

Les insulines prandiales un plus comme dans « option basale plus »

Hélène Demers et Michel Lapierre



Vous voulez prescrire une insuline prandiale ? Analogue ou humaine ? Lisez ce qui suit !

Neuf ans. Voilà le délai moyen récemment observé dans une étude canadienne entre le diagnostic de diabète de type 2 et l'introduction de l'insulinothérapie par le médecin de famille^{1,2}, malgré la disponibilité de nombreuses insulines possédant des délais et des durées d'action variés afin de reproduire le plus parfaitement possible la physiologie insulémique « normale »³. Avec l'incidence croissante du diabète de type 2, particulièrement chez des patients de plus en plus jeunes chez qui un traitement vigoureux s'impose, aimeriez-vous être plus à l'aise de prescrire une insuline prandiale à un patient atteint de diabète de type 2⁴ ? Si oui, lisez ce qui suit !



Quelques outils pour vous aider à prescrire

Un petit rappel avant de commencer

Chez le patient diabétique, on tente de reproduire la sécrétion insulémique « normale », soit la présence d'insuline basale et de bolus d'insuline aux moments des repas^{2,3,5,6}. La figure² superpose la physiologie normale d'un patient non diabétique et celle d'un patient diabétique sous insulinothérapie intensive afin d'illustrer plus précisément les caractéristiques de chacun des types d'insuline prandiale et basale.

Les différents types d'insuline existants sont classés en quatre catégories en fonction de leur durée d'action (tableau I)^{2,7}.

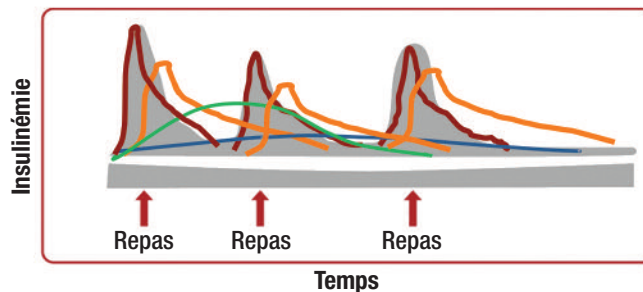
M^{me} Hélène Demers, pharmacienne, exerce à l'UMF-GMF de la Cité de la Santé de Laval. Le D^r Michel Lapierre, omnipraticien, exerce au sein du groupe de médecine familiale Jacques-Cartier de Sherbrooke et est professeur d'enseignement clinique au Département de médecine familiale de l'Université de Sherbrooke.

Figure

Comparaison entre la physiologie normale et l'effet physiologique des insulines prandiales et basales

Nécessité d'une insuline basale et prandiale

- Physiologie normale : changements prévus de l'insulinémie au cours de la journée chez les personnes dont la fonction pancréatique est normale



- Insuline humaine basale : Humulin N, Novolin ge NPH
- Insuline analogue basale : Lantus, Levemir
- Bolus d'insuline humaine : Humulin R, Novolin ge Toronto
- Bolus d'analogue : Apidra, Humalog, NovoRapid

Source : Goldenberg RM, Yale JF, Zahedi A et coll. Programme de formation « Labyrinthe de l'insuline – Diabète non maîtrisé avec l'insuline basale ». Toronto : Eli Lilly Canada ; 2010. Reproduction autorisée.

Tableau I

Classification des différents types d'insuline^{2,7}

Insuline prandiale (bolus)	Action rapide*	Insuline aspart (NovoRapid) Insuline lispro (Humalog) Insuline glulisine (Apidra)
	Courte durée d'action†	Humulin R Novolin ge Toronto
Insuline basale	Action prolongée*	Insuline détémir (Levemir) Insuline glargine (Lantus)
	Action intermédiaire†	Humulin N Novolin ge NPH

* Analogue de l'insuline ; † Insuline humaine

Tableau II**Comparaison des insulines prandiales à action rapide et à courte durée d'action^{2,4,7,8}**

Type d'insuline	Délai d'action	Pic d'action	Durée d'action
Analogues de l'insuline à action rapide			
Insuline aspart (NovoRapid)	10–15 minutes	1–1,5 heure	3–5 heures
Insuline glulisine (Apidra)	10–15 minutes	1–1,5 heure	3–5 heures
Insuline lispro (Humalog)	10–15 minutes	1–2 heures	3,5–6 heures
Insulines à courte durée d'action			
Humulin R	30 minutes	2–3 heures	6–8 heures
Novolin ge Toronto	30 minutes	1,5–3,5 heures	7–8 heures

Tableau III**Option basale plus^{2,3,5,6}**

- Repérer le repas de la journée responsable du plus grand pic glycémique, habituellement celui ayant la plus grande charge glycémique
- Prescrire un analogue de l'insuline à action rapide à administrer au moment de ce repas
- Posologie initiale : 4 unités ou 10 % de la dose basale
- Ajustement posologique selon la glycémie du repas suivant pour plus de simplicité :
 - ⊕ Tant que la glycémie > 7 mmol/l : augmenter de 2 unités tous les trois jours
 - ⊕ Insuline au déjeuner = glycémie avant le dîner
 - ⊕ Insuline au dîner = glycémie avant le souper
 - ⊕ Insuline au souper = glycémie au coucher
 - ⊖ Si glycémie < 4 mmol/l : diminuer de 2 unités
 - ⊕ La glycémie postprandiale peut aussi être utilisée comme cible (viser < 7,8 mmol/l)

Le texte qui suit ne traitera pas des insulines prémélangées ni des insulines basales. Seules les insulines prandiales, plus particulièrement la nouvelle insuline glulisine (Apidra), seront abordées.

Action rapide ou courte durée d'action... quelle est la différence ?

Les analogues de l'insuline à action rapide possèdent un délai d'action plus rapide et une durée d'action plus courte que ceux des insulines humaines à courte durée d'action^{2,4,6-8} (tableau II)^{2,4,7,8}. Cette caractéristique pharmacocinétique permet ainsi l'admini-

nistration aux repas (de 10 à 15 minutes avant) ou jusqu'à 20 minutes après le début du repas pour les insulines glulisine et lispro^{7,8}.

L'option basale plus... vous connaissez ?

Avec l'évolution de la maladie, le dysfonctionnement des cellules bêta du pancréas mène fréquemment à l'insulinothérapie, même si de nombreux patients maintiennent une sécrétion endogène d'insuline^{2,4-6}.

Au début, à l'exception des patients très hyperglycémiques ou ayant beaucoup de symptômes, une insuline basale au coucher s'avère suffisante pour couvrir les besoins insuliniques durant le jour et la nuit^{3,5,6}. Cependant, après quelque temps, l'évolution du diabète cause des pics glycémiques postprandiaux (habituellement > 10 mmol/l), c'est-à-dire des glycémies postprandiales supérieures aux valeurs cibles^{3,5,6}. Ces pics rendent alors inévitable le recours aux insulines prandiales afin de mieux stabiliser les glycémies diurnes^{3,5,6}.

L'ajout progressif d'insulines prandiales à une insuline basale préexistante correspond à l'**option basale plus**. Les analogues de l'insuline à action rapide constituent un meilleur choix que les insulines à courte durée d'action dans ce cas, car ils ont un meilleur profil pharmacocinétique, offrent une plus grande flexibilité et une maîtrise de la glycémie postprandiale supérieure ainsi qu'un plus faible risque d'hypoglycémie^{3-6,8}. Mais comment procéder (tableau III)^{2,3,5,6} ?

L'**option basale plus** s'avère plus précise et plus souple pour couvrir les besoins en insuline en période prandiale en comparaison à l'utilisation d'insulines prémélangées^{2,3,5,6}. De plus, il est possible de commencer par une seule injection avant le repas qui entraîne les gly-

Tableau IV**Prix approximatifs et remboursement des différents types d'insuline (cartouches, stylos)^{7,9}**

Type d'insuline		Nom du stylo réutilisable (cartouches)	Nom du stylo jetable prérempli	Prix approximatif*	Liste régulière RAMQ ?
Action rapide	Insuline aspart (NovoRapid)	NovoPen 4	NovoRapid Flex Touch	50 \$	X
	Insuline lispro (Humalog)	HumaPen Luxura	Humalog KwikPen	50 \$	X
	Insuline glulisine (Apidra)	Apidra CliKSTAR	Apidra SoloSTAR	50 \$	X
Courte durée d'action	Humulin R	HumaPen Luxura	–	35 \$	X
	Novolin ge Toronto	NovoPen 4	–	35 \$	X
Action prolongée	Insuline détémir (Levemir)	NovoPen 4	–	110 \$	Exception [†]
	Insuline glargine (Lantus)	Lantus CliKSTAR	Lantus SoloSTAR	100 \$	Exception [†]
Action intermédiaire	Humulin N	HumaPen Luxura	Humulin N KwikPen	35 \$	X
	Novolin ge NPH	NovoPen 4	–	35 \$	X

* À noter que le prix du stylo réutilisable (boîte de 5 cartouches) correspond au prix du stylo jetable ; † Médicament d'exception : le médecin doit remplir une demande écrite (aucun code)

cémies les plus élevées, puis d'augmenter le nombre d'injections au besoin^{2,5,6}.

**Les pièges à éviter****Prescrire une insuline prandiale sans insuline basale ? Impossible !**

Afin de reproduire le plus parfaitement la physiologie insulinaire « normale », une insuline basale doit toujours être commencée en premier^{2,3,6}. Chez les patients diabétiques réticents à entreprendre une insulinothérapie, cette première injection peut même s'avérer suffisante en concomitance avec un antihyperglycémiant par voie orale pendant un certain temps pour couvrir les besoins insulins le jour et la nuit^{3,6}. L'insuline prandiale peut ensuite être commencée progressivement en suivant l'option basale plus expliquée ci-dessus.

Oublier de cesser la sulfonilurée ou la thiazolidinédione

En l'absence de contre-indications, la metformine (Glucophage) peut être poursuivie lorsque l'insuline est commencée chez un patient diabétique afin de limiter le gain pondéral^{1-3,5,6}. Bien que certains autres antihyperglycémiant (ex. : inhibiteurs de la DPP-4) puissent également être poursuivis chez certains patients (études en cours), les sulfonilurées ainsi que les thia-

zolidinédiones devraient être cessées dès que possible afin de réduire au minimum le risque d'hypoglycémie (sulfonilurées), d'œdème, d'insuffisance cardiaque et de gain pondéral (thiazolidinédiones)^{1-3,5,6}.

**Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes médicaments ?**

Dans les études ayant comparé l'insuline glulisine aux insulines humaines à courte durée d'action et à leurs analogues à action rapide (lispro et aspart), la prise de poids ne différait pas de façon significative et le risque d'hypoglycémie était identique, voire inférieur^{2,3,4}.

Par ailleurs, les préparations commerciales d'insuline glulisine contiennent deux agents de conservation, le polysorbate 20 et le trométamol, qui diffèrent de celui des insulines humaines et que des analogues de l'insuline (lispro et aspart) qui contiennent du zinc⁴. Certains croient que cette différence pourrait expliquer, du moins en partie, la plus faible incidence d'allergie à l'insuline glulisine⁴. Chez un patient ayant fait une allergie à l'un des deux autres analogues de l'insuline à action rapide, la moins grande immunogénicité de l'insuline glulisine pourrait ainsi présenter un avantage intéressant⁴.

**Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?**

Les interactions connues avec l'insuline glulisine



Ce que vous devez retenir...

- ⊗ L'insuline glulisine (Apidra), tout récemment commercialisée, fait partie des analogues des insulines à action rapide, comme l'insuline lispro (Humalog) et l'insuline aspart (NovoRapid).
- ⊗ Les analogues de l'insuline à action rapide possèdent un délai et une durée d'action plus courts que ceux des insulines humaines à courte durée d'action (Humulin R, Novolin ge Toronto).
- ⊗ L'option basale plus, qui correspond à l'ajout progressif d'insulines prandiales à une insuline basale, permet une meilleure maîtrise des glycémies chez les patients atteints de diabète de type 2.
- ⊗ Lors de l'ajout des insulines prandiales, le médecin devrait s'assurer de cesser les sulfonylurées et les thiazolidinédiones.

correspondent à celles qu'on observe avec les autres types d'insuline et mènent généralement à une augmentation du risque d'hypoglycémie lors de la prise simultanée des deux médicaments (ex. : bêtabloquants).



Et le prix ?

De façon générale, les insulines humaines à courte durée d'action et à action intermédiaire s'avèrent moins onéreuses que leurs analogues à action rapide et à action prolongée⁹ (tableau IV)^{7,9}.

M^{me} Hélène Demers et le D^r Michel Lapierre n'ont signalé aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

1. Harris SB, Kapor J, Lank CN et coll. Clinical inertia in patients with T2DM requiring insulin in family practice. *Can Fam Physician* 2010 ; 56 (12) : e418-e424.
2. Goldenberg RM, Yale JF, Zahedi A et coll. Programme de formation « Labyrinthe de l'insuline – Diabète non maîtrisé avec l'insuline basale ». Toronto : Eli Lilly Canada ; 2010.
3. Garnock-Jones KP, Plokser GL. Insulin glulisine: a review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2009 ; 69 (8) : 1035-57.
4. Yamada S. Insulin glulisine in the management of diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2009 ; 2 : 111-5.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et coll. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes Care* 2012 ; 35 (6) : 1364-79.
6. Ampudia-Blasco FJ, Rossetti P, Ascaso JE. Basal plus basal-bolus approach in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011 ; 13 (suppl. 1) : S75-S83.
7. PL Detail-Documents #281136, Comparison of insulins and injectable diabetes meds. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter*. 2012.
8. Laubscher T, Regier L, Jensen B. Taking the stress out of insulin initiation in type 2 diabetes mellitus. *Can Fam Physician* 2009 ; 55 (6) : 608-11.
9. Régie de l'assurance maladie du Québec. *Liste des médicaments*. Québec : La Régie : 2013. Site Internet : www.prod.ramq.gouv.qc.ca/DPI/PO/Commun/PDF/Liste_Med/Liste_Med/liste_med_2013_03_15_fr.pdf (Date de consultation : le 18 mars 2013).

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.