



SAMEDI MATIN

ATELIER C3

ANCRED/SFMG

INSULINE ET DIABÈTE DE TYPE 2 : MISE EN PLACE PAR LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Didier Duhot et Michel Varroud-Vial.

Insuline et diabète de type 2

Mise en place par le médecin généraliste

Selon ENTRED, 23 % des diabétiques étaient sous insuline en 2007,¹ dont plus de la moitié étaient des type 2 : la prescription d'insuline à ces patients fait partie des compétences que tout généraliste doit acquérir et exercer.

Michel Varroud-Vial, diabétologue, centre hospitalier Sud-Francilien, 91100 Corbeil-Essonnes.
Didier Duhot, médecin généraliste, SFMG. d.duhot@sfm.org

L'insulinopénie s'aggravant avec le temps, (apoptose des cellules bêta qu'aucun traitement ne peut enrayer), on a recours à une stratégie d'escalade thérapeutique et donc à l'insuline pour de nombreux diabétiques de type 2. L'insulinothérapie est prescrite en France après une durée moyenne de 10,2 années de diabète.²

Quand la prescrire ?

La HAS préconise l'ajout d'insuline si l'HbA1c reste > 7 % à 2 contrôles successifs espacés de 3 mois, malgré une bithérapie ou une trithérapie par hypoglycémiant oraux aux doses maximales tolérées.³ Les recommandations internationales l'envisagent plus tôt, dès l'échec de la monothérapie par metformine, et lui donnent même la priorité si l'HbA1c est > 8,5 %.⁴ Quel que soit le traitement en cours, l'indication est urgente chez la personne âgée qui maigrit en raison de l'hyperglycémie et qui risque de perdre son autonomie en quelques jours.

Quelle balance bénéfiques/risques ?

C'est l'hypoglycémiant le plus efficace. Ajoutée une fois par jour aux antidiabétiques oraux, elle permet une fois sur deux de ramener l'HbA1c à moins de 7 %, si elle est bien utilisée. Cependant pour parvenir à cet objectif, de fortes doses sont souvent nécessaires, en moyenne

0,5 U/kg et jusqu'à 1 U/kg. Car l'objectif est de freiner l'hyperproduction hépatique de glucose, non de réaliser une substitution comme dans le diabète de type 1.

Deux types de risque :

- celui d'hypoglycémie, faible, est sans commune mesure avec celui du diabète de type 1. L'ajout d'analogues lents aux hypoglycémiant oraux n'induit que 2 à 3 épisodes symptomatiques par an et par patient, sans aucune forme sévère ;
- celui de prise de poids, qui est réel. Les patients en prennent d'autant plus que l'HbA1c initiale est élevée au moment de la prescription : pour 1 % d'HbA1c gagné, la prise de poids moyenne est estimée à 2 kg.⁵ Survenant surtout la première année, elle est proportionnelle à la réduction de la glycosurie. Mais elle est aussi corrélée au poids maximal antérieur, auquel le patient a tendance à revenir.⁶ Une réévaluation diététique doit donc accompagner l'insuline.

Comment préparer le patient ?

Les réticences des patients sont nombreuses : peur de la douleur à l'injection, appréhension des contraintes, crainte de l'hypoglycémie, de la prise de poids, voire même de la nocivité de l'insuline. Mais elles sont dominées par le sentiment d'entrer dans la maladie grave. Or les patients considèrent l'insuline

comme un médicament efficace pour faire baisser la glycémie. C'est sur cette ambiguïté qu'il faut les faire s'exprimer, en leur posant des questions ouvertes et en adoptant une posture d'écoute active. En revanche, se lancer dans des explications physiopathologiques paraît peu efficace, sauf à répondre à des questions précises. Les groupes d'éducation et la référence à un diabétologue peuvent aussi faciliter l'acceptation du traitement.

Quel schéma choisir ?

En première intention, il est recommandé d'ajouter à la bithérapie orale soit une insuline NPH au coucher, soit un analogue lent (glargine ou détémir). Les études comparant NPH et analogues ne montrent pas d'avantages décisifs en faveur de ces derniers, si ce n'est une réduction du risque d'hypoglycémie qui rend plus facile l'augmentation de la dose. Cependant, les analogues l'emportent par leur facilité d'emploi : ils peuvent être injectés à n'importe quel moment de la journée et n'ont pas besoin d'être agités avant utilisation. Glargine et détémir ont une efficacité hypoglycémiant équivalente, au prix de doses plus élevées de détémir ; la prise de poids est moindre avec détémir, avec une différence moyenne de 900 g qui n'est plus que de 200 g avec 2 injections de détémir, nécessaires une fois sur deux.⁷ Le traitement par 2 injections d'un mélange « premix » ne paraît pas avoir d'avantage déterminant.

L'autosurveillance glycémique doit être adaptée dans ses horaires : une glycémie

Insuline et diabète de type 2

TABLEAU AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES DIFFÉRENTS MÉDICAMENTS EN CAS D'ÉCHEC DE LA BITHÉRAPIE (D'APRÈS⁵)

Médicament	Action sur l'HbA1c	Avantages	Inconvénients	Contre-indications
Insuline	▼ 1,5-3,5 % Agit sur la glycémie à jeun « basale »	Bien évaluée dans le temps, pas de limite de dose, améliore le profil lipidique	Hypoglycémie, prise de poids, injections, nécessité d'un renforcement éducatif	-
Glitazones	▼ 0,5-1,5 %	La pioglitazone améliore le profil lipidique et pourrait ▼ le risque d'infarctus du myocarde	Prise de poids, risques de fracture x 2 et d'insuffisance cardiaque x 2. La rosiglitazone pourrait ▼ le risque d'infarctus du myocarde	Insuffisance cardiaque, association à l'insuline et cardiopathie ischémique pour la rosiglitazone
Exénatide	▼ 0,5-1,0 % Agit sur les glycémies post-prandiales	Perte de poids	Peu d'expérience, injections, effets secondaires digestifs une fois sur deux	Antécédent de pancréatite

à jeun tous les matins pour ajuster la dose d'insuline et une autre avant le dîner au moins 2 fois par semaine pour juger l'effet des hypoglycémiant oraux. **En pratique**, on débute par 10 U ou 0,2 U/kg d'un analogue lent, le soir ou à l'horaire qui convient le mieux au patient, et on augmente rapidement la dose d'insuline, de 2 U en 2 U tous les 3 jours jusqu'à obtenir une glycémie à jeun entre 0,80 et 1,20 g/L. Cette titration est la condition du succès : une glycémie < 1 g/L à jeun correspond à une HbA1c à 7 %, alors que 1,40 g/L à jeun correspond à 7,9 %.⁸ Il faut prévenir les patients que des doses importantes, autour de 40 U ou plus, seront probablement nécessaires. On garde la même dose d'hypoglycémiant oraux, quitte à réduire la dose de sulfamides dans un second temps si une hypoglycémie survient en fin de journée. La metformine doit être maintenue à long terme, car elle facilite le contrôle de la glycémie à jeun et réduit la tendance à la prise de poids. La plupart du temps, le patient gère ce traitement en ambulatoire. Le recours à une infirmière libérale pendant quelques semaines peut être utile, essentiellement pour aider le patient à augmenter les doses d'insuline.

Quelles alternatives à l'insuline ?

On peut soit prescrire une trithérapie orale avec une glitazone, soit ajouter l'exénatide en 2 injections par jour (tableau). Deux critères peuvent aider : – **le niveau d'HbA1c**. Une étude comparant glargine et rosiglitazone montre une amélioration glycémique équivalente,

avec moins d'hypoglycémie sous glitazone ; cependant la glargine est plus efficace si l'HbA1c est plus élevée, à partir de 8,5 % et de façon significative si elle est > 9,5 %.⁹ Avec la pioglitazone, la chance de descendre sous 7 % est de 58 % si l'HbA1c initiale est entre 7 et 7,5 % et elle chute à 12 % pour un taux initial > 8,5 %.¹⁰ L'exénatide est également probablement moins efficace que l'insuline quand l'HbA1c dépasse 8,5 %.

– **l'évolution pondérale**. La prise de poids paraît plus importante sous glitazone que sous insuline (+ 3 vs + 1,6 kg), et surtout chez certains sujets elle s'aggrave de façon continue avec le temps. Une étude comparant glargine et exénatide rapporte une amélioration glycémique similaire (- 1,1%) avec moins d'hypoglycémies mais plus de nausées sous exénatide, et surtout une différence de poids : + 1,8 kg sous glargine, - 2,3 kg sous exénatide, soit une différence de 4,1 kg.¹¹

En résumé, en cas d'échec de la bithérapie orale, le traitement de référence est l'ajout d'un analogue lent de l'insuline, qui est bien évalué dans le temps et bien codifié. Alternativement, et surtout en cas de surpoids abdominal sévère, les glitazones peuvent être efficaces à condition d'être ajoutées tôt. Une prise de poids depuis un an malgré le déséquilibre du diabète n'est pas en faveur de l'insuline qui expose alors à un gain encore plus important, source d'échec secondaire.¹² Ce peut être une indication de l'exénatide. Au-delà d'une HbA1c > 8,5 % l'avantage est à l'insuline.

Que faire si contrôle insuffisant ?

Il faut d'abord s'assurer que la glycémie à jeun est bien normalisée. Si tel est le cas, l'hyperglycémie résiduelle est liée à un mauvais contrôle des glycémies post-prandiales, ce qui relève d'une prise en charge spécialisée. La stratégie de référence est l'ajout d'insuline rapide avant un ou plusieurs repas, mais on peut aussi associer la pioglitazone, réduire les apports glucidiques s'ils sont excessifs ou même revoir la stratégie, voire arrêter l'insuline... L'association insuline-exénatide n'a pas actuellement d'AMM.

Quand recourir au diabétologue ?

Chaque fois que des difficultés sont rencontrées. C'est indispensable en cas d'échec de l'association insulinothérapie + hypoglycémiant oraux. ●

RÉFÉRENCES

1. Varroud-Vial M, Thammavong N, Romon I, et al. Improvement in the management of people with diabetes living in France between 2001 and 2007 ENTRED. *Diabetologia* 2008;51 (suppl 1):70.
2. Varroud-Vial M, Guerci N, Attali C, et al. Prise en charge du diabète en France : des progrès certains. *Réseaux Diabète* 2007;31:4-9.
3. HAS Afssaps. Recommandations. Novembre 2006
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2008;31:173-5.
5. Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:758-67.
6. Larger E. Weight gain and insulin treatment. *Diabetes Metab* 2005;31:4551-4556.
7. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schemthaler G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408-16.
8. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442-51.
9. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006;29:554-9.
10. Charpentier G, Halimi S. Après échec d'une insulinothérapie par metformine et insulinosécréteur, la pioglitazone permet d'obtenir un bon contrôle glycémique chez près de la moitié des patients à condition d'être ajoutée tôt. *Diabetes & Metabolism* 2008;34(suppl 1):A23.
11. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widell MH, Brodows RG; GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:559-69.
12. Bosquet F. In: Grimaldi A, ed. *Traité de diabétologie*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2005:398-407.