

L'INSULINOTERAPIE DANS LE DIABETE DE TYPE 2 : QUAND ET COMMENT ?

Pr Néjib BEN ABDALLAH

Service de Médecine Interne A – Unité d'Endocrinologie
Hôpital Charles Nicolle- Tunis

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est un trouble de la glycorégulation qui touche 5 % de la population adulte. Sa prévalence ne cesse d'augmenter ; elle est de 110 millions environ en 1997 et atteindra 220 millions en 2010.

Le traitement vise à prévenir les complications grâce à un bon contrôle métabolique et à réduire les autres facteurs de risque cardio-vasculaire. Actuellement grâce à une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques du diabète de type 2 et à l'introduction de nouveaux médicaments ; la stratégie thérapeutique est mieux adaptée. A ce propos, l'insulinothérapie occupe une place de plus en plus importante dans le but d'améliorer l'équilibre glycémique avec réduction du risque engendré par les hypoglycémiantes oraux.

RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

Le diabète de type 2 associé des perturbations de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité. La sensibilité à l'insuline ainsi que la sécrétion insulinaire sont influencées par des facteurs génétiques et environnementaux variables d'un individu à l'autre.

Au cours de l'évolution des troubles de la tolérance glucidique, l'insulinorésistance intervient comme facteur initial prédominant alors que les troubles de l'insulinosécrétion n'apparaîtront qu'ultérieurement dans l'histoire de la maladie (1) (2). Pour d'autres, une anomalie primitive de l'insulinosécrétion pourrait constituer l'anomalie initiale du diabète (3) (4).

En effet, il existe une baisse progressive de la réponse insulinaire précoce post prandiale, sur un fond d'insulinorésistance. Ainsi, la sécrétion précoce d'insuline devient retardée et est atténuée entraînant une élévation supraphysiologique de la glycémie post prandiale et un non retour aux taux normaux de base (5).

Globalement le diabète de type 2 se caractérise par :

Une altération des cellules bêta insulaires entraînant une diminution de l'insulinosécrétion

Une résistance à l'insuline

Une augmentation de la production hépatique de glucose

Ainsi, l'insulinorésistance et l'insulinopénie sont associées à des degrés variables en fonction de l'ancienneté des troubles de la tolérance glucidique (6).

LE DIABETE INSULINOREQUERANT (DIR)

Le diabète de type 2 s'aggrave au fil des années par détérioration progressive de la sécrétion d'insuline. On estime que chaque année 5 à 10 % des diabétiques sous anti-diabétiques oraux deviennent insulinodépendants (7).

Le diabète insulinorequérant ou insulinodépendant représente un stade évolué du diabète de type 2 ; c'est à ce stade qu'on voit le plus de complications vasculaires. Le DIR doit être évoqué chez un diabétique de type 2 mal équilibré sous traitement oral maximal (glycémie à jeun > 2,5 g/l). Les recommandations de l'ANAES pour l'équilibre glycémique indiquent (8) :
Bon contrôle : HbA1c ≤ 6,5 %

Acceptable : $6,6 \leq \text{HbA1c} \leq 8 \%$

Mauvais : $\text{HbA1c} > 8 \%$

Les signes cliniques d'insulinorequérance sont la soif, l'asthénie et l'amaigrissement. La sécrétion résiduelle d'insuline (appréciée par le dosage du peptide C) est faible à ce stade. Néanmoins et avant de confirmer l'échec d'un traitement maximal par les antidiabétiques oraux, il convient d'éliminer les faux échecs liés à une mauvaise observance ou à une affection intercurrente.

LES NOUVEAUX ANTIDIABETIQUES

Outre les moyens classiques (régime, activité physique, biguanides et sulfamides hypoglycémisants) ; de nouveaux médicaments répondant mieux à la physiopathologie du diabète de type 2 sont disponibles (9).

* Les Thiazolidinediones (TZD)

Qualifiées d'insulinosensibilisateurs, les TZD améliorent la sensibilité à l'insuline et sont alors prescrits pour réduire l'insulinorésistance que ce soit chez les intolérants au glucose ou chez les diabétiques de type 2 (10).

La Troglitazone, première TZD est abandonnée en raison de son hépato-toxicité. La Rosiglitazone et la pioglitazone sont actuellement utilisées en monothérapie ou associées aux autres antidiabétiques pour améliorer l'équilibre glycémique.

La pioglitazone, par sa monoprise quotidienne et ses effets sur la baisse de l'HbA1c constitue un complément thérapeutique bénéfique (11).

* Le Repaglinide

C'est un insulinosécréteur (sécrétagogue) de durée d'action courte, efficace pour faire baisser l'hyperglycémie post prandiale. Il n'utilise pas les mêmes récepteurs que les Sulfonylurés. Il est indiqué en combinaison avec la Metformine pour améliorer le profil glycémique. Sa tolérance digestive est meilleure que les inhibiteurs des alphaglucosidases. Les essais thérapeutiques ont démontré l'intérêt des associations : repaglinide metformine et repaglinide-insuline (12).

Les inhibiteurs de l'Alphaglucosidase

(Acarbose, Miglitol, Voglibose)

Ils baissent efficacement le glucose post prandial et sont utilisés en association avec les autres antihyperglycémisants (9).

A côté de ces traitements oraux, l'insuline humaine et ses analogues sont de plus en plus fréquemment prescrits dans le diabète de type 2. En effet outre les situations particulières où il faut recourir à l'insuline ; les résultats de l'étude UKPDS montrent l'intérêt du traitement intensif du diabète de type 2 pour la prévention des complications cardiovasculaires (13).

Les analogues de l'insuline récemment introduits sont :

L'insuline glargine produite par technologie de l'ADN recombinant en utilisant des souches K12 d'Escherichia coli. Elle est administrée par voie sous cutanée une fois par jour, et assure une couverture basale plus prolongée que l'insuline NPH (22,8 vs 13,8 heures) (14).

L'insuline lispro (Lys B28, ProB29-human insulin). C'est une insuline d'action rapide et de brève durée d'action. Injectée avant les repas, elle permet de réduire l'hyperglycémie post prandiale. Dans le diabète type 2 l'insuline lispro peut être associée soit aux anti diabétiques oraux soit à l'insuline NPH ou mieux à l'insuline glargine (15).

EN PRATIQUE

Quand prescrire l'insuline ?

Le diabète insulino-nécessitant (insulinorequérant) en passant par 3 étapes ; traitement mixte au début puis insuline NPH (2 injections) puis insuline en multi injections (figure 1 et 2). Chacune des étapes de la progression thérapeutique est de durée variable, de quelques semaines-mois à quelques années.

En cas de rétinopathie, l'équilibre glycémique doit être amélioré, le plus souvent en passant par une insulinothérapie conventionnelle ou optimisée. Cependant l'amélioration du contrôle du diabète ne doit pas être trop rapide en raison du risque d'aggravation des lésions rétiniques. (Hémorragie du vitrée)

En cas de néphropathie, les biguanides doivent être interrompus et les sulfamides maniés avec prudence, en préférant ceux ayant une durée d'action plus courte. L'insulinothérapie est préférée en cas de dégradation de la fonction rénale. On utilise volontiers l'insuline ordinaire (action rapide).

En cas d'infarctus du myocarde, l'insulinothérapie est de règle, du moins dans les suites immédiates.

En cas d'atteinte neuropathique du pied (mal perforant plantaire), l'insulinothérapie est nécessaire pour permettre d'accélérer le processus de cicatrisation.

La survenue d'une grossesse impose l'insulinothérapie si le régime seul ne permet pas un contrôle strict de la glycémie. L'auto surveillance glycémique est indispensable.

Une infection peut détériorer l'équilibre glycémique. Une insulinothérapie transitoire est nécessaire.

Une intervention chirurgicale lourde nécessite une insulinothérapie péri-opératoire (pré, per et post-opératoire).

Comment prescrire l'insuline ?

Le recours à l'insulinothérapie dans le diabète de type 2 est nécessaire dans plusieurs situations. Il peut s'agir d'une insulinothérapie transitoire ou définitive. Dans un 1^{er} temps l'insulinothérapie peut être utilisée en association avec les anti-diabétiques oraux : c'est le traitement mixte.

- Dans ce cas, l'association insuline-sulfamide est la plus répandue et consiste en une injection unique d'insuline et la prise de Sulfamides lors des 2 ou 3 principaux repas. Le plus souvent on utilise une insuline d'action intermédiaire (NPH ou Insulatard) injectée préférentiellement le soir afin de freiner la production nocturne de glucose par le foie. Ce type de traitement mixte est surtout indiqué en cas de déséquilibre modéré sous anti-diabétiques oraux seuls, chez un diabétique dont l'insulinosécrétion endogène résiduelle n'est pas très diminuée.

- L'association insuline-biguanide est plus rare, bien que faisable et théoriquement justifiable : en augmentant la sensibilité à l'insuline, les biguanides permettraient d'économiser les besoins en insuline exogène. Ce protocole doit être réservé aux patients diabétiques obèses.

- Dans le diabète de type 2 ancien et dont l'insulinorequérance est prouvée, le schéma d'insulinothérapie sera alors adapté au but glycémique recherché : Insulinothérapie conventionnelle ou optimisée selon les cas.

On préconise une ou deux injections quotidiennes d'insuline lente ou intermédiaires avec des doses relativement fixes. Cette insulinothérapie de sécurité vise à éviter les grandes

hyperglycémies tout en prévenant les hypoglycémies. Elle convient parfaitement au sujet âgé chez qui la prescription d'anti-diabétiques oraux est inefficace ou risquée. Une éducation du patient et de son entourage est indispensable pour gérer ce traitement, bien que l'apparition de « stylos à insuline » simplifie les gestes et facilite les auto-injections.

L'adaptation des doses d'insuline doit être prudente en fonction d'une fourchette glycémique élargie (1 à 1,80 g/l)

- L'insulinothérapie optimisée concerne les sujets jeunes et motivés, les protocoles sont superposables à ceux utilisés dans le diabète de type 1. La surveillance des glycémies capillaires est dans ce cas multi-quotidienne et la fourchette glycémique resserrée afin d'atteindre le meilleur équilibre glycémique possible.

CONCLUSION

Le recours à l'insuline dans le diabète de type 2 est nécessaire dans plusieurs situations. L'insulinothérapie peut être transitoire ou définitive. Elle permet de réduire la gencotoxicité pancréatique et de reprendre les anti-diabétiques oraux ; ailleurs elle devient permanente en raison de l'échec réel ou du risque élevé des antidiabétiques oraux.

Figure 1 : Diabète de type 2 mal contrôlé :

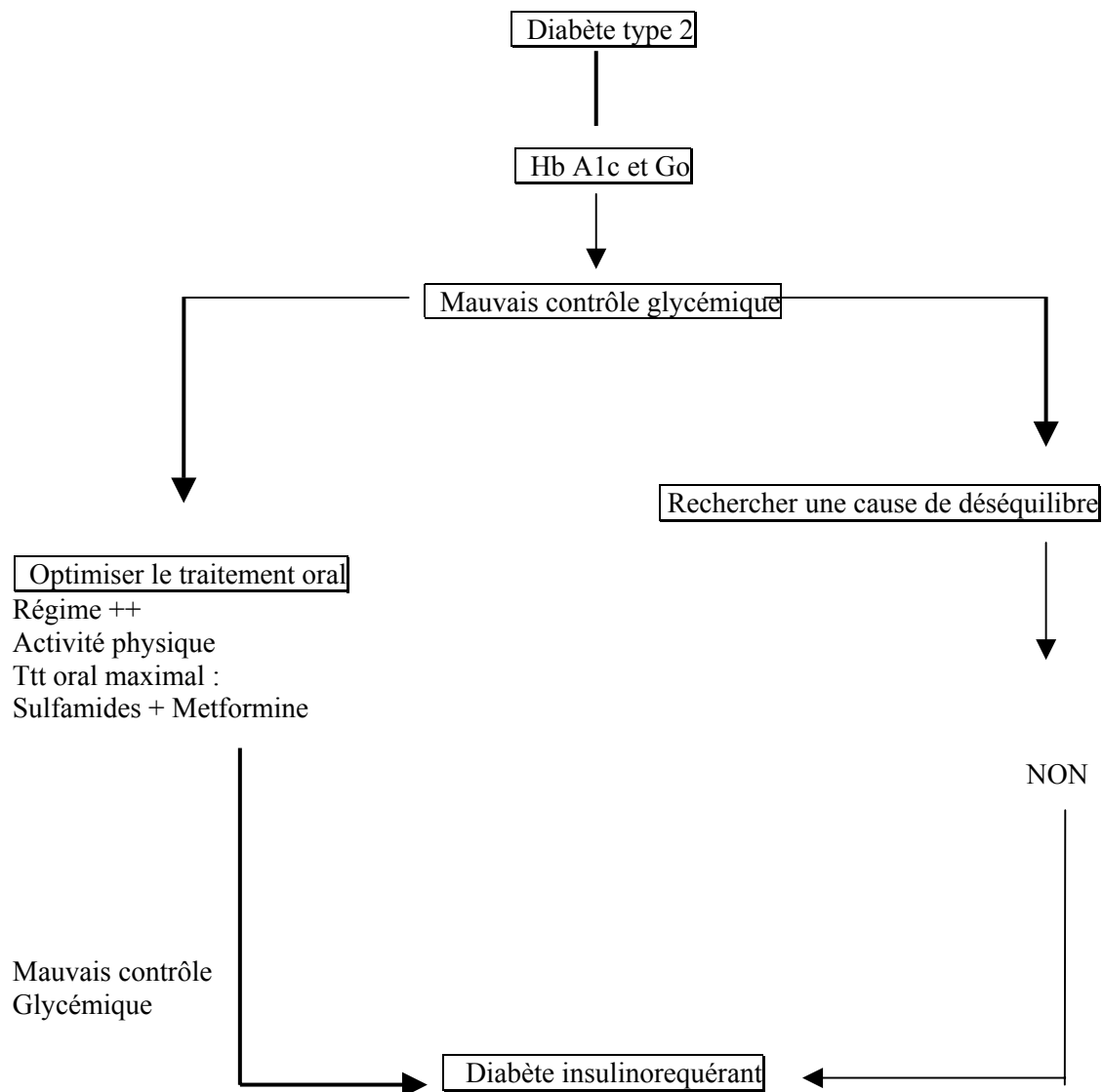
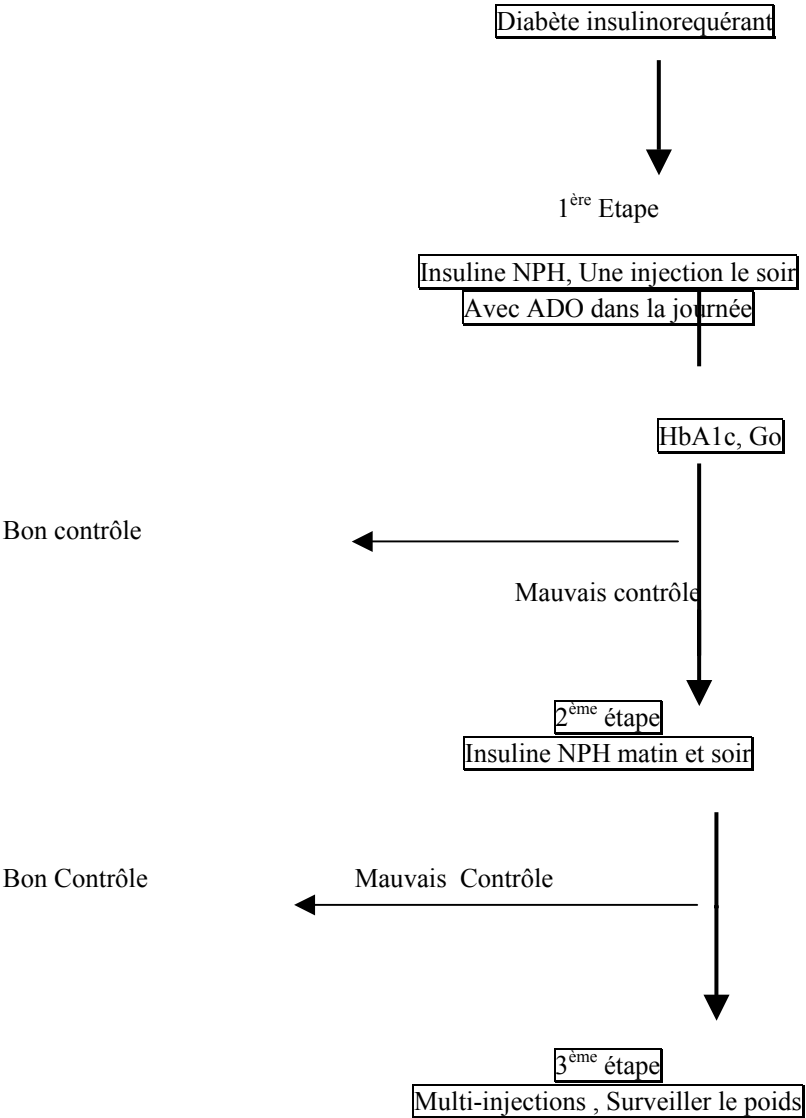


Figure 2 : CAT devant un diabète insulinorequérant.



HbA1c : Hémoglobine glyquée
Go : glycémie à jeun

REFERENCES

- 1- Insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes.
Rosemary C. Temple, Christine A Carrington, Stephen P Luzio, David R. Owens, C Nicholas Hales. *Lancet*, February 11, 1989; 293-295.
- 2- Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lilliojo S, Mott DM, Spran M et al. *NEJM* 1993; 329: 1988
- 3- Insulin deficiency or resistance as the initiating factor of glucose intolerance in Japanese migrants ?
Ferreira SRG, Gimeno SGA, Franco LJ et al.
Diabetologia 1998; 41 (Suppl) : A194-P758.
- 4- Insulin resistance or insulin deficiency : which is the primary cause of NIDDM ?
Taylor SI, Accili D, Imai Y. *Diabetes* 1994 ; 43 : 735-40.
- 5- The importance of early insulin secretion and its impact on glycaemic regulation.
AJ Garber. *International Journal of obesity* (2000) 24, Suppl 3, S32-S37.
- 6- NIDDM. A genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. *NEJM* 1996; 334: 777-83.
- 7- Les échecs des traitements par anti-diabétiques oraux.
G Tchobroutsky, G Slama, R Asson, P Freychet. *Traité de diabétologie ; Editions Pradel*, 1990 : 737-740.
- 8- Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications recommandations de l'ANAES.
Diabetes Metab 1999 vol 25. Suppl 2-Mars.
- 9- New treatment in diabetes.
N.M. Lalic . *Media MGSD News Vol n°1 Mars 1999.*

- 10- Insulino-résistance : Pourquoi est-il important de la traiter ? GM Reaven
Diabetes Metab 2001, 27 : 247-253.
- 11- Mécanismes d'actions des Thiazolidinediones.
J Girad . *Diabetes Metab* 2001, 27 : 271-278.
- 12- Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes.
Moses R, Slobodniuk R, Boyages S et al. *Diabetes care* 1999; 22: 19-24.
- 13- UKPDS Group 1995. Overview of 6 year therapy of type II diabetes : a progressive disease. *Diabetes* 44: 1249-1258.
- 14- Insulin glargine : the first clinically useful extended-acting insulin in half a century ?
Philip Home. *Exp. Opin. Invest Drugs* 1999-8(3): 307-314.
- 15- Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus.
GB Bolli, RD Di Marchi, DG Park et al.
Diabetologia (1999) 42 : 1151-1167.
- 16- Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycaemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients.
Diabetes cares, 1995, 18, 3: 307-314.
- 17- Therapeutic perspectives for type 2 diabetes mellitus : molecular and clinical insights.
Mauvais-Jarvis F, Andreelli F, Hanane-Broutin H, Charbonnel B, Girad J.
Diabetes Metab 2001 Sep; 27: 415-23.