HAL
open science

L'insulinothérapie chez les diabétiques de type deux

Esma Benammar, Hayat Chatouani

To cite this version:

Esma Benammar, Hayat Chatouani. L'insulinothérapie chez les diabétiques de type deux. Sciences pharmaceutiques. 2009. dumas-00592180

HAL Id: dumas-00592180

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592180

Submitted on 11 May 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2009 N° :

L'INSULINOTHERAPIE CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

BENAMMAR Esma
Née le 03/05/1982 à Tlemcen (Algérie)

CHATOUANI Hayat
Née le 05/05/1982 à Oujda (Maroc)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 15/10/2009 à 18h30

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Présidente du jury : Pr. D. GODIN-RIBUOT

Membres :

Pr. P. FAURE

Dr. P.Y. BENHAMOU

Dr. Zakaria KSOURY

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L’INSULINOTHERAPIE CHEZ LES DIABETIQUES DE TYPE 2

UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice –Doyen et Directeur des Etudes : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2009-2010

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (N=17)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (GREPI – TIMC)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR / LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

Mise à jour le 03/09/2009

PROFESSEUR EMERITE (N=1)

FAVIER	Alain

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (N=2)

RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (N=1)

GAUCHARD	Pierre Alexis	Chimie (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 03/09/2009

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70

UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES.TECHNOLOGIE.SANTÉ.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice –Doyen et Directeur des Etudes : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2009-2010

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie –Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (LE.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Mise à jour du 03/09/2009

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70

ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER (N = 5)

ATER	**ELAZZOUZI** Samira	Pharmacie Galénique
ATER	**SHEIKH HASSAN** Amhed	Pharmacie Galénique
ATER	**MAS** Marie	Anglais Master ISM
ATER	**ROSSI** Caroline	Anglais Master ISM
ATER	**SAPIN** Emilie	Physiologie Pharmacologie

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70

DEDICACES

A nos familles et amis.

A ma mère. *H*

A mes parents et mes sœurs. *E*

Hayat et Esma.

REMERCIEMENTS

Nous remercions tout d'abord l'ensemble des membres du jury :

Pr. Patrice FAURE, d'avoir accepté de diriger ce sujet. Pour ses conseils, et sa disponibilité. Veuillez trouver ici le témoignage de notre respect et de notre reconnaissance.

Pr. Diane GODIN-RIBUOT, qui nous fait l'honneur de présider notre jury de thèse. Nous lui exprimons notre reconnaissance et notre profond respect.

Dr. BENHAMOU, qui nous fait l'honneur de siéger parmi les membres de notre jury. Qu'il trouve ici le témoignage de toute notre reconnaissance.

Dr. Zakaria KSOURY, d'avoir accepté de joindre notre jury. Nous le remercions également pour sa gentillesse et ses précieux conseils. Nous tenons ici à lui exprimer notre gratitude.

Nous tenons également à adresser nos remerciements aux différentes personnes qui, de près ou de loin, ont participé, collaboré, encouragé, conseillé le présent travail

Remerciements de Hayat CHATOUANI,

Je remercie ma famille, tout particulièrement ma mère pour m'avoir épaulé et soutenu dans chacun des choix que j'ai eu à faire, tant personnel que professionnel.

Je remercie mon mari Hicham, qui m'a soutenu et supporté avec un calme olympien. Merci de ta patience et de l'attention que tu as eu envers moi ces derniers mois.

J'adresse également mes remerciements les plus sincères à tous ceux qui m'ont offert les moyens matériels, humains et intellectuels pour réaliser ce travail :

A mes amis Malika, Yacine, Nadjette, Zakaria pour leur disponibilité, leur esprit de synthèse, leurs conseils toujours judicieux, leur générosité et leur soutien. Trouvez ici un modeste témoignage de ma plus profonde reconnaissance.

Je tiens à remercier toutes les personnes en particulier tous mes amis qui m'ont aidé à traverser les épreuves difficiles avec bonne humeur et pour leurs encouragements permanents au cours de la préparation de cette thèse.

Un grand merci à mon ami Cédrik, pour m'avoir aidé à la rédaction, son soutien sans limites, et pour son amitié malgré les milliers de kilomètres qui nous séparent…

Merci à mes très chères amis Nabila, Wafa, Karima, Celine, Hassiba et Magid pour leur soutien, leur fidèle amitié et leurs encouragements.

Remerciements d'Esma BENAMMAR,

Après tant d'année d'études, on arrive à la fin, avec beaucoup d'émotions et une grande nostalgie. Ces années ont été très enrichissantes autant intellectuellement que humainement. C'est vrai que la thèse signe la fin de notre statut d'étudiant, et que c'est une page de notre vie qui se tourne, mais une nouvelle page est devant nous, et ça sera à nous de l'écrire…

Je tiens tout d'abord à remercier mes amis pour leurs encouragements. Je voudrais leur dire que je suis très reconnaissante pour tout le soutien qu'ils m'ont apporté au quotidien, et tout au long de cette thèse. Je les remercie également d'avoir été la pour moi et de m'avoir redonné espoir dans les moments difficiles. Et encore merci à tous d'avoir cru en moi.

Enfin, je remercie ma famille qui m'a soutenue, encouragée et accompagnée, à chaque étape de ma vie. Je remercie plus particulièrement mes parents, qui ont toujours été à mes cotés, et qui m'ont toujours offert la possibilité de choisir ma voie tout au long de ma vie. Et bien sur je n'oublie pas mes sœurs, qui d'ailleurs attendaient ces remerciements avec impatience. Je leur dis MERCI pour tout ce qu'elles ont fait pour moi et notamment pour leur précieuse aide au cours de cette thèse.

TABLE DES MATIERES

DEDICACES …….7
REMERCIEMENTS……...8
LISTE DES TABLEAUX ……20
LISTE DES FIGURES……..21
ABREVIATIONS…….22
INTRODUCTION……..……..25
CHAPITRE 1 : DIABETE DE TYPE 2……28
1- 1 Epidémiologie ……...28
1-1-1 Prévalence en France……...30
1-1-2 Le coût du diabète en France……..31
1-1-2-1 Le coût du traitement par insuline……32
1-2 Définition du DT2……...32
1-3 Diagnostic du diabète…….34
1- 4 Dépistage du diabète……..34
1-4-1 Qui dépister ?.....34
1-5 Classification étiologique du diabète……..35
1-5-1 Les différences entre le DT1 et le DT2……...35
1-5-2 Autres types de diabètes spécifiques……...35
a) Diabètes iatrogènes……...36
b) Anomalies génétiques……..36
c) Anomalies pancréatiques……..36
d) Diabètes secondaires à une endocrinopathie……36
e) Diabète gestationnel……..36
1-6 Physiopathologie du DT2……...37
1-6-1 L'insulinorésistance…….37
a) Une composante génétique……...37
b) Une composante hémodynamique……38
c) Une composante métabolique……...38
1-6-1-1 Les facteurs cliniques accompagnant l'IR……...40
a) L'obésité……...40

b) Morphotype et répartition des graisses…….40
c) HTA, hypertriglycéridémie, et hypo HDLémie……40
1-6-1-2 Evaluation de l'IR……40
1-6-2 Altération de l'insulinosécrétion…….42
1-6-2-1 Origine de la baisse de l'insulinosécrétion dans le DT2…….43
1-6-3 Inter-relations entre IR et insulinosécrétion……43
1- 7 Complications et morbimortalité liées au DT 2……44
1-7-1 Les complications microangiopathiques…….45
1-7-1-1 La rétinopathie…….45
1-7-1-2 La néphropathie……45
1-7-1-3 La neuropathie diabétique……47
1-7-2 La macroangiopathie diabétique…….47
1-7-2-1 L'insuffisance coronaire…….47
1-7-2-2 Les accidents vasculaires cérébraux (AVC……..47
1-7-2-3 L'artériopathie des membres inférieurs (AMI)……47
1-7-3 Les autres complications…….48
1-7-3-1 Les complications infectieuses…… 48
1-7-3-2 Le pied diabétique……48
1-8 Le DT2 et ses pathologies associées : prise en charge globale……..49
1-8-1 Recommandations ……..49
1-8-2 Dyslipidémie……...50
1-8-3 L'hypertension……51
1-8-4 Le tabagisme du diabétique……51
CHAPITRE 2 : TRAITEMENET DU DT2…….52
2-1 Les objectifs du traitement du DT2……52
2-2 Prise en charge non médicamenteuse ……53
2-2-1 Règles hygiénodiététiques……...53
2-2-2 Exercice physique……53
2-3 Prise en charge médicamenteuse……54
2-3-1 Les médicaments du diabète de type 2 : les ADO……..54
2-3-1-1 Les biguanides……..55
2-3-1-2 Les principaux insulinosécréteurs……57
2-3-1-3 Les insulinosécreteurs non sulfamidés ……58
2-3-1-4 Les inhibiteurs des alpha-glucosidases……59

2-3-1-5 Les glitazones ou thiozolidinediones …….60
2-3-1-6 Les nouveaux hypoglycémiants……...61
2-3-2 Stratégie thérapeutique……62
CHAPITRE 3 : L'INSULINE…….65
3 - 1 Structure et biosynthèse de l'insuline par la cellule β du pancréas……..65
3-1-1 Structure chimique de l'insuline……..65
3-1-2 Transcription du gène de l'insuline…….66
3-1-3 Synthèse de la molécule d'insuline…….68
3 -2 Sécrétion d'insuline induite par le glucose……...69
3-2-1 Mécanisme cellulaire……...69
3-2-2 Modulation de la sécrétion de l'insuline par des hormones et des neurotransmetteurs..70
3-3 Les effets biologiques de l'insuline……71
3-3-1 Insuline et métabolisme glucidique…….71
3-3-1-1 Transport du glucose……71
3-3-1-2 Glycogénosynthèse……..72
3-3-1-3 Gluconéogénèse……...72
3-3-2 Insuline et métabolisme lipidique……73
3-3-3 Insuline et métabolisme protéique……...73
3-3-4 Autres effets biologiques…….73
3-4 Origines des insulines…….74
3-4-1 Les insuline animales……..74
3-4-2 Les insulines humaines……75
3-4-2-1 L'insuline semi-synthétique…….75
3-4-2-2 L'insuline biosynthétique…….75
3-5 Les différents types d'insulines……..76
3-51 Les insulines d'action rapide……76
3-5-2 Les insulines d'action intermédiaire……76
3-5-3 Les insulines biphasiques, mixtes, prémélangées……...77
3-5-4 Les insulines d'action lente…….77
3-6 Les analogues d'insuline à propriétés physico-chimiques modifiées…….78
3-6-1 Analogues rapides de l'insuline : les insulines ultrarapides……...78
3 -6-1-1 Structure des analogues de l'insuline rapide……...79
3-6-1-2 Pharmacocinétique et pharmacodynamique des analogues rapides…….80
a) Profil cinétique……..80

b) Choix du site d'injection……...81
c) Profil pharmacologique…….81
3-6-3 Les analogues lents, analogues basals de l'insuline……82
3-6-3-1 Structure des analogues lents……..83
3-6-3-2 Pharmacocinétique et pharmacodynamique des analogues lents……84
3-6-3-2-1 La glargine……85
a) Profil cinétique ……85
b) Profil pharmacologique……...85
3-6-3-2-2 La détémir ……86
a) Profil cinétique et pharmacodynamique……...86
3-6-4 Les insulines prémélangées avec analogues rapides……...86
3-6-5 Mitogénicité et immunogénicité des analogues……..87
3-6-6 Variabilité d'action des insulines……88
a) Paramètres de variabilité d'action……88
b) Variabilité d'action de l'analogue détémir……...89
3-7 Conservation des insulines…….89
3-7-1 Conservation avant utilisation…….89
3-7-2 Conservation après une première utilisation……...90
3-7-2-1 Cartouches……90
3-7-2-2 Flacons…….90
3-7-2-3 Stylos……90
3-8 Les moyens d'administration……..90
3-8-1 Les seringues……...91
3-8-2 Les stylos injecteurs d'insuline……..91
3-8-3 Les pompes à insuline…….92
3-8-3-1 Les pompes portables à insuline……..92
3-8-3-1-1 Descriptif de la pompe portable à insuline……...93
3-8-3-1-2 Les avantages et inconvénients d'une pompe portable d'insuline……..94
CHAPITRE 4 : PLACE DE L'INSULINE DANS LE TRAITEMENT DU DT2……...95
4-1 Quand recourir a l'insulinothérapie chez les diabétiques de type 2…….....95
4-1-1 Valeurs seuils d'HbA1c pour instaurer l'insuline…….....95
a) Objectifs d'HbA1c selon ADA, NIHCEUK et IDF……..96
b) Objectifs de l'HbA1c selon l'HAS……...96
4-1-2 Situations particulières où l'insulinothérapie est indiquée……..97

4-1-3 L'insulinothérapie, une instauration souvent tardive…….....98
4-1-4 Importance de l'initiation précoce de l'insulinothérapie…….98
4-1-5 Insulinothérapie de première intention……99
4-1-6 Insulinothérapie transitoire……100
4-1-7 Insulinothérapie intensive et transitoire ……...101
4-1-8 Insulinothérapie définitive……102
4-2 Modalités de l'insulinothérapie……102
4-2-1 Les différentes options pour instaurer l'insulinothérapie……103
a) Instaurer l'insulinothérapie avec une insuline basale……103
b) Instaurer l'insulinothérapie avec une insuline prandiale……103
c) Instaurer l'insulinothérapie avec une insuline prémélangée ……..104
d) Conclusion sur les options pour l'instauration de l'insuline…….....104
4-2-2 Première étape : instauration de l'insuline à une injection par jour…….....105
4-2-2-1 Choix de l'insuline basale…….....105
4-2-2-1-1 Les différents types d'insulines basales……105
4-2-2-1-2 Comparaison entre NPH et analogues de l'insuline basale……...105
a) Glargine *versus* NPH ……106
b) Glargine ou détémir *versus* NPH……106
4-2-2-2 Conclusion sur le choix de l'insuline……107
4-2-3 Traitement combiné insuline-ADO……..107
4-2-3-1 Etudes en faveur de la combinaison Insuline-ADO……..107
4-2-3-2 Les différents ADO utilisés en association avec l'insuline ……..108
A- L'Association insuline-metformine……...108
B- Association insuline-inhibiteurs des α - glucosidases……...109
C- Association insuline-insulinoscréteurs……...110
C-1 sulfamides……110
C-2 Cas particulier des insulinosécréteurs non sulfamidés ……111
D- Associations sulfamide hypoglycémiant-metformine-insuline…….....111
4-2-3-3 Classe d'ADO contre-indiquée avec l'insuline…….....112
A-Association insuline-glitazone……112
B- Etude où l'insuline biphasique aspart 30/70 est combinée à la pioglitazone…….112
4-2-3-4 Cas particulier de la combinaison ADO-glargine et son importance …….....113
4 -2-3-5 Cas particulier du traitement intensif combinant insuline et ADO……..114
4-2-3-6 Conclusion sur le traitement combiné…….....115

4 2-4 Deuxième étape : intensification du traitement insulinique……..115
4-2-4-1 Effets bénéfiques du traitement intensif……116
a) Effets sur le risque cardiovasculaire…….....116
b) Effets sur la fonction des cellules β du pancréas……116
4-2-4-2 Modalités de l'insulinothérapie intensive selon le schéma utilisant les injections multiples……117
4-2-4-2-1 Les différentes options du traitement intensif……117
4-2-4-2-2 Multi-injections : MDI (Multiple Daily Injections)…….....118
A-MDI avec l'analogue rapide…….....118
A-1 Modalités de l'intensification avec l'analogue prandial……..118
A-2 Etudes en faveur de l'analogue prandial dans l'intensification du traitement ……119
A-2-1 Le concept Basal-Plus……..120
A-2-2 Le concept Basal-Bolus……120
B- MDI avec une insuline prémélangée……..123
C- Comparaison Basal-bolus *versus* insuline prémélangée……. …..123
4-2-4-3 Pompe à insuline (CSII ou Continuous Subcutaneous Insulin Infusion)…….....125
4-2-5 Comparaison entre les différents schémas insuliniques……126
a) Plusieurs injections d'insuline prémélangee ou une injection de l'analogue basal glargine en combinaison avec la metformine ?……..126
b) Une injection de glargine ou trois injections de l'analogue rapide lispro ?.....127
c) Comparaison entre les 3 types de schéma avec les insulines prémélangée, prandiale ou basale…….....128
d) Conclusion sur la comparaison des schémas insuliniques……129
4-2-6 Evaluation des doses d'insuline…….....129
4-2-6-1 Adaptation des doses pour atteindre un objectif glycémique fixé…….....129
4-2-6-2 Titration des doses d'insuline en fonction du type d'insuline……...130
a) Doses d'insuline prémélangée……130
b) Doses d'analogue basal et de NPH…….....132
c) Exemple de doses de l'insuline prandiale dans le schéma Basal-Bolus ……133
4-2-6-3 Cas des patients qui titrent eux-mêmes leurs doses…….....133
4-3 Effets indésirables de l'insulinothérapie chez le diabétique de type 2…….....135
4-3-1 Effet athérogène……135
4-3-2 Risque hypoglycémique……136
4-3-2-1 Quelles sont les insulines qui diminuent le risque d'hypoglycémie ?.....137

A-Comparaison entre les insulines basales entre elles……137
A-1 Glargine- NPH…….137
A-2 Détémir-NPH…….....137
B- Comparaison insuline prandiale et insuline basale……138
C- Comparaison insuline basale et insuline prémélangée…….....139
D- Cas particulier du traitement intensif……139
4-3-2-2 Conclusion sur le risque hypoglycémique…….....139
4-3-3 Prise de poids…….140
4-3-3-1 Importance de la prise de poids lors de l'insulinothérapie…….140
4-3-3-2 Corrélation entre le poids initial et le poids après instauration de l'insuline…….....141
4-3-3-3 Les mécanismes de la prise de poids induite par l'insuline…….....141
4-3-3-4 Facteurs contribuant à la réduction de la prise de poids……142
4-3-3-4-1 Importance des analogues de l'insuline basale contre la prise de poids……142
A- L'analogue de l'insuline détémir……...142
B- L'analogue de l'insuline glargine……..143
4-3-3-4-2 Combinaison metformine - insuline dans la réduction de prise de poids……...144
4-3-3-5 Cas particulier de la thérapie par pompe à insuline……...……144
4-3-4 Conclusion sur les effets indésirables de l'insulinothérapie……145
4-4 Traitement insulinique et complications macrovasculaires dans le DT2…….....145
4-4-1 Avantages du traitement intensif dans les complications liées au diabète……146
4-4-1-1 Lien entre la valeur de l'HbA1c et les complications cardiovasculaires…….....146
4-4-1-2 Importance du contrôle de PPG…….146
4-4-1-3 Barrières dans la gestion des maladies cardiovasculaires…….....146
4-4-1-4 Etudes en faveur du traitement intensif……..147
a) Etude DIGAMI…….....147
b) Etude UKPDS…….. ……..147
c) Etude KUMAMOTO……..147
d) Etude STENO 2……..148
e) Etude HELLMAN……. ……148
4-4-2 Divergences par rapport au bénéfice du traitement intensif……..148
4-4-2-1 Etude ACCORD……149
4-4-2-2 Etudes VETERANS et ADVANCE……149
4-4-3 Effets bénéfiques de l'association insuline-ADO sur le risque cardiovasculaire……..151
4-5 Traitement insulinique et complications microvasculaires……151

4-6 Insulinothérapie chez le diabétique âgé……152
4-6-1 Indications de l'insulinothérapie chez le sujet âgé……152
4-6-2 Modalités de l'initiation de l'insulinothérapie…….....153
4-6-3 Schémas d'insulinothérapie chez le sujet âgé……... ...154
4-6-4 Exemples d'adaptations posologiques chez la personne âgée……..155
4-6-5 Autosurveillance glycémique chez le diabétique âgé…… ..156
CHAPITRE 5 : LE DIABETIQUE DE TYPE 2 A L'OFFICINE TE SES APPREHENSIONS
5-1 Acceptation de la maladie par le diabétique…….157
5-2 Perception de l'insulinothérapie……...157
5-3 Les craintes liées à l'insulinothérapie……...158
5-3-1 L'appréhension liée à la prise de poids…….158
5-3-2 La crainte des injections……158
5-3-3 Les craintes de l'hypoglycémie…….159
5-3-4 Les professionnels de santé également réticents à l'instauration de l'insuline…….159
5-4 Les méconnaissances des patients relatives à la maladie : les faits……160
5-5 Rôle du pharmacien : un acteur de santé de proximité…….161
5-5-1 Le pharmacien, renforce la compliance thérapeutique……..161
5-5-2 Prise en charge du patient diabétique à l'officine…….162
5-5-2-1 La technique d'injection : les principales étapes de l'injection d'insuline au stylo...162
5-5-2-2 Choix de la zone d'injection …….165
5-5-2-3 Choix de la longueur d'aiguilles à utiliser…….165
5-5-2-4 La glycémie capillaire……166
a) Technique de prélèvement capillaire……..167
b) La douleur lors du prélèvement……..168
5-5-2-5 Le traitement des hypoglycémies……...169
5-5-3 Education et mesures hygiénodiététiques du diabétique……...170
5-5-3-1 Alimentation : son rôle dans la résistance à l'insuline……...171
5-5-3-2 L'exercice physique……...172
5-5-3-3 L'hygiène de vie……172
CHAPITRE 6 : PERSPECTIVES DE NOUVELLES INSULINES DANS LE FUTUR…174
6-1 Pourquoi une nouvelle alternative ?.....174
6-2 La voie transdermique…….174
6-3 La voie per-os……..175
6-4 La voie buccale ou sublinguale……177

6-5 La voie nasale……..178
6-6 La voie pulmonaire……..179
ANNEXES……..182
BIBLIOGRAPHIE ……195
CONCLUSION signé par le Doyen et la Présidente de la thèse……203
SERMENT DE GALIEN……205

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Comparaison DT1 et DT2

Tableau 2 : Formules pour calculer la résistance à l'insuline

Tableau 3 : Facteurs de risque cardio-vasculaire (éléments d'estimation du risque cardio-vasculaire global)

Tableau 4: La metformine et ses dérivés

Tableau 5 : Les sulfamides hypoglycémiants

Tableau 6: Les glinides

Tableau 7 : Les inhibiteurs des α-glucosidases

Tableau 8 : Les thiozolidinediones

Tableau 10 : Les gliptines

Tableau 11: Les incrétines : analogues de GLP1

Tableau 12 : Différences entre insuline animale et humaine

Tableau 13 : Substitutions d'acides aminés dans les analogues rapides d'insuline

Tableau 14 : Caractères pharmacocinétiques des divers analogues rapides de l'insuline

Tableau 15 : Caractéristiques pharmacocinétiques des analogues lents

Tableau 16 : Causes de la variabilité de l'action de l'insuline

Tableau 17 : Récapitulatif des avantages et inconvénients d'une pompe portable d'insuline

Tableau 18 : Résumé des valeurs seuils d'HbA1c pour instaurer l'insuline

Tableau 19 : Comparaison de la glargine associée à un ou plusieurs ADO selon deux algorithmes

Tableau 20 : Comparaison du schéma Basal-Bolus *versus* insuline prémélangée

Tableau 21 : Récapitulatif des résultats de l'étude APOLLO.

Tableau 22 : Titration des doses de l'insuline glargine dans l'étude AT.LANTUS.

Tableau 23 : Dimension de l'aiguille à utiliser selon le volume d'insuline

Tableau 24 : Les gestes à faire et à ne pas faire concernant l'hygiène des pieds.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Estimation du nombre de personnes touchées par le diabète dans le monde en 2003 et évaluation du nombre attendu en 2025.

Figure 2 : Prévalence du diabète traité selon l'âge et le sexe en 2007 (régime général d'assurance maladie, France).

Figure 3: Répartition des diabètes type 1- type 2.

Figure 4 : Le cycle glucose–acides gras.

Figure 5 : Le clamp hyperinsulinémique euglycémique.

Figure 6: Progression de l'insulinodéficience chez les diabétiques de type 2.

Figure 7 : Relation hyperbolique entre la fonction de la cellule β et la sensibilité à l'insuline.

Figure 8: Stratégie thérapeutique (HAS 2006).

Figure 9 : Structure primaire de l'insuline humaine.

Figure 10 : Structure du gène de l'insuline et sa synthèse.

Figure 11: Synthèse d'insuline et transport intracellulaire.

Figure 12 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie dépendant des canaux K+ dépendants de l'ATP

Figure 13 : Principaux facteurs humoraux et nerveux régulant la sécrétion d'insuline

Figure 14 : Translocation des GLUT-4 par l'insuline à la membrane plasmique

Figure 15 : Structure moléculaire des analogues d'action rapide (lispro, aspart, glulisine)

Figure 16 : Profil d'activité d'un analogue rapide comparé à celui de l'insuline rapide conventionnelle

Figure 17 : Structure moléculaire des analogues d'action lente de l'insuline

Figure 18 : Profil cinétique entre l'insuline NPH et l'analogue lent glargine en fonction du temps.

Figure 19 : Image de la pompe à insuline

Figure 20 : Association de la metformine à différentes insulines

Figure 21 : Approche du traitement intensif par palier progressif chez les diabétiques de type 2, selon Monnier et *al.*

Figure 22 : Résumé des schémas d'insulinothérapie.

Figure 23 : Protocole de l'étude Garber et *al*.

Figure 24 : Incidence des événements hypoglycémiques dans l'ensemble, symptomatiques, nocturnes, et sévères avec l'insuline glargine (en violet) et lispro (en bleu) associées aux ADO.

LISTE DES ABREVIATIONS

Aa : aminés

ADA : American Diabetes Association

ADO : anti-diabétiques oraux

AFSSAPS : l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ALFEDIAM : Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé)

AMI : artériopathie des membres inférieurs

AMM : Autorisation Sur le marché

APOLLO: A Parallel design comparing an Oral antidiabetic drug combination therapy with either Lantus once daily or Lispro at mealtime in type 2 diabetes patients failing Oral treatment

ARAMIS: Accidental Risk Assessment Methodology for Industries

ARNm : acide ribonucléique messager

AT.LANTUS: A Trial comparing Lantus Algorithms to achieve Normal blood glucose Targets in subjects with Uncontrolled blood Sugar

AVC : accidents vasculaires cérébraux

Cf. : conférer

CIMT: Copenhagen Insulin and Metformin Therapy Trial

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CSII : Continuous Subcutaneous Insulin Infusion = insuline en Sous-Cutanée en continue

DG : diabète gestationnel

DIGAMI: Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction

DPP 4 : dipeptidylpeptidase 4

DT2 : diabète de type 2

DT2 : diabète de type 1

FDA : Food Drug Agence

FPG: Fasting Plasma Glucose

eNOS : NO Synthase enthotéliale

EMEA : Agence Européenne du Médicament

EPAS : Echantillon Permanent des Assurés Sociaux

FID : Fédération Internationale du Diabète

GK : glucokinase

GLP1 : Glugacon Like Peptide 1

GLUT : GLucose Transporter

G6P : glucose-6- phosphorylé

HAS : Haute Autorité de Santé

HDL : high density lipoprotein

HGPO : hyperglycémie provoquée orale

HIET : traitement hyperinsulinémie/euglycémie

HIM2 : Hexyl-insulin monoconjugué 2

HOMA B : Homeostasis Model Assesment de fonction des celleule beta

HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment

HOME: Hyperinsulinemia the Outcome of its Metabolic Effects

I α G : inhibiteurs de l'alpha glucosidase

IDF : International Diabetes Federation

IDM : infarctus du myocarde

IGF : Insulin-Like Growth Factor

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMC : indice de masse corporel

INITIATE: INITiate Insulin by Aggressive Titration and Education

INSIGHT: Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycemia Therapy

IR : insulinorésistance

IS: insulinosécréteurs

J: jour

LAPTOP: Lantus plus Amaryl plus metformin versus premix insulin in Patients with Type 2 diabetes mellitus after failing Oral treatment Pathways

LDL : low density lipoprotein

LPPR : Liste des Produits et Prestations Remboursés par la sécurité sociale

MCV: Maladie Cardiovasculaire

MDI : injections multiples (Multiple Daily Injections)

Met: metformine

MHD : Mesures Hygiéno-diététiques

MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young)

NHA-NES III : National Health and Nutrition Examination Survey

NPH : Neutral Protamine Hagedorm

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPAL: Oral Plus Apidra et Lantus

PAI1: plasminogen activator inhibitor 1

PNNS : Programme National de Nutrition de Sante

PPBG: Post Prandial Blood Glucose

PPG: Post Prandial Glucose

QUICKI : Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

RCT : Randomized Controlled Trials

RER : réticulum endoplasmique rugueux

SC : sous-cutané

Sec : seconde

TA : tension artérielle

TTT: Treat –to- Target

TZD: thiazolidinedione

UI : unité internationale

UKIIS: United Kindom Insulin Initial Study

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

ZODIAC: Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care

INTRODUCTION

Le terme diabète, désigne de façon générale « un groupe de maladie métaboliques caractérisées par une hyperglycémie résultant de défauts de la sécrétion ou de l'action de l'insuline, ou des deux conjuguées ». Cette hyperglycémie contribue à long terme à l'apparition de complications micro et macrovasculaires. En effet, ces dernières représentent l'essentiel de la gravité de cette pathologie.

A l'heure actuelle, on estime à environ 3 millions le nombre de cas de diabètes en France. Ce chiffre s'élève à 40 millions sur toute l'Europe et 20 millions de cas aux Etats-Unis. Globalement, le nombre de cas de diabètes dans le monde est estimé à environ 250 millions. Le diabète constitue de manière générale un problème de santé croissant qui concerne la plupart des pays du monde, qu'ils soient riches ou émergents. Cette maladie regroupe principalement deux grandes pathologies qualifiées sous les termes de diabète de type 1(DT1) et de diabète de type 2 (DT2). Le DT1 est peu fréquent par rapport au DT2 et apparaît préférentiellement dans l'enfance, l'adolescence ou le jeune âge adulte. Le DT2, quant à lui, représente l'immense majorité des cas de diabètes (90%), et sa prévalence augmente parallèlement avec l'âge, la sédentarité et l'obésité des populations. Il constitue une pathologie assez mal définie, longtemps asymptomatique, qui survient typiquement après la quarantaine, tout particulièrement chez des personnes en surpoids ou qui ont des antécédents familiaux de la maladie. L'épidémiologie du DT2 relève que les projections concernant l'évolution de la maladie pour un avenir proche, sont particulièrement inquiétantes sur le plan mondial.

En 2003, on estimait déjà le nombre de cas diabétiques de type 2 en Europe, à environ 21 millions. Les projections réalisées par les épidémiologistes indiquent qu'en l'an 2025 plus de 324 millions de personnes souffriront de diabète dans le monde. Toutefois l'absence de symptômes caractéristiques du DT2 rend la prévalence de cette pathologie particulièrement difficile à déterminer. En résumé, le diabète est une maladie qui progresse rapidement et le nombre de patients ne cesse d'augmenter d'année en année dans le monde entier.

Par rapport aux différents diabètes qui existent, le DT2 est celui qui pèse le plus lourd en terme de coût financier lié à sa prise en charge. Il a également un impact social, et humain sur la collectivité, à cause notamment de ses complications souvent sévères. Les mesures de

prévention sont bien connues, mais délicates à mettre en œuvre, car elles concernent le mode de vie de chacun, dont il est parfois difficile de renoncer : alimentation plus riche en graisses, sédentarité, diminution de la dépense physique lors des activités quotidiennes. C'est ce type de diabète qui fait notre sujet de concentration tout le long de cette thèse.

Par ailleurs, le diabète est aujourd'hui un des domaines de la médecine pour lequel les recherches ont été les plus actives et fructueuses durant les deux dernières décennies. L'enjeu est considérable étant donné que cette pathologie représente de façon planétaire, un problème majeur de santé publique.

Ainsi, Le traitement aura pour objectif d'augmenter l'espérance de vie en prévenant les complications grâce à un bon contrôle métabolique. De plus, une prise en charge multifactorielle des pathologies associées au diabète (HTA, dyslipidémie) pourra réduire les facteurs de risque cardiovasculaires et par conséquent renforcer l'efficacité du traitement. Actuellement, grâce à une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques du DT2 et à l'introduction de nouveaux médicaments, la stratégie thérapeutique est mieux adaptée aux besoins du patient.

La tendance actuelle est d'instaurer plus précocement une insulinothérapie afin de préserver le capital insulinosécrétoire résiduel. En effet, il a été constaté que l'insulinothérapie est souvent introduite de façon tardive en France. Ceci peut s'expliquer par le fait que les patients ont une certaine réticence par rapport à l'insuline, d'une part parce que celle-ci signifie pour eux une dégradation de leur diabète, et d'autre part par ce qu'elle entraine des effets indésirables.

De plus, comme le DT2 présente une physiopathologie hétérogène associant une insulinorésistance périphérique et un déficit de l'insulinosécrétion, l'instauration de l'insuline dans le traitement aura pour rôle de maintenir le plus longtemps possible une sécrétion endogène d'insuline et de rétablir ou maintenir la fonction des cellules bêta (β) du pancréas. Le traitement du diabète tend à être améliorer avec les années et fait l'objet de nouvelles recherches visant à élaborer de nouvelles molécules, étant donné que le diabète est un enjeu important pour les industries pharmaceutiques. Par ailleurs, depuis 1921, date de découverture de l'insuline, des progrès technologiques majeurs (lecteurs de glycémie, insuline produite par génie génétique, stylos injecteurs…), ont été réalisés permettant d'améliorer la prise en charge, la vie sociale et surtout l'espérance de vie des patients diabétiques.

Ce travail a pour objectif d'étudier la mise en place de l'insulinothérapie dans le traitement des patients diabétiques de type 2. L'étude réalisée au sein de cette thèse sera organisée selon six chapitres :

Dans un premier temps, nous traiterons de l'état du sujet diabétique dans sa globalité ainsi que des généralités concernant le DT2. Ensuite, nous verrons les stratégies thérapeutiques du traitement du DT2 et en particulier par les anti-diabétiques oraux (ADO). Puis, nous présenterons la molécule de l'insuline et ses fonctions biologiques, ainsi que les différentes insulines qui existent actuellement sur le marché pharmaceutique. Par ailleurs, nous évaluerons la place de l'insuline dans le traitement du DT2. Dans cette partie, nous détaillerons les différentes indications de l'insulinothérapie. Nous préciserons les différents schémas d'instauration de l'insuline et nous déterminerons l'intérêt de l'insulinothérapie chez le diabétique de type 2 et ses avantages. Nous nous intéresserons également à la psychologie du patient et à sa perception du traitement par insuline, ses croyances et ses inquiétudes face à cette thérapie. Dans ce contexte, nous préciserons le rôle du pharmacien dans l'éducation thérapeutique des diabétiques de type 2 en officine. Enfin, nous terminerons ce travail par les différentes recherches en cours afin d'élaborer de nouvelles insulines.

CHAPITRE 1 : DIABETE DE TYPE 2

1- 1 Epidémiologie

Le DT2 représente un problème de santé publique majeur dont l'ampleur grandit d'année en année en raison de la transformation du mode de vie et de l'allongement de l'espérance de vie (1).

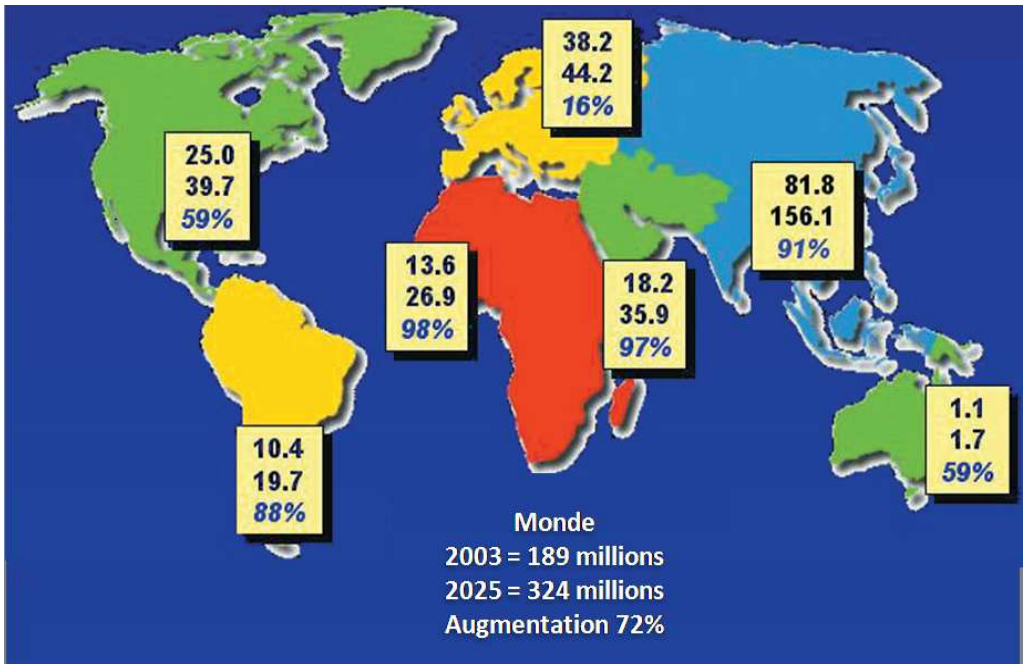


Figure 1 : Estimation du nombre de personnes touchées par le diabète dans le monde en 2003 et évaluation du nombre attendu en 2025. [Chiffres de la Fédération Internationale du Diabète (FID)] (1)

D'après les estimations de 2003, le nombre de cas de DT2 en Europe est évalué à environ 21 millions. Les projections réalisées par les épidémiologistes estiment que le nombre de personnes souffrant du diabète dans le monde s'élèvera à plus de 324 millions en l'an 2025. L'augmentation serait particulièrement spectaculaire dans de nombreux pays en voie de développement où l'on attend un dédoublement du nombre de patients diabétiques. (1)

A l'heure actuelle, on estime à environ 3 millions, le nombre de cas de diabètes en France. Ce chiffre s'élève à 40 millions sur toute l'Europe et à 20 millions aux Etats-Unis. Globalement, le nombre de cas de diabètes dans le monde est estimé à environ 250 millions. (2)

Il est essentiel de noter que la prévalence du diabète augmente avec l'âge et varie selon le sexe (fig.2). De la même façon, d'après une étude Américaine NHA-NES III, la prévalence entre 20 et 39 ans est de 1,1 % et monte à 12,6 % entre 60 et 74 ans. Le DT2 chez les enfants aux Etats-Unis, est aussi en augmentation et est étroitement corrélé à l'obésité résultant des changements d'environnement et de comportements. (3)

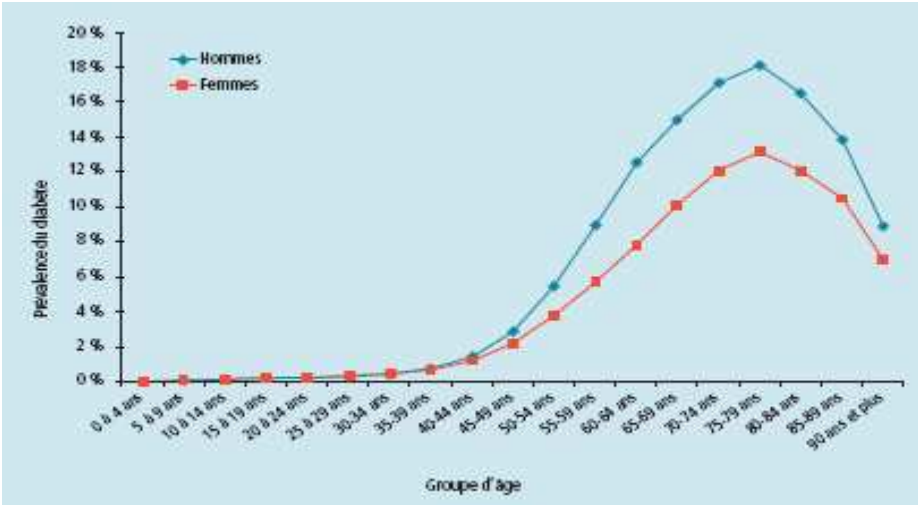


Figure 2 : Prévalence du diabète traité selon l'âge et le sexe en 2007 [régime général d'assurance maladie, France] (4).

Cette analyse des taux de prévalence par classe d'âge, montre des différences importantes selon l'âge : 0-44 ans (0,4 %) ; 45-64 ans (5,8 %) ; 65-74 ans (13,3 %) ; 75 ans et plus (13,4 %). Pour une même tranche d'âge, le taux de prévalence varie selon le sexe (4,7 % pour les hommes et 3,3 % pour les femmes). Ainsi, les hommes présentent à partir de 40 ans, un risque de 44,5 % plus élevé d'être diabétique que les femmes. (4)

Le terme de diabète recouvre en fait deux maladies bien distinctes :

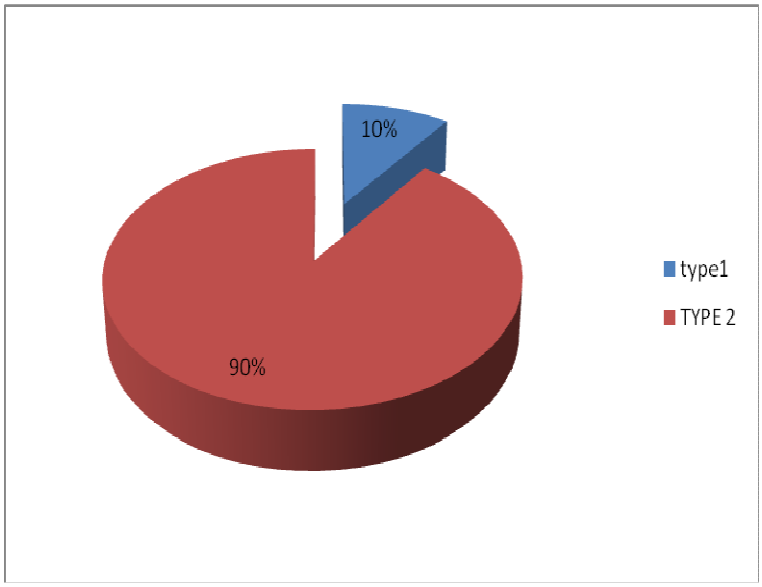


Figure 3: Répartition des diabètes type 1- type 2

Le DT1 anciennement appelé insulino-dépendant survient le plus souvent avant l'âge de 20 ans et représente 10 à 15 % des diabètes. Le DT2 anciennement appelé diabète non insulino-dépendant survient le plus souvent après l'âge de 45 ans et représente 85 à 90 % des diabètes. (5)

Parmi les deux diabètes, le DT2 est celui qui suscite le plus d'inquiétudes en termes de santé publique. Ce diabète est attribué, en grande partie, à une modification des habitudes alimentaires associée à une sédentarité croissante (mécanisation du travail et des transports, baisse des activités physiques de loisir). C'est pourquoi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), consciente de l'ampleur du phénomène, a lancé en octobre 2001 un vaste programme mondial de prévention préconisant une consommation accrue de fruits et de légumes, une augmentation de la fréquence des activités physiques, une diminution de la consommation d'alcool et une lutte contre le tabagisme. La FID s'inscrit dans cette démarche. (1)

1-1-1 Prévalence en France

Une étude réalisée entre 2000 et 2005 à partir d'un Echantillon Permanent des Assurés Sociaux (EPAS), constitué par la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) a permis de suivre la consommation de soins de 70 000 assurés sociaux. A partir de ces données, on estime que la population des diabétiques de type 2 diagnostiqués,

traités pharmacologiquement ou non, concerne entre 2,4 et 2,7 millions de personnes en France métropolitaine**.** Toutefois, ces résultats ne prennent pas en compte les cas de diabète non diagnostiqués. (6)

D'autre part, le nombre total de diabétiques traités a augmenté de plus de 38 % en 5 ans, soit un total de 600 000 nouveaux patients diabétiques traités pharmacologiquement sur cette période (essentiellement des diabétiques de type 2). Plusieurs phénomènes contribuent à ces évolutions :

- les mutations démographiques
- le développement de l'obésité
- l'abaissement du seuil glycémique de 1.40 g/l à 1.26 g/l comme critère de diagnostique
- la multiplication des actions, en faveur d'une amélioration du niveau de contrôle glycémique, a sans doute entraîné une modification des comportements de prescription, vers un traitement pharmacologique plus précoce du diabète. (6)

Ainsi, l'augmentation de la prévalence du DT2 observée ces dernières années est préoccupante.

1-1-2 Le coût du diabète en France

En France, le diabète constitue l'une des principales dépenses de santé parmi les maladies chroniques de longue durée, et représente un coût financier important en raison du taux élevé de complications dégénératives. En 2000, les prescriptions délivrées et les soins donnés aux malades diabétiques s'élevaient à 5,71 milliards d'euros, dont 58 % pour des soins effectués en médecine de ville. Le coût moyen annuel du diabète par malade s'élevait à 3914 euros en 2000, soit une augmentation de 234 euros par rapport à 1998. (6) (7)
En 2005, le coût annuel du traitement antidiabétique oral par patient était de 312 € (± 11€). En 2000, il était de 237€ (± 9 €), ce qui correspond à une augmentation de 31,8 % en cinq ans et à une évolution annuelle moyenne de 5,7 %. Au coût du traitement antidiabétique, s'ajoute le coût du traitement des facteurs de risque cardiovasculaire. Pour l'année 2005, ce dernier était

de 448 € par patient, ce qui portait à 759 € le coût du traitement médicamenteux du diabète et des facteurs de risque cardiovasculaire, soit une augmentation de 41,1 % en cinq ans. (6)

1-1-2-1 Le coût du traitement par insuline

D'après les résultats de la CNAMTS, l'insuline représente une part croissante dans le traitement du diabète. En 2005, 23.9 % des diabétiques étaient traités par insuline seule ou associée, contre 21 % en 2000. L'augmentation de la part de patients traités par insuline en association à des ADO (8% en 2000 à 10,4% en 2005) témoigne d'une plus grande agressivité thérapeutique dans la prise en charge des malades, ce qui pourrait se traduire par un meilleur contrôle glycémique de la population diabétique. Le coût moyen des patients sous insuline (± ADO) est 3 fois supérieur à celui des patients sans insuline. Toutefois, les études de l'Assurance Maladie ne distinguent pas les patients diabétiques de type 1 des patients diabétiques de type 2. (6)

En somme, le coût du traitement médicamenteux du diabète (sans compter les soins) a doublé en 5 ans pour atteindre 1,8 milliards euros en 2005. Ceci montre bien l'enjeu économique que représente, pour l'Assurance Maladie, la mise en œuvre d'action de prévention pour lutter contre l'obésité et plus généralement, contre les facteurs de risque cardiovasculaire. (6)

1-2 Définition du DT2

Le terme « diabète non insulino-dépendant » a été abandonné pour le terme « diabète de type 2 ». En effet, cette pathologie est caractérisée par une insulinopénie progressive et inéluctable chez les personnes mal équilibrées et d'où l'appellation insulino-requérant ou insulino-nécessitant. La Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) définissent le DT2 selon ces critères :

- Glycémie, après 8 h de jeun, supérieur à **1,26 g/l** (7mml/l) à deux reprises,

  Ou

- Glycémie supérieur à **2 g/l** (11,1mmol/l) à n'importe quel moment de la journée ou 2h après la charge orale de 75g de glucose (critères proposés par l'OMS). (8)

Pour rappel, la valeur normale de la glycémie à jeun est entre 0,7 à 1,0 g/l. Entre les valeurs glycémiques normales et les valeurs glycémiques définissant le diabète, il existe une zone intermédiaire. Pour une glycémie à jeun, cette zone est située entre 1,10 et 1,26 g/l, et est appelée hyperglycémie à jeun non diabétique. Pour l'hyperglycémie provoquée orale (HGPO) (glycémie après une charge en glucose) cette zone est comprise entre 1,40 et 2 g/l à la deuxième heure de l'HGPO, et est appelée intolérance aux hydrates de carbone. (8)

1-3 Diagnostic du diabète

La symptomatologie du DT2 peut être variable d'une personne à l'autre. Le patient peut être asymptomatique et la découverte du diabète se fait alors à l'occasion d'un bilan de santé où une hyperglycémie ou une glycosurie peuvent être détectées. Le plus souvent, l'hyperglycémie modérée est insidieuse. On peut constater parfois une discrète perte de poids (1 à 3 kg) et une asthénie, mais le malade peut se sentir parfaitement bien. Le syndrome cardinal diabétique (généralement dans le DT1), qui comporte polyurie, polydipsie, amaigrissement, et hyperphagie, n'apparaît que pour des glycémies supérieures à 3 g/l. Selon l'OMS, une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l, à deux reprises, est suffisante pour affirmer le diagnostic. Il n'est pas recommandé de doser l'hémoglobine glycquée (HbA1c[1]) ou de réaliser une HGPO pour établir le diagnostic de DT2. Ainsi, les arguments en faveur du DT2 sont des arguments cliniques tels que l'âge supérieur à 45 ans, l'indice de masse corporelle (IMC[2]) supérieur à 27 (kg/m2), une absence de cétonurie (ou faible), ou encore des antécédents familiaux de DT2. (5)

[1] HbA1c = hémoglobine glycquée : pourcentage de fixation du glucose sur l'hémoglobine, elle reflète la moyenne des glycémies sur les 2 à 3 derniers mois.

[2] IMC (indice de masse corporel) : poids (kg) / taille^2 (m)

1- 4 Dépistage du diabète

En 2005, on comptait en France environ 300 000 à 500 000 diabétiques asymptomatiques non diagnostiqués. Le diagnostic est fait en moyenne avec un retard de cinq ans, parfois découvert par hasard lors de la survenue de complications. De plus l'étiologie du DT2 n'est pas très bien connue. Ce qui est certain, c'est qu'elle repose sur une prédisposition génétique aggravée par des facteurs d'environnement. (8)

1-4-1 Qui dépister ?

Le dépistage du DT2 a sa place dans la catégorie des personnes susceptibles de développer un jour la maladie diabétique. Les critères auxquels les patients asymptomatiques doivent répondre et pour lesquels il serait souhaitable de procéder à un dépistage du diabète sont :

- Surcharge pondérale avec un IMC > 27 chez l'homme et > 26 chez la femme,
- Tour de taille > 90 cm chez la femme, > 100 cm chez l'homme,
- Hérédité diabétique chez les apparentés de premier degré (père, mère, frères, sœurs),
- Pour les femmes, antécédent de diabète gestationnel ou d'accouchement d'un enfant dont le poids à la naissance était supérieur à 4,5 kg,
- Antécédent de dosage de glycémie à jeun >1,10 g/l,
- Hypertension artérielle (≥ 140/90 mm Hg),
- Dyslipidémie avec un cholestérol HDL ≤ 35 mg/dl et/ou un rapport cholestérol total/HDL > 4 et/ou des triglycérides ≥ 2 g/l,
- Manifestations cliniques d'athérome,
- Age > 45 ans. (8) (9)

Il est recommandé de procéder à un dépistage systématique du diabète chez tous les patients de plus de 45 ans et ce au moins une fois tous les trois ans. Toutefois, si ces patients présentent d'autres facteurs de risque, un dépistage annuel sera recommandé. (9)

1-5 Classification étiologique du diabète

Les données essentielles pour le diagnostic étiologique du diabète sont d'origine clinique tels que, l'âge, le poids, l'existence d'une cétonurie ou encore une hérédité familiale.

1-5-1 Les différences entre le DT1 et le DT2

Tableau 1 : Comparaison DT1 et DT2 (10)

	Diabète de type 1	**Diabète de type 2**
Patient type	Jeune < 20ans, maigre	> 40 ans
IMC	< 25 kg/m^2	> 27 surcharge pondérale
Présentation	Début brutal, syndrome	Découverte fortuite, asymptomatique
Pathologie	Destruction auto-immune des cellules β (>80%) ou idiopathique (auto-anticorps absents)	Résistance à l'insuline, Baisse de la sécrétion insulinique
Cétonurie	Modérée à importante	Négative à faible
hérédité	Faible ou absente	Hérédité familiale

Pour remarque, le DT1 dit d'évolution lente est particulier, puisqu'il s'observe chez les personnes de plus de 40 ans avec ou sans surpoids, présentant un diabète non insulino-dépendant non cétosique mais associé à une maladie auto-immune (dysthyroïdie, maladie de Biermer, vitiligo). (5)

1-5-2 Autres types de diabètes spécifiques

Lorsqu'une personne est à risque de développer un DT2, les étiologies ne sont pas à rechercher systématiquement. Toutefois, en cas de doute de diagnostic (diabète n'ayant pas les caractères habituels du diabète de type 1 ou de type 2) on recherchera une autre étiologie en fonction du contexte clinique. Sachant qu'il existe une liste exhaustive d'étiologie du diabète, nous allons simplement en citer certains de façon succincte. (10)

a) Diabètes iatrogènes

Ils correspondent aux hyperglycémies provoquées par certains médicaments tels que, les glucocorticoïdes, les contraceptifs oraux, ou encore, les antirétroviraux, ou les interférons alpha (α).

b) Anomalies génétiques

Parmi les anomalies génétiques on retrouve notamment le diabète MODY (pour Maturity Onset Diabetes of the Young) qui est un diabète d'hérédité autosomale dominante non insulino-dépendant, survenant avant l'âge de 25 ans, parfois même dans l'enfance. Le diabète de type MODY est constitué de trois entités monogéniques différentes (MODY 1, MODY 2, MODY 3).

c) Anomalies pancréatiques

- pancréatite chronique calcifiante : une anomalie d'origine pancréatique peut être suspectée dès lors qu'un diabète est découvert chez un homme de plus de 40 ans, dénutri, avec des antécédents d'alcoolisme.
- hémochromatose : le diabète est secondaire à une surcharge en fer pancréatique.
- cancer du pancréas (5) (10)

d) Diabètes secondaires à une endocrinopathie

Ces types de diabètes peuvent avoir différentes origines : l'hyperthyroïdie, le syndrome de Cushing, l'acromégalie, la maladie de Conn (hyperaldosteronisme primaire), etc. (5) (10)

e) Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel (DG) est défini comme une intolérance au glucose de sévérité variable, survenant pour la première fois lors d'une grossesse. Cette forme de diabète est une complication fréquente de la grossesse, et survient chez 3 à 6% des femmes en France. Il est bien établi que les femmes avec un DG ont un risque accru de présenter un DT2 ultérieurement. Il est donc important, d'établir une surveillance prolongée après l'accouchement, afin de dépister au plus tôt un DT2 potentiel, et de mettre en place des

mesures préventives, avec une alimentation et un mode de vie (activité physique régulière) adaptés pour lutter contre la surcharge pondérale. (11)

1-6 Physiopathologie du DT2

Sur le plan physiopathologique, le développement du DT2 résulte de la coexistence entre une insulinorésistance (IR) et un développement progressif d'un déficit de l'insulinosécrétion. De plus, le DT2 est une maladie complexe s'inscrivant généralement dans le cadre plus large du syndrome métabolique. Ce dernier, se caractérise par au moins 3 critères parmi les suivants : tour de taille > 102 cm (pour les hommes) et > 88 cm (pour les femmes), triglycérides ≥ 1,7 mmol/l, HDL cholestérol < 1,29 mmol/l (femme) et < 1,04 (homme), tension artérielle (TA) > 130/85 mm/Hg. (10) (12)

1-6-1 L'insulinorésistance

La résistance à l'insuline se définit comme un état de diminution de la réponse cellulaire et donc tissulaire de l'hormone avec toutefois la présence d'une sécrétion normale de l'insuline. L'IR reste constante chez les sujets diabétiques de type 2 et est spécifique de l'état diabétique. Elle se traduit par un trouble métabolique, caractérisé par une augmentation de la production hépatique de glucose. Cette dernière est directement corrélée au degré d'hyperglycémie observé à jeun. Cette IR est également caractérisée par une diminution de l'utilisation périphérique du glucose en période postprandiale, notamment au niveau des tissus insulinosensibles (muscles, foie, tissu adipeux et endothélium). Sur le plan biologique, la résistance à l'insuline se traduit par une hyperinsulinémie qui la compense. Le principal site de l'IR est le muscle, et porte principalement sur le transport du glucose et sur la synthèse du glycogène. Selon A. Grimaldi et *al*, cette insulinorésistance a plusieurs composantes :
(10)

a) Une composante génétique

Plusieurs gènes ont été étudiés afin de rechercher des mutations. En effet certains gènes codant des protéines impliquées dans l'insulinosensibilité et la régulation du métabolisme

énergétique, ont été incriminés. Les régions du génome associées au DT2 varient en fonction des populations étudiées, ce qui souligne le caractère hétérogène de la maladie, et sa nature polygénique. Le DT2 pourrait ainsi être lié à l'association de mutations ou de polymorphismes de gènes mineurs, comme le suggèrent les modèles de souris transgéniques. (8). Les gènes candidats au DT2 impliqués et exprimés dans les cellules cibles sont énumérés ici : substrat 1 du récepteur de l'insuline (IRS-1), glycogène - synthase musculaire (GSY1), protéine RAS (RAD), protéine de liaison 2 des acides gras libres (FABP2), protéine phosphatase 1(PP1G), substrat 1 du récepteur de l'insuline (IRS-1), glycogène - synthase musculaire (GSY1). (8)

b) Une composante hémodynamique

Pour atteindre ses récepteurs sur les membranes cellulaires, l'insuline doit traverser la paroi vasculaire et l'espace interstitiel. Une diminution de la densité capillaire (nombre de capillaires par unité de surface) musculaire pourrait être non seulement un facteur de la résistance vasculaire favorisant l'hypertension artérielle, mais aussi de l'IR. (8)

c) Une composante métabolique

L'IR peut être secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral, libérant ainsi une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal des acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogenèse hépatique. De plus, au niveau musculaire, on retrouve une véritable compétition entre l'oxydation des acides gras libres et celle du glucose : les acides gras libres sont oxydés en priorité, entraînant une production accrue d'acétyl-CoA, qui va inhiber en retour les enzymes de la glycolyse oxydative. De plus cette production bloque la voie de signalisation de l'insuline, par le biais de l'activation d'une protéine kinase C. L'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation des acides gras libres et le stock de glycogène musculaire reste intact. Celui-ci réprime en retour la glycogène synthase.

Si aujourd'hui le rôle exact du cycle de Randle (cycle glucose-acides gras) est controversé, en revanche il semble exister une véritable compétition des substrats entre acides gras et glucose. (8)

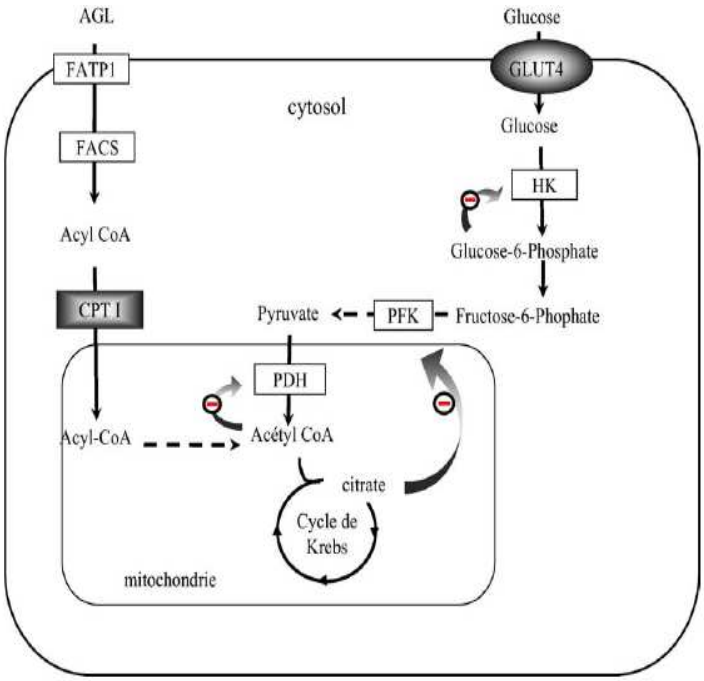


Figure 4 : Le cycle glucose–acides gras (13)

L'oxydation des acides gras induit la formation d'acétyl Co-A (inhibiteur de la PDH enzyme clé de l'oxydation du glucose dans le cycle de Krebs), et de citrate (inhibiteur de la PFK). Une accumulation de G6P se produit et provoque l'inhibition de l'activité HK et finalement le blocage de l'entrée du glucose dans la cellule.
HK : hexokinase, PFK : phosphofructokinase, PDH : pyruvate déshydrogénase, G6P : glucose-6-phosphate, FATP1 : fatty acid transport protein 1, FACS : fatty acyl-CoA synthase, CPT1 : carnitine palmitoyl transferase 1, GLUT4 : glucose transporter 4

En résumé, l'IR du DT2 apparaît être une conséquence de la dysrégulation des rapports entre les métabolismes lipidiques, glucidiques, mais également des échanges entre le tissu musculaire et le tissu adipeux. Ainsi, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire, alors qu'au niveau hépatique il y a une stimulation de la néoglucogénèse. Ces facteurs favorisent ainsi l'augmentation de la glycémie. Enfin, l'IR peut être corrélée d'une part à la graisse viscérale, d'autre part à différents degrés de stéatose hépatique, mais aussi à l'abondance des graisses intramusculaire. (8)

1-6-1-1 Les facteurs cliniques accompagnant l'IR

a) L'obésité

L'obésité est un facteur majeur du DT2. Un lien étroit a été établi entre l'obésité et l'IR. (5)

b) Morphotype et répartition des graisses

On distingue trois types de tissus adipeux de topographie différente. Tout d'abord le tissu adipeux gynoïde (de type féminin) qui prédomine au niveau du bassin. Ensuite on retrouve les deux autres types de tissus, qui sont le tissu adipeux androïde sous-cutané et viscéral. Le tissu adipeux androïde (de type masculin) se localise à la partie supérieure du corps, et est caractérisé par une hypertrophie adipocytaire. La topographie androïde serait favorisée entre autres par une augmentation du tonus sympathique et par l'hyperinsulinisme. Par conséquent, c'est ce type d'obésité qui participe principalement au développement du DT2. (5)

c) HTA, hypertriglycéridémie, et hypo HDLémie

L'hypertension artérielle essentielle (HTA), l'augmentation des triglycérides et la baisse du HDL cholestérol, apparaissent comme des conséquences de l'IR. C'est pourquoi on les retrouve souvent associées au DT2. (5)

1-6-1-2 Evaluation de l'IR

L'évaluation de la résistance à l'insuline se fait par un clamp euglycémique hyperinsulinémique (méthode invasive) (fig.5). En pratique clinique, les formules HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment IR) et QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) peuvent être utilisées seulement lorsqu'on dispose des valeurs à jeun de l'insuline et du glucose. Elles diffèrent par leur mode d'expression utilisant ou non une transformation logarithmique. HOMA apprécie l'IR périphérique et le déficit insulinosécrétoire. Cependant, cette formule est moins reproductible que QUICKI et sa transformation logarithmique n'améliore pas sa reproductibilité. Pour calculer la résistance à l'insuline, la formule HOMA-IR, est relativement simple (tableau 2). (14) (15)

Tableau 2 : Formules pour calculer la résistance à l'insuline. (15)	
HOMAR-IR : [glycémie (mmol/l) × insulinémie (mU/l)]/22,5	QUICKI : 1/[log glycémie mg/dl + log insulinémie µU/ml]

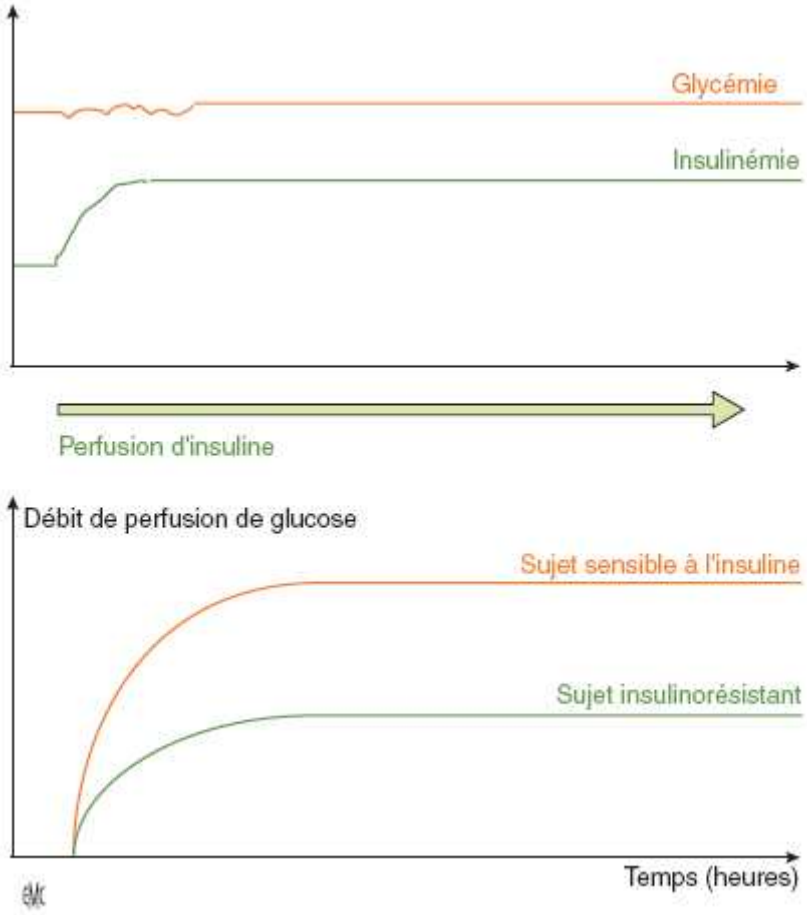


Figure 5 : Le clamp hyperinsulinémique euglycémique (14)

- Le clamp euglycémique hyperinsulinémique consiste d'une part en une injection constante d'insuline à un taux supra-physiologique (7UI/h), afin de bloquer la production hépatique de glucose et d'induire une hyperinsulinémie, et d'autre part en une injection variable de glucose pour maintenir la glycémie à une valeur constante (1g/l). La quantité de glucose à injecter après 2-3 heures reflète l'IR des tissus, principalement musculaire et adipeux. (16) Cette technique n'a pas d'intérêt en clinique quotidienne mais a un rôle fondamental en recherche.
- Cette figure montre que, plus on consomme du glucose pendant le clamp, plus on est sensible à l'insuline. Le sujet insulinorésistant a consommé moins que le sujet sensible à l'insuline.

En résumé l'IR :

- Précède le diagnostic du DT2,
- Survient sur un terrain génétique de susceptibilité,
- Diminue l'utilisation musculaire du glucose,
- Augmente la production hépatique de glucose,
- Se traduit par une obésité androïde,
- S'accompagne souvent d'HTA, d'hypertriglycéridémie, et d'hypo HDLémie qui sont retrouvées d'ailleurs dans le syndrome métabolique.

1-6-2 Altération de l'insulinosécrétion

L'insulinosécrétion des patients atteints de DT2 est caractérisée par sa réduction progressive avec le temps. Ceci se traduit par une insulinodéficience qui est en partie responsable de l'hyperglycémie et du DT2. Ce phénomène est précédé par 10 à 20 ans d'hyperinsulinisme euglycémique qui est la conséquence d'une IR.

Des études longitudinales ont mis en évidence une réduction graduelle de l'insulinosécrétion, alors que l'insulinosensibilité restait stable. L'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a montré que la capacité résiduelle de l'insulinosécrétion chez les patients atteints de DT2 traités par régime seul, était déjà réduite de 50 % à l'entrée dans l'étude, et s'abaissait encore de 15 % après une durée de suivi de 6 ans (fig. 6). Ceci explique pourquoi le terme caractérisant le DT2 est passé de non-insulinodépendant à insulino-nécessitant ou insulino-requérant avec le temps, c'est-à-dire que l'insuline devient nécessaire pour contrôler l'hyperglycémie.
(16)

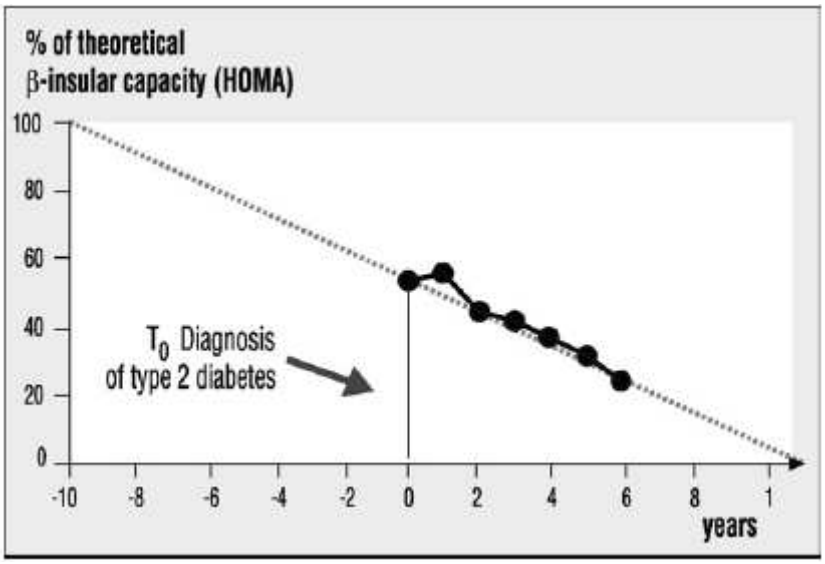


Figure 6: Progression de l'insulinodéficience chez les diabétiques de type 2. (16)

Les études de l'UKPDS indiquent que la capacité sécrétoire insulinique résiduelle a diminuée de 50 % au moment de diagnostic, et a encore diminué de 15 % 6 ans plus tard. **(**16)

1-6-2-1 Origine de la baisse de l'insulinosécrétion dans le DT2

Le nombre de cellules β, déterminant essentiel de la quantité d'insuline sécrétée par le pancréas, est réduit de 20 à 40 % chez les diabétiques de type 2. Dans le cas de la personne obèse, il est observé une hyperplasie cellulaire dans les états d'IR primitive, alors que la logique serait une hypoplasie des cellules β vu la baisse de l'insulinosécrétion. (10)

1-6-3 Inter-relations entre IR et insulinosécrétion

Un modèle hyperbolique a été proposé en 1993 par l'équipe de Kahn et *al.* permettant d'évaluer la relation entre la sensibilité à l'insuline et la sécrétion de l'insuline (13). Selon ce modèle, si un patient souffre d'une réduction de la sensibilité cellulaire à l'insuline, et devient insulinorésistant, sa tolérance au glucose restera normale tant qu'il augmentera de façon proportionnelle sa sécrétion d'insuline. (17)

L'association IR-hyperinsulinémie compensatoire maintiendra ainsi une glycémie à un niveau normal. C'est ce que l'on appelle l'hyperinsulinisme euglycémique. En revanche, dans le cas où l'hyperinsulinémie ne compense plus l'IR, le patient développera alors une intolérance au

glucose, puis un diabétique de type 2 lorsque les capacités sécrétoires du pancréas ne permettent plus de conserver une euglycémie. (12) (17)

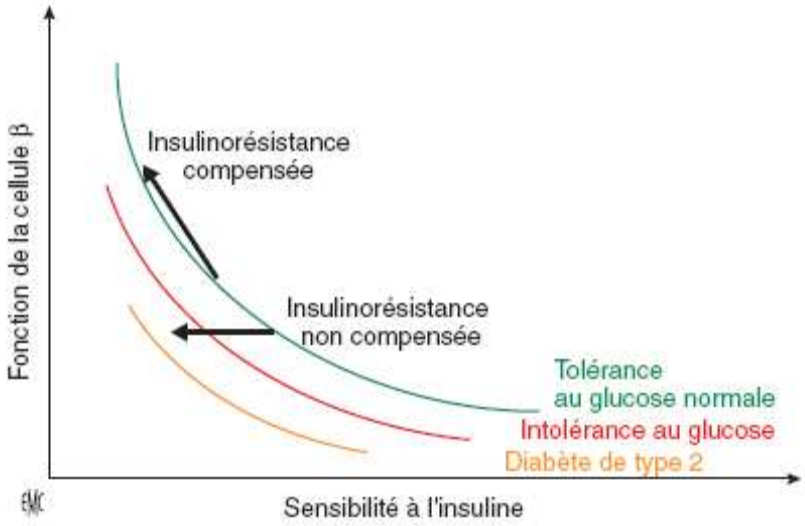


Figure 7 : Relation hyperbolique entre la fonction de la cellule β et la sensibilité à l'insuline. (17)

La Courbe verte correspond à une tolérance au glucose normale. On note une augmentation de la fonction de la cellule β en réponse à une augmentation de la sensibilité.
Vient ensuite l'étape où le sujet devient intolérant au glucose, ce stade est caractérisé par une baisse de la sensibilité de l'insuline et de la fonction des cellules β.
Enfin le dernier stade est celui où le DT2 se déclare. Il est constaté avec une baisse encore plus importante de la sensibilité à l'insuline et de la fonction des cellules β par rapport au stade précédent. Cette fois ci, l'insulinorésistance n'est plus compensée. Le maintien d'une tolérance au glucose normale exige une sécrétion d'insuline nettement plus importante chez un individu insulinorésistant que chez un sujet insulinosensible.

1- 7 Complications et morbimortalité liées au DT2

On ne peut parler du DT2 sans évoquer les complications qu'il entraîne après plusieurs années d'évolution. En réalité, ce sont ces complications qui font la gravité de la maladie. Ainsi après 10 ans de diabète, 10% des diabétiques ont une rétinopathie, 10% ont une neuropathie et plus de 20% ont une coronaropathie. Les complications chroniques du DT2, comme d'ailleurs celles du DT1, comprennent deux composantes qui sont les

microangiopathies qui touchent les petits vaisseaux, et les macrangiopathies corrélées aux artères. (8)

1-7-1 Les complications microangiopathiques

La survenue des microangiopathies est un phénomène spécifique de l'hyperglycémie. Cette dernière est responsable de perturbations précoces de la microcirculation et entraîne des complications microvasculaires appelées dégénératives. D'autre part, selon les résultats de l'UKPDS, un abaissement de l'HbA1c de 2 % diminue le risque d'apparition de la rétinopathie diabétique de 60% (8). Parmi les complications microvasculaires, on note la néphropathie diabétique, la rétinopathie diabétique et la neuropathie diabétique.

1-7-1-1 La rétinopathie

L'incidence de la rétinopathie est plus élevée en cas de DT1 que de DT2. De plus, le diabète est la principale cause de cécité dans le monde. Lors du diagnostic du DT2, environ 20% des patients ont une rétinopathie. Elle se serait installée au moins 6,5 ans avant la le diagnostic du diabète. Après 20 ans de diabète, 60% des patients diabétiques de type 2 ont une rétinopathie (8). Chez les patients traités par ADO, la prévalence varie entre 17% à 65% selon les études. En revanche, chez les diabétiques de type 2 insulino-traités, la prévalence est plus élevée et avoisine les taux de prévalence observés chez les diabétiques de type 1. Ainsi, selon les recommandations de l'HAS, une surveillance ophtalmologique doit être effectuée, avec un examen systématique du fond d'œil tous les ans. (9) (10)

1-7-1-2 La néphropathie

L'incidence de survenue de la néphropathie est maximale entre 15 et 20 ans d'évolution du diabète (30 à 40% des diabétiques de type 1 et 15 à 20 % des diabétiques de type 2). L'évolution vers une néphropathie chez les diabétiques de type 2 est moins fréquente, cependant beaucoup d'entre eux se retrouvent en dialyse (80% de l'ensemble des dialysés diabétiques). La néphropathie est en général associée à une rétinopathie. Toutefois, il est important de noter que sa survenue n'est pas obligatoire chez tous les diabétiques. (10)

D’autre part, les paramètres qui participent à l’évolution d’une néphropathie sont d’une part, l’hyperfiltration glomérulaire et d’autre part les anomalies de la membrane basale glomérulaire expliquant sa perméabilité excessive vis-à-vis de l’albumine. C’est pourquoi, une glomérulopathie diabétique doit être dépistée au stade de néphropathie débutante grâce aux dosages répétés de la microalbuminurie. Pour rappel, les valeurs de l’albuminurie sont : normale < 30mg/24h ; microalbuminurie = 30-300mg/24h et macroalbuminurie > 300mg/24h. Ainsi, la microalbuminerie fait partie du bilan annuel du diabétique. Elle n’est en rapport avec le diabète seulement si elle est détectée plusieurs fois et si on a éliminé une pathologie urinaire. Elle sera dosée plus fréquemment uniquement dans le cas où elle s’avère supérieure à 30mg/24h. (8) (10)

La néphropathie évolue en plusieurs stades au cours desquels la filtration glomérulaire se dégrade, la protéinurie croît inexorablement jusqu'à l’insuffisance rénale terminale. (10)

1-7-1-3 La neuropathie diabétique

Son incidence augmente avec l’âge, car les vitesses de conduction nerveuse diminuent physiologiquement avec l’âge. De plus, des fibres nerveuses de différentes natures peuvent être atteintes. Selon certaines études, la prévalence de la neuropathie augmente avec la durée et l’évolution du diabète. En effet, la prévalence est de 7% lorsque la découverte du diabète remonte à 1 an, et de 50% après 20 ans d’évolution du diabète dont une fraction seulement est symptomatique. De plus, quelque soit l’équilibre glycémique, environ 50% des patients ne développent pas de neuropathie clinique, même après 20 ans d’évolution. (10)
La neuropathie diabétique présente deux composantes, l’une périphérique et l’autre autonome. Tout d’abord, la composante périphérique est caractérisée par une perte des sensibilités thermiques et douloureuses, et par des troubles végétatifs comme une hypotension orthostatique, une tachycardie de repos, des troubles mictionnels, des troubles sexuels, ou encore des troubles digestifs. La deuxième composante se définit par l’atteinte du système nerveux autonome. (10)

1-7-2 La macroangiopathie diabétique

Les complications macrovasculaires liées au diabète sont représentées par les complications coronaires et vasculaires, ainsi que par les artériopathies des membres inférieurs (AMI). Par opposition à la microangiopathie qui touche la microcirculation, la macroangiopathie désigne l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200µm. Les lésions des grosses artères du diabétique sont des lésions d'athérome au même titre que celles des populations non diabétiques. Les manifestations cliniques de ces macroangiopathies sont abordées ci-dessous. (10) (18)

1-7-2-1 L'insuffisance coronaire

Les complications cardiovasculaires sont la principale cause de décès des patients atteints de DT2. En effet, la morbidité ainsi que la mortalité cardiovasculaire sont multipliées par un facteur de 2 à 3 chez l'homme et de 4 à 5 chez la femme. De plus, le diabète supprime la relative protection des femmes vis-à-vis de l'insuffisance coronaire. (10) (18)

1-7-2-2 Les accidents vasculaires cérébraux (AVC)

Environ 20% des AVC surviennent chez des diabétiques. D'autre part, les infarctus du myocarde (IDM) et les AVC sont responsables de la majorité des décès des personnes diabétiques et représentent jusqu'à 70 % des décès chez des patients de DT2. De manière globale, chez le diabétique, le risque d'AVC, et de mort cardiovasculaire, est 2 à 4 fois supérieur à celui de la population générale. (10)

1-7-2-3 L'artériopathie des membres inférieurs (AMI)

Les patients diabétiques ont quatre à six fois plus de risque de développer une AMI que les non diabétiques. L'AMI se traduit par un caractère silencieux et une évolution imprévisible expliquant le retard trop souvent constaté dans sa prise en charge. De plus, associée à la neuropathie et à la surinfection, elle évolue vers le pied diabétique, dont le traitement nécessite parfois l'amputation. En France, les amputations sont supérieures à 5000

par an. De plus, on n'estime que 30 à 70% des amputations non traumatiques des membres inférieurs surviennent chez les diabétiques. (10)

1-7-3 Les autres complications

1-7-3-1 Les complications infectieuses

Elles sont liées à une diminution de l'immunité ainsi qu'à l'hyperglycémie qui reste un facteur majeur dans le développement infectieux. Elles peuvent être par ordre de fréquence : infections urinaires (basses et hautes), cutanées**,** ORL et pulmonaires. Les infections urinaires sont les plus fréquentes chez les diabétiques mal équilibrés ayant une glycosurie importante ou chez les femmes diabétiques après 50 ans qui sont les premières à risquer une infection basse et une pyélonéphrite aiguë. Les infections affectent l'équilibre du diabète et le contrôle glycémique. Ce qui explique que le traitement de ces infections est un objectif majeur dans le cadre d'équilibre du diabète. (10)

1-7-3-2 Le pied diabétique

La notion de pied diabétique regroupe l'ensemble des affections atteignant le pied, directement liées aux conséquences de la maladie diabétique. En effet, il traduit une complication tardive du diabète qui survient surtout chez les patients âgés de 60 ans et plus. En outre, il représente un véritable problème de santé publique comme l'indique le taux considérable d'amputations des membres inférieurs. D'autre part, le risque podologique est dû à un problème vasculaire (artérite) et à un problème neurologique périphérique (la neuropathie diabétique). Il est donc indispensable et important d'inculquer à ce type de patients une éducation podologique spécialisée en vue d'améliorer le pronostic fonctionnel voire vital. (10) (8)

1-8 Le DT2 et ses pathologies associées : prise en charge globale

Au moment du diagnostic le DT2 s'accompagne fréquemment de trois anomalies qui rentrent dans le cadre du syndrome métabolique : surpoids, hypertension, et dyslipidémies. Le suivi global du DT2 comporte la prise en charge de ces anomalies. Les objectifs principaux sont d'identifier ces facteurs de risque vasculaires et de détecter des complications sur les organes cibles : cœur, vaisseaux, rein, œil, pied, système nerveux. (18) (9)

1-8-1 Recommandations

L'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé) recommande de prendre en compte le niveau de risque cardiovasculaire global du diabétique qui orientera les objectifs thérapeutiques. (18) (9)

Tableau 3 : Facteurs de risque cardio-vasculaire (éléments d'estimation du risque cardio-vasculaire global). (18)
✓ **âge : > 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme** ✓ **antécédents familiaux d'accident cardio-vasculaire précoce : IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ; IDM ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin** ✓ **antécédents familiaux d'AVC (< 45 ans)** ✓ **tabagisme (tabagisme actuel, ou arrêté depuis moins de 3 ans)** ✓ **HTA permanente, traitée ou non** ✓ **HDL-cholestérol < 0,4 g/l quel que soit le sexe** ✓ **LDL-cholestérol > 1,60 g/l (4,1 mmol/l)** ✓ **microalbuminurie > 30 mg/24 heures.**

Le risque cardiovasculaire sera évalué par la l'addition de facteurs de risque mentionnés ci-dessus qui justifieront une intervention thérapeutique. Il sera calculé à partir des équations de Framingham adaptées pour la population française. L'administration de faibles doses d'aspirine (75 mg à 300 mg) est recommandée chez le diabétique à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire et en association au traitement hypolipémiant. (18) (9)

1-8-2 Dyslipidémie

La prescription d'un hypolipémiant chez le diabétique de type 2 n'est pas systématique mais est conditionnée par son niveau de risque cardiovasculaire ainsi que ses objectifs thérapeutiques. Un bilan lipidique à jeun doit être effectué une fois par an. Il comporte entre autres la mesure du cholestérol total, du HDL (high density lipoprotein)-cholestérol, des triglycérides et du LDL (low density lipoprotein)-cholestérol. Au terme de 6 mois d'un régime alimentaire et après obtention du meilleur contrôle glycémique possible, la valeur du LDL-cholestérol sert de référence pour instaurer un traitement médicamenteux hypolipidémiant. (10)

1-8-3 L'hypertension

L'hypertension artérielle est un facteur de risque de survenue d'une atteinte coronaire mais également de microangiopathie. C'est un facteur aggravant de la néphropathie, de la rétinopathie et de la cardiopathie diabétique. Chez le diabétique, les chiffres tensionnels devront être abaissés en dessous de 130/80 mmHg. D'autre part, il est recommandé, de choisir en première intention, parmi les antihypertenseurs, un IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion) ou un ARA2 (anti-angiotensine) pour leur action néphroprotectrice, chez les diabétiques hypertendus dès lors qu'ils sont porteurs d'une microalbuminurie. (18)

1-8-4 Le tabagisme du diabétique

Le tabac est un facteur de survenue et d'aggravation de la macroangiopathie et de la microangiopathie rénale du DT2. Ainsi, toutes les mesures visant à aider à l'arrêt du tabac doivent impérativement être mises en œuvre. (18)

En résumé, les objectifs du traitement médicamenteux pour une prise en charge globale, sont de prévenir les complications micro et macrovasculaires et d'augmenter l'espérance de vie des diabétiques, qui véritablement ne décèdent pas du diabète mais de ses complications.

CHAPITRE 2 : TRAITEMENT DU DT2

2-1 Les objectifs de traitement du DT2

Comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 doit être précoce, globale, et doit viser à normaliser la glycémie et à corriger l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire.
Elle doit également être adaptée à chaque patient en étant modulée selon l'âge physiologique, les comorbidités, la sévérité et l'ancienneté du diabète avec la participation active du patient (mesures d'hygiène de vie, arrêt du tabac, exercice physique, prise en charge pondérale, observance médicamenteuse). (18)

Que ce soit par un traitement médicamenteux ou non, l'objectif du traitement du DT2 reste le même c'est-à-dire prévenir à long terme les complications de micro- et de macroangiopathie.
Ceci repose sur :

- Des mesures hygiénodiététiques (MHD), l'exercice physique, une perte de poids
- La recherche de la normalisation glycémique définie par une HbA1c < 6,5 % (N= 4 à 5,6%) et des glycémies préprandiales < 1,20 g/l.
- Une prise en charge précoce et stricte des cofacteurs de risque :
  - Pression Artérielle (contrôle tensionnel strict < 130 /80 mmHg)
  - Lipides
  - Arrêt du tabac

(18)

L'étude prospective menée au Royaume Uni (UKPDS) a permis de démontrer le bénéfice du contrôle glycémique sur le risque de complications. La prévention de ces dernières suppose une prise en charge globale de l'ensemble des facteurs de risques associés. En effet, traiter un diabétique de type 2 c'est chercher non seulement à baisser les valeurs glycémiques, mais aussi à corriger les autres facteurs de risque vasculaire souvent associés. (8)

2-2 Prise en charge non médicamenteuse

2-2-1 Règles hygiénodiététiques

Selon les recommandations de l'HAS de 2006, la diététique est la première étape de la prise en charge du DT2. C'est un élément essentiel du traitement du DT2, au même titre que l'exercice physique et la prise de médicaments. Une alimentation équilibrée est conseillée, avec une augmentation des apports en glucides lents et une diminution des apports en graisses saturées et en alcool. Ce dernier représente un apport calorique assez important et correspond à une cause fréquente de déséquilibre glycémique.
Ainsi une diminution des apports voir un sevrage sera indispensable pour maintenir un équilibre glycémique. L'alimentation équilibrée consiste en un régime normoglucidique, et modérément hypocalorique chez l'obèse ou chez la personne en surpoids. (8) (19)

2-2-2 Exercice physique

L'exercice physique est aussi indispensable que l'équilibre alimentaire, dans le traitement du DT2. En effet, la sédentarité semble être un facteur important dans le phénomène d'insulino résistance du tissu musculaire. Ceci s'explique par une diminution de la consommation et du stockage du glucose par le muscle. (19)
L'exercice physique doit être pratiqué quotidiennement. Il ne consiste pas forcement à exercer un sport de manière intense. Par exemple la marche à pied, monter des escaliers ou encore faire du vélo ou du jardinage, effectués de manière prolongée et quotidienne peuvent suffire. Il s'agit en fait de modifier son mode de vie au quotidien, en ayant une activité physique prolongée afin d'obtenir des effets bénéfiques et efficaces pour le traitement du DT2. (8)

Il est également important d'insister sur le fait que lorsqu'il devient nécessaire d'instaurer un traitement médicamenteux, il faudra poursuivre de manière constante et régulière la diététique et l'activité physique afin de potentialiser les effets des ADO. (8)

2-3 Prise en charge médicamenteuse

2-3-1 Les médicaments du diabète de type 2 : les ADO

Les moyens thérapeutiques qui existent actuellement ne corrigent que l'une des anomalies en cause, c'est-à-dire le défit insulinosécrétoire ou le trouble de la sensibilité à l'insuline.

Les hypoglycémiants se placent au troisième volet du traitement du DT2, après la diététique et l'activité physique. En effet, ils sont utilisés lorsqu'il y a eu échec des MHD avec un déséquilibre glycémique qui se traduit par une HbA1c ≥ 6,5 %. (18)

Il existe actuellement sept familles d'hypoglycémiants (ADO) sans compter l'insuline, ayant des cibles moléculaires différentes dont les principaux sont :

- La metformine, qui diminue la production hépatique de glucose et améliore l'insulinosensibilité,
- Les sulfamides hypoglycémiants qui stimulent l'insulinosécrétion,
- Les inhibiteurs des alpha (α)-glucosidases qui ralentissent l'absorption des amidons,
- Les glinides ayant une action similaire aux sulfamides hypoglycémiants mais avec une durée d'action plus courte,
- Les glitazones qui augmentent la sensibilité musculaire et hépatique à l'insuline,
- Les gliptines (inhibiteurs de la DPP 4, dipeptidylpeptidase 4,) augmentant le taux de GLP1 (Glugacon Like Peptide 1) en bloquant sa dégradation,
- Les agonistes du GLP1 qui potentialisent l'insulinosécrétion provoquée par l'hyperglycémie et qui freinent la sécrétion de glucagon. (2)

Les deux derniers antidiabétiques sont les nouvelles molécules apparues sur le marché. Elles agissent en amplifiant la réponse insulinique, phénomène dit « incrétine », dû à l'action d'un peptide digestif, le GLP1, qui va stimuler de façon glucodépendante les cellules β du pancréas. Le GLP1 est diminué dans le DT2, et aura une demi-vie très courte car il sera dégradé rapidement par des enzymes les DPP4. (20)

Ainsi l'administration orale d'inhibiteurs des DPP4 ou gliptines (sitagliptine et vildagliptine) augmentera la demi-vie du GLP1. Ces agents abaissent la glycémie et notamment les glycémies postprandiales, mais également les glycémies nocturnes à jeun et interprandiales. Ils ont peu d'effets indésirables et ne sont pas accompagnés d'une prise de poids, ni d'hypoglycémie. (20)

L'autre approche qui consiste à injecter en sous-cutané (SC) l'analogue du GLP1, l'exenatide (Byetta®) a montré un effet hypoglycémiant plus marqué avec une diminution du poids. Cependant, il a été noté plus d'effets indésirables avec toutefois aucun risque hypoglycémique. Le liraglutide (Victoza®) un autre analogue de GLP1, a eu l'AMM (Autorisation Sur le marché) européenne par l'EMEA (Agence Européenne du Médicament) en juillet 2009, mais il n'est pas encore commercialisé en France (21). (20)

Toutes ces molécules hypoglycémiantes citées précédemment seront présentées sous forme de tableaux ci-dessous.

2-3-1-1 Les biguanides

Tableau 4 : La metformine et ses dérivés.

INDICATION	**HbA1c > 6 %**
MECANISME D'ACTION	Effet anti-hyperglycémiant. Ne stimule pas la sécrétion d'insuline. Réduit la production hépatique de glucose en inhibant la néoglucogenèse et la glycogénolyse. Au niveau musculaire augmente la sensibilité à l'insuline. Au niveau intestinal, retarde l'absorption du glucose. Effet bénéfique sur le métabolisme lipidique
POSOLOGIE	500 mg ou 850 mg : 1 à 3 comprimés par jour milieu ou à la fin des repas Les doses peuvent être augmentées progressivement en fonction de la glycémie Max : 3 g/jour
EFFETS INDESIRABLES	Troubles du système nerveux (Perturbation du goût) Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales)
PRECAUTION D'EMPLOI	Surveillance de la fonction rénale, par mesure de la créatinine sérique Arrêt de la metformine en cas d'administration de produits de contraste iodés, ne sera réintroduite que 48h après. Arrêt de metformine 48h avant une intervention chirurgicale avec anesthésie générale et sera réintroduite 48 h après. Surveillance si acidose lactique en cas d'accumulation de metformine.
CONTRE-INDICATION	Hypersensibilité, insuffisance rénale, déshydratation, infection grave Insuffisance cardiaque ou respiratoire, IDM récent Insuffisance hépatocellulaire Alcoolisme, allaitement
SPECIALITES	Metformine seule **:** **GLUCOPHAGE®1000 mg, 850 mg et 500 mg.** **STAGID® 700 mg** (embonate de metformine) Metformine en association **:** **GLUCOVANCE® (met +glibenclamide)** **AVANDAMET® (met + rosiglitazone)**

(8) (18) (22)

2-3-1-2 Les principaux insulinosécréteurs

Tableau 5 : Les sulfamides hypoglycémiants

MOLECULE	**Glibenclamide / Gliclazide / Glimepiride**
INDICATION	HbA1c > 6,5 %
MECANISME D'ACTION	Diminue la glycémie par stimulation de la sécrétion d'insuline par les cellules β des ilots de langerhans pancréatiques. Diminue l'IR par augmentation de la sensibilité tissulaire à l'insuline.
EFFETS INDESIRABLES	Hypoglycémie iatrogène Troubles gastro-intestinaux Plus rare : Augmentation enzymes hépatiques Atteintes hématologiques réversibles à l'arrêt du traitement
PRECAUTION D'EMPLOI	Surveiller les hypoglycémies notamment chez les personnes âgées, les malades dénutris et les insuffisants rénaux Nécessité de s'alimenter
CONTRE-INDICATION	Hypersensibilité, Diabète insulino dépendant (DT1) Insuffisance rénale ou hépatique sévère Grossesse, allaitement
SPECIALITES	**DAONIL® 5 mg, HEMI-DAONIL® 2,5 mg** (glibenclamide) **DAONIL FAIBLE® 1,25 mg** **DIAMICRON® 80mg** (gliclazide) **AMAREL® 1mg à 4 mg** (glimepiride)

(8) (18) (22)

2-3-1-3 Les insulinosécreteurs non sulfamidés

Tableau 6 : Les glinides

MOLECULE	**Répaglinide**
INDICATION	HbA1c > 6 %
MECANISME D'ACTION	Insulinosécrétagogue à action rapide, action apparentée aux sulfamides hypoglycémiants. Stimule la sécrétion d'insuline par les cellules β, en fermant les canaux potassiques, entrainant une ouverture des canaux calciques, ainsi l'entrée de calcium induit la sécrétion d'insuline.
POSOLOGIE	3 fois par jour 15 à 30 min avant chaque repas Dose initiale : 0,5mg Dose d'entretien Max : 16 mg /j
EFFETS INDESIRABLES	Rares : hypoglycémie, troubles gastro- intestinaux, troubles hépatiques
PRECAUTION D'EMPLOI	Surveiller les survenues d'hypoglycémie, notamment en cas d'association avec la metformine
CONTRE-INDICATION	Hypersensibilité DT 1 Grossesse, allaitement Enfant moins 12 ans Insuffisance hépatique
SPECIALITES	**Novonorm® 0,5 mg, 1mg, 2mg**

(8) (18) (22)

2-3-1-4 Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

Tableau 7 : Les inhibiteurs des α-glucosidases

MOLECULE	**Acarbose / miglitol**
MECANISME D'ACTION	Agissent au niveau du tube digestif, en bloquant les enzymes (α-glucosidases) responsables de la dégradation des polysaccharides. N'entrainent pas d'hyperinsulinémie.
POSOLOGIE	1 cp de 50 mg 3 fois par jour au début des repas, Puis si la glycémie n'est pas équilibrée passage de 1 cp à 100 mg 3 fois /j
EFFETS INDESIRABLES	Flatulences, Météorismes, Diarrhées, Douleurs abdominales
PRECAUTION D'EMPLOI	Augmenter les doses progressivement afin de limiter la survenue de troubles digestifs.
CONTRE-INDICATION	Ne pas administrer chez l'enfant de moins de 15 ans Maladies chroniques du tube digestif (hernie intestinale, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) Insuffisance rénale sévère Allaitement
SPECIALITES	**GLUCOR® 50 mg et 100 mg (**acarbose**)** **DIASTABOL® (**miglitol**)**

(8) (18) (22)

2-3-1-5 Les glitazones ou thiozolidinediones (TZD)

Tableau 8 : Les thiozolidinediones

MOLECULE	Pioglitazone / rosiglitazone
MECANISME D'ACTION	Ce sont des agonistes sélectifs des récepteurs PPAR gamma. Diminuent la production hépatique de glucose, et augmentent l'utilisation tissulaire du glucose en cas d'IR.
POSOLOGIE	**Pioglitazone :** Une seule prise de 15 ou 30 mg par jour pendant ou en dehors des repas Dose max : 45 mg (Pas d'adaptation posologique) Aucune adaptation posologique chez le sujet âgé ou l'insuffisant rénal **Rosiglitazone :** dose initiale : 4 mg par jour en 1 à 2 prises pendant ou en dehors des repas Dose max : 8 mg
EFFETS INDESIRABLES	Troubles visuels, infections respiratoires, prise de poids, anémie, céphalées, arthralgies, flatulences, Rosiglitazone : Troubles hématologiques, hypoglycémie, prise de poids, céphalées, myalgies, troubles gastro-intestinaux
PRECAUTION D'EMPLOI	Rétention hydrique pouvant aggraver ou provoquer une insuffisance cardiaque Surveiller la fonction hépatique Surveillance hématologique et oculaire
CONTRE-INDICATION	Hypersensibilité Insuffisance cardiaque ou antécédents Insuffisance hépatique Association avec l'insuline
SPECIALITES	**ACTOS® 15mg ou 30 mg** (pioglitazone) **AVANDIA® 2 mg ou 4 mg ou 8 mg** (rosiglitazone)

(8) (18) (22)

2-3-1-6 Les nouveaux hypoglycémiants

Tableau 10 : Les gliptines (inhibiteurs DPP4)

MOLECULE	**Sitagliptine / Vidagliptine**
INDICATION	Lorsqu'une monothérapie ou une bithérapie à dose maximale, ne permettant pas un contrôle glycémique adéquat. En association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant utilisés seuls. Ou en association a un TZD lorsqu'il était utilisé en monothérapie.
MECANISME D'ACTION	Empêche l'hydrolyse des hormones incrétines (GLP1) par l'enzyme DPP4 d'où augmentation des concentrations du GLP1. Ces derniers augmentent la synthèse et la libération d'insuline par les cellules β du pancréas.
POSOLOGIE	Prise une à deux fois par jour au cours ou en dehors des repas. (pas d'adaptation posologique pour les insuffisants rénaux)
EFFETS INDESIRABLES	Hypoglycémies, nausées, flatulences, œdèmes périphériques
PRECAUTION D'EMPLOI	Hypoglycémies en association à d'autres hypoglycémiants Insuffisance rénale modérée à sévère ne pas traiter par januvia®
CONTRE-INDICATION	Hypersensibilité Grossesse et allaitement (absence de données)
SPECIALITES	**JANUVIA® / XELEVIA® 100 mg** (sitagliptine) **GALVUS® 50 mg et 100 mg** (vildagliptine) **JANUMET® 50 mg/1000 mg** (sitagliptine/met) **VELMETIA® 50 mg/1000 mg** (sitagliptine/met)

(8) (18) (22)

Tableau 11 : Les incrétines : analogues de GLP1

MOLECULE	Exenatide / Liraglutide
INDICATION	En association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées par ces traitements oraux.
MECANISME D'ACTION	Analogues du GLP1 amplifient la réponse insulinique dû à l'action d'un peptide digestif, le GLP1, qui stimule les cellules β pancréatiques.
POSOLOGIE	Instauration du traitement par 2 injections (SC) de 5 µg / jour pendant un moins puis augmentation de la dose à 10 µg deux fois / jour
EFFETS INDESIRABLES	Troubles digestifs (nausées, vomissements)
PRECAUTION D'EMPLOI	A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Durée de conservation du stylo en cours d'utilisation : 30 jours
CONTRE-INDICATION	grossesse, insuffisance rénale, affections gastro-intestinales sévères
SPECIALITES	**BYETTA 5 µg ou 10 µg** (exanitide) **VICTOZA 6mg/ml (**Liraglutide): AMM européenne, non commercialisée en France

2-3-2 Stratégie thérapeutique

Selon les dernières recommandations de l'HAS de 2006 (fig. 8) il est conseillé de maintenir une HbA1c autour de 6,5 % le plus longtemps possible avec en premier lieu une monothérapie et lorsque cette valeur d'HbA1c dépasse les 6,5 %, on renforce le traitement en passant à une bithérapie puis une trithérapie avec les molécules existantes (sulfamides hypoglycémiants ou/et glitazones, etc.) afin de maintenir un équilibre glycémique. (8)

Lorsque la valeur de l'HbA1c n'est plus stabilisée et dépasse les 7-8 %, le traitement sera réévalué avec l'instauration de l'insulinothérapie le plus tôt possible quand une bi- ou une trithérapie à dose maximale est inefficace.

Toutefois cette stratégie thérapeutique dépendra du contexte physiopathologique du patient, de son âge et des facteurs de risques. (8) (19)

En effet le choix thérapeutique s'effectue en prenant compte des critères suivants :

- Indice de masse corporelle
- Périmètre abdominal
- Profil glycémique (glycémies à jeun et post-prandiale)
- Tolérance et contre-indication de chaque classe de médicament. (2)

Pour résumer, l'HAS propose l'escalade thérapeutique suivante :

① Dans tous les cas, mesures hygiénodiététiques pendant 3 à 6 mois

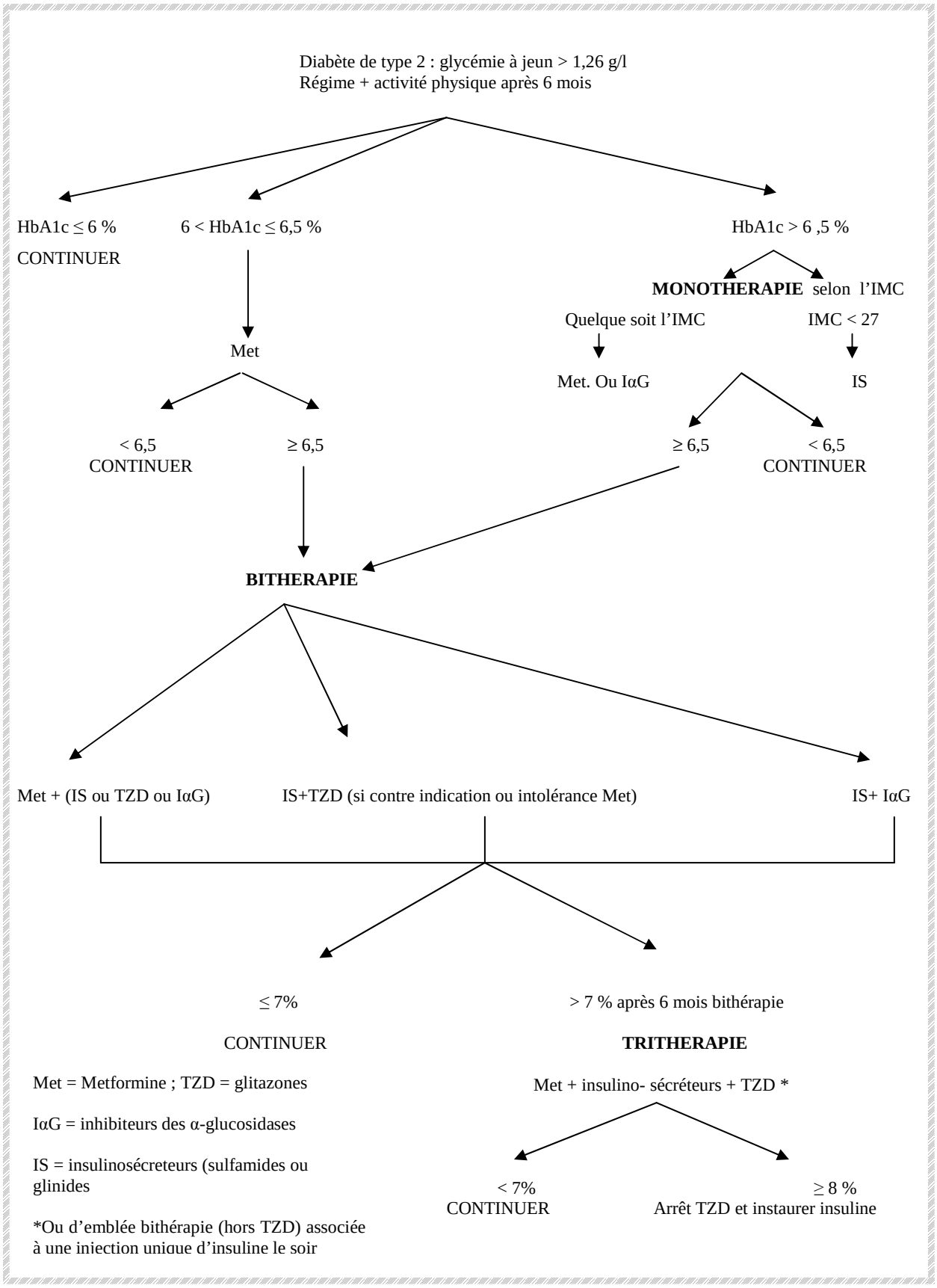
② Si HbA1c > 6 malgré ① ⇒ metformine

③ Si HbA1c ≥ 6,5 % malgré ② ⇒ bithérapie

④ Si HbA1c ≥ 7% malgré ③ ⇒ trithérapie

⑤ Si HbA1c ≥ 8% malgré ④ ⇒ insuline (2)

Figure 8 : Stratégie thérapeutique (HAS 2006). (8)



CHAPITRE 3 : L'INSULINE

Le terme d'insuline a été utilisé la première fois par Jean de Meyer en 1909 à Bruxelles. En 1921, à l'université de Toronto, un chirurgien orthopédiste, Frederick Banting, un étudiant en médecine, Charles H. Best, et un chimiste Charles Collip, réussissent à obtenir une hypoglycémie par injection intraveineuse d'extrait pancréatique chez un chien diabétique. La production de l'insuline fut un problème majeur. Ce n'est qu'à partir de 1923 que l'insuline fut disponible et ainsi commercialisée par les laboratoires Connaught®, Lilly&Co® et le Nordisk Insulin Laboratorium®. (23)

3 - 1 Structure et biosynthèse de l'insuline par la cellule β du pancréas

L'insuline fut la première protéine injectée chez l'homme, la première dont la structure primaire fut élucidée. Elle a été également la première protéine circulante dosée dans le sang et la première à être synthétisée par génie génétique. Selon P.Vague, elle mériterait qu'on lui attribut le titre de « protéine du XXe siècle ». (23)

L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante. Sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans, puis déversée dans la veine porte, elle atteint son premier tissu cible, le foie qui est l'un des sites de son catabolisme. Elle est ensuite distribuée dans l'organisme et atteint deux autres tissus, les muscles et le tissu adipeux avant d'être catabolisée et/ou excrétée par les reins. (24)

3-1-1 Structure chimique de l'insuline

La séquence primaire en acides aminés (aa) de la molécule d'insuline a été établie en 1955 par le groupe de Sanger. Et c'est en 1969 que D. Hodgkin décrivit sa structure tridimensionnelle. (25)

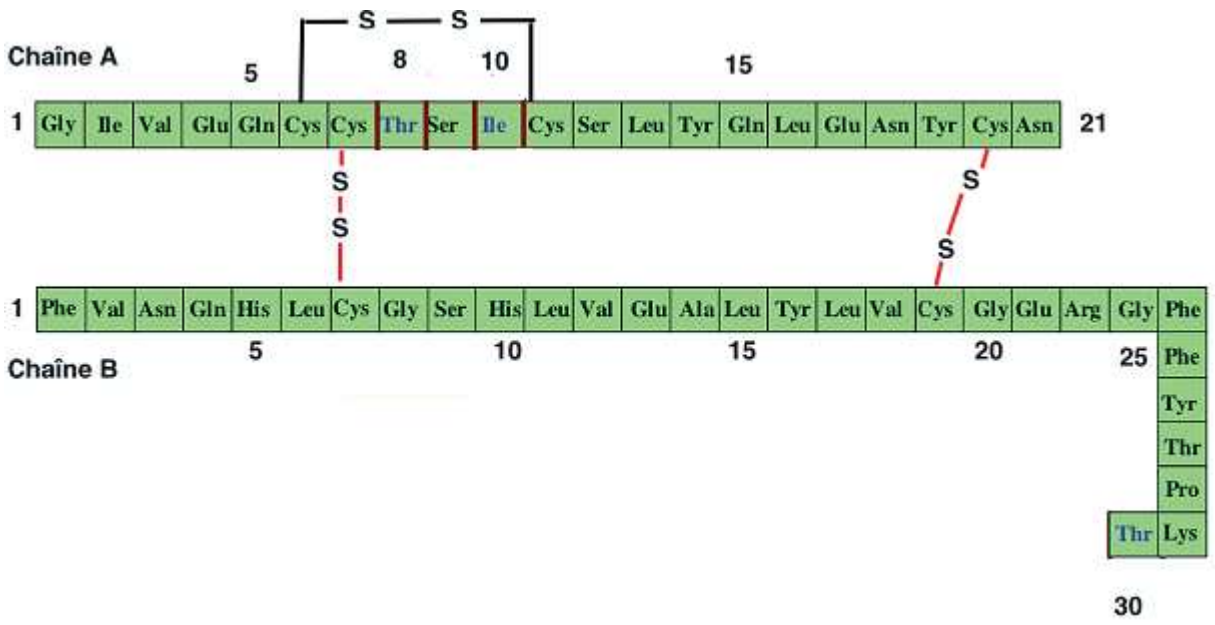


Figure 9: Structure primaire de l'insuline humaine. (25)

L'insuline est un polypeptide de petite taille, de poids moléculaire de 6 kDa. C'est un hétérodimère constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A et la chaîne B. La chaîne A comporte 21 aa et la chaîne B en comporte 30. Les deux chaînes sont reliées entre elles par deux ponts disulfures. Un autre pont disulfure, intracaténaire, relie les aa 6 et 11 de la chaîne A. (25)

La forme monomérique est la forme active de l'hormone, et c'est sous cette forme que se présente la molécule d'insuline dans des concentrations physiologiques. La molécule d'insuline peut se dimériser spontanément, trois dimères peuvent s'associer pour former des hexamères. Cette association nécessite la présence de deux atomes de zinc qui jouent le rôle de coordinateurs. Les hexamères d'insuline représentent la forme majeure de stockage de l'hormone dans des granules de sécrétion. Cette capacité de polymérisation de l'insuline a été largement mise à profit pour la production d'insuline retard dans le traitement des diabétiques. (26)

3-1-2 Transcription du gène de l'insuline

L'expression du gène de l'insuline est pratiquement exclusive de la cellule β du pancréas. Cependant, un certain nombre d'études suggère que certains neurones situés dans l'hypothalamus, ont également la capacité d'exprimer le gène. (25)

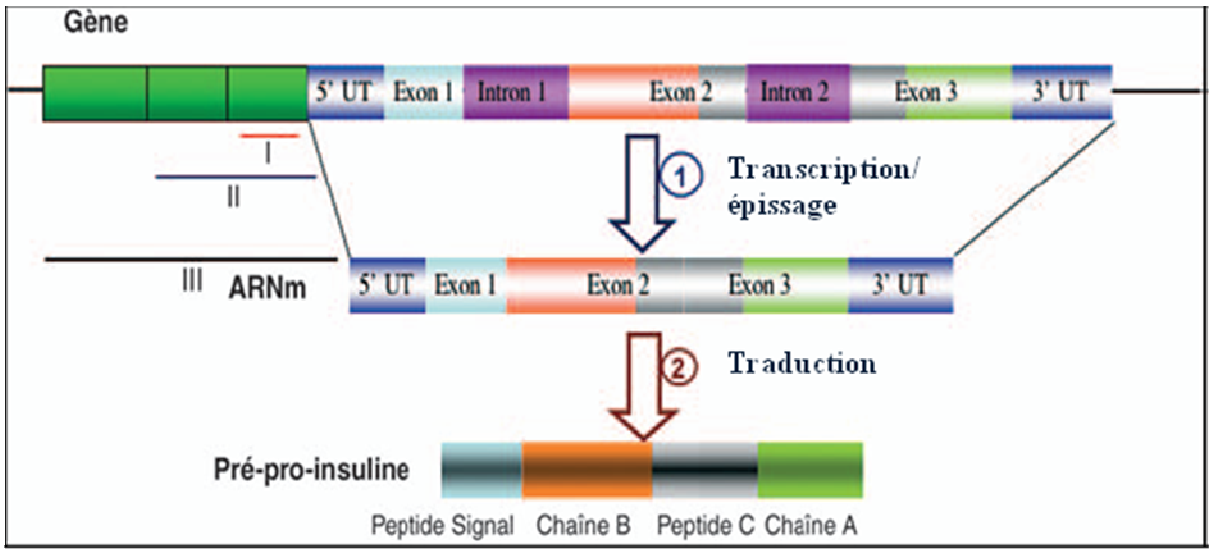


Figure 10 : Structure du gène de l'insuline et sa synthèse. (25)

Le gène de l'insuline humaine est situé sur le bras court du chromosome 11 à proximité du gène de l'Insulin-like Growth Factor 2 (IGF-2). Ce gène de l'insuline, contrôle la synthèse d'un précurseur de haut poids moléculaire, la pré-proinsuline. Il contient 1 355 paires de bases et sa région codante comporte 3 exons séparés de 2 introns. Le premier exon est responsable de la synthèse du peptide signal. Le deuxième exon code pour la chaîne B de l'insuline et une partie du peptide connecteur (peptide C). Le troisième exon code pour la chaîne A et le reste du peptide C. Les séquences 5' UT et 3' UT sont des séquences non traduites. (1)
La transcription du gène, et le processus d'épissage (étape①) qui permet l'élimination des séquences codées par les introns, aboutissent à l'acide ribonucléique messager (ARNm) qui est par la suite traduit (étape②) en une protéine de 11,5 kDa, la pré-proinsuline. (26)

3-1-3 Synthèse de la molécule d'insuline

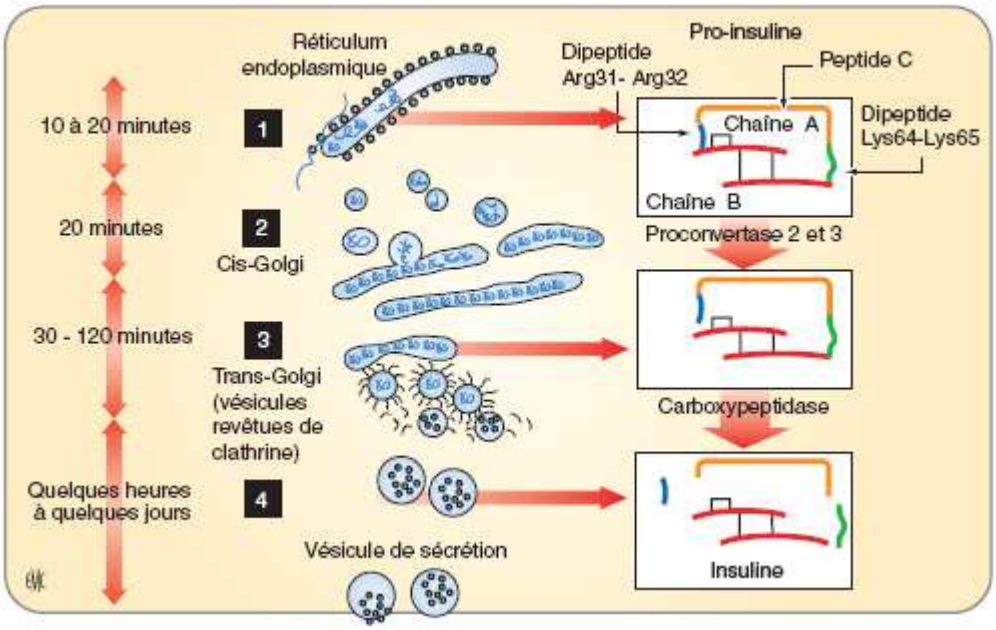


Figure 11: Synthèse d'insuline et transport intracellulaire. (25)

1	La traduction de l'ARNm aboutit à la formation de la pré-proinsuline. La partie N-terminale comporte une séquence de 25 aa, majoritairement hydrophobes, formant le peptide signal, qui aide à la pénétration du peptide en cours de synthèse dans la lumière du réticulum endoplasmique rugueux (RER) lors du processus d'insertion cotraductionelle. Lorsque cette séquence est passée dans le RER, elle est éliminée par des peptidases spécifiques. Reste alors, dans les citernes du RER, le peptide tronqué : la pro-insuline.
2	S'ensuit alors une étape d'une maturation post-traductionnelle de la pro-insuline qui implique le fonctionnement coordonné du RER et de l'appareil de Golgi. La proinsuline est transportée dans des vésicules intermédiaires vers le cis-Golgi. Elle est clivée au niveau de l'extrémité C terminale de deux dipeptides (Arg31-Arg32 et Lys64-Lys65) par les proconvertases 2 et 3.
3	La conversion complète a lieu dans le Golgi et les vésicules issues du trans-Golgi. Une carboxypeptidase hydrolyse les deux dipeptides pour libérer le peptide C et l'insuline.
4	Formation et stockage dans des vésicules de sécrétions matures contenant les cristaux d'insuline. Des vésicules sécrétoires libèrent ensuite l'insuline à l'extérieur de la cellule par fusion avec la membrane plasmique. (25) (26)

Une cellule β de Langherans humaine contient en moyenne 10 000 vésicules de sécrétion. Comme dans la plupart des cellules endocrines et des neurones, l'exocytose de l'insuline est hautement régulée et c'est cette régulation qui fait varier l'insulinémie. (26)

3 -2 Sécrétion d'insuline induite par le glucose

3-2-1 Mécanisme cellulaire

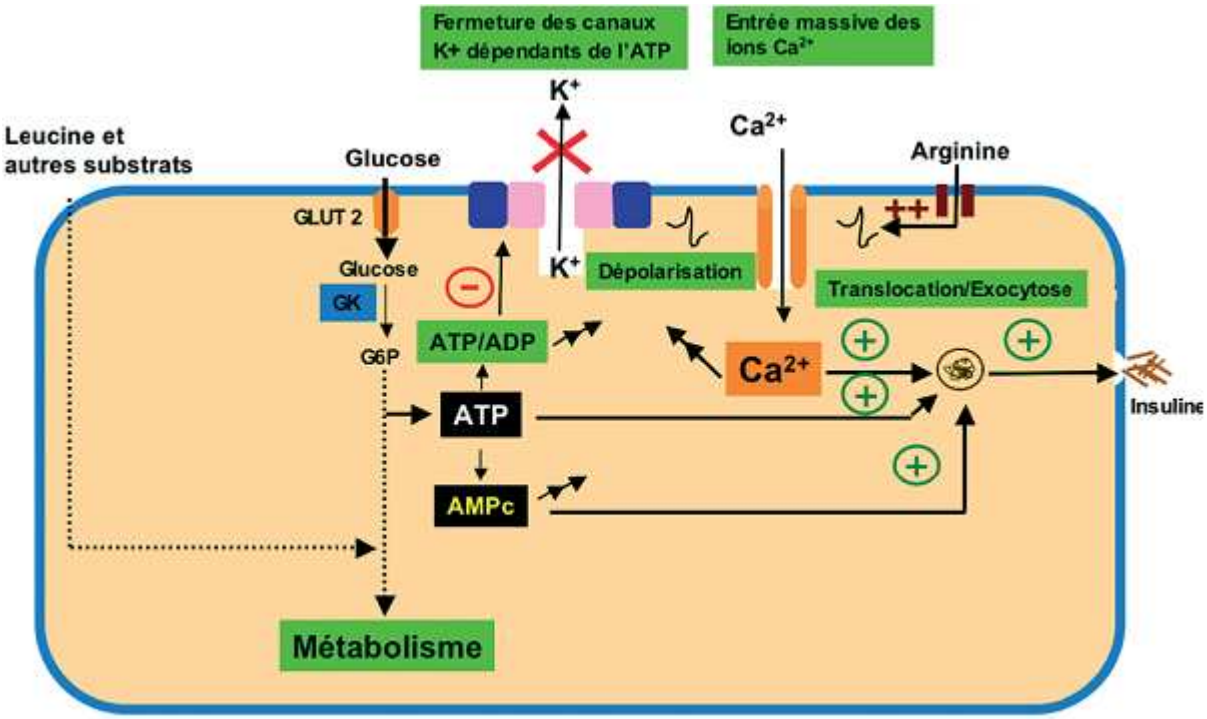


Figure 12 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par la voie dépendant des canaux K+ dépendants de l'ATP. (25)

1) Le glucose pénètre dans la cellule β par l'intermédiaire d'un transporteur spécifique (glucose transporter, GLUT-2).
2) Le glucose est phosphorylé en G6P par la glucokinase (GK).
3) Une fois phosphorylé, le glucose est utilisé principalement par les voies de la glycolyse et de la respiration oxydative.
4) Le métabolisme du glucose dans la cellule β est à l'origine d'une production accrue de protons, d'équivalents réduits (NADH, NADPH, glutathion réduit) et surtout d'intermédiaires phosphorylés de haut niveau d'énergie (ATP).
5) La génération d'ATP conduit à l'inactivation des canaux K+/ATP, entraînant une dépolarisation membranaire et l'ouverture de canaux Ca^{2+} voltage-dépendants, aboutissant finalement à l'augmentation massive de la concentration cytosolique de Ca^{2+}.
6) Stimulation de l'exocytose des vésicules de sécrétion d'insuline. (25)

3-2-2 Modulation de la sécrétion de l'insuline par des hormones et des neurotransmetteurs

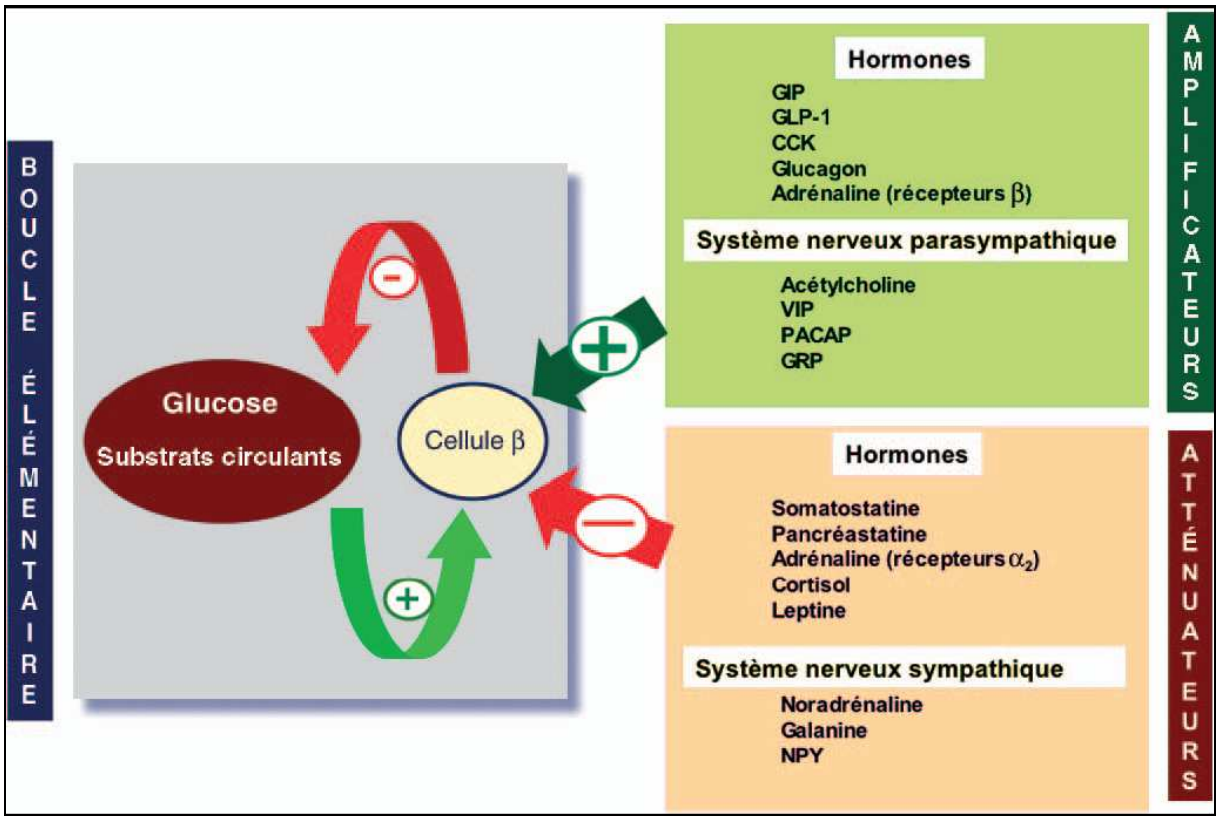


Figure 13 : Principaux facteurs humoraux et nerveux régulant la sécrétion d'insuline. (25)

La sécrétion de l'insuline est régulée par divers agents.

- Les agents stimulants qui sont classés en deux groupes :
  - les stimuli primaires ou déclencheurs, capables de déclencher à eux seuls la sécrétion d'insuline : le glucose et les substrats circulants (aa, acides gras non estérifiés, corps cétoniques) qui peuvent induire un rétrocontrôle négatif.
  - les stimuli secondaires (amplificateurs), qui potentialisent seulement l'effet d'un stimulus primaire.
- Les agents atténuateurs (hormones, neuromédiateurs) diminuent l'intensité de la réponse sécrétoire au glucose. (25)

PACAP : pituitary adenylate cyclase activatingpolypeptide ; VIP : vasoactive intestinal peptide ; GRP : gastrin releasing peptide ; GIP : gastric inhibitory polypeptide ; GLP-1 : glucagon like peptide-1 ; CCK : cholécystokinine ; NPY : neuropeptide Y.

De manière générale, le glucose est un activateur puissant de la biosynthèse et de la sécrétion de l'insuline. Les mécanismes de la signalisation déclenchée par le métabolisme du glucose, bien que très étudiés, restent mal identifiés. Ils mettent en cause essentiellement des changements d'état de phosphorylation de facteurs de transcription avec la participation, selon les cas, de certaines protéines (protéine kinase A, phosphatidyl-inositol 3 kinase etc.) (26)

3-3 Les effets biologiques de l'insuline

L'insuline est le chef d'orchestre du métabolisme énergétique. En effet, elle freine la glycogénolyse, la gluconéogénèse hépatique et stimule l'entrée du glucose dans la cellule par l'intermédiaire de récepteurs / transporteurs du glucose. Il en existe quatre types désignés par les sigles GLUT-1 à GLUT- 4 :

- GLUT-1est ubiquitaire et constitue le transporteur principal dans le cerveau ;
- GLUT-2 se trouve principalement dans le foie et le pancréas ;
- GLUT-4 est trouvé dans le tissu adipeux, le muscle cardiaque et le muscle squelettique. (27)

On note par ailleurs que Seemater et *al*. parlent du troisième récepteur GLUT3 qui serait exprimé avec le GLUT-1 dans le système nerveux central ainsi que dans les autres organes qui ne dépendent pas de l'insuline (érythrocytes, placenta) (28).

La densité du transporteur est maximale dans les tissus cibles hépatique et adipeux. En revanche, dans le muscle squelettique la densité du GLUT-4 est moins importante. (26)

3-3-1 Insuline et métabolisme glucidique

3-3-1-1 Transport du glucose

Un des effets majeurs de l'insuline est de stimuler l'utilisation de glucose en stimulant la translocation des récepteurs GLUT-4. En effet, activé en période postprandiale, ce mécanisme permet une augmentation rapide de la perméabilité membranaire au glucose et une entrée massive du glucose par diffusion facilitée dans le myocyte et l'adipocyte. (26)

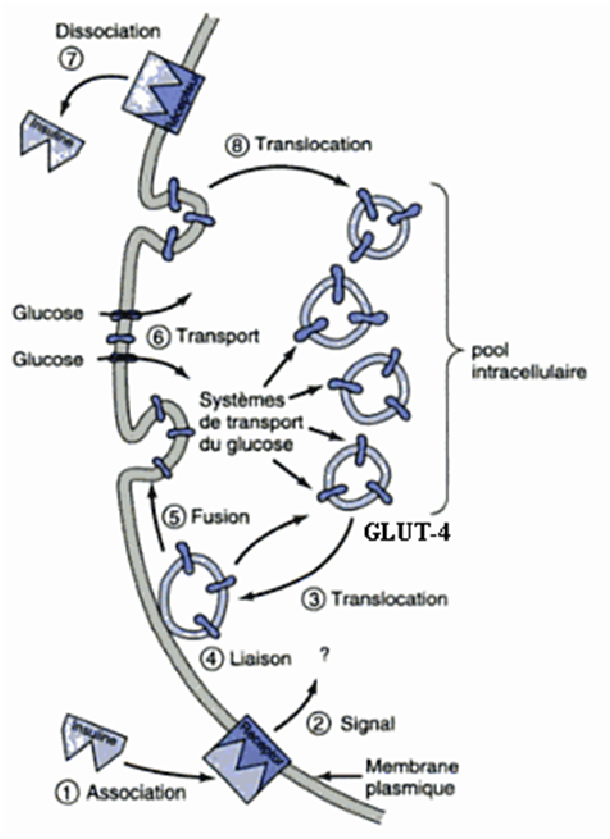


Figure 14 : Translocation des GLUT-4 par l'insuline à la membrane plasmique. (27)

L'insuline stimule la translocation du Glut-4 du pool intracellulaire vers la membrane plasmique par un processus d'exocytose vésiculaire. Il s'agit d'un processus rapide, requérant de l'énergie. Certaines protéines semblent participer à ce processus. (26)

L'insuline a une double action sur les GLUT4 : à court terme, elle provoque leur translocation et à plus long terme, elle régule la quantité des GLUT4 en stimulant leur synthèse. (8)

3-3-1-2 Glycogénosynthèse

L'insuline stimule la synthèse de glycogène dans l'hépatocyte et la cellule musculaire, en activant la glycogène synthase. (10)

3-3-1-3 Gluconéogénèse

Lorsque les stocks de glycogène s'épuisent (jeûne prolongé), le foie est le seul tissu capable de produire du glucose par gluconéogénèse. Cette synthèse s'effectue à partir de divers précurseurs (le lactate, le pyruvate, le glycérol et certains aa (alanine) etc.). Cette voie

est freinée par l'insuline. Or en cas de DT2, le foie échappe à cette inhibition par résistance à l'insuline, et libère du glucose, favorisant ainsi l'hyperglycémie. (10)

3-3-2 Insuline et métabolisme lipidique

L'insuline joue un rôle essentiel dans le métabolisme des lipides, intervenant à plusieurs niveaux. Dans le tissu adipeux, elle inhibe l'action de la lipase hormono-sensible favorisant le stockage des graisses dans les adipocytes et réduisant le déversement d'acides gras libres dans la circulation. De plus, elle freine, par un effet direct, la production hépatique de lipoprotéines riches en triglycérides (Chylomicrons, VLDL). Par ailleurs, l'insuline intervient à différents niveaux du métabolisme lipidique pour permettre un équilibre de la triglycéridémie. De ce fait, le rôle majeur de cette hormone dans le métabolisme des lipides, nous permet de comprendre, que toute situation au cours de laquelle l'action de l'insuline est altérée, telle l'insulinorésistance et le diabète, s'accompagnera d'anomalies lipidiques, contribuant ainsi à un risque cardio-vasculaire chez les patients. (29)

3-3-3 Insuline et métabolisme protéique

L'insuline stimule la synthèse protéique en agissant à plusieurs niveaux. Tout d'abord, elle augmente l'entrée des aa dans la cellule. D'autre part elle provoque une augmentation de la traduction protéique. L'action de l'insuline se fait de façon indirecte par le biais d'une cascade réactionnelle. (26)

3-3-4 Autres effets biologiques

D'après P. DEVOS, l'insuline possède d'autres effets intéressants. Elle exerce un effet antagoniste sur le stress oxydant, sur la coagulation et sur l'inflammation par des mécanismes complexes hémodynamiques. Cet effet est inhibé par l'hyperglycémie. Il a été démontré que l'insuline, en activant l'eNOS (NO Synthase enthotéliale), avec un effet dose-dépendant, restaurait la vasodilatation dans les territoires ischémiques, au niveau du myocarde comme au niveau du cerveau, avec en outre un effet anti-apoptotique. L'insuline corrige également l'état prothrombotique, très souvent présent dans de nombreuses pathologies. Un essai de traitement hyperinsulinémie/euglycémie (thérapie HIET) avec perfusion de glucose et de très hautes doses d'insuline (0,5 à 1 UI/kg/h d'insuline pendant 12 h après un bolus d'insuline de 1

UI/kg) s'est montré efficace dans des chocs cardiogéniques post-opératoires. En effet, il a été observé une rapide amélioration des performances hémodynamiques dès la première heure et une récupération quasi totale en 6 heures chez les trois quarts des patients survivants**.** Ainsi, l'insuline possède de nombreux effets intéressants en dehors de ses effets sur la glycémie. Par ailleurs, il ne faut pas confondre l'insulinothérapie destinée à maintenir une normoglycémie (faibles doses d'insuline) et l'insulinothérapie intensive type HIET, uniquement utilisée en cardiologie actuellement. (30)

3-4 Origines des insulines

3-4-1 Les insuline animales

L'utilisation clinique de l'insuline extraite du pancréas bovin ou porcin s'est répandue à partir des années 50. Celle-ci diffère de l'insuline humaine par ses séquences en aa. Ces différences mineures n'affectaient pas de manière significative leur efficacité biologique. Toutefois, les systèmes immunitaires d'un certain nombre de patients produisaient des anticorps, neutralisant leurs actions, et aboutissaient à des réactions inflammatoires au niveau des sites d'injection. De plus, ces extraits présentaient de nombreuses impuretés (24). Les insulines d'origines animales ne sont désormais plus produites pour cause d'immunogénicité et d'allergénicité.

Tableau 12 : Différences entre insuline animale et humaine.

	Bœuf	**Porc**	**Homme**
Chaîne A8	Alanine	Thréonine	Thréonine
Chaîne A10	Valine	Iso-Leucine	Iso-Leucine
Chaîne B30	Alanine	Alanine	Thréonine

L'insuline porcine ne diffère de l'insuline humaine que par un seul aa (la thréonine en position 30 de la chaîne B est remplacée par une alanine). Trois acides aminés différencient l'insuline bovine de l'insuline humaine : une alanine et une valine, respectivement en position 8 et 10 de la chaîne A, remplacent la thréonine et l'isoleucine. L'acide aminé 30 de la chaîne B est une alanine au lieu d'une thréonine. (25)

3-4-2 Les insulines humaines

La production d'insuline humaine a permis d'éliminer les problèmes inhérents à l'utilisation des insulines d'origine animale. Les insulines humaines ont pris progressivement la place des insulines animales et ont eu un succès commercial dès le début des années 80**.** (24)

Les industries produisent deux types d'insuline : les insulines semi-synthétiques et les insulines biosynthétiques.

3-4-2-1 L'insuline semi-synthétique

Cette insuline est obtenue en remplaçant le résidu alanine en B30 d'une insuline d'extraction porcine par une thréonine. Cette substitution s'opère par voie enzymatique au début du processus de fabrication. Cette approche fut la première à obtenir des insulines humaines à partir d'une insuline animale. Aujourd'hui ce procédé n'existe plus et a laissé place à la génie-génétique. (31)

3-4-2-2 L'insuline biosynthétique

La découverte du gène de l'insuline a permis la biosynthèse de l'insuline humaine par méthode de génie génétique. En effet, l'apparition de la technologie recombinante d'ADN a permis de produire biosynthétiquement l'insuline humaine ainsi que des dérivés modifiés ayant des propriétés de pharmacocinétique adaptées à l'administration sous-cutanée (SC)**.** Ce procédé modifie ainsi la chaîne industrielle de production classique de l'hormone, puisqu'il n'y a plus d'extraction à partir de pancréas. La technique dite de l'ADN recombiné **(**cf. Annexe 2), consiste à insérer dans un vecteur d'expression (ADN plasmidique bactérien) les gènes, au préalable isolés, qui codent pour la chaîne A et la chaîne B de l'insuline ou mieux encore le gène codant la pro-insuline. La bactérie ou cellule hôte du plasmide bactérien, produit ensuite une protéine chimère en grande quantité, qui est ensuite isolée et purifiée. (24)

Deux types d'organismes hôtes bien différents sont utilisés dans le processus de biosynthèse. Le laboratoire LILLY® utilise comme cellule hôte, l'*Escherichia coli* (procaryote *E. coli*) et le laboratoire NOVO NORDISK® quant à lui, emploie le *Saccharomyces cerevisiae* (eucaryote unicellulaire). (31)

L'insuline humaine biosynthétique possède une structure identique à celle de l'insuline humaine pancréatique, et ne représente aucune différence physico-chimique. Ces caractéristiques conditionnent la rapidité et la durée d'action des principales classes d'insuline. Les insulines dites humaines sont hautement purifiées. Cela est particulièrement nécessaire puisque l'impureté de l'insuline conditionne en majeur parti, son immunogénicité. Cependant, les préparations d'insuline humaine ne sont pas complètement non-immunogènes. De rares cas de réactions aiguës systémiques ou locales face à cette insuline exogène ont été rapportés. Dans certains cas, ces réactions locales peuvent être liées à des facteurs autres que l'insuline, tels que des produits irritants contenus dans le désinfectant cutané ou une mauvaise technique d'injection. (32)

3-5 Les différents types d'insulines

Les insulines disponibles sur le marché médicamenteux sont classées en fonction de leur durée d'action.

3-51 Les insulines d'action rapide

Ce sont des insulines solubles d'action courte. Elles s'injectent avant le repas, dans le tissu SC sous forme d'hexamères avant de se dissocier lentement en dimères puis en monomères. Les hexamères et dimères pénètrent plus lentement dans les parois des vaisseaux capillaires que les monomères, d'où la nécessité d'une injection avant les repas, pour permettre la dissociation des hexamères. (23)

3-5-2 Les insulines d'action intermédiaire

Elles sont représentées par les insulines de type NPH pour Neutral Protamine Hagedorm (nom du chercheur Danois qui en 1935 a permis l'obtention d'une insuline d'action prolongée par combinaison de l'insuline avec la protamine). Ces insulines sont sous forme de suspension, par conséquent la voie intraveineuse est exclue.
La protamine est une protéine extraite de la laitance de poisson. Son adjonction à l'insuline à pH neutre, diminue sa solubilité et le complexe insuline-protamine précipite. Ainsi, on obtient des insulines sous forme de suspension.

Injecté en SC, le complexe subit une protéolyse enzymatique qui libère progressivement l'insuline. Lorsque la protamine et l'insuline sont en quantité égale dans la préparation, autrement dit en proportions isophanes, il se forme en présence de trace de zinc, un complexe où l'insuline prédomine et cristallise. On parle alors d'insuline isophane ou NPH. Mais quand il existe un excès de protamine, il est nécessaire d'avoir un excès de zinc pour stabiliser le complexe. Dans ce cas, la forme amorphe de l'insuline prédomine, c'est ce que l'on appelle une insuline protamine–zinc. (31) (33)

3-5-3 Les insulines biphasiques, mixtes, prémélangées

Elles associent en proportion fixe une fraction d'insuline rapide en solution permettant une action initiale rapide et une fraction d'insuline intermédiaire en suspension assurant l'effet retard. La stabilité de la fraction rapide de ces insulines biphasiques n'est cependant pas parfaite. Leur aspect est laiteux après remise en suspension. En faisant varier les quantités respectives d'insuline rapide et d'insuline semi-lente, chaque laboratoire peut commercialiser toute une gamme d'insuline biphasique. (33)

A titre d'exemple, la spécialité Insuman Comb® 50 est une suspension d'insuline isophane biphasique composée de 50 % d'insuline humaine dissoute et de 50 % d'insuline protamine (NPH) sous forme cristalline. Quant aux analogues, à titre d'exemple la spécialité Humalog® mixte est une suspension prémélangée d'insuline lispro (analogue rapide de l'insuline humaine) et d'insuline lispro protamine en suspension (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire). De façon générale, le premier chiffre mentionné dans la spécialité des insulines prémélangées confère toujours au pourcentage de quantité de l'insuline rapide. (22)

3-5-4 Les insulines d'action lente

Les insulines d'action lente sont représentées aujourd'hui seulement par la classe des analogues lents que nous détaillerons ultérieurement. En effet, le principe des préparations d'insuline lente ou ultralente reposait traditionnellement sur l'agent retardant comme le zinc et ne permettaient pas d'obtenir un profil dénué de pic caractéristique de l'insuline endogène. (31)

3-6 Les analogues d'insuline à propriétés physico-chimiques modifiées

Toujours dans l'objectif d'imiter au plus près le profil insulinémique physiologique et d'accroître le confort des patients, l'insuline a été étudiée par différentes méthodes comme la cristallographie des peptides aux rayons X, la résonance magnétique nucléaire, la modélisation de la molécule en trois dimensions, et les techniques de biologie moléculaire permettant au final d'élaborer et de commercialiser divers analogues d'action rapide ou lente présentant des avantages cliniques clairement démontrés. (23)

3-6-1 Analogues rapides de l'insuline : les insulines ultrarapides

Chez un individu normal, le pic de concentration maximal d'insuline survient entre 15 et 30 min après la prise de glucides. Le pic d'insulinémie après injection SC de l'insuline ordinaire chez un patient diabétique est retardé, entre 60 et 90 min après le repas. Afin de faire coïncider ce pic avec l'absorption des glucides et ainsi limiter les excursions glycémiques postprandiales, les patients doivent faire leurs injections d'insuline ordinaire (Actrapid®, Umuline® Rapide, Insuman® Rapid) entre 30 et 45 min avant le repas. L'absorption SC relativement lente de l'insuline ordinaire est liée à la présence de zinc qui d'une part permet la stabilisation de la molécule mais d'autre part favorise également l'hexamérisation des dimères d'insuline. Ce délai d'action correspond au temps nécessaire pour que les hexamères présents au sein du tissu SC se dissocient en dimères puis en monomères, formes actives de l'insuline.
En revanche, les différents analogues rapides de l'insuline ont une structure qui limite cette hexamérisation et ainsi accélère leur absorption. L'injection de ces molécules peut être faite immédiatement avant le repas. Trois molécules sont aujourd'hui disponibles : la lispro, l'aspart, et la glulisine. (23)

3 -6-1-1 Structure des analogues de l'insuline rapide

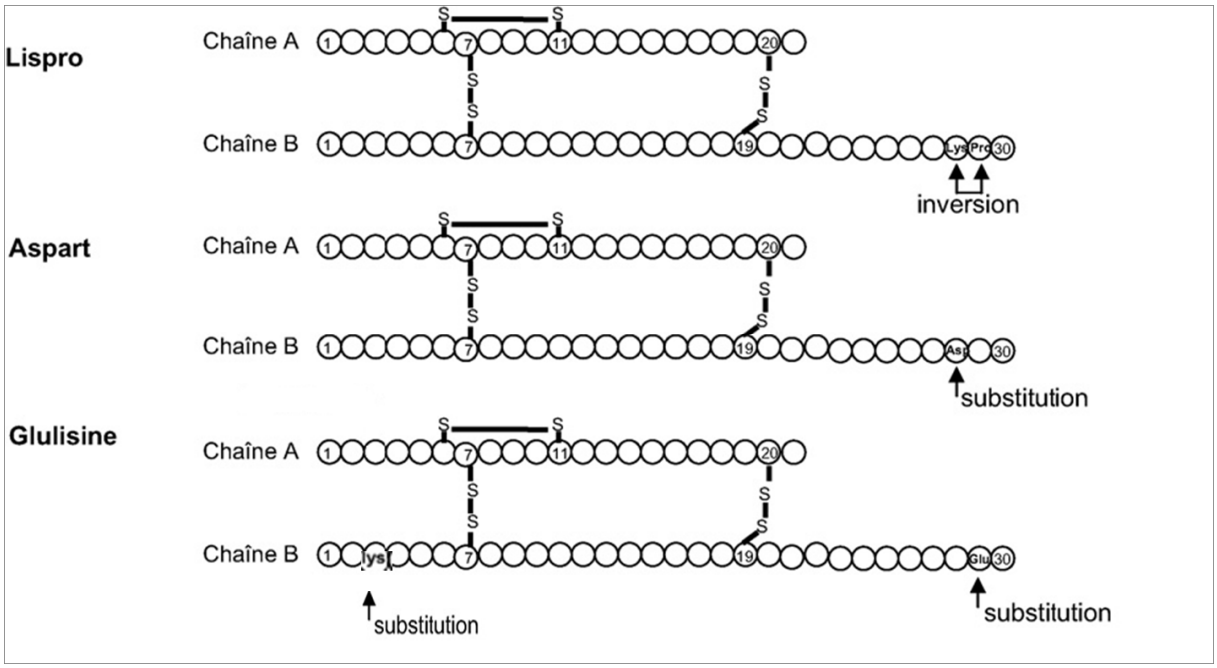


Figure 15 : Structure moléculaire des analogues d'action rapide**.** (34)

- Le premier analogue rapide mis sur le marché est l'analogue **lispro** (Humalog®). Il comporte une inversion de deux aa en C-terminal de la chaîne B [Pro B28 Lys B29] qui est à l'origine d'un changement conformationnel favorisant la dissociation rapide de la molécule en monomère au sein du tissu SC.
- Le deuxième analogue apparu est l'**aspart** (NovoRapid®). Cet analogue comporte une substitution d'acide aminé en B28 (Pro remplacé par Asp). Cette modification introduit de ce fait une charge négative entraînant une répulsion des molécules entre elles et limitant ainsi leurs associations.
- La **glulisine (**Apidra®), dernière née des analogues rapides, est une inversion modifiée de l'insuline endogène humaine. Cette molécule comporte deux substitutions d'acides aminés : Lys B29 par Glu (changement d'une charge positive par une charge négative), Asn B3 par Lys. (23) (33)

Pro : proline ; Lys : lysine ; Asn : asparagine ; Asp : aspartate ou acide aspartique ; Glu : gluatamate ou acide glutamique

Tableau 13 : Substitutions d'acides aminés dans les analogues rapides d'insuline

ACIDE AMINE	B28	B29	B3
Insuline	PRO	LYS	ASN
Lispro	LYS	PRO	
Asparte	ASP	LYS	
Glulisine		GLU	LYS

Ces modifications de séquences éliminent les interactions hydrophobes essentielles à l'interaction monomère / monomère au sein du dimère et empêchent donc la formation de dimères et d'hexamères. Par conséquent, après injection, les hexamères d'insulines analogues se dissocient en monomères plus rapidement que les hexamères d'insulines humaines. Cela se traduit par une absorption nettement plus rapide. (23) (32)

3-6-1-2 Pharmacocinétique et pharmacodynamique des analogues rapides

a) Profil cinétique

Tableau 14 : Caractères pharmacocinétiques des divers analogues rapides de l'insuline. (23)

	Lispro	Aspart	Glulisine	Insuline ordinaire
Début d'action	5 à 15 min	5 à 15 min	5 à 15 min	30 à 60 min
Pic d'action	30 à 90 min	30 à 90 min	30 à 90 min	2 à 3 h
Durée d'action	4 à 6 h	4 à 6 h	4 à 6 h	8 à 10 h

La pharmacocinétique des analogues rapides de l'insuline lispro sont comparables. Leur délai d'action et leur pic d'action sont deux fois plus courts que ceux de l'insuline rapide conventionnelle. De plus leur durée d'action est d'environ deux fois plus courte que celle de l'insuline rapide conventionnelle.

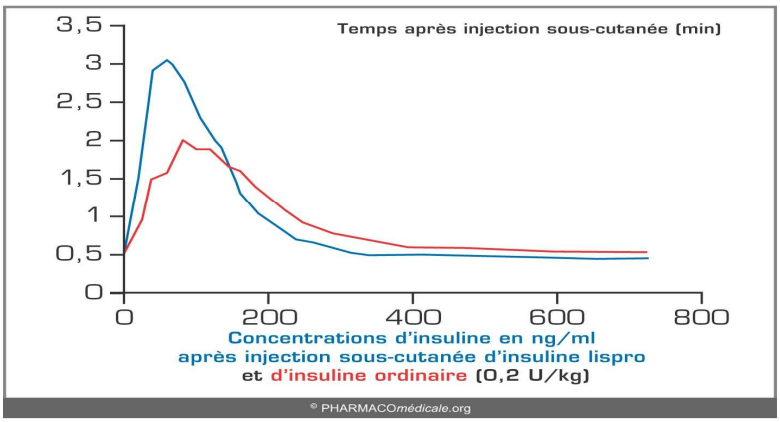


Figure 16: Profil d'activité d'un analogue rapide comparé à celui de l'insuline rapide conventionnelle. (35)

L'action de l'insuline lispro apparaît plus rapidement, son pic d'activité est plus grand et sa durée d'action est plus courte que celle de l'insuline humaine.

Cependant cette cinétique est variable selon les individus. Les variabilités intra- et interindividuelles concernant la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des analogues rapides sont toutefois moindres que celle de l'insuline ordinaire. Par ailleurs, leurs différences pharmacocinétiques ont été évaluées avec de grandes variations de doses et il a été conclut que leurs propriétés pharmacocinétiques ne sont pas doses-dépendantes. (23)

Certaines données suggèrent que la vitesse d'absorption SC des analogues se trouve plus faible chez les sujets diabétiques de type 2. De plus, le tmax de l'aspart, c'est à dire le temps nécessaire pour obtenir une concentration maximale d'insulinémie, est d'ailleurs supérieur chez les patients diabétiques de type 2 par rapport aux diabétiques de type 1 (62 *versus* 40 min). (23)

b) Choix du site d'injection

Lors d'une étude de clamp, des injections de 0,2 UI/kg d'insuline ordinaire ou de lispro ont été effectuées au niveau de l'un des trois sites d'injection suivants : le deltoïde, l'abdomen ou la région fémorale. Les résultats de cette étude ont montré que la quantité totale d'insuline absorbée ne différait pas selon le site d'injection mais que la vitesse d'absorption SC était plus lente au niveau du deltoïde et de la région fémorale. Toutefois, cette différence de vitesse d'absorption s'est avérée moindre avec l'analogue rapide de l'insuline. Des résultats comparables ont été constatés avec l'aspart et la glulisine. Les patients peuvent donc alterner les sites d'injection avec les trois analogues rapides. (23)

D'autre part, des comparaisons pharmacodynamiques selon le site d'injection, ont indiqué que quelque soit le site d'injection, le délai du pic d'action hypoglycémiant était le même. Toutefois, la durée totale d'action était plus courte si l'injection était faite dans la région abdominale. Ceci, peut s'expliquer par une différence d'épaisseur de la peau ou de flux sanguin SC, ou bien par une variabilité intra-individuelle. (23)

c) Profil pharmacologique

Les analogues rapides et les insulines ordinaires sont des molécules dont la structure est proche. Leur puissance hypoglycémiante totale devrait être comparable. Ces molécules sont équipotentes et ne diffèrent entre elles que par leurs propriétés pharmacocinétiques. (34)

Les différences pharmacocinétiques entre analogues et insuline ordinaire sont exclusivement dues à leurs vitesses d'absorption SC variable et non au niveau de leur élimination. En effet, l'insuline est considérablement métabolisée par le rein. L'insuffisance rénale réduit donc la clairance de l'insuline. Ainsi, une réduction de la clairance des analogues est attendue compte tenu de leur proximité structurelle avec l'insuline. Afin de confirmer cette hypothèse, des sujets non diabétiques avec une fonction rénale différente, ont reçu 0,1 UI/kg soit de la lispro soit d'insuline ordinaire. Les différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre analogues et insuline ordinaire étaient maintenues indépendamment de la fonction rénale. Des résultats similaires ont été obtenus chez les diabétiques de type 2 insuffisants rénaux avec l'analogue aspart. (23)

En résumé, les analogues rapides offrent un profil pharmacologique reproduisant au mieux l'augmentation de l'insulinémie après les repas, typique du profil de l'insuline endogène. Ils permettent ainsi, de diminuer les oscillations glycémiques postprandiales. De plus, leur durée d'action plus courte permet de diminuer les grignotages visant à lutter contre l'hypoglycémie. (26)

3-6-3 Les analogues lents, analogues basals de l'insuline

La composante basale mime la petite quantité d'insuline physiologiquement sécrétée de manière constante par les cellules de Langhérans, ce qui permet de réguler la lipolyse et la production hépatique de glucose. Une insuline basale idéale doit donc avoir un profil d'action plat, une absorption SC reproductible et administrée une à deux fois par jour.

Les différentes insulines d'action prolongée qui étaient auparavent développées, présentaient une absorption SC variable. Elles avaient un pic d'action bref et leur durée d'action était parfois courte. Ces caractéristiques étaient à l'origine d'hypoglycémies nocturnes, d'hyperglycémie à jeun, et nécessitaient des injections multiples. (23)
Les analogues lents commercialisés aujourd'hui dénotent plusieurs objectifs: réduire la variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique inter- et intra-individuelle, stabiliser la vitesse de résorption cutanée afin d'assurer une durée d'action ne nécessitant qu'une seule injection quotidienne et couvrir les besoins de base dans les schémas Basal-Bolus. Deux approches moléculaires bien différentes ont été appliquées pour les deux analogues commercialisés: l'insuline glargine (Lantus®) et la détémir (Levemir®). Toutes les deux se

présentent en solutions transparentes et ne nécessitent pas d'agitation avant injection, à l'inverse des insulines NPH. (34)

3-6-3-1 Structure des analogues lents

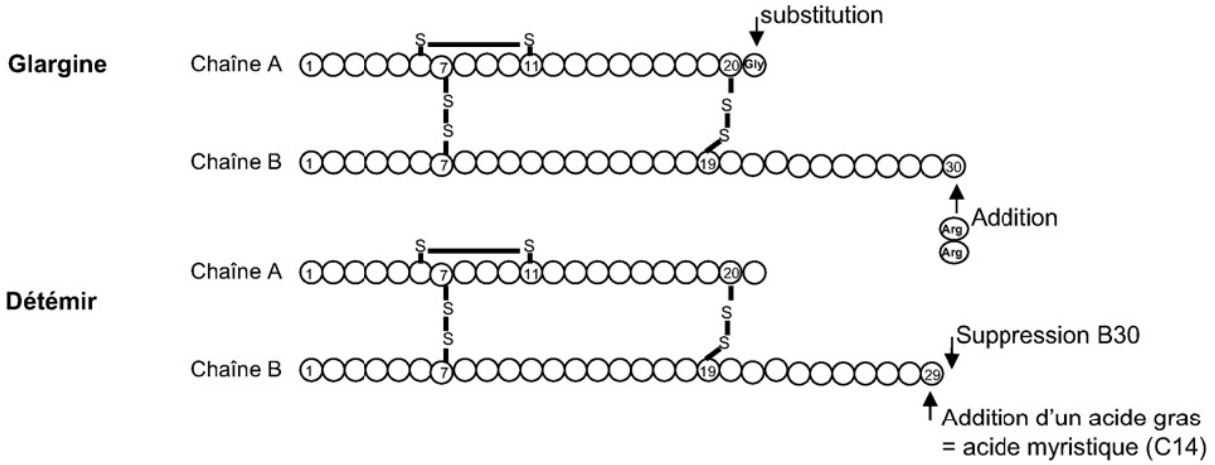


Figure 17 : Structure moléculaire des analogues d'action lente de l'insuline. (34)

- La **glargine** est le premier analogue basal de l'insuline qui a été introduit sur le marché aux Etats-Unis en 2001. Il a été obtenu par addition de deux arginines en C-terminal de la chaîne B et par remplacement de l'asparagine (A21) en C-terminal de la chaîne A par une glycine (Gly[A21]Arg[B31]Arg[B32]-insuline).
- La **détémir,** commercialisée récemment en France, est également un analogue lent de l'insuline. Il a été formé par adjonction d'un acide gras C14 (acide myristique) à la lysine B29 et par retrait de la thréonine en B30. (23)

Ces modifications structurales permettent de prolonger le temps d'absorption à partir du dépôt SC. Les modifications sur la chaîne B de la glargine, induisent une modification de son point isoélectrique, qui passe de 5,5 à 6,7. L'insuline glargine injectée en solution acide (pH 4,0) cristallise dans cet environnement neutre, ce qui aboutit à une absorption retardée. De petites molécules de zinc ont été ajoutées de manière à retarder un peu plus l'absorption SC. La substitution sur la chaîne A stabilise les hexamères formés sous la peau et augmente sa biodisponibilité. (34)

A l'inverse de l'insuline glargine, la prolongation de l'absorption de la détémir n'est pas due à une cristallisation. En effet, elle se présente sous une forme soluble conservée après l'injection. L'action prolongée est obtenue grâce aux chaînes d'acide gras qui augmentent la stabilité de l'hexamère permettant la formation de di-hexamères. Ceux-ci vont interférer avec

la fixation réversible à l'albumine au niveau du tissu SC. Une fois dans la circulation sanguine, les monomères d'insuline détémir se fixent à nouveau de façon réversible à l'albumine (34). L'insuline détémir aux doses utilisées en thérapeutique n'occupe qu'une fraction des sites de fixation sur l'albumine, ce qui écarte tout danger d'interactions médicamenteuses. (36)

3-6-3-2 Pharmacocinétique et pharmacodynamique des analogues lents

Tableau 15 : Caractéristiques pharmacocinétiques des analogues lents. (23)

	Glargine	Détémir	NPH
Début d'action	2 à 4 h	3 à 4 h	2 à 4 h
Pic d'action	Pas de pic	Pic moins prononcé	4 à 10 h
Durée d'action	20 à 24 h	12 à 23 h selon la dose injectée	12 à 18 h

Les débuts d'action de ces 3 insulines sont assez similaires.
Les comparaisons entre les analogues lents et l'insuline NPH indiquent que l'insuline glargine ne présente pas de pic d'action. Les analogues lents ont une durée d'action plus longue par rapport à celle de la NPH. Le délai d'apparition de l'insuline glargine est de 2 à 4 heures (h), et dure au moins 24 h. Le profil cinétique de la détémir est plus court que celui de la glargine.

3-6-3-2-1 La glargine

a) Profil cinétique

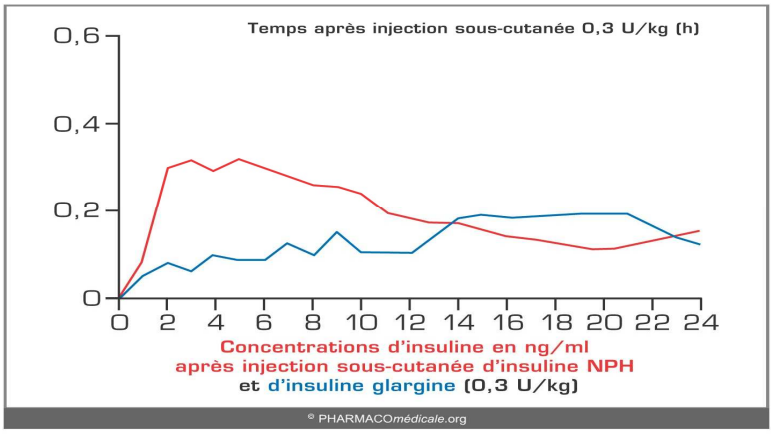


Figure 18 : Profil cinétique entre l'insuline NPH et l'analogue lent glargine en fonction du temps. (35)

L'insuline NPH présente un pic d'activité entre 3 et 6 heures suivi d'une diminution progressive de l'activité, qui disparaît 16 heures environ après l'injection. Le profil d'insuline glargine est pratiquement dénué de pic, avec une activité relativement longue en comparaison à la NPH. La NPH, d'après son pic d'action, est une source potentielle d'hypoglycémies 4 à 8 heures après l'injection

b) Profil pharmacologique

Des études de pharmacologie clinique ont montré que des doses identiques d'insuline glargine et d'insuline humaine, administrées par voie intraveineuse, étaient équipotentes. L'effet plus prolongé de l'insuline glargine est directement lié au fait que la résorption de cette insuline est plus lente allant jusqu'à 24h. En conséquence, une seule administration par jour est nécessaire. D'autre part, des études ont montré que l'insuline glargine entraînait une diminution des glycémies à jeun, en particulier nocturnes avec une moindre variabilité des glycémies. (23)

3-6-3-2-2 La détémir

a) Profil cinétique et pharmacodynamique

Cet analogue se dissout plus lentement au niveau du tissu SC que la NPH et présente une durée plus prolongée que celle de la NPH (tableau 15). Une étude comparant les absorptions respectives de l'insuline détémir, de l'insuline glargine et de l'insuline NPH a conclu que la détémir avait une variabilité d'absorption plus faible. De ce fait, la prolongation d'action confère à l'insuline détémir un profil d'absorption et d'action plus reproductible que celui de l'insuline NPH**.** (23)

D'autre part, en fonction de la dose, la durée d'action de cet analogue peut atteindre 23 heures, laissant la possibilité d'une administration en une ou deux fois par jour. Les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamique de la détémir ont été explorées au cours d'un clamp isoglycémique de 24h chez 12 sujets diabétiques de type 1. La durée d'action était dose-dépendante allant de 12,1h à 0,1 UI/kg et jusqu'à 23,2 h à la dose de 1,6 UI/kg. Ces données nous indiquent que chez la plupart des patients, la détémir doit être administrée en deux injections quotidiennes, afin d'assurer une bonne couverture des besoins basals en insuline. (23)

3-6-4 Les insulines prémélangées avec analogues rapides

Comme nous l'avons expliqué précédemment ce genre d'insuline comporte une fraction d'un analogue d'insuline rapide et une insuline semi-lente. Deux insulines prémélangées avec analogues rapides sont disponibles : la lispro-protamine neutre (NPL) et l'aspart-protamine crystalline. La composante protamine de ces deux molécules a des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques identiques à la NPH. La lispro-NPL est disponible avec 25 et 50% de lispro non complexé (Humalog® 25 et 50). L'aspart protamine crystalline est disponible avec 30 % et 50 % d'aspart (Novomix® 30 et 50). Leurs pharmacocinétiques et pharmacodynamies offrent tous les avantages des analogues rapides : un début d'action permettant une injection immédiatement avant le repas et un pic d'action plus précoce et plus important. Ces préparations sont utilisées notamment pour réduire le nombre d'injections quotidiennes nécessaires. Elles peuvent être intéressantes en particulier

chez les diabétiques de type 2 qui n'ont pas l'habitude de ce type de traitement et ne souhaitant pas rentrer dans un schéma thérapeutique aussi contraignant. (23) (36)

3-6-5 Mitogénicité et immunogénicité des analogues

L'immunogénicité des analogues rapides n'est pas significativement différente de celle de l'insuline humaine administrée par voie SC. Toutefois, certains patients ont développés des anticorps de réactivité croisée (anti-insuline ou antilispro). Ces anticorps diminuent au fil du temps et n'ont pas de conséquence clinique. (34)

D'autre part, une augmentation de l'affinité pour les récepteurs de l'IGF-1 et une diminution de la dissociation des récepteurs de l'insuline ont toutes deux été mises en cause dans l'augmentation du potentiel mitogène de certains analogues. En fait, IGF-1 est un facteur de croissance et de différenciation qui joue un rôle essentiel dans la biologie des tumeurs. Il a la particularité d'avoir une structure proche à celle du récepteur de l'insuline. De même, la structure de son récepteur est étroitement apparentée à celle de l'insuline. (37)

Concernant les analogues rapides, un profil très similaire à celui de l'insuline humaine a été obtenu, en termes d'affinité pour les récepteurs de l'IGF-1 comme en termes d'affinité et de dissociation des récepteurs de l'insuline. (36)

Par ailleurs, des études montrent que l'insuline glargine présente une affinité pour le récepteur de l'IGF-1 six fois plus importante que celle de l'insuline humaine, et une augmentation d'un facteur 8 de la mitogénicité dans un modèle cellulaire d'ostéosarcome humain (36). Dans ce cadre, deux récentes études (publiées en juin 2009 dans la revue Diabétologie), ont évalué un possible lien entre l'administration de la glargine, et le risque de cancer. Néanmoins, ces études cliniques complexes ont révélé des résultats contradictoires et des biais d'interprétation donnant lieu à des controverses. C'est pourquoi, à l'issue d'une analyse approfondie des données, l'EMEA conclut que ces études ne permettent pas d'établir de lien entre cette insuline et la survenue de cancer (38).

3-6-6 Variabilité d'action des insulines

Le profil d'action des insulines notamment les analogues lents peut varier considérablement d'un sujet à l'autre et également chez un même sujet. En effet, l'activité physique et d'autres paramètres peuvent affecter le profil d'action des insulines au cours du temps. La variabilité d'action est déterminée à la fois par le temps séparant l'injection d'insuline de son effet (délai d'action), le temps où l'effet de l'insuline est maximal (pic d'action), la vitesse d'absorption de l'insuline (qui est plus ou moins stable) et la durée effective d'action (34). De plus, une même dose administrée à un patient peut avoir selon les jours des effets radicalement différents sur le contrôle de la glycémie (36).

a) Paramètres de variabilité d'action

Tableau 16 : Causes de la variabilité de l'action de l'insuline (34) (36)

Liées à l'insuline	Liées à l'individu	Pathologiques
Variabilité de la durée d'action de l'insuline (type d'insuline) Remise en suspension Altération de la cinétique de l'insuline par le mélange Altération de la cinétique par la dose (surtout avec NPH et les insulines zinc)	Alimentation Activité physique Adiposité Site d'injection (absorption plus rapide dans l'abdomen) Profondeur de l'injection Facteurs internes (température corporelle, hormones circulantes et flux sanguin) IR et pathologies intercurrentes	Lipodystrophies hypertrophiques

Ce Tableau résume les principales causes prévisibles et imprévisibles responsables de la variabilité cinétique de l'action de l'insuline en général. Cette variabilité d'action existe entre différents individus et au sein du même individu. (34)
Jusqu'à 80% de cette variabilité seraient dus aux fluctuations de l'absorption de l'insuline à partir du dépôt SC, le reste provenant de variations de sensibilité à l'insuline. Celle-ci peut considérablement fluctuer au cours de la journée.
Plusieurs facteurs internes (température corporelle, hormones circulantes et flux sanguin) influencent l'absorption sous-cutanée de l'insuline.
De même, différents facteurs externes sont sources d'imprécisions : une mise en suspension incomplète de l'insuline avant l'injection, le site d'administration, ou bien la pratique d'un exercice physique. (36)

b) Variabilité d’action de l’analogue détémir

La variabilité d'absorption de l’insuline Levemir® au sein d’un même individu est plus faible que celle des autres insulines basales. De plus, d’après des études conduites, aucune différence clinique significative concernant la pharmacocinétique de l'insuline détémir n'est observée entre les sujets jeunes et les sujets âgés. De même, aucune différence significative n’est attendue entre sujets sains et sujets atteints de troubles rénaux ou hépatiques. La pharmacocinétique de l'insuline détémir n'ayant pas fait l'objet d'études à grande échelle dans ces populations, il est conseillé de surveiller étroitement la glycémie chez ce type de patients. (23)

En résumé, la glargine et la détémir se distinguent sur deux points : leur durée d’action (plus longue pour la glargine) et la variabilité d’action (plus faible donc meilleure pour la détémir). (39)

3-7 Conservation des insulines

La sensibilité de l’insuline à la chaleur mais aussi au froid implique des conditions de conservation bien spécifiques.

3-7-1 Conservation avant utilisation

Les flacons, les cartouches ou les stylos se conservent au frais entre + 2 °C et + 8 °C (bas du réfrigérateur). Le stockage au froid dans un congélateur est absolument proscrit. En effet, le grand froid et le gel sont particulièrement néfastes pour les suspensions qui perdent alors leur homogénéité. Par conséquent, toute suspension (insuline intermédiaire ou biphasique) ayant subi une congélation doit être éliminée. En revanche, pour les solutions (insuline d’action brève ou lente), il n’a pas été mis en évidence de détérioration après congélation suivie d’un dégel. Le stockage prolongé (supérieur à 72h) à une température élevée peut conduire à une perte progressive de l’activité hypoglycémiante, particulièrement dans le cas des suspensions et pour des températures supérieures à +35°C. Il faut bien

entendu, conserver cartouche, flacon ou stylo dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière et de la chaleur. Ces contraintes sont à rappeler aux patients diabétiques qui voyagent. (22) (32)

3-7-2 Conservation après une première utilisation

3-7-2-1 Cartouches

Pour les cartouches du stylo, la solution ou la suspension doit être conservée à une température inférieure à +30 °C et utilisée dans les 28 jours qui suivent la première utilisation. Par ailleurs, pour les cartouches pour pompe des laboratoires Sanofi Aventis® (Insuman®), la fiche signalétique préconise 2 semaines maximum de conservation à la température ambiante n'excédant pas +25°C. (22)

3-7-2-2 Flacons

Le produit peut être conservé pendant 4 semaines maximum, à une température ne dépassant pas +25 °C, à l'abri de la chaleur ou de la lumière. Il est également recommandé d'inscrire la date de première utilisation du flacon sur l'étiquette.

3-7-2-3 Stylos

Le stylo en cours d'utilisation ou celui emporté en réserve peut être conservé pendant 4 semaines maximum, à une température ne dépassant pas +25 °C, à l'abri de la chaleur ou de la lumière. Les stylos en cours d'utilisation ne doivent pas être remis au réfrigérateur. Le capuchon doit être placé sur le stylo après chaque injection pour le protéger de la lumière. (22)

3-8 Les moyens d'administration

Pendant des années, le matériel d'injection de l'insuline a été représenté principalement par les seringues, d'abord en verre puis jetable, qui étaient remplies au

moment de l'injection. L'acceptabilité du traitement par injections est devenue bien meilleure depuis l'avènement des stylos à insuline. Actuellement ceux-ci sont utilisés de façon courante au dépend des seringues à insuline.

3-8-1 Les seringues

Les seringues utilisées sont à usage unique avec aiguille sertie et stérile. Les seringues à insuline sont exclusivement des seringues prévues pour l'administration de l'insuline présentée en flacons. Elles sont graduées en unités internationales (U100), en trois présentations : 0,3 ml (30 U/seringue), 0,5 ml (50 U/seringue) et 1 ml (100 U/seringue).

Avant l'an 2000, les insulines en flacons pour seringue étaient commercialisées en France à une concentration de 40 U/ml. Depuis le 30 mars 2000, elles sont remplacées par des flacons d'insuline concentrée à 100 U/ml. Ce changement répond aux différents problèmes liés à la précision qui était source d'erreurs et d'incidents thérapeutiques parfois graves (risque d'hypoglycémie si l'insuline 100 UI était injectée avec une seringue graduée pour de l'insuline 40 UI). A l'étranger, des insulines U40 peuvent encore être commercialisées. En France, l'utilisation des seringues pour injecter l'insuline s'est raréfiée car la plupart des diabétiques préfèrent utiliser les stylos à insuline conférant une injection simple, sûre et discrète. (40)

3-8-2 Les stylos injecteurs d'insuline

La simplification de la procédure, c'est-à-dire la suppression du remplissage de la seringue et l'allégement du matériel, ont apporté un plus grand confort et ont sensiblement amélioré la qualité de vie des diabétiques, surtout chez les personnes actives. Le développement des stylos injecteurs et leur perfectionnement ont permis également de diminuer considérablement la contrainte de la multiplication des injections d'insuline. Ces stylos sont de plus en plus utilisés, car ils permettent un meilleur confort du malade : gain de temps, simplification du matériel à manipuler, possibilité de réaliser des injections discrètes. Ils imposent cependant quelques précautions : vérification du bon fonctionnement du stylo, purge du stylo si présence d'une bulle d'air.

Il existe deux types de stylos : les stylos réutilisables à cartouches et les stylos préremplis jetables (cf. Annexe 3a). Ceux-ci sont déjà préremplis avec de l'insuline concentrée à 100 UI/ml. Ils se différencient par le type d'insuline qu'ils contiennent, leur graduation et leur ergonomie.

3-8-3 Les pompes à insuline

Les pompes à insuline sont des appareils permettant de diffuser de façon continue de l'insuline par voie SC ou intra-péritonéale. De plus il est possible d'administrer des quantités supplémentaires au moment des repas (bolus). Elles favorisent l'adaptation de l'insulinothérapie aux variations physiologiques des besoins d'insuline au cours du nycthémère. Il existe deux types de pompes d'insuline : la pompe portable et la pompe implantable. Ici, nous décrirons uniquement la pompe portable car la pompe implantable est utilisée exclusivement chez les diabétiques de type 1.

3-8-3-1 Les pompes portables à insuline

Les pompes portables ont connu dans le début des années 1980 un certain engouement. Elles permettent une administration continue à débit variable et programmable, en général par voie SC. Ce type de pompe à insuline est utilisé traditionnellement chez les patients atteints de DT1. Toutefois l'administration continue de l'insuline reste tout de même une thérapie envisageable pour les patients DT2 qui n'arrivent pas obtenir un contrôle glycémique adéquat avec un régime d'injections multiples d'insuline. La thérapie par pompe à insuline présente plusieurs avantages notamment un style de vie flexible et la capacité de programmer des taux différents d'insuline plusieurs fois dans la même journée. Certaines études démontrent les avantages métaboliques d'une telle approche sur le DT2, cependant notons que ces évaluations se sont limitées à une période relativement courte d'évaluation. Néanmoins le risque d'acidocétose est plus important avec la pompe à insuline qu'avec les injections d'insuline, du fait de possibles interruptions de débit, dues à des problèmes mécaniques combinés à l'absence de réserve d'insuline dans le tissu SC. (41)

3-8-3-1-1 Descriptif de la pompe portable à insuline

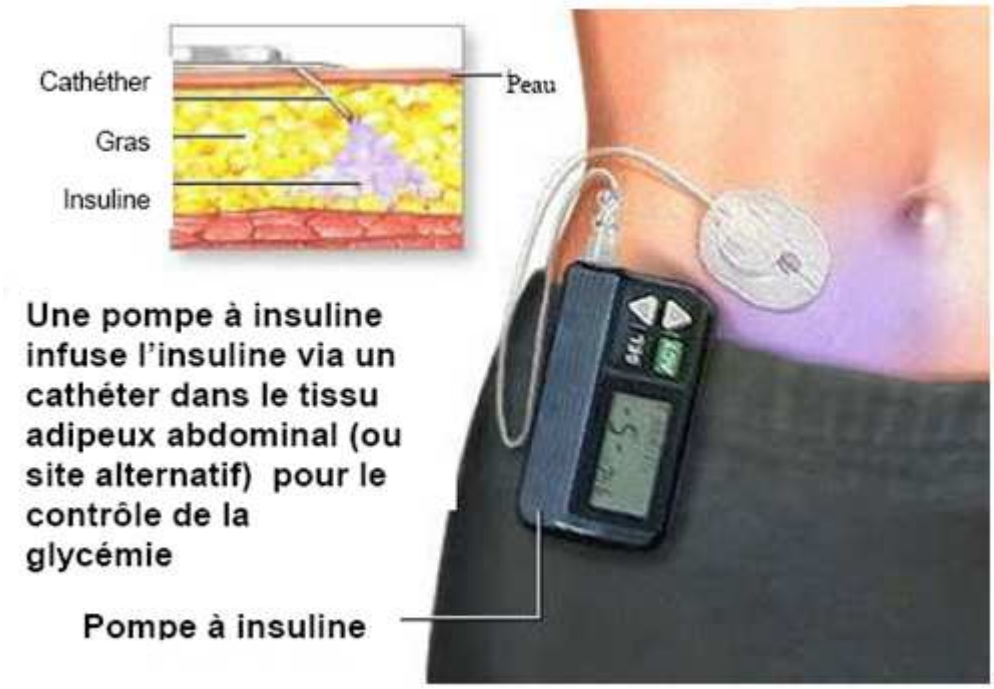


Figure 19 : Image de la pompe à insuline. (41)

La pompe à insuline permet une administration permanente d'insuline par l'intermédiaire d'un cathéter inséré en SC qui doit être changé au moins tous les 3 jours. Un mince tube flexible relie la pompe au cathéter en téflon (canule) inséré sous la peau.
Elle délivre l'insuline selon des débits de base à horaires programmés sur 24 heures, en fonction du besoin physiologique de chaque patient en dehors des repas. La pompe à insuline permet aussi d'administrer un bolus d'insuline avant chaque repas. L'horaire et la quantité d'insuline sont déterminés par le patient en fonction de son rythme de vie et de ses apports alimentaires du jour.
Les pompes portables commercialisées sont nombreuses, la plus part d'entre elles sont de type pousse seringue (ACCU-CHEK®, MINIMED®…).
La pompe travaille 24h/24, 7jours(j)/7. Une seule sorte d'insuline est utilisée, c'est-à-dire l'insuline rapide ou ultra-rapide (Insuman Infusat® ou Humalog® ou Novo Rapid®).

3-8-3-1-2 Les avantages et inconvénients d'une pompe portable d'insuline

Tableau 17 : Récapitulatif des avantages et inconvénients d'une pompe portable d'insuline.

Avantages	Inconvénients
♣ ***Amélioration du control glycémique*** : * Utilisation d'un seul type d'insuline (ultra rapide) qui agit rapidement et dont l'absorption est très prévisible. * Débits continus précis qui se rapprochent de la sécrétion physiologique du pancréas. * Réactions hypoglycémiques moins sévères et moins fréquentes * Périodes d'hyperglycémie plus courtes et moins fréquentes * Amplitude de la variation des glycémies réduite (glycémies plus stables), ce qui contribue à un plus grand bien-être physique et psychologique * Dose d'insuline à administrer en fonction de la nourriture ingérée et non le contraire (plus naturel). * Amélioration de l'HbA1c. ♣ ***Amélioration de la qualité de vie :*** * Pas de douleur et d'injection quotidienne (une seule piqûre tous les 2-3 jours pour le changement de cathéter) * Flexibilité d'horaire de repas : l'insuline est donnée au moment du repas ou après. * Pas de régime strict * Amélioration psychologique (41)	* Coûts d'achat et d'entretien onéreux * Plus de glycémies quotidiennes (6-7/j). * proximité d'un parent requise 24 h/ 24 (en cas de problèmes techniques). * Le port permanent de l'appareil sur soi (sauf pour de courtes périodes d'une heure environ). * Le port de la pompe peut être perçu pour certain comme un signe extérieur de la maladie. * Les cétones sanguines apparaissent plus rapidement en cas d'hyperglycémie (6 à 8 heures si aucune insuline infusée) * La manipulation technique, l'autocontrole glycémique qu'elle impose, les risque encourus conduisent à une sélection de patients motivés, disciplinés, consciencieux, et ayant un niveau intellectuel suffisant. (41)

Auparavant, les pompes à insuline n'étaient pas prises en charge par la sécurité sociale. Depuis 1987, la prise en charge se fait par les hôpitaux. Ce n'est que depuis le 19 novembre 2000 que la prise en charge du traitement par pompe ambulatoire se fait sur la base du LPPR (Liste des Produits et Prestations Remboursés par la sécurité sociale). Selon les recommandations de l'ALFEDIAM (Association de Langue Française pour l'Etude du Diabète et des Maladies) la prescription doit être faite par un spécialiste et son initiation doit s'effectuer dans un centre hospitalier. Au bout d'un an, l'adéquation du traitement est réévaluée. Si le médecin estime que le traitement adapté est bien suivi, la pompe, tout d'abord louée pendant une durée d'un an maximum, peut alors être achetée. (41) (42)

CHAPITRE 4 : PLACE DE L'INSULINE DANS LE TRAITEMENT DU DIABETE DE TYPE 2

Dans ce chapitre, nous aborderons en premier lieu les situations pour lesquelles il faudra recourir à l'insulinothérapie. Ensuite, nous traiterons des modalités de l'insulinothérapie, avec les deux principales étapes de son instauration. Nous préciserons également les effets indésirables liés à l'insulinothérapie, mais aussi la relation entre l'insuline et les complications microvasculaires et macrovasculaires. Enfin, nous terminerons avec l'analyse du cas particulier du traitement insulinique chez les personnes âgées avec un DT2.

4-1 Quand recourir a l'insulinothérapie chez les diabétiques de type 2

Lorsque, les règles hygiéno-diététiques et les ADO à doses maximales, ne permettent plus aux patients de maintenir un contrôle glycémique satisfaisant, l'instauration de l'insulinothérapie devient nécessaire. En effet, cette dernière diminuerait le risque de survenue de complications liées au diabète, qui apparaissent généralement après un déséquilibre glycémique prolongé.

4-1-1 Valeurs seuils d'HbA1c pour instaurer l'insuline

La relation entre un contrôle glycémique insuffisant et la survenue de complications micro et macrovasculaires chez les diabétiques de type 2 est bien connue. Un contrôle glycémique avec une HbA1c inférieure à 7% peut considérablement réduire le risque de telles complications. Toutefois, dans un article (43) il a été constaté que la plupart des individus avec un DT2 avaient rarement commencé l'insulinothérapie avec des valeurs d'HbA1c inférieures à 8.5%. Ainsi, des valeurs seuils d'HbA1c sont fixées afin de retarder la progression de ces complications. Ces valeurs varient légèrement selon l'organisme scientifique. Par ailleurs, atteindre et maintenir un tel objectif glycémique représente un challenge important lorsqu'on traite les patients avec DT2. (44) (45)

a) Objectifs d'HbA1c selon ADA, NIHCEUK et IDF

Les valeurs d'HbA1c recommandées par American Diabetes Association (ADA), IDF, National Institute for Health and Clinical Excellence in the UK (NIHCEUK), sont respectivement de moins de 7 %, de 6,5 % ou entre 6,5 et 7,5 %. Cependant la majorité des patients avec un DT2 sont incapables d'atteindre ces objectifs d'HbA1c (45).

b) Objectifs de l'HbA1c selon l'HAS

La stratégie thérapeutique de l'HAS concerne plus particulièrement le diabète découvert précocement, dont la glycémie initiale et l'HbA1c ne sont pas très élevées. De plus, elle ne concerne pas les patients à espérance de vie limitée et les diabètes découverts tardivement ou fortement hyperglycémiques dès le diagnostic, pour lesquels des démarches stratégiques propres sont décrites. Ainsi, l'HAS recommande des valeurs d'HbA1c autour de 6,5 %. Lorsque la valeur de l'HbA1c n'est plus stabilisée et dépasse les 7-8 %, le traitement sera rediscuté avec l'instauration de l'insulinothérapie le plus tôt possible. Selon l'HAS deux seuils d'intervention ont été fixés en fonction du taux d'HbA1c :

- Si l'HbA1c est > 8 % à 2 reprises, l'insulinothérapie est recommandée.
- Si l'HbA1c est comprise entre 6,5 et 8 %, l'indication de l'insulinothérapie est fonction des objectifs thérapeutiques qui dépendent de l'âge, de l'espérance de vie, du contexte psychosocial, des comorbidités associées et des complications vasculaires du diabète. (46) (47) (10) (18)

Tableau 18 : Résumé des valeurs seuils d'HbA1c pour instaurer l'insuline (18)

Echec de la bithérapie : l'HbA1c > 7 % après 6 mois ou plus de Bithérapie	**Echec de la trithérapie : HbA1c reste ≥ 8% après 6 mois**
Soit trithérapie orale : metformine + insulinosécréteur + glitazone ⇒ Objectif : obtenir une HbA1c < à 7 %.	⇒ Interrompre les glitazones ⇒ Assurer le passage à l'insuline.
Soit adjonction d'insuline intermédiaire (type NPH) ou d'un analogue lent à une injection le soir (hors bithérapie incluant une glitazone). ⇒ Autosurveillance glycémique devra alors être introduite pour les patients qui ne la pratiquaient pas jusqu'alors. ⇒ Objectif : obtenir une HbA1c < à 7 %.	

4-1-2 Situations particulières où l'insulinothérapie est indiquée

Il existe des situations particulières, pour lesquelles l'indication de l'insulinothérapie et les objectifs glycémiques varieront en fonction d'un certain nombre de facteurs. Parmi ces situations on trouve le cas du patient âgé et celui du diabète découvert tardivement.

• Sujet âgé (âge > 75 ans)

L'objectif glycémique doit être adapté à l'âge, à l'ancienneté du diabète, mais aussi aux complications déjà existantes, aux pathologies associées, à l'espérance de vie et au risque iatrogène (notamment hypoglycémique). Ainsi, on peut se demander si l'objectif d'HbA1c doit être révisé à la hausse si le diabète est d'apparition tardive.

• Diabète découvert tardivement

Quel que soit l'âge, de nombreux diabètes sont encore découverts à un stade plus tardif que celui envisagé ci-dessus. On est d'emblée en présence d'un déséquilibre glycémique important et quelquefois de complications. La stratégie thérapeutique est alors différente. En

l'absence d'un régime alimentaire adapté, on pourra proposer d'emblée une bithérapie metformine + sulfamide hypoglycémiant (effet hypoglycémiant plus rapidement atteint), voire une insulinothérapie notamment en cas de contre-indication d'une ou de plusieurs classes d'ADO.
(18)

4-1-3 L'insulinothérapie, une instauration souvent tardive

En France, le traitement par insuline est encore peu appliqué chez les diabétiques de type 2 qui n'atteignent pas les objectifs fixés (46). L'observatoire ARAMIS (Accidental Risk Assessment Methodology for Industries), mené auprès de 922 patients diabétiques de type 1 et 2, d'octobre 2003 à mars 2004, a décrit les modalités d'utilisation de l'insuline.

Les résultats mettent en évidence une glycémie non équilibrée chez la majorité des patients diabétiques, ainsi qu'une instauration souvent tardive de l'insulinothérapie chez les diabétiques de type 2 mal contrôlés (48). Dans ce cadre, l'enquête Diaβasis indique que 10 % des diabétiques de type 2 sont traités par insuline associée aux ADO, et seulement 7 % par insuline (49).

4-1-4 Importance de l'initiation précoce de l'insulinothérapie

Au fil des années, chez les patients non équilibrés un échappement thérapeutique apparaît malgré des mesures hygiéno-diététiques et un traitement oral à doses maximales tolérées. Cet échappement thérapeutique est lié à une diminution de l'activité des cellules β du pancréas conduisant à une diminution de la sécrétion d'insuline nécessitant ainsi une supplémentation en insuline (46).

Actuellement, de nombreuses études évaluent la mise en place précoce d'une insulinothérapie afin de préserver, de façon optimale, le capital insulinosécrétoire résiduel. En effet, une étude (50) a été en faveur de l'initiation de l'insulinothérapie précoce chez ces patients, plutôt que les ADO utilisés seuls. Elle démontre que l'insulinothérapie précoce apporte des résultats favorables sur le rétablissement et le maintien de la fonction des cellules β ainsi qu'un bon contrôle glycémique. De plus, l'insulinothérapie a été montrée capable de diminuer au long

cours la survenue des complications microangiopathiques oculaires et rénales. Des études ont montré que pour prévenir les complications du DT2, un contrôle strict de la glycémie est essentiel, et qu'il est souvent nécessaire d'instaurer une insulinothérapie précoce (51) (52). En effet, lorsque le recours à l'insuline n'est pas tardif, associé à une bonne éducation du patient, des schémas simples, souvent en association aux ADO sont efficaces. (48)

Ainsi, l'utilisation de l'insuline ne doit pas signer l'échec de la prise en charge. La réussite de l'instauration de l'insuline chez un diabétique de type 2 implique:

- D'évoquer l'insuline dès le début de la maladie comme étant un outil thérapeutique au même titre que les autres traitements (ADO),
- De prescrire une autosurveillance glycémique rapidement après le diagnostic,
- De mettre en avant le confort à court et long terme de l'insuline (réduction du nombre de prises de comprimés…),
- De rédiger un protocole d'adaptation des doses et de gestion de l'hypoglycémie,
- De mobiliser tous les partenaires autour du patient diabétique pour favoriser son apprentissage (famille, infirmière, pharmacien, médecin…). (48)

Enfin, chez les diabétiques de type 2, l'indication de l'insulinothérapie sera proposée dans certains cas particuliers, pour lesquelles elle sera introduite de façon transitoire, intensive et transitoire, ou définitive (10) (46) (47). Cependant il existe une approche particulière qui n'est pas partagée par la plupart des scientifiques. Cette approche correspond à une insulinothérapie de première intention où l'insuline est instaurée immédiatement après échec des mesures hygiéno-diététiques.

4-1-5 Insulinothérapie de première intention

Certains auteurs optent pour une insulinothérapie dans la suite immédiate d'un échec au régime seul. Cette attitude est loin d'être partagée par le plus grand nombre de scientifiques qui, au contraire, préconisent davantage l'approche séquentielle par mono puis bithérapie, moins contraignante en terme de coût et d'implication du patient. (53)

En effet, au cours d'une méta-analyse de S. Genuth, huit études randomisées ont comparé les sulfamides hypoglycémiants *versus* insuline (une à deux injections par jour). Une d'entre elles a révélée une efficacité nettement supérieure de l'insuline, deux autres une supériorité minime de l'insuline, et les cinq restantes une efficacité comparable en soulignant que les doses d'insuline ont été fixées entre 30 et 50 UI/ j. Suite à ces résultats, l'auteur recommande le traitement sulfamidé en premier lieu, puisqu'il apparaît moins contraignant, aussi efficace et qu'il entraîne une prise pondérale moindre.

En revanche, Berger et *al.* sont favorables à une insulinothérapie de première intention basée sur trois arguments principaux : la cardiotoxicité possible des sulfamides hypoglycémiants (même si elle n'a pas été cliniquement démontrée), l'absence d'effets athérogènes de l'insuline, la préservation du capital insulinique résiduel. Ainsi, deux stratégies peuvent être proposées : soit on administre deux injections d'insuline biphasique, soit une injection d'insuline rapide avant chaque repas associée à l'insuline NPH au coucher (si la glycémie à jeun est élevée). (47) (10)

Par ailleurs, il est acquis que le traitement oral peut être parfaitement efficace chez certains patients pendant de nombreuses années en fonction des réserves sécrétoires du pancréas. Le recours immédiat à l'insuline peut néanmoins se justifier pour une partie de la population diabétique très déséquilibrée (par ex : HbA1c >11%), ou pour des patients présentant de graves complications. Toutefois, il n'existe pas de recommandations définies. La décision de traiter d'emblée par insuline est laissée au libre choix du médecin. (53)

4-1-6 Insulinothérapie transitoire

L'insulinothérapie transitoire a lieu dans certaines situations telles que :

- Des complications métaboliques aiguës du diabète (décompensation cétosique),
- Une grossesse chez une femme avec un DT2,
- Des infections sévères, des interventions chirurgicales, ou encore un traitement par corticoïdes,
- Des maladies cardiovasculaires graves (IDM, AVC…),

- Des complications du diabète (mal perforant plantaire, neuropathie des membres inférieurs),
- Des troubles respiratoires aigus,
- Une contre indication à la poursuite du traitement par les ADO (insuffisance rénale ou hépatique) (46) (47) (10).

4-1-7 Insulinothérapie intensive et transitoire

L'insulinothérapie intensive et transitoire, est indiquée pour les patients souhaitant intensifier leur insulinothérapie, pour améliorer le contrôle glycémique, pour une réduction des risques cardiovasculaires, ou encore pour satisfaire les objectifs thérapeutiques recommandés. (54)

Ce schéma thérapeutique repose sur le concept de la glucotoxicité. En effet, l'hyperglycémie chronique entraîne une diminution de la capacité sécrétoire des cellules β et une majoration de l'insulinorésistance. Le but de l'insulinothérapie intensive et transitoire, est d'induire une normoglycémie prolongée par multi-injections d'insuline ou par administration d'insuline en continue grâce à la pose d'une pompe en SC. Cette thérapeutique a pour objectif la mise au repos du pancréas avec la possibilité d'une récupération partielle de l'insulinosécrétion au moment de l'arrêt du traitement insulinique intensif. (46) (55) Ainsi, après 10 à 14 jours d'un traitement intensif, une reprise d'un traitement oral efficace est possible dans 40 à 65 % des cas (47) (10).

Un essai multicentrique randomisé (55) a été réalisé pour comparer les effets de l'insulinothérapie intensive transitoire (insuline en Sous-Cutanée en continue = CSII) ou des injections multiples d'insuline journalières (MDI) avec les ADO, sur les valeurs d'HOMA B et HOMA-IR. L'indice HOMA permet une approche simple pour quantifier l'insulinosécrétion (HOMA B) et l'insulinosensibilité (HOMA-IR).

Après 2 à 5 semaines de traitement intensif, la réponse à l'insuline était partiellement restaurée et HOMA B était de façon significative augmentée chez tous les patients. Les indices HOMA B et HOMA IR étaient améliorés significativement après la thérapie intensive. Il a été montré que l'insulinothérapie intensive précoce chez les patients avec un

DT2 récemment diagnostiqués, a des résultats favorables sur la récupération et le maintien de la fonction des cellules β. (55)

Toutefois, la persistance d'une insulinosécrétion résiduelle suffisante est la condition nécessaire pour que ces insulinothérapies transitoires soient efficaces. Dans de nombreux cas ce type de thérapie se solde souvent par un échec 3 à 6 mois plus tard. Ainsi, une nouvelle cure peut être proposée. Par ailleurs, cette approche est contraignante, coûteuse et a des résultats qui sont éphémères et qui ne constitue pas une solution à terme pour le traitement du DT2. (47) (10) En pratique ces relances sont de moins en moins utilisées, et quand elles le sont, elles ne devraient pas conduire à retarder une insulinothérapie définitive (46).

4-1-8 Insulinothérapie définitive

L'insulinothérapie définitive devient nécessaire en cas de contre-indication à la poursuite des ADO (insuffisance rénale, hépatique…). En dehors de ces situations, c'est l'échappement progressif de la glycémie au traitement oral qui doit faire discuter le recours à une insulinothérapie (47). L'initiation de l'insulinothérapie définitive se fera alors par palier progressif. La première étape consiste à instaurer l'insuline à une seule injection par jour, suivie d'une étape d'intensification par plusieurs injections. (46)

4-2 Modalités de l'insulinothérapie

Étant donné la progression naturelle du DT2, le traitement doit être bien toléré par les patients, et dépendra des besoins glycémiques de chacun. Le traitement sera ainsi adapté en fonction de l'évolution de la maladie (51). Comme vu précédemment, lorsqu'il y a aggravation du déficit insulinosécrétoire avec un contrôle glycémique non équilibré sous ADO, l'insulinothérapie sera introduite (5). Ainsi, différentes options sont possibles.

4-2-1 Les différentes options pour instaurer l'insulinothérapie

L'approche la plus utilisée consiste en l'association d'un ou plusieurs ADO avec l'insuline. Celle-ci sera administrée en une seule injection d'insuline basale ou bien par plusieurs d'injections (45). Parmi les différentes insulines disponibles, on dénombre trois classes : l'insuline basale, l'insuline prandiale et l'insuline prémélangée (51).

a) Instaurer l'insulinothérapie avec une insuline basale

Une première option pour l'initiation de l'insulinothérapie est l'ajout d'une insuline basale à un traitement par ADO. En effet, l'HAS recommande, en première intention, l'adjonction à une bithérapie orale d'une insuline basale au coucher (soit une insuline intermédiaire type NPH, soit un analogue lent) (18). D'autre part, un grand nombre d'articles appuient cette stratégie thérapeutique.

En effet, il a été observé que les patients commencent souvent avec une injection par jour au coucher (bedtime) d'analogue de l'insuline basale, et que ceci a amélioré le taux de FPG (pour Fasting Plasma Glucose : glucose plasmatique à jeun). Cette stratégie permet de contrôler le PPG (pour Post Prandial Glucose), et de favoriser la récupération de la capacité sécrétoire des cellules β. (56)

Ainsi, l'ajout d'un analogue de l'insuline basale (type glargine) à un traitement oral existant, peut aider les patients à obtenir une HbA1c < 7% et une FPG < 5.5 mmol/L (54) et semble être généralement suffisant pour atteindre l'objectif glycémique (51).

b) Instaurer l'insulinothérapie avec une insuline prandiale

Les analogues de l'insuline de courte durée d'action (aspart, lispro, glulisine), administrés avant chaque repas, et en association avec une thérapie orale, peuvent également être une alternative. De plus, il a été constaté qu'un meilleur contrôle glycémique et une meilleure amélioration de l'HbA1c étaient obtenus avec ces analogues, par rapport à l'insuline humaine de courte durée d'action (51).

c) Instaurer l'insulinothérapie avec une insuline prémélangée

La troisième option pour les patients insuffisamment contrôlés par ADO, est l'introduction d'une insuline prémélangée (51). Il a été montré que les patients pouvaient commencer l'insulinothérapie avec un analogue de l'insuline prémélangée afin d'avoir par la suite une facilité d'intensification avec des injections supplémentaires de la même insuline. D'autre part, la baisse de l'HbA1c a été plus marquée avec l'analogue de l'insuline prémélangée qu'avec l'analogue basale seul. Un certain nombre d'études sont en faveur de l'insuline prémélangée par rapport à l'analogue basale, du fait de son efficacité sur le contrôle glycémique (réduction importante de l'HbA1c) (56) (43) (51).

Toutefois, l'efficacité (caractérisée par les valeurs d'HbA1c) des insulines prémélangées est sujette à controverse. En effet, d'autres études indiquent au contraire que l'analogue de l'insuline basale est plus efficace. (Janka HU, Plewe G (51))

d) Conclusion sur les options pour l'instauration de l'insuline

L'opinion sur la méthode à appliquer pour commencer l'insulinothérapie dans le DT2 reste partagée. Cependant, la combinaison ADO-insuline basale, peut être considérée comme un premier choix efficace dans le cadre d'une approche par palier, et adaptée à la défaillance progressive des cellules β (44). De plus, une seule injection journalière d'insuline basale est probablement attrayante pour les patients, et permettrait ainsi d'améliorer leur adhérence à l'insulinothérapie (57).

Enfin, après avoir évalué les différentes options de l'instauration de l'insulinothérapie, nous verrons que cette dernière se présente de façon schématique, en deux étapes : la première correspond à l'introduction d'une insuline basale en association à un traitement ADO préexistant. La deuxième consistera à intensifier le traitement insulinique, en augmentant le nombre d'injections journalières, souvent par paliers progressifs, en poursuivant ou non le traitement par ADO préexistant (des études sont en faveur de la poursuite des ADO et d'autres affirment qu'on arrête les ADO lorsqu'on passe aux injections multiples).

4-2-2 Première étape : instauration de l'insuline à une injection par jour

L'insulinothérapie à une seule injection au coucher appelée « bedtime » a pour objectif de contrôler la glycémie du réveil, car la production hépatique de glucose remonte en fin de nuit, et est à l'origine d'une ascension progressive de la glycémie à partir de 5-6 heures du matin (46). Même si actuellement il n'existe pas de consensus sur les modalités d'introduction de l'insulinothérapie, cette stratégie reste la plus appuyée (56).

4-2-2-1 Choix de l'insuline basale

4-2-2-1-1 Les différents types d'insulines basales

Trois insulines basales peuvent être utilisées. On distingue deux analogues de longue durée d'action glargine et detemir, et une insuline humaine de durée d'action intermédiaire NPH. Le choix de l'insuline doit tenir compte de la durée et du délai d'action. Le pic d'action quant à lui, doit se situer entre 5 et 10 heures du matin. Les analogues glargine et détémir sont utilisés pour leur longue durée d'action et en particulier pour leurs propriétés pharmacocinétiques qui limitent le nombre d'événements hypoglycémiques. (46)

4-2-2-1-2 Comparaison entre NPH et analogues de l'insuline basale

La comparaison entre les analogues de l'insuline basale et l'insuline NPH se fera par rapport à leur efficacité et leur sécurité (déterminée par la fréquence des hypoglycémies). Jusqu'à récemment, l'insuline NPH était la plus couramment utilisée, néanmoins elle semble être remplacée par les analogues lents et notamment par l'analogue glargine (58).

a) Glargine *versus* NPH

Le profil d'activité de NPH représente une limite à son usage comme insuline basale de substitution. En effet, la NPH de par ses propriétés pharmacocinétiques, nécessitera le plus souvent 2 injections journalières, pour assurer une couverture insulinique de 24h. En revanche, l'insuline glargine, de part son mode d'absorption avec un profil d'activité très différent **(**durée d'action d'environ 24h), et une variabilité entre patients plus faible, sera privilégiée par rapport à l'insuline NPH. (58)

Toutefois, il est important de noter que l'analogue Glargine (à une injection/ j) a montré une efficacité clinique et un contrôle glycémique équivalents à l'insuline NPH caractérisés par une réduction de l'HbA1c similaire (44) (58) (51). De plus, ces constations on été confirmées par l'étude LANMET qui a évalué chez des diabétiques de type 2 insulino-naïfs, l'efficacité du traitement par glargine ou NPH en association à la metformine. Les taux d'HbA1c ont été diminués de façon identique dans les 2 groupes, avec par ailleurs des effets indésirables plus fréquents avec l'insuline NPH. (51)

En revanche, dans le cas des patients diabétiques de type 2 et obèses, une baisse significative de l'HbA1c a été constatée lorsqu'ils étaient traités par glargine comparé à l'insuline NPH, suggérant ainsi que l'insuline glargine peut être un traitement avantageux chez ce type de patients. (58) (51)

b) Glargine ou détémir *versus* NPH

Une revue (59), a identifié six études avec 1715 diabétiques de type 2, comparant l'insuline glargine à la NPH, et 2 autres études comparant l'insuline detemir à la NPH chez 578 patients. Il a été montré que ces analogues étaient efficaces de manière identique par rapport à l'insuline NPH dans le contrôle métabolique à long terme, avec moins d'épisodes d'hypoglycémies symptomatique et nocturne (59) (51). Cependant, il a été suggéré une prudence vis-à-vis de ces analogues, puisqu'il existe encore peu de données sur les effets (positifs ou négatifs) à long terme (59).

4-2-2-2 Conclusion sur le choix de l'insuline

La plupart des études, ont constaté que glargine et détémir, avaient une efficacité similaire à celle de l'insuline NPH. Cependant, de nombreuses études soutiennent l'initiation de l'insulinothérapie par ces analogues (à une injection par jour), plutôt que l'insuline humaine NPH, notamment par leur faible risque d'hypoglycémie (58). D'autre part, on remarque qu'il y a eu plus d'études évaluant glargine que détémir. C'est pourquoi cette insuline est la plus rencontrée dans les stratégies thérapeutiques. De plus, elle apparaît la plus avantageuse, de par sa longue durée d'action. Enfin, le groupe UKIIS (UK Insulin Initial Study), et IDF (International Diabetes Federation) sont en accord avec ce protocole de traitement, qui est bien accepté dans la pratique clinique (44).

4-2-3 Traitement combiné insuline-ADO

Dans cette partie, nous nous intéresserons aux différentes associations insuline-ADO. Nous préciserons notamment le rôle et l'importance de cette association dans l'amélioration du contrôle glycémique (57) (60).

4-2-3-1 Etudes en faveur de la combinaison Insuline-ADO

L'UKPDS est l'une des premières études à investir dans l'éventualité d'associer l'insuline aux ADO dans le traitement du DT2. Elle a démontré que l'association précoce d'insuline aux ADO, peut maintenir une valeur de l'HbA1c autour de 7% pendant six ans suivant le diagnostic (47% des patients étaient traités par des sulfamides et insuline *versus* 35% dans le groupe insuline seule). De plus, la combinaison insuline-ADO a été associée à des améliorations des marqueurs de risque cardiovasculaire dans les premiers résultats des études. (56)

Par ailleurs, Yki-Jarvinen a analysé 34 études prospectives d'une durée de 2 à 12 mois comparant l'insuline seule à un traitement l'associant aux différents ADO (sulfamides, biguanides, inhibiteurs des α-glucosidases, glitazones). Il a conclu que sous traitement combiné, l'équilibre glycémique a été comparable ou même meilleur que sous insuline seule avec une réduction des besoins insuliniques de 20 à 60 %. (46)

Dans cette analyse, les résultats indiquent que la dose moyenne finale d'insuline a baissé de 32% quand la metformine était poursuivie, de 42% quand les sulfamides étaient poursuivis et de 62% lorsque les deux ADO étaient poursuivis. La baisse significative du besoin en insuline avec la poursuite des sulfamides en particulier, suggère que ces derniers, ont le potentiel d'améliorer les effets stabilisateurs de l'insuline endogène subsistante. (60) (47) (10)

4-2-3-2 Les différents ADO utilisés en association avec l'insuline

Les ADO qui peuvent être utilisés avec l'insuline sont, les sulfamides, les inhibiteurs des α-glucosidases, les thiazolidinediones et les biguanides. Toutefois, la dernière classe thérapeutique (la metformine) est la plus fréquemment utilisée.

A- L'Association insuline-metformine

Le principe est d'associer à l'insuline exogène un médicament qui agit sur l'insulinorésistance musculaire et surtout sur la production hépatique de glucose. L'adjonction de metformine à une insulinothérapie chez le diabétique de type 2 peut avoir un effet d'épargne avec une réduction des doses d'insuline de 15 à 30 %. Elle améliore l'HbA1c de 1 à 2 %, et freine la prise de poids liée à l'insuline. De plus, elle pourrait avoir un effet bénéfique sur le profil lipidique. (47) (10)

D'après un article (43), un traitement comprenant une injection le soir d'un analogue de l'insuline prémélangée BIAsp 30 (30% aspart/70% aspart-protamine) combinée à la metformine était efficace par rapport à la baisse de l'HbA1c chez des patients diabétiques de type 2 ayant un contrôle glycémique insuffisant sous ADO.

Par ailleurs, l'essai CIMT (the Copenhagen Insulin and Metformin Therapy Trial) (61) a évalué l'effet au niveau cardiovasculaire d'un traitement de 18 mois associant la metformine à 1g (2 fois par jour) *versus* placebo, à l'un des trois analogues de l'insuline (détémir, l'insuline biphasique aspart 30 et aspart). Les participants à l'étude ont une HbA1c $\geq$ 7.5 % sous traitement par ADO ou insulinique.

Figure 20 : Association de la metformine à différentes insulines (61)

Cette étude évalue les effets des différentes insulines (combinées à la metformine) administrées à une posologie variable : L'analogue lent detemir (Levemir ®) administré à une injection / j L'insuline biphasique aspart administrée une à trois fois / j L'analogue rapide aspart (3 fois / j) et l'insuline detemir (1 fois/ j)

Dans cette étude, la question est de savoir si la metformine doit être poursuivie ou non lorsqu'on instaure un traitement par insuline. Les résultats ne sont pas encore disponibles, en effet, cette étude ayant commencé en mai 2008 ne sera terminée qu'en septembre 2009 (avec un suivi jusqu'à Mars 2011). Cependant cette étude semble être intéressante car elle permet d'évaluer la place de la metformine dans le traitement combiné avec l'insuline (61).

B- Association insuline-inhibiteurs des α -glucosidases

Le principe de cette association repose sur la réduction de l'excursion glycémique postprandiale et favoriser ainsi une perte de poids. En effet, plusieurs études ont montré que l'adjonction de l'acarbose (*versus* placebo) chez des diabétiques de type 2 insulino-traités diminue la glycémie postprandiale et l'HbA1c (0,4 à 0,7 %) avec une réduction minime du poids, des triglycérides et des doses d'insuline. (47) (10)

C- Association insuline-insulinoscréteurs

C-1 sulfamides

Les sulfamides ont pour objectif d'augmenter l'insulinosécrétion lors des repas et de maintenir un bon équilibre glycémique durant la journée. Ces ADO ont montré un bénéfice modéré mais significatif du traitement combiné *versus* insuline seule, sur la glycémie à jeun et sur l'HbA1c. Ce traitement permet par ailleurs de réduire la dose d'insuline administrée. L'insulinosécrétion est caractérisée par une augmentation du C-peptide à jeun, qui représente le principal facteur prédictif d'une réponse favorable au traitement combiné. Toutefois, peu de données sont disponibles sur l'intérêt de l'association insuline-sulfamide à long terme. (47)

Une étude annexe de l'UKPDS, a comparé l'ajout précoce d'insuline basale à un sulfamide par rapport à l'insuline seule. Elle a montré que l'association insuline-ADO de façon générale, atteignait une meilleure réduction de l'HbA1c (médiane de l'HbA1c : 6,6% pour l'association insuline-ADO *vs* 7,1% pour l'insuline seule). (60)

De plus, d'autres études cliniques ont confirmé que le contrôle glycémique peut être amélioré lors de l'instauration de l'insulinothérapie, si les sulfamides sont poursuivis ou ajoutés. En effet, une étude a évalué l'association NPH et glipizide. Avec NPH seule, la moyenne finale de FPG était de 7,8 mmol/L et l'HbA1c était de 7,8 %. En revanche, l'association NPH-glipizide permettait d'obtenir une moyenne de FPG de 6,3mmol/L et une HbA1c de 7,1%. (60)

Enfin, une autre étude a évalué dix patients avec un DT2 (prenant auparavant des sulfamides) qui ont commencé avec une injection le soir d'une insuline humaine prémélangée 30. Lors de l'étude, chaque participant recevait l'insuline prémélangée associée ou non à un traitement par sulfamides. Les résultats ont révélé un meilleur contrôle glycémique avec la thérapie combinée par rapport à l'utilisation de l'insuline seule, et une plus grande stabilité des valeurs de FPG (glycémie à jeun) (60).

C-2 Cas particulier des insulinosécréteurs non sulfamidés

Le repaglinide, un agent insulinosécréteur non sulfamidé qui, par son action rapide et courte, agit préférentiellement sur la glycémie postprandiale. Son association avec l'insuline NPH, améliore l'équilibre glycémique chez des diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous sulfamidé seul ou combiné à la metformine. Cependant, cette association est moins efficace sur le contrôle glycémique que le traitement combiné metformine-NPH et s'accompagne d'une prise de poids plus importante. Toutefois, l'association répaglinide-insuline repose sur une utilisation de doses modérées d'insuline limitant ainsi la prise de poids et le risque hypoglycémique. (47)

D- Associations sulfamide hypoglycémiant-metformine-insuline

Dans une étude (43), comparant l'insuline biphasique humaine seule à une thérapie par glargine associée à la metformine et sulfamides, une meilleure réduction de l'HbA1c a été observée avec glargine. Toutefois, l'insuline prémélangée a pu être désavantagée par la suppression d'ADO, et en particulier la metformine. De plus, une insuline humaine a été utilisée et non pas un mélange d'analogues. Ce dernier aurait pu apporter un meilleur contrôle glycémique postprandial.

Par ailleurs, l'étude randomisée 4T, a comparé trois analogues de l'insuline (insuline biphasique aspart à 2 injections, aspart à 3 injections, et detemir à 1 ou 2 injections). Elle a été réalisée chez 708 personnes avec un DT2 depuis plus de 12 mois (en moyenne 9 ans) n'ayant pas encore été traité par insuline. L'HbA1c était comprise entre 7 et 10 % (moyenne de 8,5%) depuis au moins 4 mois, malgré un traitement aux doses maximales tolérées par metformine et sulfamides. Les résultats de cette étude ont montré que l'ajout d'un analogue insulinique à longue durée d'action à un traitement par metformine et sulfamide permet, après 1 an, d'atteindre un taux d'HbA1c $\leq$ 6,5%. (62)

4-2-3-3 Classe d'ADO contre-indiquée avec l'insuline

A- Association insuline-glitazone

La troglitazone a un effet épargneur d'insuline (réduction des doses de 12 à 39 %). Elle améliore l'équilibre glycémique (diminution de l'HbA1c de 0,3 à 1,4 %) avec un effet dose-dépendant. Cependant, une hépatotoxicité parfois mortelle, contre indique son utilisation (47) (10). De plus, l'utilisation de TZD en association avec l'insuline a été corrélée à une augmentation du risque de défaillance cardiaque (56).

Ainsi, les glitazones sont des molécules qui ont des indications restrictives ne permettant pas de les associer à l'insuline pour le moment (47) (56) (45). Toutefois, certaines études ont utilisé cette combinaison.

B- Etude où l'insuline biphasique aspart 30/70 est combinée à la pioglitazone

Une étude (63) randomisée de 18 semaines, a comparé l'efficacité et la sécurité de BIAsp 30 combinée à la pioglitazone, par rapport aux thérapies [glibenclamide + pioglitazone], ou BIAsp 30 seule. À la fin de l'étude, les patients présentaient une meilleure réduction de l'HbA1c (1.2%) dans le groupe [BIAsp 30 + pioglitazone] par rapport aux deux autres groupes. Cette étude a démontré les avantages de l'utilisation de [BIAsp30 + pioglitazone] chez les diabétiques de type 2 qui n'avaient pas atteint un contrôle glycémique satisfaisant avec glibenclamide seul ou combiné à un autre ADO.

Cette combinaison s'avère plus efficace que les autres traitements probablement parce que les thiazolidinediones augmentent l'insulinosensibilité périphérique et par conséquent, améliore l'action de l'insuline. Ceci peut expliquer les raisons pour lesquelles les patients qui recevaient [BIAsp30 à 0.5UI/ kg + pioglitazone] atteignaient un meilleur contrôle glycémique par rapport à ceux qui ont reçu BIAsp30 en monothérapie (à 0.7UI/kg), malgré une plus faible dose d'insuline utilisée dans le traitement combiné. Ainsi, à partir de cette étude, la thérapie [BIAsp 30 + pioglitazone] a apporté une alternative efficace et bien tolérée au traitement par combinaison d'ADO [glibenclamide + pioglitazone] ou par insuline prémélangée seule. (63)

4-2-3-4 Cas particulier de la combinaison ADO-glargine et son importance

Comme nous l'avons vu auparavant, la combinaison ADO-glargine, est la plus utilisée, en raison de ses nombreux avantages. C'est pourquoi, plusieurs études mentionnées ci-dessous ont analysé l'efficacité de cette association.

L'étude TULIP a évalué l'efficacité de l'initiation de glargine en combinaison avec un ADO par rapport à une activité physique stricte associée à des MHD chez les patients avec un DT2, dont le contrôle glycémique est acceptable, sous traitement par ADO à doses maximales. Il a été conclu que l'utilisation de l'analogue glargine, pour les patients dont l'HbA1c comprise entre 7 et 8% était efficace et que les deux tiers des patients avaient une HbA1c inférieure à 7%. (57)

Par ailleurs, l'étude INSIGHT[3] randomisée de 24 semaines, a évalué 405 patients diabétiques de type 2 qui recevaient au maximum 2 ADO (voire aucun). Les patients ont été répartis en 2 groupes : le premier recevant des ADO (associés aux MHD et sans insuline) et le second recevant l'insuline glargine (à une injection/j), associée ou pas à un traitement par ADO (s'il était pris auparavant). Les résultats de cette étude ont montré que l'ajout de glargine à des ADO permettait une réduction significative et plus importante de l'HbA1c. De plus, il a été noté une amélioration de la qualité de vie des patients. (57) (65).

De plus AT.LANTUS[4]**,** une étude de 24 semaines randomisée a été menée sur 4961 diabétiques de type 2 ayant une HbA1c entre 7 et 12 %. Elle a rejoint les résultats de l'étude APOLLO et a examiné les méthodes optimales pour initier et maintenir la thérapie par l'insuline glargine en utilisant des sous groupes avec deux algorithmes de traitement. Les algorithmes correspondent pour l'un à une titration conduite par le médecin (algorithme 1) et pour l'autre à une titration conduite par le patient lui-même (algorithme 2). (45) (65)

[3] Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycemia Therapy (64)

[4] A Trial comparing Lantus Algorithms to achieve Normal blood glucose Targets in subjects with Uncontrolled blood Sugar

Tableau 19 : Comparaison de la glargine associée à un ou plusieurs ADO selon deux algorithmes (45)

	Glargine + 1 ADO (340 patients)	**Glargine + > 1 ADO (525 patients)**
	Pourcentage des patients ayant attient une HbA1c ≤7%	
Algorithme 1	24%	31%
Algorithme 2	38%	43%

Sur le nombre total des patients inscrits, 865 étaient inclus dans une analyse de sous groupes dont 340 patients dans le groupe [glargine +1 ADO], et 525 patients dans le groupe [glargine + > 1 ADO]. Cette étude montre que l'initiation d'insuline glargine à une injection par jour associée aux ADO entraine une réduction significative de l'HbA1c avec un faible risque d'hypoglycémie. D'autre part, la plus grande réduction d'HbA1c a été vue chez les patients de l'algorithme 2 sous un ADO ou plus. (45)

Ainsi, l'efficacité de la combinaison glargine-ADO permet à un grand nombre d'études de privilégier et de soutenir cette association.

4 -2-3-5 Cas particulier du traitement intensif combinant insuline et ADO

Lorsqu'il y a intensification du traitement, par multi-injections, la thérapie combinée aux ADO permet d'obtenir des améliorations plus importantes de l'HbA1c, par rapport à une intensification par insuline seule.

Des études dans lesquelles la titration d'insuline était plus agressive ont montré plus clairement les avantages de la thérapie combinée insuline-ADO. Après six mois, l'insuline intensifiée plus placebo améliorait l'HbA1c qui est passée de 9.1% à 7.6% mais a entrainé une prise de poids de 3.2 kg. En revanche, l'intensification de l'insuline avec l'ajout de metformine a diminué l'HbA1c de 9% à 6.5%, tandis que le poids n'augmentait que de 0.5 kg.

Une étude de 390 patients qui prenaient déjà de l'insuline (avec ou sans metformine) avec deux à quatre injections par jour, a évalué l'ajout de metformine ou de placebo au traitement existant par insuline, pendant seize semaines. La moyenne de l'HbA1c était de 7.6% avec l'insuline plus placebo *versus* 6.9% avec la thérapie combinée.

Enfin, une autre étude de vingt patients a évalué des patients avec un DT2 ayant reçu pendant quatre semaines un traitement Basal-Bolus d'insuline par pompe, suivi de l'ajout soit de metformine soit de thiazolidinedione. Les doses d'insuline injectées, nécessaires pour maintenir le contrôle glycémique ont diminué de 31% quand la metformine était ajoutée, et de 53% lorsque les thiazolidinediones étaient ajoutés.
(60)

4-2-3-6 Conclusion sur le traitement combiné

En résumé, la thérapie combinée insuline-ADO est largement utilisée dans de nombreuses études de courte durée qui ont montré son efficacité dans l'amélioration du contrôle glycémique. De plus, l'utilisation de cette approche thérapeutique permet de réduire les doses d'insuline et par conséquent d'atténuer ses effets indésirables.

Par ailleurs, des études à plus long terme comparant l'insuline seule par rapport à l'insuline associée aux ADO seraient nécessaires. Pour l'instant, la thérapie associant la metformine et/ou les sulfamides avec l'insuline, est la combinaison qui apporte le meilleur contrôle glycémique. Cette association constitue la principale méthode pour traiter le DT2 pour un objectif glycémique satisfaisant.

Enfin, l'arrivée de molécules récentes telles que les sécrétagogues d'action rapide, les agonistes GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP4 (sitagliptine, vildagliptine), pourrait s'ajouter à l'arsenal thérapeutique. (60)

4-2-4 Deuxième étape : intensification du traitement insulinique

Le traitement intensif est utilisé lorsqu'il y a aggravation de l'insulinodéficience chez les diabétiques de type 2 et lorsque le schéma bedtime n'est plus efficace. Ainsi, il existe plusieurs options d'intensification de l'insulinothérapie. (52)

Parmi ces options, on peut passer à deux injections d'insuline intermédiaire (type NPH) ou biphasique, ou encore introduire un analogue de l'insuline rapide aux repas. Le plus souvent c'est l'analogue rapide qui sera instauré, par palier progressif, à un traitement préexistant composé d'analogue basal associé à un ou plusieurs ADO. Une autre alternative est

l'utilisation de la pompe à insuline. Ainsi, le traitement intensif peut être appliqué selon deux méthodes : la première est la thérapie par multi-injections (2 à 4 injections par jour), le plus souvent en association aux ADO et la seconde est l'administration de l'insuline, de manière continue par un système de pompe.

4-2-4-1 Effets bénéfiques du traitement intensif

De nombreux effets bénéfiques sont observés avec l'insulinothérapie intensive, comparée au traitement conventionnel, avec notamment une diminution du risque cardiovasculaire et une récupération partielle de la fonction des cellules β.

a) Effets sur le risque cardiovasculaire

Dans un certain nombre d'études les résultats suggèrent que la réduction de la glycémie atteinte par un traitement insulinique intensif aura par la suite un effet bénéfique sur le risque cardiovasculaire. L'étude STENO 2, a montré que lors d'interventions intensives, il a été constaté une réduction de la mortalité cardiovasculaire et d'IDM non mortel. (56)

D'autre part, l'étude DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) a évalué l'effet de l'insuline en perfusion chez les patients avec un DT2 ayant eu un IDM aigu. Une réduction de 28% de la mortalité après 3,4 années a été constatée chez le groupe insuline en perfusion en comparaison au groupe traité par insulinothérapie conventionnelle. (56) Nous verrons par ailleurs cette étude plus en détail dans la partie des complications macrovasculaires.

b) Effets sur la fonction des cellules β du pancréas

Un contrôle glycémique intensif et précoce peut éliminer les effets délétères de l'hyperglycémie et récupérer les cellules β lésées, évitant ainsi la perte irréversible de la fonction sécrétoire de ces dernières. (55)
Les résultats de l'étude ZODIAC-5 (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care) ont montré que pour atteindre un contrôle glycémique suffisant, le traitement a besoin

d'être intensifié, notamment lorsque la maladie progresse. Le concept de défaillance des cellules β est considéré comme le déterminant principal de la progression chronique du DT2. Une telle thérapie d'intensification devrait alors être considérée comme une compensation de la dégradation de la fonction de ces cellules. (67)

Ainsi le traitement par insuline, précoce et agressif, semble avoir des effets remarquables sur la récupération et le maintien de la fonction des cellules β. (55)

4-2-4-2 Modalités de l'insulinothérapie intensive selon le schéma utilisant les injections multiples

4-2-4-2-1 Les différentes options du traitement intensif

Le traitement intensif peut envisager deux injections d'insuline semi-lente (NPH) ou biphasique mais cette option ne semble pas apporter de réels bénéfices supplémentaires par rapport à l'insuline basale au coucher en terme de contrôle glycémique (46). D'autre part, les schémas à trois injections d'insuline rapide ou ultrarapide (associée à un sulfamide) sans couverture insulinique basale, n'améliorent pas non plus l'équilibre glycémique, comparés au traitement associant l'insuline basale aux ADO. (47)

Lors de l'étude VETERANS, les diabétiques de type 2 ont été traités de façon randomisée, soit par insulinothérapie conventionnelle, soit par insulinothérapie intensive. Cette étude a été effectuée selon quatre modalités successives, en fonction de l'équilibre glycémique. Tout d'abord, l'insuline NPH (ou analogues lents) est administrée à une injection au coucher, en association avec les ADO, puis à deux injections par jour. Enfin des injections multiples sont administrées quotidiennement. Les résultats indiquent un meilleur contrôle du diabète dans le cas du schéma en multi-injections avec cependant des doses d'insuline plus importantes et une fréquence accrue d'hypoglycémies modérées. (47)

4-2-4-2-2 Multi-injections : MDI (Multiple Daily Injections)

Les injections multiples correspondent à un schéma insulinique constitué d'au moins 4 injections par jour. Les ADO peuvent être arrêtés et le schéma insulinique doit dans l'idéal reproduire au mieux le profil physiologique de la sécrétion d'insuline. De plus, les analogues de l'insuline, ultrarapide et lente, ont pour avantage d'améliorer la maniabilité et la précision de ces schémas. (46). Une autre option d'intensification est l'utilisation d'une insuline prémélangée (54).

Par ailleurs, la pharmacocinétique des analogues rapides permet de bien contrôler les excursions glycémiques postprandiales. C'est ce que l'on appelle l'insulinothérapie fonctionnelle, qui est la thérapie caractéristique du DT1. Elle consiste à adapter la dose d'insuline du repas (analogue rapide) à la quantité de glucides ingérés. Cette méthode offre l'avantage considérable d'une liberté alimentaire, tout en prenant en compte les conditions du suivi diététique. Par ailleurs, ces analogues seront préférés à l'insuline rapide humaine. (46)

A- MDI avec l'analogue rapide

La gestion du DT2 utilisant l'insuline basale glargine régule la production hépatique mais a moins d'effets sur la gestion des taux de glucose postprandial par rapport à l'insuline prandiale. C'est pourquoi, l'addition d'insuline prandiale à une thérapie existante peut aider à la gestion de l'hyperglycémie chez les patients qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques avec l'insuline basale et les ADO. Cette stratégie permet notamment de réduire le risque de complications liées au diabète. (54)

A-1 Modalités de l'intensification avec l'analogue prandial

De meilleurs résultats d'HbA1c ont été obtenus lorsqu'une ou plusieurs doses d'insuline à action rapide ont été ajoutées (aux repas). En revanche, l'insuline prandiale ne doit être ajoutée qu'une fois que la dose d'insuline basale ait été entièrement optimisée (45). En effet, pour une intensification du traitement du DT2, il est important de procéder à une optimisation de la dose d'insuline basale (ajoutée aux ADO) afin de viser l'objectif de la glycémie à jeun. (54)

Cette stratégie a également été appuyée par Monnier et *al.* Ils ont constaté que l'addition d'une insuline de courte durée d'action à une insuline basale permet d'atteindre les objectifs de l'HbA1c recommandés en contrôlant de façon précise le glucose postprandial. Ceci semble être particulièrement vrai pour les patients dont la sécrétion d'insuline endogène est diminuée (43). De plus, le contrôle glycémique pourrait être amélioré sans grand risque d'hypoglycémie en ajoutant des doses d'insuline prandiale aux analogues lents (60).

En pratique, le traitement commence avec une insuline basale et sera par la suite intensifié par l'addition d'une seule injection d'insuline prandiale au repas principal, suivi de l'introduction (par paliers progressifs), d'autres injections prandiales pour les patients qui ne parviennent toujours pas à atteindre les objectifs glycémiques souhaités. Le traitement sera ainsi adapté en fonction de l'évolution de la maladie. L'approche par intensification du traitement par escalades permet cette individualisation. (51) (54)

A-2 Etudes en faveur de l'analogue prandial dans l'intensification du traitement

Dans un article (68), une étude a évalué l'efficacité de l'ajout d'une dose unique de l'analogue rapide d'insuline glulisine, à un traitement par ADO et glargine préexistant. L'efficacité a été évaluée par rapport à un objectif glycémique à atteindre (valeur d'HbA1c < à 6,5%). Les résultats de cette étude montrent, qu'une injection quotidienne de glulisine (quelque soit l'heure d'injection) en association avec glargine et ADO, améliore la valeur de l'HbA1c chez les diabétiques de type 2 ayant un contrôle glycémique insuffisant.

En effet, 30 % des patients traités atteignent une HbA1c inférieure ou égale à 6,5%. Ainsi, les résultats de cette étude suggèrent qu'une injection quotidienne d'analogue rapide de l'insuline, pourrait être utilisée dans l'intensification du traitement chez le diabétique de type 2 dont la glycémie n'est pas contrôlée par l'association glargine et ADO. Cette approche peut représenter une démarche simplifiée et efficace dans l'intensification du traitement du DT2, insuffisamment contrôlé sous ADO et glargine. (68)

Une autre étude (54), a évalué l'intensification de l'insulinothérapie par l'ajout d'une ou plusieurs doses quotidiennes d'insuline prandiale. Les principales options de cette étude comprennent le traitement selon un schéma Basal-Plus, ou Basal-Bolus ou avec une insuline prémélangée (fig. 21). L'objectif de cette étude est de discuter des options thérapeutiques, pour une intensification avec l'adjonction d'une insuline d'action rapide à une insuline basale. Le but est d'aider les patients à atteindre leurs objectifs de traitement. (54)

A-2-1 Le concept Basal-Plus

L'efficacité de l'ajout d'une dose unique d'insuline d'action rapide (Basal-Plus) à une thérapie combinant ADO et insuline basale, a été récemment déterminée dans l'étude OPAL (Oral Plus Apidra et Lantus). Cette étude de 24 semaines, a porté sur 396 patients avec un DT2 qui avaient une HbA1c entre 6.5 et 9%, et qui prenaient de l'insuline glargine plus ADO. Ces patients ont reçu l'insuline glulisine. Il a été constaté que l'introduction d'une dose unique d'insuline prandiale apporte la possibilité de contrôler le PPBG (Post Prandial Blood Glucose = glucose sanguin post-prandial). Par ailleurs, l'ajout d'une seconde dose d'insuline aux autres repas est possible, si le contrôle glycémique reste insuffisant (fig. 21). (54)

Ainsi, ce concept procède en deux étapes. La première consiste à introduire une seule injection d'insuline prandiale au traitement ADO-insuline basale mis en place auparavant. La deuxième étape consistera à ajouter une seconde injection de l'insuline prandiale si la glycémie n'est pas équilibrée.

A-2-2 Le concept Basal-Bolus

Ce concept correspond à un traitement plus complet que le précédent, impliquant une injection d'insuline basale associée à une injection d'insuline d'action rapide à chaque repas, dans le but de gérer le glucose postprandial, et d'imiter la sécrétion endogène d'insuline. (54)

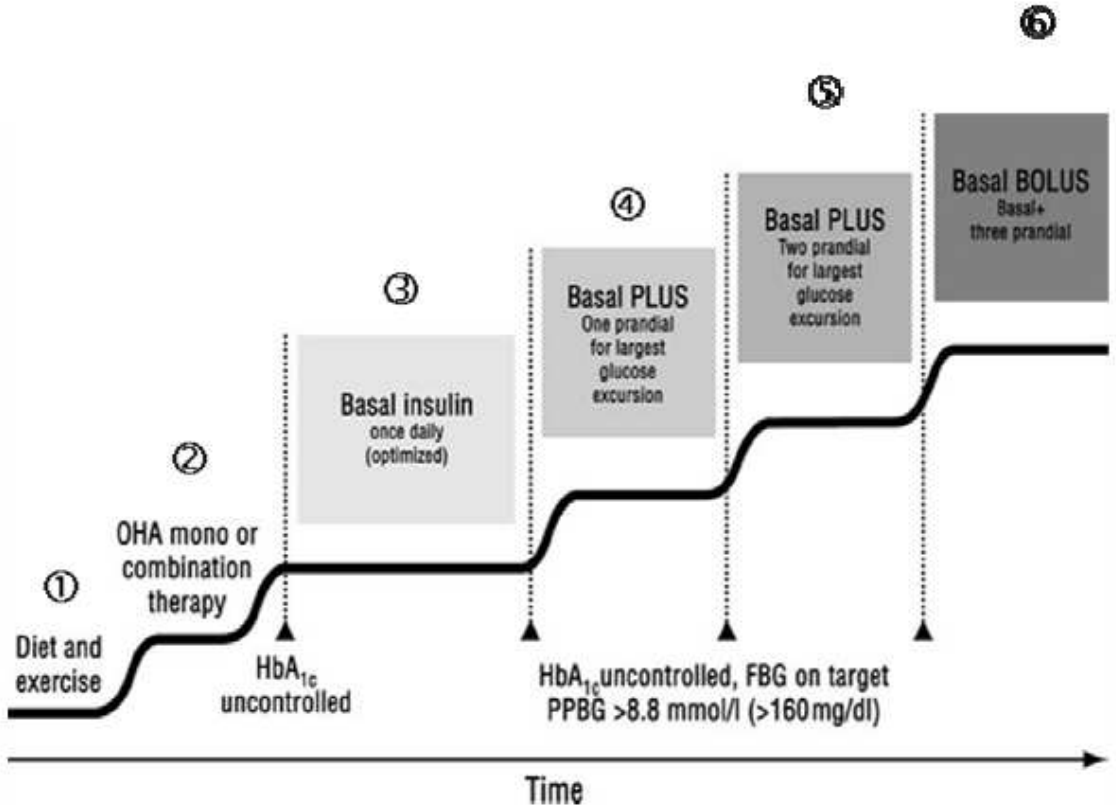


Figure 21 : Approche du traitement intensif par palier progressif chez les diabétiques de type 2, selon Monnier et *al*. (54)

① : En première intention on utilise uniquement des MHD.
② : Lorsque l'HbA1c augmente malgré les MHD, mise en place du traitement par ADO (en conservant les MHD) en monothérapie puis association de plusieurs ADO si l'HbA1c n'est pas stable.
③: Quand MHD + ADO ne suffisent plus à contrôler l'HbA1c, introduction d'une insuline basale (à 1 injection par jour).
④ ⑤: Lorsque l'HbA1c ne se stabilise toujours pas, et quand le PPBG est > à 8,8 mmol/l, ajout d'une insuline basale une seule injection d'insuline prandiale (au repas principal pour lequel l'excursion glycémique est la plus élevée). Puis, si ce schéma ne suffit pas, ajouter une seconde injection d'insuline prandiale.
⑥: Dernière étape où une troisième injection d'insuline est introduite au traitement précédent

OHA (Oral Hypoglycaemic Agent) = ADO.

Le schéma Basal-Bolus est l'approche la plus physiologique, toutefois le schéma Basal-Plus est une approche flexible qui permet une évolution progressive vers Basal-Bolus. (54)

En conclusion, il existe un certain nombre d'options pour l'intensification du traitement insulinique. Finalement, le choix entre différentes insulines prandiales dépendra non seulement des améliorations perçues du contrôle glycémique, mais également de la bonne volonté et de la capacité des patients à gérer eux même leur injections. (54)

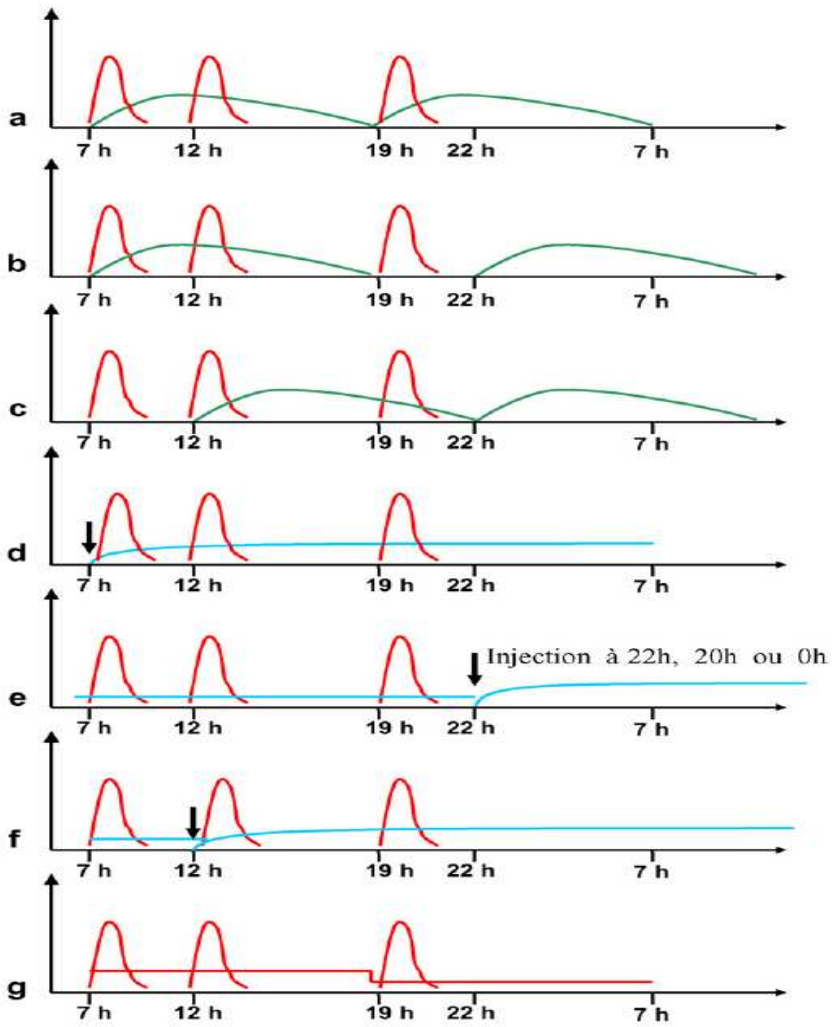


Figure 22 : Résumé des schémas d'insulinothérapie. (34)

Les schémas intensifiés actuels associent une injection préprandiale d'analogue d'action rapide de l'insuline (ultrarapide en rouge) à une insulinothérapie basale qui peut être assurée par deux injections d'insuline intermédiaire (vert) (a) (b) (c), ou une injection d'analogue d'action lente de l'insuline (bleu) ou par administration SC continue d'insuline ultrarapide par pompe à insuline avec plusieurs débits de base possibles sur le nycthémère (g). L'horaire d'injection de l'analogue d'action lente (↓) importe peu pourvu qu'il soit respecté chaque jour (d) (e) (f).

B- MDI avec une insuline prémélangée

Les insulines prémélangées peuvent avoir comme avantage un nombre réduit d'injections journalières, toutefois la flexibilité est plus limitée du fait de leur composition avec des doses fixes d'insuline. En revanche en utilisant cette approche, les patients peuvent utiliser la même insuline et augmenter simplement le nombre d'injections par jour. (56)

Garber et *al*. (1-2-3 study) (54) ont utilisé une titration agressive d'insuline prémélangée aspart 30 afin d'atteindre des valeurs de FPG comprises entre 4.5 et 6.1 mmol/L. La majorité des patients avaient besoin de deux ou trois injections par jour. En effet, la valeur cible de l'HbA1c fixée à < 7% avait été atteinte seulement par 41% des patients traités avec une injection par jour. Ce chiffre s'élève à 70% pour les patients traités avec deux injections par jour et à 77% pour ceux traités avec trois injections par jour (56).

C- Comparaison Basal-Bolus *versus* insuline prémélangée

Le tableau ci-dessous résume les études comparant les traitements par différentes insulines prémélangées par rapport au schéma Basal-Bolus utilisant différentes insulines basales associées aux analogues rapides lispro ou aspart. Il a été montré que l'insuline prémélangée (avec deux ou trois injections par jour) est associée à une amélioration similaire ou plus faible du contrôle glycémique par rapport au traitement Basal-Bolus. (54)

Tableau 20 : Comparaison du schéma Basal-Bolus *versus* insuline prémélangée. (54)

Etudes	**Protocoles du traitement**	**HbA1c (%)**	**Evénements hypoglycémiques (événements/patients-année)**
Ligthelm et al. [1]	BiAsp 30 au diner + BiAsp 70 ou 50 au petit-déjeuner et au déjeuner	l'HbA1c passe de 9,1% à 7,8%	Mineur : 7,4
	Insuline NPH + insuline aspart	l'HbA1c passe de 9,1% à 7,8%	Mineur : 7,1
Liebl et al. [2]	BiAsp 30 (2 injections/j)	8,40 % à 7,20 %	1,92
	Insuline détémir + aspart	8, 52 % à 6, 96 %	1,82
Rosenstock et al. [3]	Lispro mix 50 (3 fois/j) La dose d'insuline au diner passe à l'insuline 75/25 mix si la valeur cible de FPG n'est pas atteinte.	8,8 % à 6,95 %	51,2
	Insuline glargine + insuline lispro	8,9 % à 6,78 %	48,7

- Etudes [2] et [3] du tableau : l'utilisation de l'analogue de l'insuline basal-bolus a été corrélée à une augmentation du nombre de patients ayant atteint des valeurs d'HbA1c inférieure à 7%. Cependant la comparaison des valeurs d'Hb1Ac supérieure à 7% obtenues avec l'insuline prémélangée et de celles obtenues avec le schéma Basal-Bolus n'a pas été établie. (54)
- Dans l'étude de Rosenstock et *al* [3] les patients ont été traité soit avec l'insuline prémélangée (lispro mix 50 à trois injections par jour), soit avec l'insuline glargine (au coucher) plus lispro (aux repas). Il a été observé que les améliorations de l'HbA1c étaient plus importantes avec le schéma basal-bolus plutôt qu'avec l'insuline prémélangée. (54)

En résumé le traitement insulinique peut être intensifié lorsque le schéma à une injection d'analogue de l'insuline basale n'est plus efficace. La stratégie la plus utilisée dans les études est l'ajout d'une à trois injections d'insuline rapide. L'analogue de l'insuline prémélangée peut également être une option dans l'intensification du traitement. Toutefois, c'est au clinicien et au patient de déterminer laquelle de ces options est la plus acceptable (56).

4-2-4-3 Pompe à insuline (CSII ou Continuous Subcutaneous Insulin Infusion)

Dans le cas des patients diabétiques de type 2 insulino-requérants dont le contrôle glycémique n'est pas obtenu avec des injections multiples, la thérapie par pompe à insuline peut constituer une alternative intéressante. Elle permet une distribution de l'insuline avec des doses plus faibles, et de surmonter les problèmes des injections de l'insuline de longue durée d'action (52) (69). Toutefois cette thérapie reste peu utilisée parmi les diabétiques de type 2 notamment à cause de son coût élevé.

Par conséquent, cette approche peut aboutir à un meilleur contrôle du glucose, avec des doses d'insuline réduites par rapport aux injections multiples d'insuline SC. De plus la distribution contrôlée de petites quantités d'insuline peut réduire considérablement la variabilité glycémique et la prise de poids (69) (52). Toutefois, une étude de Raskin et *al.* n'a pas réussi à démontrer les avantages clairs du traitement par CSII chez des patients diabétiques de type 2 obeses et insuffisamment contrôlés. (69)

Ainsi, même si un certain nombre d'études ont démontré l'effet métabolique bénéfique de la thérapie par pompe chez les patients avec un DT2, elles sont toutefois limitées par une période d'évaluation courte, par le faible nombre de participants et par leur hétérogénéité. (69). Par ailleurs, il serait pertinent de savoir si CSII peut égaler la performance de MDI dans ce type de diabète. (52)

4-2-5 Comparaison entre les différents schémas insuliniques

La satisfaction des patients avec un traitement donné est une considération importante, en plus du contrôle glycémique, afin de décider quel traitement choisir entre ceux disponibles. En effet, la plupart des études ont évalué les schémas insuliniques à une ou plusieurs injections, par rapport à leur efficacité mais également par rapport à la satisfaction des patients.

a) Plusieurs injections d'insuline prémélangée ou une injection de l'analogue basal glargine en combinaison avec la metformine ?

Une étude Treat-to-Target (TTT), randomisée, avec 233 sujets diabétiques de type 2 insulino naïfs et insuffisamment contrôlés sous ADO, a constaté que l'insuline BIAsp 30 à deux injections était significativement plus efficace que l'insuline glargine dans la réduction de l'HbA1c notamment chez les sujets qui avaient une HbA1c au début de l'étude supérieure à 8.5%. (43)

Ceci peut nous suggérer que le schéma insulinique à deux injections d'insuline prémélangée semble être plus efficace pour l'atteinte des objectifs de l'HbA1c que le schéma à une seule injection d'insuline basale chez les sujets ayant une HbA1c supérieure à 8.5%.

De plus, une autre étude, randomisée, de 24 semaines (70) a également comparé l'insuline prémélangée Lisipro Mix 50/50 à trois injections aux repas, par rapport à l'analogue glargine (les deux insulines combinées aux ADO). Les patients avaient une HbA1c entre 6,5 et 11%. Ainsi, l'insuline LM 50/50 prémélangée a été associée à une diminution de l'HbA1c plus importante, par rapport aux patients recevant l'insuline basale seule.

Les mêmes résultats ont été obtenus avec l'étude INITIATE (INITiate Insulin by Aggressive Titration and Education) qui a comparé l'efficacité et la tolérance des insulines biphasique aspart 30 (à 2 injections/j) et glargine (toutes les deux combinées aux ADO), chez 233 patients insulino-naïfs insuffisamment contrôlés sous ADO seuls (metformine et la pioglitazone). Une baisse significative de l'HbA1c a été notée dans le groupe BIAsp 30, cependant l'incidence de l'hypoglycémie était plus importante. (65)

En revanche, dans une étude (43) qui a comparé l'analogue glargine (associé aux ADO), avec l'insuline biphasique humaine (2 injections par jour, seule sans ADO), il a été remarqué une plus grande réduction de l'HbA1c dans le groupe glargine. De plus, ces résultats rejoignent ceux d'une autre étude (45), qui a montré que glargine à une injection par jour combinée à la metformine était plus efficace que deux injections d'insuline prémélangée (sans ADO).

Ces résultats confirment ceux de l'étude LAPTOP (Lantus plus Amaryl plus metformin *versus* premix in Patients with Type 2 diabetes mellitus after failing Oral treatment Pathways). En effet, cette dernière est une étude randomisée de 24 semaines, qui a comparé une injection d'insuline glargine (combinée à glimépiride) et trois injections d'insuline humaine prémélangée (30/70) chez 371 patients. Ces derniers recevaient préalablement un traitement oral associant metformine et sulfamides. Il a été démontré que l'ajout de glargine aux ADO rétablissait un contrôle glycémique plus efficacement, avec moins de risque d'hypoglycémie et un plus faible besoin en insuline, qu'une thérapie conventionnelle (deux injections d'insuline prémélangée sans ADO). (57) (65) On constate par pailleurs que cette étude contredit les résultats de INITIATE.

b) Une injection de glargine ou trois injections de l'analogue rapide lispro ?

L'étude APOLLO est une étude de 44 semaines qui a porté sur 418 patients avec un DT2 mal contrôlé sous ADO. Elle a comparé l'effet de l'ajout d'une injection de glargine (à un traitement par ADO) par rapport à un traitement associant lispro (3 fois/ j) et ADO. Cette étude indique que l'ajout d'insuline glargine à un traitement oral est une approche simple et bien tolérée. (44) (66) Elle a conclu que l'insuline glargine, bien qu'elle soit aussi efficace au niveau de la baisse de l'HbA1c que la lispro, elle est associée à moins d'injections journalières et par conséquent offre une meilleure satisfaction dans l'initiation de l'insulinothérapie. (44) Ainsi le traitement par glargine semble être plus acceptable que le traitement par lispro.

Tableau 21 : Récapitulatif des résultats de l'étude APOLLO. (44)

Groupe glargine	**Groupe lispro**
Patients **: 205**	Patients : **210**
Baisse moyenne HbA1c **: -1.7%** **57%** des patients ayant atteint HbA1c ≤7%	Baisse moyenne HbA1c : **- 1.9%** **69%** des patients ayant atteint HbA1c ≤7%
Prise de poids moyenne **: 3.01 kg**	Prise de poids moyenne : **3.54 kg**
Satisfaction de traitement **: +++**	Satisfaction de traitement : **++**
Dose d'insuline de départ **: 10 UI**	Dose d'insuline de départ : **4 UI** avant chaque repas

c) Comparaison entre les 3 types de schéma avec les insulines prémélangée, prandiale ou basale

L'étude 4T (56), a comparé l'utilisation de l'insuline prémélangée aspart (à deux injections par jour), l'insuline prandiale aspart (à trois injections par jour), et l'insuline basale détémir à une ou deux injections par jour si nécessaire) chez des patients ayant un DT2 insuffisamment contrôlé par ADO. Le taux d'HbA1c à un an était similaire entre le groupe insuline prémélangée et le groupe insuline prandiale (respectivement 7.3% et 7.2%). Cependant, il était supérieur pour le groupe insuline basale (7.6%).

Ces valeurs suggèrent que ces trois schémas offrent un contrôle glycémique presque similaire avec toutefois une préférence pour l'analogue lent de l'insuline. Ces analogues lents semblent être privilégiés, notamment par rapport au nombre d'injections. En effet, les patients préfèrent une seule injection par rapport aux deux autres insulines, qui nécessitent deux ou trois injections. Ainsi, cette étude n'apporte pas d'arguments en faveur d'une modification du schéma insulinique le plus utilisé (insuline basale au coucher) (62)**.**

d) Conclusion sur la comparaison des schémas insuliniques

Certaines études, ont montré que les analogues de l'insuline prémélangée (à deux ou trois injections par jour) apportent un contrôle glycémique similaire ou meilleur par rapport à l'analogue basal (à une injection par jour), et en particulier lorsqu'ils sont associés à la metformine. En revanche, le nombre d'injections semble être une barrière dans l'utilisation de l'insulinothérapie par injections multiples. Toutefois, l'efficacité des schémas insuliniques semble être contradictoire. En effet, certaines études soulignent l'importance des multi-injections et d'autre privilégient une seule injection.

En résumé, une seule injection journalière (d'insuline basale) apparaît être plus attrayante pour les patients, car elle apporte un contrôle glycémique satisfaisant, avec un nombre d'injection réduit par rapport aux autres insulines prandiale et prémélangée. Ce schéma est par conséquent associé à une meilleure satisfaction du traitement permettant ainsi d'encourager l'adhérence des patients, par rapport au traitement par multi-injections.

4-2-6 Evaluation des doses d'insuline

Lors de l'initiation de l'insulinothérapie dans le DT2, il est important de choisir une insulinothérapie à des doses minimales en association aux ADO (2). Comme nous l'avons vu, le traitement associant insuline-ADO lors de l'insulinothérapie chez le patient a son importance car il permet de diminuer les doses d'insuline. Selon les diabétologues, afin d'atteindre les objectifs glycémiques cibles, l'insuline est généralement instaurée avec une posologie faible, de l'ordre de 8 unités (ou 0,10 UI/kg/jour) en demandant au patient d'augmenter la dose d'insuline tous les trois jours de deux unités tant que la glycémie à jeun n'est pas dans la cible fixée (moins de 1,20 ou moins de 1,10 g/L). (2)

4-2-6-1 Adaptation des doses pour atteindre un objectif glycémique fixé

Les objectifs glycémiques à jeun seront fixés par le médecin. Ils sont le plus souvent stricts car il existe une corrélation entre la glycémie du réveil et le taux d'HbA1c (46). Par ailleurs, un dosage de l'insuline adéquat est important pour atteindre un bon contrôle

glycémique associé à un risque hypoglycémique moindre (65). En général l'ajustement de la dose se porter d'abord sur l'insuline basale, ensuite sur l'insuline prandiale.

En effet, les doses d'insuline seront titrées pour atteindre au mieux des taux de FBG inférieurs à 5,5 mmol/L (ou 100 mg /dL) afin d'atteindre une HbA1c inferieure à 7% (65). Tant que l'objectif n'est pas atteint, il faut augmenter la dose d'insuline du coucher. L'adaptation se fera par titration progressive. À titre d'exemple, les besoins sont respectivement de 0,2, 0,3, 0,4 et 0,5 U/kg pour 70, 80, 90 et 100 kg. De plus, il est nécessaire d'apprendre aux patients à adapter leurs doses d'insuline, bien que certains aient tendance à fixer subjectivement une dose d'insuline qu'ils ne souhaitent pas dépasser. (2) (46)

D'autre part, la prescription des doses est souvent insuffisante en raison d'une crainte de prise de poids et d'hypoglycémies nocturnes. Il n'y a théoriquement pas de dose maximale à utiliser, cependant il convient de se poser des questions lorsque la dose totale d'insuline administrée au coucher dépasse 0,5 unité/kg de poids corporel par jour et surtout lorsqu'elle atteint 1 unité/kg de poids corporel par jour. (46)

Ainsi, certaines études ont évalué l'efficacité du contrôle glycémique en fonction des doses d'insuline administrées mais également en fonction des différentes insulines.

4-2-6-2 Titration des doses d'insuline en fonction du type d'insuline

a) Doses d'insuline prémélangée

L'étude 1-2-3 de Garber et *al*. a employé une titration agressive par l'insuline prémélangée aspart, afin d'atteindre un objectif de FPG (entre 4.5 et 6.1 mmol/L) et une valeur cible de l'HbA1c (< 7%). Cette étude offre un schéma basal-prandial simplifié du DT2 par l'usage d'un seul type d'insuline (fig. n° 23). (56) (53)

Dans cette stratégie, la dose de BiAsp30 du matin est titrée sur la base de la glycémie du souper, et celle du soir sur la glycémie à jeun le matin. La dose de midi est adaptée en fonction du pic glycémique postprandial du dîner. (71)

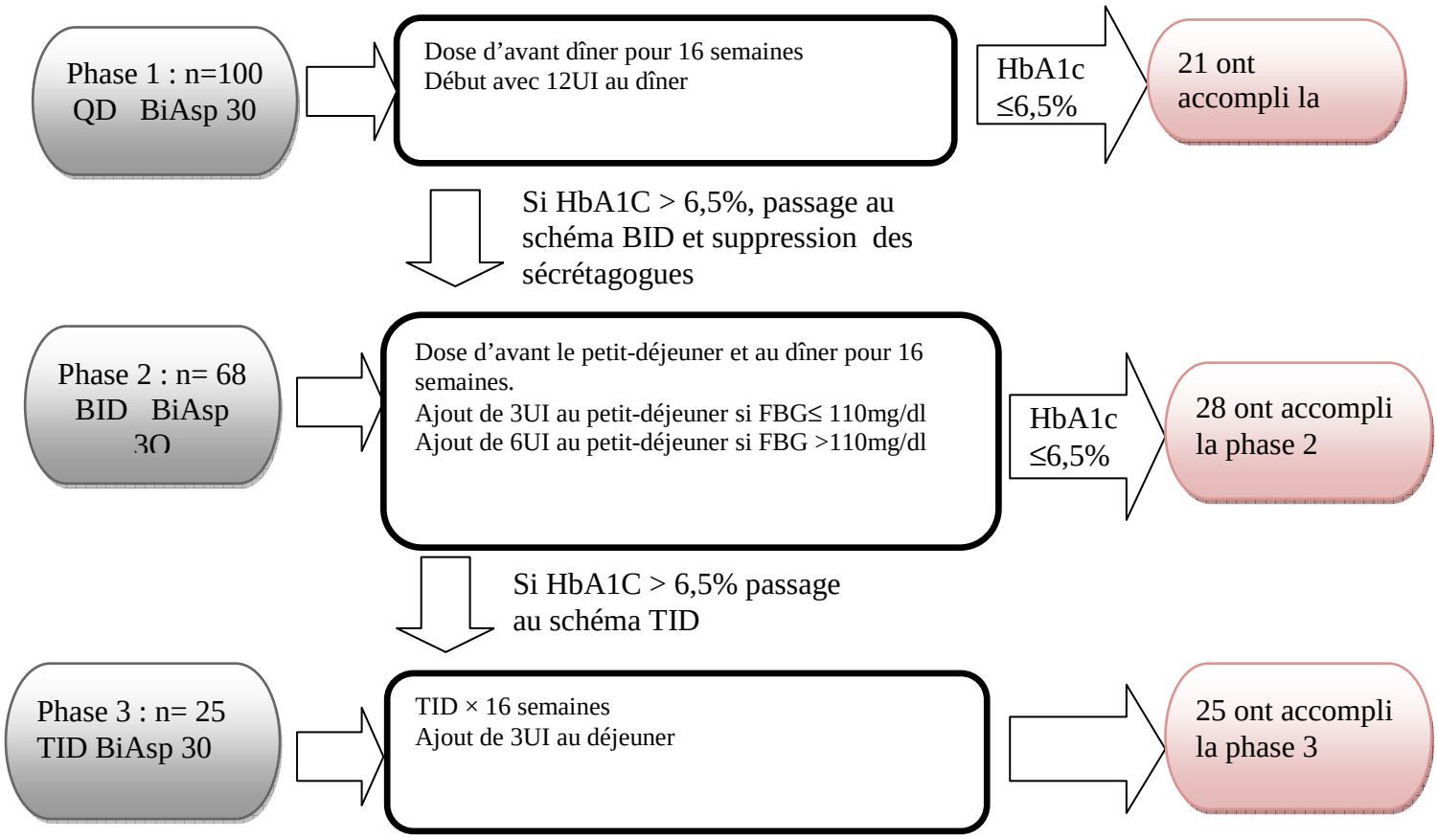


Figure 23 : Protocole de l'étude Garber et *al*. (53)

On débute le traitement par une injection avant le repas du soir d'au moins 12 unités de BIAsp 30. Tous les 3 à 4 jours, en fonction des glycémies du matin mesurées par autocontrôle, les patients titrent eux-mêmes la dose d'insuline du soir (dose moyenne d'insuline: 0.60 U/Kg).

Après 4 mois, les patients (n=68) n'ayant pas atteint l'objectif d'HbA1c de 6.5% s'injectent une seconde dose d'insuline, le matin avant le petit déjeuner (doses moyennes d'insuline: 0.51 et 0.64 U/Kg, matin et soir respectivement). La dose d'insuline est de 3 unités pour ceux dont la glycémie à jeun est ≤ 110 mg/dl et de 6 unités pour une glycémie >110 mg/dl. La dose d'insuline du matin sera modulée en fonction de la glycémie mesurée avant le repas du soir.

Après une nouvelle période de 4 mois, l'HbA1c est réévaluée. Ceux n'ayant pas atteint le seuil de 6.5% (n=25) doivent s'injecter une troisième dose de 3 unités de BIAsp 30 avant le repas de midi (doses moyennes d'insuline: 0.58, 0.25 et 0.70 U/Kg matin, midi et soir respectivement). La titration de la dose s'effectue en fonction de la glycémie mesurée deux heures après le déjeuner. (53)

QD : une fois par jour ; BID : deux fois par jour ; TID : trois fois par jour

b) Doses d'analogue basal et de NPH

Lors d'une approche TTT, randomisée de 24 semaines menée sur 756 patients, a apporté une stratégie d'adaptation des doses de l'insuline glargine en fonction du FPG, lors de l'instauration de l'insulinothérapie. La dose de départ est en général de 10 unités. Les doses d'insuline journalières préconisées sont résumées dans le tableau ci-dessous. (65)

Tableau 22 : Algorithme de titration hebdomadaire selon l'approche de TTT lors de l'insulinothérapie chez les diabétiques de type 2 par une insuline basale (NPH ou glargine) (65)

Instauration de l'insuline à une dose de 10 unités/j au coucher	
Moyenne de FPG mmol/l (mg/dl)	**Augmentation des doses d'insuline (UI/j)**
≥5.5–<6.7 (≥100–<120)	**2**
≥6.7–<7.8 (≥120–<140)	**4**
≥7.8–<10.0 (≥140–<180)	**6**
≥10.0 (≥180)	**8**

Par ailleurs, dans l'étude LANMET, (une étude de 36 semaines randomisée), les doses journalières d'insuline étaient augmentées de 2 UI tous les trois jours si les taux de FPG étaient en dessous des objectifs compris entre 4,0 et 5,6 mmol/L (72-100 mg/dL). Toutefois l'escalade des doses était arrêtée si au moins un épisode hypoglycémique survenait. (65)

Les résultats des études citées ci-dessus suggèrent qu'une titration adéquate des doses d'insuline basale peut aider les patients à atteindre les objectifs thérapeutiques (HbA1c < 7% et un FBG < 5,5 mmol/L (100mg/dL)).

c) Exemple de doses de l'insuline prandiale dans le schéma Basal-Bolus

Le schéma Basal-Bolus utilise un analogue de l'insuline d'action rapide afin de contrôler les taux de PPG. L'insuline rapide peut être administrée dans un premier temps une fois par jour à la dose de 4 à 10 UI, avant le repas où l'excursion glycémique est la plus élevée (> à 9 mmol/L). Si par la suite une seule injection de l'insuline bolus ne suffit pas, le schéma Basal-Bolus sera intensifié avec une injection de l'insuline rapide avant chaque repas (3 injections par jour) (65)

Insulin lispro

Titration monitoring

Starting dose: 4 U per day. Direct investigator contact.

Additional calls to adjust insulin dose if haemoglobin A_{1c} >7%

Insulin dose titration algorithm

Preprandial blood glucose:

- >11·1 mmol/L: add 3 U before main meal
- >8·3–≤11·1 mmol/L: add 2 U before main meal
- >5·5–≤8·3 mmol/L: add 1 U before main meal
- <5·5 mmol/L: no further titration

Postprandial blood glucose:

- >10·3 mmol/L: add 2 U before main meal
- >7·5–≤10·3 mmol/L: add 1 U before main meal
- ≤7·5 mmol/L: no further titration

Figure 24: Titration de l'insuline prandiale lispro (44)

L'insuline lispro est en générale introduite à la dose de 4 UI à chaque repas. Par la suite la dose sera titrée en fonction des valeurs de la glycémie préprandiale mais également en fonction des valeurs de la glycémie postprandiale (PPBG). On augmente la dose de 1 ou 2 ou 3 UI avant le repas.

4-2-6-3 Cas des patients qui titrent eux-mêmes leurs doses

Des études cliniques récentes (Kennedy et *al* Goal A1c Team, 2006 (58)) ont démontré que les objectifs glycémiques peuvent être atteints par beaucoup de patients qui titrent leurs doses d'insuline eux-mêmes. (58)

L'étude AT.LANTUS a employé deux algorithmes avec l'insuline glargine. L'algorithme mené par les médecins avec un schéma insulinique a été caractérisé par une augmentation régulière des doses d'insuline par 2 unités tous les trois jours (51) (65). Pour l'autre algorithme où les patients gèrent eux même leurs doses, les doses d'insuline étaient adaptées en fonction de la valeur de FPG.

Tableau 22 : Titration des doses de l'insuline glargine dans l'étude AT.LANTUS. (65).

	Augmentation de la dose journalière de l'insuline glargine (UI)	
Moyenne de FBG	**Algorithme de TTT : titration gérée par les médecins**	**Titration par les patients eux-mêmes**
≥5.6 and <6.7 mmol/L (≥100 and <120 mg/dL)	0-2	0-2
≥6.7 and <7.8 mmol/L (≥120 and <140 mg/dL)	2	2
≥7.8 and <10 mmol/L (≥140 and <180 mg/dL)	4	2
≥10 mmol/L (≥180 mg/dL)	6-8	2

La titration par le patient lui même a montré une efficacité similaire avec l'autre algorithme (titration par le médecin) concernant l'amélioration du contrôle glycémique. (44) Toutefois, on remarque que les patients utilisaient des doses plus faible pour la même fourchette de FBG par rapport aux doses utilisées par le médecin. D'autre part, il a été noté que les patients gérant eux-mêmes leurs doses n'avaient pas eu plus d'événements hypoglycémiques que lorsque la titration de la dose d'insuline était gérée par le médecin.

En résumé, les décisions de la dose d'insuline à injecter ne peuvent pas être schématisées de façon standard car elles varient avec l'évolution du diabète et avec le mode de vie de chacun. Ainsi, il est important de choisir la dose d'insuline, de la valider et de tâtonner pour parvenir à la bonne dose, mais ceci fait partie d'un apprentissage au jour le jour.

4-3 Effets indésirables de l'insulinothérapie chez le diabétique de type 2

L'introduction précoce de l'insulinothérapie, est soutenue par un grand nombre d'études. Cependant, il existe des effets indésirables liés à l'insulinothérapie. Les plus fréquents sont la prise de poids et les hypoglycémies. (56) En effet ces obstacles sont à l'origine de réticences de la part des médecins mais également des patients, vis-à-vis de l'initiation de l'insulinothérapie dans le DT2 chez le diabétique de type 2 (46) (45).

C'est pourquoi ces barrières doivent être surmontées afin que l'insulinothérapie soit efficace (45). Certaines insulines seront favorisées par rapport à d'autre dans le but de soulever ces barrières et de diminuer l'appréhension des patients. (56)

4-3-1 Effet athérogène

Cet effet est sujet à controverse. Des études épidémiologiques, réalisées chez des sujets non diabétiques, ont établi une corrélation entre le taux d'insulinémie et le risque cardiovasculaire indépendamment des autres facteurs de risque. Expérimentalement, l'insuline augmente la synthèse des lipides dans la paroi artérielle et stimule la prolifération des cellules musculaires et leur migration dans l'intima. L'insuline modifie certains facteurs de risque cardiovasculaire.

En effet elle majore le risque thrombogène en augmentant un inhibiteur de la fibrinolyse, le plasminogen activator inhibitor 1 (PAI1) ; elle est potentiellement un facteur d'hypertension artérielle en augmentant la réabsorption tubulaire du sodium et en stimulant le système nerveux sympathique (mais en clinique, l'insulinothérapie exogène ne modifie pas en règle le profil tensionnel). Inversement, l'insuline influence plutôt dans un sens bénéfique le bilan lipidique en favorisant l'augmentation du high density lipoprotein (HDL) cholestérol.
Enfin, les données cliniques de l'UKPDS ne suggèrent pas d'effet délétère de l'insuline *versus* ADO, en termes de risque cardiovasculaire. Actuellement, on considère donc que l'hyperinsulinisme peut être un marqueur de risque vasculaire mais non un facteur causal. (47)

4-3-2 Risque hypoglycémique

Le risque d'hypoglycémie chez les diabétiques de type 2 est nettement plus faible que chez les diabétiques de type 1 traités par insuline. (46) (47). Cependant, il a été remarqué que ce risque était proche de celui observé sous sulfamides hypoglycémiants (47). Les hypoglycémies sont le plus souvent modérées, bien ressenties et facilement "resucrables". Le risque est limité chez les diabétiques de type 2 en raison de la persistance d'une insulinosécrétion endogène résiduelle modulable, de l'existence d'une insulinorésistance périphérique et de la préservation des hormones de la contre-régulation (46) (47).

D'autre part, il a été noté qu'une insulinothérapie intensifiée n'augmente pas de façon significative ce risque hypoglycémique par rapport à un schéma insulinique simplifié. Il s'agit en règle d'hypoglycémies modérées, les hypoglycémies sévères restant exceptionnelles (47).

En revanche le risque hypoglycémique est plus important chez la personne âgée, en particulier la nuit, et chez le sujet obèse soumis parallèlement à un régime très restrictif. (47) Dans le cas de l'insulinothérapie intensive chez les personnes âgées, l'hypoglycémie est la complication majeure et est une barrière importante à l'insulinothérapie. Les facteurs de risque associés à une hypoglycémie induite par l'insuline chez les personnes âgés comprennent les erreurs d'administration de l'insuline, l'oubli de repas, l'insuffisance rénale, ou une maladie du foie. (72)

4-3-2-1 Quelles sont les insulines qui diminuent le risque d'hypoglycémie ?

A- Comparaison entre les insulines basales entre elles

De nombreuses études ont comparé les analogues de l'insuline basale et l'insuline humaine NPH par rapport à leur risque hypoglycémique. Par ailleurs, les analogues glargine et detemir offrent un nombre d'avantages sur des préparations plus traditionnelles telles que l'insuline NPH (51).

A-1 Glargine- NPH

Dans un article (58) qui a comparé les insulines glargine et NPH, il a été noté une plus faible incidence des hypoglycémies symptomatique et nocturne associées à l'insuline glargine. Les études citées dans cet article soutiennent l'utilisation de l'insuline glargine due à son faible risque d'hypoglycémie plutôt que l'insuline NPH, quand les patients DT2 commencent l'insulinothérapie en association avec des ADO. Les mêmes résultats ont été obtenus par l'étude AT.LANTUS (45). De plus l'étude LANMET a indiqué que l'hypoglycémie symptomatique était 44% plus fréquente chez les patients avec un DT2 insulino-naïfs ayant reçu une thérapie orale par metformine associée à NPH au coucher (comparé à un traitement thérapie orale + insuline glargine) (51).

A-2 Détémir-NPH

Dans un article (51), plusieurs études ont comparé ces deux insulines. Tout d'abord, Haak et *al*, ont comparé Detemir avec NPH, toutes les deux en association avec l'analogue de l'insuline aspart (aux repas), chez le diabétique de type 2. L'incidence de l'hypoglycémie était équivalente avec les deux insulines. Cependant une autre étude a démontré qu'avec l'insuline detemir plus l'insuline aspart *versus* l'insuline NPH plus l'insuline humaine de courte durée d'action, le risque d'hypoglycémie nocturne était 38% plus bas avec l'insuline detemir.

B- Comparaison insuline prandiale et insuline basale

L'étude APOLLO a comparé l'association entre des ADO et, soit la glargine (à une injection par jour) soit la lispro (aux repas) chez les patients avec un DT2 non contrôlés par voie orale. Les résultats suggèrent que l'analogue de l'insuline glargine entraine une plus faible incidence de l'hypoglycémie par rapport à lispro (51). Le nombre de participants ayant un événement d'hypoglycémie était plus faible dans le groupe glargine (66%) que dans le groupe lispro (89%). Il est conclu que l'insuline glargine est associée à un plus faible risque

d'hypoglycémie par rapport à lispro. Cependant le taux d'hypoglycémie sévères et nocturnes étaient similaires dans les deux groupes (figure ci-dessous). (44)

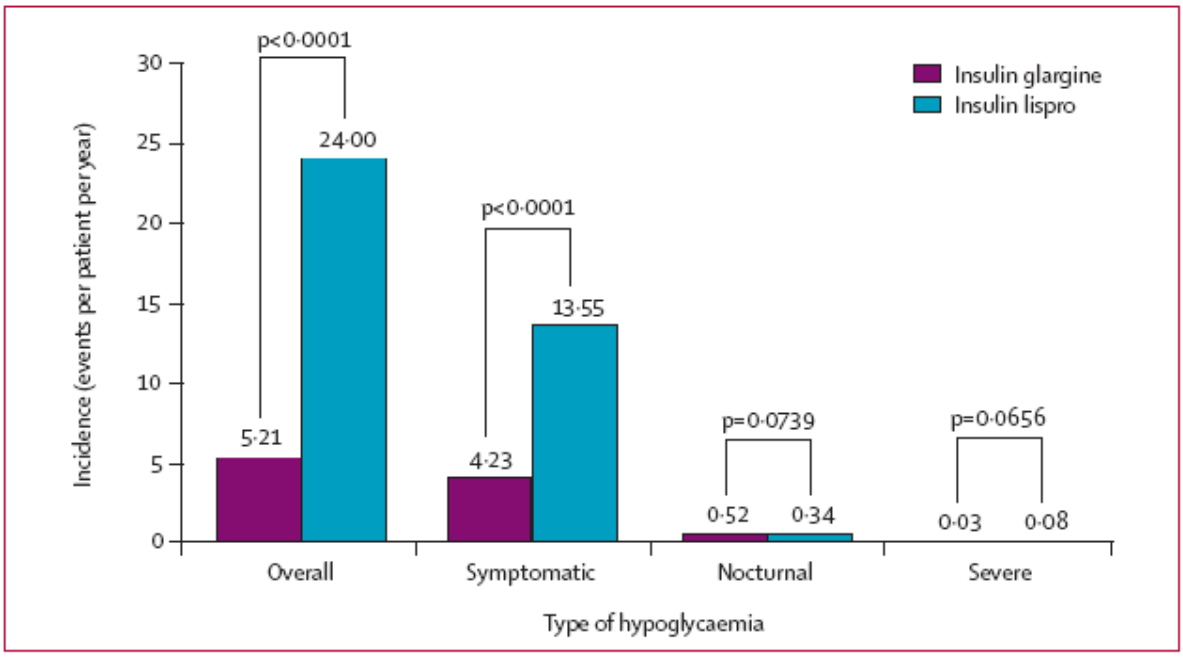


Figure 24 : Incidence des événements hypoglycémiques dans l'ensemble, symptomatiques, nocturnes, et sévères avec l'insuline glargine (en violet) et lispro (en bleu) associées aux ADO. (44)

Pour les hypoglycémies nocturnes l'incidence est légèrement plus élevée avec l'insuline glargine. Cependant, dans l'ensemble, il est noté une faible incidence des évènements hypoglycémiques avec glargine par rapport à lispro.

C- Comparaison insuline basale et insuline prémélangée

Il a été constaté par certaines études que les insulines prémélangées ont une plus grande incidence d'hypoglycémie (sécurité) par rapport à glargine.

Dans une étude de 24 semaines (70) il n'a pas été observé de différence significative des hypoglycémies entre les groupes recevant l'insuline prémélangée LM 50/50 et ceux recevant l'insuline glargine. Toutefois, dans un article (43) évaluant notamment la sécurité de BIsap 30 par rapport à glargine, il a été constaté que le taux d'hypoglycémie mineure était plus important dans le groupe BIAsp 30 (43%) que dans le groupe glargine (16 %). L'étude

LAPTOP a également démontré que l'ajout de l'analogue basal glargine (une fois par jour) pendant qu'on poursuit les ADO, entrainait moins de risque d'hypoglycémie, que lorsqu'on passe à une thérapie avec deux injections d'insuline prémélangée (sans ADO). (57)

Ainsi, l'analogue glargine semble apporter une meilleure sécurité définie par un faible risque hypoglycémique par rapport aux insulines prémélangées.

D- Cas particulier du traitement intensif

Un essai clinique (72) a comparé les traitements CSII et MDI chez les adultes avec un DT2 âgés de 60 ans ou plus. Les taux d'hypoglycémie sévères étaient similairement bas dans les deux groupes de traitement. Dans cette étude il n'y a pas de différence significative dans le nombre d'évènements hypoglycémiques dans les groupes CSII et MDI, bien qu'il y ait une tendance vers un plus grand nombre d'évènements d'hypoglycémie sévère dans le groupe MDI.

4-3-2-2 Conclusion sur le risque hypoglycémique

En dépit d'un risque hypoglycémique modéré chez les sujets avec un DT2, par rapport aux diabétiques de type 1, il existe une certaine réticence des patients vis-à-vis de l'initiation de l'insulinothérapie, à cause de cette hypoglycémie considérée comme une barrière. C'est pourquoi dans un souci de confort du patient et afin de surmonter cet obstacle, il est important de prévenir ou du moins d'atténuer et de minimiser ce risque hypoglycémique. Ainsi, les analogues de longue durée d'action glargine ou detemir, semblent être privilégiés par la plupart des études et articles par rapport à l'insuline humaine NPH, mais également par rapport aux insulines prémélangées et analogues rapides de l'insuline, lors du traitement insulinique chez le diabétique de type 2, du fait de leur faible risque hypoglycémique.

4-3-3 Prise de poids

4-3-3-1 Importance de la prise de poids lors de l'insulinothérapie

Le second effet indésirable lié à l'insulinothérapie, et pouvant freiner les patients dans la mise en place de cette dernière, correspond à la prise de poids. (51) L'augmentation du poids après l'initiation de l'insulinothérapie est un phénomène fréquent qui favorise l'échec dans l'atteinte des objectifs de traitement (taux d'HbA1c inférieurs à 7%). (52) (43)

La prise de poids a été retrouvée dans la plupart des études. Elle varie de 3 à 6 kg en moyenne (46). En effet il a été observé qu'en 3 à 12 mois, elle augmente en moyenne de 6 kg et peut aller jusqu'à 15 kg. (47) D'autre part, elle semble plus marquée au cours des premiers mois et se ralentit au delà. La prise de poids est corrélée à la dose quotidienne d'insuline, à l'importance du déséquilibre glycémique, du poids maximal avant l'insuline, et de la baisse glycémique, et est plus importante dans les schémas avec multi-injections. (46) (47)

De plus, l'étude UKPDS indique que la prise de poids survenant suite au traitement par insuline (insuline NPH au coucher ou insuline NPH associée à de l'insuline ordinaire avant les repas), se fait principalement lors des 2 premières années (en moyenne + 6 kg), avec une certaine stabilité pondérale par la suite. Ces études montrent que la baisse d'1 % d'HbA1c s'accompagne d'une prise de poids comprise entre 1,9 et 4,5 kg en moyenne. Plus récemment, il a été démontré que le poids obtenu sous insulinothérapie est très bien corrélé au poids maximum vécu avant la découverte du diabète. (73)

Yki-Jarvinen quant à lui, estime la prise de poids de l'ordre de 2 kg en 1 an pour chaque point de baisse de l'HbA1c. (47) En effet toute baisse de 1 % de l'HbA1c chez un diabétique de type 2 traité par insuline entraîne une prise de poids moyenne de + 2 kg. Les principaux facteurs prédictifs de la prise de poids sont l'importance de l'hyperglycémie initiale et la réponse thérapeutique. (46) Ainsi, les patients très déséquilibrés qui répondent bien au traitement insulinique sont les plus à risque de prise de poids. (47)

4-3-3-2 Corrélation entre le poids initial et le poids après instauration de l'insuline

Des patients diabétiques de type 2 mis sous insuline ont retrouvé en 2 ans un poids intermédiaire entre leur poids maximum et celui au moment du diagnostic de diabète. L'évolution pondérale de ces patients est caractérisée par une perte de poids d'abord avant le diagnostic de diabète et qui se poursuit jusqu'à l'introduction de l'insuline avec une reprise pondérale dans les deux premières années de l'insulinothérapie (47).

En effet, chez le diabétique de type 2 le poids maximal est toujours atteint quelques années avant la découverte du diabète. L'apparition du diabète clinique s'accompagne au contraire d'une perte de poids. Ainsi, la prise pondérale après insulinothérapie correspond en grande partie, comme pour la population diabétique de type 1, à un « rattrapage » du poids perdu, sans relation avec le degré de contrôle glycémique (73)**.**

4-3-3-3 Les mécanismes de la prise de poids induite par l'insuline

Peu d'études ont exploré la physiopathologie de la prise de poids sous insuline dans les populations diabétiques et en particulier chez les diabétiques de type 2.

Toutefois, plusieurs mécanismes sont discutés dont principalement la réduction importante de la perte calorique liée à la glycosurie elle-même corrélée à l'hyperglycémie. Une diminution du métabolisme basal liée à la réduction de la néoglucogenèse, du métabolisme des acides gras et une augmentation des apports caloriques sous insuline sont les autres facteurs impliqués. (47) (73)
D'autre part, la variabilité de la sensibilité à l'insuline, selon les tissus cibles, est un point important dans les mécanismes liés à la prise de poids. Dans le cas du DT2, le tissu adipeux reste le plus sensible à l'insuline, puis vient le foie et ensuite le muscle squelettique, ce qui explique en grande partie le gain de poids de masse graisseuse. (74)

4-3-3-4 Facteurs contribuant à la réduction de la prise de poids

Plusieurs facteurs vont contribuer à limiter et à réduire la prise de poids. Parmi ces facteurs on notera l'importance du choix de l'insuline.

4-3-3-4-1 Importance des analogues de l'insuline basale contre la prise de poids

De nombreuses études ont remarqué que lorsque l'insulinothérapie est initiée assez tôt et que les taux initiaux d'HbA1c ne sont pas trop élevés, le risque d'une prise de poids est particulièrement faible, notamment avec les analogues de l'insuline basale. En effet la prise de poids peut être réduite par l'administration d'analogues lents (glargine ou detemir), car ces dernières diminuent significativement la prise de poids par rapport à l'insuline NPH, en dépit d'un contrôle glycémique équivalent pour entre les deux types d'insuline. (51). L'étude TULIP confirme ces constatations en notant que les patients qui ont bénéficié du traitement par glargine avaient un impact limité sur la prise de poids (+0.9 kg) (57).

A- L'analogue de l'insuline détémir

Dans un article (51), une étude a comparé chez les diabétiques de type 2 les insulines detemir et NPH, toutes les deux en association avec insuline aspart (aux repas). Il a été constaté une augmentation du poids dans les deux groupes, mais les patients recevant l'insuline detemir avaient une prise de poids moins importante que ceux recevant l'insuline NPH.

Deux récentes études sur l'insuline detemir combinée aux ADO ont montré une moyenne de prise de poids seulement de moitié que celle observée avec l'insuline NPH. Par ailleurs, quand les patients ajustent eux même les doses d'insuline, la prise de poids est minime (0.1 kg). (56)

Une autre étude avait pour objectif d'analyser le poids de patients diabétiques de type 2 en surpoids, en réponse à une injection quotidienne d'insuline détémir ou d'insuline NPH. Cette étude a montré une perte de poids marquée avec l'insuline détémir mais faible avec l'insuline NPH. Les raisons de cette perte de poids induite par détémir ne sont pas encore élucidées, néanmoins des hypothèses ont été proposées telles que le mode d'action de l'insuline détémir,

la distribution physiologique de l'insuline entre le foie et les compartiments périphériques, ou encore son effet sur le système nerveux régulant l'appétit etc. (74)

Enfin, les propriétés pharmacocinétiques de détémir, lui permettent une réduction des doses journalières employées. De plus, elle ne présente qu'un effet modeste sur le tissu adipeux, ce qui peut expliquer la moindre prise pondérale constatée chez le diabétique de type 1 ou de type 2 utilisant cette insuline. (74)

B- L'analogue de l'insuline glargine

Dans un article (43) qui a comparé les insulines BIAsp 30 et glargine, il a été noté que la moyenne du poids a augmenté dans les deux groupes de traitement à la fin de l'étude. Cependant la prise de poids était significativement plus importante dans le groupe BIAsp 30. D'autre part, dans le groupe BIAsp 30 la prise de poids au 1er mois était la plus importante (1.3kg), puis au fil des mois elle devenait plus faible, alors que dans le groupe glargine l'augmentation était régulière durant l'étude. Par ailleurs, dans une autre étude de 24 semaines (70), il a été constaté que les patients recevant LM 50/50 + Metformine rencontraient une prise de poids alors que ceux recevant Glargine +Meformine connaissaient une perte de poids.

Enfin, l'étude APOLLO a évalué l'association de Lantus® ou lispro aux ADO chez les patients avec un DT2 insuffisamment contrôlés. Il a été enregistré une prise de poids entre le début et la fin de l'étude dans les deux groupes (la prise de poids moyenne dans le groupe glargine était de 3,01 kg et de 3,54 kg pour le groupe lispro). Cependant la différence entre les deux groupes est non significative. (44)

En résumé, par rapport la prise de poids, les analogues de l'insuline basale sont privilégiés, en particulier detemir, par rapport aux insulines NPH, prémélangées ou prandiales.

4-3-3-4-2 Combinaison metformine - insuline dans la réduction de prise de poids

Parmi les traitements proposés pour freiner la prise de poids (orlistat, inhibiteur des alphaglucosidases…), l'association à la metformine semble être le schéma où cette prise pondérale est la plus modérée. (46) (47)

De plus, un article (60) a également constaté que la combinaison insuline-metformine limitait le risque de prise de poids. En effet, il a évalué la prise de poids chez les patients traités auparavant avec NPH, à qui l'on avait ajouté un traitement par metformine ou placebo, suivi d'une intensification du traitement par des injections multiples. L'insuline intensifiée plus placebo a entrainé une prise de poids de 3.2 kg. En revanche, lors de l'intensification combinant insuline et metformine, le poids n'augmentait que de 0.5 kg.

Une autre étude (60), a évalué pendant seize semaines l'ajout de metformine (ou de placebo), chez 390 patients qui prenaient déjà de l'insuline à deux à quatre injections par jour. Le poids a augmenté de 1.2 kg avec l'insuline et placebo, mais a diminué de 0.4 kg avec la thérapie combinée. Ainsi la prise de poids est moindre avec le traitement combiné par rapport au placebo. Toutefois, peu d'études clarifiant les mécanismes expliquant ces avantages sont disponibles, et des études à plus long terme comparant l'insuline seule par rapport au traitement combiné manquent.

4-3-3-5 Cas particulier de la thérapie par pompe à insuline

Une étude a évalué la prise de poids chez les diabétiques de type 2 utilisant la pompe à insuline. Il a été constaté que la prise de poids est la même que celle observée avec les injections multiples (72). Par ailleurs, dans un article (69), une étude préliminaire de 10 patients, a démontré que la thérapie par pompe à insuline a abouti à l'amélioration du contrôle du glucose sanguin, et a réduit les doses d'insuline avec une plus faible prise de poids.

4-3-4 Conclusion sur les effets indésirables de l'insulinothérapie

En résumé, l'instauration de l'insulinothérapie chez le diabétique de type 2 peut être nécessaire à moyen terme. Cependant, il existe une réticence des patients et des médecins par rapport aux effets indésirables de l'insuline (hypoglycémie et prise de poids). Ces derniers seront une barrière à la mise en place de l'insulinothérapie, et donc un obstacle à un bon contrôle glycémique.

De plus, le choix de l'insuline semble être primordial pour surmonter ces barrières, afin de permettre une efficacité du traitement et d'éviter ainsi les échecs dans l'atteinte des objectifs glycémiques. Ainsi, les analogues lents et notamment la detemir, seront favorisés par rapport aux insulines basales humaines, prémélangées, et prandiales. Par ailleurs, l'association de l'insuline avec la metformine, semble réduire le risque d'hypoglycémie et de prise de poids. On peut également noter que la thérapie par pompe en diminuant la dose d'insuline nécessaire, réduit aussi les effets indésirables et notamment la prise de poids.

4-4 Traitement insulinique et complications macrovasculaires dans le DT2

Les patients diabétiques de type 2 présentent en général, du fait de leur maladie, différents facteurs contribuant au risque d'accidents cardiovasculaires. Ceci comprend l'hyperglycémie, les fluctuations du glucose sanguin, l'obésité et l'hypertension artérielle. L'augmentation du risque de mortalité et de la morbidité cardiovasculaire associé au diabète a conduit au concept selon lequel l'hyperglycémie peut être un des facteurs de risque de ces maladies. Ceci peut s'expliquer par le phénomène de glucotoxicité contribuant à l'émergence de ces complications. Par ailleurs, UKPDS a montré que le risque de complications micro et macrovasculaires peut être considérablement diminué quand le contrôle glycémique est « proche de la valeur normale ». (56) (53)

4-4-1 Avantages du traitement intensif dans les complications liées au diabète

4-4-1-1 Lien entre la valeur de l'HbA1c et les complications cardiovasculaires

Une augmentation significative du risque d'évènements cardiovasculaires et de la mortalité a été rapportée chez les patients ayant une HbA1c supérieure à 7% par rapport à ceux présentant des valeurs d'HbA1c plus basses. L'étude UKPDS a montré que chaque réduction de 1% de l'HbA1c était associée à une réduction de 14% du risque d'infarctus du myocarde, et à une réduction de 21% du risque de décès lié au diabète. (56) (63) Il est admis, tout du moins, que l'amélioration du contrôle glycémique peut avoir un impact positif sur les risques de maladies cardiovasculaires (MCV). (56)

4-4-1-2 Importance du contrôle de PPG

Le contrôle du glucose postprandial joue un rôle significatif dans le contrôle glycémique dans son ensemble. Par conséquent, une hyperglycémie postprandiale excessive peut constituer un facteur de risque de complications cardiovasculaires et de mortalité dans le DT2. Ainsi, atteindre un bon contrôle glycémique et réduire le risque de maladies cardiovasculaires peut être difficile sans un contrôle adéquat des taux de PPG. (56)

4-4-1-3 Barrières dans la gestion des maladies cardiovasculaires

La gestion des MCV dans le DT2 est particulièrement difficile à cause de certaines craintes liées à l'insulinothérapie que nous verrons ultérieurement. Des barrières compromettent l'adhérence du patient au traitement, et donc, de façon indirecte, augmentent le risque cardiovasculaire. (56)

4-4-1-4 Etudes en faveur du traitement intensif

a) Etude DIGAMI

Les essais RCTs (Randomized Controlled Trials) dont l'objectif était de comparer le traitement insulinique intensif et le traitement conventionnel, ont le plus souvent focalisé leurs évaluations sur les complications microvasculaires plutôt que les complications macrovasculaires. Une exception cependant, est l'étude DIGAMI qui a évalué l'effet de l'insuline en perfusion suivie d'un schéma insulinique en multi-injection pendant une période d'au moins 3 mois, chez des patients ayant un DT2 en phase aigue d'IDM. En effet, il a été constaté une réduction de 28% de la mortalité après 3,4 années chez les patients sous insuline perfusée par rapport à ceux soumis à un traitement conventionnel. (56) (10) (47)

Cependant, l'étude DIGAMI 2 n'a pas appuyé ce constat ou encore le concept selon lequel le traitement par insuline permettrait d'abaisser le nombre d'IDM non mortel. (56)

b) Etude UKPDS

L'UKPDS a montré qu'un traitement intensif appliqué pendant plus de dix ans chez des patients récemment diagnostiqués, permettait d'obtenir des valeurs d'HbA1c plus faibles (7%) par rapport à un traitement conventionnel (7.9%). Cette amélioration de l'HbA1c est par conséquent accompagnée d'une diminution des complications macrovasculaires (16%). D'ailleurs, deux autres études, Kumamoto et Steno 2, ont appuyé ces résultats. (51)

c) Etude KUMAMOTO

Cette étude révèle que l'insulinothérapie intensive permet d'obtenir des taux d'HbA1c considérablement réduits par rapport à ceux obtenus avec une thérapie conventionnelle. (51) Cependant, la population examinée au cours de cette étude présentait des risques cardiovasculaires mineurs, et la fréquence des événements cardiovasculaires était en général trop faible pour pouvoir observer un réel bénéfice. (10) (47)

d) Etude STENO 2

L'étude Steno 2 est une étude ouverte (durée de 8ans) qui s'est portée sur 162 patients diabétiques de type 2 ayant une microalbuminémie. Cette étude est particulièrement originale du fait de la prise en charge multifactorielle du risque vasculaire incluant notamment la diététique, l'exercice physique, le sevrage tabagique, mais également des traitements médicamenteux spécifiques tels que l'aspirine (à faible dose), les IEC, un traitement de l'hypertension et de la dyslipidémie, et enfin une optimisation glycémique avec une escalade thérapeutique prévoyant l'insuline en cas d'échec des ADO. (10) (47) (2) Les résultats révèlent une réduction de la mortalité cardiovasculaire, et d'IDM non mortel, lors d'interventions intensives d'insulinothérapie chez les patients diabétiques de type 2 (56) (10) (47) (2).

e) Etude HELLMAN

Dans cette étude (établie sur un suivi max de 14 ans), la mortalité cardiovasculaire a été réduite chez les patients sous traitement intensifié, en particulier chez les patients diabétiques de type 2 bénéficiant d'un schéma insulinique adapté aux besoins du patient. (10) (47)

4-4-2 Divergences par rapport au bénéfice du traitement intensif

Des divergences de point de vue existent quant aux avantages de l'insuline sur la diminution du risque cardiovasculaire. En effet, certaines études ont décrit une relation étroite entre un seuil élevé d'insuline et une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire. (56)

D'autre part, certaines études ont rapporté que les patients diabétiques traités par insuline ont un plus mauvais pronostic cardiovasculaire que les patients non traités par insuline. Il faut considérer le fait que les patients ayant un DT2 sévère ont pu avoir de façon chronique une augmentation du glucose sanguin dans le passé, avec des symptômes de maladies cardiovasculaires qui sont apparus des années plus tard. C'est pourquoi ils ont une plus grande probabilité d'avoir une détérioration vasculaire, au moment de l'initiation de l'insulinothérapie. Par ailleurs, un grand nombre d'essais (RCTs) n'ont pas directement

examiné le lien entre l'utilisation de l'insuline et le risque d'événements cardiovasculaires. (56)

4-4-2-1 Etude ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)

Dans l'étude ACCORD, différentes approches de traitement ont été examinées afin de réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2. Dans cette étude, portant sur 10251 patients, les malades étaient majoritairement à haut risque cardiovasculaire. Les résultats de cette étude indiquent que le traitement intensif engendre une augmentation inattendue de décès (57). Les patients traités de manière intensive avaient bénéficié d'une diminution significative des infarctus du myocarde non mortels de 24%, en revanche, ils avaient présenté une augmentation significative de la mortalité cardiovasculaire de 35 % et de la mortalité toute cause de 22%. C'est pourquoi cette étude a dû être arrêtée prématurément au bout de 3 ans et demi. (2)

4-4-2-2 Etudes VETERANS et ADVANCE

Deux autres études, ADVANCE et VETERANS, ont porté respectivement sur 11140 patients diabétiques de type 2 et sur 1791 patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Aucune de ces deux études n'a montré de surmortalité chez les patients traités de manière intensive Le principal résultat de l'étude ADVANCE est la réponse qu'elle a apportée à l'étude ACCORD, en montrant une absence de surmortalité chez les patients traités de manière intensive et ayant obtenu une HbA1c de 6,5%. (2)

Cependant, ces résultats ont été controversés par un autre article. En effet, il a été rapporté que le nombre d'événements cardiovasculaires étaient plus important chez les patients sous insulinothérapie intensive (par rapport à l'insulinothérapie conventionnelle) au sein de l'étude VETERANS (10) (47).

En conclusion, il a été bien établi que les patients diabétiques sont sujets à un haut risque de maladies cardiovasculaires. Le contrôle du glucose sanguin semble être un facteur important

dans la baisse du risque de MCV et de l'éventualité d'une mortalité due à un accident cardiovasculaire chez les patients diabétiques. La combinaison de l'insuline avec les ADO a été associée à des améliorations des marqueurs de risque cardiovasculaire. (56)

Par ailleurs, sur la base de l'étude STENO 2, en particulier, il a été suggéré que la prévention de la macroangiopathie repose essentiellement sur une approche thérapeutique multifactorielle comprenant une thérapie hypoglycémiante, un traitement de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie. C'est également ce que suggèrent les résultats des deux études ACCORD et ADVANCE. (71)

Cependant, à ce jour il n'a pas été formellement démontré qu'une amélioration de l'équilibre glycémique pourrait entraîner une diminution de la morbimortalité cardiovasculaire, même si les données épidémiologiques tendent à indiquer qu'une diminution de 1 point de l'HbA1c correspondrait à une diminution de 10 à 15% de la morbidité cardiovasculaire. Par ailleurs, l'analyse des études citées ci-dessus révèle que les patients ayant tiré des bénéfices cardiovasculaires du traitement intensif, étaient en réalité ceux qui, à l'entrée de l'étude, avaient un diabète récent ainsi qu'une HbA1c plutôt bonne. On retrouve là les résultats observés lors du suivi de l'UKPDS. (2).

Enfin, les patients et les cliniciens ont besoin de prendre plus d'assurance dans l'initiation de l'insulinothérapie et de la titration d'insuline, afin que cette approche puisse conduire à un meilleur pronostic concernant les complications liées au diabète et notamment par rapport au risque de maladies cardiovasculaires. Une approche complète pour prévenir et/ou améliorer les complications cardiovasculaires du diabète nécessiterait également l'utilisation d'un traitement permettant d'abaisser le taux de lipides, et de contrôler la pression artérielle. (56)

4-4-3 Effets bénéfiques de l'association insuline-ADO sur le risque cardiovasculaire

L'étude HOME (Hyperinsulinemia the Outcome of its Metabolic Effects) a évalué les effets métaboliques et cardiovasculaires de la metformine lorsqu'elle est ajoutée à l'insuline. Il a été constaté une amélioration significative de la fonction endothéliale. (56)

Par ailleurs, l'étude CIMT (61) qui a évalué chez les diabétiques de type 2 l'effet de la metformine (1g deux fois par jour) en combinaison avec l'un des trois analogues de l'insuline (l'insuline détémir, l'insuline biphasique aspart 30, ou la combinaison insuline aspart + insuline détémir). Le résultat principal est la mesure de l'épaisseur de la paroi de l'artère carotide chez des patients ayant un DT2 (HbA1c initiale ≥ 7.5 sous ADO ou insuline). Il demeure incertain que la combinaison metformine-insuline soit associée à une réduction du risque de développer une maladie macrovasculaire. (61)

4-5 Traitement insulinique et complications microvasculaires

L'optimisation glycémique chez les patients diabétiques de type 2 réduit de façon significative la fréquence des complications micro-angiopathiques. L'étude UKPDS (d'une durée de 11 ans), a d'ailleurs indiqué que le contrôle intensif de la glycémie chez les patients diabétiques de type 2 permettait d'induire une réduction de 25% du risque de complications microvasculaires (en particulier la rétinopathie) ainsi qu'une réduction de 1% de l'HbA1c. (56) (10) (47)

Il a également été montré que l'insuline permettait de réduire les complications microvasculaires. Ainsi, l'étude KUMAMOTO a comparé chez 110 diabétiques de type 2, l'insulinothérapie intensive constituée d'injections multiples associant une insuline rapide et une insuline basale, avec l'insulinothérapie conventionnelle constituée d'une ou 2 injections journalières d'insuline intermédiaire. Cette étude a été divisée en 2 cohorte, avec ou sans rétinopathie. Il a été constaté une baisse des complications microvasculaires avec la thérapie intensive *versus* thérapie conventionnelle, dans les deux cohortes. (70) (54). Le risque de

néphropathie et de rétinopathie était diminué de 70% lors du traitement insulinique intensif (3 à 4 injections par jour). (10) (47)

Par ailleurs, dans l'étude STENO 2 il a été noté une réduction significative (50%) dans le risque de développement ou de progression de la néphropathie, de la rétinopathie, et de la neuropathie chez les patients ayant reçu la thérapie intensive. (51).

Ainsi, l'insulinothérapie intensive semble apporter de meilleurs améliorations en terme de valeur d'HbA1c, de contrôle glycémique et de complications micro et macrovasculaires. En résumé, il semble que les opinions sont encore partagées quant à l'efficacité d'une optimisation glycémique sur l'incidence de la microangiopathie, comme il a été montré dans l'étude UKPDS (71).

4-6 Insulinothérapie chez le diabétique âgé

La prévalence du diabète augmente avec l'âge et s'élève à plus de 10% après 70 ans. (8) Les objectifs de traitement pour les patients diabétiques de type 2 âgés sont essentiellement les mêmes que pour les patients plus jeunes, à part que l'approche thérapeutique doit être adaptée aux pluripathologies et aux changements psychosociaux associés au vieillissement (troubles affectifs et cognitifs).

4-6-1 Indications de l'insulinothérapie chez le sujet âgé

Deux situations se présentent : dans la première, le traitement par ADO est insuffisant pour obtenir un équilibre glycémique adéquat, et dans la deuxième (indépendamment de la qualité du contrôle glycémique) l'âge et/ou ses handicaps et ses affections associés rendent potentiellement délétère la poursuite des ADO. Leur prescription est dans ce cas interrompue et une insulinothérapie définitive est initiée. (23)

Toutefois, on distingue trois types de personnes âgées diabétiques :

- Le diabétique âgé (70-75 ans) pouvant facilement associer aux hypoglycémiants oraux pris dans la journée, une injection d'insuline basale faite le soir au couché.
- Le sujet âgé (souvent plus de 80 ans), ayant déjà perdu une partie de son autonomie et étant incapable de réaliser lui-même l'injection d'insuline. Par conséquent, celle-ci sera faite le plus souvent par une infirmière, après contrôle de la glycémie. L'insulinothérapie a alors le bénéfice de permettre une meilleure surveillance médicale.
- Et le patient âgé autonome mais incapable de faire lui-même les contrôles ou l'injection d'insuline à cause de troubles physiques (tremblement, trouble de la vue) ou cognitifs. (2)

Quoi qu'il en soit, lorsqu'on prescrit une insulinothérapie chez une personne âgée, il est essentiel de prendre en considération les hypoglycémies éventuelles, en particulier nocturnes et matinales.

4-6-2 Modalités de l'initiation de l'insulinothérapie

Chez ce type de patients ayant un DT2, il est très important que le traitement par insuline associée ou non aux ADO soit plus simple d'utilisation, et avec une efficacité et une sécurité optimales. Etant donné la complexité et la difficulté des injections d'insuline pour les patients âgés, les médecins préfèrent souvent augmenter la posologie des ADO plutôt que d'initier une insulinothérapie. Quelques études, bien que peu nombreuses, se sont penchées sur les modalités d'initiation de l'insulinothérapie chez cette partie de la population.

Janka *et al* a menée (sur 6 mois) une étude réalisée chez 130 diabétiques âgés de 69 ans en moyenne, en échec du régime et des traitements oraux. Il a comparé l'association ADO glimepiride (3 ou 4mg/j) + metformine (2g/j) + insuline glargine (le matin) *versus* 2 injections journalières d'une insuline prémélangée 30/70. Les résultats observés ont indiqué un meilleur contrôle glycémique chez les patients traités par la combinaison [ADO + glargine], avec

notamment une amélioration des valeurs de l'HbA1c, de la glycémie post-prandial, d'hypoglycémie nocturne, et de la prise de poids. (75)

Par ailleurs, une autre étude (76) a comparé les effets de l'association [glargine + ADO] et les effets d'une augmentation de la dose d'ADO sur 55 patients diabétiques de type 2 âgées de 73 ans en moyenne et ayant un diabète mal contrôlé. Cette étude a abouti aux mêmes résultats que l'étude de Janka *et al*. citée précédemment.

Ces études nous permettent ainsi de conclure que l'analogue lent de l'insuline glargine représente la molécule la plus adéquate dans le traitement par insuline des patients diabétiques de type 2 âgés.

4-6-3 Schémas d'insulinothérapie chez le sujet âgé

Selon les diabétologues, trois schémas d'insulinothérapie sont possibles en fonction de la nature du diabète (présence ou non d'une insulinosécrétion résiduelle endogène) et du profile glycémique nycthéméral :

• Quand la glycémie la plus basse de la journée est la glycémie matinale : on peut recourir à une petite dose d'insuline retard (type Lantus® 8 à 24 U) à injecter le matin. Si ont est amené à augmenter les doses, par exemple à plus de 24 unités, il parait préférable de recourir à une injection matinale d'insuline de durée intermédiaire type NPH, couvrant les besoins insuliniques de la journée sans prendre le risque d'hypoglycémies nocturnes.

• Au contraire, lorsque la glycémie du matin est élevée et que les glycémies de fin de journée sont satisfaisantes**,** c'est à dire lorsque la glycémie matinale dépasse 2g/l, il devient prioritaire d'abaisser la glycémie matinale. Pour ce faire, on peut recourir à une injection le soir d'insuline retard (glargine) ou semi-retard (NPH ou detemir).

• Enfin, lorsque les doses d'insuline sont importantes, dépassant 30 unités par jour ou lorsque la carence insulinique est majeure, il est nécessaire de recourir à 2 injections par jour d'une insuline de durée intermédiaire type NPH associée à une insuline rapide si nécessaire, ou bien

à un mélange d'insuline rapide et d'insuline intermédiaire, ou bien à un schéma basal-prandial avec injection d'insuline Lantus® le matin et d'un analogue rapide à chaque repas. (2)

Par ailleurs, le contrôle glycémique doit être adapté individuellement à chaque patient diabétique âgé, en sachant qu'un contrôle strict peut s'avérer impossible à obtenir, voire peut ne pas être souhaitable pour certains d'entre eux. Là encore, la place de l'éducation du diabétique et de son entourage doit être prépondérante. L'injection d'insuline peut en effet être faite selon les cas, par le malade ou par son entourage ou par une infirmière à domicile. Une ou deux injections d'insuline par jour réalisées à domicile par une infirmière, après contrôle de la glycémie au doigt, semblent moins dangereux que la consommation quotidienne sans surveillance d'hypoglycémiants oraux, le plus souvent associés à de nombreux autres médicaments. (8)

4-6-4 Exemples d'adaptations posologiques chez la personne âgée. (2)

- Si la glycémie du soir est supérieure a 2g/l (ou 2,50g/l) pendant plus de deux jours consécutifs, sans hypoglycémie dans la journée, augmenter la dose d'insuline du matin de 2 unités.

- Si la glycémie du soir est inférieure à 1,20g/l, baisser le lendemain la dose d'insuline du matin de 2 unités.

- Si malaise hypoglycémique dans la journée, baisser le lendemain la dose du matin de 4 unités.

- Si la glycémie du matin est supérieure a 2 g/l (ou 2,50 g/l) pendant plus de 2 jours consécutifs, sans malaise hypoglycémique la nuit, augmenter la dose d'insuline du soir de 2 unités.

- Si la glycémie du matin est inférieure à 1,20g/l, baisser la dose d'insuline du soir le jour même de 2 unités.

- Si malaise hypoglycémique la nuit, baisser la dose d'insuline du soir de 4 unités.

On peut remarquer que les doses d'insulines ne sont pas différentes de celles administrées aux autres diabétiques adultes.

4-6-5 Autosurveillance glycémique chez le diabétique âgé

L'autosurveillance glycémique dépend du risque hypoglycémique, du traitement prescrit et des possibilités du malade. Avec l'insulinothérapie, deux mesures de la glycémie par jour sont recommandées, une le matin et une le soir au couché à fin de s'assurer de l'absence de risque d'hypoglycémie nocturne. De plus, une mesure de glycémie devrait être faite immédiatement en cas de malaise. Quand l'autocontrôle glycémique n'est plus possible, la glycémie plasmatique à jeun doit être mesurée tous les deux ou trois mois. (2)

CHAPITRE 5 : LE DIABETIQUE DE TYPE 2 A L'OFFICINE ET SES APPREHENSIONS FACE A L'INSULINOTHERAPIE

5-1 Acceptation de la maladie par le diabétique

Le diabète est une maladie chronique et le patient diabétique devra vivre avec en permanence et il devra l'accepter. Plusieurs phases d'adaptation auront lieu au cours de son évolution. Le contact régulier avec le corps médical doit être positivé, tant du point de vue du patient que des soignants. L'établissement de cette maladie silencieuse donne une illusion de bonne santé. L'enjeu ici est le risque de banalisation du DT2 d'où l'importance d'une éducation thérapeutique initiale en groupe. En effet, il s'agit d'une maladie évolutive, d'où la nécessité d'expliquer au malade, dès le diagnostic, la défaillance insulinosécrétoire progressive qui nécessitera des escapades thérapeutiques successives. Par conséquent, il est indispensable d'évoquer avec le patient le traitement par insuline bien avant l'heure des injections. Plusieurs paramètres, dont certains seront détaillés ultérieurement, expliquent le refus de cette maladie par le patient :

- la dépression chronique (10 à 15 % des patients) deux fois plus fréquente chez les diabétiques que chez les non diabétiques,
- la régression (25 %) : la peur de perdre son identité et de n'être plus qu'un diabétique. Cette peur identitaire conduit certains patients à refuser consciemment la maladie et les contraintes thérapeutiques,
- la crainte de l'hypoglycémie (5 %),
- et l'appréhension de la prise de poids. (77)

5-2 Perception de l'insulinothérapie

Le DT2 est souvent perçu, par le patient comme une pathologie bénigne. Cependant, les données de mortalité et de morbidité pour ce type de diabète, indiquent le contraire. Certains pensent que l'insuline est uniquement administrée lorsque le diabète atteint le stade avancé de la maladie, ce qui explique pourquoi certaines personnes ont tendance à vouloir

retarder ce type de traitement. Les personnes atteintes du DT2 tiennent parfois ce discours : "Je me sens bien, pourquoi commencer un traitement à l'insuline ?" (78). Certains mêmes vont jusqu'à penser que les complications des suites du diabète sont dues à l'insuline. C'est la raison pour laquelle certains patients hésitent alors à entamer une insulinothérapie.

Par ailleurs, l'étude Quodiem (79) a évalué dans la région Rhône-Alpes, la qualité de vie des patients diabétiques de type 2 (n=437) suivis pendant 1 an par des médecins généralistes. Selon cette étude, un traitement par insuline est associé à une dégradation importante de la qualité de vie. Cette évaluation témoigne qu'une écoute personnalisée peut être nécessaire afin d'améliorer, du moins en partie, la qualité de vie ressentie par les sondés.

5-3 Les craintes liées à l'insulinothérapie

Malgré son efficacité reconnue, l'insuline a mauvaise réputation auprès du patient et de son entourage. Comment justifier ces inquiétudes face à ce traitement ? Peut-on parler d'un « syndrome de résistance psychologique à l'insuline » (78)? Pour mieux le comprendre et s'il existe, il convient de se pencher sur les plus grandes craintes et réticences éprouvées par les patients face à l'insulinothérapie.

5-3-1 L'appréhension liée à la prise de poids

Cette prise de poids est le plus courant des effets secondaires de l'insuline. Cette dernière, a un impact psychologique rendant le patient réticent à son instauration. De plus, cette crainte peut engendrer des problèmes d'observance thérapeutique chez les patients insulino-traités. Cependant, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'utilisation de l'analogue détémir et un maintien de la metformine limitent cette prise de poids. De plus, cette dernière peut être modérée par des conseils hygièno-diététiques et des exercices physiques.

5-3-2 La crainte des injections

De nombreuses personnes atteintes de diabète ont au départ une certaine appréhension des injections qu'elles devront elles-mêmes s'administrer. En effet, ces injections d'insuline

symbolisent leur maladie et leur dépendance médicamenteuse (78). Cependant, il leur faut relativement peu de temps pour dépasser cette crainte, et les injections deviennent vite une routine. Néanmoins, des études récentes indiquent qu'environ 5% des personnes traitées à l'insuline, depuis plusieurs années, craignent encore ces injections. Toutefois, bon nombre de ces personnes n'ont jamais fait part de ce ressenti auprès du corps médical. (73)

5-3-3 Les craintes de l'hypoglycémie

La crainte de l'hypoglycémie due à l'insuline, peut entraver l'insulinothérapie (78). L'hypoglycémie grave, qui correspond en général à un taux de glycémie inférieur à 2,5 mmol/l (45,05 mg/dl), est accompagnée de troubles cognitifs associés à la neuroglycopénie. Ce phénomène peut entraîner une perte de connaissance voire un coma. Par ailleurs, la recherche n'a pas encore pu déterminer si l'hypoglycémie chronique pouvait endommager le cerveau à long terme, et entraîner une perte de la fonction cognitive (24). Face à ce risque, de nombreux patients s'inquiètent et retardent l'initiation de l'insuline. En effet, ils craignent de heurter la sensibilité de leur entourage personnel et/ou professionnel, lors d'une crise d'hypoglycémie.

5-3-4 Les professionnels de santé également réticents à l'instauration de l'insuline

Les médecins et autres professionnels spécialisés dans le traitement du diabète semblent aussi victimes du « syndrome de résistance psychologique à l'insuline » que les patients. La façon dont les médecins présentent et communiquent l'insulinothérapie a un impact significatif sur l'attitude et les croyances des patients face à l'insuline. Les personnes atteintes de diabète sont particulièrement sensibles au comportement de leur médecin, comme l'ont révélé plusieurs études. Malheureusement, l'insulinothérapie est souvent utilisée comme une menace aux patients atteints du DT2 afin de les contraindre à faire plus d'exercices physiques, et à respecter leur régime alimentaire. ("Si vous continuez comme ça, je serai obligé de vous prescrire de l'insuline !") (78).

5-4 Les méconnaissances des patients relatives à la maladie : les faits

L'enquête Diaβasis (49), réalisée auprès de 12 000 individus diabétiques et non diabétiques âgés de plus de 45 ans, a exploré du point de vue du patient, sa perception de la gravité de la maladie, sa relation avec les médecins et son vécu. Elle a permis de dégager les conclusions suivantes concernant notamment les diabétiques de type 2 :

- Si 86 % des Français de plus de 45 ans savent qu'il existe plusieurs formes de diabète, un tiers d'entre eux ignore les facteurs favorisant le développement d'un DT2,
- Seulement 21 % connaissent l'existence de l'HbA1c comme marqueur de contrôle glycémique, et 82 % déclarent ne pas savoir à quoi sert sa mesure,
- 43 % des DT2 ont ressenti de l'anxiété ou de la peur à l'annonce du diagnostic,
- Seul un diabétique de type 2 sur deux considère sa maladie comme grave,
- Un diabétique de type 2 sur deux a modifié ses habitudes alimentaires, mais pas sa pratique de l'exercice physique. De plus 20 % d'entre eux, avouent ne pas suivre de régime tant qu'ils n'ont pas de complications,
- En majorité, les diabétiques de type 2 traités sont plutôt observants (83 % des déclarants) et vivent bien leur maladie.

Cette étude souligne l'importance d'une bonne prise en charge notamment par le médecin généraliste, déclaré comme principal acteur du dépistage et du suivi du DT2 (49). Cependant le rôle du pharmacien n'est pas à négliger, car il a le devoir d'informer et d'expliquer la maladie en accompagnant le patient diabétique de différentes manières. En effet, la relation pharmacien-patient contribue à :

- alléger les contraintes du traitement par une explication pertinente des prescriptions,
- favoriser la motivation, le suivi, la pédagogie et le soutien,
- une meilleure écoute du patient,
- et à une bonne collaboration avec les autres partenaires de santé. (49)

Il est ainsi nécessaire, d'aborder systématiquement avec le patient ses difficultés à suivre le traitement et à en analyser les déterminants.

5-5 Rôle du pharmacien : un acteur de santé de proximité

La relation patient-pharmacien doit être un partenariat, dans lequel l'écoute et l'éducation thérapeutique sont primordiales. En effet, le pharmacien est l'un des professionnels de santé qui est le plus souvent en contact avec le patient. L'équipe officinale joue donc un rôle majeur dans le suivi de ce dernier. Bien armée, cette dernière peut l'accompagner tout au long de sa maladie, et lui fournir des conseils qui l'aideront à l'accepter.

5-5-1 Le pharmacien, renforce la compliance thérapeutique

Le pharmacien a un rôle à jouer dans l'amélioration de la qualité de vie du patient diabétique par son implication dans le suivi du traitement, la surveillance clinique et l'autosurveillance biologique. Il veille à l'interroger sur son alimentation, son hygiène quotidienne et à répondre à d'éventuelles questions (exercice physique, voyage,…). Son rôle est également d'aider les diabétiques de type 2 à réaliser un contrôle glycémique optimal avec la thérapie d'insuline dans le but d'améliorer son observance.

Il prend ainsi le relais du médecin sur le terrain en transmettant un savoir technique, en prodiguant des conseils et en aidant au contrôle glycémique. Il doit parfois gérer l'aspect psychologique et social et il est souvent le premier interlocuteur du système de soins. Il devient donc indispensable d'identifier les préconçus des patients. En effet, combattre leur méconnaissance est un déterminant majeur de l'adhérence au traitement, contribuant ainsi à une meilleure mise en pratique. Le pharmacien reste attentif aux difficultés qu'éprouvent les patients à se traiter (douleur, changer les lancettes, voyage ...).

Par ailleurs, le discours des soignants ne doit pas traduire leur angoisse, manifester toute incompréhension ou mépris, ni même susciter une quelconque crainte relative aux éventuelles complications de la maladie. Dès lors, toute une réflexion sur la formulation des propos choisis du pharmacien, s'opère pour informer et apporter un soutien thérapeutique et moral. Comment transmettre le savoir médical et expliquer, sans faire peur, sans culpabiliser, ni générer des réactions qui deviendraient un obstacle au traitement ?

5-5-2 Prise en charge du patient diabétique à l'officine

A l'officine, le pharmacien a également pour fonction de présenter aux patients diabétiques le mode d'emploi des différents dispositifs médicaux, notamment l'usage des stylos d'insuline et le fonctionnement des différents lecteurs glycémiques, ainsi que le prélèvement capillaire.

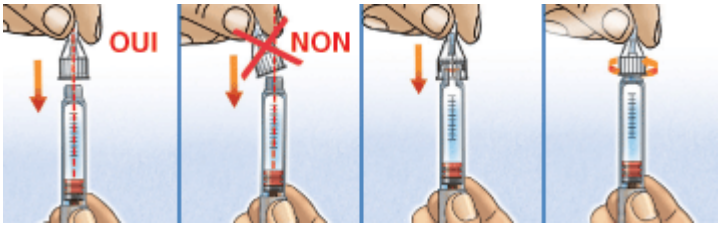
5-5-2-1 La technique d'injection : les principales étapes de l'injection d'insuline au stylo. (80)

Certaines précautions d'utilisation doivent être prises avant, pendant et après l'injection afin de s'assurer que le système d'injection fonctionne correctement, que la totalité de la dose est bien été délivrée. Ainsi, la technique d'injection doit favoriser la reproductibilité de l'efficacité de l'insuline. Plusieurs étapes sont à prendre en compte :

① - Laver les mains à l'eau tiède et au savon :

Rincez et séchez soigneusement

② - Bien adapter l'aiguille sur le stylo :



1 2 3 4

1 - Approcher l'aiguille dans l'axe du stylo
2 - Une aiguille fixée de travers peut entraîner des fuites et/ou une torsion de l'aiguille interne (côté cartouche)
3 - Percer le septum de la cartouche avec l'aiguille interne (côté cartouche)
4 - Visser complètement l'aiguille sur le stylo pour une bonne fixation de l'aiguille.

③ - Remettre en suspension les insulines laiteuses : NPH, prémélangées

- Rouler doucement le stylo entre les paumes des mains (≈10 fois),
- Agitez lentement le stylo (≈10 fois).
- Contrôler visuellement que l'insuline paraisse bien homogène

20 cycles sont nécessaires. En cas de mauvaise remise en suspension :

- l'action de l'insuline aura une durée variable, non reproductible, ce qui peut compromettre l'équilibre glycémique des patients et engendrer des hypoglycémies,
- les cristaux d'insuline mal remis en suspension forment des agrégats et risquent de boucher l'aiguille

Lors de la délivrance d'insulines NPH ou prémélangées, il faut rappeler au patient la nécessité d'une bonne remise en suspension de celles-ci.

④ - Purger le stylo avant chaque injection

- Purger le stylo (cela permet d'éliminer les bulles d'air de la cartouche et de vérifier le bon fonctionnement du système d'injection).
- Sélectionner la dose : tourner la bague de dosage. Un clic audible se fait à chaque unité sélectionnée

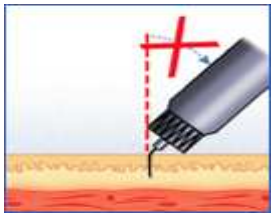
La vigilance du pharmacien est nécessaire lors du calcul de la quantité d'insuline à délivrer. Il doit prendre en compte en moyenne 2 unités supplémentaires qui seront utilisées pour la purge à chaque injection.

⑤ - Maintenir l'aiguille sous la peau après l'injection :

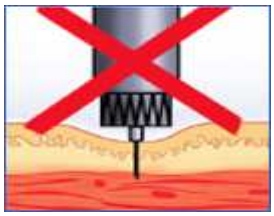
- Piquer perpendiculairement (+/-) peau pincée.
- Maintenir l'aiguille sous la peau pendant au moins 10 sec. Cela permet de s'assurer que toute la dose a bien été injectée.

Il faut veiller à ce que l'aiguille ne perle plus après son retrait de la peau.

⑥ - Rester dans l'axe de l'injection



Rester toujours dans le même axe jusqu'au retrait de l'aiguille pour éviter tout risque de torsion.

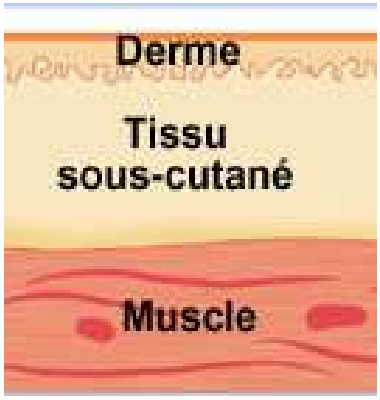


Ne pas appuyer trop fortement le stylo contre la peau afin d'éviter que l'aiguille atteigne le muscle.

⑦ - Désadapter puis éliminer l'aiguille

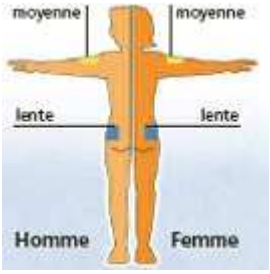
- Pour éviter une entrée d'air dans la cartouche ou une cristallisation de l'insuline dans la canule de l'aiguille, celle-ci doit être retirée immédiatement.
- Jeter l'aiguille selon la réglementation en vigueur au moyen de collecteurs normalisés (disponibles dans tous les kits BD Micro-Fine +).

5-5-2-2 Choix de la zone d'injection



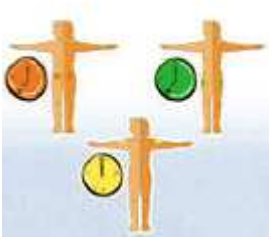
- Afin de garantir une bonne résorption de l'insuline, celle-ci doit être injectée dans le tissu sous-cutané (et non dans le muscle ou dans le derme)
- Les risques d'une injection intramusculaire sont : d'accélérer la cinétique de l'insuline pouvant conduire à une hypoglycémie, et/ou de provoquer une douleur et un hématome.
- Le risque d'une injection intradermique est de provoquer un reflux de l'insuline ou une réaction inflammatoire (rougeur au point d'injection)
- Sur les bras et les cuisses l'épaisseur du tissu SC est plus fine, le risque d'injection intramusculaire est plus grand.

Il faut adapter la zone au type d'insuline car chaque zone d'injection a une vitesse d'absorption d'insuline spécifique. Il y a quatre types de zones : abdomen, bras, cuisses et fesses.



- Pour les insulines rapides, la zone préférentielle est l'abdomen

- Pour les insulines intermédiaires ou lentes utilisées, les zones préférentielles sont les cuisses, les fesses, les bras qui peuvent être utilisés pour avoir une meilleure rotation des zones d'injection.



- Pour une meilleure reproductibilité de l'action de la plupart des insulines et une bonne organisation des injections, il faut toujours garder les mêmes zones aux mêmes heures d'injection.

5-5-2-3 Choix de la longueur d'aiguilles à utiliser

Des différences existent dans l'épaisseur du tissu sous-cutané entre homme et femme, d'un individu à l'autre et d'une zone d'injection à une autre. Par conséquent, diverses

longueurs d'aiguilles sont à adapter en fonction du volume d'insuline à injecter, de l'épaisseur du tissu sous-cutané.

Tableau 23 : Dimension de l'aiguille à utiliser selon le volume d'insuline. (80)

Volume d'insuline	*Dimension de l'aiguille*
< 30 UI	5 mm
30 UI < Volume à injecter < 50 UI	8 mm
> 50 UI	12,7 mm

5-5-2-4 La glycémie capillaire

La glycémie capillaire indique le taux de glucose dans le sang au moment du prélèvement. Cette technique nécessite tout d'abord le prélèvement d'une goutte de sang (cf. prélèvement capillaire) que l'on va déposer sur une bandelette qui sera lue dans un lecteur glycémique. Chaque type de bandelette est spécifique d'un lecteur de glycémie. Actuellement il existe sur le marché une multitude de différents kits glycémiques provenant de laboratoires divers (ONE TOUCH®, ACCU CHEK®, MEDISENSE®…). Ces lecteurs sont remboursés par la sécurité sociale au prix du LPPR. Les diabétiques doivent connaître parfaitement leur mode d'utilisation pour un meilleur suivi. Par ailleurs, les caractéristiques de chaque appareil sont déterminantes dans le choix du lecteur :

- **La simplicité d'utilisation**

Pour les personnes âgées, le lecteur doit être simple à utiliser car la plupart d'entre elles sont réticentes aux appareils électroniques et appréhendent leur fonctionnement.

- **L'esthétique**

Pour les diabétiques actifs (qui voyagent, mangent au restaurant…), la discrétion est importante pour pouvoir effectuer le contrôle glycémique sans gêne.

- **La rapidité**

La rapidité d'obtention du résultat est tout aussi importante.

- **La visibilité des données inscrites sur l'écran**

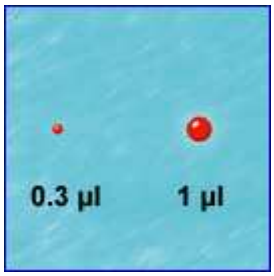
Un écran trop petit implique un affichage réduit donc difficile à lire notamment pour les personnes âgées ayant des problèmes de vues. (81)

a) Technique de prélèvement capillaire. (80)

Quelques précautions essentielles sont nécessaires pour un bon prélèvement capillaire :

1) Mains propres et massage du doigt afin de favoriser un afflux de sang au bout des doigts

2) Réglage et ajustement de la profondeur du prélèvement



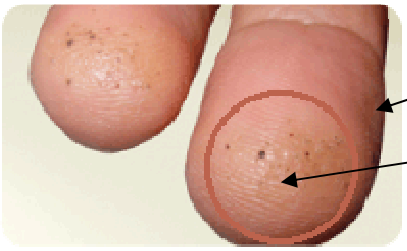
3) Rotation du point de piqûre en alternant main droite/main gauche et en alternant chaque côté des doigts.

4) Prélèvement sur le côté du doigt

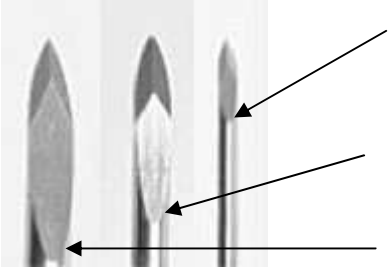
b) La douleur lors du prélèvement

D'après une étude multicentrique, (décembre 2003-Mai 2004/122 patients) on estime que 26% des patients diabétiques reconnaissent, que la douleur au bout du doigt constitue un frein à l'autosurveillance glycémique (80). Or la minimisation de la douleur, lors du prélèvement capillaire est indispensable pour tendre vers une bonne fréquence d'autosurveillance. Avec les évolutions du matériel et des techniques, la douleur ne doit plus être une fatalité.

• Exemple de des doigts abîmés :



• Diamètre des lancettes



Afin de préserver la sensibilité de l'extrémité des doigts, il est conseillé d'utiliser une lancette fine qui limitera la douleur et l'effraction cutanée lors de la piqûre.
Agrandissement de l'image ×20 (80)

La réutilisation des lancettes abîme leur pointe et peut augmenter la lésion des tissus. De plus, la stérilité des lancettes n'est garantie que pour une seule utilisation.

Lancette réutilisée démontrant le type de dommage qui peut survenir.
Agrandie à ×2000 (80)

Par ailleurs, le prélèvement capillaire sert à l'autosurveillance glycémique qui a un intérêt primordial chez le diabétique de type 2 non équilibré, car la surveillance biologique par le

dosage de l'HbA1c, n'est pas suffisante. De plus, selon Grimaldi et *al.* l'autosurveilance reste limitée si le malade n'en tire aucune décision pratique. C'est pourquoi, il importe d'une part, que le médecin fixe avec le patient des objectifs glycémiques, et d'autre part que le pharmacien vérifie la validité de la technique du prélèvement capillaire. (2)

En général, les moments à privilégier pour l'autocontrôle glycémique chez le diabétique de type 2 sont le matin à jeun (où la glycémie reflète la production hépatique), et le soir avant le dîner (où la glycémie est en général la plus basse de la journée). Cependant, la fréquence de l'autosurveillance, peut être de l'ordre d'une à plusieurs fois par jour selon que le patient soit insulinotraité ou pas. Par ailleurs, elle est aussi importante lors d'un changement thérapeutique ou de la survenue d'un évènement intercurrent (infection, alitement, traumatisme, etc.). Elle est d'une à deux fois par semaine en période stationnaire

Exemple d'objectifs glycémiques :

- moins de 1,20 g/l ou moins de 1,40 g/l avant le petit-déjeuner et moins de 1,10 g/l ou moins de 1,20 g/l avant le diner pour la prévention des microangiopathies.
- moins de 1,60 g/l le matin à jeun, moins de 1,20 g/l avant le diner en cas d'hyperglycémie de l'aube persistant malgré un traitement optimal. (2)

D'autre part, le pharmacien d'officine délivrera un carnet au diabétique pour noter ses résultats glycémiques, les éventuels écarts de régime et les ajustements thérapeutiques. C'est autour de ce carnet apporté à chaque consultation chez le médecin, que pourra se faire la discussion sur les difficultés rencontrées et les éventuelles adaptations thérapeutiques à apporter.
Par ailleurs, le pharmacien a également pour rôle de préparer le patient diabétique à un éventuel passage en hypoglycémie. Il va surtout l'aider à reconnaître et traiter cette dernière.

5-5-2-5 Le traitement des hypoglycémies

L'hypoglycémie n'est pas fréquente en général chez les diabétiques de type 2 par rapport aux patients ayant un DT1. Toutefois, chez les patients de DT2, elle peut survenir suite à l'association insuline-agents hypoglycémiants insulinosécréteurs (sulfamides). Elle est définie pour des valeurs de glycémie inférieure à 4 mmol/l (82). Les principaux symptômes

sont : la transpiration, les tremblements, une faim impérieuse et un comportement inhabituel. Deux cas de figures peuvent se présenter :

1er cas : si le patient est conscient, il faut confirmer le diagnostic par un prélèvement capillaire. Le traitement dans ce cas consiste en :

- une prise de sucres rapides : 10 à 15g de sucres rapides (3 sucres) pour remonter sa glycémie. Préférer le glucose pour sa rapidité d'action.
- le patient doit rester au repos jusqu'à ce que le resucrage entraîne la disparition de tous les signes cliniques. Il doit se sentir mieux dans le quart d'heure qui suit le resucrage (à confirmer par un nouveau test glycémique). (82)

Il serait pertinent que chaque patient diabétique de type 2 insulinotraité ait sur lui en permanence de quoi se resucrer. Il existe des produits sous emballage individuel adaptés à un resucrage plus rapide et plus précis de la glycémie.

2ème cas : Si le patient est inconscient, le resucrage oral est impossible. L'entourage doit savoir effectuer une injection de glucagon (GlucaGen®, GlucaGen® Kit), le plus souvent en intramusculaire (ou en sous-cutané), de préférence dans la cuisse ou la fesse. Ainsi il serait envisageable que chaque diabétique de type 1 ou type 2 traité par insuline ait du glucagon à domicile ou sur son lieu de travail, et qu'il porte sur lui une carte de diabétique indiquant la nécessité de cette injection en cas de perte de conscience. (82)

5-5-3 Education et mesures hygiénodiététiques du diabétique

L'éducation thérapeutique est aussi incontournable que le soutien psychosocial dans l'accompagnement du traitement du diabète. La prise en charge du DT2 nécessite un engagement des patients sur le long terme et qui demande une participation active et de gros efforts. Ainsi, ces derniers doivent :

- accepter leur maladie,
- en admettre le caractère pérenne et évolutif
- modifier certaines de leurs habitudes (en particulier dans les domaines alimentaires et physiques),
- et gérer leur maladie au quotidien en fonction des conditions de vie de chacun. (83)

Par ailleurs, la maîtrise pondérale est un facteur essentiel de l'équilibre glycémique et de la prévention des co-morbidités cardiovasculaires. En outre, la perte de poids semble améliorer l'insulinosensibilité. Par conséquent la réintroduction d'une activité sportive progressive et même modérée, est un élément important. En revanche, la sédentarité est à éviter car l'inactivité accentue l'insulino-résistance du tissu musculaire. Le régime du diabétique doit être normocalorique et équilibré. (84)

5-5-3-1 Alimentation : son rôle dans la résistance à l'insuline

De nombreux nutriments influencent la sensibilité à l'insuline, il est donc nécessaire d'envisager une alimentation adaptée en fonction du contexte clinique**.** Dans le cas du DT2, un programme alimentaire adapté permet de modifier la résistance à l'insuline et fait donc partie des mesures préventives, qu'un pharmacien d'officine peut proposer à ses patients. En effet, les régimes alimentaires riches en viandes rouges, en graisses saturées, en hydrates de carbone à index glycémique[5] élevé, semblent induire une résistance à l'insuline. Ainsi, leur consommation devrait être limitée chez ces patients. (84)

En revanche, les régimes riches en légumes, poissons, fruits, graisses polyinsaturées et hydrates de carbone à index glycémique bas, ont montré une diminution de l'insulinorésistance et une amélioration de la fonction des cellules β. Par conséquent, le développement de la résistance à l'insuline, au fil des années semble être lié, en partie, aux mauvaises habitudes alimentaires. Une alimentation abondante en graisses semble provoquer une augmentation de l'insulinémie et cela, en dépit d'un apport élevé en fibre. L'insulinémie varie en relation directe avec la quantité de graisses alimentaires et particulièrement de graisses saturées. Les acides gras saturés mais aussi les mono-insaturés, induisent une résistance à l'insuline. Seuls les acides gras polyinsaturés, les acides linoléiques et les oméga-3 ne sont pas associés à un état d'hyperinsulinémie. (84)

[5] L'index glycémique se définit comme le pouvoir hyperglycémiant d'un aliment contenant des glucides, par rapport à un autre aliment pris comme référence (glucose ou pain).

5-5-3-2 L'exercice physique

Chez le patient diabétique de type 2, l'activité physique représente un élément majeur dans la stratégie thérapeutique, d'autant plus que cela concerne essentiellement des sujets d'âge mûr, sédentaires, en surcharge pondérale, qui ont par ailleurs des risques vasculaires. Une activité physique régulière est donc un facteur prédominant dans le traitement du DT2 pour plusieurs raisons. D'une part elle améliore le profil métabolique (glycémie et lipides), et la perte de poids, et d'autre part elle diminue le risque d'obésité et améliore l'état psychologique et la qualité de vie. (23)

Ainsi, il est important de conseiller au patient diabétique de type 2, qu'il soit sous insuline ou non, d'augmenter son activité physique.

Par ailleurs, le PNNS (Programme National de Nutrition de Sante) définit une activité physique comme l'ensemble de tous les mouvements du corps qui augmentent la dépense énergétique tel que des gestes de la vie quotidienne (la marche, le bricolage, le jardinage etc.) Cette activité doit être progressive, adaptée à chacun (tenir compte de l'état physiologique et des handicaps) et être associée à une alimentation saine. On recommande au moins 30 minutes d'activité physique par jour. (85)

5-5-3-3 L'hygiène de vie

Le pharmacien doit sensibiliser le diabétique aux éventuelles infections. Ce dernier doit veiller à maintenir une hygiène corporelle minutieuse. De plus, une attention toute particulière doit être portée quotidiennement au pied du diabétique.

Tableau 24 : Les gestes à faire et à ne pas faire concernant l'hygiène des pieds. (86)

A faire	A ne pas faire
• Les regarder ou les faire regarder • Veiller à l'hygiène du pied rigoureuse et quotidienne • Laver et sécher entre les orteils • Changer les chaussettes tous les soirs • Porter des chaussettes en coton • Vérifier l'absence de corps étrangers / aspérité dans la chaussure avant de la mettre • Faire traiter les cors et les durillons par un pédicure **En cas de mycoses** : • Utiliser des sprays, poudres afin de traiter les pieds, chaussures et chaussettes • Maintenir une peau sèche entre et sous les orteils • Laver les chaussettes à 60° pour détruire les spores **En cas de plaies** • Utiliser le serum physiologique, Cytéal® ou Septivon® pour nettoyer les pieds	• Marcher pieds nus, y compris à la plage • Mettre des chaussures sans chaussettes • Prendre des bains de pieds > 5 min • Traiter soi-même les cors et durillons • Enlever les callosités avec un objet contondant • Utiliser une râpe métallique • Couper ses ongles quand on a des troubles de vue • Avoir des semelles inadaptées • Utiliser des produits coricides et pansements occlusifs • Utiliser de solutions antiseptiques (action cytotoxique) ou de Bétadine® (action asséchante)

Par ailleurs, les dents aussi demandent un certain maintien d'hygiène :

- Se brosser les dents 3 fois par jour
- Faire soigner toute atteinte de dents ou des gencives
- Consulter un dentiste au moins une fois par an. (87)

CHAPITRE 6 : PERSPECTIVES DE NOUVELLES INSULINES DANS LE FUTUR

6-1 Pourquoi une nouvelle alternative ?

Comme beaucoup de peptides, l'insuline n'est pas absorbée par le tube digestif en raison de l'équipement enzymatique local et l'absence de voie de transport transcellulaire adaptée. La voie injectable, intramusculaire, mais surtout sous-cutanée s'est très tôt imposée comme la plus appropriée, car dans l'ensemble elle est bien acceptée. Cependant, cette voie d'administration présente plusieurs inconvénients de part son caractère parfois désagréable, une reproductibilité imparfaite, le risque de lipodystrophie ainsi qu'un faible rapport concentration / volume. (88)

C'est pourquoi, plusieurs alternatives d'administration de l'insuline ont été envisagées (cf. Annexe 5). En effet, rendre l'administration moins traumatisante et plus pratique permettrait de surmonter la barrière psychologique de la mise sous insuline, un problème majeur dans la prise en charge des patients ayant un DT2 (36). Pratiquement toutes les voies possibles ont été expérimentées: transdermique, intranasale, orale, pulmonaire, voire rectale. Malheureusement, ces dernières se sont conclu de manière décevantes. Seule l'insuline pulmonaire est devenue une alternative envisageable mais qui a connu un succès rapide avant d'être supprimée du marché. Par ailleurs, les voies oculaires, vaginales et rectales ne semblent pas offrir une réelle opportunité de faisabilité d'administration d'insuline sans toxicité. (88)

6-2 La voie transdermique

La peau a pour avantage d'avoir une facilité d'accès et une très large surface (1-2 m^2). Néanmoins, elle représente une barrière qui limite la pénétration des polypeptides telle que l'insuline. Cette barrière est principalement due à la couche cornée de la peau qui est la couche cellulaire la plus périphérique. Plusieurs méthodes, dont la méthode chimique, ont été envisagées pour modifier la nature de la cornée afin de la rendre plus perméable notamment

via l'utilisation de transferosomes (liposomes) mais ces derniers ne passent pas à travers les pores (< 30nm). (88)

6-3 La voie per-os

Cette voie est potentiellement attrayante, premièrement du fait de son accès facile et deuxièmement en raison du drainage portique et de son administration plus physiologique. En effet, un des avantages de la voie orale est de pouvoir cibler directement la production hépatique de glucose, tout en agissant directement sur le niveau glycémique. Cependant les polypeptides comme l'insuline, sont soumis à la dégradation acide dans l'estomac et aux attaques enzymatiques dans l'intestin grêle. De plus, la muqueuse gastrointestinale empêche l'absorption de grands peptides hydrophiles. Les approches actuelles sont donc de 3 types : 1) association insuline humaine et amplificateurs d'absorption pour favoriser le passage à travers la barrière digestive ; 2) insuline humaine modifiée pour la rendre gastro-résistante et augmenter ses capacités ; 3) insuline humaine ciblant le foie, combinant une encapsulation gastro-résistante à une inclusion spécifique dans des liposomes à haute affinité hépatique. (88)

Ainsi plusieurs stratégies, seule ou en combinaison, ont été élaborées pour répondre à ces approches. Les chercheurs ont inclut l'utilisation d'amplificateurs de perméabilité (sels biliaires et des acides gras), associée ou non à des inhibiteurs d'enzymes (comme l'aprotinine) ainsi que des liposomes, des émulsions ou des systèmes mucobioadhésifs à base de polymère. L'encapsulation de l'insuline dans des nanoparticules, pour la protéger de la dégradation gastrique, est un facteur clé de l'amélioration de la biodisponibilité lors d'une administration par voie orale. (88)

Récemment, des nanoparticules à base de dextran sulfate/ chitosan ont pu être élaborées. Celles-ci ont montré une entière conservation de leur contenu à travers le milieu gastrique et une libération dans le milieu intestinal pour une durée allant jusqu'à 24h. Cette étude faite sur des rats a montré un effet hypoglycémiant observé 6h ou 8h après administration, et agissant sur une durée de 24h. Cependant, ces résultats restent limités et les mécanismes par lesquels les nanoparticules améliorent l'absorption de l'insuline après administration par voie orale, restent toujours à élucider. (89)

Par ailleurs, des études basées sur le traitement de rats avec des liposomes, ont montré une absorption faible de l'insuline et une glycémie variable selon la composition physique et chimique des liposomes.
D'autres procédés ont été expérimentés, comme la polymérisation, l'inclusion d'insuline dans un polymère biodégradable acrylique ou encore l'encapsulation dans des microsphères ou dans des nanoparticules biocompatibles. Ces véhicules ont montré une dégradation dans le foie, relarguant ainsi l'insuline *in situ*. Cependant, toutes ces investigations ont montré un succès partiel et ont besoin de nouvelles explorations. (90) (91) (92)

Une formulation plus prometteuse consiste à modifier la molécule d'insuline, notamment par son association covalente avec un oligomère amphiphile de bas poids moléculaire. Hexyl-insulin monoconjugué 2 (HIM2) est une molécule hybride issue de la combinaison d'insuline recombinante humaine, avec un oligomère amphiphile greffé sur l'acide aminé lys-B29. Cet oligomère permet d'améliorer la solubilité et la stabilité de l'insuline. La formulation HIM2, administrée chez des sujets sains, supprime la production endogène de glucose et augmente son assimilation tissulaire, de manière dose-dépendante. L'absorption est rapide (pic max : 60 min) et les effets persistent jusqu'à 4h après administration. Chez les diabétiques de type 1, en phase préclinique, l'essai a montré que l'HIM2 administré par voie orale avait prouvé son innocuité et son efficacité dans le contrôle de l'hyperglycémie postprandiale. Une autre étude semble indiquer que l'administration de HIM2 chez des patients diabétiques de type 2, confère un contrôle glycémique comparable à celui obtenu après administration d'insuline en SC. Cependant cette dernière s'est accompagnée d'une concentration basse en insuline périphérique. (88)
La biodisponibilité de la voie per-os est en général très faible, de l'ordre de 1/900 à 1/2000 (d'où la nécessité d'utiliser des doses très importantes atteignant la paroi digestive). Or le HIM2 à cible hépatique, présente une biodisponibilité de l'ordre de 5 %. (88)

Néanmoins des questions sans réponses demeurent sur l'administration orale de l'insuline :

- Hypoglycémies : incidence, sévérité, prédictibilité… ;
- Conséquences de l'interruption de l'intégrité de la barrière gastro-intestinale ;
- Risque infectieux et/ou d'hypersensibilité accrue suite à une facilitation du passage associé à d'autres molécules ou protéines ;

- Exposition locale à de fortes doses d'insuline, avec risque d'un effet promoteur oncogène sur des cellules digestives en différenciation ;
- Autres questions/débats qui vont apparaître en cours de développement… (93)

6-4 La voie buccale ou sublinguale

La muqueuse buccale offre un avantage pour l'absorption, de part son accès facile et sa large surface (100-200 cm^2). De plus, elle ne possède que peu d'enzymes protéolytiques et c'est un tissu bien vascularisé. Mais le flux de la salive est variable et l'épithélium buccal possède plusieurs couches qui constituent une barrière à la pénétration de substances actives.

Plusieurs stratégies ont été adoptées pour pallier à cela : utilisation de promoteurs absorbants (sels biliaires, tensioactifs, alcool, chélateurs, acides gras), inhibiteurs de protéases, systèmes bioadhésifs (gels, films). Toutes les études conduites chez les animaux, n'ont pas montré de meilleure diminution de glycémie que celle obtenue avec 30% de la dose insulinique intramusculaire. En outre la reproductibilité semble difficile. (88)

Une technologie plus prometteuse a été développée par Generex Biotechnologie Corporation® (Toronto, Canada). Elle combine une formulation liquide d'insuline humaine recombinante (Oralin®) et des amplificateurs absorbants associés à un propulseur. Le dispositif intitulé RapidMist® envoie des petites particules dans la cavité buccale à partir d'un vaporisateur aqueux. Cela permet une absorption insulinique rapide. (94)
La pharmacocinétique de l'insuline administrée *via* ce système a été évaluée chez des sujets sains et chez des patients diabétiques de type 1. Le temps pour atteindre un niveau maximum est de 25 min, un délai d'action plus rapide que celui de l'insuline ordinaire en SC, mais avec une action hypoglycémiante moins prolongée. Une relation dose-effet a été observée mais la pharmacocinétique était variable. Des études à court terme effectuées chez des patients diabétiques de type 1 ou 2, ont révélé que cette insuline orale pouvait être efficace dans le contrôle de la glycémie post-prandiale**.** (88)

Pour le DT2, une étude ouverte en cross-over et randomisée[6] (94), a montré que l'administration de Oralin® permettait d'obtenir une glycémie post-prandiale significativement basse et un pic d'insuline rapide.
Le vaporisateur insulinique oral était généralement bien toléré. Ce système pourrait représenter une alternative à la voie SC. Néanmoins, il nécessite de nouvelles investigations afin d'améliorer sa reproductibilité, son innocuité et son efficacité à long terme chez les patients diabétiques. (94)

6-5 La voie nasale

Cette voie représente une voie d'administration potentielle pour l'insuline en raison de d'une facilité d'accès, d'une vascularisation riche et d'une grande surface d'absorption. Cependant, un mécanisme d'épuration mucociliaire très actif, empêchant le contact prolongé de médicaments avec la muqueuse nasale, et la présence d'enzymes protéolytiques, ne favorisent pas une haute biodisponibilité. Comme pour les voies buccales et intestinales, un certain nombre de facteurs influencent la biodisponibilité, tels que le volume, la concentration d'insuline, les amplificateurs, les propriétés physicochimiques des particules, les fréquences d'administration et la présence d'infections diverses. (88)

Pendant plusieurs décennies, de nombreux amplificateurs ont été testés afin d'améliorer l'absorption insulinique toute en maintenant une toxicité locale la plus basse possible. Ils incluent, des sels biliaires (le glycocholate de Na^+ de 1 à 4% et deoxycholate), le sel d'acide fusidique (laureth), des phospholipides et des cyclodextrines. La saponine, la lécithine, le chitosan en gel ont aussi été envisagés. (88)

Plus récemment, le traitement de patients diabétiques de type 2 avec une formulation lyophilisée d'insuline (le glycocholate comme promoteur) administrée avant les repas et associée à une administration d'insuline NPH au coucher ont montré des résultats encourageants. En effet, ils ont permis d'obtenir un contrôle glycémique comparable à celui obtenu avec deux injections journalières d'insuline NPH. Une autre étude de 6 mois, effectuée sur des patients diabétiques de type 1, indique que le vaporisateur gélifié d'insuline

[6] Série de 23 patients diabétiques de type 2 sur une durée de 6 à 8 semaines, comparant Oralin® versus insuline SC

administrée en 3 fois/j associé à l'administration de NPH en 2 fois/j, était aussi efficace que la triple injection journalière d'insuline en sous-cutanée. (88)

Néanmoins l'utilisation de cette voie a plusieurs inconvénients qui ont pu être observés lors d'essais cliniques: irritation nasal, immunogénicité (anticorps anti-insuline), atteinte potentielle de la muqueuse nasale et du système mucociliaire (risque d'une perméabilité accrue de la muqueuse aux virus ou aux mitogènes). C'est pour ces raisons que le développement de cette insuline nasale par Novo Nordisk® a notamment du être arrêté. De plus, le taux de bénéfice/ risque de la voie nasale ne semblait pas favorable. (88)

Une autre étude (95), effectuée à la fois *in vitro* et *in vivo* chez des rats, a formulé une insuline dans une solution de chitosan, préparée dans une eau déionisée. Il a été observé que cette formulation favorisait sa biodisponibilité, et que l'augmentation de chitosan de 1,5% avait amélioré la perméabilité de l'insuline à travers la muqueuse nasale. L'insuline formulée dans un milieu hypo- ou hyperosmotique, a montré un meilleur effet hypoglycémiant qu'une insuline en milieu isoosmotique. De plus, une combinaison de chitosan avec d'autres facteurs absorbants a révélé une augmentation d'absorption par synergie d'action. Le maximum de l'effet hypoglycémiant a été obtenu quand l'insuline était administrée dans une formulation contenant de l'hydroxypropyl-β-cyclodextrine (HP-β-CD) associé au chitosan. Ces essais indiquent que, certains paramètres ont un effet significatif sur l'administration par les voies nasales, tels que la concentration en chitosan, l'osmolarité, le type de milieu et les facteurs absorbants dans la solution de chitosan.

6-6 La voie pulmonaire

Les poumons offrent un site d'échange idéal entre le milieu extérieur et le compartiment sanguin, de part une vascularisation riche, une surface importante (100-150m2), des alvéoles couverts d'une très mince monocouche de cellules épithéliales, un faible équipement enzymatique (peu de peptidases), un accès facile, simple et physiologique. (96)

Le transport de molécules actives, n'est pas complètement élucidé mais il semblerait qu'il soit de deux types :

- la transcytose qui correspond au passage de molécules par inclusion intravésiculaire, au moyen d'un mécanisme d'endocytose-exocytose, avec ou sans récepteur membranaire. C'est probablement le mode d'absorption essentiel de l'insuline inhalée
- le passage paracellulaire jonctionnel entre deux ou trois cellules contiguës. (96)

L'absorption intrapulmonaire dépend des caractéristiques respiratoires, ainsi que de tous les paramètres influençant la respiration ou l'absorption. Ces derniers devront être étudiés pour évaluer leur influence sur l'absorption insulinique : taille, vélocité des particules, poids moléculaire des molécules du principe actif, caractéristiques physicochimiques de la substance (lipophilie, hygroscopie et charge électrique), tabac, affections bronchopulmonaires (asthme et BPCO), présence de surfactant, de sels biliaires, d'acides gras, et d'agents chélateurs, et capacité du patient au souffle (inhalateurs). (96)

Plusieurs techniques élaborant un procédé d'aérolisation insulinique, sont à différentes phases de développement. Elles font l'objet de nombreuses publications, issues d'une recherche active de l'industrie pharmaceutique (cf. Annexe 6).

La formulation médicamenteuse a été utilisée sous deux formes : (96)

- la poudre d'insuline
  - Exubera device®,
  - Afresa Technosphere TM Insuline®,
  - Spiros device®,
  - ou de l'insuline adsorbée sur des particules poreuses : AirTM Pulmonary Drug System Device®

- l'insuline liquide nébulisée
  - AERx® (iIDMS),
  - Aerodose TM Inhaler®,
  - Kos Device®.

Néanmoins, l'insuline inhalée a montré plusieurs inconvénients : toux, toxicité potentielle des excipients, index thérapeutique étroit, faible biodisponibilité, emploi contre-indiqué chez les fumeurs et les asthmatiques. (96)

Par ailleurs, une insuline inhalée, Exubera®, a eu l'approbation de commercialisation en 2006 par l'agence américaine (FDA pour Food Drug Agence) et l'EMEA dans le traitement des patients diabétiques de type 1 et 2. Peu de temps après son lancement sur le marché, Exubera® a été arrêtée, par le fabricant Pfizer® à cause de ventes décevantes. En réalité, les laboratoires américains Pfizer® et Nektar Therapeutics® ont annoncé en octobre 2007, avoir observé une augmentation des cas de cancer du poumon chez les patients anciens fumeurs utilisant cette insuline. (97)

Bien qu'Exubera® ait été bien acceptée et tolérée par les patients durant sa courte commercialisation, des doutes subsistent notamment liés aux effets d'inhalation de longue date relatifs à la fonction pulmonaire et aux effets des affections pulmonaires préexistantes.
Suite à l'arrêt de sa commercialisation, les firmes concurrentes Lilly®, Novo Nordisk® et Alkermes® ont suspendu leurs développements d'insuline inhalée. (98)

Seule la firme MannKind® (Etats-Unis) a poursuivi le développement d'Afresa® (actuellement en phase III), et a déposé un dossier de demande d'enregistrement auprès des autorités de santé (FDA), début avril 2009. (98)

Toutefois en cas de relance, les nouvelles investigations devront être plus poussées afin d'éclaircir toute zone d'ombre. L'expérience acquise sur l'inhalation insulinique, peut aider à développer des thérapies d'inhalation pour d'autres pathologies.

Aujourd'hui, le remplacement complet du traitement par insuline en sous-cutanée par des voies alternatives n'est pas encore envisageable et exigerait probablement une combinaison de différentes approches. Par conséquent, ces nouvelles voies d'administration insulinique, mériteraient d'être approfondies par de nouvelles recherches pharmaceutiques.

ANNEXES

Annexe 1 : Les facteurs de risque et diabète de type 2 : les objectifs du traitement

Annexe 2 : Technique de l'ADN Recombinant dans la Synthèse d'Insuline Humaine

Annexe 3 : Les insulines disponibles en France et équivalences

3a: Stylos d'insulines jetables préremplis

3b : Stylos injecteurs d'insuline réutilisables

Annexe 4 : Exemples d'aliments à différents index glycémique (pour 100 g d'aliment)

Annexe 5 : Les différentes méthodes d'administrations non-invasives de l'insuline.

Annexe 6 : Les différents dispositifs pour administration de l'insuline inhalée

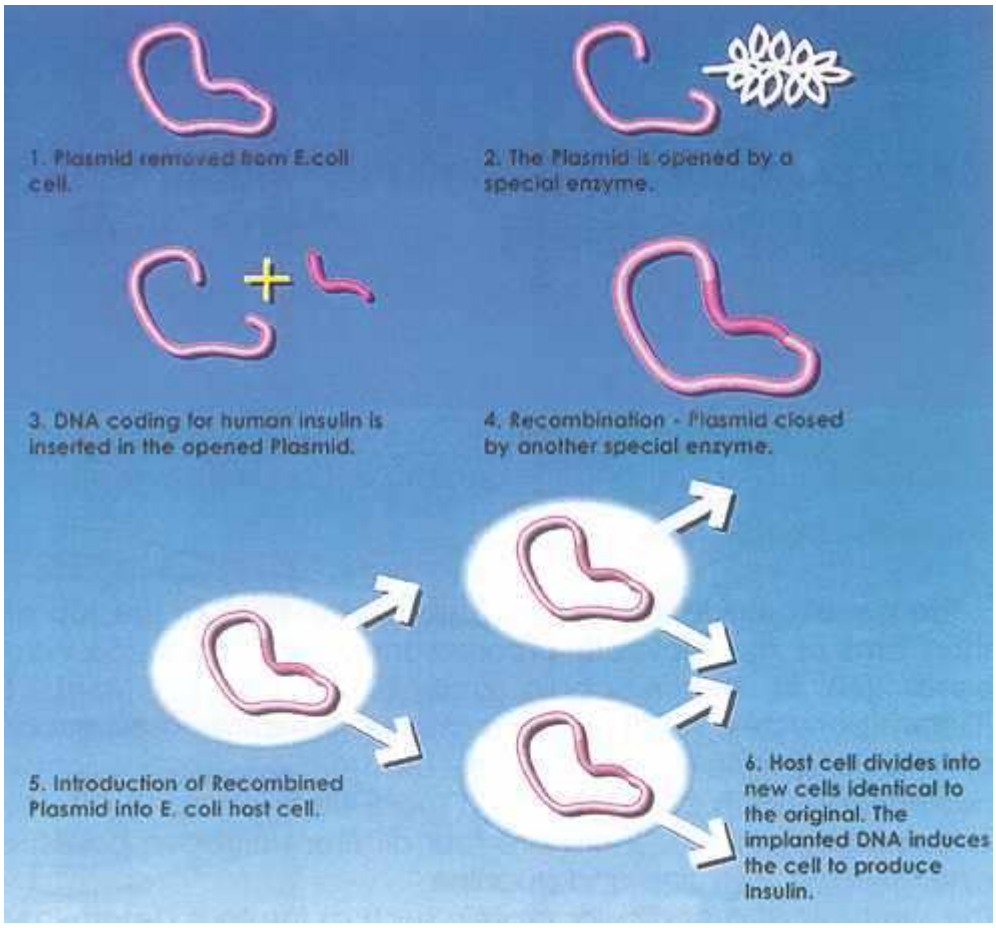
6a: Images des systèmes d'insuline inhalée

Annexe 1 : Les facteurs de risque et diabète de type 2 : les objectifs du traitement. (8)

Objectifs glycémiques
Prévention de la microangiopathie • glycémies < 1,40 g/l à jeun et < 1,20 g/l avant le dîner • HbA1c < 6,5 % **Prévention de la macroangiopathie** en case de syndromes d'insulinorésistance • glycémies < 1,20 g/l à jeun et < 1,10 g/l avant le diner • HbA1c < 6% **Prévention du risque de macrosomie fœtale** lors d la grossesse • glycémies maternelles < 0,90 g/l avant les repas et < 1,20 g/l 120 min après • HbA1c normale Prévention du risque infectieux (sujets âgés) • glycémies avant les repas < 1,80 g/l • HbA1c < 9%
Objectifs tensionnels
Prévention d'une aggravation d'une microangianpathie débutante • pression artérielle < 125/75 mmHg **Prévention de la macroangiopathie** • pression artérielle < 130/80 mmHg
Objectifs lipidiques
Prévention de la macroangiopathie • TG < 1,50 g/l • HDL-cholestérol > 1,40 g/l chez l'homme, > 0,50 g/l chez la femme • LDl-cholestérol < 1n30 g/ si risque modéré < 1g/l si risque élevé **Prévention de l'aggravation d'une insuffisance coronaire** • LDl-cholestérol < 1g/l voire LDL cholestérol ≅ 0,70 g/l

Annexe 2 : Technique de l'ADN Recombinant dans la synthèse d'insuline humaine. (99)

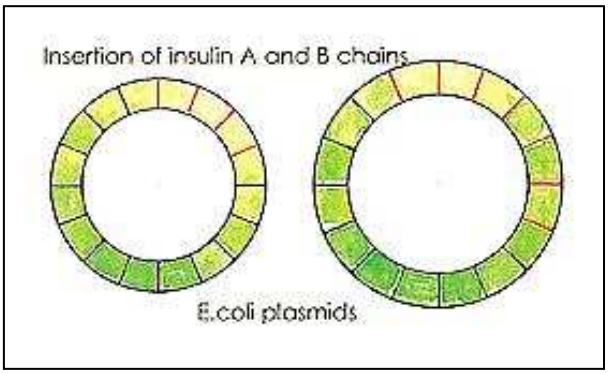
Des chercheurs ont procéder à une synthèse d'une insuline humaine biogénétique HUMULIN en insérant le gène d'insuline dans un vecteur approprié, l'*E. coli* comme cellule bactérienne, pour produire une insuline qui est chimiquement identique à son homologue naturellement produite. Cette méthode de l'ADN recombinant est plus fiable et durable que la technique d'extraction et d'épuration de l'insuline d'origine animale.



Une vue d'ensemble du processus de recombinaison.

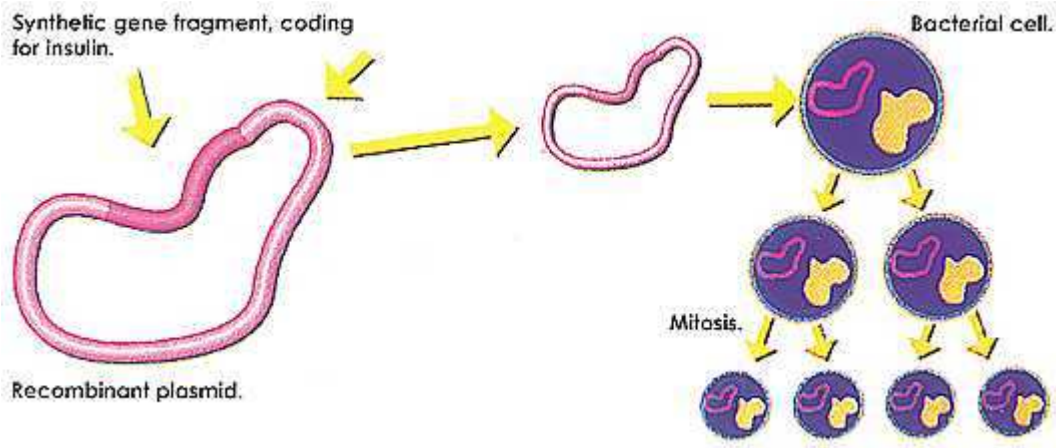
Annexe 2 (suite)

Le Vecteur (Gramme négatif *E. coli*)



L'insuline est présentée dans un E. coli la cellule hôte.

Quand la bactérie se reproduit, le gène d'insuline est reproduit avec le plasmide, (une section circulaire d'ADN). Le recombinant plasmide est alors présenté dans *E. coli* des cellules. L'utilisation pratique de technologie d'ADN Recombinant dans la synthèse d'insuline humaine exige des millions des copies des bactéries dont le plasmide a été combiné avec le gène d'insuline pour rapporter l'insuline. Le gène d'insuline est exprimé est reproduit avec le B-galactosidase (enzyme qui contrôle sa transcription) dans la cellule subissant la mitose



Processus de mitose.

La protéine formée est alors épurée et consolidée en formant les ponts disulfures.

Annexe 3 : Les insulines disponibles en France et équivalences (22)

	Ultra - rapide Analogues	**Rapide**	**NPH**	**Lentes**	**Melanges Rap ou ultra-rap+NPH**
Flacons 5 ou 10 ml	Novorapid Humalog Apidra	Actrapid Insuman rapid (5ml) Umuline rapide	Insulatard NPH Insuman basal (5ml) Umuline NPH	Lantus	Umuline Profil 30 Insuman comb 15, 25, 50
Cartouches 3ml	Novorapid Humalog Apidra pour Opticlick	Actrapid Umuline rapide Unsuman Infusat 3 ou 15 ml (pompe)	Insulatard NPH Umuline NPH	Lantus / Opticlick Levemir Penfill	Humalog Mix 25 et 50 Umuline Profil 30 Novomix 30 et 50
Stylos jetables 3ml Innolet/flexpen (Novo) Pen/ kwikPen (Lilly) Optiset/Solostar (Aventis)	Novorapid Flexpen Humalog Pen Apidra Solostar	Insuman rapid Optiset	Insulatard Flexpen Innolet Umuline Pen Insuman basal Optiset	Lantus Optiset / Solostar Levemir flexpen / Innolet	Insuman Comb 15, 25, 50, Optiset Umuline Profil 30 Pen/ Kwikpen Humalog Mix 25, 50 Pen/ KwikPen Novomix 30 et 50 Flexpen

- 10 ml et 5 ml sont des conditionnements en flacons destinés à être utilisés avec des seringues à insuline appropriée (graduée à 100ml).
- 3 ml sont des conditionnements en cartouches destinées à être utilisées dans des stylos injecteurs rechargeables.
- FlexPen et Pen = stylos préremplis jetables de 3 ml permettant d'injecter des doses de 1 en 1 unité, jusqu'à 60 unités
- Innolet = injecteur prérempli jetable de 3 ml, en forme de minuteur, permettant d'injecter des doses de 1 en 1 unité, jusqu'à 50 unités
- Optiset = stylo prérempli jetabls de 3 ml permettant d'injecter des doses de 2 en 2 unités jusqu'à 40 unités.
- Solostar = stylo prérempli jetable de 3 ml permettant d'injecter des doses de 1 en 1 unités jusqu'à 80 unités.
- Toutes les insulines commercialisées en France sont concentrées à 100 U/ml depuis le 30/03/00.

Annexe 3a: Stylos d'insulines jetables préremplis. (80)

Spécialités	Graduations	Laboratoire
HUMALOG KWIKPEN Humalog KwikPen Humalog KwikPen Mix 25 Humalog KwikPen Mix 50	Graduation de 1 à 60 unités (1 en 1)	LILLY
HUMALOG PEN Humalog Pen Humalog Mix 25 Humalog Mix 50		
UMULINE PEN Umuline NPH Pen Umuline Profil 30 Pen		
FLEXPEN Insulatard Levemir Novomix 30 / 50 / 70 Novorapid	Graduation de 1 à 60 unités (1 en 1)	NOVO NORDISK
INNOLET Insulatard Levemir	Graduation de 1 à 50 unités (1 en 1)	
OPTISET Insuman Rapid Insuman Comb 15 / 25/ 50 Insuman Basal Lantus	Graduation de 2 à 40 unités (2 en 2)	SANOFI – AVENTIS
SOLOSTAR Apidra Lantus	Graduation de 1 à 80 unités (1 en 1)	

Annexe 3b : Stylos injecteurs d'insuline réutilisables. (80)

Libellés	Graduations	Cartouches compatibles	Laboratoire
HUMALOG LUXURA (couleur burgundy ou champagne)	1 à 60 unités (1 en 1)	Humalog Humalog Mix (25 et 50) Umuline Rapide Umuline NPH Umuline Profil 30	**LILLY**
HUMAPEN LUXURA HD (Vert)	1 à 30 unités (½ en ½)		
NOVOPEN (bleu, rouge, métal)	1 à 70 unités (1 en 1)	Actrapid Penfill Insulatard Penfill Levemir Penfill Novomix 30 Penfill Novorapid Penfill	**Novo nordisk**
NOVOPEN (bleu et vert, bleu marine et orange, bleu et jaune)	1 à 35 unités (½ en ½)		
NOVOPEN (bleu, argent)	1 à 60 unités (1 en 1)		
OPTICLIK (bleu, gris)	1 à 80 unités (1 en 1)	Apidra Lantus	**Sanofi - Aventis**
OPTIPEN PRO (blanc, bleu)	1 à 60 unités (1 en 1)	Lantus	
OPTIPEN PRO (blanc, bleu)	2 à 60 unités (2 en 2)		

Annexe 4 : Exemples d'aliments à différents index glycémique (pour 100 g d'aliment).

INDEX GLYCEMIQUE DE QUELQUES ALIMENTS

Aliments ayant un IG faible	
Cacahuètes	14
Yaourt 0% édulcoré	14
Cerise	22
Fructose	23
Pamplemousse	25
Lentilles rouges bouillies	26
Haricots rouges bouillis	27
Lait entier	27
Pomme sèche	29
Haricots noirs bouillis	30
Lentilles vertes et brunes bouillies	30
Pêche au naturel	30
Abricots secs	31
Lait de soja	31
Lait écrémé	32
Pois cassé bouilli	32
Cacahuètes enrobées de chaocolat	33
Pâte à tartiner	33
Pois chiche bouilli	33
Yaourt 0% sucré	33
Lait arômatisé chocolat	34
Vermicelle	35
Poire	38
Poisson pané	38
Pomme	38
Prunes	39
Raviolis à la viande	39
Jus de pomme sans sucre ajouté	40
Barre Snickers TM	41
Pêche	42
Pois chiche en conserve	42
Pudding	43
Barre twix TM	44
Orange	44
Cappellini	45
Pâtes	45
Jus d'ananas sans sucre ajouté	46
Jus d'orange	46
Lactose	46
Raisin	46
Boulgour	48
Jus de pamplemousse s/sucre ajouté	48
Marmelade	48
Carottes en conserve	49
Chocolat	49
Flocons d'avoine	49
Totellini au fromage	50
All Bran Kellogg's	51
Confiture de fraise	51
Pumpernickel	51
Pomme de terre : purée (moyenne)	81
Rice Krispies Kellogg's	82
Corn flakes	84
Pomme de terre : purée instantanée	86
Pomme de terre : au four (moyenne)	89
Pain sans gluten	90
Riz cuisson rapide	87
Haricots rouges en conserve	52
Kiwi	52
Chips	54
Patate douce bouillie	54
Special K Kellogg's	54
Taro	54
Aliments ayant un IG moyen	
Banane	55
Cocktail de fruits au naturel	55
Maïs doux en conserve	55
Semoule	55
Muësli	56
Riz brun	56
Smacks Kellogg's	56
Abricots frais	57
Pita	57
Miel	58
Papaye	58
Pêche au sirop	58
Riz Basmati	58
Muffin	59
Pizza au fromage	60
Crème glacée	61
Pain hamburger	61
Pomme de terre : nouvelle (moyenne)	61
Coca-Cola TM	63
Abricots au sirop	64
Betteraves	64
Raisins secs	64
Barre Mars TM	65
Melon	65
Pain de seigle	65
Saccarose	65
Semoule de couscous	65
Ananas	66
Croissant	67
Fanta TM	68
Gnocchi	68
Tacos	68
Pain complet	69
Aliments ayant un IG fort	
Pain blanc	70
Pomme de terre : bouillie (moyenne)	70
Millet	71
Pastèque	72
Rutabaga	72
Boisson énergétique de l'effort	75
Frites	75
Fèves	79
Bonbons gélifiés	80
Baguette parisienne	95
Dattes	103
Maltose (maltodextrine)	105

(100)

Annexe 5 : Les différentes méthodes d'administrations non-invasives de l'insuline. (98)

Voie d'absorption	méthode	principe	Avantages / inconvénients et aspects spécifiques
	Ionophoresis	Amélioration de l'absorption au moyen de courant électrique	Études expérimentales chez animaux seulement; l'absorption dépend de la structure de peau (dépilage, crèmes), type de l'insuline (insuline modifiée, monomères), intensité et type de courant (Continu, pulsé)
	Ultrasons de basse fréquence	Amélioration de l'absorption au moyen d'ultrasons	Études expérimentales seulement; amélioration distincte de l'absorption au moyen de sonophoresis; assimilation est trop basse pour l'utilisation clinique (3-1 heure sonophoresis pour 36 UI d'insuline)
	Transferosomes	Absorption Améliorée par des phosphatidylcholine contenant de vésicules	Peu de données récentes; biodisponibilité ≥ 50 % comparé à l'administration sous-cutanée; la surface de peau est de 40 cm2 chez un patient ayant un DT1
Intranasale	Application nasale	Absorption via le mucus du nez Amélioration de l'absorption au moyen d'absorbants (lecithin, acides biliaires, laureth-9)	Méthode établie pour quelques protéines (oxytocin, desmopressin, calcitonin); les absorbants sont obligatoires pour l'administration d'insuline; néanmoins biodisponibilité souvent < 20 %; irritation et dégâts mucosal causés par ces substances; pharmacocinétiques différentes d'insuline du nez administrée; problèmes causés par tolérance et échec thérapeutique; les données intéressantes d'études récentes sur des animaux (insuline lyophilisée comme poudre d'aérosol, conditionnement avec chitosan, microparticules d'amidon)
Orale	Entérale	Absorption via la muqueuse du tube gastro-intestinale Amélioration de l'absorption au moyen d'absorbants (salicylate) Inhibition de dégradation au moyen d'inhibiteurs protéase, stabilisateurs (acide capronic, chitosan) et microcapsulation.	Études surtout expérimentales chez des animaux; molécule d'insuline trop grande et aussi hydrophile pour absorption mucosale; absorption lente parce qu'il n'y a aucun mécanisme physiologique pour l'assimilation de macromolécules dans muqueuse intestinal; dégradation chimique et protéolytique rapide d'insuline; biodisponibilité seulement 0.5 %; dans études récentes biodisponibilité amélioré à 5 %; par complexation avec acides aminés non-acylaté (EmisphereTechnologies) et modification d'insuline au moyen d'amphiphile oligomers (hexyl-insulinmonoconjugué-2 (HIM-2); Nobex)

Orale	Buccale	Absorption du liquide d'aérosol par la muqueuse buccale; Amélioration de l'absorption par des promoteurs; Inhibition de la dégradation enzymatique par des inhibiteurs de protéases et stabilisateurs	Peu d'études expérimentales chez des animaux, résultats contradictoires, faible reproductibilité. Avantages : bon accès et bonne vascularisation de la cavité buccale ; inconvénients : épithélium à plusieurs couches, salivation protéases ; nouveauté : Oralin® (Generex Biotechnologie®) avec insuline humaine recombinante, absorbants, stabilisateurs et inhalateur de dose mesuré (MDI)
Rectale	Entérale	Absorption d'insuline par suppositoires via la muqueuse du rectum; Amélioration de l'absorption au moyen de facteurs absorbants et gel	Assimilation de l'insuline par le système lymphatique; pas de passage hépatique; absorption lente et irrégulière; biodisponibilité 4 à 10% *versus* insuline SC
Pulmonaire	Inhalation	Absorption via un aérosol (poudre ou liquide) déposé dans les alvéoles après inhalation via l'épithélium alvéolaire; Amélioration de l'absorption par les absorbants ; inhibition enzymatiques par inhibiteurs protéases, stabilisateurs et microcapsulation	Large surface alvéolaire et haute perméabilité sont idéales pour l'absorption ; rapide absorption de l'insuline après inhalation (similaire à l'insuline SC), effet de la glycémie chez les DT comparable à l'effet de l'insuline SC ; de nombreux et différents systèmes d'inhalation sont encore en investigation

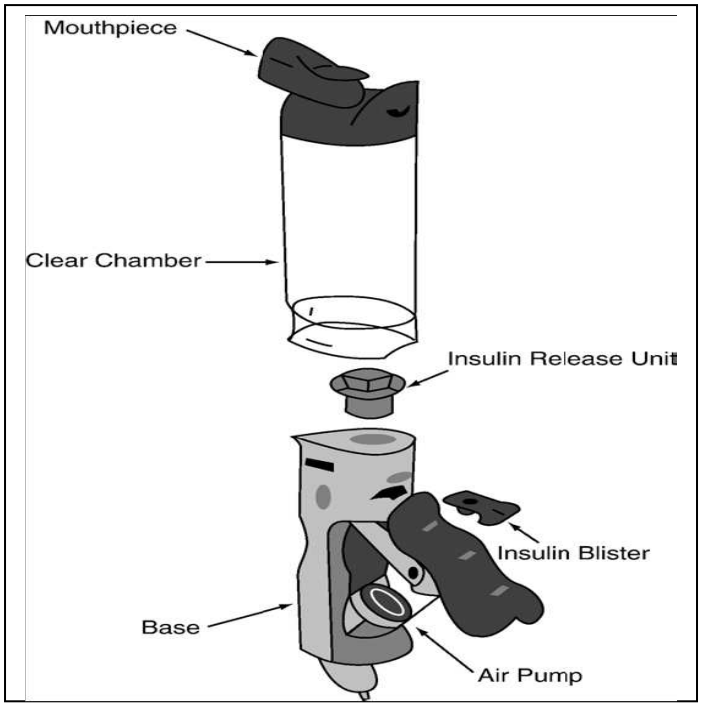
Annexe 6 : Les différents dispositifs pour administration de l'insuline inhalée. (98)

Nom commercial (promoteur/associé)	Stade du développement en 2006	Principe ou présentation médicamenteuse	Données cliniques
Exubera® (Nektar Therapeutics/ Pfizer)	AMM par l'EMEA en 2006 mais arrêt de commercialisation en 2007	Poudre sèche d'insuline humaine présentée en blister de 1mg (≈3UI) ou 3mg inséré dans un inhalateur; Diamètre de particule < 5 µ M; Pas de gaz propulseur ni de source d'énergie électrique; Blister placé dans une fente située entre deux chambres supérieure et inférieure.	Durée d'action normale de l'insuline; début d'action plus rapide que l'insuline SC Lispro; Reproductibilité prouvée pour tous les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques; Applicable en monothérapie ou en bithérapie avec ADO chez les patients ayant un DT2 en échec de traitement; baisse de HbA1c identique avec les 2 voies d'administration (inhalée et SC); biodisponibilité = 10 – 16% Manque données sur la sécurité et l'efficacité à long terme de ce dispositif
AERx® iDMS (Aradigm/Novo Nordisk)	Phase III Arrêt en janvier 2008	Insuline liquide transformée en nébulisat; stockée sous forme d'unités et peut délivrer 1 à 10 unités par incrément de 1unité; Déclenchement automatique par un microprocesseur une fois les paramètres inspiratoires adéquate (vol inhalé et débit inspiratoire); diamètre des particules = 1 – 3 µm Mémoire des doses, dates et paramètres ventilatoires de chaque inhalation=> compliance et surveillance du traitement	Absorption plus rapide et délai d'action plus court *versus* insuline SC ; résultats identiques chez les diabétiques de type 2 en terme de HbA1c comparé à insuline SC ; Variabilité des paramètres pharmacodynamiques similaire chez les diabétiques de type 1 comparé à ceux avec insuline SC ; Biodisponibilité = 10 – 16%
AirTM pulmonary drug system device® (Alkermes/Eli Lilly)	Phase III Arrêt en mai 2008	Poudre sèche d'insuline empaquetée dans un blister ; Système mécanique où la respiration active l'émission des particules ; densité faible des particules Particules poreuses avec diamètre aérodynamique < 5µm	Etudes patients ayant un DT1 et DT2 Baisse similaire de HbA1c à insuline SC Un début d'activité comparable à celui de l'insuline lispro mais une durée d'activité significativement plus longue (480 minutes) que celle de l'insuline lispro (360 minutes) et de l'insuline humaine (415 minutes). Biodisponibilité = 10 – 16%

Afresa Technosphere® (Pharmaceutical Discovery Corporation/ Mannkind Pharmaceuticals)	Phase III	Poudre cristalline d'insuline recombinante combine à diketopiperazine pour promouvoir l'absorption ; gélules de 3 dosages équivalent de 2, 4 et 8 UI d'insuline inj ; inhalateur dont l'activation est déclenché par l'inhalation du patient; diamètre aérodynamique:2 – 4 µm;	Etudes sur des sujets sains et patients ayant un DT1 et DT2 ont montré une action intermédiaire entre l'insuline IV et SC; variabilité interdividuelle faible de l'effet de l'insuline ; pic plasmatique rapide, début d'action court (20-30min), durée d'action brève (2-3h) => utilisation potentielle pour le traitement d'hyperglycémie postprandial ; biodisponiblité = 16 - 46%
Kos inhaled insulin (Abbott (formerly Kos Pharmaceuticals)/-)	Phase II	Insuline liquide continue dans un canister délivrant jusqu'à 120 doses ; Compteur électronique pour un meilleur monitorage des doses délivrées.	La comparaison avec Lantus® révèle une efficacité comparable du contrôle glycémique ; Etude sur sujets sains comparant insuline inhalée et insuline SC montre un pic d'insuline identique pour les 2 mais une durée d'action plus courte pour la inhalée
Aerodose® (Aerogen/-)	Phase II Arrêté en 2003	Insuline liquide nébulisée ; générateur électronique à piles ; inhalateur activé par l'inhalation du patient ; fraction respirable de 87 % ; diamètre aérodynamique de 3,3 µm	Etude sur sujets sains révèle un pic d'insuline plus rapide que insuline SC ; reproductibilité similaire des paramètres pharmacocinétiques ; biodisponibilité ≈ de 9,3 %.
Bio-Air® (BioSante Pharmaceuticals/-)	Phase I	Particules sèches à base de nanoparticule en phosphate de calcium comme transporteurs	Peu de données disponibles
Spiros® (Elan Pharmaceuticals (formerly Dura Pharmaceuticals/-)	Phase I Arrêt en 2004	Insuline en poudre ; développement d'un nouveau système de dispersion de poudre (Spiros-S2) sans les composants électromécaniques du Spiros® pour administration à débits inspiratoires faibles (15 à 30 l/min)	Un nombre faible d'études seulement chez sujets sains

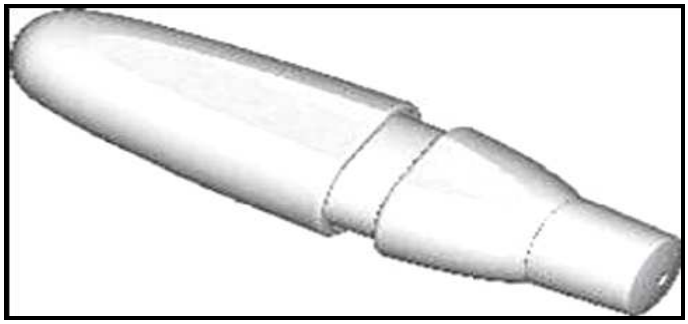
Annexe 6a: Images des systèmes d'insuline inhalée. (96)

Exubéra®



Technospere insuline®

AirTM pulmonary drug system device®



BIBLIOGRAPHIE

1- LEFÈBVRE P. Le diabète hier, aujourd'hui et demain. L'action de la Fédération Internationale du Diabète. Rev Med Liege 2005; *60* : 5-6 : 273-277

2- GRIMALDI A., HARTEMANN-HEURTIER A., JACQUEMINET S. et *al*. .Guide pratique du diabète de type 2. Edition Masson, Paris, 2009.

3- BD médical-unité diabète web site - URL : http://www.bd.com/fr/diabetes - 2007

4- KUSNIK-JOINVILLE ODILE, WEILL ALAIN, RICORDEAU PHILIPPE, ALLEMAND HUBERT. Diabète traité en France en 2007: un taux de prévalence proche de 4 % et des disparités géographiques croissantes. Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH), 12 novembre 2008, n°43, p 409-413 (InVS Institut de Veille Sanitaire).

5- Chups diabétologie web site- URL: http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/index.html

6- KUSNIK-JOINVILLE O, WEILL A, SALANAVE B, et *al*. Diabète traité: quelles évolutions entre 2000 et 2005. Pratiques et Organisation des Soins, 2007; *38*:1-12

7- RICORDEAU P, WEILL A, VALLIER N, BOURREL R, FENDER P, ALLEMAND H. Enquête CNAMTS. Prévalence et coût du diabète en France métropolitaine : quelles évolutions entre 1998 et 2000. Revue médicale de l'assurance maladie, 2002 ; *33*, 4, 257-269

8- GRIMALDI A., HARTEMANN-HEURTIER A., JACQUEMINET S. et *al*. Guide pratique du diabète. Edition MASSON, Paris, 2005

9- Haute Autorité de santé (HAS). Guide médecin sur le diabète, actualisation juillet 2007

10- GRIMALDI A. et *al*. Diabète de type 2. EMC-Endocrinologie. Elsevier SAS, Paris, 2004

11- Alfediam web site –URL: http://www.alfediam.org/

12- GUILLAUSSEAU P.-J., LALOI-MICHELIN M. Physiopathologie du diabète de type 2. La revue de médecine interne 24 - 730–737, 2003

13- MAGNAN CHRISTOPHE, Lipotoxicité et insulinorésistance. Nutrition clinique et métabolisme 20 - 108–113, 2006

14- FERY F., PAQUOT N. Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2, Rev Med Liege 2005; *60* : 5-6 : 361-368

15- ANTUNA-PUENTE B., FARAJ M., Karelis A.D. et *al*. HOMA or QUICKI: Is it useful to test the reproducibility of formulas? Diabetes & Metabolism 34, 2008, 294–296

16- VIRALLYA M., BLICKLÉB J.-F., GIRARDC J., HALIMID S., SIMONE D., GUILLAUSSEAU P.-J. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. Diabetes & Metabolism *33*, 2007, 231–244

17- RIGALLEAU V., LANG J., GIN H. Etiologie et physiopathologie du diabète de type 2. Endocrinologie, nutrition. 10-366, *10*, 2007

18- Recommandations professionnelle 2006 (synthèse). Traitement medicamenteux du diabete de type 2 (actualisation): Web site URL: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_diabete-2006.pdf

19- HALIMI S. Le diabète de type 2 ou diabète non insulinodépendant (DNID). Corpus Médical site web:

http://www-sante.ujf-renoble.fr/sante/corpus/disciplines/endoc/diabeto/233b/leconimprim.pdf

20- TIELMANS A., LALOI-MICHELIN M., COUPAYE M., VIRALLY M., MEAS T., PIERRE-JEAN GUILLAUSSEAU Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (première partie) Presse Medicale. 2007; 36: 269–78

21- www.vidal.news

22- Vidal 2009

23- VIALETTE, RACCAH. Les analogues de l'insuline. John Libbey Eurotext, Paris, 2006

24- OWENS D., ZINMAN B., BOLLI G. Insulins today and beyond. The Lancet, 2001, *358*.

25- MAGNAN C., KTORZA A. Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique. Endocrinologie-Nutrition, Elsevier, 2005.

26- PORTHA B. Insuline : de la production au mode d'action. Chapitre *12*, Revue : Traité de nutrition artificielle de l'adulte.

27- GRANNER D., MURRAY R.T, MAYES P., RODWELL V. Biochimie de Harper., chap 51, P 615, De Boeck Université, 2003.

28- SEEMATTER G., CHIOLERO R., TAPPY L. Métabolisme du glucose en situation physiologique. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, *28*, 2009, 175–180

29 - VERGÈS B.. Physiopathologie de la dyslipidémie du syndrome métabolique et du diabète de type 2. Nutrition clinique et métabolisme, 2007, *21*, 9–16 .

30- DEVOS P. Effets propres de l'insuline par rapport au contrôle glycémique. Réanimation, 2008, Hors série 2, 8-11.

31- GONARD T.. Stratégie et innovation technologique : le cas de l'insuline humaine. http://www.strategie-aims.com/montreal/gonard12.pdf

32- Monographie de Umuline® site web: (http://www.lilly.fr/docs/product/UMULINE.pdf)

33- HALIMI S. Traitement du diabète 2. L'insulinothérapie, Grenoble, 1994. Site web : http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/alfediam/Traitement/ttt-insuline-2.html

34- SOLA A., LARGER E., M'BEMBA J., ELGRABLY F., SLAMA G. New insulins: interests and convenients. Réanimation, *15*, 2006, 454–460

35- pharmacomedical : http://www.pharmacomedicale.org/Fiche_573.html

36- Verge D., Insulinothérapie Nouvelles molécules et voies d'administration. Medecine/sciences, 2004, *20* : 986-98

37- Hennen G. endocrinologie. De Boeck université. Bruxelles, 2001. 519 (423).

38- Comuniqué de l'Afssaps site web : http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiques-de-presse/Risque-potentiel-de-cancer-associe-a-la-prise-de-Lantus-Optisulin-insuline-largine-Communique

39- Monographie de Levemir®. vidal 2009

40- http://www.diabsurf.com/diabet

41- http://www.glucomaitre.com

42- http://www.has-sante.fr

43- RASKIN P., ALLEN E., HOLLANDER P. et *al.* Initiating Insulin Therapy in Type 2 Diabetes : a comparison of biphasic and basal insulin analogs. Diabetes Care, 2005, *28*, 260–265.

44- BRETZEL R., NUBER U., LANDGRAF W., OWENS R., BRADLEY C., LINN T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO). Lancet, 2008; *371*, 1073–84

45- DAVIES M., LAVALLE-GONZALEZ, STORMS F., GOMIS R. Initiation of insulin glargine therapy in type 2 diabetes subjects suboptimally controlled on oral antidiabetic agents: results from the AT.LANTUS trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2008, ***10***, 387–399

46- TIELMANS A., VIRALLY M., COUPAYE M., LALOI-MICHELIN M., MEAS T., GUILLAUSSEAU P-J. Traitement médicamenteux du Diabète de Type (2 deuxième partie) Presse Médicale 2007, tome *36*, 467–74

47- BOSQUET F., HARTEMANN-HEURTIER A. Insulinothérapie dans le diabète de type 2. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2004, 10-366-R-30

48- HALIMI S., DEBATY I., VILLARET L., MULLER M. Les nouveaux traitements du diabète de type 2 : quelle place pour les incretines et le rimonobant par rapport aux precedents ? La Revue de médecine interne 2008, *29*, 881–890

49- SAUVANET J.-P. - L'enquête Diaβasis : perception et vécu du diabète de type 2 en 2008 - Médecine des maladies Métaboliques - Mai 2008 - *Vol. 2* - N°3

50- WENG J, LI Y. et *al* - Effect of intensive insulin therapy on β-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial - Lancet, 2008; *371*: 1753–60

51- RACCAH D. Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Treatment to Target Fasting and Postprandial Blood Glucose Levels. Insulin. 2006, *1*, 158-165

52- JOHN C. PICKUP, ERIC RENARD. Long-Acting Insulin Analogs Versus Insulin Pump Therapy for the Treatment of Type 1 and Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2008, *31* (Suppl. 2):S140–S145.

53- COLIN M. Insulinothérapie et diabète de type 2, pourquoi, quand et comment ? Louvain Medical, 2006 ; *125*, 4 : 97-106

54- RACCAH D. Options for the intensification of insulin therapy when basal insulin is not enough in type 2 diabetes mellitus. Diabetes, Obesity and Metabolism, *10* (Suppl. 2), 2008, 76–82

55- WENG J, LI Y., XU W. et *al.* Effect of intensive insulin therapy on β-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Lancet, 2008; *371*, 1753–60

56- HERMANSEN K., MORTENSEN L.S., HERMANSEN M-L. Combining insulins with oral antidiabetic agents: effect on hyperglycemic control, markers of cardiovascular risk and disease. Vascular Health and Risk Management, 2008, *4* (3) 561-574

57- BLICKLÉ J-F., HANCU N., PILETIC M. et *al.* Insulin glargine provides greater improvements in glycaemic control vs. intensifying lifestyle management for people with type 2 diabetes treated with OADs and 7–8% A1c levels. The TULIP study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2008.

58- DUCKWORTH W., DAVIS S. Comparison of insulin glargine and NPH insulin in the treatment of type 2 diabetes: a review of clinical studies. Journal of Diabetes and Its Complications, 2007, *21*, 196– 204

59- HORVATH K., JEITLER K., BERGHOLD A. et *al*. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review). The Cochrane Library, 2008, Issue 4

60- MATTHEW C. RIDDLE. Combined Therapy With Insulin Plus Oral Agents: Is There Any Advantage? An argument in favor. Diabetes care, 2008, *31*, supplement 2.

61- LUNDBY CHRISTENSEN L., ALMDAL T., BOESGAARD T. et *al.* Study rationale and design of the CIMT trial: The Copenhagen Insulin and Metformin Therapy Trial. Diabetes, Obesity and Metabolism, *11*, 2009, 315–322

62- http://www.minerva-ebm.be/articles/fr/2008/6-2008/88.pdf (septembre 2009)

63- RAZ I., STRANKS S., FILIPCZAK R., et *al*. Efficacy and Safety of Biphasic Insulin Aspart 30 Combined with Pioglitazone in Type 2 Diabetes Poorly Controlled on Glibenclamide (Glyburide) Monotherapy or Combination Therapy. Clinical Therapeutics. 2005; *27*, 1432-1443

64- http://www.sanofi-aventis.com/binaries/050613_pdf_Lantus_media_tcm29-14897.pdf (septembre 2009)

65- BARNETT A. Dosing of Insulin Glargine in the Treatment of Type 2 Diabetes Clinical Therapeutics, 2007, *29*, 987–999.

66 - http://www.nextnews.fr/upload/fr/3342.pdf (septembre 2009)

67- LOGTENBERG SJJ., KLEEFSTRA N., UBINK-VELTMAAT LJ. HOUWELING ST., BILO HJG. Intensification of therapy and no increase in body mass index with longer disease duration in type 2 diabetes mellitus (ZODIAC-5). Family Practice 2007; *24*, 529–531

68- LANKISCH M. R., FERLINZ K. C., LEAHY J. L., SCHERBAUM W. A. Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs Diabetes, Obesity and Metabolism,2008, *10*, 1178–1185

69- WAINSTEIN J., METZGER M., BOAZ M. et *al*. Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese Type 2 diabetic patients. Diabetic Medicine, 2005, *22*, 1037–1046

70- ROBBINS D., BEISSWENGER P., CERIELLO A. et *al*. Mealtime 50/50 Basal + Prandial Insulin Analogue Mixture with a Basal Insulin Analogue, Both Plus Metformin, in the Achievement of Target HbAlc and Pre- and Postprandial Blood Glucose Levels in Patients with Type 2 Diabetes. Clinical Therapeutics, 2007, *29*, 2349-2364.

71- PREUMONT V., BUYSSCHAERT M. L'insuline novomix® 50 : quid novi ? Louvain Medical 2008, *127***,** 8 : 311-316.

72- HERMAN W., ILAG L., JOHNSON S. et *al*. A Clinical Trial of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion *versus* Multiple Daily Injections in Older Adults With Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2005, *28*, 1568–1573.

73- YAZIGI A., ANDREELLI F. Insuline et prise de poids - Médecine Et Nutrition - Cah. Nutr. Diét., 2007, *42*, 1.

74- FAJARDO M. HERNANDEZ F., et RIVAS F. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients. The PREDICTIVE™ BMI clinical trial - Journal compilation, 2008. Diabetic Medicine, *25***,** 916–923

75- JANKA H., PLEWE G., BUSCH K. Combination of Oral Antidiabetic Agents with Basal Insulin Versus Premixed Insulin Alone in Randomized Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Journal The American Geriatrics Society, 2007, *55*, 182–188.

76- PAPA G., FEDELE V., CHIAVETTA A. et *al*. Therapeutic options for elderly diabetic subjects: open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic Drugs. Acta Diabetol, 2008, *45,* 53–59.

77- GRIMALDI A. L'acceptation de la maladie diabétique. Ann. Endocrinol., 2003 ; *64*, Suppl. au n° 3, 1S22-1S26, Masson, Paris, 2003

78- FRANK SNOEK - Résistance psychologique à l'insuline : Quelles sont les principales craintes des patients et des médecins ? Diabetes Voice, volume *46*, novembre, numéro 3/2001

79- BRUNO SENEZ, PASCAL FELICIOLI, ALAIN MOREAU, MARIE-FRANCE LE GOAZIOU. Quality of life assessment of type 2 diabetic patients in general medicin. Presse Med 2004; *33*: 161-6

80- BD MEDICAL site web : http://www.bd.com/fr/diabetes

81- http://www.diabetenet.com/index.php?Rubrique=69

82- Revue site web : http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=23876

83- MOSNIER-PUDAR H. Éducation thérapeutique du patient et diabète de type 2 : que nous apprend la littérature ? Médecine des maladies Métaboliques - Septembre 2007 - Vol. *1* - N°3.

84- MAKOUNDOU V., GOLAYV V. Résistance à l'insuline et alimentation - Médecine pratique – Obes, 2007, *2*: 280–282

85- PNNS site web : http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/pnns_060906/plan.pdf

86- http://pieddiabetique.ibelgique.com

87- http://www.santetropicale.com/resume/2804.pdf

88 - LASSMANN-VAGUE V, RACCAH. Alternatives routes of insulin delivery. Diabetes Metab, 2006, *32*,513-522.

89- SARMENTO BRUNO, RIBEIRO ANTONIO, VEIGA FRANCISCO, FERREIRA DOMINGOS, NEUFELD RONALD. Oral bioavailability of insulin contained in polysaccharide nanoparticles. Biomacromolecules 2007, *8*, 3054-3060 **insulin orale**

90- SARMENTO BRUNO, MARTINS SUSANA, FERREIRA DOMINGOS, B SOUTO ELIANA. Oral insulin delivery by means of solid lipid nanoparticles. International Journal of Nanomedicine 2007, *2, 4*, 743–749

91- SARMENTO, RIBEIRO, VEIGA, SAMPAIO, NEUFELD, FERREIRA. Alginate/chitosan nanoparticles are effective for oral insulin delivery. Pharmaceutical Research, December 2007, *24*, 12.

92- Krzentowski G. Les nouvelles insulines. Rev Med Brux, 2005, *26* : S 241-5

93- http://www.diabeto.net/

94- GUEVARA-AGUIRRE J., GUEVARA M., SAAVEDRA J., MIHIC M., MODI P.. Oral spray insulin in treatment of type 2 diabetes: a comparison of efficacy of the oral spray insulin (Oralin®) with subcutaneous (SC) insulin injection, a proof of concept study. Diabetes Metab Res Rev, 2004, *20*, 472–478

95- YU SHAOYUN, ZHAO YING et *al*. Nasal insulin delivery in the chitosan solution: in vitro and in vivo studies. International Journal of Pharmaceutics, 2004, *281*, 11–23

96- BECQUEMIN M.-H., CHAUMUZEAU J.-P. L'insuline par voie inhalée : un modèle pour l'absorption systémique pulmonaire? Rev Mal Respir, 2008, *25*, 209-22

97- Revue pharmacritique site web : http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/archive/2008/04/11/l-insuline-inhalee-exubera-autre-produit-autorise-trop-vite.html

98- SIEKMEIER R., SCHEUCH G. Inhaled insulin – does it become reality? Journal of physiology and pharmacology, 2008, *59*, Suppl 6, 81-113.

99- http://www.littletree.com.au/dna.htm

100- http://www.alfediam.org/paramedical/ index_glycemiques.asp

CONCLUSION

Le diabète de type 2 est une maladie qui évolue défavorablement au fil du temps avec une dégradation de la capacité sécrétoire des cellules β du pancréas ; cette anomalie métabolique rentre dans le cadre d'un syndrome métabolique. L'évolution de ce syndrome peut expliquer les raisons pour lesquelles les recommandations concernant l'objectif thérapeutique à atteindre en termes d'HbA1c sont assez strictes, ainsi que la documentation et le traitement des autres anomalies. Lorsque les mesures hygiéno-diététiques associées aux ADO à doses maximales tolérées ne permettent plus d'obtenir un contrôle glycémique satisfaisant (quand l'HbA1c reste > 8%), l'instauration précoce de l'insulinothérapie peut être justifiée, en vue de retarder et/ou de prévenir les complications micro et macrovasculaires liées au diabète. En effet, un contrôle glycémique non équilibré augmentera le risque de survenue de ces complications. Un grand nombre d'études a évalué les modalités d'initiation de l'insulinothérapie chez les diabétiques de type 2. Cependant, à l'heure actuelle il n'existe pas de consensus sur la meilleure façon d'introduire l'insuline. Cela demeure un sujet de débat vu la divergence de résultats des différentes études sur les schémas insuliniques. De plus, les analogues de l'insuline (basale, prandiale et prémélangée) seront privilégiés par rapport aux insulines humaines, d'une part pour leur souplesse d'utilisation (par leur profil pharmacocinétique et pharmacodynamique), et d'autre part pour leurs moindre risque d'hypoglycémie et de prise de poids. Ainsi, les données actuelles de la littérature, sont favorables pour l'instauration de l'insulinothérapie avec comme première étape l'introduction d'une insuline basale (insuline semi-lente de type NPH ou analogue de l'insuline à longue durée d'action) à une injection au coucher associée à une bithérapie orale (insulinosécréteurs et biguanides). Cette approche est la plus utilisée en première intention et la plus appuyée par un grand nombre d'articles et d'études. Toutefois, il existe une autre option considérée par certains auteurs comme un traitement conventionnel et qui consiste à commencer l'insulinothérapie avec l'insuline prémélangée à deux injections par jour. Lorsqu'il y a échec de l'insulinothérapie au coucher et/ou bi-quotidienne, c'est-à-dire quand le contrôle glycémique n'est plus satisfaisant, une insulinothérapie intensive par injections multiples peut

être envisagée. Le schéma Basal-Bolus est le plus utilisé, et permet de contrôler les excursions glycémiques post-prandiales avec une approche par paliers progressifs. Ce schéma repose sur une insuline basale au coucher, en association avec une à trois injections d'insuline prandiale. Quel que soit le schéma insulinique proposé, il est préférable de conserver la metformine au traitement en raison de ses effets bénéfiques sur l'équilibre glycémique et sur la limitation de la prise pondérale. Néanmoins, les schémas d'insulinothérapie et les objectifs thérapeutiques sont à évaluer au cas par cas, et selon les besoins insuliniques individuels. Ils sont guidés par le degré d'autonomie, l'âge et l'espérance de vie. Ainsi, la mise sous insuline nécessite une éducation appropriée du patient et de son entourage, notamment par une pratique régulière et optimale de l'autocontrôle de la glycémie. Les objectifs doivent être clairement établis (niveau de glycémie matinale à atteindre, taux d'HbA1c…) et régulièrement réévalués selon le contexte clinique (contrôle métabolique, morbidité cardio-vasculaire, poids, hypoglycémies…). L'instauration de l'insulinothérapie devra tenir compte de barrières qui empêchent d'atteindre et de maintenir les objectifs glycémiques souhaités, correspondant à la satisfaction des patients (par rapport au nombre d'injections) et aux effets indésirables les plus fréquents de l'insuline (l'hypoglycémie, la prise de poids). D'autre part l'utilisation de stylos injecteurs permet une meilleure observance et moins d'appréhension concernant l'insulinothérapie. En outre, des voies alternatives à l'administration d'insuline ont été recherchées, dans le but de rendre l'insulinothérapie plus acceptable et plus efficace. A l'heure actuelle, seule la voie pulmonaire (insuline inhalée) a semblé être une alternative intéressante. Un des systèmes d'inhalation d'insuline (Exubera®) a été approuvé en 2006 par les autorités de santé européennes et américaines comme traitement clinique des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2. Cependant, ce projet a été interrompu après la découverte d'un risque cancérigène. De nombreuses recherches visant à améliorer la thérapeutique du diabétique, et différentes approches ont été envisagées dans le but de remplacer le traitement par insuline en sous-cutanée par des voies alternatives. Enfin, en attente de nouvelles recherches appuyant les modalités de l'insulinothérapie citées dans cette thèse, permettant d'établir des consensus quant à la place de l'insulinothérapie chez le diabétique de type 2, il semble primordial de prévenir, d'éduquer et de préparer les patients dès le diagnostic de la maladie sur l'importance et le rôle d'une mise en place précoce de l'insuline.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 25/09/09

LE DOYEN

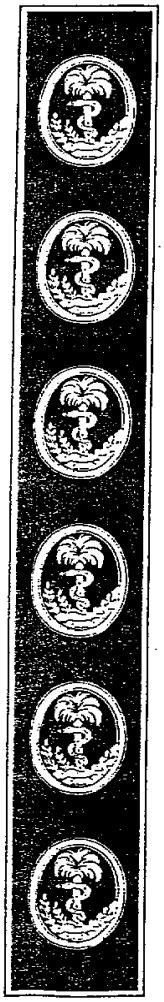
R. GRILLOT

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
U.F.R.
DE
PHARMACIE
GRENOBLE 1

LE PRESIDENT DE THESE

GODIN -
D. RIBUOT

Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.