

FORMATION CONTINUE

Le traitement d'insuline

Guide pour la diversité de l'offre thérapeutique

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie métabolique évolutive qui touche plus de 400 millions d'individus dans le monde. La prise en charge repose sur le contrôle des facteurs de risques cardiovasculaires et le maintien de l'équilibre glycémique. Sans une gestion efficace de ces deux facettes, il est difficile de réduire la mortalité cardiovasculaire et les complications. Le contrôle glycémique nécessite une adaptation régulière des traitements anti-diabétiques et le recours à l'insuline. Cette alternative est efficace et rarement contre-indiquée lorsqu'elle est maîtrisée. Pour le quart des patients ayant un diabète de type 2 étant traités par insuline, il est utile de revoir les indications, les différents types d'insuline basale disponible et quelques conseils d'utilisation.

Le diabète de type 2 (DT2) est caractérisé par une insulino-résistance et une altération de la fonction endocrine du pancréas (1). En clinique, ce déclin se traduit par une élévation des glycémies et de l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Le risque de développer un diabète est associé à l'existence de multiples facteurs, nous citerons l'obésité, les facteurs génétiques, l'équilibre alimentaire, le degré de sédentarité, la prise de corticoïde et l'âge.

Indication à l'introduction de l'insulinothérapie

En pratique, le clinicien qui s'occupe de patients avec un diabète de type 2 est régulièrement confronté à l'observation d'hyperglycémies qui vont le questionner sur la nécessité d'adapter le traitement. Le plus souvent, l'hyperglycémie est transitoire, asymptomatique et sans conséquence clinique immédiate. Elle découle d'un écart de régime, d'une maladie intercurrente ou de toute autre situation clinique influençant les besoins en insuline. Si l'hémoglobine glyquée augmente, la tendance sera d'adapter les anti-diabétiques oraux. En revanche, lorsque l'hyperglycémie persiste (glycémies > 15 mmol/l pendant 48 h ou plus) ou devient symptomatique (polyurie, polydipsie, soif et perte de poids) il convient de s'inquiéter. Les experts des associations européenne et américaine (EASD et ADA) du diabète recom-



Dr Giacomo Gastaldi
Genève



Pr Jacques Philippe
Genève

mandent d'instaurer un traitement par insuline en cas de symptômes évocateurs associés à une hyperglycémie > à 18.5 mmol/l ou une valeur d'HbA1c > 11.5%. Ces recommandations sont critiquables, mais elles ont le mérite de fixer des limites. Lorsqu'elles sont franchies, le clinicien doit se poser la question de la mise à l'insuline et l'instaurer en urgence s'il existe une cétonémie significative (> 1.2 mmol/l).

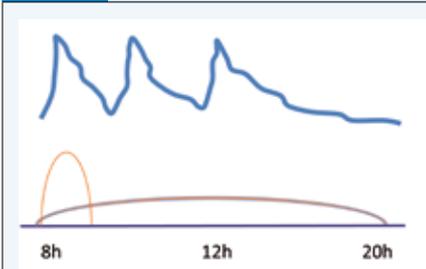
Echappement thérapeutique et insulinothérapie

Dans la grande majorité des situations, l'insuline est débutée pour deux raisons. La première est la progression du déséquilibre glycémique liée à la dégradation de la fonction endocrine du pancréas. La deuxième est l'existence de contre-indications aux anti-diabétiques oraux. Ces raisons font qu'en Suisse, un quart des patients souffrant de DT2 sont traités par insuline.

La gestion de l'insulinothérapie, présuppose la mise en place de cibles thérapeutiques et d'en informer le patient. Idéalement, l'HbA1c devrait être inférieure à 7%, sans hypoglycémies, afin de limiter la survenue et la progression des complications micro- et macrovasculaires (1). La cible d'HbA1c sera relevée (8 à 8.5%) en

FIG. 1

Sécrétion physiologique d'insuline et schémas insuliniques



En haut: sécrétion physiologique d'insuline
 En bas: schéma basal plus (limité à une seule injection d'analogue rapide)
 adapté d'après Polonsky (ref. 15)

TAB. 1

Pharmacocinétique et pharmacodynamie des insulines basales disponibles

DCI	Type de diabète	Dosage	Pharmacocinétique (heures)			Pharmacodynamie GIR taux infusion de gluc/heures			
			Début (t _{50%})	Pic (t _{max})	Arrêt (t _{50%})	Début	Pic	Arrêt	
NPH	DT1	0.3UI/kg	2-4	2-18	5-10	1-3	4-12	10-16	
detemir	DT1	0.2UI/kg	2-4	5-7	14	1.5	-	12	
		0.3UI/kg						17	
		0.4UI/kg						20	
glargine	DT1		2-4			1.5	-	20-24	
glargine 300 (5jours)		0.4 UI/kg	1.5	12 (8-14)	16	6	-	30	
		0.6 UI/kg		12 (12-18)					28
		0.9UI/kg		16 (12-20)					36
degludec (3 jours)	DT1		1.5	9	-	1	-	42	
degludec 200	DT1/DT2		1.5	25.4	-	1	-	42	

cas de risque d'hypoglycémie, d'âge avancé, de troubles cognitifs ou de comorbidités sévères (insuffisance rénale ou hépatique, alcoolisme, atteinte cardiaque, troubles psychiatriques) (1,2). Cette approche individualisée est recommandée depuis la parution de résultats décevants sur la mortalité cardiovasculaire de plusieurs études interventionnelles randomisées ayant préconisé des cibles d'HbA1c inférieures à 6.5% (ACCORD; ADVANCE; VADT) (1, 3).

L'inertie clinique

Dans la pratique, il est plus fréquent d'observer un retard à l'introduction de l'insuline, malgré l'apparition de complications. L'inertie clinique est en moyenne de 5 années (4,5). Les raisons sont multiples. Nous citerons en particulier la crainte partagée des patients et des cliniciens vis-à-vis des effets secondaires de l'insulinothérapie (injections, autocontrôles, hypoglycémies et gain de poids) (4). Du point de vue purement scientifique, le moment idéal pour l'introduction de l'insuline reste débattu. L'instauration précoce aurait un impact bénéfique sur la fonction des cellules β, la progression de la maladie (résistance à l'insuline) et la prévention des dommages d'organe (1, 5-7). Toutefois, les effets métaboliques de l'insuline ne peuvent être ignorés, en particulier le risque d'hypoglycémie et la prise pondérale (1).

Comment adapter le dosage de l'insuline basale (fig. 1)

Pour limiter les effets secondaires de l'insulinothérapie, il est essentiel de débiter avec un dosage adapté l'insuline lente. Un dosage de 0.2 UI/kg/jour de poids corporel permet de rester prudent, sachant qu'en moyenne les patients avec un diabète de type 2 utilisent 0.6 UI/kg/jour. Dans tous les cas, la mise à l'insuline nécessite un enseignement individualisé centré sur la maladie, les effets du traitement, la maîtrise des aspects techniques (autocontrôles et injections) et pour la gestion de l'hypoglycémie (tab. 1). Ces connaissances devraient être réévaluées périodiquement.

Pour adapter l'insuline, la réalisation d'auto-contrôles quotidiens réguliers est essentielle et la tenue d'un carnet à glycémie vivement recommandée. En cas de persistance de glycémies hors cibles, le dosage devrait être titré par des augmentations équivalentes à 10% de la dose injectée, toutes les 48 à 72 heures selon le type d'insuline choisi jusqu'à obtention de la glycémie cible (viser glycémie à jeun entre 5 et 7 mmol/l). Si le dosage total dépasse 0.6 UI/kg/jour un avis spécialisé est conseillé.

Les différents types d'insuline basale (tableaux 1, 2 et 3)

En cas de diabète de type 2, il convient d'instaurer une insuline lente seule (1, 6). Il existe trois catégories d'insuline basale: les analogues semi-lents, les lents et les ultra-lents. Les insulines rapides sans couverture basale ne sont pas recommandées. Elles favorisent les hypoglycémies et n'ont aucune efficacité sur la glycémie à jeun. L'adjonction d'une insuline rapide à une insuline basale peut se révéler efficace (1, 6); en revanche l'emploi d'insuline mixée est à éviter car elles augmentent le risque d'hypoglycémie.

Les analogues semi-lents

La Neutral Protamine Hagedorn (NPH) est une insuline semi-lente dont la durée d'action varie entre 10 et 16 heures. Elle s'administre 2x/j après avoir été mise en solution (mélange laiteux et homogène); en répartissant le dosage (2/3 le matin et 1/3 au coucher) pour couvrir les apports alimentaires des repas (1). La NPH est l'insuline de choix si les besoins en insuline diffèrent entre le jour et la nuit comme lors d'alimentation entérale nocturne (injection unique le soir) ou avec une corticothérapie (injection unique le matin).

Les analogues lents

Il existe deux types d'analogues lents: l'insuline glargine U100 et l'insuline detemir. La première a une durée d'action de 20-24 heures et est prescrite habituellement 1x/j (6). En cas de besoins élevés en insuline ou de diabète instable, une répartition de la dose en 2 injections peut s'avérer plus efficace (1). Elle a comme avantage sur la NPH d'induire moins d'hypoglycémies, notamment nocturne (1, 6). Il existe depuis peu un générique de l'insuline glargine qui a montré sa bioéquivalence lors d'essais cliniques (Abasaglar®). L'insuline detemir se donne 2x/j. Elle est plus stable que la NPH avec un taux d'hypoglycémie superposable à celui de l'insuline glargine, mais une prise de poids moindre (< 1 kg) (1, 6).

Les analogues ultra-lents

L'insuline degludec est un analogue ultra-lent. Sa durée d'action est de 42 heures avec une faible variabilité d'action. Elle doit être injectée une fois par jour, mais le temps séparant deux injections peut varier entre 8h et 36 heures sans affecter son action. Cette flexibilité est utile en cas de voyage ou d'horaires irréguliers (1). Les patients doivent être informés que l'état stationnaire est obtenu après 3 jours et qu'en cas d'hypoglycémie sévère ils ne

doivent pas administrer la dose d'insuline suivante et diminuer de 20 à 30% la dose suivante. L'insuline glarine U300 est une insuline basale de nouvelle génération qui a des propriétés proches de l'insuline degludec, la flexibilité est moindre (+/- 3heures) entre les 2 injections journalières mais permet de réduire la survenue des hypoglycémies nocturnes et diurnes par rapport à la glargine U100 (8).

Lors du passage d'une insuline lente ou semi-lente à un analogue ultra-lent il convient d'être particulièrement prudent en vérifiant que la pharmacodynamique et le dosage vont correspondre (exemple: 26U de glargine 1x/j sont équivalent à 13 Ui de NPH 2x/j).

L'éventualité d'un surdosage en insuline doit être envisagée régulièrement et dans tous les cas lorsque la dose d'insuline dépasse 1 Ui/kg. Par soucis de simplification, la glargine U 100, la NPH et l'insuline degludec peuvent être considérées équipotentes. Pour la detemir, il est fréquent d'avoir à augmenter le dosage de 15 à 20 % et de 10 % pour la glargine U 300 par rapport à la U 100. Le risque de surdosage étant toujours à craindre, il est raisonnable de diminuer le dosage de 20 % lors d'un roulement d'une insuline pour une autre. Chez les patients traités avec un dosage égal ou > à 1Ui/kg une réduction de 50 % devrait être préconisée.

Aspect pratique de l'association d'insuline à un antidiabétique (ADO)

L'insuline est couramment associée aux anti-diabétiques et vice-versa. Les multiples combinaisons possibles demandent un travail d'anticipation de la part du prescripteur afin d'adapter le traitement en conséquence et pouvoir avertir le patient. En l'absence de contre-indication, la metformine devrait être systématiquement poursuivie car elle permet de limiter la quantité d'insuline. Avec les sulfonyles ou les glinides, il existe un risque d'hypoglycémie. Il peut être diminué en limitant le dosage à la moitié de la dose maximale indiquée. Les analogues du GLP1 (glucagon-like peptide-1) en association à l'insuline permettent de réduire le dosage significativement. Ils ont par ailleurs une bonne efficacité sur la glycémie post-prandiale (13). L'introduction d'insuline chez un patient traité par un DPP-4 ne demande pas d'ajustement spécifique, mais avec une balance défavorable du point de vue coût bénéfice (14). Enfin, les inhibiteurs du SGLT2 (iSGLT-2) en conjonction à l'insuline ont un effet synergique car ils permettent de contrecarrer l'inhibition de la glucosurie et de la rétention hydro-sodée liée à l'insuline. Il est dès lors prudent de réduire de 20% le dosage de l'insuline en cas d'introduction d'un iSGLT2 afin d'éviter les risques d'hypoglycémie.

Conclusion

Le DT2 est une maladie métabolique évolutive qui nécessite de fréquentes adaptations thérapeutiques. La diversité de l'offre thérapeutique a démultiplié les combinaisons possibles, notamment entre l'insuline et les antidiabétiques. Pour limiter la survenue d'événements indésirables, le clinicien doit s'efforcer d'anticiper la

Nom	DCI	Nom du stylo (ml et nb UI)	Prix boîte et nombre de stylos	Prix de 10UI
Insulatard®	NPH	FlexPen 3 ml: 300	CHF 70.50 5	0.47 .-
Humulin®	NPH	Kwikpen 3 ml: 300	CHF 70.50 5	0.47 .-
Levemir®	detemir	FlexPen 3 ml: 300	CHF 112.70 5	0.75 .-
Abasaglar®	glargine	Kwikpen 3 ml: 300	CHF 68.40 5	0.46 .-
Lantus®	glargine	Solostar 3 ml: 300	CHF 85.75 5	0.57 .-
Toujeo®	glargine 300	Solostar 1.5 ml: 450	CHF 79.50 3	0.57.-
Tresiba®	degludec	Flextouch 3 ml: 300	CHF 130.05 5	0.86 .-
Tresiba 200®	degludec 200	Flextouch 3 ml: 600	CHF: 152.80 3	0.85 .-

Nom	DCI	Nom du stylo (ml et nb UI)	Prix boîte et nombre de stylos	Prix de 10 UI
NovoMix 30®	NPH/aspartate	FlexPen 3 ml: 300 10Ui (7Ui NPH et 3Ui aspartate)	CHF 69.85 5	0.46 .-
Humalog Mix 25®	NPH/lispro	KwikPen 3 ml: 300 10Ui (7.5Ui NPH et 2.5Ui lispro)	CHF 84.60 5	0.56 .-
Humalog Mix 50®	NPH/lispro	KwikPen 3 ml: 300 10Ui (5Ui NPH et 5Ui lispro)	CHF 84.60 5	0.56 .-
Ryzodeg®	Degludec/aspartate	Flextouch 3 ml: 300 10Ui (7Ui degludec et 3Ui aspartate)	CHF 111.05 5	0.74 .-
Xultophy®	Degludec/liraglutide	Flextouch 3ml: 300Ui + 10.8mg 10Ui (10Ui degludec + 0.36mg lirag.)	CHF 205.35 3	2.21 .-

réponse physiologique attendue et en particulier l'adaptation de la posologie d'insuline. Le processus est complexe. Il requiert une implication partagée du patient et du clinicien.

Dr Giacomo Gastaldi

Pr Jacques Philippe

Service d'endocrinologie, diabétologie, hypertension et nutrition
Hôpitaux Universitaires de Genève
Rue Gabrielle Perret-Gentil 4, 1205 Genève
giacomo.gastaldi@hcuge.ch

Conflit d'intérêts: Pr Jacques Philippe: subside de recherche de Novo-Nordisk et participation d'Advisory Boards avec Lilly et Sanofi

Messages à retenir

- ◆ En cas de déséquilibre glycémique symptomatique, chez un patient avec un diabète de type 2, l'introduction d'une insuline basale devrait être discutée.
- ◆ Le but du traitement par insuline est d'améliorer le profil glycémique sans entrainer de prise de poids inacceptable et avec le moins d'hypoglycémies possible.
- ◆ Pour le diabète de type 2, les régimes d'insuline complexe comportant de l'insuline rapide associée à une insuline lente doivent être limités à des cas spécifiques et suivi par un médecin spécialiste.
- ◆ L'introduction d'insuline nécessite un enseignement spécialisé comportant la réalisation des glycémies capillaires, la technique d'injection, la gestion de l'hypoglycémie et un suivi médical régulier.

Références

1. Wallia A, Molitch ME. Insulin Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2014;311:2315-25
2. Pasquel FJ et al. A randomized controlled trial comparing treatment with oral agents and basal insulin in elderly patients with type 2 diabetes in long-term care facilities. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2015;3:e000104
3. Gerstein HC et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59
4. Levin P et al. Clinical and Economic Outcomes Associated With the Timing of Initiation of Basal Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Previously Treated With Oral Antidiabetes Drugs. Elsevier HS Journals 2015
5. Bhattacharya R et al. A real-world study of the effect of timing of insulin initiation on outcomes in older medicare beneficiaries with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:893-901
6. Rys P et al. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2015;52:649-62
7. Mu PW et al. Effects of a combination of oral anti-diabetes drugs with basal insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:236-40
8. Yki-Järvinen H et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1142-9
9. Edridge CL et al. Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies. *PLoS One* 2015;10:e0126427
10. Jelleyman C et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16:942-61
11. Inzucchi SE et al. Improved glucose control with reduced hypoglycaemic risk when linagliptin is added to basal insulin in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:868-77
12. von Websky K et al. Linagliptin as add-on therapy to insulin for patients with type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:681-94
13. de Boer SA et al. The effects of GLP-1 analogues in obese, insulin-using type 2 diabetes in relation to eating behaviour. *Int J Clin Pharm* 2016;38:144-51
14. Yki-Järvinen H et al. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a \geq 52-week randomized, double-blind study. *Diabetes Care* 2013;36:3875-81
15. Polonsky K et al. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988;81:442-8