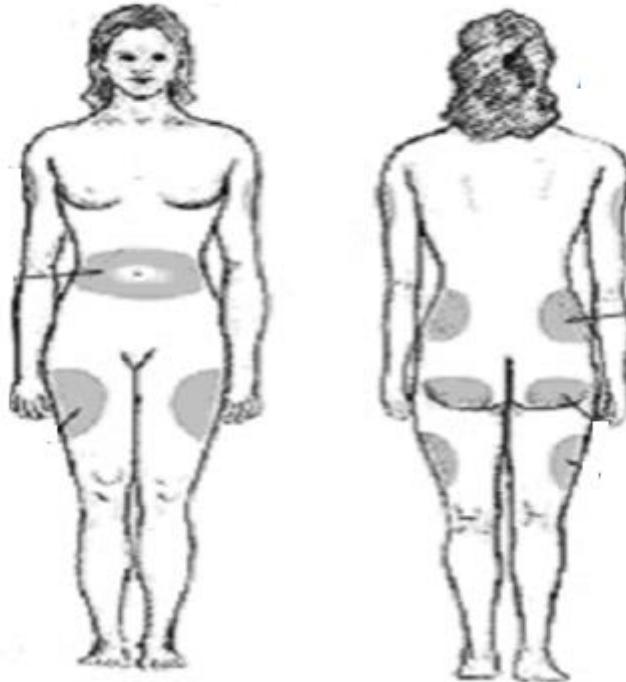




## Les sites d'injection

**Pas de différences d'absorption avec les INSULINES ANALOGUES**

Sites d'injection recommandés

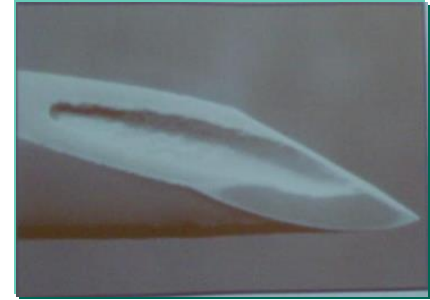


# Usage unique

**Comme pour toutes les aiguilles, elle doit être à usage unique.**

La réutilisation de l'aiguille entraîne :

- Un risque infectieux<sup>1</sup>
- Un risque de lipodystrophie<sup>2</sup>
- Une augmentation de la douleur<sup>3</sup>
- Un risque de cassure de l'aiguille sous la peau<sup>4</sup>



**Aiguille neuve**



**Aiguille réutilisée**

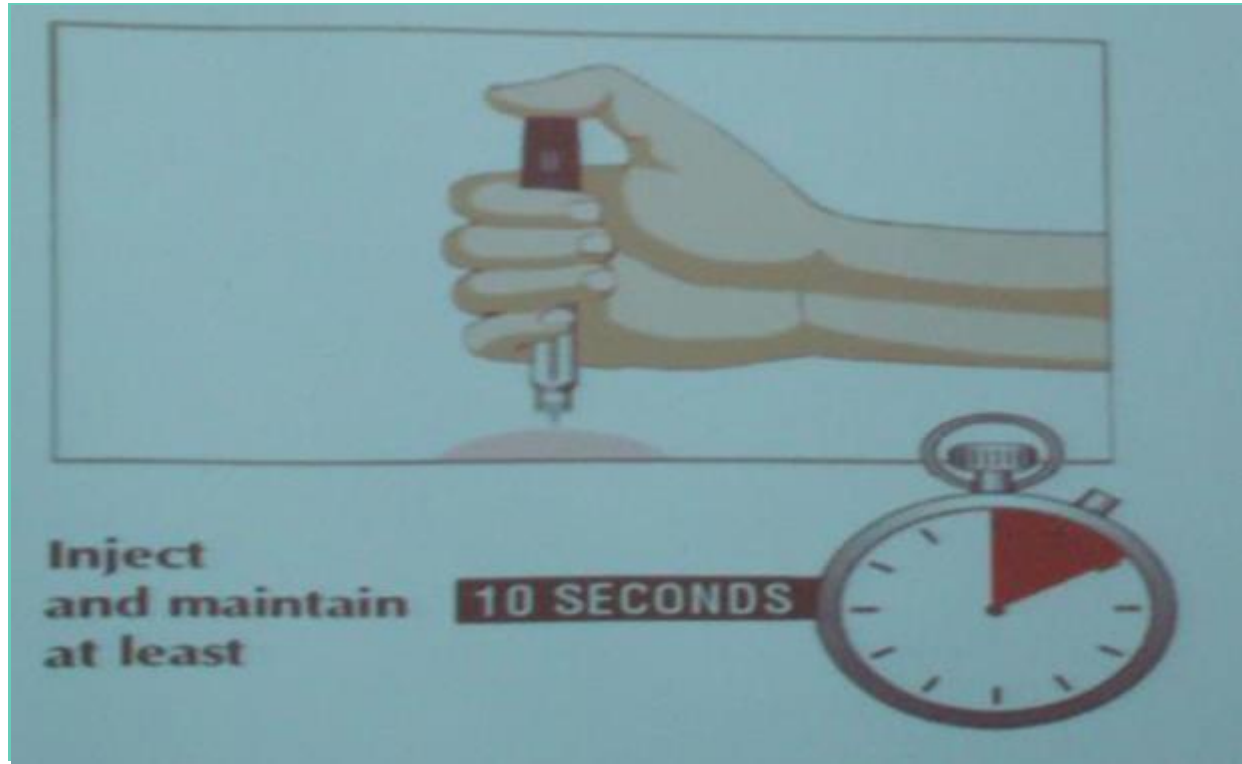
## Technique d'injection (1)

**Pli correcte**

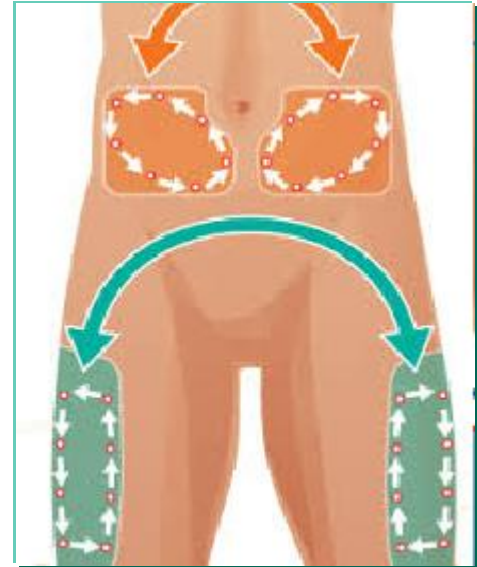
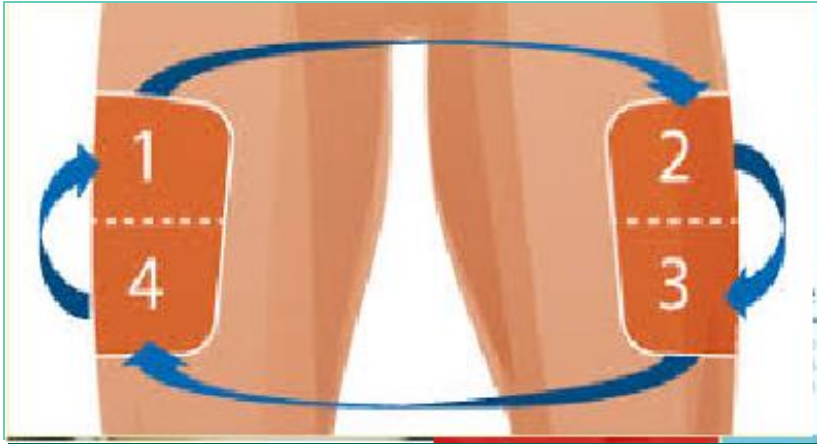
**Pli incorrecte**



## Technique d'injection (2)



## Technique d'injection (3)



## Mauvaise technique d'injection

### Lipodystrophies



## Auto-surveillance glycémique

---

- Permettre des **adaptations thérapeutiques** (atteindre des objectifs glycémiques)
- Identifier les **accidents hypoglycémiques**
- Doit s'intégrer à une démarche **d'éducation thérapeutique +**
- Ses modalités doivent être **régulièrement évaluées +**





CGMS



CSII



Artificial Pancreas



Flash Glucose Monitoring



Sensor Integrated Pump



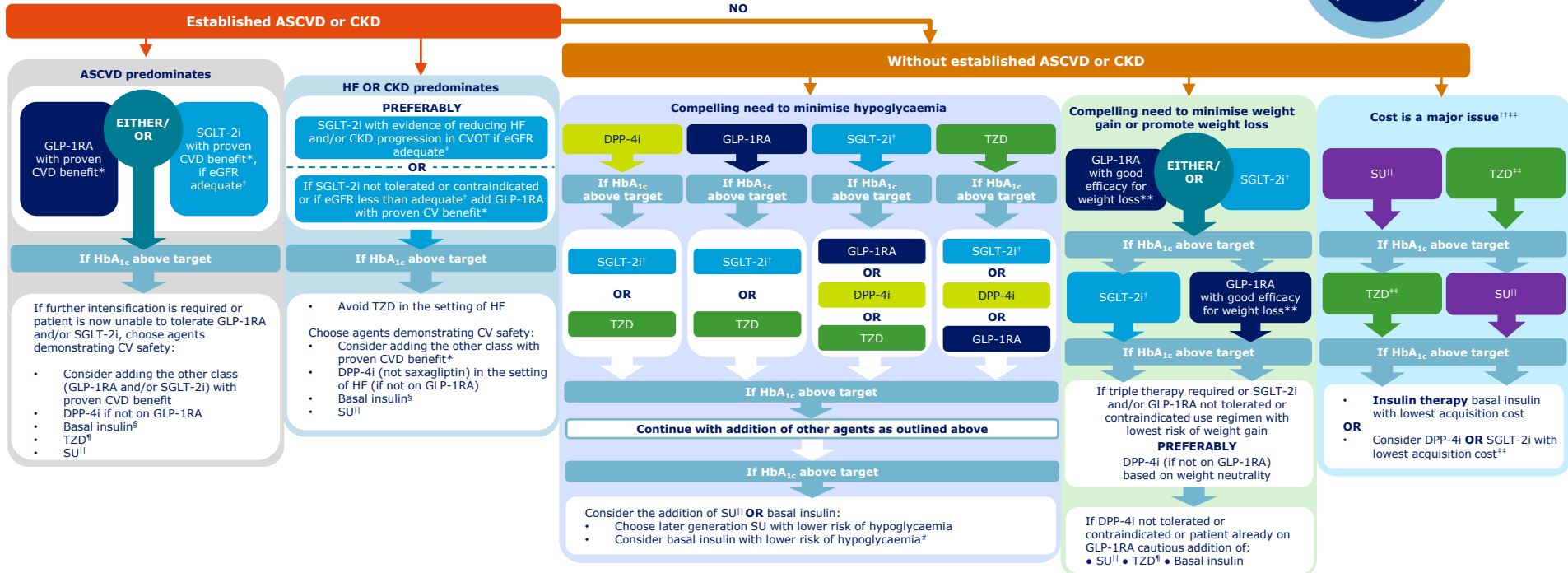
# Traitement DT2

# ADA – EASD 2018

Diabetes Care. Published online October 4, 2018

To avoid clinical inertia reassess and modify treatment regularly (3–6 months)

**FIRST-LINE THERAPY IS METFORMIN AND COMPREHENSIVE LIFESTYLE (INCLUDING WEIGHT MANAGEMENT AND PHYSICAL ACTIVITY)  
IF HbA<sub>1c</sub> ABOVE TARGET PROCEED AS BELOW**



\*Proven CVD benefit means it has label indication of reducing CVD events. For GLP-1RA strongest evidence for liraglutide>semaglutide>exenatide extended release. For SGLT-2i evidence modestly stronger for empagliflozin>canagliflozin; <sup>1</sup>Be aware that SGLT-2i vary by region and individual agent with regard to indicated level of eGFR for initiation and continued use; <sup>2</sup>Both empagliflozin and canagliflozin have shown reduction in HF and reduction in CKD progression in CVOTs; <sup>3</sup>Degludec or U100 glargine have demonstrated CVD safety; <sup>4</sup>Low dose may be better tolerated though less well studied for CVD effects; <sup>5</sup>Choose later generation SU with lower risk of hypoglycaemia; <sup>6</sup>Degludec / glargine U300<glargine U100 / detemir<NPH insulin; <sup>7</sup>Semaglutide>liraglutide>dulaglutide>exenatide>lixisenatide; <sup>8</sup>If no specific comorbidities (i.e. no established CVD, low risk of hypoglycaemia and lower priority to avoid weight gain or no weight-related comorbidities); <sup>9</sup>Consider country- and region-specific cost of drugs. In some countries, TZDs relatively more expensive and DPP-4i relatively cheaper