

Insulinothérapie lors de diabète de type II

P. Wiesli^a, K. Scheidegger^b, G. A. Spinas^a

L'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a montré que le risque de complications micro-vasculaires tardives diminuait chez les patients souffrant de diabète type II parallèlement à la diminution de l'HbA_{1c} [1]. Une des caractéristiques du diabète type II est sa progression. L'étude UKPDS a également permis d'observer la péjoration continue de la fonction des cellules β et une résistance progressive à l'insuline responsable pour l'augmentation du taux d'HbA_{1c} dans l'évolution à long terme de la maladie. Annuellement, environ 5% des patients souffrants de diabète type II doivent passer à une insulinothérapie pour pouvoir maintenir une glycémie équilibrée.

Indication à une insulinothérapie lors de diabète de type II

Indications dépendantes du métabolisme. En général, on tente d'obtenir un taux d'HbA_{1c} inférieur à 7% comme critère de traitement adéquat pour un diabète de type II (ou respectivement 1% de plus que la limite supérieure de la norme selon les différentes méthodes de mesure). On peut tolérer un taux d'HbA_{1c} supérieur dans certains cas individuels comme certains patients âgés ou des patients présentant une co-morbidité. Une insulinothérapie se justifie si le but thérapeutique fixé individuellement et rationnellement ne peut être obtenu malgré un régime et une activité physique adéquats et le traitement par anti-diabétiques oraux.

L'insulinothérapie devient, du moins transitoirement, incontournable si le patient se trouve dans un déséquilibre métabolique catabolique. Les signes cliniques d'une décompensation métabolique sont une fatigue accrue, une faiblesse musculaire, une perte de poids et un état dépressif. Si cette décompensation métabolique se prolonge, l'hyperglycémie entraîne par elle-même une péjoration de la fonction des cellules β et une augmentation de la résistance à l'insuline («un état de gluco-toxicité»). Seule une insulinothérapie peut alors couper ce cercle vicieux dans la plupart des cas. Quand la glycémie a pu être stabilisée durant quelques

semaines, il est possible de retenir un passage aux anti-diabétiques oraux.

Indications indépendantes du métabolisme. Au moins 10% des patients classifiés comme diabétiques de type II ont en fait un diabète de type I et doivent être traités par insuline. Si un patient ne répond guère ou juste transitoirement au régime et aux anti-diabétiques oraux, il faut songer à la possibilité de la présence d'un diabète type I. La suspicion clinique d'un diabète de type I, pouvant débuter à tout âge, est éveillée en l'absence de surcharge pondérale, d'anamnèse familiale correspondante, lors d'une situation métabolique instable avec grandes variations de la glycémie et une tendance aux hypoglycémies. La présence d'anticorps à haute spécificité anti-îlots et anti-cellules- β (anticorps anti-cellules des îlots, anticorps anti-GAD ou anti-IA2) permet d'affirmer la présence d'un diabète de type I avec une haute probabilité. Mais la sensibilité des anticorps n'est pas à ce point élevée (jusqu'à 80%) qu'elle permette d'exclure un diabète de type I en leur absence.

Une insulinothérapie peut aussi être, au moins transitoirement, être indiquée dans différentes situations cliniques. Un diabète suffisamment équilibré ne peut être souvent obtenu que par une insulinothérapie lors de maladies aiguës sévères ou lors de d'importantes interventions chirurgicales, l'emploi des anti-diabétiques oraux étant souvent de plus contre-indiqué dans ces cas. L'insulinothérapie peut être pratiquée sans danger même lors de co-morbidité sévère (p.ex. insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique). Les diabétiques devraient être mis sous-insulinothérapie au moins durant trois mois après un infarctus du myocarde, l'insulinothérapie améliorant alors nettement leur pronostic [2]. Une grossesse, un traitement aux corticoïdes à hautes doses, des polyneuropathies périphériques douloureuses sont d'autres exemples d'indications à une insulinothérapie.

Mode d'insulinothérapie lors de diabète de type II

Il est étonnant de constater qu'il n'existe toujours pas de consensus sur le mode d'insulinothérapie optimal lors de diabète de type II. Il n'existe que peu d'études comparatives examinant, le plus souvent à court termes, prospectivement les différentes modalités de l'insulinothérapie. En l'absence d'évidence pouvant se baser sur des études prospectives, le choix du mode d'insulinothérapie se fera en tenant compte des éléments physiopathologiques prédominant chez le patient (résistance à l'insuline ou trouble de sécrétion de l'insuline) ou selon ses préférences.

^a Abteilung Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsspital Zürich

^b Ärzteshaus Vadianus, St. Gallen

Correspondance:

Dr P. Wiesli

Abteilung Endokrinologie und Diabetologie

Universitätsspital

CH-8091 Zürich

peter.wiesli@dim.usz.ch

Présentation des auteurs

P. Wiesli travaille comme assistant spécialisé au département d'endocrinologie et de diabétologie de l'hôpital universitaire de Zurich, mené par Prof. G. A. Spinas.

K. Scheidegger travaille

à St-Gall dans un cabinet

d'endocrinologie – diabétologie.

Insulinothérapie combinée avec antidiabétiques oraux. Lorsqu'une insulinothérapie est instaurée chez un patient souffrant de diabète de type II. L'association avec les anti-diabétiques déjà prescrit est utile, à moins qu'il existe des contre-indications à leur emploi et que leur emploi soit rationnel. L'emploi d'une insuline à effet retardé avant le couché («bedtime insulin») est un début d'insulinothérapie simple et sûr et est particulièrement indiqué chez les patients ayant une hyperglycémie à jeun, respectivement chez les patients ayant une élévation nocturne de l'hyperglycémie. Cette modalité d'insulinothérapie peut être combinée utilement avec tous traitements anti-diabétiques oraux et est supérieure aux autres modalités d'insulinothérapie surtout grâce à sa simplicité. La combinaison avec la métformine est idéale pour les patients avec surcharge pondérale, alors que la combinaison d'insulinothérapie d'appoint au coucher avec les sulfonylurées ou les glinides est préférée chez les patients avec un poids normal. La combinaison d'insulinothérapie au coucher avec la métformine à l'avantage d'une plus faible prise de poids et d'un moindre risque hypoglycémique par rapport de l'association avec une sulfonylurée [3]. Une insuline NPH est généralement choisie comme insuline au coucher en raison de ses propriétés pharmaco-dynamiques [1]. Le besoin d'insuline pour l'inhibition de la néo-glycogénèse hépatique nocturne est plus faible dans la première moitié de la nuit qu'à l'aube. Il est donc utile d'appliquer l'insuline retardé le plus tard possible (entre 23.00 et 24.00 heure). Comme les insulines NPH sont des suspensions, il est très important de ne pas oublier de retourner la cartouche d'insuline plusieurs fois avant l'injection pour assurer ainsi un mélange correct et une résorption fiable [4]. Nous débutons habituellement par une dose de 8 à 12 UI d'insuline NPH au coucher. Les insulines retards doivent être injectées au niveau des quadriceps, car la résorption est à ce niveau plus lente qu'une injection abdominale p.ex. La dose peut être augmentée tous les trois à sept jours, par paliers de 2-4 UI d'insuline, jusqu'à atteindre une glycémie à jeun du matin suivant

en dessous de 8 mmol/L. Si la glycémie ne peut être abaissée suffisamment avec une dose de 0,5 IU d'insuline NPH/kg de poids corporel, il est conseillé de changer de modalité d'insulinothérapie.

Différentes stratégies plus ou moins sensées d'association insulinothérapies-antidiabétiques oraux ont été publiées [5] en plus de l'association insuline-retard au coucher et antidiabétiques oraux. Elles ne peuvent être discutées en détail ici. Si un traitement associant une insulinothérapie avec des antidiabétiques oraux est proposé, sa rationalité doit pouvoir être fondée pathophyso- et pharmacologiquement. Le patient doit tirer un bénéfice plus grand que l'épargne de quelques unités d'insuline par rapport au traitement par insulinothérapie le plus souvent moins coûteux. Si un traitement combiné n'offre pas d'avantage concernant l'équilibre métabolique, le nombre d'injections, le risque hypoglycémique ou la prise de poids, nous conseillons une insulinothérapie.

Insulinomonothérapie. Des modalités établies d'insulinothérapie lors de diabète de type II sont l'application d'une insuline mixte deux fois par jour et le traitement basis-bolus. Le traitement basis-bolus, c'est-à-dire l'application d'une insuline d'action brève avant les repas («bolus») et l'application d'une insuline retardé au coucher («basis»), est le plus souvent prescrit secondairement lors de diabète de type II, après l'échec d'un traitement par insuline mixte. D'autres modalités d'insulinothérapie, comme l'application d'une insuline-zinc une fois par jour d'action prolongée ou l'application d'une insuline NPH deux fois par jour ne peuvent être conseillées en raison de la pathophysiologie du diabète de type II.

Insulinothérapie avec les insulines mixtes

L'application d'une insuline mixte deux fois par jour est une modalité très répandue pour le traitement du diabète de type II. Une insuline mixte comprenant une proportion de 30% d'insuline normale et 70% d'insuline NPH est le plus souvent employée (tabl. 2). Il faut maintenir un intervalle fixe entre l'injection et le repas en raison de la part d'insuline normale. Si l'insuline mixte comporte un analogue de l'insuline comme insuline d'action brève, l'injection peut être appliquée juste avant le début du repas. Le traitement par insuline mixte peut donner des résultats équivalents à un traitement basis-bolus à court terme pour l'équilibre métabolique, les d'hypoglycémies, la courbe de poids [6]. Bien que certains patients au mode de vie bien réglé réussissent à obtenir un équilibre à long terme avec cette thérapie rigide, le traite-

Tableau 1. Résumé des insulines d'action prolongée.

Mode du prolongement d'action	Exemples
Protamine: Insuline	NPH Insulatard HM Huminsulin Lilly Basal
Zinc: Insuline-Zinc	Monotard HM, Ultratard HM Huminsulin Lilly Long, Ultralong
Analogue d'insuline d'action prolongée	Glargine (Lantus®)

ment avec les insulines mixtes à différents inconvénients par rapport au traitement basibolus flexible qui va être exposés ci-dessous. La dose d'insuline mixte ne peut, en raison de la partie fixe d'insuline retard (p.ex. 70% d'insuline retard) pas ou insuffisamment être modifiée. Il est impossible de corriger une glycémie élevée ou d'adapter de la dose d'insuline avant un repas en fonction de la quantité d'hydrates de carbone. Un traitement par insuline mixte implique de devoir manger chaque jour la même quantité d'hydrates de carbones aux mêmes moments. Le déjeuner étant couvert par l'insuline retard de l'injection du matin, il s'ensuit des pics hyperglycémiques post-prandiaux fréquents. Si le patient prend son repas de midi tardivement ou le saute, il s'expose à un risque hypoglycémique considérable. Le risque d'hypoglycémie est particulièrement élevé avant les repas, l'action de l'insuline brève et retard cumulant de manière critique à ce moment. On conseille donc la prise de collations entre les repas devant eux-mêmes être pris régulièrement. La seconde injection d'insuline avant le repas du soir développe le maximum d'action de son insuline retard juste au milieu de la première moitié de la nuit, comprenant un risque d'hypoglycémie élevé. Son action est déjà affaiblie au petit matin alors que le besoin d'insuline est particulièrement élevé, rendant le contrôle de la glycémie à jeun difficile.

Au vu de ces inconvénients, une insuline mixte est rarement le traitement de premier choix chez les patients avec diabète de type II sous insulinothérapie. La morbidité et la mortalité du diabète de type II sont trop importantes pour que le nombre d'injections soit le critère déterminant du choix du traitement. Si un patient ne peut être motivé malgré l'explication détaillée des différentes modalités thérapeutiques pour une insulinothérapie intensifiée nécessitant plus que deux injections quotidiennes ou si un bon équilibre diabétique n'est pas le point essentiel du traitement, un traitement par deux

injections d'insuline mixte tenant compte des besoins individuels et spécifiques du patient peut s'avérer la modalité la mieux indiquée. La fréquence du diabète de type II augmente. Comme à l'avenir de nombreux patients jeunes avec un diabète de type deux devront aussi être traités avec de l'insuline, l'insulinothérapie par insuline mixte ne devrait pas être présentée comme l'insulinothérapie de premier choix pour tous.

Insulinothérapie prandiale

La résistance à l'insuline et les troubles de la sécrétion de l'insuline sont les deux problèmes pathophysiologiques centraux des patients avec un diabète de type II. La sécrétion rapide d'insuline par les cellules β pendant les repas est déjà très réduite.

Dans la phase précoce de la maladie (souvent déjà au moment de la pose du diagnostic). Cette sécrétion déficiente précoce d'insuline peut être compensée par l'application d'une insuline d'action brève au repas («bolus» ou «insulinothérapie prandiale»). Une résistance à l'insuline du foie, des muscles et des tissus graisseux est, en plus des perturbations de la sécrétion d'insuline, souvent présente chez les patients avec un diabète de type II. Cette résistance à l'insuline se manifeste d'une part par une absorption périphérique de glucose diminuée et d'autre part par une production hépatique de glucose augmentée. Si la glyconéogenèse hépatique ne peut être bloquée en raison soit de la résistance à l'insuline ou par la sécrétion d'insuline insuffisante, il s'ensuit une hyperglycémie post-prandiale. Le traitement le plus efficace dans cette situation est l'injection d'une d'action brève avant les repas.

L'insulinothérapie prandiale présente l'avantage de pouvoir adapter la dose d'insuline et de pouvoir corriger d'éventuelles hyperglycémies pré-prandiales. L'heure des repas peut être flexible et il est également possible d'en

Tableau 2. Résumé des insulines mixtes.

	Insuline mixte avec insuline normale	Insuline mixte avec analogue d'insuline
Exemples	Mixtard HM 30 Huminsulin Lilly Profil III	NovoMix 30 Humalog Mix 25
Insuline d'action brève	30% insuline normale	30% analogue d'action brève*
Insuline d'action prolongée	70% insuline NPH	70% analogue par la Protamine*
Intervalle injection-repas	Oui	Non
Collations	Oui	(Non)

* Humalog Mix 25: 25% analogue d'insuline d'action brève et 75% d'analogue d'insuline prolongé par la Protamine.

Tableau 3. Résumé des insulines d'action brève.

	Insuline normale	Analogue d'insuline d'action brève
Exemples	Huminsulin Lilly Normal Actrapid HM, Actrapid HM	Insulin Lispro (Humalog®), Insulin Aspart (NovoRapid®)
Intervalle injection-repas	Oui	Non
Collations	(Oui)	Non

sauter. Dans un deuxième temps, le patient peut apprendre à modifier sa dose d'insuline en fonction de la quantité d'hydrates de carbone du menu. L'insulinothérapie permet ainsi également une alimentation flexible. Les hypoglycémies sont rares avec l'insulinothérapie prandiale, car seules des insulines d'actions brèves sont injectées au moment des repas avec hydrates de carbone.

Nous disposons pour l'insulinothérapie prandiale d'insuline normale ou d'analogue d'insuline d'action brève (tabl. 3). Le choix entre ces deux types d'insulines dépend des besoins du patient. L'insuline normale doit être utilisée si le patient souhaite un intervalle entre l'injection et le repas ou si le patient apprécie la prise de petites collations entre les repas. Nous conseillons les analogues de l'insuline si le patient préfère s'injecter l'insuline directement avant les repas et renoncer aux collations entre les repas. Les antagonistes de l'insuline ont l'avan-

tage de provoquer moins d'hypoglycémies et de mieux contrôler les hyperglycémies post-prandiales que sous insuline normale [7]. Les insulines d'action brève sont injectées au niveau des tissus adipeux sous-cutanés abdominaux, car leur résorption est plus rapide à ce niveau qu'au niveau des quadriceps. Le traitement peut être introduit par un schéma simple, ou la dose d'insuline est modulée en fonction de la glycémie pré-prandiale. Le schéma peut être ensuite adapté en fonction des glycémies individuelles. Le pas suivant est l'apprentissage approfondi par les patients aptes et autonomes du dosage de l'insuline en fonction de la glycémie pré-prandiale et de la quantité prévue d'hydrates de carbone à consommer.

Typiquement, la production hépatique de glucose est élevée surtout la nuit chez les diabétiques de type II. Une glycémie à jeun matinale élevée en est un indice. Cette production hépatique nocturne de glucose peut être efficacement inhibée par l'application d'une insuline retard au coucher. Les détails de l'application ont déjà été expliqués (voir chapitre «bedtime insuline»). Pas tous les patients traités par l'insulinothérapie prandiale («bolus») ont besoin d'une insuline retard au coucher («basis»). Le concept «basis-bolus» prête donc à confusion. L'application d'une insuline au coucher est utile quand la glycémie à jeun matinale est élevée ou lors d'hyperglycémie nocturne.

L'insulinothérapie prandiale accompagnée au besoin d'une insuline NPH au coucher est une insulinothérapie rationnelle tenant compte de la pathophysiologie du diabète de type II. Cette stratégie a l'avantage à long terme par rapport au traitement avec insuline mixte d'un meilleur équilibre métabolique avec une moindre prise de poids et d'un moindre risque hypoglycémique [8]. L'inconvénient d'injections plus fréquentes est compensé par la flexibilité alimentaire accrue. Il est prouvé que la qualité de vie des patients avec diabète de type II dépend des complications macro- et microvasculaires. Une insulinothérapie intensifiée ne diminue pas la qualité de vie [9]. Et si des injections multiples permettent un meilleur équilibre métabolique, elles deviennent aussi avantageuses du point de vue des coûts de la santé publique [10].

Quintessence

- L'insulinothérapie est une forme de thérapie sûre et efficace pour le traitement du diabète de type II.
- Une insulinothérapie est indiquée au moment où le but thérapeutique rationnellement fixé ne peut être atteint par un régime, un exercice physique et un traitement médicamenteux par anti-diabétiques oraux adéquats.
- L'association anti-diabétiques oraux avec insuline retard au coucher («bedtime Insuline») s'est établie comme stratégie primaire.
- L'insulinothérapie prandiale avec une insuline d'action brève (Insuline normale ou analogue d'insuline d'action brève), pouvant être complété par l'adjonction d'une insuline NPH au coucher en cas d'hyperglycémie à jeun matinale, est le traitement de premier choix du point de vue physiopathologique en cas d'insulinomonothérapie.
- Le traitement avec des insulines mixtes a de nombreux inconvénients par rapport au traitement avec insulinothérapie prandiale complété au besoin par une insuline retard au coucher et ne devrait donc plus être considéré comme modalité de premier choix pour le traitement de diabète de type II.

Perspectives

La tendance de l'insulinothérapie des diabètes de type II va en direction d'injections multiples d'insuline de courte durée d'action. La possible disponibilité prochaine d'insuline normale pouvant être inhalée pourrait contribuer à diminuer les réticences des patients et des médecins dues aux injections multiples. L'apparition d'analogues d'insuline à durée d'action prolongée sur le marché suisse est imminente. Ces substances, en solution claire, ont l'avantage par rapport aux Insuline NPH d'une résorption

plus fiable et de ne pas devoir être mélangée avant injection. Les hypoglycémies nocturnes sont plus rares sous analogues de l'insuline que sous insuline NPH grâce à leur début d'action retardé. Cela pourrait être un avantage spécialement pour les couche-tôt. Mais par ailleurs, la durée d'action de l'insuline Glargine p.ex. est si prolongée qu'elle dépasse celle nécessaire à bloquer la néoglucogenèse hépatique nocturne. La place utile de ces nouvelles insulines dans le traitement du diabète de type II reste donc à déterminer.

Références

- 1 UK Prospective Diabetes (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
- 2 Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997;314:1512-5.
- 3 Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999; 130:389-96.
- 4 Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet* 1999; 354:1604-7.
- 5 Buse J. Combining insulin and oral agents. *Am J Med* 2000; 108 Suppl 6a:23S-32S.
- 6 Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 327:1426-33.
- 7 Anderson JH, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R. Meal-time treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 1997;157:1249-55.
- 8 Willms B, Pabst R, Nagel-Reuper C, Schröter W, Lübber R. Comparison of two insulin regimens in type-2-diabetes concerning metabolic control and body weight. *EASD* 2000, PS 62: p. 780.
- 9 Prospective Diabetes Study Group. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). *U.K. Diabetes Care* 1999;22:1125-36.
- 10 Wake N, Hisashige A, Katayama T, Kishikawa H, Ohkubo Y, Sakai M, Araki E, Shichiri M. Cost-effectiveness of intensive insulin therapy for type 2 diabetes: a 10-year follow-up of the Kumamoto study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 48:201-10.