

Comparaison pharmacodynamique d'un analogue lent de l'insuline et d'un débit de base unique délivré par pompe lors de l'épreuve de jeûne de l'insulinothérapie fonctionnelle

Pharmacodynamic comparison of long acting insulin analogue and CSII during the fasting period of functional insulin therapy

C. Halter¹, M. Floriot¹, R. Fay²,
P. Böhme¹, I. Dedenon¹, O. Ziegler¹,
B. Guerci^{1,2}

¹ Service de diabétologie, Hôpital Jeanne-d'Arc,
CHU, Nancy et université de Nancy.

² Centre d'investigation clinique (CIC)
– INSERM, CHU, Nancy.

Résumé

L'objectif de cette étude est de comparer les propriétés pharmacodynamiques des deux modalités d'administration de l'insuline basale au cours d'une épreuve de jeûne total de 36 heures pratiquée par 24 diabétiques de type 1 lors de leur formation à l'insulinothérapie fonctionnelle. Au cours de l'étude, seule l'insuline basale a été délivrée et la dose a été déterminée individuellement par la formule d'Howorka.

Quinze patients étaient traités par une injection quotidienne d'un analogue lent (groupe Glargine) et neuf par perfusion continue à débit unique par pompe d'un analogue rapide (groupe Pompe). En cas d'hyper- ou d'hypoglycémie, une correction insulinaire ou une collation glucidique ont été respectivement délivrées afin de maintenir une glycémie normale (0,6–1,2 g/l).

L'analyse des courbes de mesure en continu du glucose interstitiel (Glucoday®) a permis de déterminer les paramètres de variabilité glycémique asymptomatique suivants : écart type de la moyenne des concentrations de glucose interstitiel, index MAGE (*Mean Amplitude Glycemic Excursions*) et MODD (*Mean Of Daily blood glucose Differences*).

Les résultats montrent que la moyenne et l'écart-type de la moyenne des concentrations de glucose interstitiel, les index MAGE et MODD ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes. Le nombre de collations glucidiques administrées est identique dans les deux groupes, mais le nombre de corrections insulinaires administrées est plus élevé dans le groupe pompe.

En conclusion, le contrôle glycémique au cours d'un jeûne total de 36 heures est au moins aussi satisfaisant avec une injection quotidienne d'un analogue lent de l'insuline (glargine) qu'avec la perfusion continue à débit unique par pompe d'un analogue rapide de l'insuline (lispro ou asparte).

Mots-clés : Diabète de type 1 – insuline basale – variabilité glycémique – insulinothérapie fonctionnelle – mesure continue du glucose.

Correspondance :

Bruno Guerci

Service de diabétologie,
maladies métaboliques
et maladies de la nutrition
Hôpital Jeanne-d'Arc
CHU de Nancy
54201 Toul cedex
b.guerci@chu-nancy.fr

Summary

The aim of the study was to compare the pharmacodynamics properties of the two modes of basal insulin administration during a 36 hours total fast in 24 type 1 diabetics training for functional insulin therapy. During the course of the study only basal insulin was delivered and dose was determined for each patient using the Howorka formula. Fifteen patients were treated with daily long acting analogue insulin injection (Glargine group) and 9 with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of a fast acting analogue at a constant basal infusion rate (CSII group). In case of hyper- or hypoglycemia, insulin correction or carbohydrate collation were respectively provided in order to recover normoglycemia (60 - 120 mg/dL).

The analysis of the interstitial glucose curves (Glucoday®) has allowed to determine the following asymptomatic glycemic variability indexes: standard deviation of mean interstitial glucose concentration, MAGE (Mean Amplitude Glycemic Excursions) and MODD (Mean Of Daily blood glucose Differences).

Results showed that mean interstitial glucose level and standard deviation of the mean interstitial glucose level, MAGE and MODD index were not significantly different between the two groups. The number of « carbohydrate intake » provided was similar in the two groups but the number of insulin corrections provided was higher in the CSII group.

In conclusion, maintenance of glycemic stability during a 36 hours total fast is at least as effective with long acting insulin injection (glargine) as it is with CSII at a constant basal infusion rate (lispro or aspart).

Key-words: Type 1 diabetes – basal insulin – glycemic variability – functional insulin therapy – continuous glucose monitoring.

Introduction

La mesure en continu du glucose interstitiel au cours de l'épreuve de jeûne total de l'insulinothérapie fonctionnelle est particulièrement adaptée pour comparer les « critères de qualité pharmacodynamique » des deux modes d'administration de l'insuline basale que sont l'injection sous-cutanée (SC) quotidienne d'un analogue lent de l'insuline (glargine) et l'administration sous-cutanée continue par pompe externe d'un analogue rapide de l'insuline (lispro ou asparte).

En effet, le jeûne complet permet de s'affranchir de l'effet des bolus préprandiaux d'insuline et des excursions glycémiques

postprandiales, et ainsi de mieux évaluer l'efficacité et les besoins en insuline basale.

Méthodologie

Type et objectif de l'étude

Il s'agit d'une étude clinique longitudinale, prospective, ouverte, non randomisée, dont l'objectif est de comparer les propriétés pharmacocinétiques des deux modalités d'administration de l'insuline basale (injection sous-cutanée d'analogue lent vs débit constant d'analogue rapide délivré en sous-cutané par une pompe externe).

Population étudiée

Vingt-quatre (24) patients diabétiques de type 1 ayant suivi une épreuve de jeûne dans le cadre du programme de formation à l'insulinothérapie fonctionnelle dans le service de diabétologie du CHU de Nancy. Deux groupes de patients peuvent être individualisés parmi les 24 patients inclus dans notre étude :

- **Le groupe « pompe »** : constitué de neuf patients (cinq hommes, quatre femmes) recevant pendant le jeûne un débit constant d'analogue rapide de l'insuline (lispro ou asparte) par perfusion sous-cutanée par pompe externe.

- **Le groupe « glargine »** : constitué de 15 patients (huit hommes, sept femmes) recevant pendant le jeûne une injection SC quotidienne d'analogue lent de l'insuline (glargine).

Les caractéristiques clinico-biologiques ne différaient pas significativement entre ces deux groupes (tableau I).

Protocole

Les 24 patients ont été soumis à une épreuve de jeûne total d'une durée de 36 heures (du dîner le lundi soir à 20h00, au petit déjeuner le mercredi matin à 8h00) dans le cadre du programme de formation à l'insulinothérapie fonctionnelle.

Seule l'insuline basale (injection SC quotidienne à 20h00 d'insuline glargine ou débit constant d'analogue rapide par pompe) a été délivrée au cours du jeûne.

La dose d'insuline basale a été déterminée préalablement pour chaque patient par l'application de la formule d'Howorka *et al.* [1] intégrant le poids et le coefficient (k) de sensibilité à l'insuline, pour calculer de manière personnalisée les besoins en insuline basale :

$$k = \frac{\text{besoins actuels totaux en insuline}}{\text{besoins théoriques totaux en insuline}}$$

donc :

$$k = \frac{\text{dose actuelle d'insuline basale} + \text{dose actuelle d'insuline prandiale}}{0.35 \times \text{poids (kg)} + \left(\frac{\text{nombre moyen quotidien de portions de 20 g de glucides} \times 2.2}{\text{}} \right)}$$

Dose d'insuline basale à administrer lors de l'épreuve de jeûne = 0,35 U x poids (Kg) x k.

Tableau I : Caractéristiques clinico-biologiques des deux groupes de patients inclus dans l'étude.

	Groupe POMPE (n = 9)	Groupe GLARGINE (n = 15)
Âge (ans)	43,3 ± 12,3	39,6 ± 12,5
Durée d'évolution du diabète (ans)	21,77 ± 7,7	20,5 ± 9,8
Poids (kg)	70 ± 13	76,4 ± 13
Dose d'insuline basale (U/kg/j)	0,29 ± 0,07	0,28 ± 0,08
HbA1c (%)	7,93 ± 0,9	7,67 ± 1,0

Les glycémies capillaires ont été réalisées toutes les 3 heures pendant toute la durée du jeûne.

En cas de glycémie > 1,20 g/l ou < 0,60 g/l, les patients ont eu, respectivement, une correction insulinique ou une collation glucidique, afin de maintenir une glycémie comprise entre 0,60 et 1,20 g/l, selon le protocole indiqué dans le *tableau II*.

Les patients ont eu pendant les 36 heures de l'épreuve de jeûne une mesure en continu du glucose interstitiel par le système Glucoday® (A. Menarini Diagnostics) dont les résultats n'ont pas fait l'objet d'une exploitation en temps réel, mais uniquement d'une analyse a posteriori (figure 1).

Tableau II : Protocole de correction insulinique ou de collation glucidique afin de maintenir une glycémie comprise entre 0,60 et 1,20 g/l.

Glycémie < 0,40 g/l	Collation : 20 g de glucides (20 cl de jus de fruit) + avis médical
Glycémie entre 0,40 et 0,49 g/l	Collation : 20 g de glucides (20 cl de jus de fruit)
Glycémie entre 0,50 et 0,59 g/l	Collation : 10 g de glucides (10 cl de jus de fruit)
Glycémie entre 1,21 et 1,60 g/l	Correction : + 1 U d'analogue rapide
Glycémie entre 1,61 et 2,00 g/l	Correction : + 2 U d'analogue rapide
Glycémie entre 2,01 et 2,40 g/l	Correction : + 3 U d'analogue rapide
Glycémie > 2,40 g/l	Correction : + 3 U d'analogue rapide + avis médical

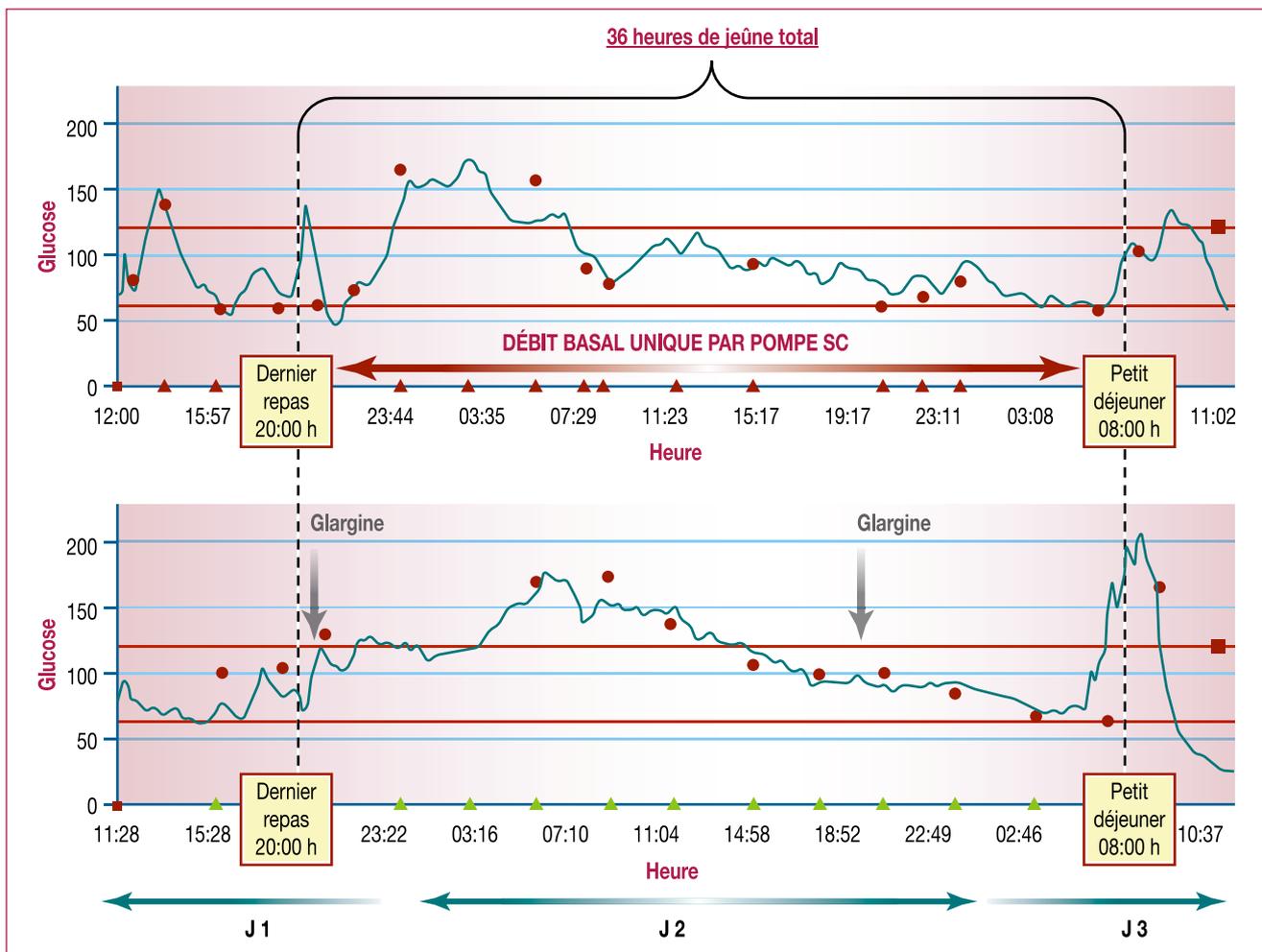


Figure 1 : Exemples de courbes de glucose interstitiel enregistrées (au cours des 36 heures de jeûne total) chez un patient du groupe « pompe » (courbe supérieure) et chez un patient du groupe « glargine » (courbe inférieure). Les glycémies capillaires réalisées toutes les 3 heures sont symbolisées par des points rouges.

Études des critères de variabilité glycémique « asymptotique »

Les paramètres de variabilité glycémique « asymptotique » ont été mesurés de J2, 00h00, jusqu'à J3, 08h00, afin de s'affranchir de l'effet hyperglycémiant du dernier repas.

La variabilité glycémique « asymptotique » a été évaluée par l'écart type de la moyenne de glucose interstitiel, l'index MAGE (*Mean Amplitude Glycemic Excursions*) et l'index MODD (*Mean Of Daily blood glucose Differences*) [2].

Glucose interstitiel : comparaison des moyennes et écarts-types

Le calcul de la moyenne glycémique se révélant inefficace dans l'évaluation des oscillations glycémiques, l'écart-type de la moyenne glycémique constitue un moyen simple pour exprimer la variabilité glycémique.

Néanmoins, il faut noter que contrairement à l'index MAGE présenté ci-dessous, l'écart-type est calculé sur l'ensemble des points enregistrés, et par conséquent prend en compte toutes les

oscillations glycémiques, qu'elles soient mineures ou majeures.

Glucose interstitiel : comparaison de l'index MAGE

L'index MAGE s'obtient en calculant, sur des points glycémiques consécutifs, la moyenne arithmétique des amplitudes des montées et descentes glycémiques sur la période d'analyse. Il convient néanmoins d'exclure du calcul les fluctuations glycémiques inférieures à une déviation standard (de la concentration moyenne de glucose sur 24 heures), de façon à éliminer les variations minimales du calcul global.

C'est le sens (ascendant ou descendant) de la première excursion glycémique qui indique quelles seront les autres variations glycémiques dont il faudra tenir compte (*figure 2*).

L'index MAGE constitue un reflet de la variabilité glycémique asymptotique intra-journalière [2].

Glucose interstitiel : comparaison de l'index MODD

L'index MODD s'obtient en calculant la moyenne arithmétique des différences entre les glycémies, point à point, d'un jour à l'autre (*figure 3*).

L'index MODD permet d'apprécier la variabilité glycémique asymptotique inter-journalière chez un même sujet, et

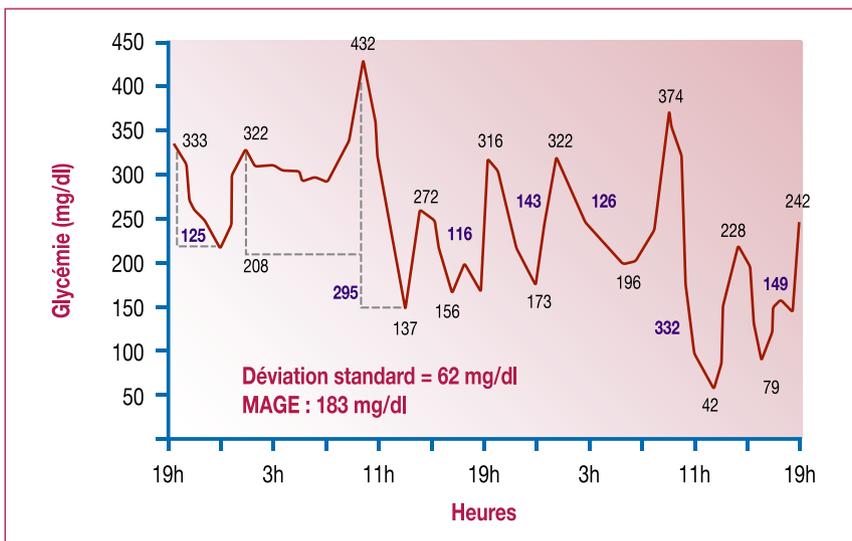


Figure 2 : Méthode de calcul de l'index MAGE (*Mean Amplitude Glycemic Excursions*) [2] : les chiffres en gras sont les valeurs d'excursions glycémiques dont il faut tenir compte dans le calcul (soit 125, puis 295, 116, 143, etc.).

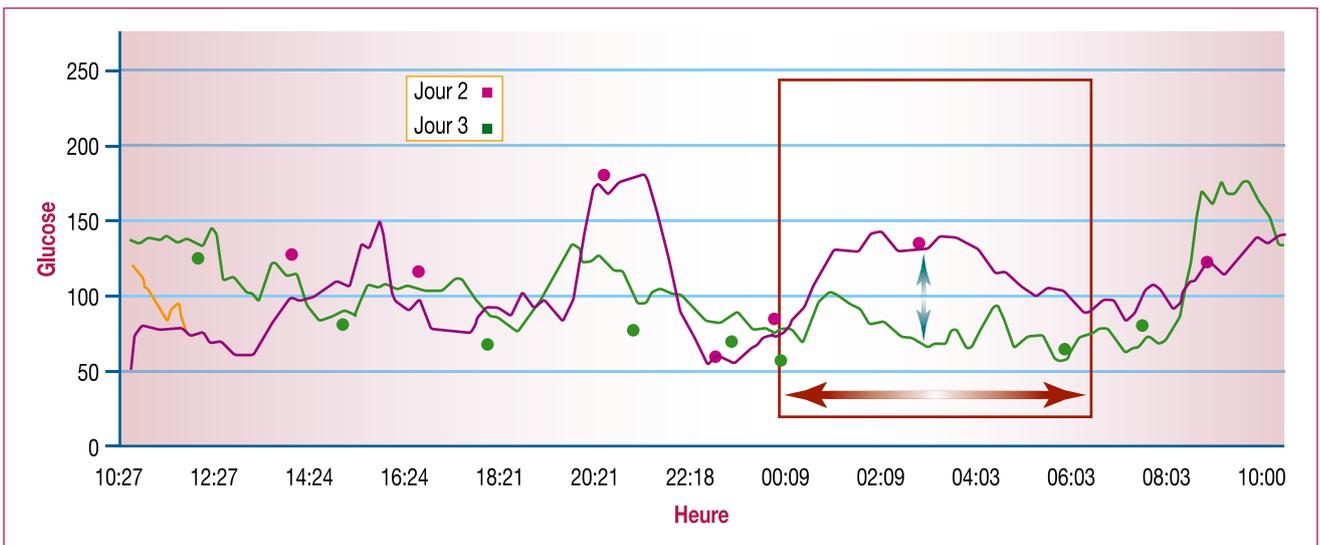


Figure 3 : Méthode de calcul de l'index MODD (*Mean Of Daily blood glucose Differences*) [2] : évaluation de la reproductibilité du profil glycémique d'un jour à l'autre.

donc d'évaluer la reproductibilité du profil glycémique d'un jour à l'autre [2].

Études des critères de variabilité glycémique « cliniquement décelable » : nombre moyen de corrections insuliniques et de collations glucidiques au cours de l'épreuve de jeûne

L'analyse des résultats de l'autosurveillance glycémique standard (à partir de J2, 00h00, jusqu'à J3, 08h00 afin de s'affranchir de l'effet hyperglycémiant du dernier repas) nous a permis de comparer entre ces deux groupes les paramètres de variabilité glycémique « cliniquement décelable » tels que le nombre d'épisodes d'hypoglycémie motivant une collation glucidique (glycémie capillaire < 0,60 g/l) ou d'hyperglycémie motivant une correction insulinique (glycémie capillaire > 1,20 g/l).

Résultats

Comparaison des moyennes et écarts-types

La moyenne et l'écart-type de la moyenne de glucose interstitiel ont été calculés pour chaque patient au cours du jeûne à partir des valeurs de glucose interstitiel enregistrées sur la période allant de J2, 00h00, à J3, 08h00 (soit 32 heures).

Les valeurs moyennes obtenues dans chaque groupe sont présentées *tableau III*.

Pour une moyenne de glucose interstitiel identique, l'écart-type de la moyenne ne diffère pas significativement d'un groupe à l'autre.

Ce résultat plaide donc en faveur d'une stabilité glycémique comparable au cours du jeûne, quel que soit le mode d'administration de l'insuline basale.

Comparaison de l'index MAGE

Cet index a été calculé pour chaque patient au cours du jeûne à partir des valeurs de glucose interstitiel enregistrées sur la période allant de J2, 00h00, à J3, 00h00 (soit 24 heures).

Les valeurs moyennes obtenues dans chaque groupe sont présentées dans le *tableau IV*.

Il n'existe pas de différence significative entre les index MAGE moyens obtenus dans les groupes « pompe » et « glargine ».

Ce résultat plaide donc en faveur d'une stabilité glycémique comparable au cours du jeûne, quel que soit le mode d'administration de l'insuline basale.

Comparaison de l'index MODD

Cet index a été calculé pour chaque patient au cours du jeûne, à partir des valeurs de glucose interstitiel enregistrées sur les périodes J2 de 00h00 à 08h00 et J3 de 00h00 à 08h00.

Les valeurs moyennes obtenues dans chaque groupe sont présentées *tableau V*. Tout comme pour l'index MAGE, il n'existe pas de différence significative entre les

index MODD moyens obtenus dans les groupes « pompe » et « glargine ».

Ce résultat plaide donc en faveur d'une stabilité glycémique comparable sur la période nocturne du jeûne, quel que soit le mode d'administration de l'insuline basale.

Nombre moyen de collations glucidiques et de corrections insuliniques lors de l'épreuve de jeûne (tableau VI)

Le nombre d'épisodes d'hypoglycémie (glycémie capillaire < 0,60 g/l) motivant une collation glucidique est identique dans les deux groupes, mais le nombre

Tableau III : Moyennes et écarts-types de la moyenne de glucose interstitiel (calculées pour chaque patient).

Moyennes et écarts-types	n	moyenne (g/l)	écart-type (g/l)	p*	médiane (g/l)	minimum (g/l)	maximum (g/l)
Groupe Glargine	15	0,99	0,15	0,67	0,95	0,81	1,33
Groupe Pompe	9	0,99	0,09		0,98	0,84	1,08
Total	24	0,99	0,13		0,97	0,81	1,33

Période analysée : de J2, 00h00 à J3, 08h00.

* Comparaison par le test de Mann-Whitney sur séries groupées.

Tableau IV : Valeurs moyennes de l'index MAGE (Mean Amplitude Glycemic Excursions) obtenues dans chaque groupe.

MAGE	n	moyenne (g/l)	écart-type (g/l)	p*	médiane (g/l)	minimum (g/l)	maximum (g/l)
Groupe Glargine	15	0,75	0,31	0,97	0,67	0,36	1,29
Groupe Pompe	9	0,78	0,38		0,73	0,32	1,49
Total	24	0,76	0,33		0,69	0,32	1,49

Période analysée : de J2, 00h00, à J3, 00h00.

* Comparaison par le test de Mann-Whitney sur séries groupées.

Tableau V : Valeurs moyennes de l'index MODD (Mean Of Daily blood glucose Differences) obtenues dans chaque groupe.

MODD	n	moyenne (g/l)	écart-type (g/l)	p*	médiane (g/l)	minimum (g/l)	maximum (g/l)
Groupe Glargine	15	0,37	0,26	0,19	0,31	0,17	1,22
Groupe Pompe	9	0,44	0,22		0,39	0,23	0,97
Total	24	0,40	0,24		0,35	0,17	1,22

Périodes analysées : J2, 00h00-08h00, et J3, 00h00-08h00.

* Comparaison par le test de Mann-Whitney sur séries groupées.

Tableau VI : Nombre moyen de collations glucidiques et de corrections insuliniques lors de l'épreuve de jeûne.

Collations glucidiques	n	moyenne (g/l)	écart-type (g/l)	p*	médiane (g/l)	minimum (g/l)	maximum (g/l)
Groupe Glargine	15	2,7	1,5	0,89	2,0	0,0	6,0
Groupe Pompe	9	2,7	1,8		3,0	0,0	5,0
Corrections insuliniques							
Groupe Glargine	15	2,1	1,8	0,05	2,0	0,0	6,0
Groupe Pompe	9	3,2	1,2		3,0	1,0	5,0

Période analysée : de J2, 00h00 à J3, 08h00.

* Comparaison par le test de Mann-Whitney sur séries groupées.

d'épisodes d'hyperglycémie (glycémie capillaire > 1,20 g/l) motivant une correction insulínique est plus élevé dans le groupe pompe.

Ces résultats plaident donc en faveur d'une variabilité glycémique plus prononcée dans le « groupe pompe ».

Discussion

Ainsi, les différents critères de variabilité glycémique analysés dans ce travail plaident en faveur d'un contrôle glycémique au cours d'un jeûne total de 36 heures au moins aussi satisfaisant avec une injection sous-cutanée quotidienne d'un analogue lent de l'insuline (glargine) qu'avec l'administration sous-cutanée continue à débit unique par pompe d'un analogue rapide de l'insuline (lispro ou asparte).

Ces résultats sont en accord avec ceux publiés, en 2000, par Lepore *et al.* [3], dans une étude comparant les propriétés pharmacodynamiques de ces deux modes d'administration de l'insuline basale au cours d'un jeûne de 24 heures. Un clamp isoglycémique a été pratiqué à deux reprises chez 20 diabétiques de type 1, une première fois pendant les 24 heures suivant une injection SC de 0,3 U/Kg de glargine, puis pendant 24 heures d'administration continue par voie SC de lispro au débit constant de 0,3 U/Kg/24h à l'aide d'une pompe à insuline externe. Les patients, maintenus à jeun pendant les 24 heures du clamp, bénéficiaient d'une perfusion de

sérum glucosé (G 10 %) dont le débit était adapté (selon le contrôle horaire de la glycémie veineuse) de manière à maintenir la glycémie constante à 1,30 g/l. La variabilité glycémique, évaluée par l'écart-type moyen de l'insulinémie et du débit de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie stable, s'est révélée tout à fait comparable avec les deux types de traitement.

Une étude publiée plus récemment, en 2008, par Simon *et al.* [4] a même conclu à une moindre fréquence des épisodes d'hypo- et d'hyperglycémie au cours des 72 heures d'enregistrement du glucose interstitiel (CGMS®) chez huit diabétiques de type 1 traités par multi-injections (avec injection quotidienne de glargine et injections d'analogue rapide avant les repas) que chez huit diabétiques de type 1 traités par pompe à insuline externe.

Ainsi, l'insuline glargine présente d'excellentes qualités pharmacodynamiques (auxquelles il convient d'ajouter l'absence de pic d'action et une durée d'action de l'ordre de 24 heures), et constitue toujours un excellent outil thérapeutique au service de l'insulinothérapie optimisée.

Néanmoins, l'équipe de Bruttomesso *et al.* [5], qui a mesuré la variabilité glycémique chez 39 diabétiques de type 1 traités pendant 4 mois par multi-injections (avec injection quotidienne de glargine), puis pendant 4 mois par pompe externe, a conclu au contraire à une moindre variabilité glycémique (évaluée par l'écart-type de la moyenne glycémique et l'index

MAGE) lors de la phase de traitement par pompe.

La pompe à insuline externe, en offrant la possibilité de multiplier les débits de base sur le nycthémère et donc de mimer au mieux l'insulinosécrétion physiologique, constitue probablement le *Gold Standard* en matière d'administration de l'insuline basale, sous réserve que son utilisation soit bien maîtrisée, ce qui implique une sélection et une éducation rigoureuse des patients candidats à ce type de traitement [6, 7].

Conflits d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt relatif au contenu de cet article.

Références

- [1] Howorka K, Stöhr H, Thoma H, Waldhäusl W. Multicomponent system for normoglycemic insulin substitution in type 1 diabetic outpatients. *Life Support Syst* 1985;3(Suppl.1):540-5.
- [2] Guerci B. La variabilité glycémique asymptomatique : comment l'évaluer et quelle est son incidence clinique ? *Diabetes Metab* 2003;29:179-88.
- [3] Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49:2142-8.
- [4] Simon B, Treat V, Marco C, et al. A comparison of glycaemic variability in CSII vs. MDI treated type 1 diabetic patients using CGMS. *Int J Clin Pract* 2008;62:1858-63.
- [5] Bruttomesso D, Crazzolara D, Maran A, et al. In Type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabet Med* 2008;25:326-32.
- [6] Hanaire H, Lassmann-Vague V, Jeandidier N, et al. Treatment of diabetes mellitus using an external insulin pump: the state of the art. *Diabetes Metab* 2008;34:401-23.
- [7] Bolli GB, Kerr D, Thomas R, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009;32:1170-6 [Erratum in: *Diabetes Care* 2009;32:944].

Les points essentiels

- Le contrôle glycémique au cours d'un jeûne total de 36 heures chez 24 diabétiques de type 1 est au moins aussi satisfaisant avec une injection quotidienne d'insuline glargine qu'avec la perfusion continue à débit unique par pompe d'insuline lispro ou d'insuline asparte.
- L'insuline glargine présente donc d'excellentes qualités pharmacodynamiques et constitue un excellent outil thérapeutique au service de l'insulinothérapie optimisée.
- La pompe à insuline externe, en offrant la possibilité de multiplier les débits de base sur le nycthémère et donc de mimer au mieux l'insulinosécrétion physiologique, représente néanmoins le *Gold Standard* en matière d'administration de l'insuline basale.