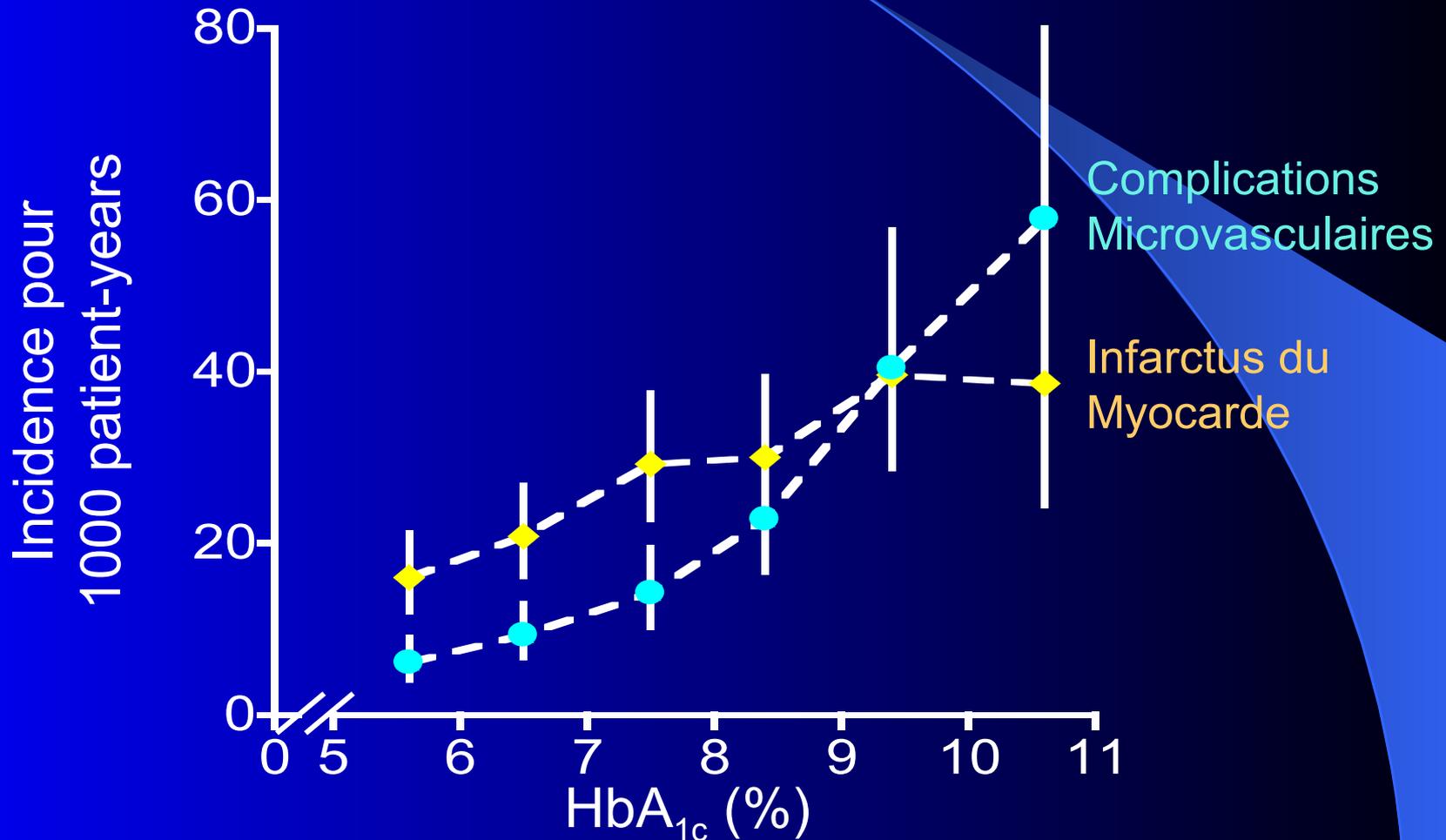


Intérêt du schéma basal bolus dans la prise en charge du DT2 Aperçu sur l'IF

Dr Guillaume Charpentier
Centre Hospitalier SudFrancilien

Journée de l'Association des Endocrinologues du Sud
Agadir
29 juin 2013

Relation entre HbA1c, Infarctus du Myocarde et Complications Micro-vasculaires



UKPDS 35. *BMJ* 2000; 321: 405-12

Une diminution de 1% de l' HbA1c permet de diminuer, chez un diabétique de type 2, les risques de complications Cardio-vasculaires:

- Infarctus du myocarde : - 14% $p < 0.0001$
- Insuffisance cardiaque : - 16% $P = 0.021$
- Amputation ou décès par AMI : - 43% $p < 0.0001$
- AVC : - 12% $p = 0.035$

DCCT20 ans après ?

En 2012 : 1 272 patients soit 80% inclus dans la cohorte il y a ... près de 30 ans, et 95% des survivants

Comparaison des complications actuelles selon que les patients avaient ou non bénéficié d'une intensification du traitement dans les 10 premières années :

1. Rétinopathie RR – **46%** 86,7% expliqué par la glycémie du DCCT

1. Vitrectomie : - **48%** (6% versus 9%)

2. Néphropathie :

1. μ Alb : RR – **39%**
2. Macro Alb : RR – **61%**
3. GFR<60 ml/mn : RR - 50% (4% versus 8%)

3. Neuropathie RR **-30%**

1. Amputation : RR **-28%**

4. IDM:: RR – **47%**

1. ajusté sur μ Alb : RR -42%, 97% expliquée par HbA1c
2. - **10%** HbA1c = - **21%** risque CVx:

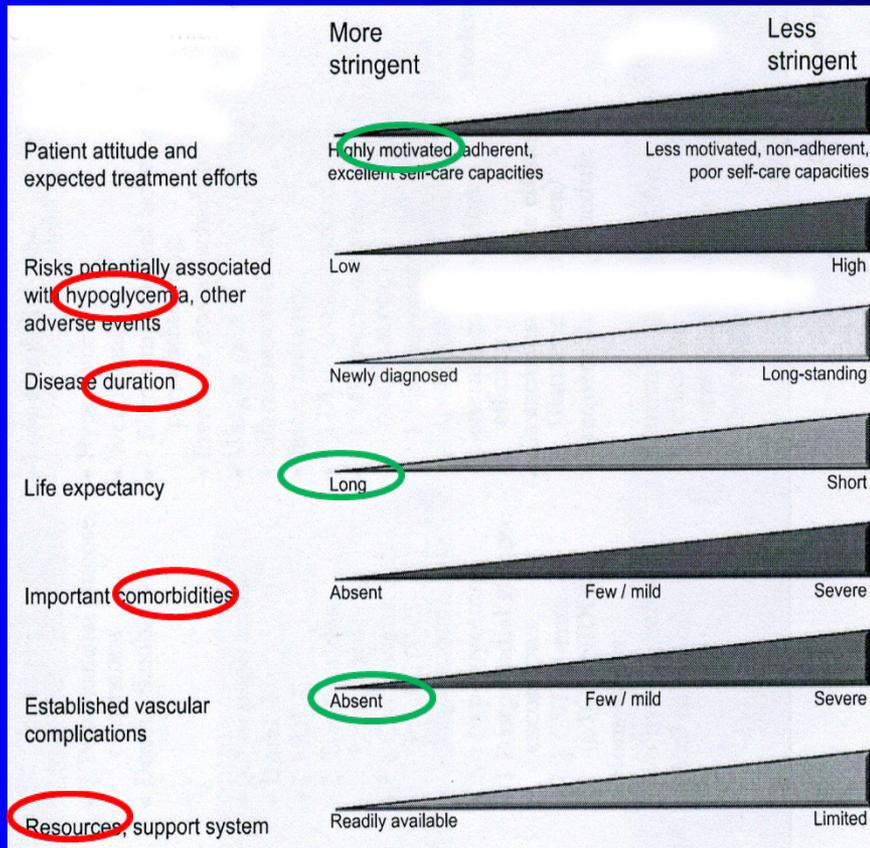
5. HTA : ns (p=0.06)

L'impact de l'inertie thérapeutique et/ou de la non observance

- En ce qui concerne les complications du diabète, « la mémoire » de la glycémie est redoutable et perdure 20 ans après
- L'hyperglycémie se paie toujours
- Le temps perdu ne se rattrape pas !

Prise en charge du diabète de type 2 : Une stratégie centrée sur le patient

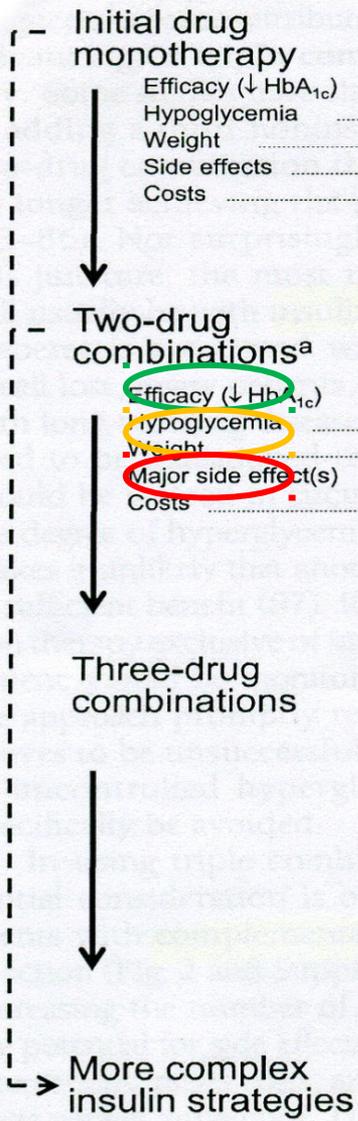
Position Statement of ADA and EASD



Quelle cible glycémique pour un patient donné?

1. HbA1c < 7.0%?
2. HbA1c 6.0-6.5%? Si diabète d'évolution courte chez un patient jeune sans ATCD CVx,
3. HbA1c 7.5-8.0? Ou légèrement au dessus? Si hypo sévère, espérance de vie réduite, complications ou comorbidité, Attitude du patient ou traitement complexe inefficace comorbidités, patient attitude

DB2 : Stratégie thérapeutique adaptée aux besoins du patient



Healthy eating, weight control, increased physical activity

	Metformin
Efficacy (↓ HbA _{1c})	high
Hypoglycemia	low risk
Weight	neutral/loss
Side effects	GI / lactic acidosis
Costs	low

If needed to reach individualized HbA_{1c} target after ~3 months, proceed to two-drug combination (order not meant to denote any specific preference):

Metformin + Sulfonyleurea ^b	Metformin + Thiazolidinedione	Metformin + DPP-4 Inhibitor	Metformin + GLP-1 receptor agonist	Metformin + Insulin (usually basal)
high efficacy, moderate risk gain, hypoglycemia ^c , low costs	high efficacy, low risk gain, edema, HF, Fx's ^c , high costs	intermediate efficacy, low risk, neutral, rare ^c , high costs	high efficacy, low risk, loss, GI ^c , high costs	highest efficacy, high risk gain, hypoglycemia ^c , variable costs

If needed to reach individualized HbA_{1c} target after ~3 months, proceed to three-drug combination (order not meant to denote any specific preference):

Metformin + Sulfonyleurea ^b	Metformin + Thiazolidinedione	Metformin + DPP-4 Inhibitor	Metformin + GLP-1 receptor agonist	Metformin + Insulin (usually basal)
+ TZD or DPP-4-i or GLP-1-RA or Insulin^d	+ SU ^b or DPP-4-i or GLP-1-RA or Insulin^d	+ SU ^b or TZD or Insulin^d	+ SU ^b or TZD or Insulin^d	+ TZD or DPP-4-i or GLP-1-RA

If combination therapy that includes basal insulin has failed to achieve HbA_{1c} target after 3-6 months, proceed to a more complex insulin strategy, usually in combination with one or two non-insulin agents:

Insulin^e (multiple daily doses)

Objectifs glycémiques chez les diabétiques “jeunes” ou “âgés”? “Fragiles” ou non ?

1) Stratégie

1) de “**confort**” car les complications n’auront pas le temps de se développer

2) Ou bien stratégie **PAS d’hypos**, car trop risqué et tant pis pour les complications à venir

➤ GAJ 1,40 g/l

➤ HbA1c ~ **8 %**

2) Stratégie de prévention des complications ?

➤ HbA1c \leq **7%**

➤ **ET** pas trop d’**hypos**

Pour une stratégie de prévention des complications: qui est jeune” ou “âgé”?

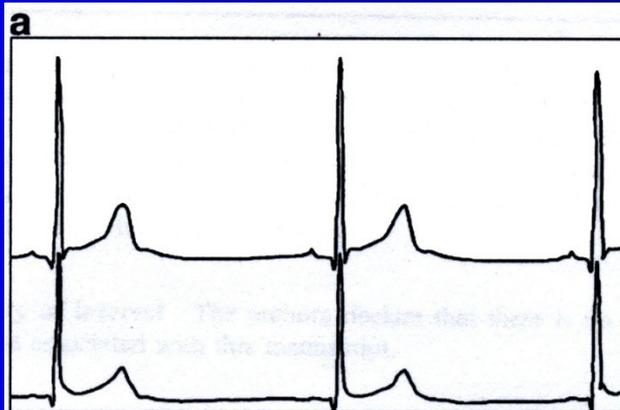
Esperance de vie en france :

Année	0 an	1 an	20 ans	35 ans	60 ans	75 ans	85 ans
HOMMES : espérances de vie à divers âges							
2000	74,52	73,97	55,45	41,59	20,31	10,09	5,23
2010	76,25	75,64	57,02	43,15	21,60	10,83	5,57
2020	77,88	77,23	59,52	44,65	22,83	11,56	5,92
2030	79,42	78,73	59,95	46,08	24,01	12,27	6,27
2040	80,87	80,14	61,31	47,44	25,12	12,97	6,62
2050	82,23	82,47	62,60	48,72	26,17	13,65	6,97
FEMMES : espérances de vie à divers âges							
2000	82,91	82,28	63,61	49,01	25,69	13,03	6,54
2010	84,74	84,06	65,32	50,67	27,09	14,02	7,05
2020	86,39	85,67	66,87	52,18	28,37	14,94	7,55
2030	87,87	87,11	68,27	53,54	29,54	15,81	8,04
2040	89,19	88,40	69,53	54,76	30,59	16,61	8,51
2050	90,37	89,56	70,65	55,85	31,55	17,36	8,97

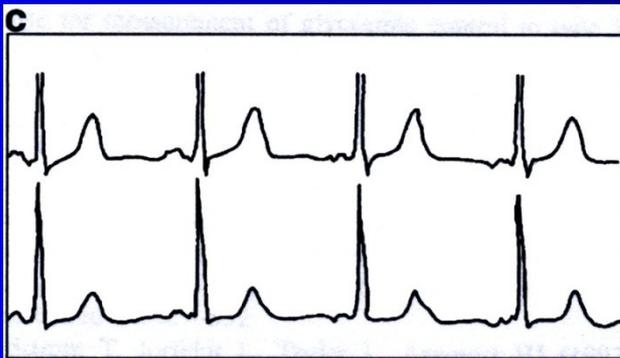
Objectifs glycémiques chez les diabétiques “ Qui est “Fragiles” ou non ?

25 DB1, 36 ± 7 ans, Holter glycémiques et Holter ECG → 13 hypos nocturnes (8 <2.2 mmol)

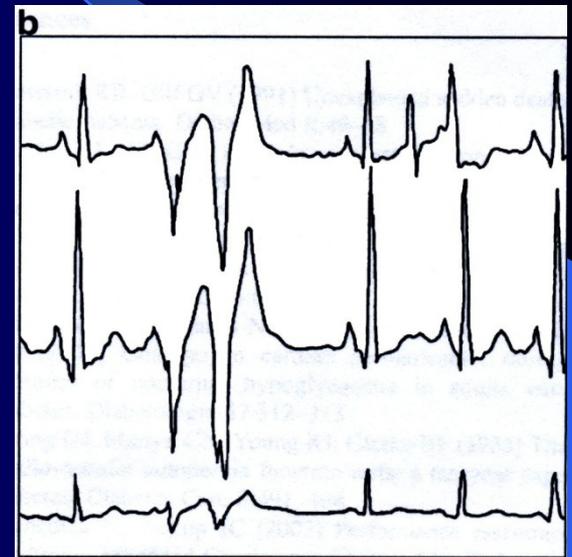
QT en hypos = 445 ± 40 v 415 ± 23 ms (p = 0.037)



Bradycardie sinusale



Anomalie onde P



ESV polymorphes

**Les risques de l'intensification :
Conséquences cardiaques des
hypoglycémies nocturnes**

**COMMENT LES « RECOS » SONT-
ELLES MISES EN PRATIQUE?**

ESPOIR Diabète

- **Diabétologues (Libéraux ou hospitaliers) : n=410**
- **Diabétiques de type 2 : n = 5 022**
 - **Inclus : n = 4 930**
 - **Non inclus : 20 (consentement) et 72 (critères d'inclusion)**

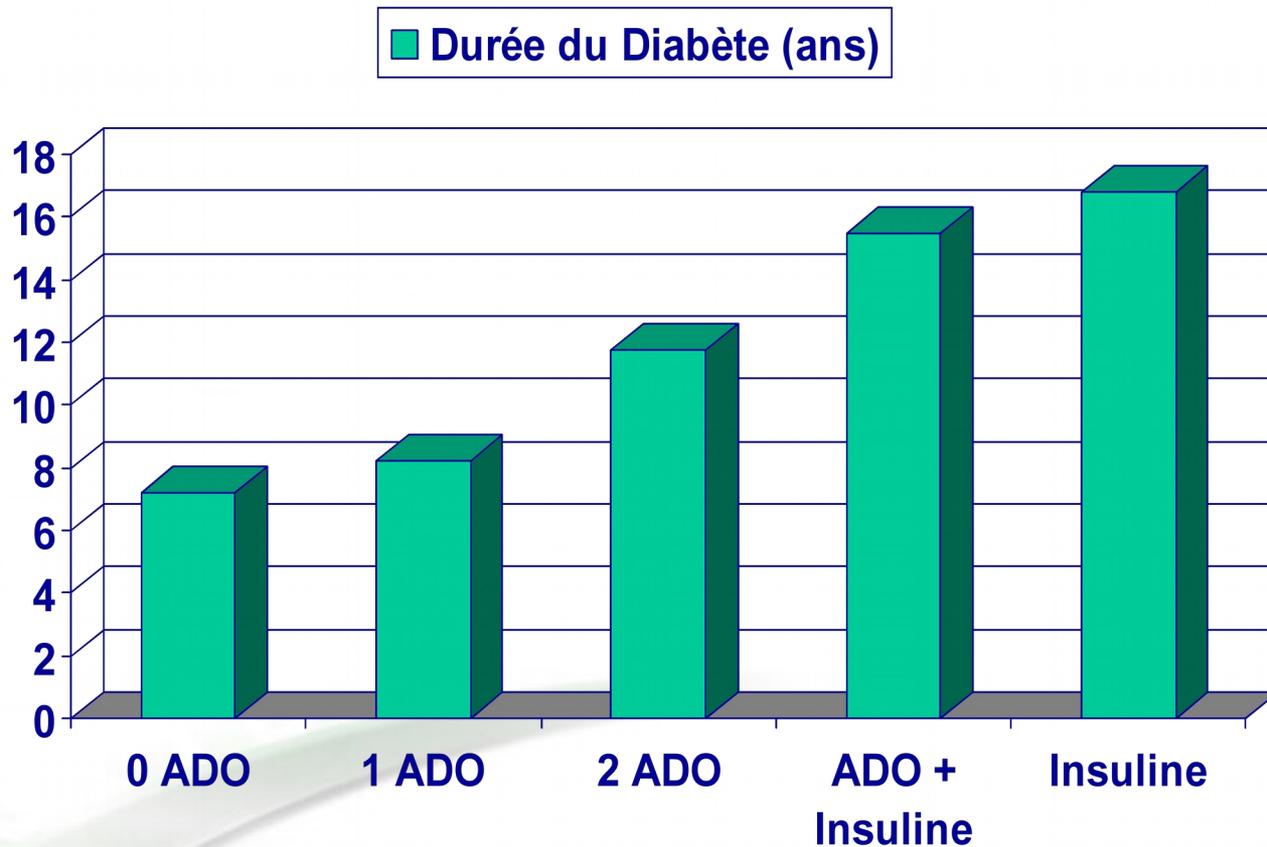
Equilibre Glycémique

	ESPOIR	
	27%	
	39%	
	34%	

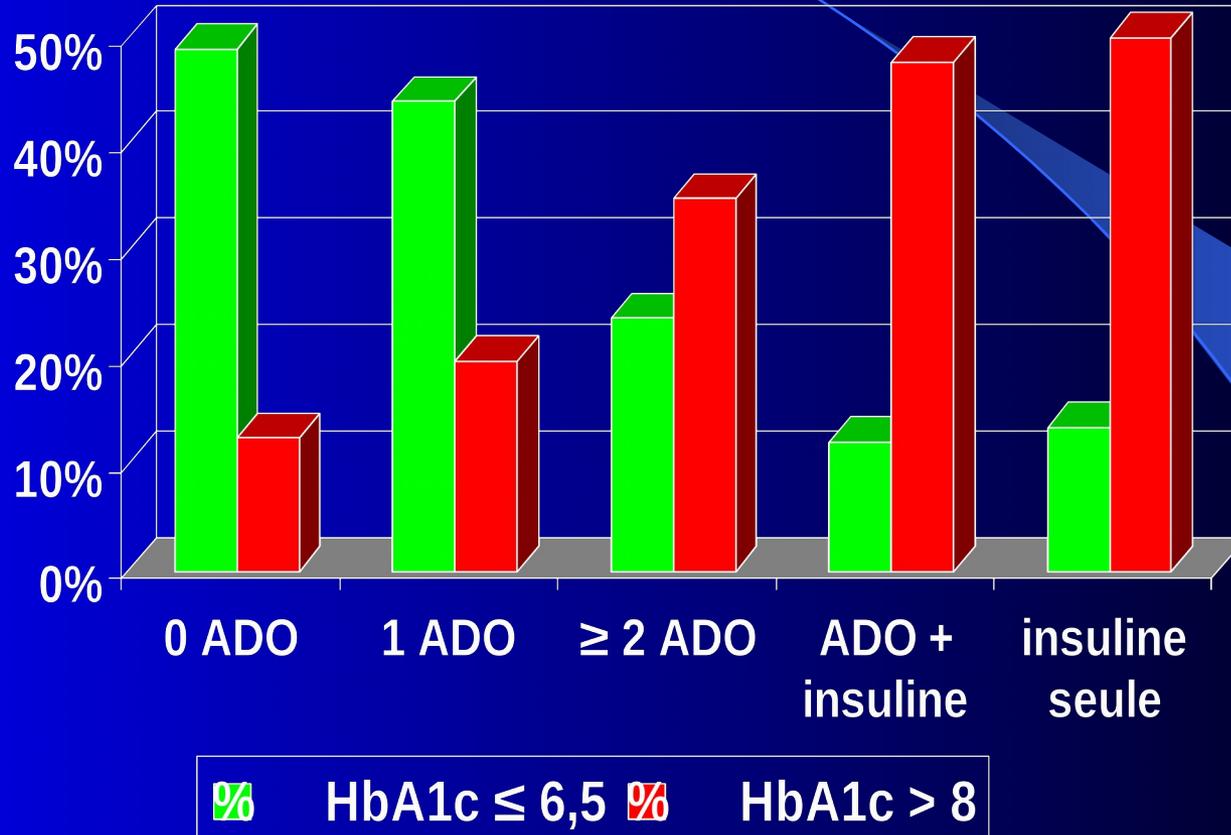
Espoir : n = 4930, Diastep : n = 15239

ESPOIR
RICOSSA

Relation entre Traitement Anti-Diabétique et Ancienneté du Diabète



Traitement antidiabétique et équilibre glycémique



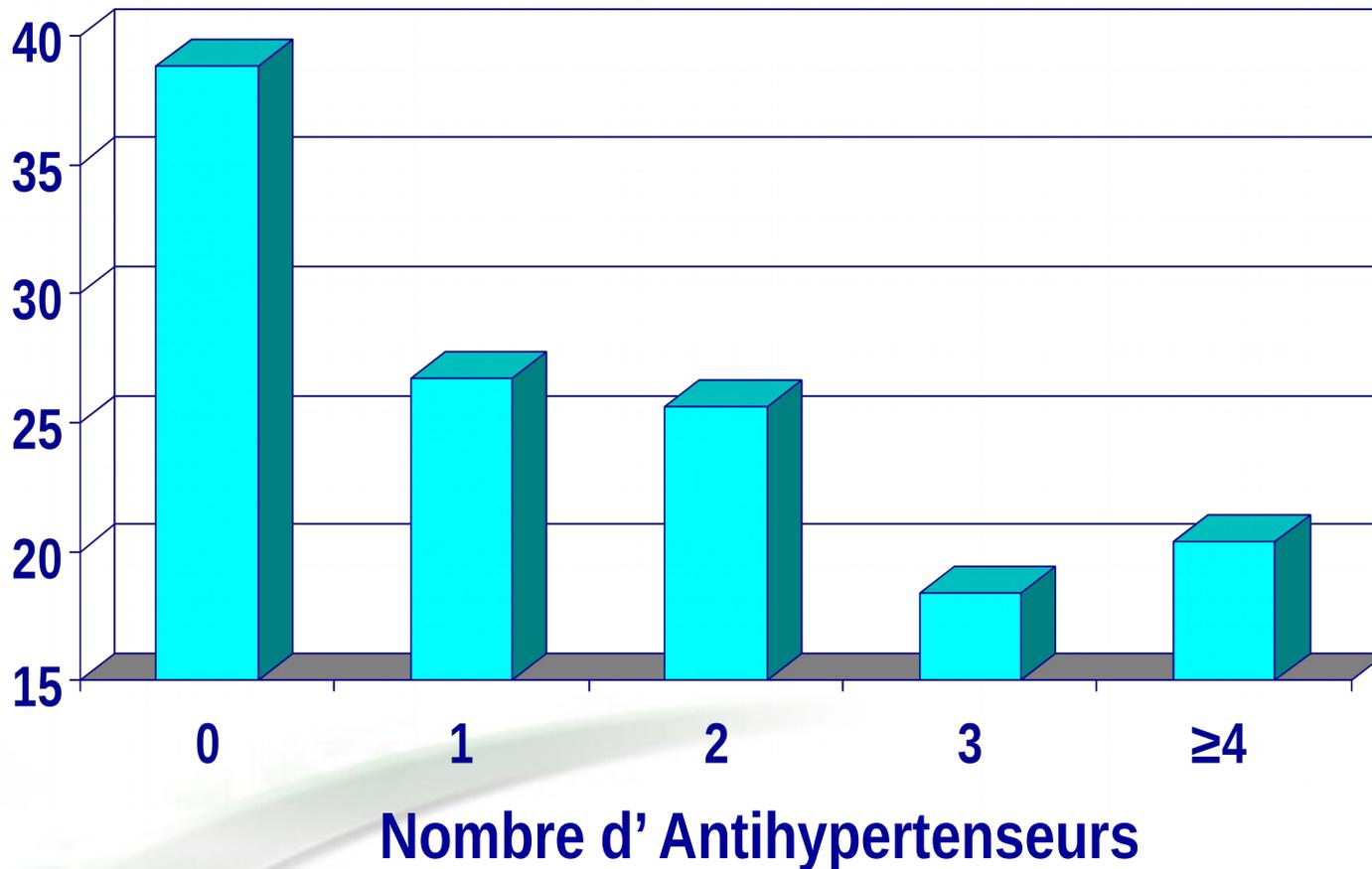
- L'équilibre glycémique est moindre chez les patients ayant le traitement le plus lourd, illustrant le retard à la prescription d'un traitement supplémentaire

Contrôle de la PA

	ESPOIR Diabète
■	51 %
■	86 %
■	40 %
■	50 %
■ AD < 80 mmHg et	29 %

Contrôle de la PA selon le nombre d'antihypertenseurs

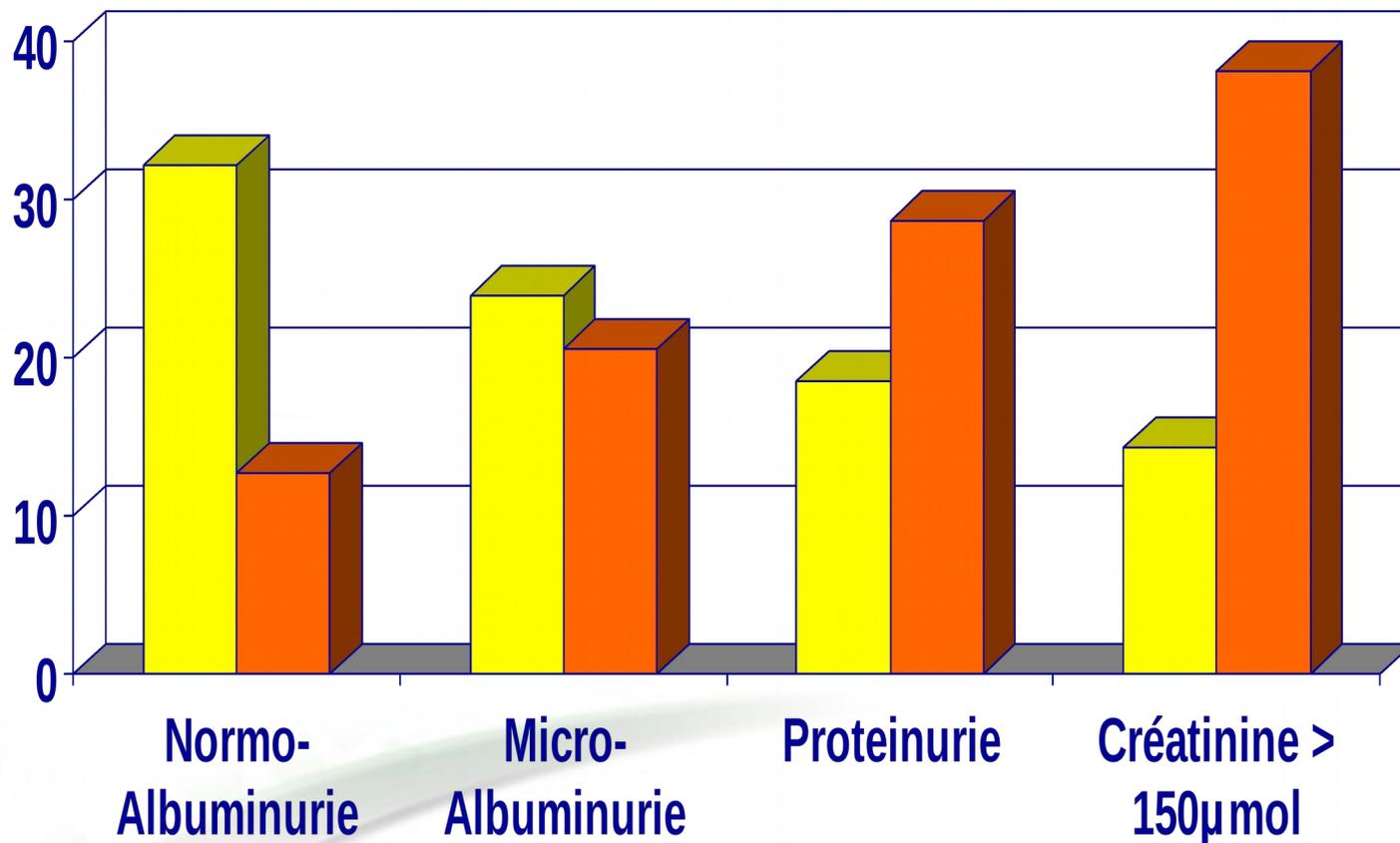
% de patients ayant une PAS < 140 et PAD < 80 mmHg



Relation entre Contrôle Tensionnel et Néphropathie Diabétique au cours du Diabète de type 2

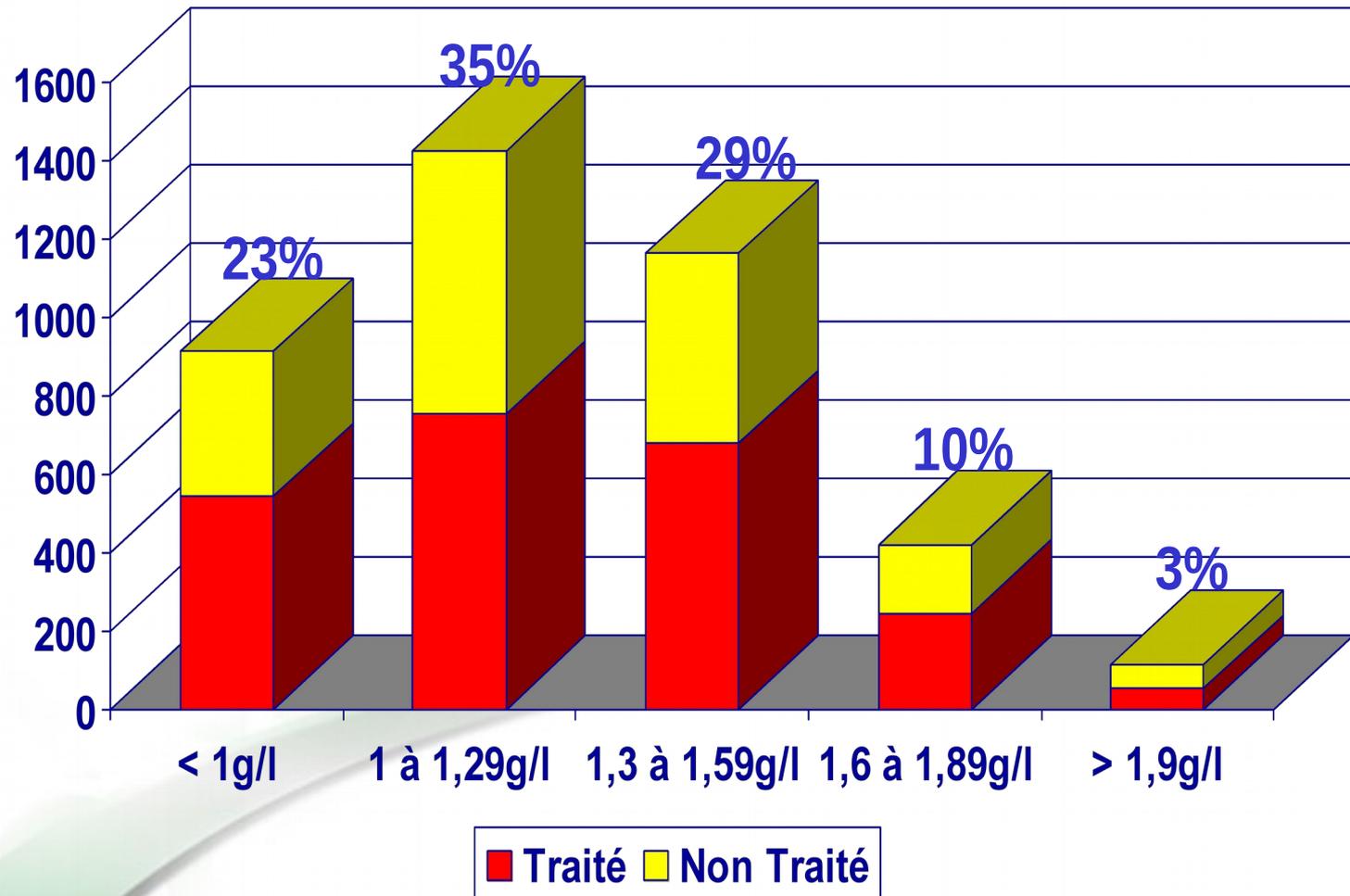
■ % Patients avec PAS <140 et PAD <80 mm Hg

■ % Patients avec >2 Tt Anti-HTA

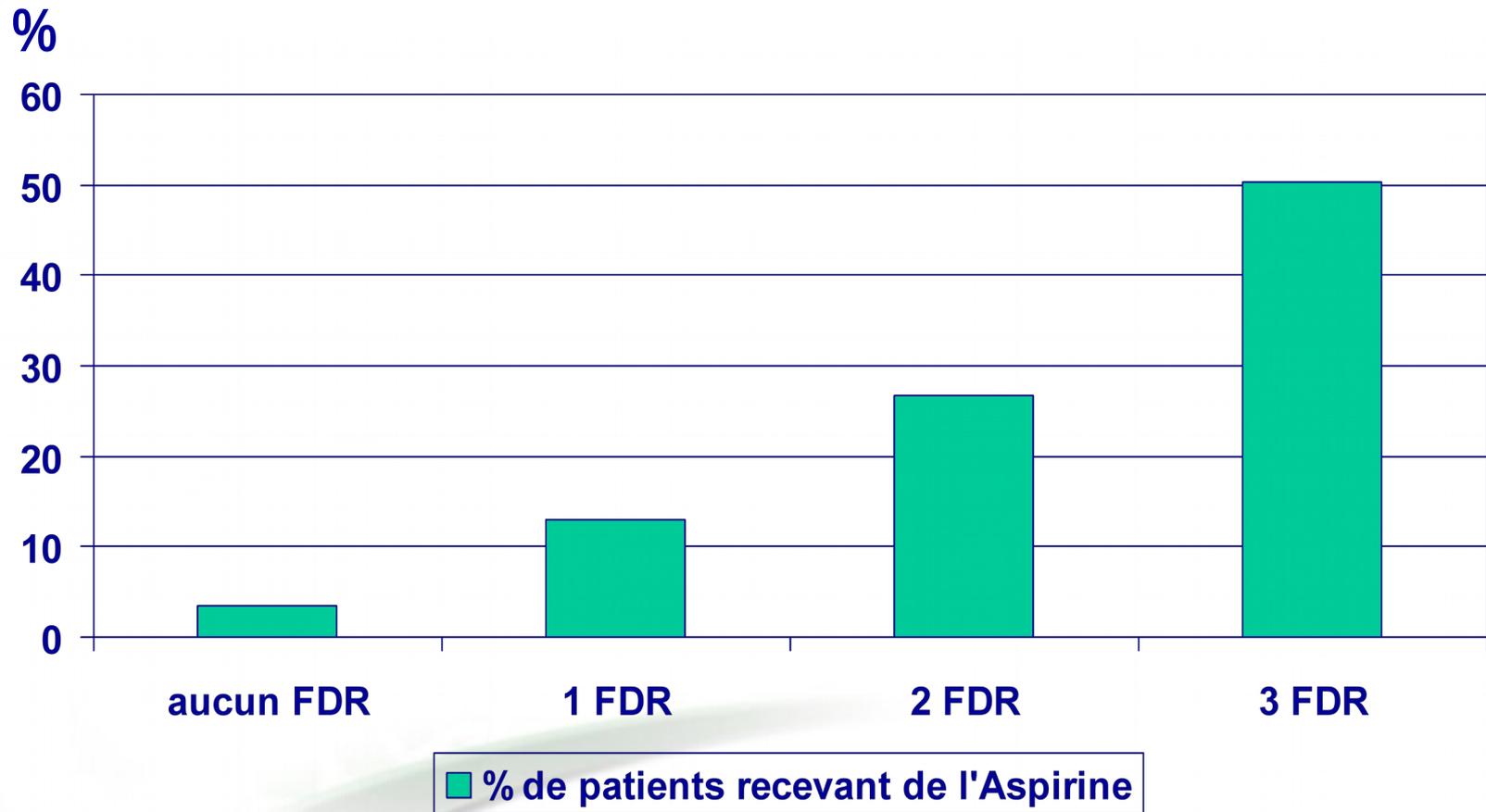


Espoir Diabète : LDLc

Sur 4036 Patients : 48% Traités (28% Statine, 19.5% Fibrates, 0.5% S+)



Espoir Diabète : les Traitements par Aspirine ou anti-aggrégants



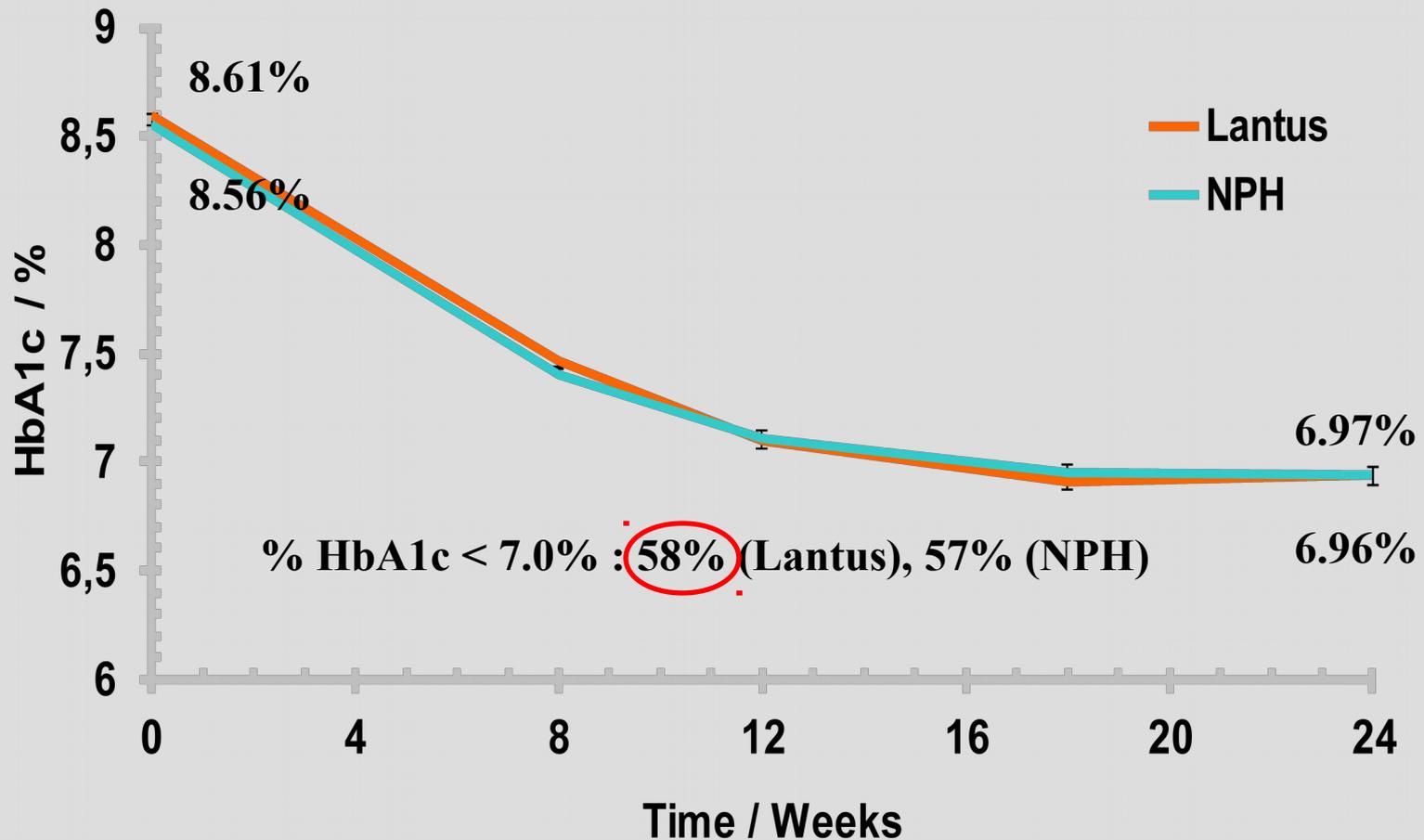
COMMENT LES « RECOS » SONT-ELLES MISES EN PRATIQUE?

Diabète de type 2 (n=2 232) – ENTRED 2007

Traitement actuel		Recommandation HAS/Afssaps	% dans Entred	Effectif estimé en France (sur 2,2 Millions)
Metformine seule	et HbA1c ≤ 6,5%	<i>Continuer metformine</i>	12 %	N = 264 000
	et HbA1c > 6,5%	<i>Bithérapie</i>	11 %	N = 242 000
1 ADO hors metformine	et HbA1c ≤ 6,5%	<i>Metformine</i>	10 %	N = 220 000
	et HbA1c > 6,5%	<i>Metformine ou bithérapie</i>	12 %	N = 264 000
2 ADO seuls	et HbA1c ≤ 7%	<i>Continuer bithérapie</i>	15 %	N = 330 000
	et HbA1c > 7%	<i>Trithérapie</i>	15 %	N = 330 000
3-4 ADO seuls	et HbA1c ≤ 8%	<i>Continuer trithérapie</i>	6%	N = 132 000
	et HbA1c > 8%	<i>Insulinothérapie</i>	2 %	N = 44 000
Insuline +/- ADO	et HbA1c ≤ 8%	<i>Continuer insuline</i>	11 %	N = 242 000
	et HbA1c > 8%	<i>Intensification ?</i>	6 %	N = 132 000
TOTAL	Objectif glycémique	Atteint	54 %	N = 1,2 M
		Non atteint	46 %	N = 1,0 M

Après échec des ADO, ajout d'une insuline "basale"

Est-ce que ça marche ?



Après échec des ADO, ajout d'une insuline "basale"

Est-ce que ça marche en pratique courante ?

Diabète de type 2 (n=2 232) – ENTRED 2007

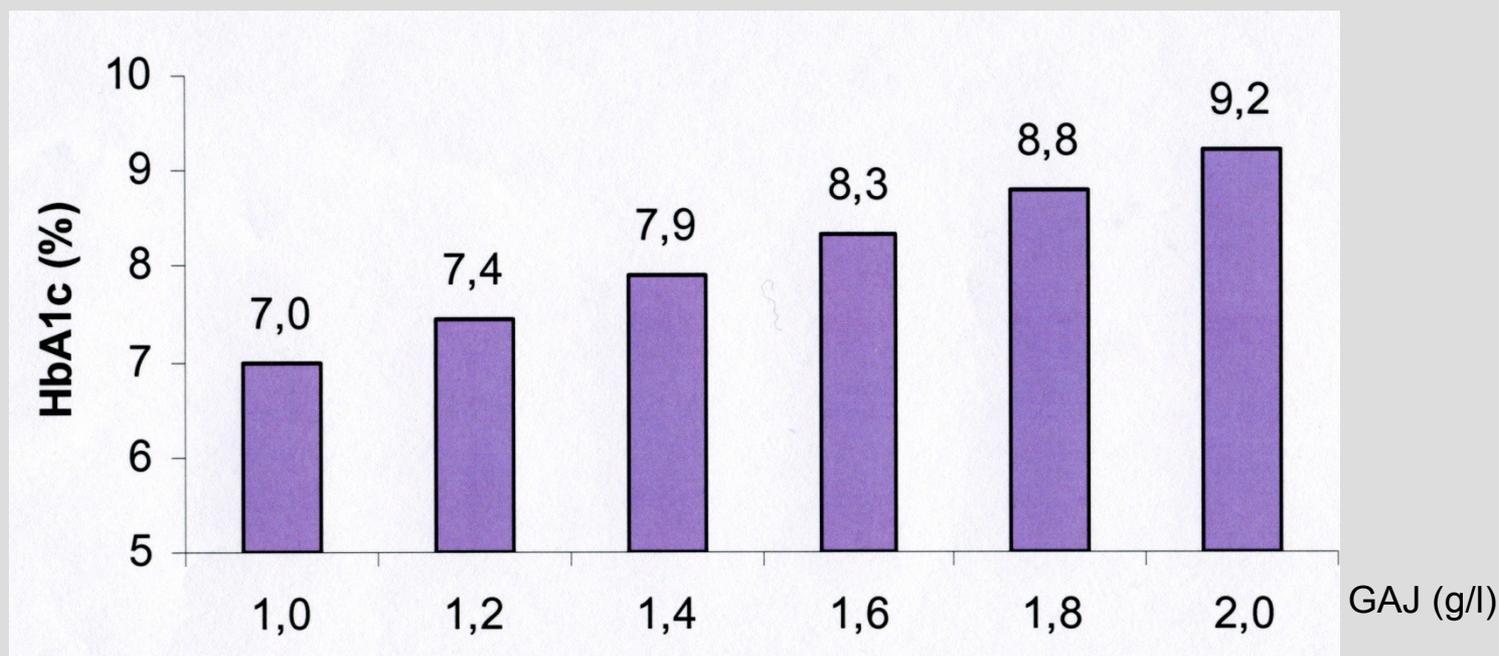
Traitement actuel		Recommandation HAS/Afssaps	% dans Entred	Effectif estimé en France (sur 2,2 Millions)
Metformine seule	et HbA1c ≤ 6,5%	<i>Continuer metformine</i>	12 %	N = 264 000
	et HbA1c > 6,5%	<i>Bithérapie</i>	11 %	N = 242 000
1 ADO hors metformine	et HbA1c ≤ 6,5%	<i>Metformine</i>	10 %	N = 220 000
	et HbA1c > 6,5%	<i>Metformine ou bithérapie</i>	12 %	N = 264 000
2 ADO seuls	et HbA1c ≤ 7%	<i>Continuer bithérapie</i>	15 %	N = 330 000
	et HbA1c > 7%	<i>Trithérapie</i>	15 %	N = 330 000
3-4 ADO seuls	et HbA1c ≤ 8%	<i>Continuer trithérapie</i>	6%	N = 132 000
	et HbA1c > 8%	<i>Insulinothérapie</i>	2 %	N = 44 000
Insuline +/- ADO	et HbA1c ≤ 8%	<i>Continuer insuline</i>	11 %	N = 242 000
	et HbA1c > 8%	<i>Intensification ?</i>	6 %	N = 132 000
TOTAL	Objectif glycémique	Atteint	54 %	N = 1,2 M
		Non atteint	46 %	N = 1,0 M

35%

Après échec des ADO, l'ajout d'une insuline "basale" peut donner des résultats insuffisant pour plusieurs raisons :

- 1) La titration de l'insuline est **insuffisante**
- 2) L'intensification du traitement insulinique est limité par le risque d'**hypoglycémies**
- 3) La titration de l'insuline permet d'obtenir la normalisation de la glycémie à jeun, **mais** l'HbA1c reste > 7.0%

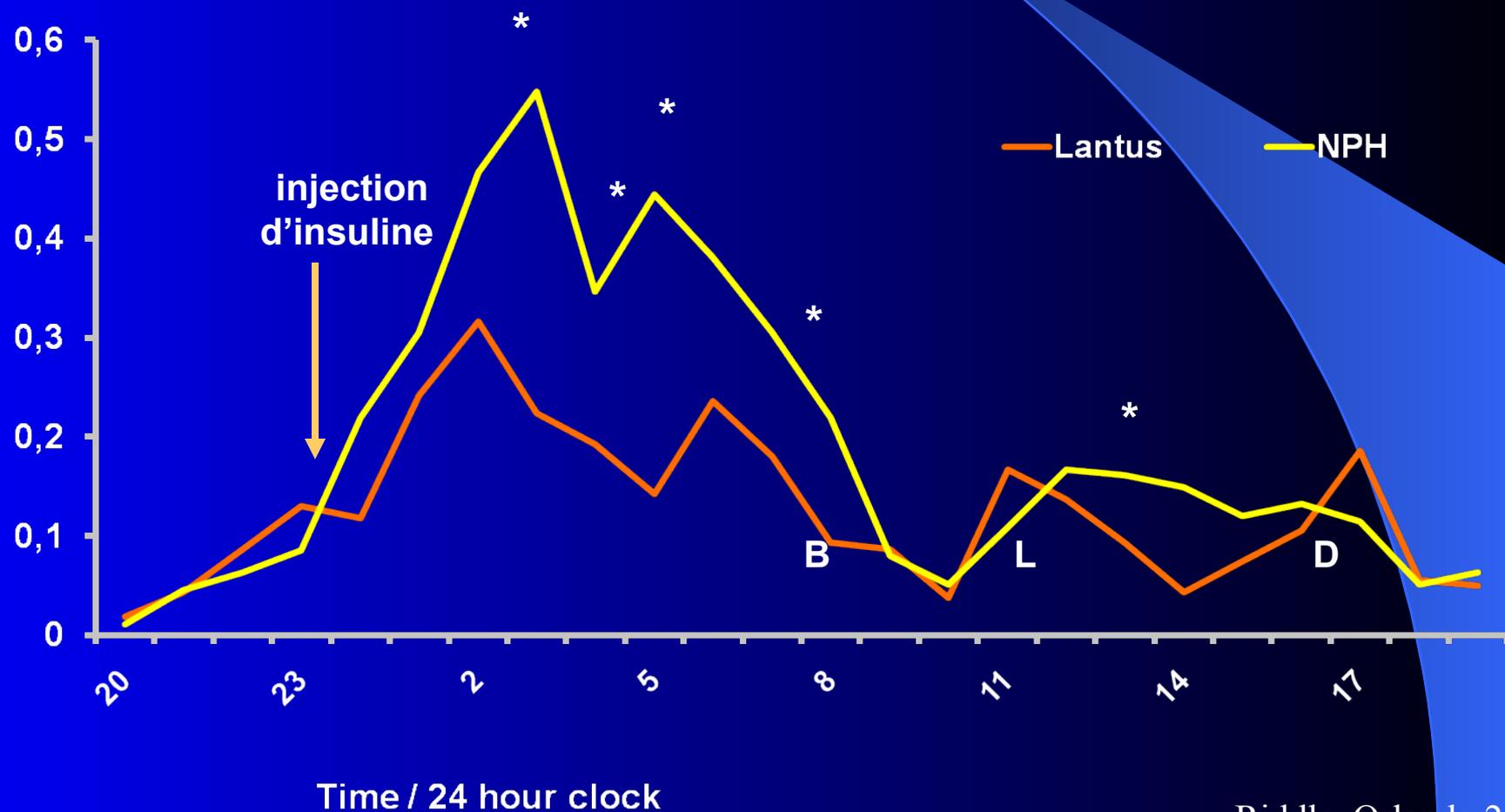
Pour obtenir une HbA1c moyenne < 7%, la titration de l'insuline basale doit être augmentée jusqu'à obtenir une GAJ < 1.0 g/l



$$\text{HbA1c (\%)} = (4.78 \pm 0.49) + (0.40 \pm 0.08 \times \text{GAJ (mmol)})$$
D'après l'étude LANMET

La NPH présente un pic d'action plus prononcé que le Glargine et génère moitié plus d'hypos nocturne en cas de titration forcée

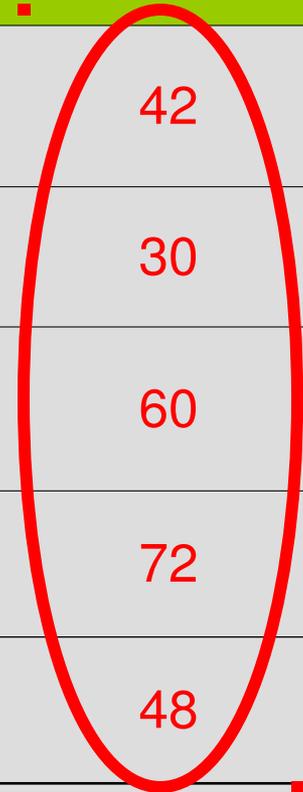
Evenements (≤ 56 mg/dL, 3.1 mM) par patients et par années



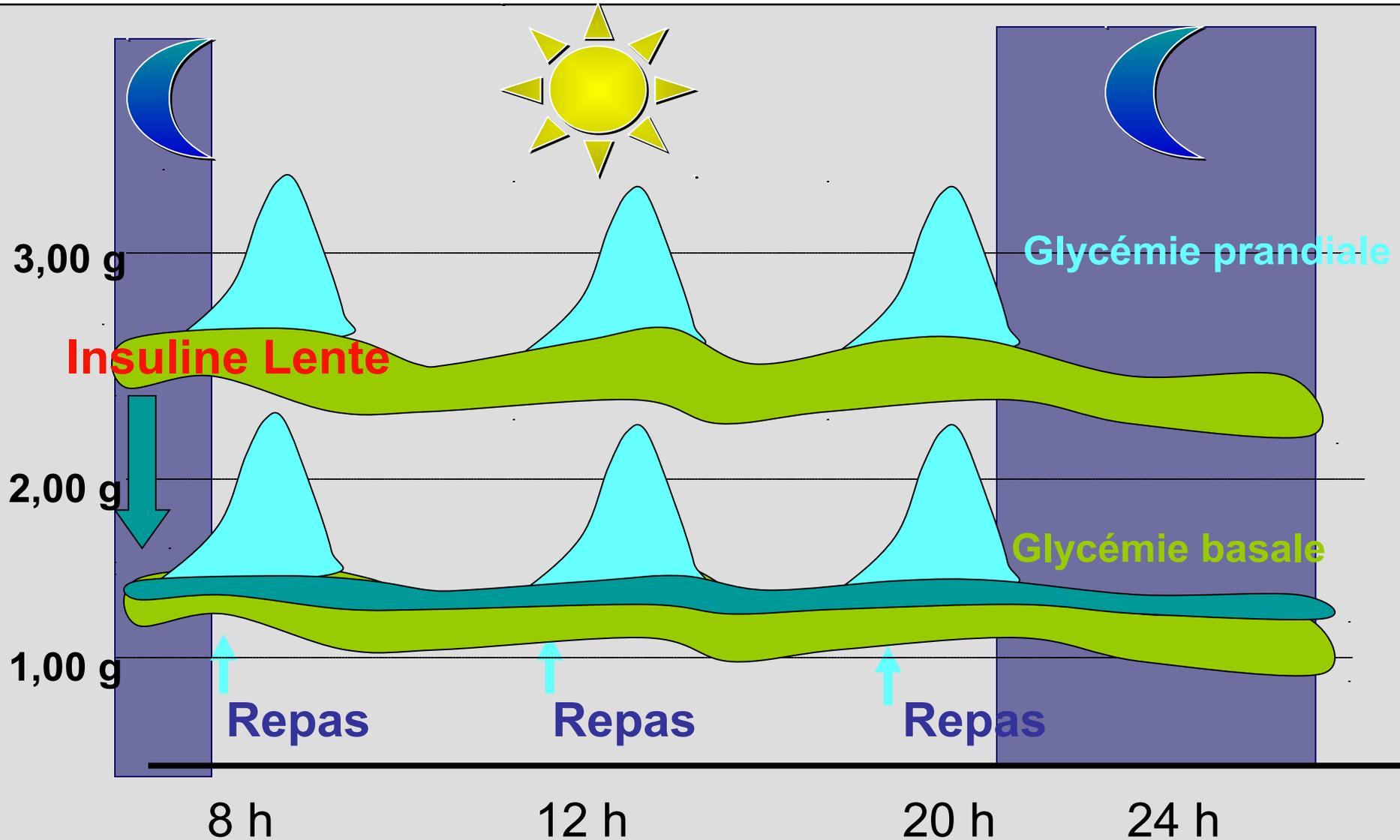
Après échec des ADO, ajout d'une insuline "basale"

Est-ce que ça marche dans les études cliniques ?

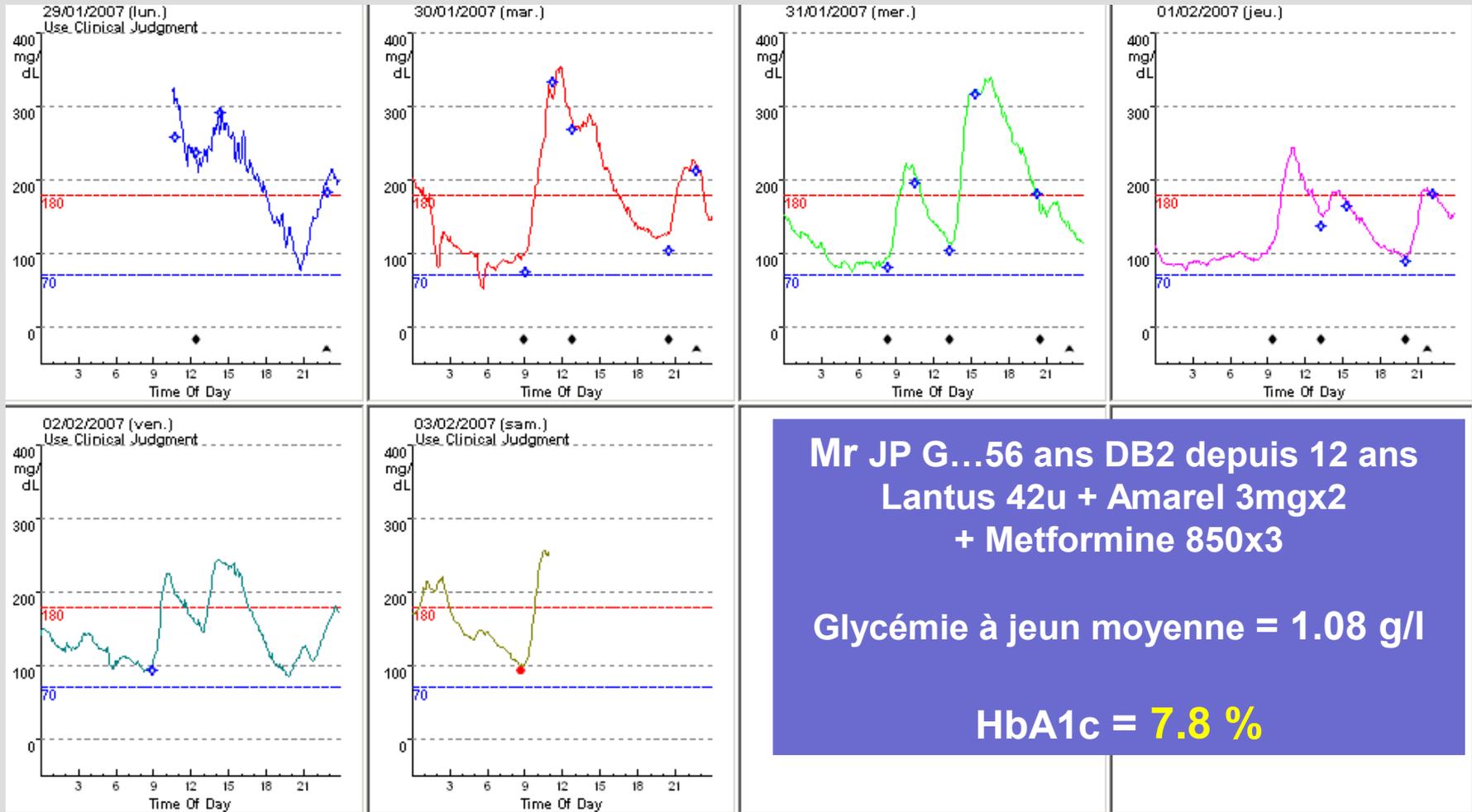
	Dose U/kg/j	Prise de poids	HbA1c moyenne	% patients avec hbA1c >7%
Treat to target – Glargine	0,48	3	7,0%	42
Treat to target - Detemir		1,2	6,8%	30
Initiate – Glargine	0,40	3	7,4%	60
4 T Study: bras 1 analogue lent	0,49	1,9	7,6%	72
Comparaison glargine / detemir	0,44/0,78	3,9/3	7,1%	48



Diabète de type 2 : traitement de la Glycémie Basale après échec des ADO



Impact des glucides sur la GPP dans le DB2 traité par Lantus et ADO

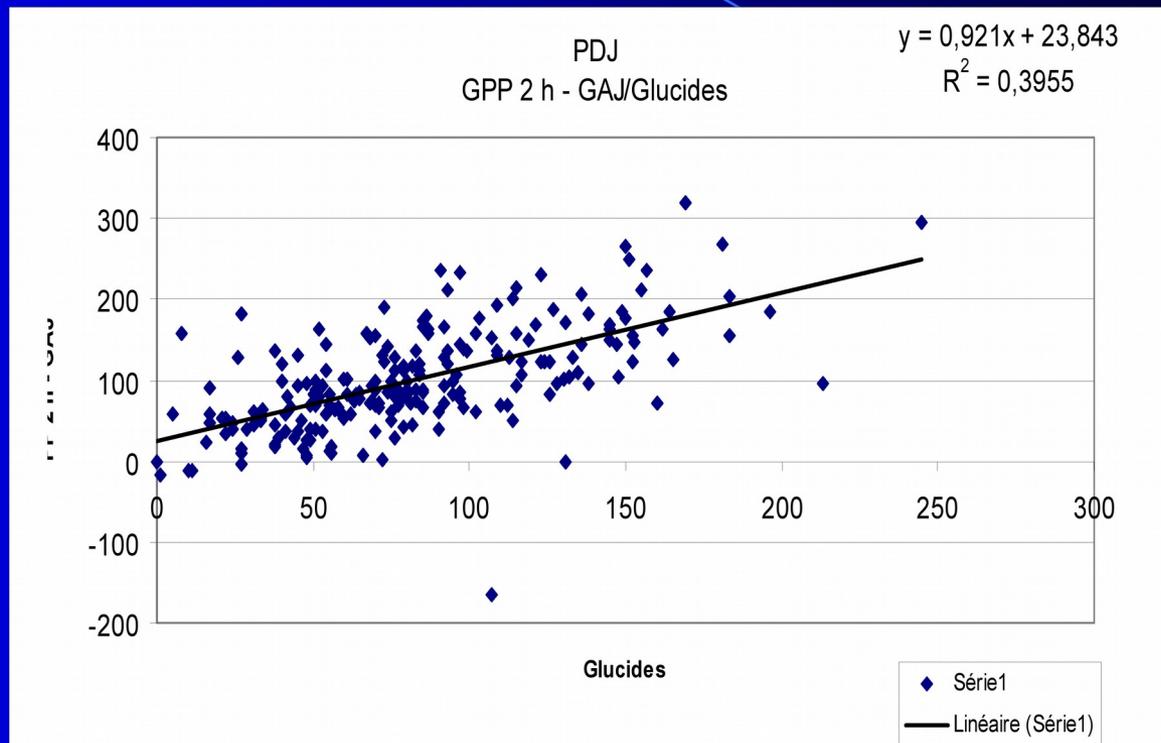


**Glargine : normalisation de la glycémie basale,
mais expansion glycémique PP inchangée**

Contribution relative de la GPP et de la GAJ à l'HbA1c

- Au cours du DB2 insuffisamment traité par ADO, avec une HbA1c < 7.3%,
La contribution de la GPP à l'excès d'HbA1c est de 70% *
- Au cours du DB2 insuffisamment traité par insuline lente + ADO,
La contribution de la GPP à l'excès d'HbA1c est de 100%
quand la Glycémie « basale » est bien contrôlée par un analogue lent.

Relation entre la glycémie 2h après le début du petit déjeuner et la quantité de glucides ingérés



Chez des patients dont l'insuline basale (Glargine) est bien titrée et l'HbA1c >7%, il faut d'abord revoir l'alimentation!

Quand insuline basale + ADO n'obtiennent pas un résultat satisfaisant

....L'adjonction d'une 2^o injection d'insuline devient nécessaire. Faut-il alors :

- Passer à 2 prémix ?
- Adjoindre un analogue rapide avant le repas le plus hyperglycémiant ?
- Ou d'emblée passer à 3 prémix
- Ou à un schéma basal-bolus ?

Après échec ADO: 1 Glargine +/- ADO ou 2 Premix ?

LAPTOP

HbA1c : 7.1 v 7.5%

Metformine arrêtée (premix) 26 v 64u/j

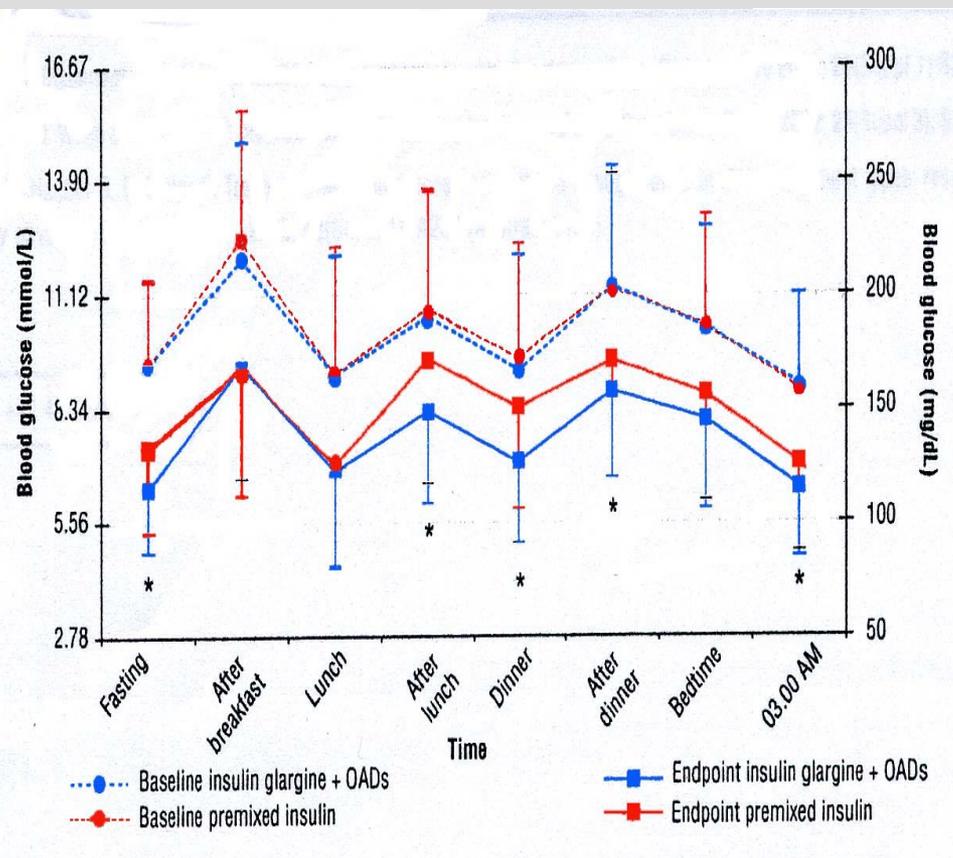
Hypos : nb/patient = 2.3 v 4.4

INITIATE

HbA1c : 7.4 v 6.9%

SU ou Glinides arrêtés

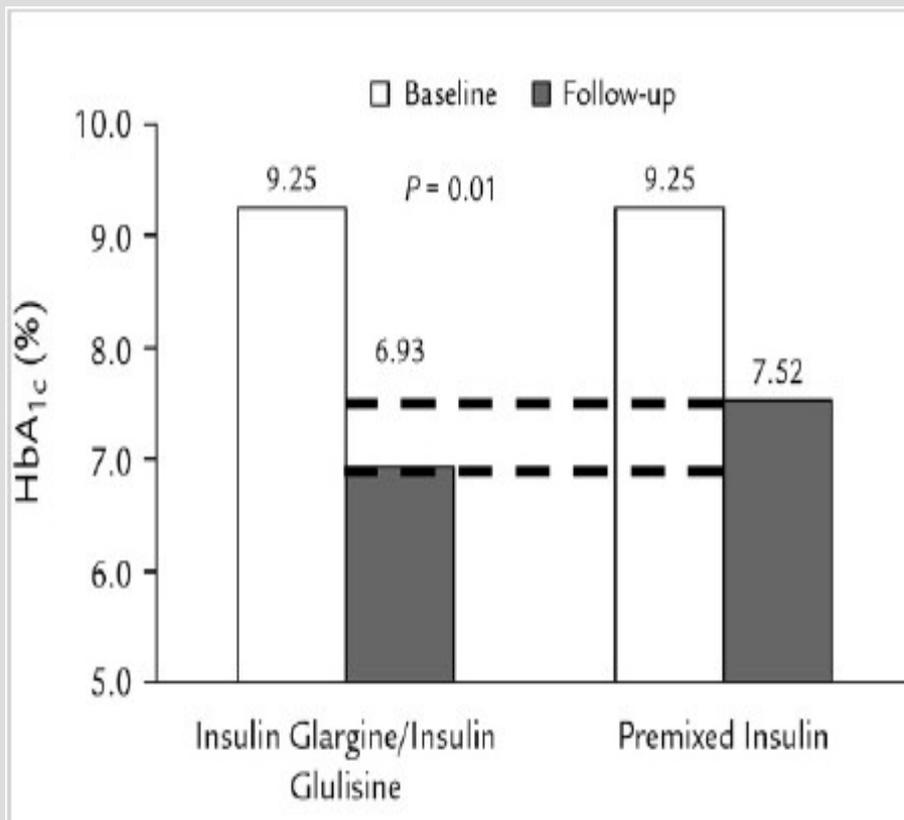
Hypos : 16 v 43%



Raskin and Associates

an in the glargine group (3.4 ± 2.0 episodes per patient respectively; $P < 0.05$). Minor hypoglycemia was reported by 43% of subjects in the glargine group (5). Only one major hypoglycemia occurred during the trial; a patient in the glargine group reported this. Subjects also reported symptoms of hypoglycemia but whose asplasma glucose values were ≥ 56 mg/dL. The rates of these symptoms were 7.1 and 4.7 ± 11.4 per patient in the BIAsp 70/30 and glargine groups respectively ($P < 0.05$). Included rates are symptoms for which a glucose reading was not taken

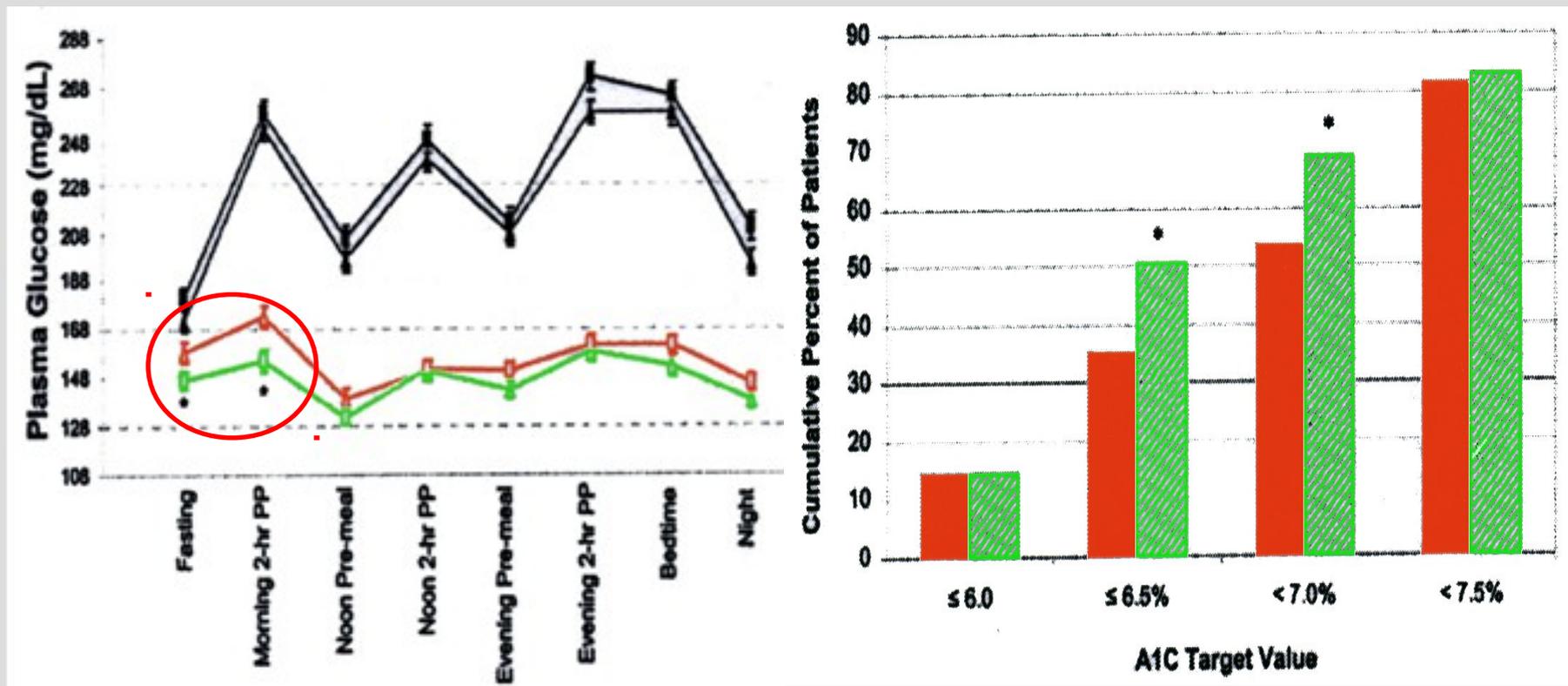
Après échec ADO + insuline : 1 Glargine + Glulisine ou 2 Premix ?



- 107 DB2 Traités par ADO et insuline (88%)
- HbA1c >7,0% (9.25%), 56 ans, 13 ans de DB2, TAS :
 - ♦ Glargine/Glulisine (n=106)
 - ♦ ou 2 Premix analogue (n=91)
- Suivi « comme d'habitude »
- Après 6 mois :
 - ♦ 78u, 3.5 inj v 90u, 2.5i nj NS
 - ♦ HbA1c : 6.9% v 7.5%, $\Delta = -0.59\%$ p=0.04
 - ♦ Hypos : 36% v 42% NS

Quand insuline basale + ADO n'obtiennent pas un résultat satisfaisant : Basal – Bolus (vert) ou 3 Premix (rouge) ?

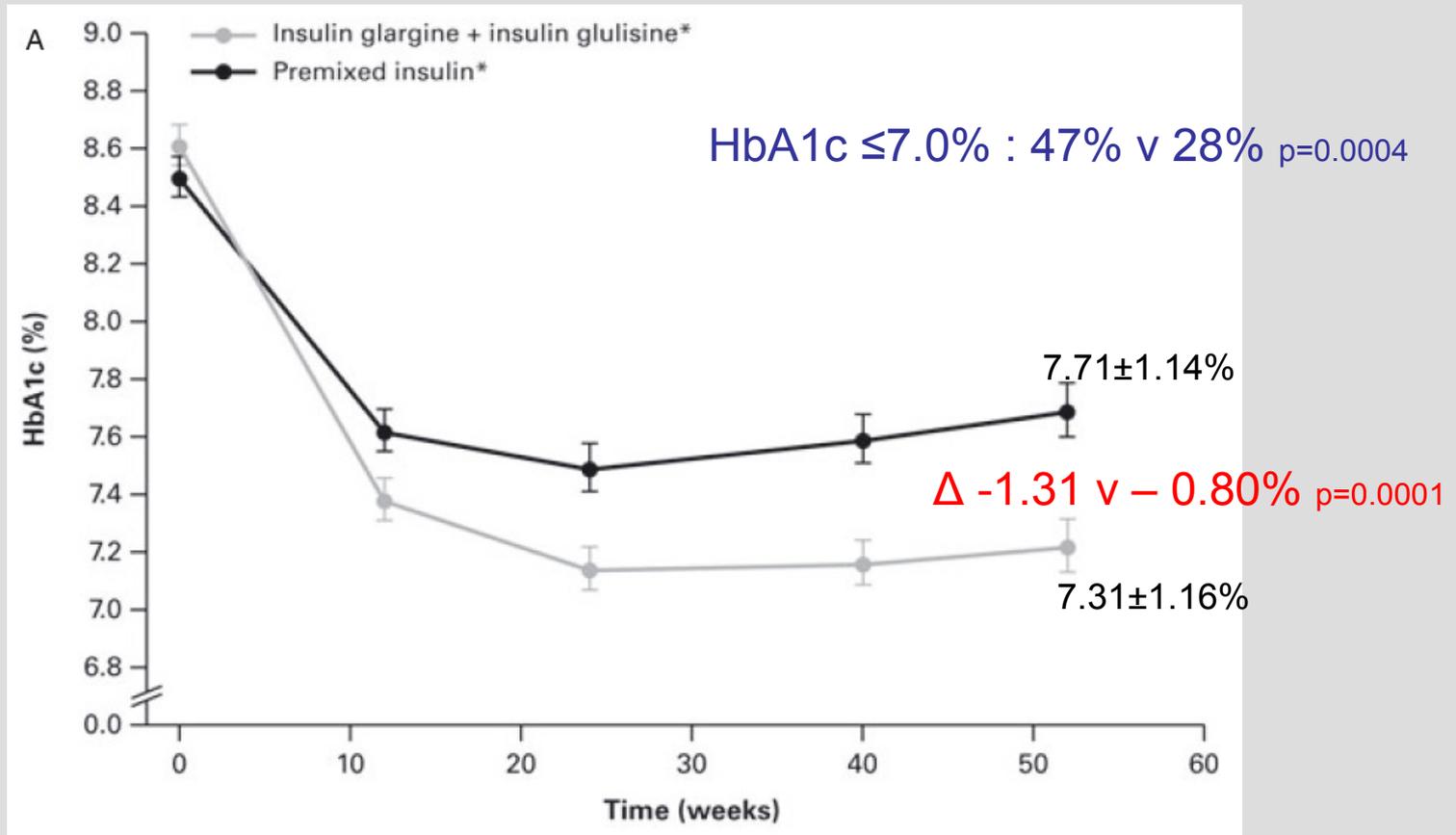
374 DB2 traités par Glargine + ADO, HbA1c 7.5 à 12% : TAS Glargine + 3 lispro ou HumalogMix 50 (ou 25 le soir)



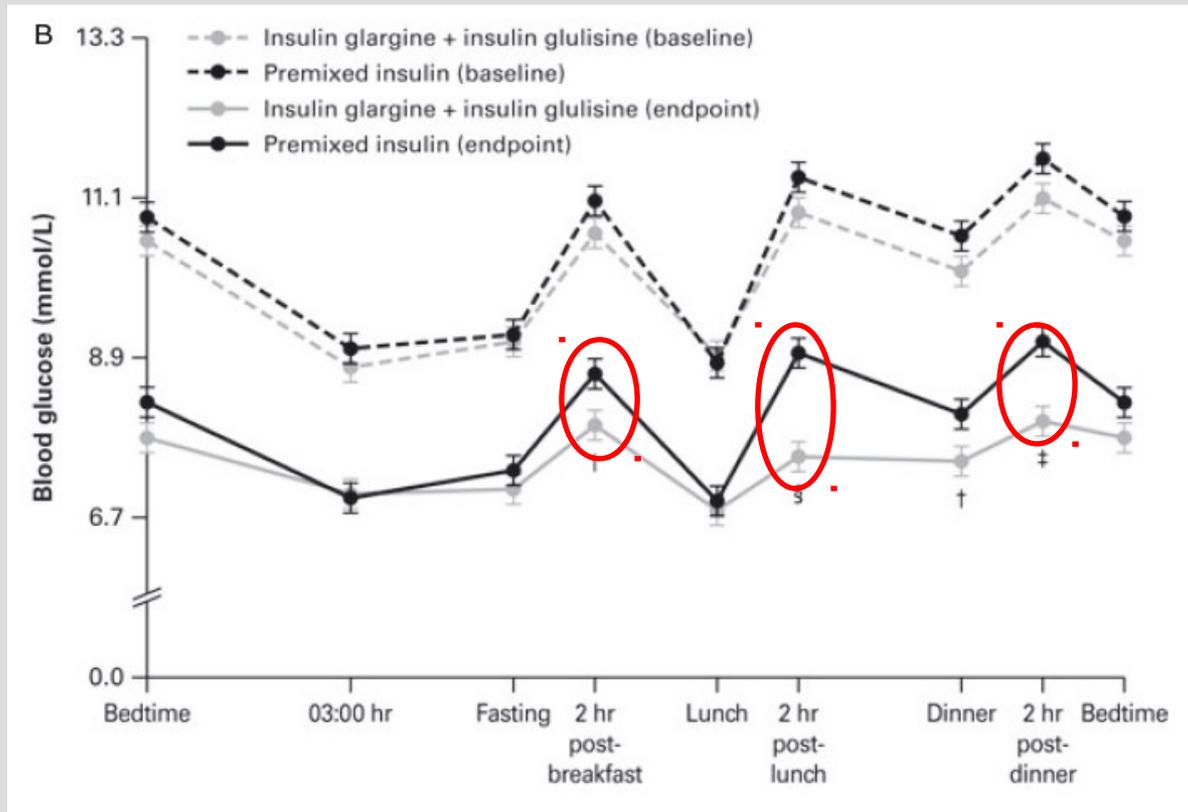
HbA1c : BB → -2.09%, Premix → -1.87% $\Delta = -0.22\%$ (-0.38, -0.07)

Après échec 2 Premix, Poursuivre 2 Premix ou passer à Basal-Bolus?

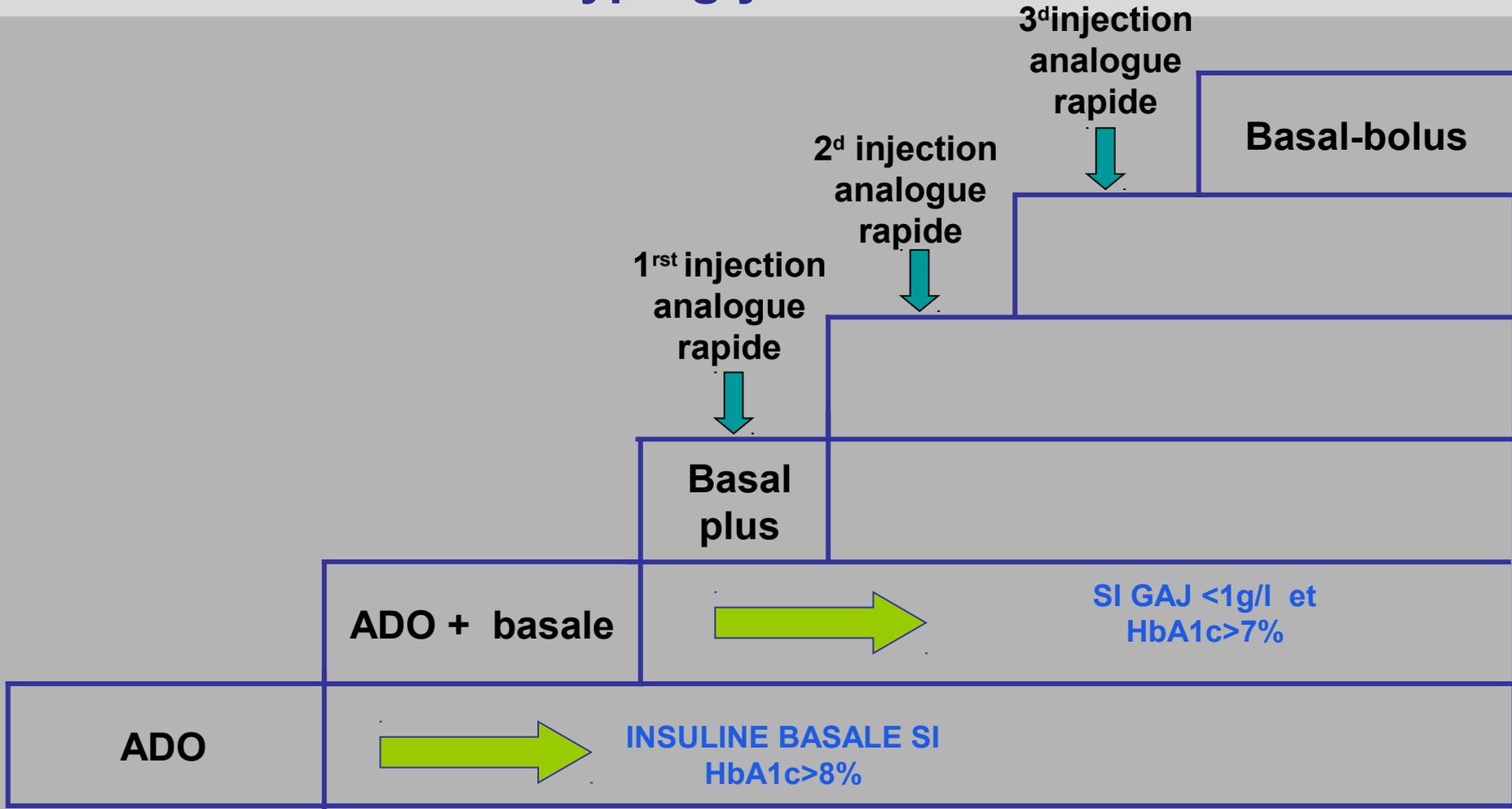
310 DT2, 2 Premix, HbA1c 7.5 -11%, IMC<38 TAS : continuer 2 Premix ou Glargine coucher + Glulisine avant les 3 repas, **objectifs** GAJ $\leq 1.0\text{g/l}$ et GPP $\leq 1.35\text{g/l}$



Après échec 2 Premix, Poursuivre 2 Premix ou passer à Basal-Bolus? (Ginger study)

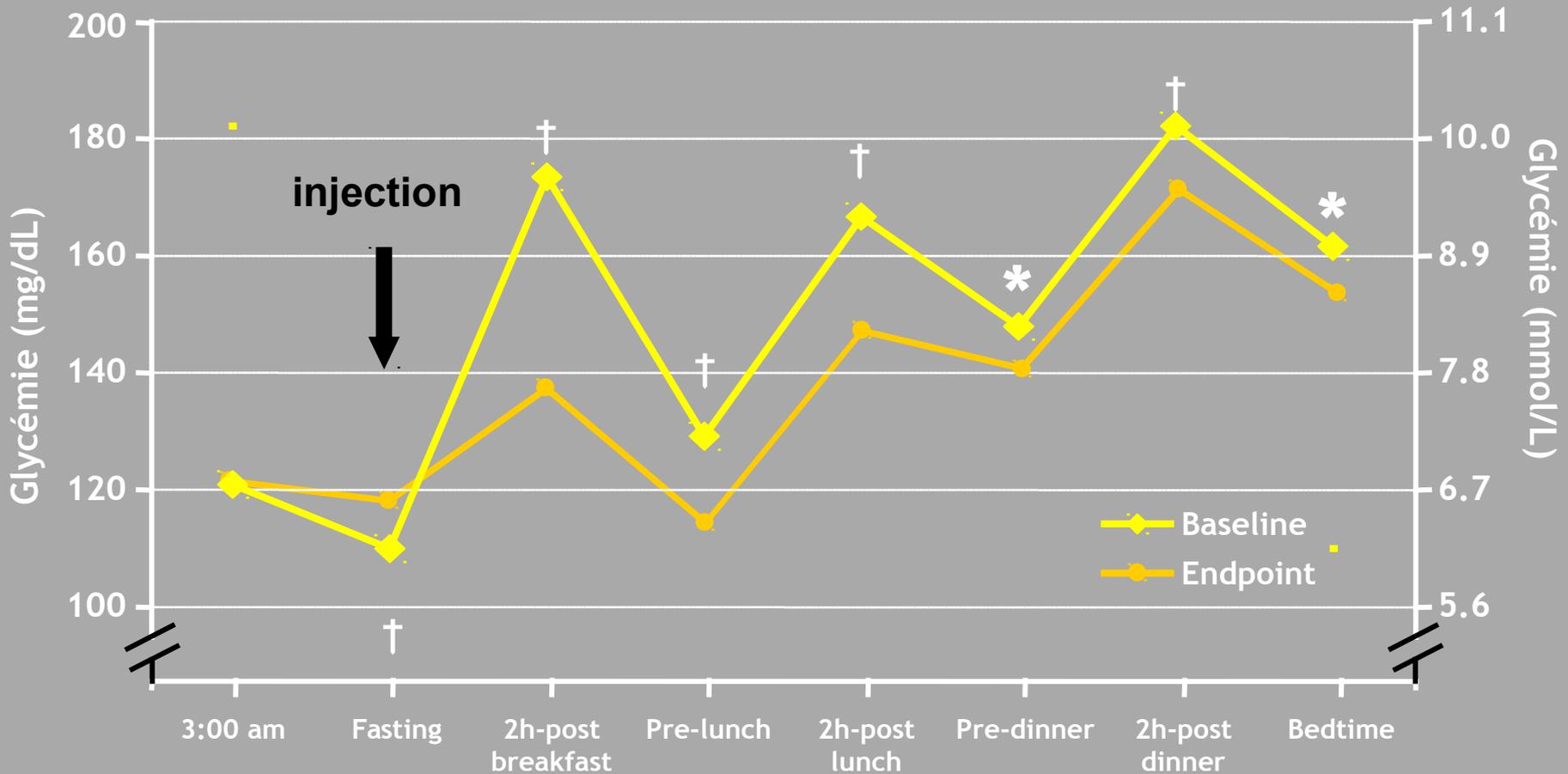


Quand l'insuline basale + ADO n'obtient pas un résultat satisfaisant : **Stratégie Basal + Ajout d'un analogue rapide avant le repas le plus hyperglycémiant**



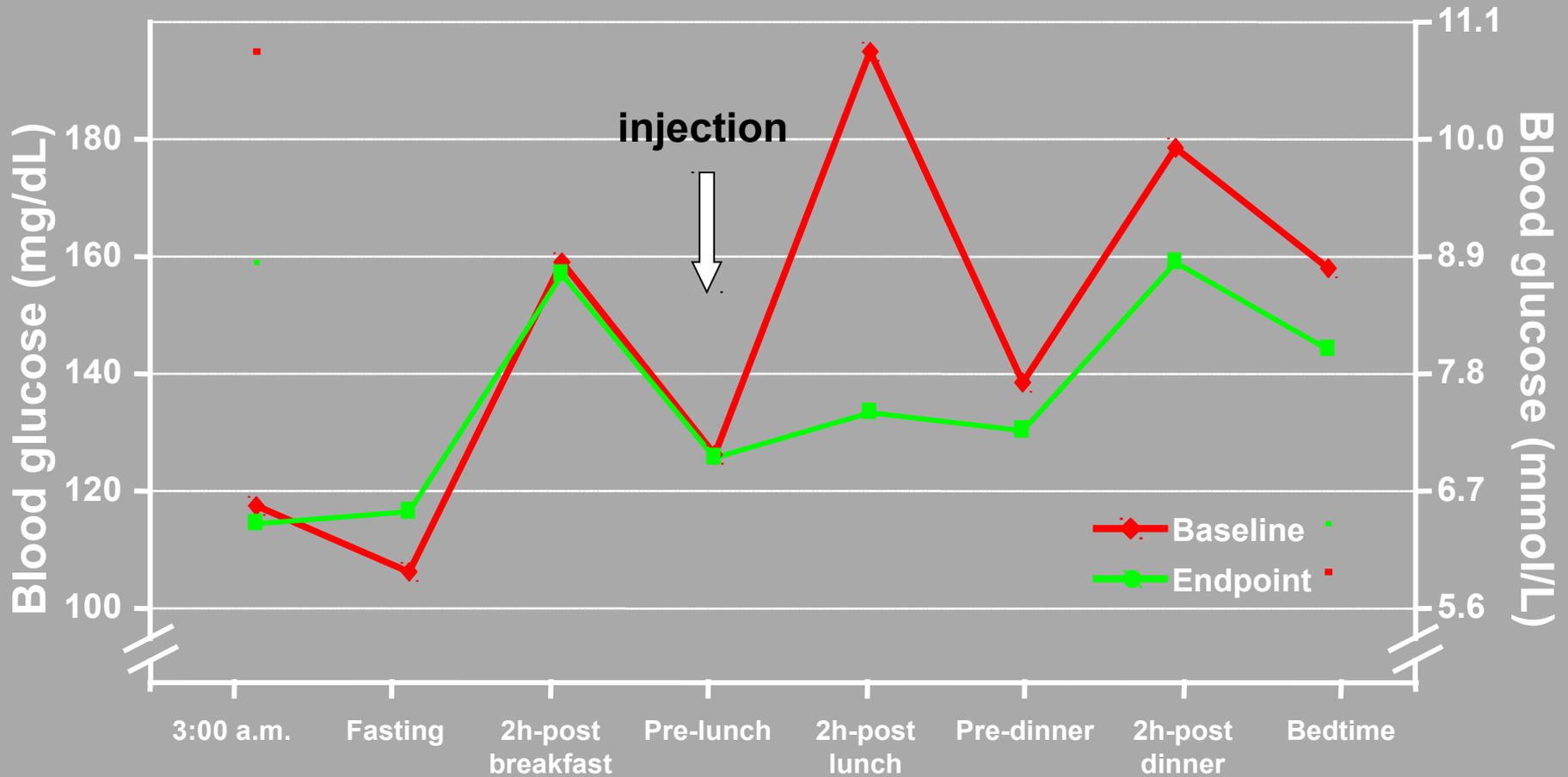
Traitement du repas le plus hyperglycémiant

Opal : injection d'Apidra avant le petit déjeuner (repas le plus hyperglycémiant)

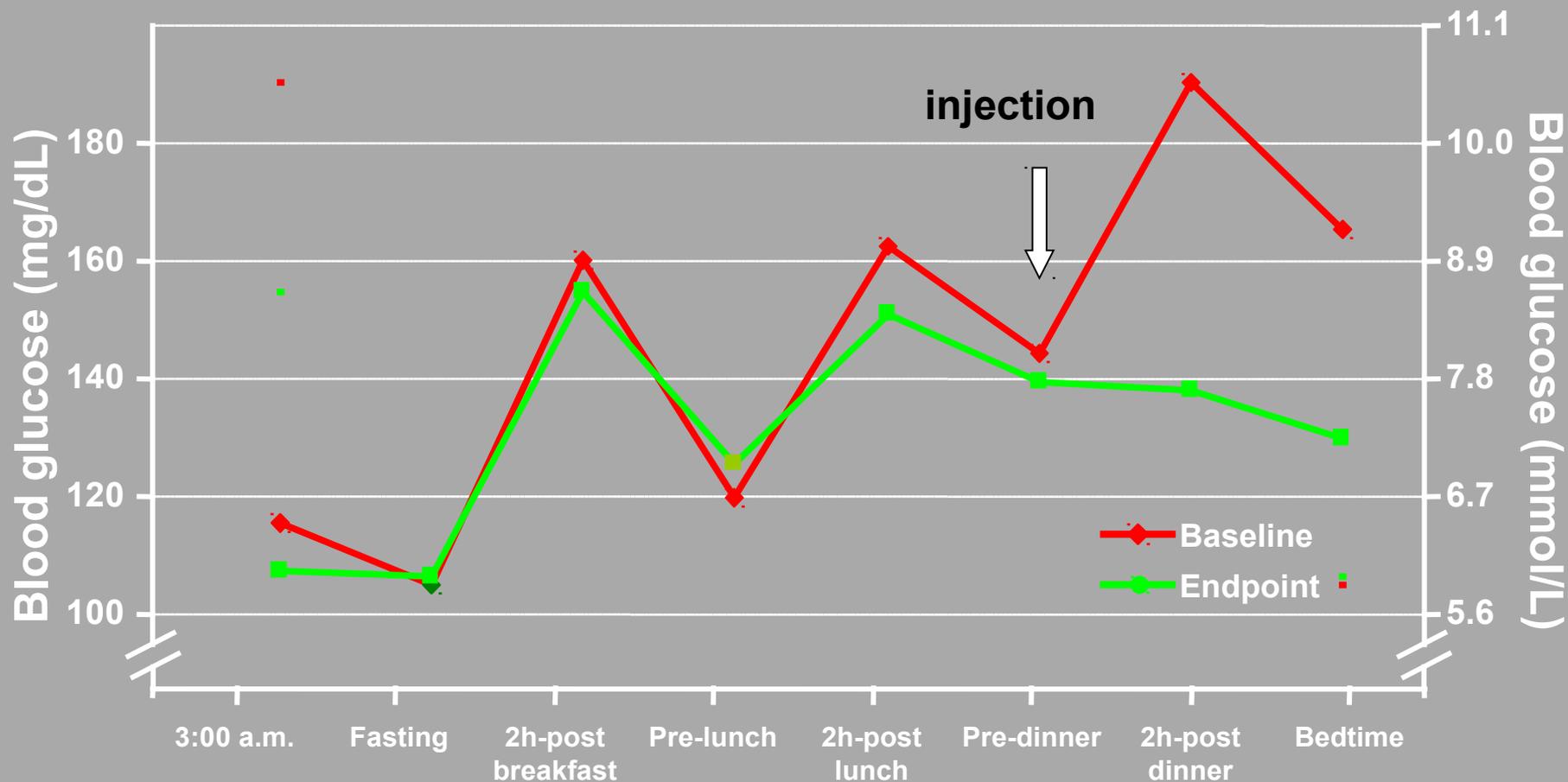


Calculated for the per-protocol analysis set (N=316); data are mean; *p<0.05; †p<0.0001

Opal : injection d'Apidra avant le dejeuner (repas le plus hyperglycémiant)



Opal : injection d'Apidra avant le diner (repas le plus hyperglycémiant)



Le traitement du repas le plus hyperglycémiant permet de ramener l'HbA1c d'1/3 des patients de 7.3% à < 6.5%

En cas d'insuffisance de l'insuline basale seule, faut-il traiter d'emblée les 3 repas ?

Etude 1.2.3 : insuline basale avec ajout d'1, 2 ou 3 doses quotidiennes d'insuline rapide

- **631 DT2, sous ADO, HbA_{1c} ≥ 8,0 % : mise sous Glargine pendant 14 s (ADO poursuivis à l'exception des sulfamides hypoglycémiants)**
- **Après 14 s, 343 DT2 HbA_{1c} > 7.0%, TAS Glulisine 1, 2 ou 3 injections**

Valeurs moyennes à l'inclusion dans l'étude :

• **HbA_{1c} (%) : 10,1%**

• **IMC (kg/m²) : 35,0**

**Insuline glargine
(n = 785)**

14 semaines

**Randomisation (sujets
avec un taux d'HbA_{1c}
> 7,0 %, n = 343)**

Ajout d'insuline glulisine une fois par jour (n = 115)

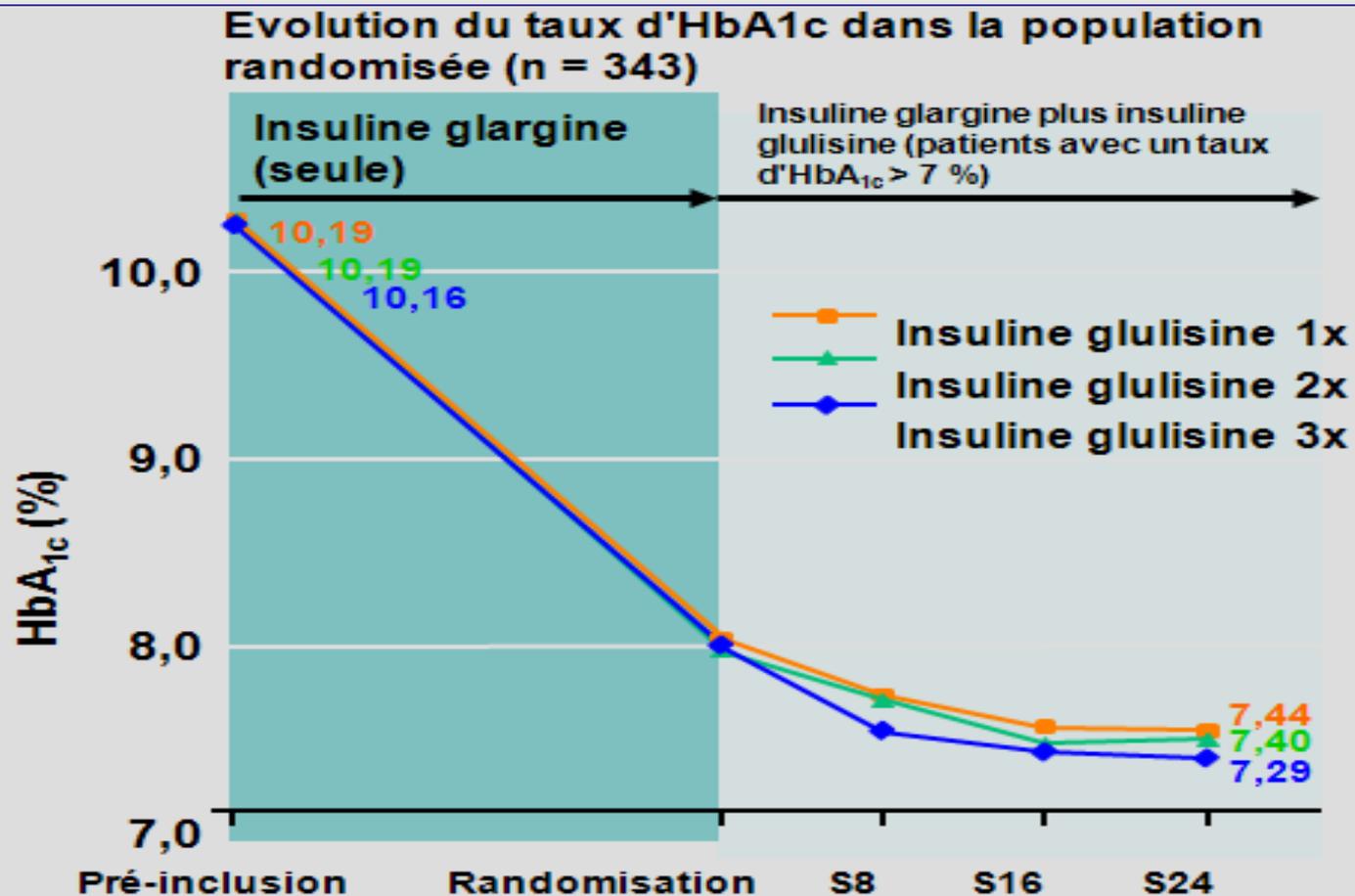
Ajout d'insuline glulisine deux fois par jour (n = 113)

Ajout d'insuline glulisine trois fois par jour (n = 115)

24 semaines

Etude 1.2.3 : l'intensification de l'insulinothérapie par des injections d'insuline prandiale permet de ramener l'HbA1C < 7.0%

dans **30%** des cas avec 1 injection -
dans **33%** des cas avec 2 injections
dans **46%** des cas avec 3 injections



L'approche "basal plus" : éléments pratiques

Instauration

- Mesurer la glycémie postprandiale **2 heures** après les repas¹
- Ajouter une insuline prandiale avant le repas principal (occasionnant le delta glycémique **le plus élevé**)²

Titration (exemple de l'étude ELEONOR)

- Dose initiale d'insuline prandiale = 0,05 U/kg/jour¹

Basée sur le taux moyen de glycémie mesuré par autosurveillance au cours des 2 jours précédents	Glycémie postprandiale moyenne sur 2 jours > 140 mg/dl	Augmenter de 2 U
	Glycémie postprandiale moyenne sur 2 jours ≤ 140 – ≥ 100 mg/dl	Pas de modification
	Glycémie postprandiale moyenne sur 2 jours < 100 mg/dl	Diminuer de 2 U

Conseils supplémentaires

- Certains sujets peuvent devoir arrêter/diminuer les insulino-sécrétagogues (sur la base de la situation clinique)²
- A mesure que la maladie progresse, il faudra sans doute traiter un **2°**, puis un **3°** repas, selon l'évolution des GPP qu'il faut conseiller au patient de surveiller lui-même

¹Del Prato S et coll. Diabetologia 2008 ; 51 Suppl. 1 : S452, et Sanofi-aventis, données internes ;

²Nathan DM et coll. Diabetes Care 2008 ; 31 : 1–11 ; ³Racah D et coll. Diabetes Metab Res Rev 2007 ; 23 : 257–64 ; ⁴Halbron

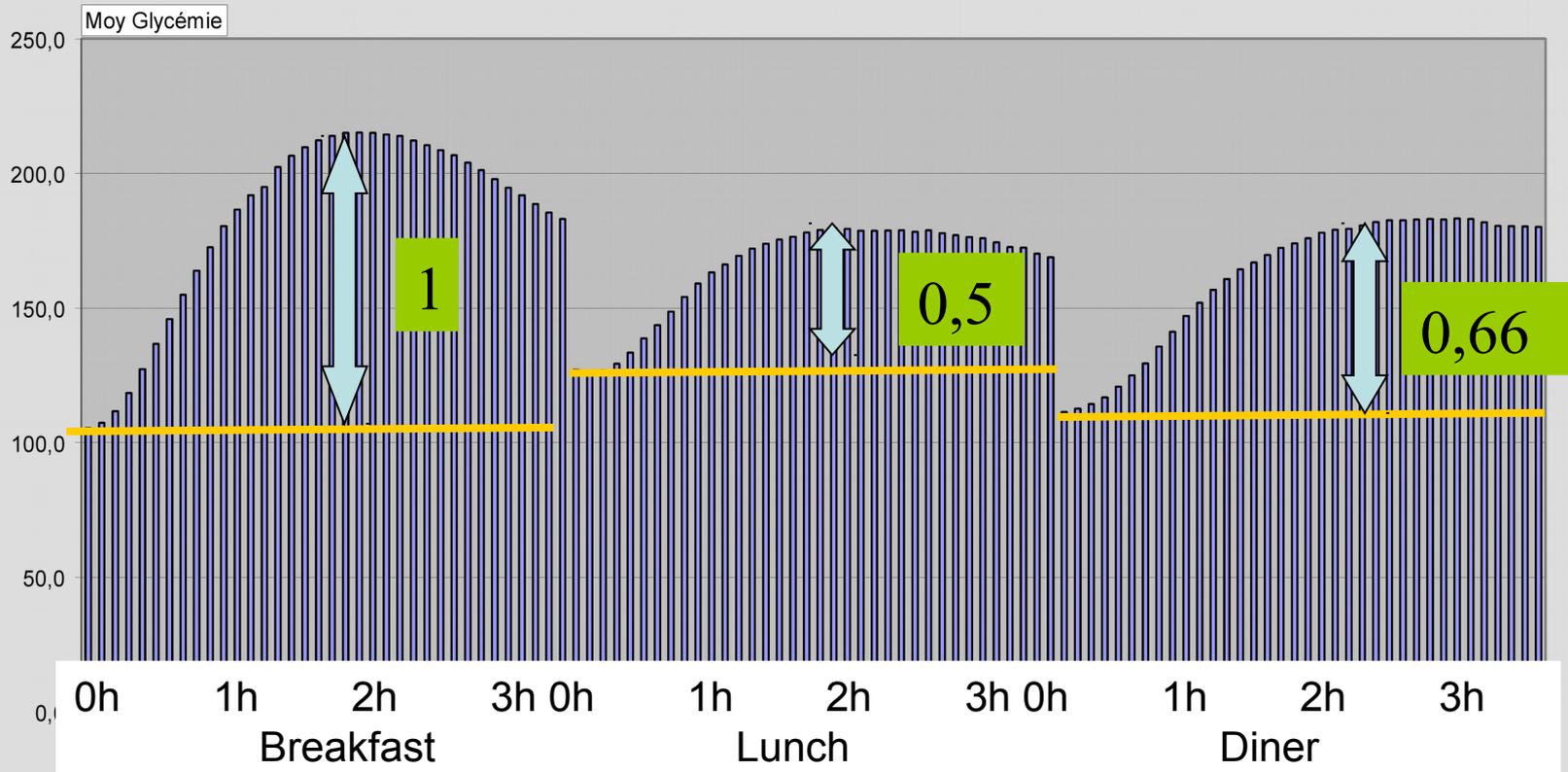
M et coll. Diabetes Metab 2007 ; 33 : 316–20

Que faut-il dire aux patients par rapport aux glucides prandiaux ?

1. Plan alimentaire fixe ?
2. Insulinothérapie fonctionnelle (CHO counting)?
3. ... ou rien ?

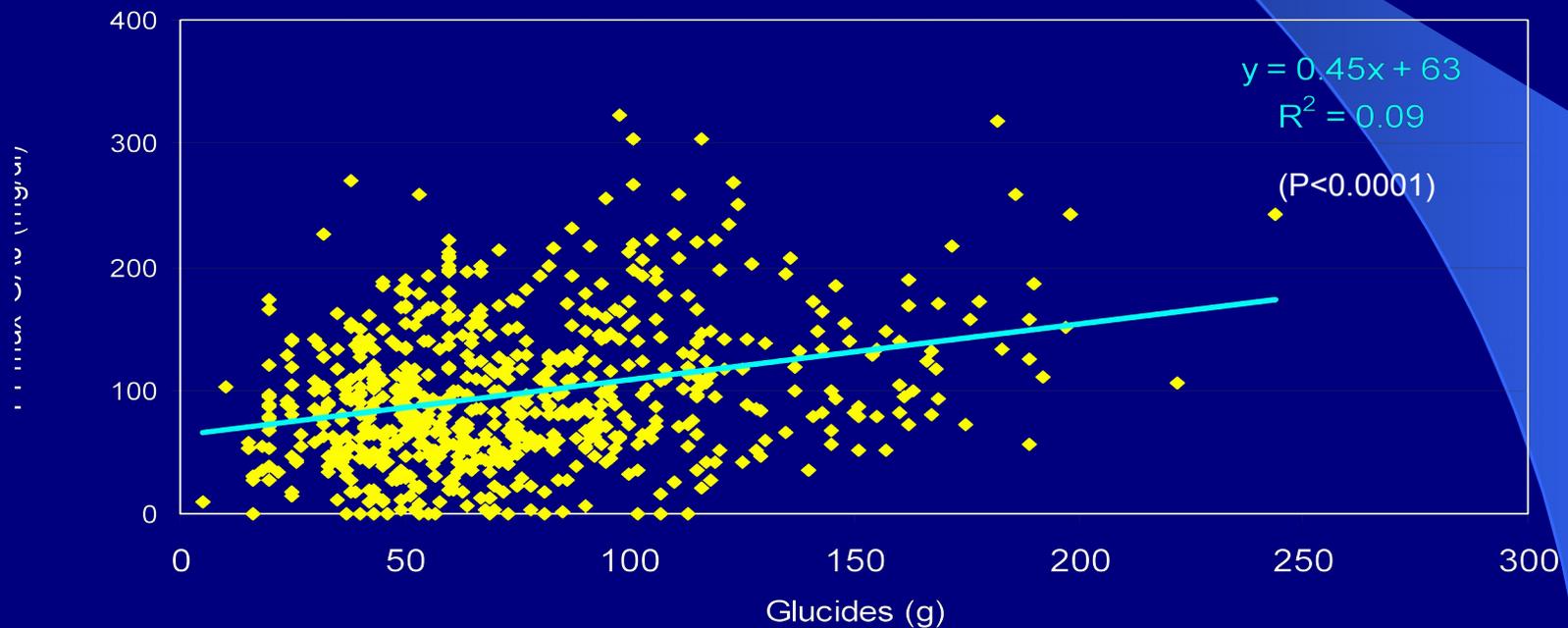
Profil des glycémies 3h post-prandiales (ajusté) chez 37 DB2 traités par ADO + glargine parfaitement titrée et ayant une HbA1c >7% (HbA1c = 7,74%)

La même quantité de glucides fait monter la GPP 2 fois plus le matin qu'à midi



Mais la corrélation entre pic glycémique post prandial et quantité de glucides est faible....

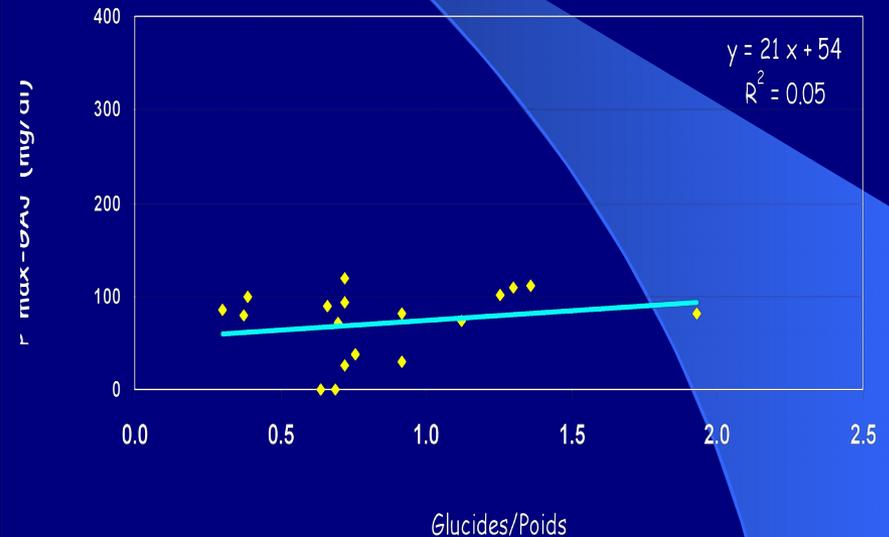
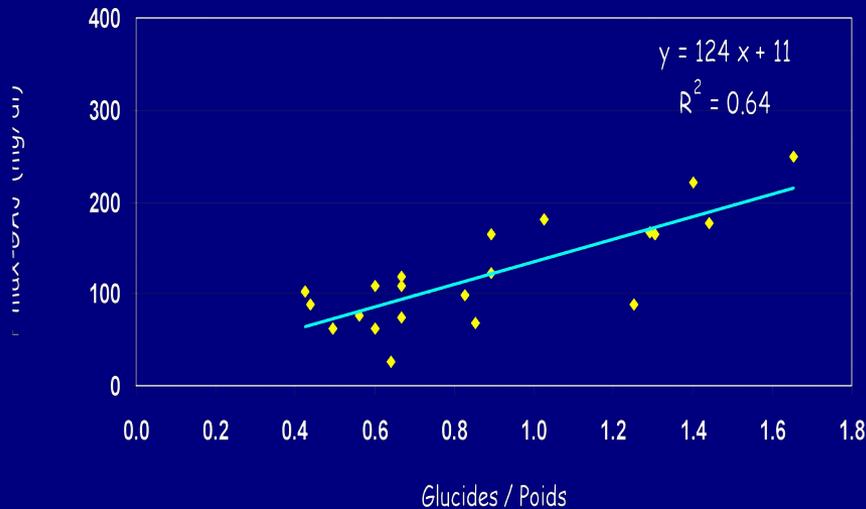
680 repas



Relation linéaire entre quantité de glucides ingérée et pic glycémique post prandial

Chez certains, relation bonne

Chez d'autres, pas de relation



« Répondeurs » : $R^2 > 0.30$

N = 8

« Non Répondeurs » : $R^2 < 0.30$

N = 29

« Répondeurs » et « non répondeurs » aux glucides prandiaux

	Répondeurs	Non Répondeurs	p
IMC (kg/m ²)	26.5 ± 3.1	30.1 ± 3.9	0.019
peptide C (ng/ml)	1.8 ± 0.7	2.4 ± 1.3	ns
Glargine (u/j)	29 ± 16	42 ± 33	ns
Glucides moy (g)	68 ± 14	75 ± 17	ns
Lipides moy (g)	28 ± 7	23 ± 6	0.045
Protéines moy (g)	31 ± 8	29 ± 8	ns
[ΔGPP_{max}-GAJ] moy	113 ± 23	92 ± 21	0.022
Ancienneté DB (années)	18 ± 7	16 ± 7	ns
HbA1c	7.6 ± 0.7	7.8 ± 0.8	ns

« Répondeurs » et « non répondeurs » aux glucides prandiaux

Dépend de :

1. La charge glucidique prandiale et son absence de métabolisation du fait d'insulinosécrétion résiduelle effondrée = **diabète ancien, sujet plus minces**

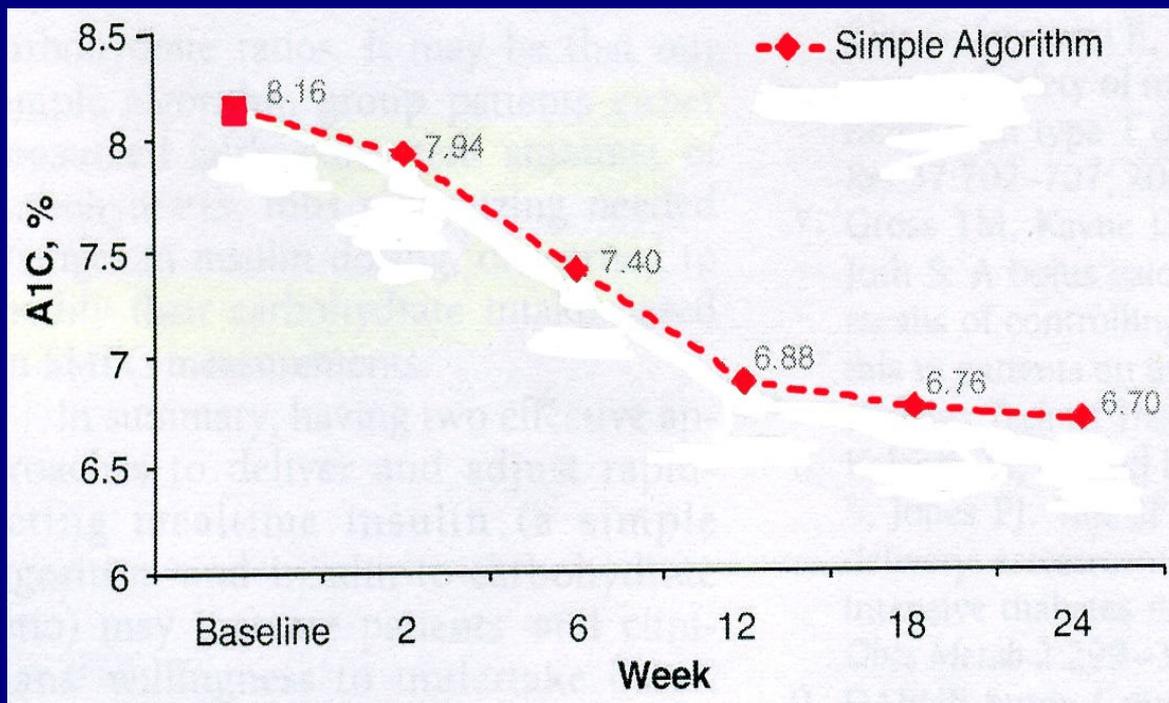
↔ **analogue rapide au prorata des H de C ingérés**

2. La persistance de la production hépatique de glucose pendant le repas, liée à la non freination du glucagon = **insulinorésistance et obésité sévère**

↔ **analogue rapide dose fixe selon GPP**

DB2 sous Basal bolus, la solution : Un algorithme simple

50% Insuline basale, 50% prandiale (dont 50% au + gros repas CHO, 33% au repas moyen et 17% pour le plus petit repas (CHO), adaptation hebdomadaire visant la normalisation des glycémies pré-prandiales ou coucher



Nb = 136 DB2

IMC = 36.7

HbA1c = 8.2%

avec ≥ 2 inj/j

Après 24 s basal-bolus,

algorithme simple,

aucune mention des CHO

HbA1c : -1.46%

Dose : 110

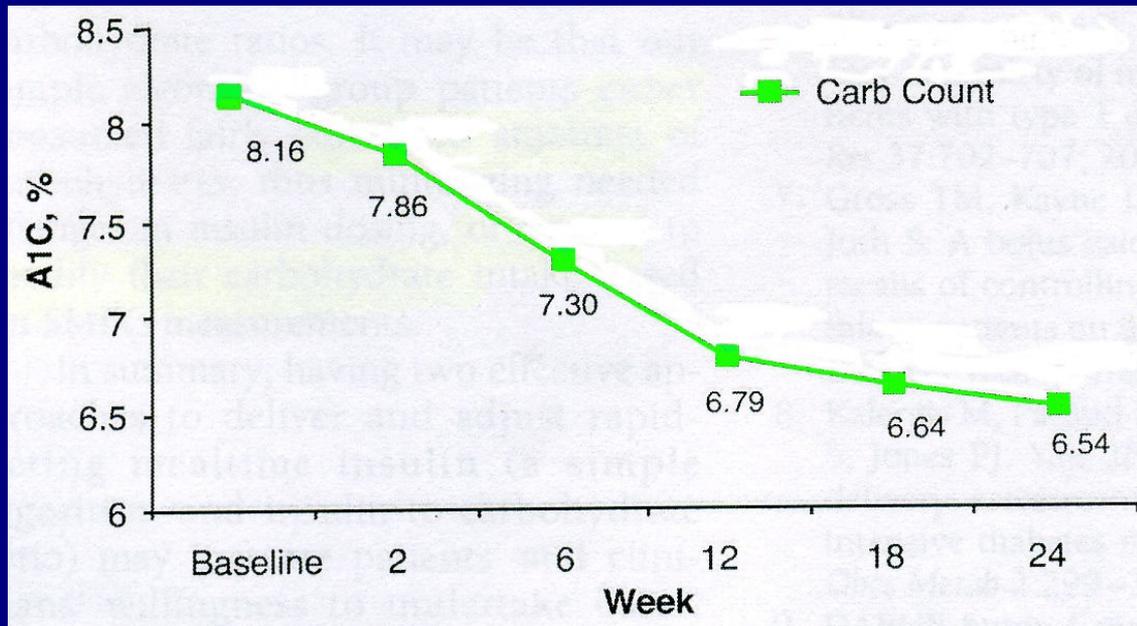
Δ Kg : +3.7

Hypo : 4.9 /PA

Obtention d'une HbA1c < 7 % chez la majorité des patients

Si vous n'y arrivez vraiment pas, votre patient a peut être besoin d'IF?

Patient « répondeur » aux glucides et non compliant pour le plan alimentaire fixe?



Nb = 137 DB2

IMC = 36.7

HbA1c = 8.2%
avec ≥ 2 inj/j

Après 24 s IF :
HbA2c : -1.59%

Dose : 94 u/j

Δ Kg : +2.4*

Hypo : 8.0 /PA*

Obtention d'une HbA1c < 7 % chez la majorité des patients

Le décompte des glucides :

Gastronomie Française

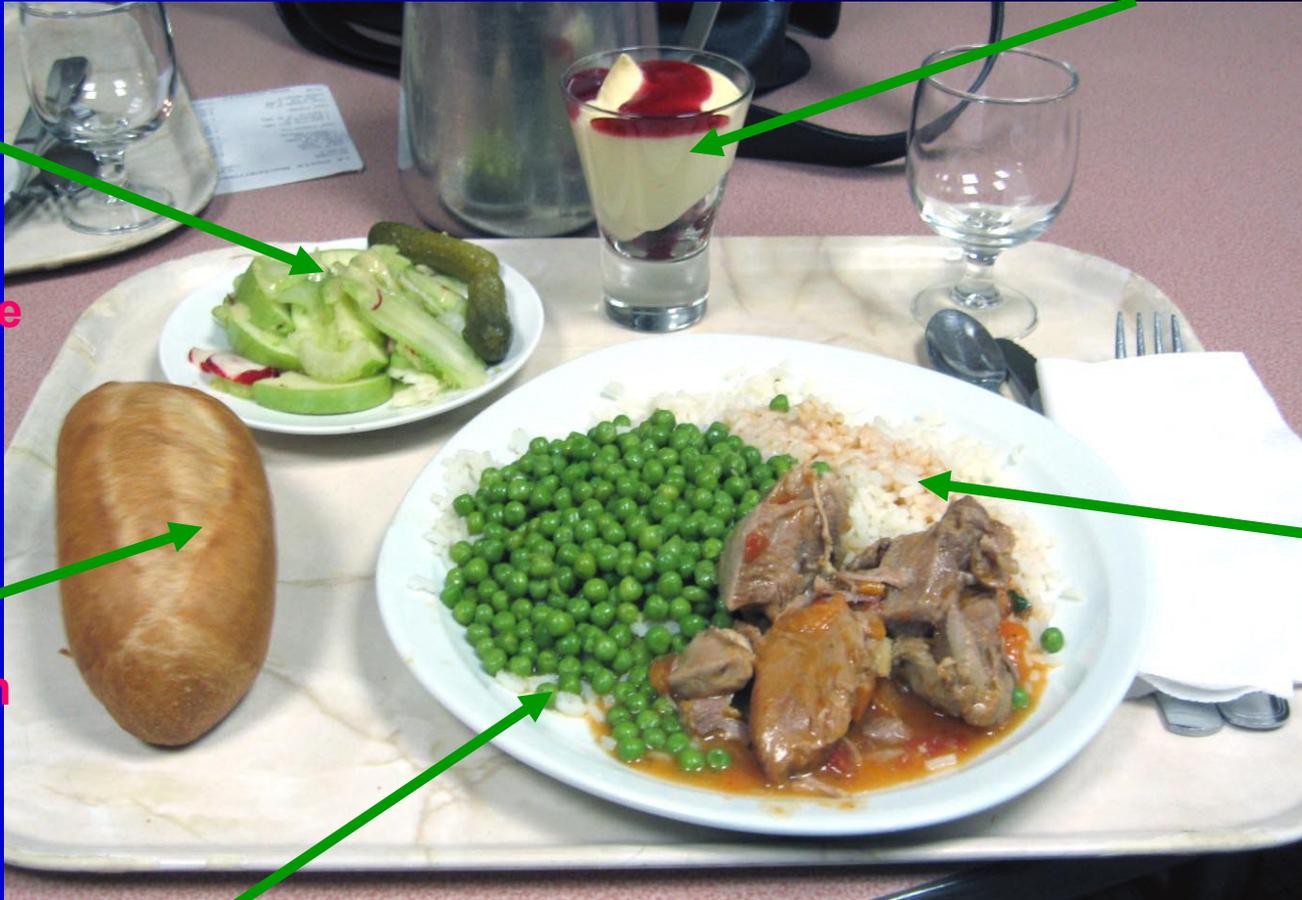
Fromage blanc
coulis de framboise
1 portion

Salade
de pommes
et fenouil
0,75 portion
(100g pomme
50g fenouil)

pain
1,5 portion
(60g)

Petits pois
1 portion (150g)

riz
1 portion
(100g)



Total portions = 5.25
Soi 16u si 3u/p

Le décompte des glucides :

Gastronomie d'Afrique du Nord

Semoule

Soupe - Harira

300 ml =



Mouchabak

x 1 =



Total =



200 g semoule
blé cuite =



Légumes
200 g légumes
cuits =



Dattes (fourrées)
x 2 =

Le décompte des glucides :

Gastronomie d'Afrique du Nord

Semoule

Soupe - Harira

300 ml = 1,5
portion



Mouchabak

X 1 = 1,5 portion
de 20g



200 g semoule
blé cuite =
2 portions de 20g



Légumes

200 g légumes
cuits =

3/4 portion de 20g



Dattes (fourrées)

x 2 = 1 portion

Total = 6,75 portions

Soit 20u si 3u/p

L'IF c'est : définir pour un patient la quantité d'insuline pour 1 portion :

Unité par portion 20g (*adapté d'après Howorka K, 1990*)

$$U/P : 2.(2) \times K$$

Cad qu'il faut en moyenne 1u pour 10g si k=1

K étant le coefficient d'insulinosensibilité propre à chaque patient :

$$k = \frac{\text{Besoins en insuline actuels /j}}{\text{Besoins théoriques /j (0,7xKg)}} = 2 \text{ à } 3 \text{ si DT2}$$

L'IF c'est aussi la correction précise d'une Hyperglycémie ponctuelle:

Compensation (adapté d'après Howorka K, 1990) :

1 u d'analogue rapide ↓ glycémie de :

$$0,35 \times 60/\text{kg} \times 1/\text{K}$$

(en g/l).

Exemples :

- 1 u ↓ **0.35** g/l si 60 kg et K = 1
- 1 u ↓ **0.17** g/l si 60 kg et K = 2
- 1 u ↓ **0.50** g/l si 40 kg et K = 1
- 1 u ↓ **0.25** g/l si 80 kg et K = 1

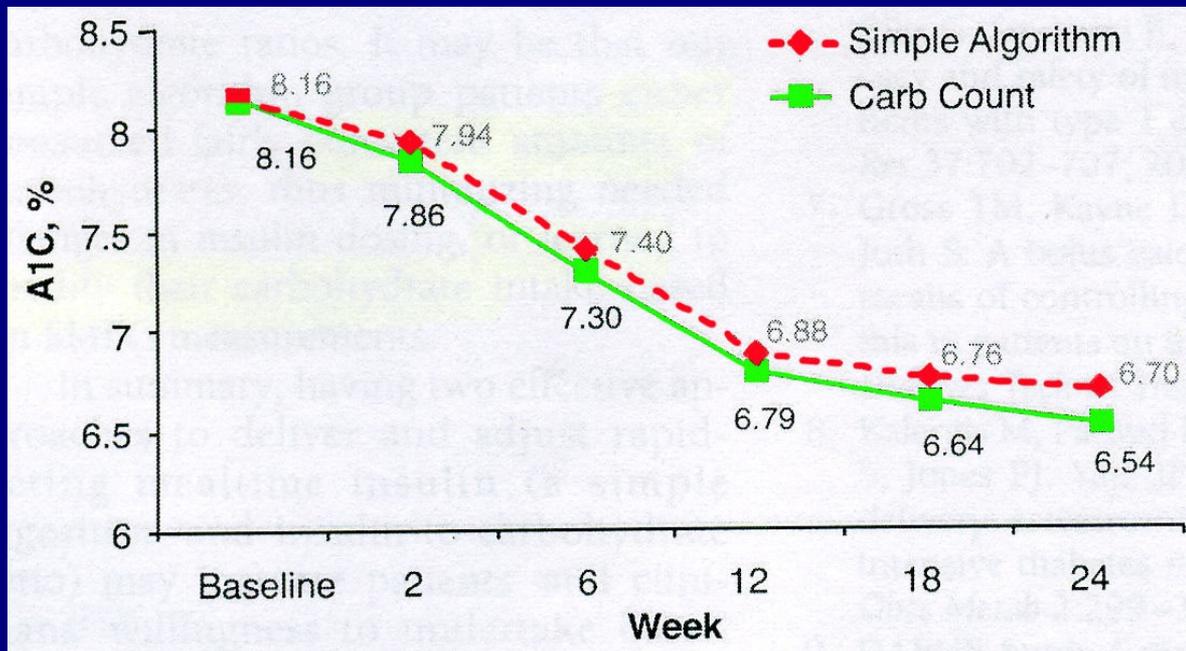
L'IF c'est aussi des algorithmes validés de réduction de dose en cas d'exercice physique:

Réduire la dose d'analogue rapide du repas le + proche de l'AP de:

- 30% si AP modérée et brève (< 1h)
- 50% si AP intense et brève
- 50% + resucrage horaire si AP intense et prolongée (> 1h)

Si vous n'y arrivez vraiment pas, votre patient a peut être besoin d'IF?

En fait chez des patients très obèses, non insulinopéniques, les 2 techniques semblent donner les mêmes résultats!



Nb = 273 DB2

IMC = 36.7

HbA1c = 8.2%
avec ≥ 2 inj/j

Après 24 s IF :

HbA2c : -1.46% v -1.59%

Dose : 110 v 94 u/j

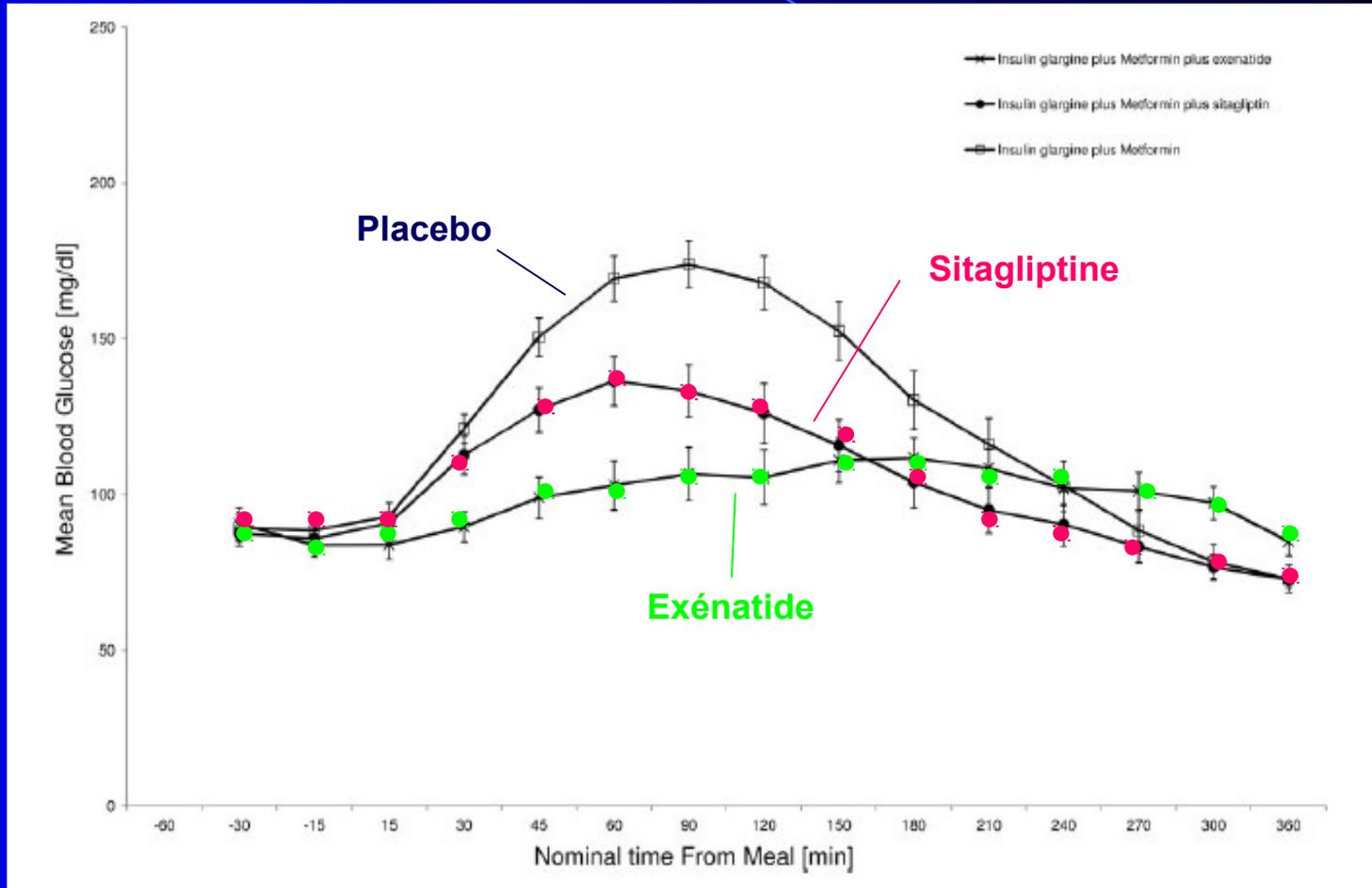
Δ Kg : +3.7 v +2.4*

Hypo : 4.9 v 8.0 /PA*

Obtention d'une HbA1c < 7 % chez la majorité des patients (73 et 69%)

En cas échec de l'insuline basale, L'ajout d'un GLP-1 d'action courte aux principaux repas peut-il être envisagé?

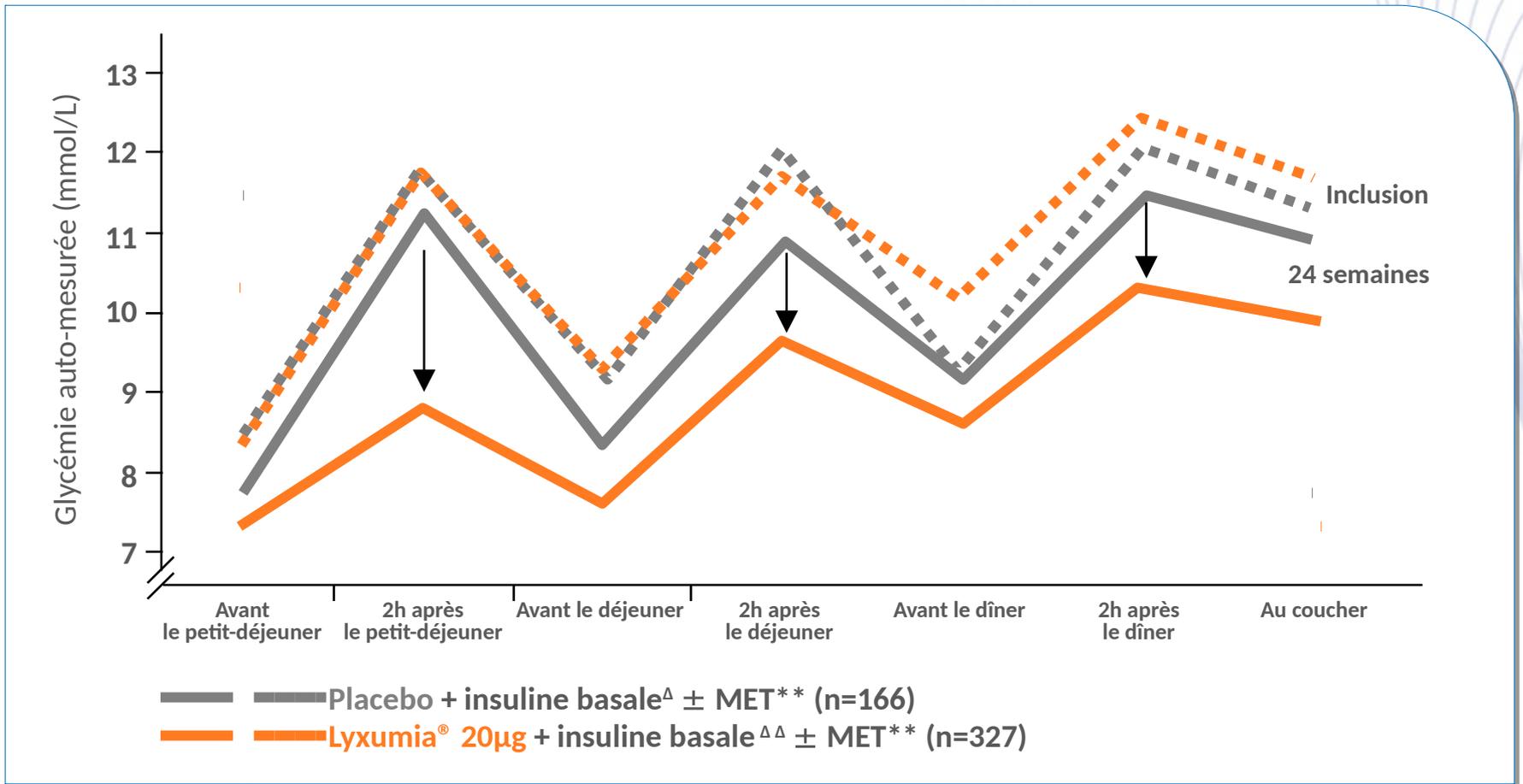
Après échec d'une insuline basale ou d'un analogue du GLP1, associé aux ADO, y a-t-il une alternative au schéma complexe basal-bolus?



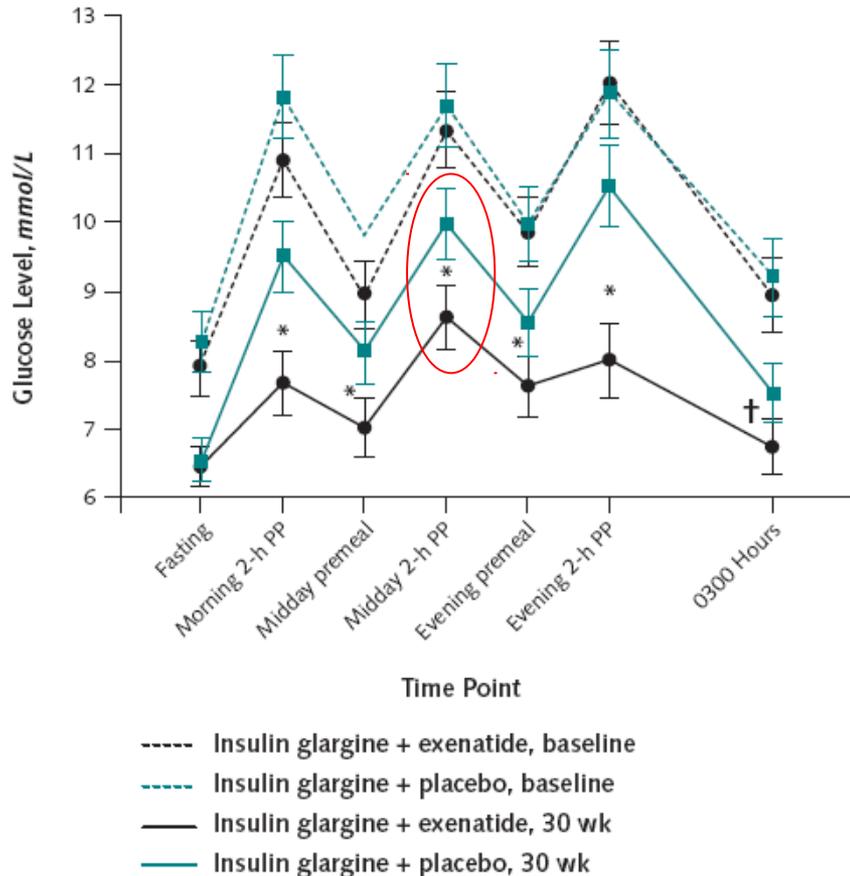
Excursions glycémiques en réponse à un petit-déjeuner test chez des patients bien titrés en Glargine

GetGoal-L : Lixisénatide en association à l'insuline basale

Profil glycémique



In poorly controlled DT2 treated with basal insulin, addition of exenatide 10µg BID allows near normalisation of morning and evening PPBG



* $P < 0.001$ for between-group difference.
 † $P < 0.010$ for between-group difference.

n=261 DT2 12 years duration, HbA1c 8.4%, glargine 48u/d

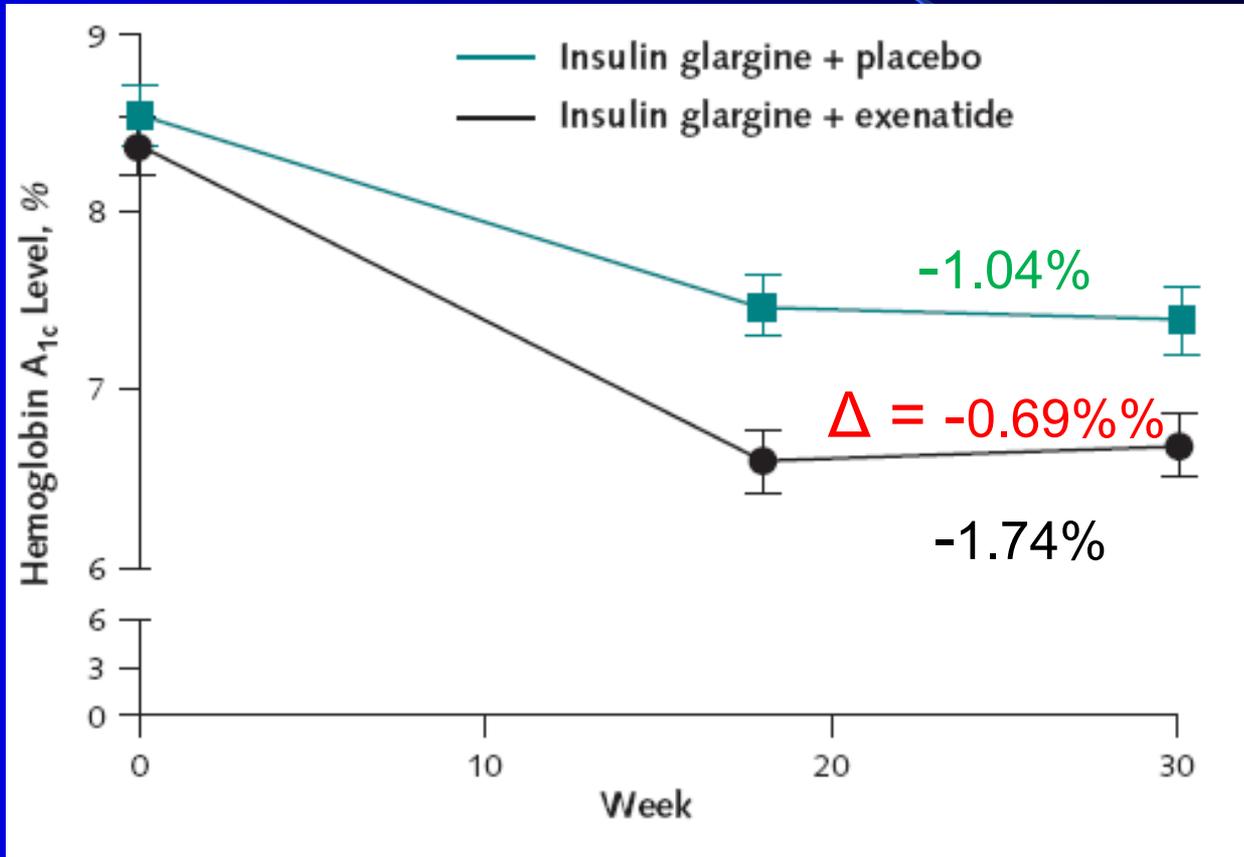
1. Glargine titration (+13 and +20u), Δ FBG = 1.6 and 1.5 mmol/l

2. Exenatide 10µg morning and evening: difference in PPBG compared to placebo:

1. Morning: Δ FBG = -1.8 mmol/l
2. Lunch: Δ FBG = -0.3 mmol/l
3. Dinner: Δ FBG = -1.7 mmol/l

Randomised, parallel-group, placebo-controlled study in patients with type 2 diabetes who were receiving insulin glargine alone or in combination with either or both metformin and pioglitazone

In poorly controlled DT2 treated with basal insulin, addition of exenatide 10µg BID and basal insulin titration allows strong HbA1c improvement...



...without increasing hypos or weight gain (-1.78 kg versus + 0.96 kg (placebo))

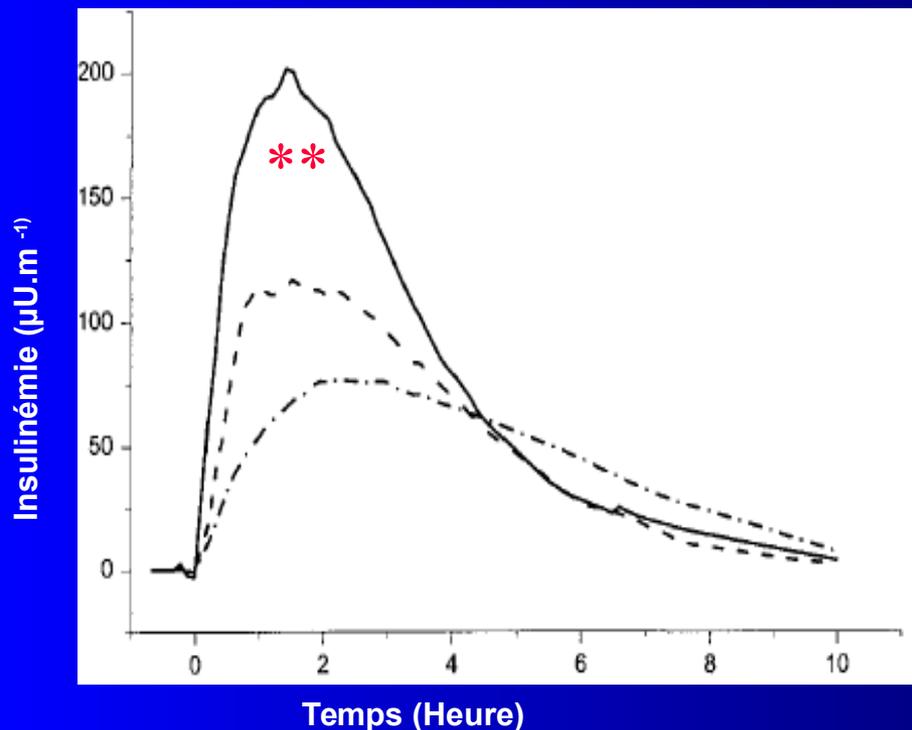
Y a-t-il une insuline rapide plus efficace qu'une autre?

1. Analogue ou IO ?
2. Les Analogues sont-ils tous équivalents ?

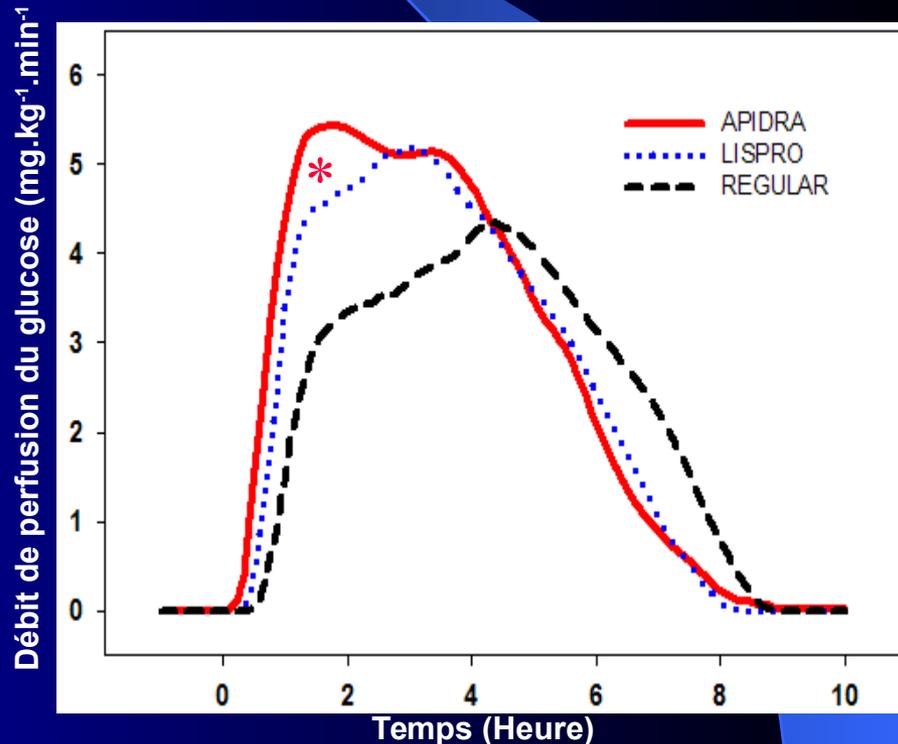
Pharmacocinetique et dynamique : La GLULISINE a une action plus rapide que l'insuline humaine et la LISPRO chez les patients obeses

- Insuline Glulisine
- - - Insuline Lispro
- . - . Insuline Humaine

Insulinémie



Débit de perfusion de Glucose

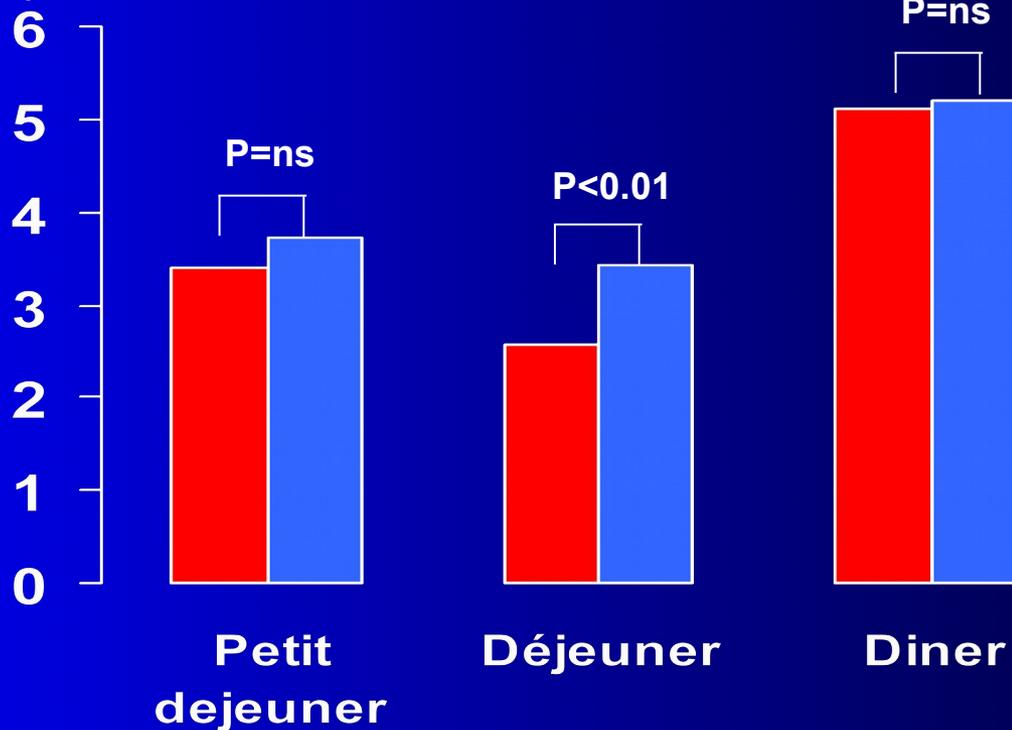


BMI moyen 34,7 kg/m² (30 ;40)

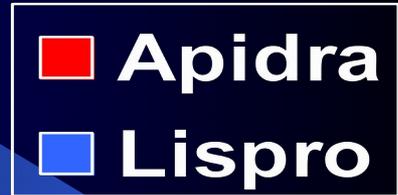
Apidra réduit plus la Glycémie post prandiale que la Lispro dans le DB2

n = 18, IMC = 37 (33 à 47), HbA1c = 7.8% (6.0 to 10.9) 0.15 u/kg insuline avant 3 repas standards(500 kcal) cross-over Glulisine/lispro

Glycémie post-prandiale (mmol/l)



Dosage = 0.15 U/kg before each meal



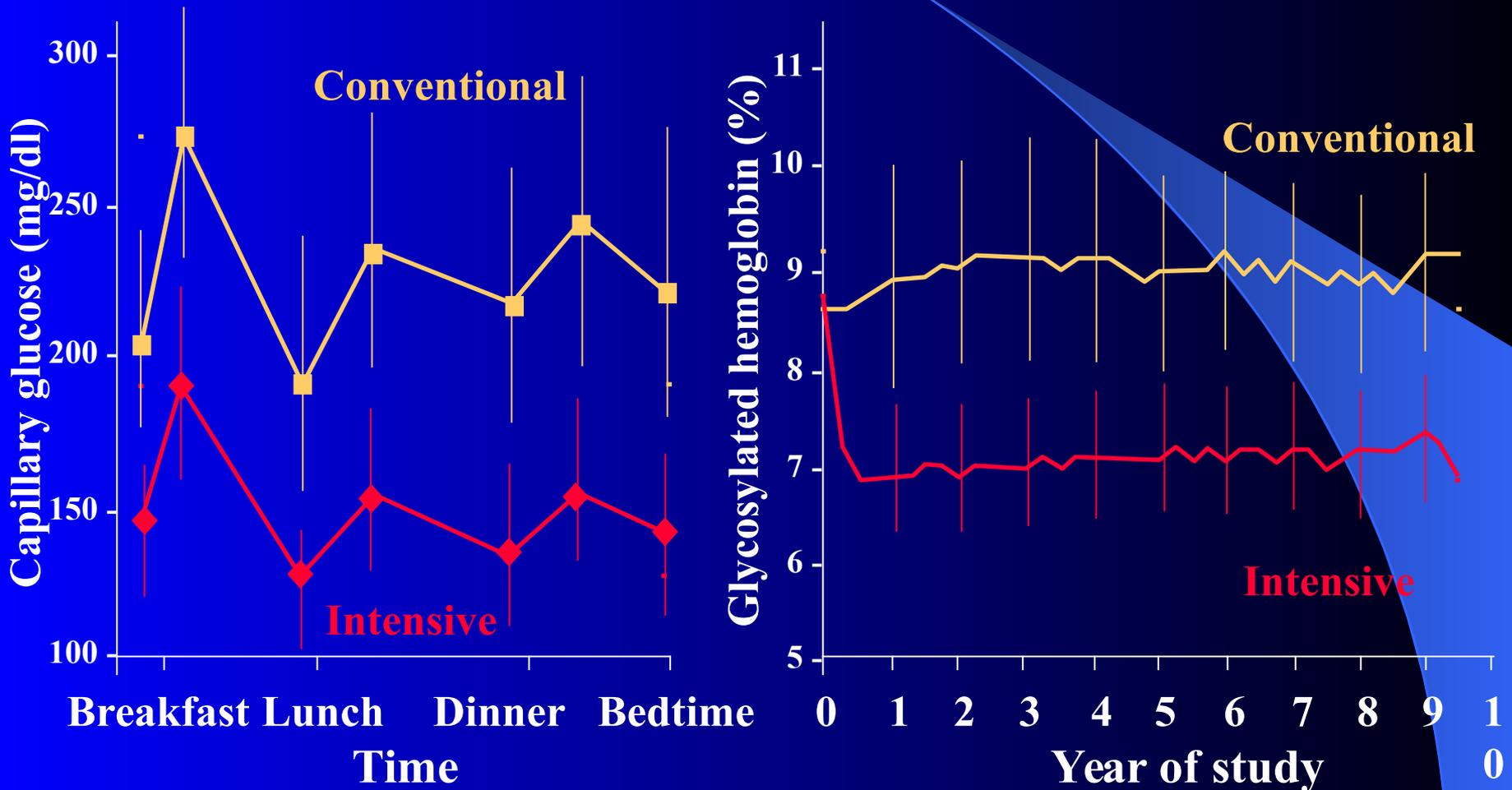
Réduction globale de 12%
des expansions glycémiques
post prandiales
comparé à la Lipro
p = 0.007

Conclusion

1. Après échec des ADO, le traitement par insuline basale (**glargine**) bien titrée et ADO, ne permet une HbA1c < 7.0% que dans la moitié des cas environ.
2. Il faut alors traiter l'hyperglycémie induite par les repas. Les **Premix** font alors moins bien (HbA1c et/ou hypos) que le schéma **basal-Bolus**
3. On peut alors **commencer** avec **une** injection d'analogue rapide avant le repas le plus hyperglycémiant, ce qui permet de ramener l'HbA1c < 7.0% dans 1/3 des cas
4. Si cela ne suffit pas, il faut alors traiter un **2°** puis le **3°** repas avec un analogue rapide.
5. La ration prandiale des **glucides** doit alors être « calibrée » par le patient
6. La **glulisine** est l'analogue ayant l'action la plus rapide.
7. Les GLP-1 d'action courte avant les principaux repas, peuvent être pour un temps, une bonne alternative à l'insuline rapide prandiale.

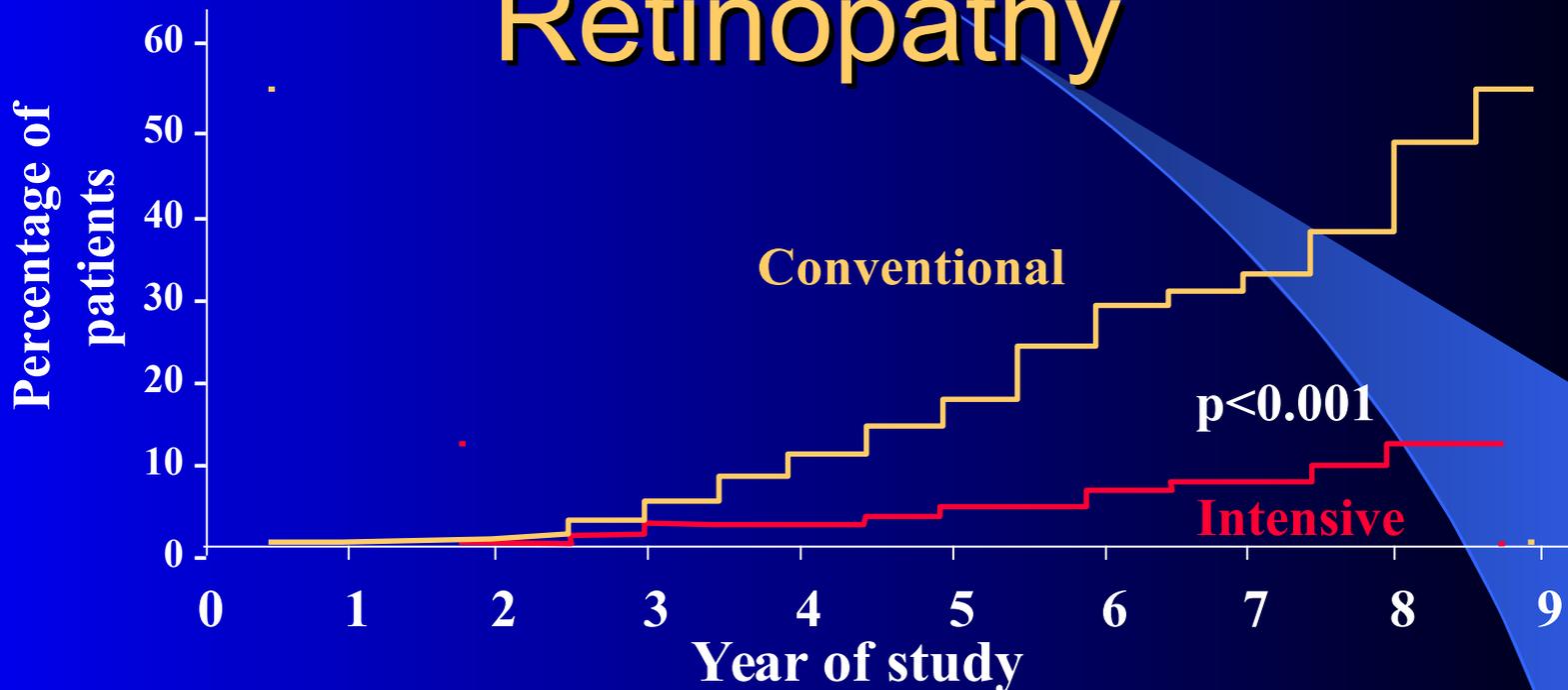


The DCCT: Metabolic Results



NewEngl J Med 1993, 329, 977

The DCCT: Results on Retinopathy



Intensive Therapy reduced the mean risk for the onset of retinopathy by 76% during the course of the study, in the primary intervention cohort, and by 54% the progression of retinopathy in the secondary intervention cohort

Après la période d'intensification (DCCT), l'HbA_{1c} revient vers 8%... Mais le bénéfice reste acquis (EDIC)!

