

# L'insulinothérapie dans le diabète de type 2

1

*Édith St-Jean*

**M. Jean Veupa revient vous voir. Il est diabétique depuis huit ans et prend 10 mg de glyburide par voie orale, 2 f.p.j., ainsi que 850 mg de metformine par voie orale, 3 f.p.j. Son taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) dépasse 8 % depuis des mois. Vous lui faites part de nouveau de la pertinence d'amorcer une insulinothérapie, mais vous obtenez toujours la même réponse. Non. Parallèlement, vous vous demandez s'il serait plus avantageux de commencer par une insuline basale, prandiale ou analogue. Devez-vous cesser les hypoglycémiantes ? Ouf ! Il ne veut pas d'insuline !**

**L**A PRÉVALENCE du diabète de type 2 est en hausse. En 1985, il y avait quelque 30 millions de diabétiques dans le monde. En 2000, ils étaient 150 millions et ils seront plus de 380 millions en 2025<sup>1</sup>. La régulation du diabète n'est pas chose facile, mais elle est nécessaire. En effet, l'étude UKPDS a révélé que pour chaque diminution de 1 % du taux d'HbA<sub>1c</sub>, on obtient une baisse de 16 % des complications microvasculaires et de 14 % des infarctus. Elle nous a aussi montré qu'il faut intensifier le traitement au fil du temps si on veut garder la maîtrise de la maladie<sup>2</sup>.

Au Canada, seulement 49 % des diabétiques ont un taux d'HbA<sub>1c</sub> inférieur à 7 %<sup>3</sup>. Selon une autre étude, l'intensification du traitement des patients atteints de diabète de type 2 n'était fait qu'à partir d'un taux d'HbA<sub>1c</sub> supérieur à 8 % pendant en moyenne un an. De plus, le taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> était de 9,5 % au moment de l'intensification<sup>4</sup>. Une telle situation se nomme inertie clinique. Il faut donc réussir à surmonter les barrières qui empêchent d'entreprendre ce traitement

*La D<sup>re</sup> Édith St-Jean, endocrinologue, exerce au Réseau Santé Richelieu-Yamaska et comme membre associé à l'Hôpital Notre-Dame du CHUM, à Montréal.*

efficace non seulement pour les patients, mais aussi pour les prescripteurs. Dans le présent article, nous discuterons des différences entre les diverses insulines, puis nous indiquerons comment commencer et intensifier une insulinothérapie.

## **Y a-t-il une différence ?**

Récemment, les analogues de l'insuline ont fait leur apparition sur le marché, d'abord pour l'insuline à action rapide, puis pour celle à action prolongée. La différence entre la cinétique des analogues de l'insuline à action rapide et celle des insulines à action rapide rend l'injection possible juste avant ou après un repas plutôt que 30 minutes avant (*tableau I*). Pour le diabète de type 2, les résultats des études sur la réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> et sur la différence des hypoglycémies n'étaient pas importants<sup>5</sup>. Cependant, le fait de prendre l'insuline immédiatement avant le repas plutôt que de vingt à trente minutes avant était tellement plus pratique que ces insulines ont été grandement adoptées par les personnes atteintes de diabète de type 2.

La cinétique des analogues de l'insuline à action prolongée se distingue de celle des insulines à action

**La cinétique des analogues de l'insuline à action prolongée se distingue de celle des insulines à action intermédiaire par un pic d'action inexistant ou beaucoup moins prononcé et par une durée d'action prolongée, soit environ 24 heures plutôt que de 12 à 18 heures.**

Repère

**Tableau 1****Insulines indiquées dans le traitement du diabète de type 2\***

Types d'insuline (marque)	Aspect	Délai d'action	Pic d'action	Durée d'action
<b>Insulines prandiales</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Analogues de l'insuline à action rapide               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Insuline aspart (NovoRapid)</li> <li>⊕ Insuline lispro (Humalog)</li> <li>⊕ Insuline glulisine (Apidra)</li> </ul> </li> </ul>	Limpide	10 min – 15 min 10 min – 15 min 10 min – 15 min	1 h – 1,5 h 1 h – 2 h 1 h – 1,5 h	3 h – 5 h 3,5 h – 4,75 h 3 h – 5 h
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Insulines à action rapide               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Humulin-R</li> <li>⊕ Novolin ge Toronto</li> </ul> </li> </ul>	Limpide	30 min	2 h – 3 h	6,5 h
<b>Insulines basales</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Insulines à action intermédiaire               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Humulin-N</li> <li>⊕ Novolin ge NPH</li> </ul> </li> </ul>	Trouble	1 h – 3 h	5 h – 8 h	Jusqu'à 18 h
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Analogues de l'insuline à action prolongée               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Insuline détémir (Levemir)</li> <li>⊕ Insuline glargine (Lantus)</li> </ul> </li> </ul>	Limpide	90 min	Sans objet	Jusqu'à 24 h (glargine : 24 h, détémir : 16 h – 24 h)
<b>Insulines prémélangées</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Insulines régulière et NPH prémélangées               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Humulin 30/70</li> <li>⊕ Novolin ge 30/70, 40/60, 50/50</li> </ul> </li> </ul>	Trouble	Un flacon ou une cartouche contient un pourcentage fixe d'insuline à action rapide et un pourcentage fixe d'insuline à action intermédiaire.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Analogues de l'insuline prémélangés               <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕ Insuline aspart biphasique (NovoMix 30)</li> <li>⊕ Insuline lispro/lispro protamine (Humalog, Mix 25 et Mix 50)</li> </ul> </li> </ul>	Trouble			

\* Les insulines sont vendues en cartouche.

Les médecins doivent consulter la plus récente édition du *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* (Association des pharmaciens du Canada, Ottawa) et les monographies des produits pour obtenir des renseignements détaillés.

Source : Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes* 2008 ; 32 (suppl. 1) : p. S53. Reproduction autorisée.

intermédiaire par un pic d'action inexistant ou beaucoup moins prononcé et par une durée d'action prolongée, soit environ 24 heures plutôt que de 12 à 18 heures<sup>1</sup>. Leurs avantages dans les études cliniques sur le diabète de type 2 se résument à une diminution des hypoglycémies, particulièrement nocturnes et, pour la détémir, à une différence de gain de poids moyen de 1 kg à 2 kg par rapport aux insulines intermédiaires<sup>5-7</sup>.

Les insulines prémélangées contiennent 30 % d'insuline rapide et 70 % d'insuline intermédiaire ou un mélange moitié-moitié d'insulines rapide et intermé-

diaire. Les analogues de l'insuline sont également offerts sous forme prémélangée. La préparation contient un analogue de l'insuline à action rapide à une concentration de 30 % ou de 50 % dans une solution protaminée. Comparativement aux insulines humaines prémélangées, ces analogues permettent de réduire la glycémie postprandiale d'environ 1,1 mmol/l (intervalle de confiance : - 1,4 mmol/l à - 0,7 mmol/l)<sup>6,8</sup>.

De plus, les analogues ont une variabilité intra-individuelle moindre que les insulines humaines<sup>9</sup> et coûtent évidemment plus cher.

## Comment entreprendre l'insulinothérapie ?

Premièrement, il faut établir la pertinence de l'insulinothérapie en fonction de l'écart entre les cibles glycémiques souhaitées et obtenues. Ces cibles devraient être conformes aux lignes directrices pour des personnes présentant peu de maladies concomitantes et être plus libérales selon l'état de santé global de la personne<sup>1,10</sup>.

Deuxièmement, il faut convaincre le patient. La crainte la plus fréquente est celle des effets indésirables de l'insuline. Elle est souvent injustifiée (amputation), mais parfois aussi réaliste (gain de poids et hypoglycémie). La deuxième crainte des patients est de ne pas être capable de bien s'administrer l'insuline. Les centres de diabète sont indispensables pour offrir un bon enseignement aux patients en prévision du début de l'insulinothérapie : révision des techniques d'utilisation du glucomètre et des signes d'hypoglycémie et de leurs corrections. Par ailleurs, on peut profiter de ce moment pour accroître les mesures diététiques.

Troisièmement, il faut prescrire l'insuline. En général, il faut commencer par dix unités d'insuline à action intermédiaire au coucher (*encadré 1*). Pour éviter les hypoglycémies chez les personnes de petit poids ou encore souffrant d'insuffisance rénale ou cardiaque, on peut commencer par six unités, puis augmenter plus rapidement selon la réponse. L'ajustement des doses peut être supervisé par le médecin ou être fait par la personne elle-même. Il existe d'autres protocoles<sup>11</sup>. L'étude *treat-to-target* a utilisé un autre algorithme tout aussi sûr qui consistait à ajuster de façon hebdomadaire l'insuline basale en fonction de la glycémie à jeun moyenne des deux derniers jours. Au-delà de 10 mmol/l, il faut ajouter huit unités ; entre 7,8 et 10, il faut en donner six de plus ; entre 6,7 et 7,8, il faut en ajouter quatre autres et entre 5,6 et 6,7, il faut en ajouter deux de plus<sup>12</sup>. En général, on maintient les hypoglycémiantes oraux. Cependant, les thiazolidinédiones (rosiglitazone et pioglitazone) sont souvent retirées en raison de leur potentiel accru de

### Encadré 1

#### Amorcer une insulinothérapie pour un diabète de type 2

La façon la plus classique est de commencer par une insuline à action intermédiaire au coucher et d'ajuster la dose en l'augmentant d'une unité par jour jusqu'à ce que le taux visé le matin soit atteint, en général < 7 mmol/l.

gain de poids et d'œdème en présence d'insuline.

Des études ont tenté de déterminer quelle était la meilleure façon d'entreprendre une insulinothérapie chez un patient atteint de diabète de type 2. Faut-il commencer par une insuline prandiale uniquement ou par une insuline basale ou encore par un plan basal-prandial ?

L'étude APOLLO a comparé l'ajout d'une insuline basale (glargine) (une injection par jour) ou d'un analogue de l'insuline à action rapide (lispro) (trois injections par jour) à des hypoglycémiantes oraux<sup>13</sup>. Les résultats n'ont pas révélé d'avantages sur le plan de la régulation glycémique. De plus, le groupe utilisant l'insuline basale a connu moins d'hypoglycémie et était plus satisfait du traitement<sup>13</sup>. Une autre étude a comparé l'ajout de trois traitements différents à des hypoglycémiantes oraux : une injection d'insuline basale (détémir), deux injections d'insulines prémélangées (aspart biphasique) ou trois injections d'insuline prandiale (aspart). Au total, la maîtrise glycémique était relativement comparable entre les trois, mais le groupe prenant l'insuline basale a présenté moins d'hypoglycémies<sup>14</sup>.

Dans ce contexte, le recours à une injection d'insuline basale à la suite de l'échec des hypoglycémiantes oraux demeure la façon la plus usuelle de procéder<sup>1,5,7,10</sup>. Compte tenu de la diminution du risque d'hypoglycémie, certains auteurs considèrent qu'un analogue de l'insuline à action prolongée devrait être utilisé. Du fait que tous les patients ne subissent pas d'hypoglycémies et qu'il existe une différence de coûts entre ces deux traitements, d'autres auteurs préconisent l'utilisation d'une insuline à action intermédiaire et, en cas de problèmes, le passage vers un analogue<sup>5,10</sup>. Dans

**La façon la plus classique de prescrire l'insuline est de commencer par une insuline à action intermédiaire au coucher et d'ajuster la dose jusqu'à ce que le taux visé le matin soit atteint, en général < 7 mmol/l. La dose de départ est d'environ 10 unités.**

Repère

**Tableau II****Protocole d'ajustement de l'insuline prémélangée\***

Glycémie à jeun des trois derniers jours (mmol/l)	Ajustement de la dose du souper (unités) <sup>†</sup>	Glycémie au souper depuis trois jours (mmol/l)	Ajustement de la dose du matin (unités)
> 9,9	6	> 9,9	6
7,6 – 9,9	4	7,6 – 9,9	4
6,11 – 7,7	2	6,11 – 7,7	2
4,4 – 6,11	Même dose	4,4 – 6,11	Même dosage
3,3 – 4,4	–2	3,3–4,4	–2
< 3,3 <sup>‡</sup>	–4	< 3,3 <sup>‡</sup>	–4

\* Commencer par dix ou douze unités. L'efficacité et l'innocuité de ce protocole ont été évaluées dans le cadre d'études cliniques.

† Insuline utilisée : NovoMix 30. ‡ Dès que l'on obtient cette valeur, on modifie la dose de –4.

Source : Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative review: A rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med* 2006 ; 145 (2) : 125-34. Reproduction et traduction autorisées.

les lignes directrices canadiennes de 2008, le recours à un analogue de l'insuline à action prolongée plutôt qu'une insuline à action intermédiaire est envisagé pour commencer l'insulinothérapie chez un patient atteint de diabète de type 2 de manière à diminuer les hypoglycémies (catégorie A, niveau de preuves 1A)<sup>1</sup>. À noter que le programme d'assurance médicaments du gouvernement québécois rembourse un analogue de l'insuline à action prolongée seulement si l'insuline à action intermédiaire provoque des hypoglycémies.

Si le mode d'apparition comporte des éléments de catabolisme (polyurie, polydipsie et perte de poids), une insulinothérapie intensive peut être entreprise<sup>1,5,10</sup>.

### Comment intensifier l'insulinothérapie ?

Lorsque la régulation glycémique évolue défavorablement avec une insuline basale et des hypoglycémisants oraux, il est temps d'ajouter des insulines prandiales. On peut opter pour un traitement composé d'une injection d'insulines prandiale et basale le matin et d'une autre de même nature au souper. Ce traitement permet d'éviter une injection le midi et réduit les manipulations puisque les insulines sont déjà mélangées. Par contre, il nécessite des heures de repas régulières et le respect d'un régime alimentaire strict. En général, l'insuline basale en est une à action intermédiaire, car l'absence de pic d'action des analogues de l'insuline à action prolongée rend difficile la régulation de la glycémie postprandiale du midi à ce

stade de diabète. On peut aussi employer les analogues de l'insuline prémélangés. Comparativement aux insulines prémélangées, ils permettent une meilleure maîtrise de la glycémie postprandiale<sup>8</sup>. Le *tableau II* décrit un protocole d'ajustement de l'insulinothérapie à deux injections<sup>5</sup>. Il est à noter que tous les protocoles proposés doivent être personnalisés pour éviter les hypoglycémies.

Une méthode de plus en plus fréquente dans les cas de diabète de type 2 est l'insulinothérapie intensive ou le plan basal-prandial. C'est le traitement le plus couramment utilisé chez les patients atteints de diabète de type 1. Une insuline prandiale, le plus souvent un analogue de l'insuline à action rapide, est injectée avant les repas et une insuline basale, soit à action intermédiaire, ou un analogue de l'insuline à action prolongée, est employée en soirée. S'il s'agit de la glargine, l'administration peut avoir lieu à n'importe quelle heure, pourvu que ce soit la même tous les jours.

Quelques études ont montré que ce traitement était supérieur à celui comportant deux injections d'insuline par jour pour diminuer le taux d'HbA1c. Cependant, une augmentation graduelle du nombre d'injections est parfois utile<sup>5</sup> (*encadré 2*). On peut parfaire les connaissances en calcul de glucides de la personne diabétique en lui montrant comment calculer sa dose d'insuline en fonction d'un rapport (habituellement 1 unité pour 10 grammes de glucides). Cette méthode offre une certaine souplesse quant aux heures et à la

**Encadré 2****Intensification de l'insulinothérapie dans le diabète de type 2**

Il faut d'abord évaluer le besoin total d'insuline d'environ 0,6 unité/kg. Cinquante pour cent de la dose est une insuline basale et le reste, un analogue de l'insuline à action rapide, soit 1/6 de la dose totale avant chaque repas. On peut aussi déterminer la dose prandiale en fonction des glucides pris au repas.

quantité d'aliments aux repas, tout en maintenant la maîtrise glucidique<sup>7</sup>.

Il peut être utile de connaître le facteur de sensibilité (100 divisé par la dose totale d'insuline nécessaire par jour), qui donne une approximation de la baisse de la glycémie (en mmol/l) pour chaque unité d'insuline à action rapide ou d'analogue de l'insuline à action rapide administré<sup>7</sup>. À l'aide du facteur de sensibilité, on peut calculer le facteur de correction et ajouter ce résultat à la dose prandiale prévue (tableau III).

*M. Veupa revient vous voir six mois plus tard, bien déçu de la piètre amélioration de son diabète malgré ses efforts. Vous lui expliquez qu'avec le temps l'insulino-pénie progresse et qu'il est donc temps de commencer une insulinothérapie en prenant une dose d'insuline à action intermédiaire au coucher. Il accepte enfin.*

**L'**INSULINE EST UN OUTIL efficace et indispensable dans le traitement du diabète de type 2. Les avancées techniques, que ce soit les stylos injecteurs ou les nouveaux types d'insuline, permettent de faciliter l'administration et d'améliorer les résultats. La création des centres de diabète assure aussi un meilleur enseignement auprès de nos patients.

Malgré tout, le recours à l'insulinothérapie demeure trop tardif dans le traitement du diabète de type 2, ce qui réduit la régulation glycémique de façon prolongée et entraîne des complications microvasculaires. Il faut donc continuer de transmettre à la population et aux intervenants en santé l'importance

**Tableau III****Calcul du facteur de correction**

<b>Dose totale d'insuline :</b>	50 unités
<b>Facteur de sensibilité :</b>	100/50 = 2
<b>Facteur de correction :</b>	$\frac{\text{glycémie} - \text{cible glycémique}}{\text{facteur de sensibilité}}$

**Exemple :**

<b>Cible glycémique souhaitée :</b>	7 mmol/l
<b>Glycémie mesurée :</b>	15 mmol/l
<b>Facteur de correction :</b>	$\frac{(15 - 7)}{2} = 4 \text{ unités}$

**Donc, environ 4 unités devront être ajoutées à la dose prévue d'insuline prandiale.**

de commencer l'insulinothérapie le moment venu et les mettre en garde contre l'inertie clinique! 

**Date de réception :** le 12 mars 2010

**Date d'acceptation :** le 3 mai 2010

La D<sup>re</sup> Édith St-Jean a été conférencière en 2007 et en 2008 pour Eli Lilly, Novo Nordisk, sanofis-aventis et Bristol-Myers Squibb.

**Bibliographie**

1. Association canadienne du diabète. Lignes directrices de pratique clinique 2008 de l'Association canadienne du diabète pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes* 2008; 32 (suppl. 1) : p. S53. Site Internet : [www.diabetes.ca/documents/about-diabetes/CPG\\_FR.pdf](http://www.diabetes.ca/documents/about-diabetes/CPG_FR.pdf) (Date de consultation : le 10 février 2010).
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW et coll. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321 (7258) : 405-12.
3. Harris SB, Ekoe T, Zdanowicz Y. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (results of the diabetes in Canada evaluation study). *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70 (1) : 90-7.
4. Cook MN, Gorman CJ, Stein PP et coll. Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (5) : 995-1500.
5. Swinnen SG, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32 (S2) : S253-S259.
6. Rolla A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic advantages of insulin analogues and premixed insulin analogues over human insulins: Impact on efficacy and safety. *Am J Med* 2008; 121 (6A) : S9-S19.

**Il faut d'abord évaluer le besoin total d'insuline d'environ 0,6 unité/kg. Cinquante pour cent de la dose est une insuline basale et le reste, un analogue de l'insuline à action rapide, soit 1/6 de la dose totale avant chaque repas. On peut aussi déterminer la dose prandiale en fonction des glucides pris au repas.**

**Repère**

7. Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative review: A rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med* 2006; 145 (2) : 125-34.
8. Qayyum R, Bolen S, Marathur N et coll. Systematic review: Comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2008; 149 (8) : 549-59.
9. Haak T, Tiengo A, Draeger E et coll. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7 (1) : 56-64.
10. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA et coll. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009; 15 (6) : 540-59.
11. Tibaldi J. Initiating and intensifying insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2008; 121 (6S) : S20-S29.
12. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26 (11) : 3080-6.
13. Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W et coll. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371 (9618) : 1073-83.
14. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ et coll. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Eng J Med* 2009; 361 (9) : 1736-47.

#### **Insulin therapy in the treatment of type 2 diabetes.**

Controlling type 2 diabetes is arduous; only half of Canadians with diabetes have optimal control. Furthermore, treatment must be intensified as the disease evolves.

Insulin therapy can be considered when oral hypoglycaemic drugs become insufficient. Unfortunately, patients and doctors' hesitations against this treatment often delay its introduction. A simple and efficient way to begin insulin is to administer a basal dose while pursuing the majority of oral hypoglycaemic agents (except for thiazolidinediones). Afterwards, injections of prandial insulin will be added while certain oral hypoglycaemic drugs are suppressed.