

# Prise en charge du diabète de type 2 en 2010. Insulines et injectables : le médecin généraliste a sa place

*Management of type 2 diabetes in 2010. Insulins and injectable drugs : role of the general practitioner*

**B. Renneboog**

Service de Médecine Interne, C.H. Tubize-Nivelles, Entité Jolimontoise

## RESUME

*Le diabète de type 2 est une maladie métabolique complexe entraînant une augmentation importante du risque cardiovasculaire. La prise en charge de cette maladie doit donc être multifactorielle et s'intéresser à tous les facteurs de risque modifiables (LDL élevé, HDL bas, hypertension, hyperglycémie et tabagisme), ainsi qu'à la sédentarité et l'excès pondéral.*

*Le contrôle glycémique avec une HbA1C < 7 % permet une diminution des complications non seulement microvasculaires, mais également macrovasculaires. Malheureusement, de nombreux patients n'atteignent pas les cibles thérapeutiques proposées.*

*Cette maladie étant évolutive et s'accompagnant d'une destruction inexorable des cellules bêta des îlots de Langerhans, les thérapeutiques doivent être régulièrement adaptées. Le recours aux injectables (agonistes GLP-1 et insulines) fait partie intégrante de l'arsenal thérapeutique du généraliste.*

*Rev Med Brux 2010 ; 31 : 377-84*

## ABSTRACT

*Type 2 diabetes mellitus is a complex metabolic disease inducing an important rise of the cardiometabolic risk. Medical care must therefore be targeted to multiple risk factor reduction and address all modifiable risk factors (high LDL-cholesterol, low HDL, hypertension, hyperglycaemia, tobacco), as well as sedentarity and obesity.*

*Glycaemic control aimed to achieve HbA1C < 7 % is associated with a reduction in microvascular and macrovascular complications. Unfortunately, many patients do not reach these therapeutic targets.*

*This progressive disease correlates with an inexorable destruction of the beta cells, therefore the therapeutic options must regularly be upgraded. The use of injectable drugs (GLP-1 agonists and insulins) are part of the general practitioner's therapeutic arsenal.*

*Rev Med Brux 2010 ; 31 : 377-84*

*Key words : diabetes, complications, multifactorial, GLP-1, insulins*

## INTRODUCTION

Depuis quelques années, le monde fait face à une nouvelle épidémie : le diabète de type 2, elle-même évoluant de manière parallèle à une autre épidémie : l'obésité.

On estime qu'approximativement 285 millions de personnes sur la planète, soit 6,6 % des personnes dans la tranche d'âge 20-79 ans, auront développé un diabète fin 2010. Ce nombre est supposé encore augmenter de plus de 50 % sur les 20 prochaines

années si des programmes de prévention ne sont pas mis en place. D'ici 2030, on prévoit que quelque 438 millions de personnes, ou 7,8 % de la population adulte, seront atteintes du diabète. Les plus fortes augmentations auront lieu dans les régions caractérisées par des économies émergentes<sup>1</sup>.

Y aura-t-il assez de médecins pour prendre cette maladie en charge ?

C'est le généraliste qui est naturellement à la première place pour relever ce défi !

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique qui s'accompagne d'une augmentation du risque microvasculaire (cliniquement représenté par la polyneuropathie, la maladie de Kimmelstiehl-Wilson ou néphropathie, et la rétinopathie diabétique) et macrovasculaire (infarctus myocardique, accident vasculaire cérébral, artérite des membres inférieurs).

Les patients atteints sont à risque élevé de morbidité et de mortalité cardiovasculaire<sup>2</sup>. Comparée à celle de non diabétiques, l'espérance de vie de ces patients est réduite de sept à huit ans. Au moment du diagnostic du diabète de type 2, de nombreux patients cumulent déjà un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire (par exemple, l'obésité, le tabagisme, l'hypertension artérielle, ou encore une dyslipidémie), et d'autres ont déjà malheureusement souffert d'un événement avéré<sup>3-5</sup>. Dans l'idée de prévenir la survenue de complications coronaires chez les diabétiques de type 2, on a recherché et identifié un certain nombre de paramètres modifiables, il en existe cinq : LDL élevé, HDL bas, hypertension, hyperglycémie et tabagisme<sup>6</sup>.

### LA GLYCEMIE : UTILE A TRAITER ?

Ces éléments et d'autres études (DCCT/EDIC, UKPDS) prouvent même qu'on pourrait éviter un nombre substantiel de décès d'origine cardiovasculaire grâce à l'arrêt du tabac, un traitement agressif de la dyslipidémie, et dans certains cas, l'administration de petites doses d'aspirine. Un contrôle strict de la pression artérielle permet à la fois de prévenir les complications macrovasculaires (infarctus myocardique, AVC), mais également les complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie).

Mis à part la metformine qui, très tôt, s'est révélée un atout majeur pour apporter une diminution de risque tant macro- que microvasculaire, les stratégies de contrôle glycémique strict peinaient à démontrer une protection macrovasculaire.

Pendant de nombreuses années, on a enseigné que le contrôle glycémique (hormis la metformine) avait peu d'impact sur les complications macrovasculaires<sup>7</sup>. Cependant, cette idée a été battue en brèche par les auteurs de l'étude UKPDS qui ont suivi leurs patients pendant dix ans après la fin de l'étude. Bien que les valeurs d'HbA1c aient convergé après un an de surveillance, les patients traités de manière intensive pendant les dix premières années et suivis pendant dix ans ensuite ont démontré une mortalité totale, une mortalité liée au diabète et enfin un nombre d'infarctus significativement plus faible que les patients traités de manière conventionnelle ; c'est ce qu'on a appelé " l'effet héritage " (" *legacy effect* ")<sup>8</sup>.

En résumé, la prise en charge du diabète de type 2 doit être **multifactorielle** (viser à réduire conjointement l'ensemble des facteurs de risque présents chez un patient) et basée sur des cibles thérapeutiques.

Cette maladie métabolique étant évolutive, le praticien devra être réactif et réagir en cas de perte de contrôle métabolique.

Les bénéfices d'une prise en charge multifactorielle pour réduire le risque macrovasculaire et microvasculaire chez les patients diabétiques de type 2 ont été démontrés de manière magistrale par l'étude STENO-2 (réalisée chez 160 patients diabétiques avec microalbuminurie)<sup>9</sup> ; cette approche contient les points suivants :

- alimentation réduite en graisses (< 30 % de la quantité totale) ;
- exercice physique léger à modéré (minimum 30 minutes – 3 à 5 fois/semaine) ;
- arrêt du tabac ;
- contrôle glycémique (cible : HbA1c < 6,5 %) ;
- contrôle tensionnel strict (cible < 140/85 mmHg) ;
- IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) quelle que soit la pression artérielle ;
- hypolipémiants (statines) ;
- aspirine ;
- vitamine C, D, folates, chrome.

Quels furent les résultats significatifs de cette étude ?

HbA1c : groupe intensif : - 0,5 %, contre + 0,2 % dans le groupe conventionnel.

Pression artérielle : - 14/12 contre - 3/8 mmHg dans le groupe conventionnel.

Cholestérol total : - 50 contre - 3 mg/dl dans le groupe conventionnel.

Après 7,8 ans de suivi, les patients traités de manière intensive présentaient une diminution significative d'un *end point* combiné de mortalité cardiovasculaire, infarctus non fatal, pontage coronarien, dilatation coronaire percutanée, AVC, amputation, et chirurgie vasculaire périphérique (OR 0,47 ; 95 % - CI : 0,22-0,74). Retenons aussi une réduction significative de la progression de la néphropathie, de la rétinopathie et de la neuropathie autonome.

A l'image des patients britanniques d'UKPDS, ces patients ont également été observés après la fin de l'étude.

Sur un suivi moyen de 13,3 ans, on a pu montrer une baisse de la mortalité totale (30 % dans le groupe intensif contre 50 % !) ainsi qu'une diminution de la mortalité cardiovasculaire (OR : 0,43). Les diminutions de risque microvasculaire étaient elles aussi maintenues. Ceci suggère un effet durable d'une prise en charge multifactorielle.

### POURQUOI LES PATIENTS SONT-ILS INSUFFISAMMENT SOIGNES ?

Malgré les preuves qu'une prise en charge

agressive diminue non seulement les événements, mais aussi la mortalité totale, la majorité des patients n'atteint pas les valeurs cibles d'HbA1c, de pression artérielle, de valeurs lipidiques.

Il y a plusieurs raisons possibles à cette situation qui dessert les patients et qui représente un coût non négligeable en termes de morbidité, mais aussi de mortalité.

### Le diabète est une maladie évolutive

Au moment du diagnostic, la fonction des cellules bêta des îlots de Langerhans est en moyenne déjà abaissée de 50 %<sup>10</sup>. Ce déclin va se prolonger dans la majorité des cas, expliquant la nécessité d'adapter le traitement à l'évolution naturellement péjorative de la maladie. Si le praticien n'est pas au fait de cette évolution attendue, il peut ne pas réagir à temps.

### Il peut y avoir un retard de passage aux injectables

Bien souvent, le passage aux injectables signifie le passage du patient dans une convention de prise en charge du diabète. Pour le diabète de type 2, les chiffres moyens obtenus par les centres de convention sont plutôt bons : HbA1c moyenne : 7,7 %, médiane 7,4 %<sup>11</sup>.

Or, l'HbA1C moyenne des patients envoyés pour la première fois en convention dans notre centre était supérieure à 9 % (données non publiées). Ceci témoigne d'un probable retard d'envoi des patients vers les thérapies injectables.

Nos pays vont faire face à une épidémie de cas, et les centres de convention seront largement saturés, rappelant l'importance de la prise en charge optimale par la première ligne.

### Les patients n'acceptent pas toujours les traitements !

La prise en charge globale de cette maladie de "civilisation" implique une prise de conscience, une collaboration et une modification en profondeur des habitudes de vie des patients. Trop souvent, la motivation des patients fait défaut et freine une bonne prise en charge.

C'est à partir de ces constats que sont nés les trajets de soins qui tentent de remettre le généraliste à la première place du suivi des patients et d'insister sur l'importance d'une prise en charge multifactorielle et intensive de cette pathologie.

L'approche reste encore souvent "guidée par l'échec" plutôt que d'être "guidé par la cible".

"Guidé par la cible" signifie que l'on définit un objectif pour la HbA1c et que dès que l'on remarque que cet objectif n'est pas atteint, on intensifie la thérapie. On met donc l'accent sur le suivi actif et la

titration du traitement.

"Guidée par l'échec" décrit la situation inverse dans laquelle le soignant et le patient sont plus passifs et attendent qu'il soit plus qu'évident que le traitement est un échec pour tenter d'y apporter des adaptations.

### CIBLES GLYCEMIQUES

Plusieurs études prospectives randomisées (DCCT/EDIC, UKPDS, Kamamoto)<sup>12-14</sup> ont montré qu'une prise en charge intensive de la glycémie permettait de diminuer l'occurrence de complications (rétinopathie, néphropathie, neuropathie, et cf. *supra* pour le versant macrovasculaire).

Il existe une excellente corrélation entre les valeurs de glycémie, d'HbA1c et de la fréquence des complications.

Les buts thérapeutiques sont actuellement très clairs en termes de glycémie : maintenir l'hémoglobine glyquée sous le seuil de 7 % (tableau 1)<sup>15</sup>.

A1c	< 7 %
Pression artérielle	< 130/80 mmHg
LDL cholestérol	< 100 mg/dl

Des valeurs moins strictes peuvent être recherchées dans certains cas (populations gériatriques, par exemple).

La maladie progressant avec le temps (destruction progressive des cellules bêta et évolution vers une insulino-pénie), on envisagera donc le passage aux injectables.

Il convient de souligner que les patients atteints de diabète de type 2 sont obèses et résistants à l'insuline dans plus de 80 % des cas. Les risques d'hypoglycémie majeure sont donc très réduits (par rapport aux patients souffrant de diabète de type 1).

Le diabète de type 2 est une maladie progressive qui nécessitera à terme le recours à l'insuline. Idéalement, le patient doit être informé de ce fait dès le début du traitement.

### LES MOYENS A DISPOSITION

Quand les mesures hygiéno-diététiques, l'arrêt du tabac et les traitements oraux ne sont plus efficaces (HbA1c > 7 %), quels sont les moyens à notre disposition ?

- Les analogues du GLP-1 (*glucagon-like peptide 1*) : l'exénatide ou Byetta®, et le liraglutide ou Victoza®.
- Les insulines dites "humaines" (non modifiées par génie génétique).

**Tableau 2 : Les différents types d'insuline disponibles en Belgique.**

TYPE D'INSULINE	Départ (h)	Pic (h)	Durée " effective " (h)
Insuline humaine d'action rapide	0,5 - 1,0	2,0 - 3,0	8 - 10
Analogues de l'insuline d'action rapide			
Lispro (Humalog®)	0,1 - 0,3	0,5 - 1,5	4 - 6
Aspart (Novorapid®)	0,1 - 0,3	0,5 - 1,5	4 - 6
Glulisine (Apidra®)	0,1 - 0,3	0,5 - 1,5	4 - 6
Insuline-protamine (NPH) humaine d'action intermédiaire (Insulatard® ou Humuline NPH®)	2 - 4	4 - 10	12 - 18
Analogues de l'insuline d'action prolongée			
Glargine (Lantus®)	2 - 4	-	20 - 24
Detemir (Levemir®)	1 - 3	9 - 10	17 - 20

- Les analogues de l'insuline humaine (modifiées par génie génétique) (tableau 2).

La majorité des auteurs s'accordent à reconnaître que l'insuline est généralement mise en route tardivement.

### LES SCHEMAS POSSIBLES

Il existe une grande variété de manières d'instaurer une insulinothérapie chez un patient " en échappement " face aux thérapeutiques orales. La philosophie générale est la suivante.

Le généraliste est en première ligne pour réagir et instaurer un traitement par injectable. Idéalement, il devrait bien maîtriser quelques schémas de traitement pour pouvoir les utiliser sans crainte.

Il faut souligner la faible quantité d'essais randomisés en double aveugle (difficultés pratiques), et surtout la faible quantité d'" *end points* " cliniques durs (mortalité totale, mortalité cardiovasculaire). Il faut en général se contenter de paramètres très légers (comme l'hémoglobine glyquée à 24 semaines, la prise de poids, ou les hypoglycémies). Il existe une exception notable largement décrite plus haut : l'étude Steno-2, qui nous éclaire grandement sur la marche à suivre. A noter que les analogues GLP-1 n'ont pas été utilisés dans l'étude Steno.

Ci-dessous, quelques questions à se poser.

### Faut-il conserver les traitements oraux ?

Les diabétiques de type 2 ont et gardent malheureusement souvent un excès pondéral voire une obésité, et il peut sembler raisonnable, lors du renforcement du schéma d'insulinothérapie, d'arrêter les médicaments stimulant la sécrétion insulinaire (sulfonurées ou glinides) mais de maintenir la metformine afin de favoriser la perte pondérale ou au moins de limiter la prise pondérale. La metformine est

le seul antidiabétique oral très étudié. Elle n'induit pas de prise de poids, diminue les besoins en insuline, et améliore le contrôle glycémique<sup>16</sup>. Il est souhaitable de la conserver chez les patients souffrant d'un excès de poids (à la dose idéale de 3 x 850 mg/jour). En général, on arrête le dérivé de sulfonurée en début de traitement insulinaire ou au plus tard, lors du passage à un schéma d'injections multiples.

### Y a-t-il une place pour les analogues du GLP-1 (incrétinomimétiques) avant le passage à l'insuline ?

Ces molécules analogues du GLP-1 (hormone naturelle sécrétée par la muqueuse iléale) induisent à la fois une sécrétion insulinaire (glucose-régulée donc pas de risque d'hypoglycémie) et une diminution de sécrétion de glucagon (hormone contra-insulinaire trop abondante dans le diabète de type 2). L'avantage majeur de ces drogues est le fait qu'elles entraînent une perte de poids chez des patients qui en ont tellement besoin. Elles sont efficaces (perte de poids moyenne jusque - 5,3 kg et baisse de 1,3 % d'HbA1c à 82 semaines)<sup>17</sup>, d'autant plus que la maladie est peu avancée et par là, la fonction bêta est conservée. Ce type de molécule pourrait par ailleurs prolonger la durée de vie des cellules bêta. Ce type de traitement, très simple car n'induisant pas d'hypoglycémie et ne nécessitant donc pas d'auto-contrôle, est donc promis à un bel avenir.

Tous les patients devraient-ils passer par une tentative de traitement par analogue de GLP-1 ?

La question n'est pas tranchée. Les consensus n'imposent certainement pas l'utilisation de ces drogues récemment mises sur le marché et pour lesquelles l'expérience et le recul à long terme sont encore faibles. Les consensus insistent surtout sur les buts à atteindre, d'HbA1c < 7 %.

En tout état de cause, si l'HbA1c n'a pas clairement chuté après trois mois de traitement, le

patient ne répondra pas, il est insulino-requérant.

### **Quel schéma insulinique privilégié pour débiter ?**

Lorsque l'analogue GLP-1 est inefficace pour maintenir l'HbA1c < 7 %, ou que le recours à l'insuline est privilégié pour une autre raison, quel schéma préférer ?

Lorsqu'il faut instaurer une insulinothérapie, il convient de déterminer, pour chaque cas, le schéma optimal. Dans ce choix, on tiendra compte de l'HbA1c, du poids corporel et des hypoglycémies (comme le décrit la littérature), mais aussi des conditions pratiques dans lesquelles le traitement doit être initié, des facteurs psychosociaux et de la facilité d'utilisation.

Sans que ces recommandations soient étayées par des études très concluantes, les consensus néanmoins proposent de débiter par une seule injection d'insuline basale, selon un schéma de type " *step-up* " : en cas d'échec des antidiabétiques oraux, on passe à une injection unique d'insuline basale. Il s'agit d'une forme simple d'insulinothérapie, facile à appliquer en première ligne, dans la proximité au patient, avec moins d'auto-contrôle et donc un coût moindre. De cette manière, le seuil d'instauration de l'insulinothérapie est sans doute plus bas, autrement dit l'instauration rapide de l'insulinothérapie en cas d'équilibre insuffisant de la glycémie sous traitement oral. Le contrôle glycémique serait meilleur avec un schéma plus complexe de deux ou trois injections, mais cette complexité entraîne en général un délai trop important à l'initiation de l'insulinothérapie. En cas d'instauration plus précoce de l'insulinothérapie, en général, la réserve insulinique propre du patient est plus importante, ce qui favorise un diabète stable et augmente les chances de réussite de ce traitement.

Il faut insister sur le fait que ce schéma peut parfaitement être appliqué en première ligne par le généraliste, surtout si le patient est équipé d'un appareil d'auto-contrôle glycémique et qu'une formation continue (infirmière du diabète, diététicienne) est disponible.

### **Et en pratique ?**

Nous faisons ici référence aux travaux de la dernière réunion de consensus de l'INAMI sur le sujet<sup>18</sup>. Le texte ci-dessous est inspiré d'un projet pilote, réalisé dans la région d'Alost, de collaboration entre les généralistes et les spécialistes, ainsi que des *guidelines* récents (figure)<sup>19</sup>.

On débute avec une dose de 0,1 U/kg de poids corporel (par exemple, 8 U pour une personne qui pèse 80 kg) avec un maximum de 10 U.

La valeur cible doit être décidée sur une base individuelle par le médecin généraliste, en concertation avec le patient (en général, on vise une glycémie à jeun comprise entre 100 et 130 mg/dl).

Si l'on désire atteindre une HbA1c inférieure à 7 %, il faut s'efforcer d'atteindre des chiffres glycémiques à jeun suffisamment bas, soit  $\leq 125$  mg/dl.

Il est préférable que les glycémies préprandiales diurnes restent < 140 mg/dl.

### **Adaptation de la dose d'insuline**

L'augmentation de la dose doit se faire par étapes afin de réduire le risque d'hypoglycémies.

La dose d'insuline est adaptée chaque semaine sur la base des résultats des valeurs glycémiques à jeun.

On demande au patient de doser sa glycémie à jeun trois fois par semaine.

La dose est augmentée de 2 U par semaine jusqu'à ce qu'au moins une des trois mesures se situe dans la fourchette cible. Toutes les glycémies à jeun doivent rester > 70 mg/dl et il ne peut pas y avoir d'hypoglycémies. Sinon, on ne pourra plus continuer à augmenter la dose d'insuline et il faudra peut-être même la diminuer.

Durant la phase initiale, on demande également aux patients de faire une courbe journalière en quatre points toutes les deux semaines. Ces courbes journalières servent, si nécessaire, à adapter la dose d'antidiabétiques oraux. Ainsi, si la glycémie chute trop l'après-midi, il faudra réduire la dose du matin ou de midi pour la sulfonylurée ou la glinide.

Le patient consigne les mesures et l'adaptation de la dose d'insuline dans son agenda.

Il est demandé au patient de consigner soigneusement toute suspicion d'hypoglycémie. Le patient reçoit un journal dans lequel il peut rapporter ces éléments. Sur indication, on lui demandera aussi éventuellement de procéder à un dosage nocturne (à 3 heures du matin) pour exclure des hypoglycémies nocturnes.

### **Qui adapte la dose ?**

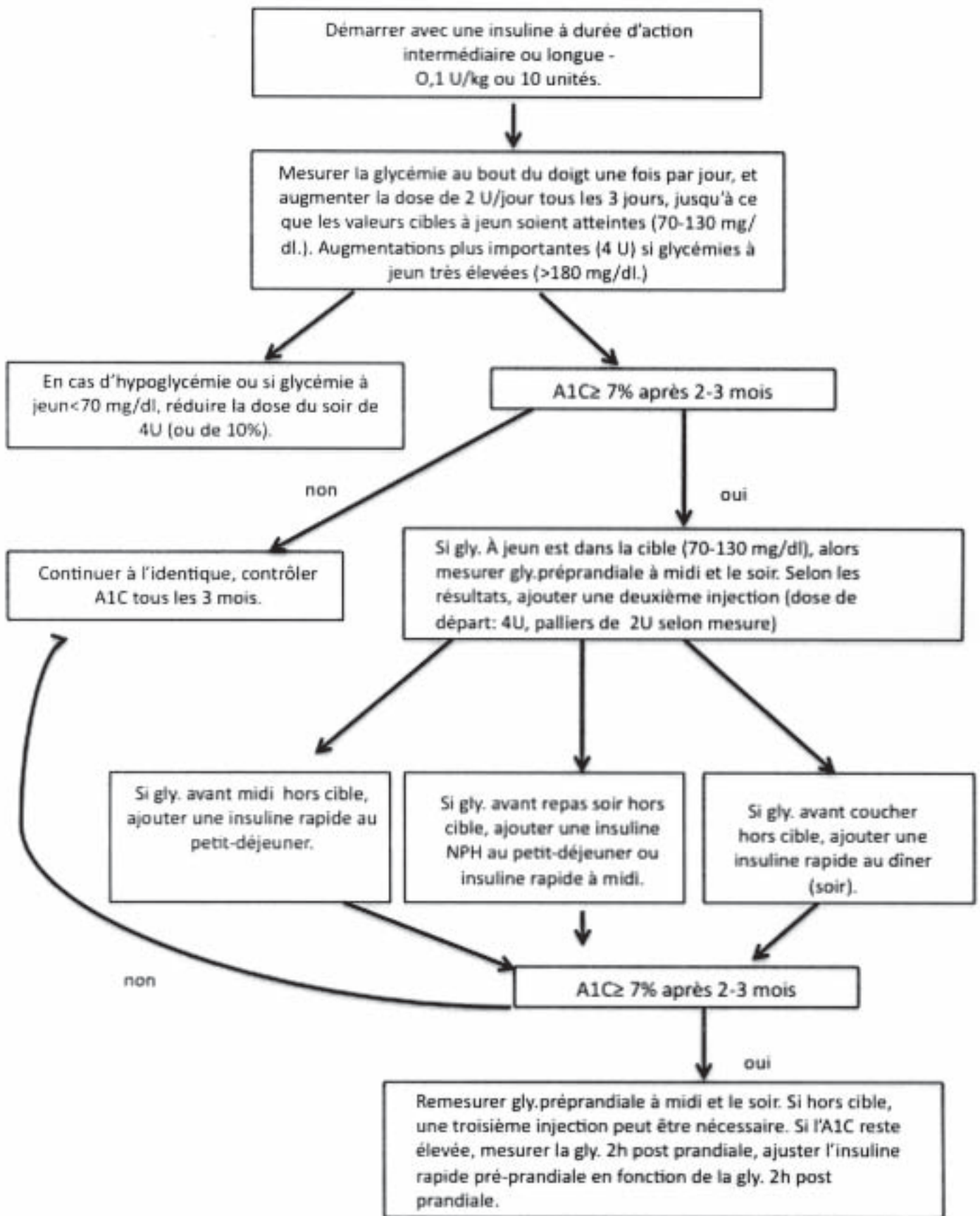
C'est le médecin généraliste qui adapte la dose sur la base du schéma repris ci-avant.

Le médecin généraliste discute avec le patient pour voir comment cela peut le mieux s'organiser en son cabinet. Le soignant est mis au courant des conventions qui sont prises afin qu'il puisse soutenir cette politique.

Exemple : On demande au patient de prendre contact par téléphone toutes les semaines et durant la phase initiale, de se présenter toutes les deux semaines à la consultation.

En cas de questions sur l'adaptation ou le

Figure : Initiation et ajustement de l'insulinothérapie (adapté de Nathan DM *et al.*<sup>19</sup>).



dosage, le médecin généraliste peut toujours prendre contact avec la deuxième ligne pour se concerter.

### **Y a-t-il une dose maximale ?**

En théorie, il n'y a pas de dose maximale d'insuline. Lorsque la dose d'insuline est supérieure à 40 U, il faut envisager de passer à deux injections quotidiennes pour continuer à augmenter la dose.

### **Suivi**

Tous les trois mois, il faut contrôler l'HbA1c. Si la valeur cible n'est pas atteinte, sur la base de quelques profils journaliers, il faudra déterminer comment améliorer davantage la régulation de la glycémie.

Prenons l'exemple d'un patient traité par une injection d'insuline lente le soir (la situation la plus fréquente). La valeur cible est-elle atteinte pour la glycémie à jeun ? Si ce n'est pas le cas, y a-t-il de temps en temps des glycémies à jeun hypoglycémiques ou des hypoglycémies nocturnes (< 70 mg/dl) ? Si ce n'est pas le cas, on peut continuer à augmenter la dose d'insuline lente du soir. Si la réponse est oui, on peut alors passer à la glargine (Lantus®) comme insuline lente car elle provoque moins d'hypoglycémies. Lantus® est remboursé pour les patients victimes d'hypoglycémies importantes et/ou dont la valeur cible pour l'HbA1c n'est pas atteinte. Pour obtenir un an de prolongation du remboursement, il faut toutefois atteindre une HbA1c < 7 %.

Si le schéma avec injection unique ne permet pas d'améliorer suffisamment le contrôle glycémique, il est conseillé de référer le patient à la deuxième ligne.

Une fois que le patient a atteint ses valeurs cibles, les examens de contrôle suffisent.

On demande au patient de faire une courbe journalière toutes les deux semaines et d'apporter les résultats à la prochaine consultation. En cas de valeurs fortement anormales, les patients doivent consulter plus rapidement.

### **Inconvénients relatifs du recours à l'insuline ?**

#### *Risque d'hypoglycémie*

Un contrôle métabolique pointu augmente le risque d'hypoglycémie, mais il faut rappeler le faible risque relatif des patients souffrant d'un diabète de type 2. Pour limiter ce risque au maximum, la dose d'insuline doit être augmentée très progressivement et les patients doivent être informés des conséquences de l'insulinothérapie. L'infirmière en éducation doit consacrer une attention particulière à la reconnaissance précoce des symptômes de l'hypoglycémie et à son traitement. En cas de suspicion d'hypoglycémie, l'auto-contrôle doit être encouragé.

### *Prise de poids*

Un meilleur contrôle métabolique induit en règle générale une prise de poids après l'initiation de l'insulinothérapie. Toutefois, il est essentiel que cette prise de poids reste limitée.

### **Quels sont les avantages des analogues lents (glargine, detemir), par rapport à l'insuline NPH ?**

Les études comparatives n'ont pas permis de mettre de nombreux avantages tangibles en évidence. Les valeurs d'HbA1c sont identiques entre les analogues de l'insuline d'action longue et l'insuline NPH. De même, aucune différence au niveau de l'évolution du poids corporel n'a été observée entre les deux groupes précités.

Cependant, les hypoglycémies nocturnes sont nettement moins fréquentes (RR 0,5) avec les analogues de l'insuline par rapport à l'insuline NPH.

Ces données suggèrent qu'en cas d'hypoglycémie nocturne lors d'un traitement bien compris, il ne faut pas hésiter à passer à un analogue à longue durée d'action.

### **Et les patients les plus âgés ?**

On veillera à ne pas imposer un régime thérapeutique très strict aux patients les plus âgés, ou encore ceux dont l'espérance de vie est fort limitée. En effet, les bénéfices escomptés liés à un bon contrôle glycémique pour les patients fort âgés, doivent être pondérés par les risques liés aux éventuelles hypoglycémies : confusion, chute, fractures secondaires, coma essentiellement, d'autant que les bénéfices escomptés se marquent sur des périodes de temps relativement longues.

Dans ces situations, on évitera surtout les grandes "excursions glycémiques" afin d'éviter les comas hyperosmolaires en ayant une politique relativement "libérale".

### **CONCLUSIONS**

Nos pays vont devoir faire face à une épidémie sans précédent de diabète de type 2.

Les médecins généralistes occupent une place centrale dans la prise en charge de ces patients.

Une prise en charge multifactorielle axée sur la prise en charge de tous les facteurs de risque modifiables est essentielle.

Par le passé, on a été trop attentiste, "guidé par l'échec", il faut plutôt être "guidé par les cibles". Il faut donc apprendre à réagir plus vite, y compris oser les injectables, pour lesquels le généraliste a toute sa place !

## BIBLIOGRAPHIE

1. IDF, atteint le 21 mars 2010. <http://www.diabetesatlas.com/fr/content/global-burden>
2. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J, Nusselder W : Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 1145-51
3. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW : Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992 ; 15 : 815-9
4. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyörälä K : Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1993 ; 36 : 1175-84
5. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D : Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 434-44
6. Turner RC : Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus : United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998 ; 316 : 823-8
7. Mogensen, CE : Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes : double jeopardy. British trial shows clear effects of treatment, especially blood pressure reduction. *BMJ* 1998 ; 317 : 693-4
8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1577-89
9. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 383-93
10. U.K. Prospective Diabetes Study Group : U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes : a progressive disease. *Diabetes* 1995 ; 44 : 1249-58
11. IQPED, atteint le 21 mars 2010. <http://www.iph.fgov.be/EPIDEMIO/epifr/index33.htm>
12. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group : The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977-86
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998 ; 352 : 837-53
14. Ohkubo Y : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995 ; 28 : 103-17
15. American Diabetes Association : Diabetes Care Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : S11-S61
16. Douek IF, Allen SE, Ewings P, Gale EA, Bingley PJ - Metformin Trial Group : Continuing metformin when starting insulin in patients with Type 2 diabetes : a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Diabet Med* 2005 ; 22 : 634-40
17. Ratner RE : Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in over-weight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2006 ; 8 : 419-28
18. INAMI, atteint le 21 mars 2010. <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/2008-05-29/pdf/lv.pdf>
19. Nathan DM : Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes : A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 193-203

### Correspondance et tirés à part :

B. RENNEBOOG  
C.H. Tubize-Nivelles, Entité Jolimontoise  
Service de Médecine Interne  
Rue Ferrer 159  
7100 Haine-Saint-Paul  
E-mail : benoit.renneboog@skynet.be

Travail reçu le 2 mai 2010 ; accepté dans sa version définitive le 22 juin 2010.