

Expérience sur le choix des insulines lentes

Expérience au centre hospitalier de CHARTRES

Service endocrino-diabétologie

Dr A.MONIER



Présentation des analogues lents

- * Glargine 100 ui = LANTUS (2003)
- * Glargine 100 ui = ABASAGLAR= clone de LANTUS
- * Glargine 300 ui = TOUJEO (2016)
- * Détémir = LEVEMIR (2013)
- * Dégludec = TRESIBA (2017 en France)

*Questions ?

1. Quels sont les profils pharmacologiques de ces insulines ?
2. Sont-elles réellement des insulines basales ?
3. Où se situent leurs limites dans leur utilisation au quotidien ?
4. Pour quel type de patients ?

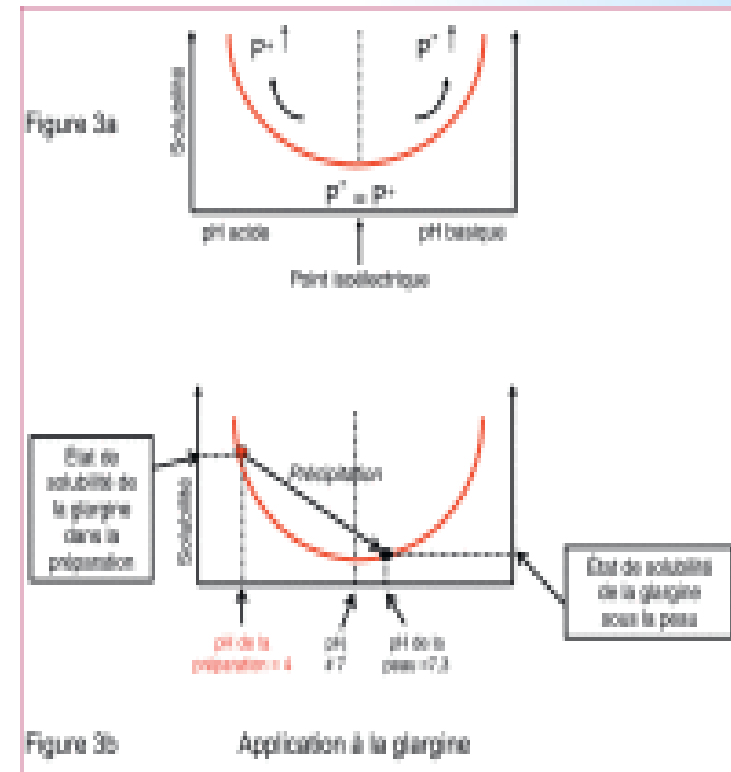
CARACTERISTIQUE PHARMACOLOGIQUE DE L'INSULINE NATURELLE

- * L'insuline native ne se fixe sur aucune structures protéiques de l'organisme en dehors de ses récepteurs spécifiques au niveau hépatique et périphériques.
- * Seule l'insuline libre est biologiquement active
- * La liaison de l'insuline à l'albumine rend l'utilisation pharmacodynamique moins performante (pouvoir hypoglycémiant réduit d'un quart).
- * Il y a toujours une production d'insuline naturelle chez un sujet non diabétique de l'ordre 5 à 10 mU/l avec des pics postprandiaux.

Caractéristique structurale et pharmacologique de l'insuline Glargine

* Effet prolongé obtenu en changeant le point iso-électrique de l'insuline qui détermine la valeur pour laquelle sa solubilité est minimale.

* La modif. de la structure de la Glargine fait passer le ph de 5,4 à 7 => précipitation sous cutanée



Différence entre la glargine U100 et la glargine U300

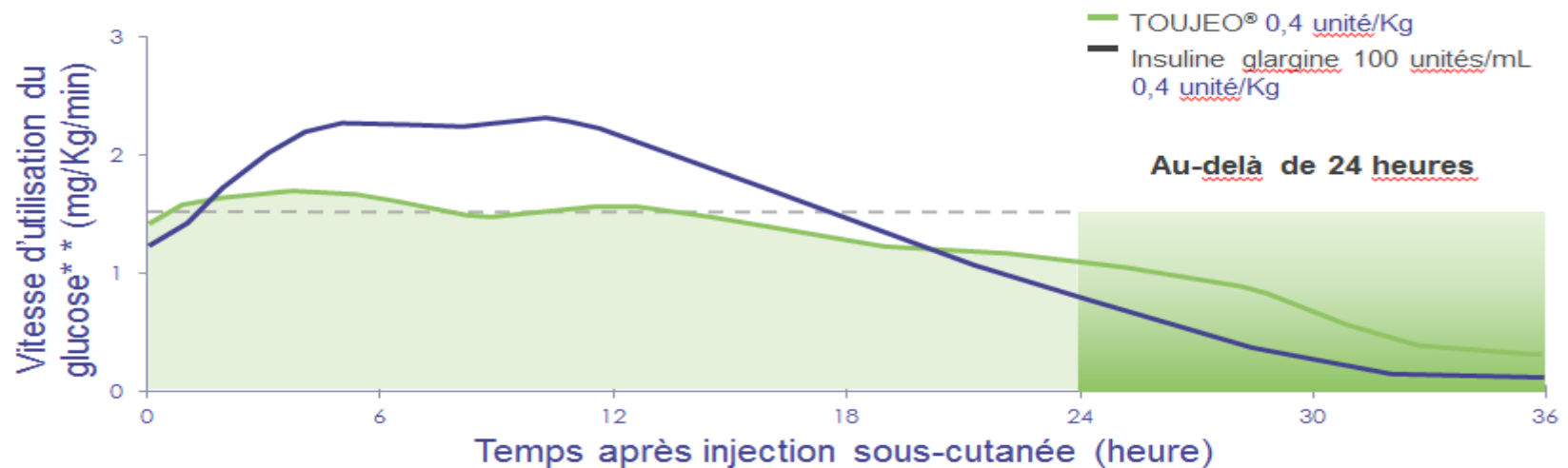
- * Concentrer les insulines pour obtenir des préparations dont la durée d'action est plus longue est une idée ancienne mais la concentration de 40 U/ml à 100 U/ml => pas différence de durée d'action

Cependant

- * demi-vie glargine U100 = 13,5 h/19 h pour glargine U300
- * Le profil de la glargine U300 est plus étalé dans le temps
=> concept de « flat insulins »
- * Utilisation totale de la glargine U100 au bout de 24 heures
- * Utilisation de 80% de la glargine U300 au bout de 24 heures

Différence entre glargine U100 et glargine U300

- ▶ Un profil PK/PD plus plat et plus prolongé au-delà de 24 heures⁽¹⁾
- ▶ Une variabilité intra-individuelle basse^{(1)***}
- ▶ Flexibilité de l'horaire d'administration (+/- 3h) ^{(1)†}



PK/PD : Pharmacocinétique/Pharmacodynamique.

Chez des patients diabétiques de type 1 dans une étude de clamp euglycémique de 36 heures à l'état d'équilibre, étude croisée chez 18 patients.

Déterminée par la quantité de glucose perfusée pour maintenir une glycémie constante (valeurs moyennes horaires). Fin de la période d'observation à 36 heures.

* Après injection sous-cutanée de TOUJEO®, la variabilité intra-individuelle, définie comme le coefficient de variation de l'exposition à l'insuline pendant 24 heures, était basse,

à un niveau stable (17,4 %).

Lorsque cela est nécessaire, les patients peuvent administrer TOUJEO® jusqu'à 3 heures avant ou après leur moment d'administration habituel.

(1) Résumé des Caractéristiques du Produit TOUJEO® Juin 2015.

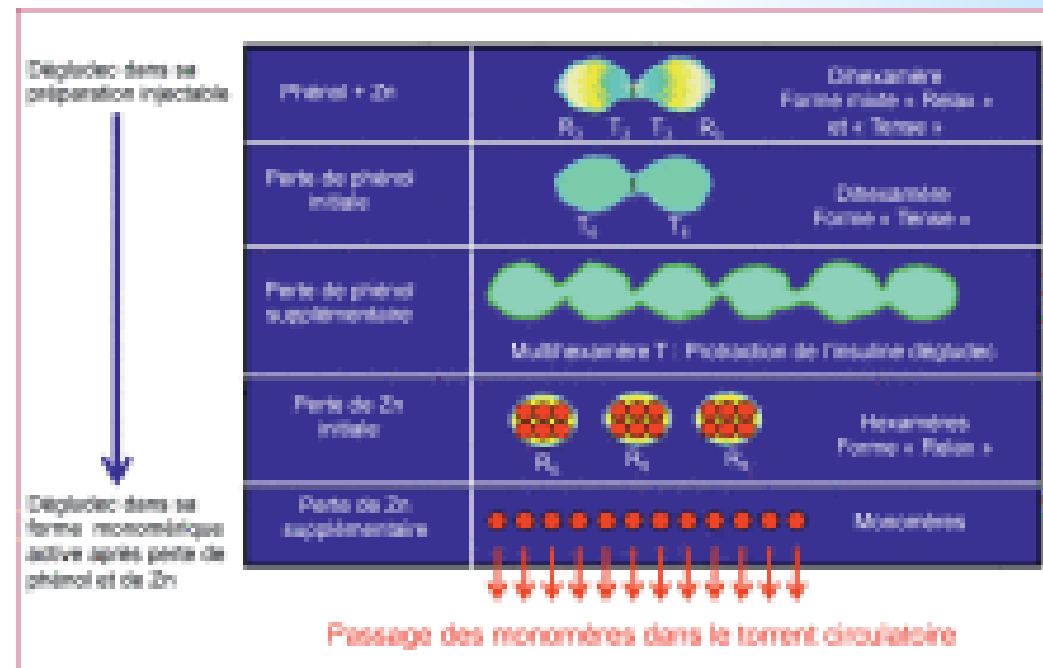
Explication de la différence entre glargine U100 et glargine U300

- * L'explication par les concepteurs de la Glargine U300 est que la surface d'échange entre le dépôt insulinique et le tissu cellulaire sous-cutané est plus faible lorsque l'insuline est injectée sous une forme hyperconcentrée.
- * Cela ne reste qu'une hypothèse car des concentrations d'insuline naturelle à 500 UI n'allongent pas la durée d'action !!!!!

Cas de l'insuline DEGLUDEC

Insuline injectée sous forme de dihexamères puis multiples transformations pour ensuite se lier à l'albumine dans le sang par bobinage.

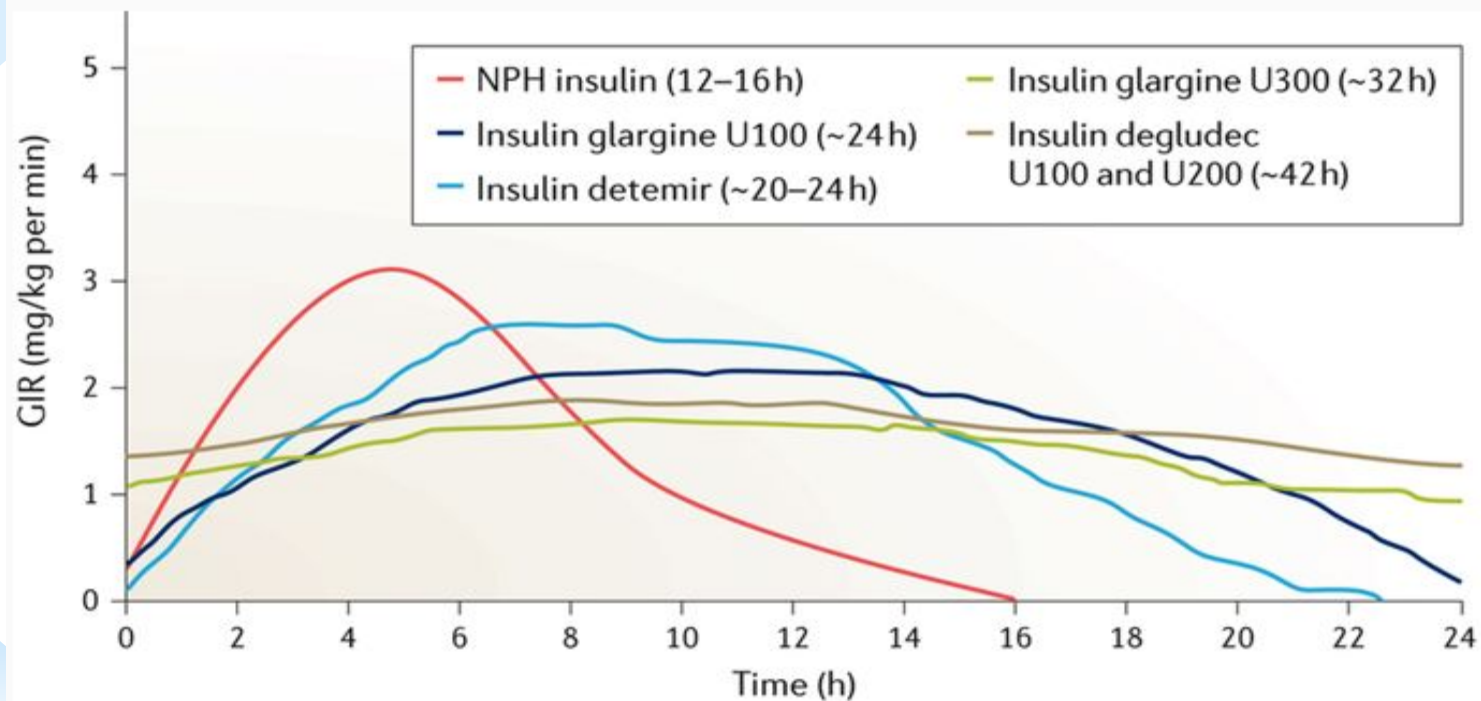
En réalité, la structure de l'insuline DEGLUDEC est proche de celle de la DETEMIR => Différence par acylation



Propriétés pharmacologiques de DEGLUDEC

Concept de « flat insulins » pour Dégludec et Glargine U300

tim2000s, 33w ago



Nature Reviews | Endocrinology

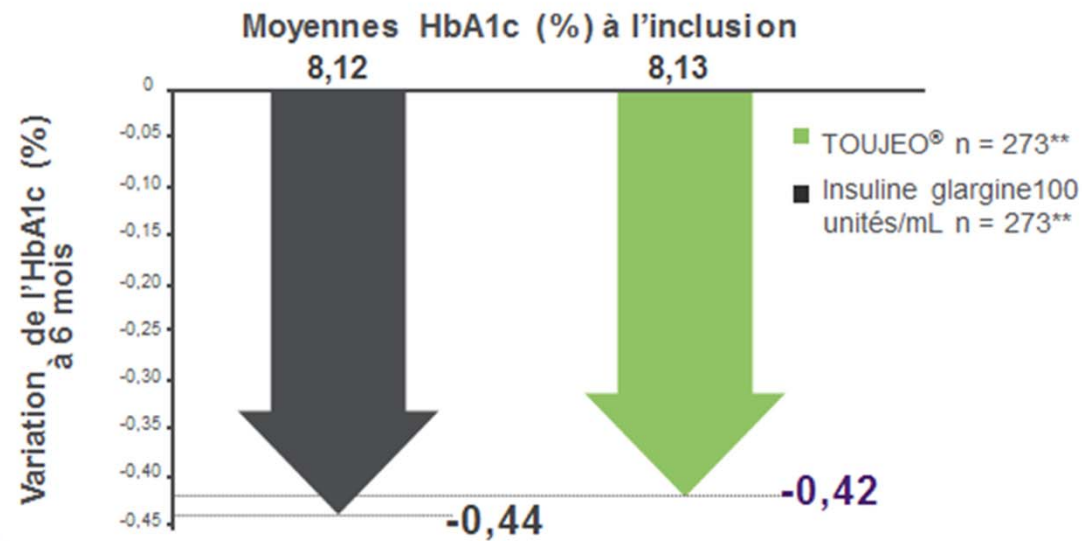
Interêts des « flat insulins »?

- * Amélioration de l'équilibre glycémique ? **NON**
- * Même constat entre glargine U300 et Dégludec

Critère principal: Variation de l'HbA1c à 6 mois

Non-infériorité démontrée :

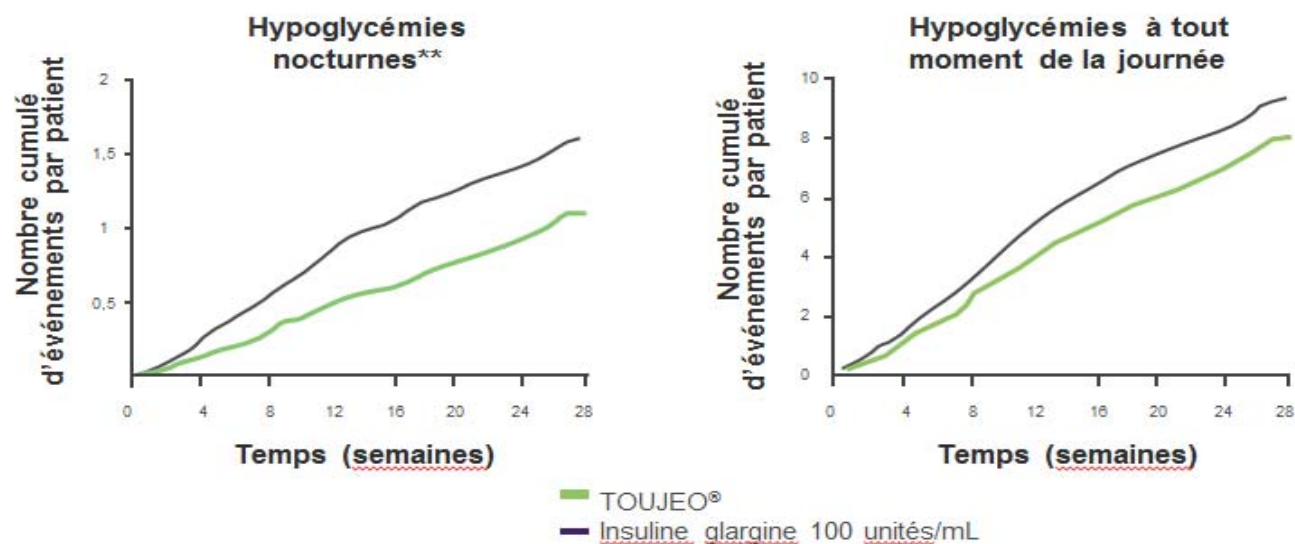
Différence des moyennes ajustées 0,04 %; IC 95 % [-0,10 à 0,19]*



Intérêts des « flats insulins » ?

- * Amélioration du nombre d'hypoglycémie ? **OUI**
- * Constat quasi identique pour les 2 insulines Glargine et Dégludec

Hypoglycémies confirmées* ou sévères nocturnes** et à tout moment de la journée



* $\leq 3,9$ mmol/L (≤ 70 mg/dL)

** Entre 00h00 et 05h59

Les hypoglycémies chez les diabétiques

Etude DIALOG en 2013

- * Hypoglycémies chez DT1: **87%** dans le mois précédent
Hypoglycémies chez DT2 : **45%** dans le mois précédent
- * Hypoglycémie sévère (<0,45g/l) chez DT1: **13%**
Hypoglycémie sévère chez DT2 : **6,7%**
- * Hypoglycémie nocturne chez DT1 : **40 %**
- * Hypoglycémie nocturne chez DT2 : **11,2%**

Quels sont les paramètres à étudier pour le choix d'une insuline lente

* L'HbA1c

Une HbA1c > 8% demande un ajustement de l'insuline lente.

* La glycémie à jeun

L'ajustement de la dose d'insuline lente se fait sur la glycémie à jeun.

* La variabilité glycémique

Nouvelle donnée qui prends en compte les variations glycémiques sur le nycthémère.

Variabilité glycémique

Image instantanée

1 mars 2018 - 30 mars 2018 (30 jours)

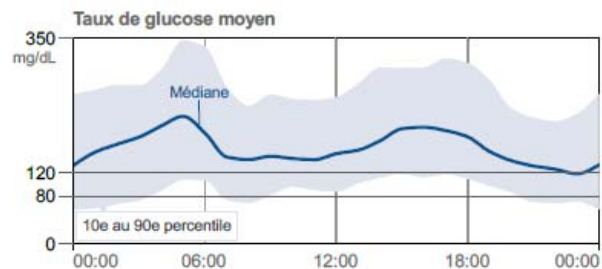
FreeStyle Libre 

Taux de glucose

A1c estimée **7,7% ou 61 mmol/mol**

Glucides enregistrés

TAUX DE GLUCOSE MOYEN	173 mg/dL
% au-dessus de la cible	72 %
% dans la cible	18 %
% au-dessous de la cible	10 %



GLUCIDES QUOTIDIENS grammes/jour

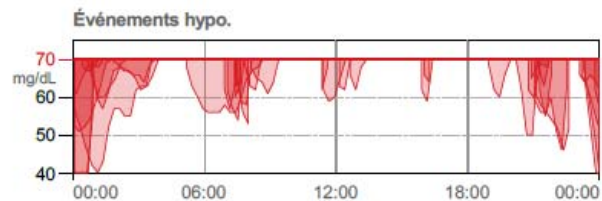
Insuline enregistrée

 Insuline à action rapide unités/jour

 Insuline à action lente unités/jour

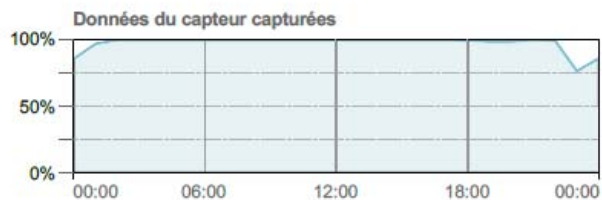
INSULINE QUOTIDIENNE TOTALE unités/jour

ÉVÉNEMENTS HYPO.	30
Durée moyenne	96 min



Usage du capteur

DONNÉES DU CAPTEUR CAPTURÉES	100 %
Scans quotidiens	7



PAGE: 1 / 11
DATE: 2018/04/30

SOURCE DES DONNÉES: FreeStyle Libre 2.2.13
FreeStyle Libre 1.0

Réponses aux questions

1. Profils pharmacologiques ?

le concept de « flat insulin » est réel

2. Sont elles réellement des insulines lentes ?

Glargine 300 et Dégludec sont vraiment des insulines lentes car elles couvrent les 24 heures du nycthémère.

3. Où se situent leurs limites ?

leur efficacité sur l'HbA1c par rapport à Glargine 100 et Détémir.

4. Pour quel type de patient ?

Profil à définir avec les paramètres précédents

Quels types de patients ?

- * Patient DT1 avec variabilité glycémique souvent importante
 - => **Glargine 300 ou Dégludec**
- * Patient âgé encore alerte sous insuline lente dont l'hypoglycémie est potentiellement grave
 - => **Glargine 300 ou Dégludec**
- * Patient DT2 sous insuline lente après ADO
 - => **Glargine 100 pour commencer**
- * Patient DT2 sous schéma basal bolus mal équilibré et variabilité insulinaire confirmée
 - => **Glargine 300 ou Dégludec**
- * Patient DT2 grabataire ou multicompliqué
 - => **Glargine 100 ou Détémir**

Conclusion

Le concept de « flat insulin » (profil plat) est réel sans cependant révolutionner le concept d'insuline lente
Cependant, les diabétologue s'étaient posés la même question lors de l'arrivée de la LANTUS par rapport à l'insuline NPH

Il reste le problème économique qui doit comparer le prix des différentes insulines et l'impact économique des hypoglycémies !!!

Insuline NPH



flat insulin