

Michel Gerson

Endocrinologue,
Hôpital Monod,
76000 Le Havre
mgerson@ch-havre.fr

Mots clés : insuline,
diabète de type 2,
thérapeutique

Plus de 50 000 patients diabétiques de type 2 devraient être mis à l'insuline dès demain. Cette donnée issue de la Commission de la transparence est extrapolée à partir du pourcentage de patients diabétiques de type 2 recevant au moins deux antidiabétiques oraux et dont l'hémoglobine glyquée est supérieure à 8 %. Ce nombre imprécis est à minorer du nombre de patients qui ne prennent pas ou mal leurs antidiabétiques oraux, mais à majorer de celui des patients dont l'objectif d'équilibre glycémique devrait être plus strict. Au-delà de cette imprécision, il y a surtout là une indication que la mise en route de l'insuline dans le diabète de type 2 est une affaire de soins primaires, d'autant que plus de 300 000 patients diabétiques de type 2 étaient traités par l'insuline en France en 2002, soit plus que de diabétiques de type 1 (environ 130 000) [1].

L'insuline dans le diabète de type 2 : au coucher d'abord...

Dans l'esprit de bien des patients et professionnels de santé, la mise à l'insuline dans le diabète de type 2 est synonyme d'aggravation. Ces représentations n'expliquent-elles pas la sous-utilisation de l'insuline en France par rapport aux pays du nord de l'Europe ? Pourtant, l'insuline est un médicament du diabète de type 2 comme les autres. En d'autres termes, elle doit être associée aux antidiabétiques oraux sans retard dès que l'équilibre glycémique sous traitement oral maximal n'atteint pas l'objectif recherché, c'est-à-dire un équilibre optimal en l'absence de pathologie associée ou d'âge avancé réduisant l'espérance de vie.

Un antidiabétique comme les autres

Jusque dans les années 90, une idée, fondée sur des considérations physiopathologiques, était régulièrement avancée : l'insuline est athérogène dans le diabète de type 2 et doit donc être utilisée avec parcimonie. L'étude UKPDS [1] a montré que l'insuline, comme d'autres hypoglycémiant, réduit les complications de microangiopathie, et la nécessité d'une escalade thérapeutique dans le diabète de type 2 [2]. Par ailleurs, de nombreuses études ont montré l'intérêt

de l'association insuline-antidiabétique oral. Une revue générale identifiait en 2001 [3] 34 études insuline seule *versus* insuline associée à un ou deux antidiabétiques oraux : une majorité d'études montraient un meilleur équilibre glycémique avec l'association et les études concernant la metformine montraient une moindre prise de poids avec cette dernière.

Une sous-étude de l'UKPDS [4] a permis d'évaluer l'association insuline-sulfamides hypoglycémiant sur une durée supérieure à 6 ans. Dans le bras sulfamide hypoglycémiant (n = 339), l'insuline était ajoutée systématiquement si la glycémie à jeun dépassait 1,08 g/L malgré une posologie maximale de sulfamide hypoglycémiant. On notait une amélioration significative de l'équilibre glycémique par rapport au bras insuline seule (n = 245) : hémoglobine glyquée 6,6 % *versus* 7,1 %. Les épisodes d'hypoglycémie majeure étaient plus fréquents sous traitement par insuline seule (3,2 % *versus* 1,6 % par an). La prise de poids était identique dans les deux bras.

Depuis la recommandation de l'Anaes [6] d'utiliser une insuline intermédiaire au coucher associée généralement à des comprimés dans la journée, aucune étude n'est venue apporter d'argument décisif en faveur d'une autre attitude, la seule nouveauté étant la possibilité de prescrire à la place de la NPH un analogue lent [7].

L'insuline dans le DT2 : plus tôt

L'insuline doit être proposée dès lors que l'équilibre glycémique n'est pas adéquat sous traitement oral optimisé. C'est ce que le NICE, l'équivalent anglais de l'Anaes, recommande avec le grade A [8]. Il n'y a aucune raison de n'utiliser l'insuline que lorsque l'hémoglobine glyquée dépasse 8 %, comme le recommande l'Anaes [6] et rien ne justifie un tel glissement de 1,5 % par rapport au seuil de 6,5 % : l'analyse épidémiologique de l'UKPDS [9] montrait l'absence de seuil dans la relation de proportionnalité entre complications micro- et macrovasculaires et hémoglobine glyquée ; et une méta-analyse de 10 études de cohorte (n = 7 435) [10] ainsi que l'étude britannique de cohorte EPIC-Norfolk (n = 10 232) [11] ont montré qu'un accroissement de 1 % de l'hémoglobine glyquée au-dessus de la normoglycémie accroît de 20 % le risque d'évènements cardiovasculaires. Les recommandations américaine et britannique proposent des objectifs uniques : respectivement < 7 % [12] et 6,5 à 7,5 % [8]. Argument supplémentaire : un schéma simple (une seule injection d'insuline au coucher) est efficace si l'on met en route l'insuline autour de 8 % d'hémoglobine glyquée, et non autour de 10 à 11 % [13]. L'essai « treat-to-target » a montré qu'avec une hémoglobine glyquée de départ de 8,6 %, plus de 60 % des patients ont atteint une hémoglobine glyquée inférieure ou égale à 7 % avec une injection de NPH ou de glargine au coucher [14] associée à un ou deux antidiabétiques oraux.

Avant la mise en route de l'insuline

Il faut d'abord répondre à quelques questions [15] : une pathologie intercurrente explique-t-elle le déséquilibre du diabète ? La diététique est-elle adaptée ? Le patient a-t-il pris du poids ? Le traitement est-il vraiment maximal ? L'observance est-elle correcte ?

Si la réponse à ces questions est négative, l'insuline peut être mise en route rapidement... pour autant que le patient l'accepte ; ce qui implique d'avoir anticipé en l'informant bien avant cette étape et en analysant ses résistances éventuelles. Cette analyse sort du cadre de cet article, mais on peut relever que le schéma « insuline au coucher » est facilitant dans la négociation qui précède la mise en route de l'insuline : une seule injection le soir chez soi et une seule glycémie capillaire obligatoire au réveil, c'est moins contraignant

qu'un schéma à plusieurs injections. L'autosurveillance glycémique devra avoir été mise en route avant l'insuline.

Une fois la décision prise par le médecin et le patient, il faut se poser la question de l'arrêt éventuel de certains antidiabétiques oraux :

- les glitazones doivent être arrêtées : l'AMM contre-indique leur association avec l'insuline ;
- la metformine doit être poursuivie, comme le recommande le NICE après analyse des études cliniques qui montrent notamment une moindre prise de poids avec la metformine ;
- pour les insulinosécréteurs et les inhibiteurs des alphas-glucosidases, la décision doit être prise au cas par cas en fonction notamment de la tolérance de ces médicaments et de l'éventuelle polymédication du patient.

Mise en route en ambulatoire

L'hospitalisation n'est pas indispensable. Une étude allemande a comparé deux groupes de patients bénéficiant du même programme d'éducation structuré [16]. Les résultats

ont été équivalents dans les deux groupes pour un coût moindre en ambulatoire. Le véritable enjeu est de pouvoir faire bénéficier les patients d'une éducation adaptée sans hospitalisation. En France, le système de santé ne le facilite pas : il n'y a pas de reconnaissance pour les professionnels libéraux d'un acte d'éducation et ces derniers ne sont pas tous formés à l'éducation thérapeutique. Quant aux réseaux diabète et aux unités hospitalières d'éducation ouvertes sur la ville, ils n'existent que dans certaines agglomérations.

Si l'insuline est mise en route en ambulatoire, il y a intérêt à commencer par une dose modérée d'insuline :

0,1 à 0,2 U/kg de NPH ou d'analogue lent au dîner ou au coucher. L'adaptation de la posologie doit être progressive afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. En France, il est traditionnel d'augmenter de 2 en 2 unités tous les 2 à 3 jours jusqu'à atteindre l'objectif de glycémie matinale. Si l'on a un objectif d'équilibre glycémique optimal (HbA1C < 7 %), il faut alors proposer comme dans l'essai « treat-to-target » un objectif de glycémie au réveil < 1 g/L (la dose moyenne d'insuline nécessaire a été dans cet essai de l'ordre de 0,4 U/kg par injection).

Il faut apprendre au patient à augmenter sa dose sans avoir peur : il n'y a pas de limite supérieure de dose, le seul facteur limitant est la survenue d'hypoglycémies. S'il s'agit d'hypoglycémies nocturnes, il faut le cas échéant remplacer la NPH par



un analogue lent. S'il s'agit d'hypoglycémies de fin d'après-midi chez un patient traité par sulfamide hypoglycémiant, il est préférable de diminuer la dose du sulfamide voire de l'arrêter.

Et en cas d'échec de l'insuline au coucher ? Il faut alors proposer un schéma à plusieurs injections avec des insulines rapides.

Références :

1. Detournay B, Raccach D, Cadiilhac M, Eschwège E. Epidemiology and cost of diabetes treated with insulin in France. *Diabetes metab.* 2005;31:2S1-18.
2. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
3. Yki-Jarvinen H. Combination therapy with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24:758-67.
4. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA.* 1999;281:2005-12.
5. Wright A, Burden FAC, Paisey RB, et al. Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care.* 2002;25:330-6.
6. Anaes. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications (mars 2000). www.has-sante.fr.
7. Gerson M. Détermir et glargine : analogues lents de l'insuline. *Médecine.* 2005;3:106-9.
8. National institute for clinical excellence. Management of type 2 diabetes. Management of blood glucose (septembre 2002). www.nice.org.uk.
9. Stratton IM, Adler AI, Neil AV, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J.* 2000;321:405-12.
10. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;141:421-31.
11. Khaw K-T, Wareham N, Bingham S, et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med.* 2004;141:413-20.
12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28 (Suppl. 1):S4-S36.
13. Hirsch IB. Intensifying insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med.* 2005;118 (5A):21S-6S.
14. Riddle CM, Rosenstock J, Gerich J, et al. The Treat-to-target trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26:3080-6.
15. Gerson M, Drahi E, Vallée JP. Diabétique mais aussi... *PMT.* 2001;10:6-11.
16. Müller UA, Müller R, Starrach A, et al. Should insulin therapy in type 2 diabetic patients be started on an out-or inpatient basis? Results of a prospective controlled trial using the same treatment and teaching programme in ambulatory care and a university hospital. *Diabetes and Metabolism.* 1998;24:251-5.

En résumé : l'insuline dans le diabète de type 2

- ▶ L'insuline est un médicament du diabète de type 2 comme les autres.
- ▶ Elle doit être associée aux antidiabétiques oraux dès que l'équilibre glycémique sous traitement oral maximal n'atteint pas l'objectif recherché : une seule injection au coucher est efficace si l'on met en route l'insuline sans dépasser 8 % d'hémoglobine glyquée.
- ▶ Le patient l'accepte d'autant plus facilement qu'il a été informé bien avant cette étape.
- ▶ L'hospitalisation n'a rien d'indispensable pour la mise en route de l'insuline.