

Insuline basale : quelle place dans le traitement du diabète de type 2 ?

Laurence Kessler^{1,2}, Marion Munch¹

¹ Service d'endocrinologie-diabète-nutrition, pôle Mirned, hôpitaux universitaires de Strasbourg, France

² Inserm UMR 1260, nanomédecine régénérative, hôpitaux universitaires de Strasbourg, France
<laurence.kessler@chru-strasbourg.fr>

L'instauration d'un traitement insulinaire est une étape importante pour un patient diabétique de type 2. Il est essentiel de ne pas la retarder lorsque cela devient nécessaire. Les nouvelles insulines basales actuellement disponibles en France, plus flexibles d'utilisation, plus neutres sur le plan pondéral et avec un risque moindre d'hypoglycémie, permettent de lever les freins à la mise en place du traitement insulinaire chez le patient diabétique de type 2. Le choix se portera sur les analogues lents d'insuline.

Mots clés : diabète de type 2, hypoglycémie, prise de poids, analogue lent d'insuline

Le rationnel pour l'insulinothérapie dans le diabète de type 2 est basé sur la physiopathologie du diabète de type 2, la mise en place du traitement insulinaire souvent tardive dans le diabète de type 2 en France et, récemment, les recommandations de la Société francophone du diabète publiées en octobre 2017. Nous disposons actuellement d'insulines plus stables, entraînant moins d'hypoglycémies, plus neutres sur le plan pondéral, plus sûres sur le plan cardiovasculaire et moins chères, avec les biosimilaires. L'utilisation récente des associations d'insuline lente et d'analogue du GLP1 (pour *glucagon like peptide-1*) est particulièrement intéressante pour la mise en route d'une insulinothérapie dans le diabète de type 2.

Les freins à la mise en place d'un traitement insulinaire dans le diabète de type 2 concernent essentiellement les risques d'hypoglycémies, la prise pondérale et l'évolution péjorative que représente la mise en place du traitement insulinaire pour le patient. Sur le plan des hypoglycémies, une étude améri-

caine récente visant à évaluer les causes d'hospitalisation pour surdosage médicamenteux chez les sujets de plus de 65 ans nous rappelle que les premiers médicaments en cause sont les anticoagulants, responsables de 35 % des hospitalisations pour iatrogénie, suivis de l'insuline responsable de 15 % des hospitalisations. À noter que les hypoglycémisants oraux sont responsables également de 10 % des hospitalisations pour surdosage et hypoglycémie [1]. Des données récentes d'enregistrement continu du glucose simultanément à la réalisation d'un holter cardiaque, ont révélé que, chez le patient diabétique de type 2 avec coronaropathie traité par antidiabétiques oraux et insuline, la survenue d'hypoglycémies nocturnes était contemporaine de troubles du rythme avec salves d'extrasystoles ventriculaires [2]. Par ailleurs, si les conséquences de l'hyperglycémie sur les complications micro- et macrovasculaires sont bien documentées, de nombreuses données rapportent également un impact des hypoglycémies répétées sur les complications

dégénératives macrovasculaires, avec une inflammation de l'endothélium vasculaire, une dysfonction endothéliale, des troubles du rythme en relation avec une réponse sympatho-adrénergique et enfin des anomalies de la coagulation avec un état procoagulant [3].

Sur le plan physiopathologique, le diabète de type 2 est une maladie évolutive avec une diminution de l'insulinosécrétion en relation avec une apoptose progressive de la cellule à insuline. Le recours à l'insulinothérapie sera inévitable chez une grande majorité des patients, après une dizaine d'années d'évolution du diabète. Dans ce contexte, les objectifs du traitement du diabète de type 2 en 2018 sont de réduire de façon durable l'hémoglobine glyquée (HbA1C) pour prévenir les complications micro- et macrovasculaires sans entraîner de prise de poids, voire en occasionnant une perte pondérale, en l'absence d'hypoglycémie, afin de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire – tout cela, enfin, au moindre coût.

Quand mettre en route une insulinothérapie basale dans le diabète de type 2 ?

Les recommandations d'octobre 2017 de la Société francophone du diabète (SFD) préconisent la mise en route d'une insulinothérapie basale très tôt dans la stratégie du traitement du diabète de type 2 après échec de

bithérapie. En effet, si le traitement par metformine et inhibiteurs du dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) ne permet pas d'atteindre les objectifs glycémiques pour un patient donné, la SFD préconise soit de mettre en route un traitement par analogues du GLP1, en ayant pris soin d'arrêter au préalable l'inhibiteur de la DPP4, soit d'adjoindre une insuline basale au traitement par metformine et inhibiteur du DPP4.

Comment mettre en route une insuline basale dans le diabète de type 2 ?

La mise en route d'une insuline basale dans le diabète de type 2 peut tout à fait s'envisager en ambulatoire. Elle consiste à mettre en place une injection d'insuline le soir, pour atteindre l'objectif glycémique individualisé du patient. Pour une hémoglobine inférieure à 7 %, il faudra viser une glycémie au réveil entre 0,80 et 1,30 g/L. L'injection d'insuline basale peut se réaliser le soir avant le repas avec une dose initiale de 0,2 à 0,5 U/kg/j, soit en moyenne 10 U le soir. Une titration en fonction de la glycémie le matin au réveil pourra être réalisée avec une augmentation de 2 U en 2 U pour obtenir une glycémie le matin au réveil aux alentours de 1,20 g/L. La mise en route de cette insuline basale en ambulatoire pourra être initialement réalisée par une infirmière au domicile puis, progressivement, le patient pourra réaliser lui-même son injection d'insuline (*figure 1*).

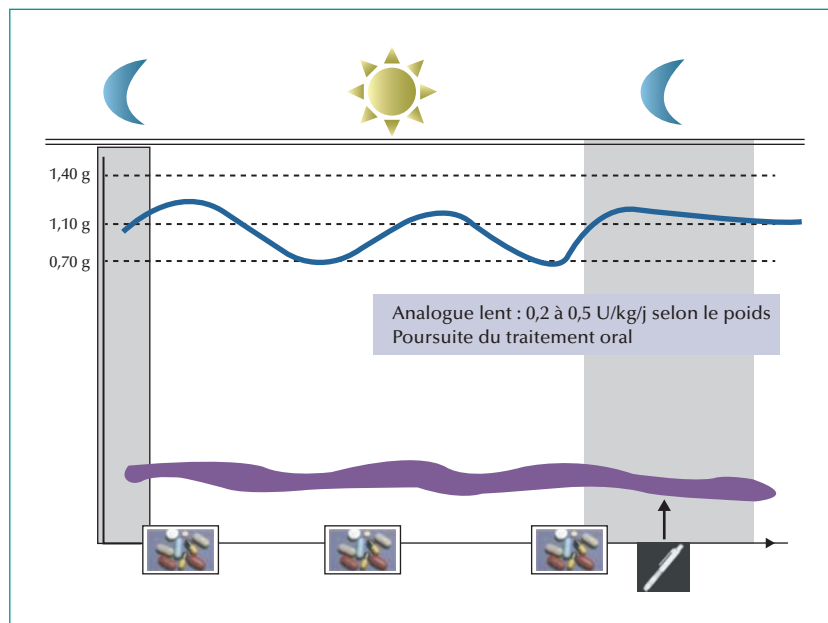


Figure 1. Initiation d'une insuline basale chez le diabétique de type 2 sous traitement oral ou analogue du GLP-1.

Tableau 1. Les insulines basales disponibles en France

Insuline	Spécialité	Concentration	Durée d'action
NPH (Lilly)	Umuline NPH	100 U/mL	10 h à 12 h
Glargine (Sanofi)	Lantus®	100 U/mL	18 h à 24 h
Glargine biosimilaire (Lilly)	Abasaglar®	100 U/mL	18 h à 24 h
Détémir (Novo Nordisk)	Levemir®	100 U/mL	12 h (dose < 20 U) 24 h (dose > 20 U)
Glargine (Sanofi)	Toujeo®	300 U/mL	24 h à 36 h
Dégludec + liraglutide (Novo Nordisk)	Xultophy®	100 U/mL	42 h

Quelle insuline basale utiliser chez le diabétique de type 2 ?

Nous disposons actuellement de six sortes différentes d'insuline basale en France (tableau 1). Il s'agit d'insulines à 100 U/mL : la NPH (pour *neutral protamine Hagedorn*), la glargine, le biosimilaire de la glargine et la détémir, avec des durées d'action de 10 à 12 h pour l'insuline NPH, jusqu'à 18 à 24 h pour la glargine. L'insuline détémir présente une particularité, sa durée d'action étant de 12 h lorsque la dose administrée est < 20 U et de 24 h au-delà de 20 U. Une autre insuline basale, la glargine à 300 U (Toujeo®), est disponible, avec une durée d'action de 24 à 36 h. Enfin, la dernière insuline basale disponible est l'insuline dégludec, qui n'est commercialisée, en France, qu'en association avec le liraglutide sous la forme de Xultophy® ; sa concentration est de 100 U avec une durée d'action de 42 h.

La comparaison des cinétiques d'action d'insuline NPH versus glargine U100 montre un très net pic insulinaire 3 h après l'injection de l'insuline NPH, quand l'insuline glargine présente un profil de libération en plateau. L'insuline NPH expose ainsi, si elle est administrée le soir, à de forts risques d'hypoglycémies en début de nuit. La comparaison des cinétiques des insulines glargine U100 et U300 montre que l'insuline U300 présente un plateau d'insuline beaucoup plus stable et plus prolongé (figure 2).

Insuline NPH versus insuline glargine

Une méta-analyse très récente de six essais randomisés comparant l'insuline NPH à l'insuline glargine pendant un an de traitement regroupant 2 300 diabétiques de type 2 sous antidiabétiques oraux, déséquilibrés, avec une HbA1C à 9 %, montre la supériorité de l'insuline glargine [4]. En effet, si la réduction d'HbA1C est compa-

nable sous insuline NPH et glargine – respectivement de 1,32 % et de 1,26 % après un an de traitement –, le risque d'hypoglycémies sévères est très augmenté (multiplié par 3) avec l'insuline NPH, quel que soit l'indice de masse corporelle du patient (figure 3). De plus, l'insuline glargine est la seule insuline ayant montré son innocuité cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire dans le cadre d'une étude de sécurité cardiovasculaire [5]. À noter une prise de poids de 1,6 kg dans le groupe glargine, contre 0,5 kg dans le groupe sous traitement conventionnel. Concernant la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du diabète de type 2, la SFD préconise, lors de l'instauration d'une insuline basale, d'utiliser un analogue lent de l'insuline plutôt que de l'insuline NPH, en raison d'un moindre risque d'hypoglycémies et d'une moins grande variabilité.

Insuline glargine versus biosimilaire d'insuline glargine

Le biosimilaire d'insuline est une molécule protéique thérapeutique dont la séquence d'acides aminés est identique à celle du produit de référence, déjà commercialisé. Il s'agit d'un médicament biologique issu d'un procédé de fabrication biotechnologique. Le produit biologique est hautement similaire au produit de référence, nonobstant des différences mineures dans les composants cliniquement inactifs. Contrairement aux génériques, l'utilisation d'un biosimilaire nécessite des études cliniques contrôlées de non-infériorité par rapport aux produits thérapeutiques de référence. Les études de comparaison de l'insuline glargine biosimilaire par rapport à la glargine ont montré une efficacité comparable chez le diabétique de type 2. Le coût en est moindre : le stylo de 3 mL d'insuline glargine (Lantus®) est de 10,67 € contre 8,90 € pour celui de biosimilaire (Abasaglar®) [6].

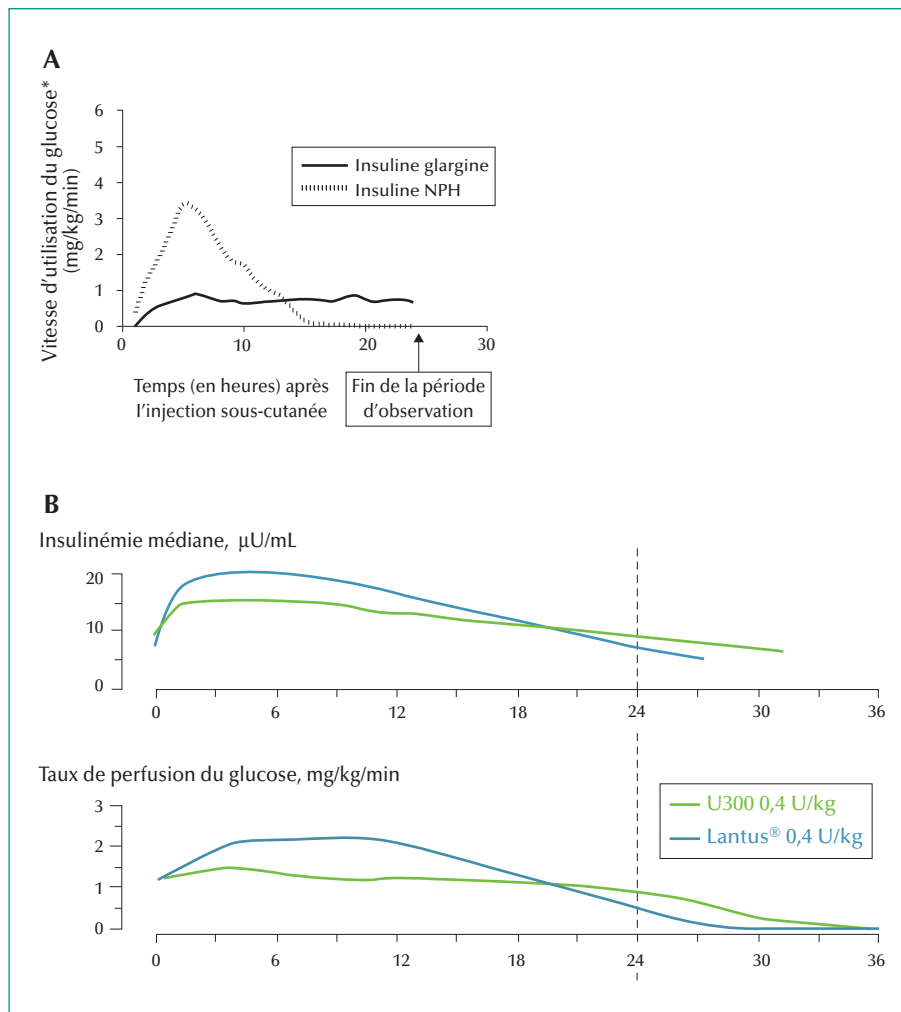


Figure 2. A) Profil d'administration du glucose après injections sous-cutanée d'insuline NPH et d'insuline glargine U100. **B)** Profils d'insulinémie et d'administration de glucose après injection sous-cutanée d'insuline glargine U100 (Lantus®) et U300.

Insuline glargine versus insuline détémir

Une méta-analyse récente, regroupant vingt-deux essais et 4 092 diabétiques de type 2, a été réalisée sur un suivi de six à douze mois. Les insulines glargine et détémir induisent une réduction similaire de l'HbA1C, de 1,4 %. On observe une prise pondérale de 2,5 kg dans le groupe glargine, contre 1,7 kg dans le groupe détémir (figure 4). Toute réduction de 1 % d'HbA1C est associée à une prise de poids de 1,8 kg dans le groupe glargine contre 1,2 kg dans le groupe détémir [7]. La comparaison des insulines glargine et détémir montre donc, pour une efficacité métabolique comparable, une prise de poids plus faible avec l'insuline détémir.

Insuline glargine U100 versus U300

Les études comparatives contrôlées des insulines glargine U100 et U300 rapportent, pour une période de six mois, un contrôle métabolique comparable en termes d'HbA1C chez le diabétique de type 2. Une augmentation des doses est associée à la forme U300 (qui n'est pas bioéquivalente à l'insuline glargine U100) [8]. En effet, pour un même contrôle glycémique, les doses de glargine U300 nécessaires seront supérieures de 20 % à celles d'U100. La différence entre les deux formules porte principalement sur les hypoglycémies nocturnes qui sont significativement réduites chez les patients recevant de l'insuline glargine U300 (figure 5). Un autre avantage de cette formulation

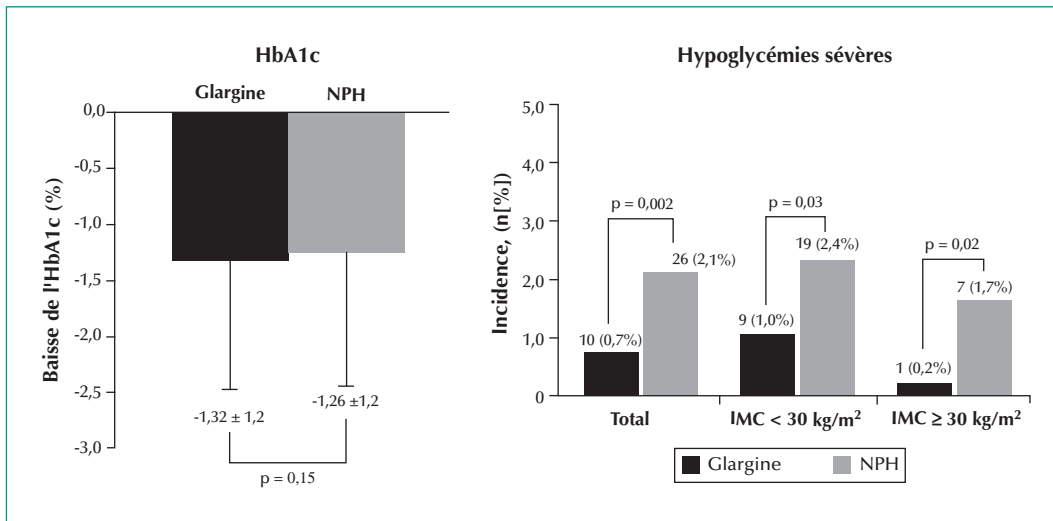


Figure 3. Contrôle glycémique à 1 an chez 2 300 diabétiques de type 2 sous antidiabétiques oraux, HbA1c = 9 % randomisés insuline NPH *versus* glargine U100 [4]. IMC : indice de masse corporelle

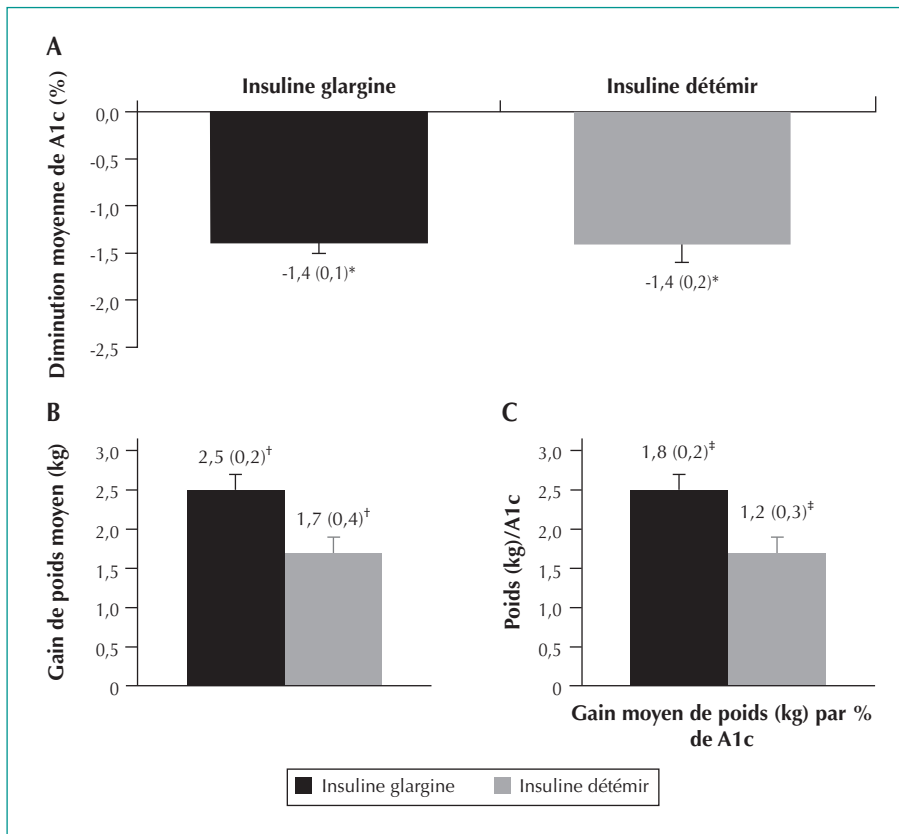


Figure 4. Contrôle glycémique et variation pondérale à 1 an chez 4 092 diabétiques de type 2 randomisés insuline glargine U100 *versus* insuline détémir [7].

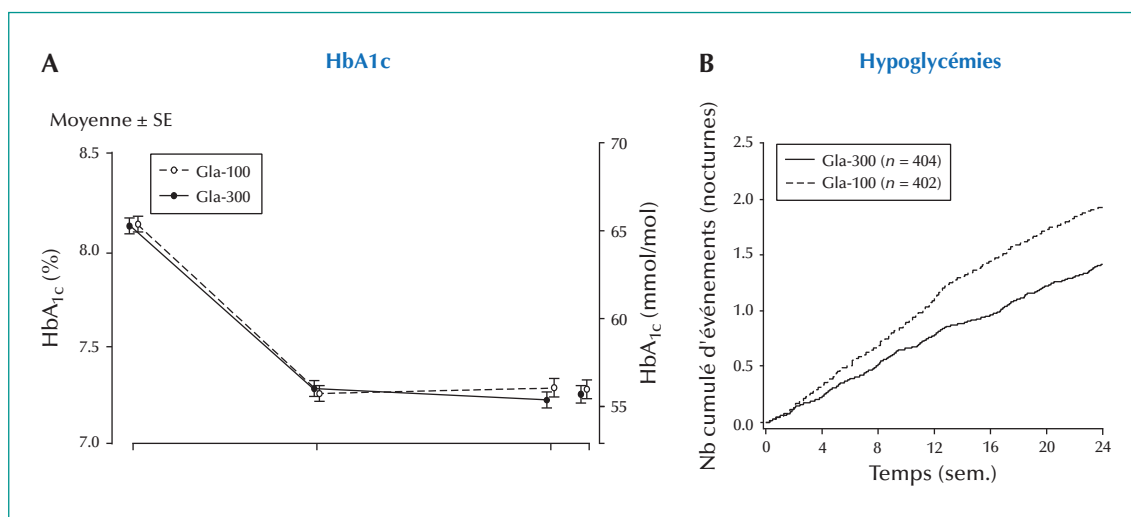


Figure 5. Contrôle glycémique à 6 mois chez des diabétiques de type 2 sous antidiabétiques oraux randomisés insuline glargine U100 versus glargine U300 [8].

Tableau 2. Contrôle glycémique à six mois chez des DT2 sous metformine, randomisés insuline dégludec-liraglutide versus insuline dégludec [9].

	IDegLira (n=833)	Insuline dégludec (n=413)	Odds ratio (95% CI) pour IDegLira versus insuline dégludec, p
HbA _{1c} < 7,0%	671 (81%)	269 (65%)	2,38 (1,78-3,18), p < 0,0001
HbA _{1c} < 7,0%, sans gain de poids	385 (46%)	87 (21%)	3-49 (2,63-4,67), p < 0,0001
HbA _{1c} < 7,0%, sans hypoglycémie	503 (60%)	169 (41%)	2,28 (1,78-2,92), p < 0,0001
HbA _{1c} < 7,0%, sans gain de poids ni d'hypoglycémie	296 (36%)	58 (14%)	3,56 (2,59-4,90), p < 0,0001
HbA _{1c} ≤ 6,5%	581 (70%)	196 (47%)	2,82 (2,17-3,67), p < 0,0001
HbA _{1c} ≤ 6,5%, sans gain de poids	349 (42%)	60 (15%)	4,71 (3,42-6,47), p < 0,0001
HbA _{1c} ≤ 6,5%, sans hypoglycémie	435 (52%)	113 (27%)	3,06 (2,35-3,99), p < 0,0001
HbA _{1c} ≤ 6,5%, sans gain de poids ni d'hypoglycémie	269 (32%)	38 (9%)	5,03 (3,47-7,30), p < 0,0001

est une plus grande flexibilité d'utilisation, avec la possibilité de décaler l'heure de l'injection mais également, en cas d'oubli d'injection, de ne pas entraîner de « trou » dans l'imprégnation insulinaire du patient.

L'association de l'insuline lente dégludec à un analogue du glucagon like peptide-1 est pertinente dans la prise en charge du patient diabétique de type 2

Les études comparant l'efficacité de l'insuline lente dégludec seule à l'association dégludec + liraglutide,

un analogue du GLP1, ont permis de montrer qu'après six mois de traitement, 36 % des patients sous association avaient une hémoglobine inférieure à 7 % sans prise de poids et sans hypoglycémie, contre 14 % dans le groupe insuline dégludec seule (tableau 2) [9]. Cette association est particulièrement pertinente chez le patient diabétique de type 2, comme l'a montré l'étude LEADER, qui a comparé le traitement par liraglutide (1,8 mg, une injection sous-cutanée par semaine) au placebo, chez le diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Le liraglutide a permis une réduction de 13 % du critère composite – associant la survenue d'événements d'origine

cardiovasculaire (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral non fatal) – et de 22 % de mortalités cardiovasculaires et toutes causes confondues [10].

Conclusion

L'insuline glargine U100 est l'insuline de choix pour la mise en route d'une insuline basale chez le diabétique de type 2. Les biosimilaires d'insuline glargine U100 permettent de réduire le coût du traitement. L'insuline glargine U300 sera utilisée si le risque d'hypoglycémies nocturnes est préoccupant. L'insuline détémir sera privilégiée si une attention particulière est donnée à la prise de poids. L'association insuline lente-liraglutide est pertinente pour diminuer la prise de poids liée à l'insuline et prévient les complications cardiovasculaires.

Les nouvelles insulines basales, en réduisant le risque d'hypoglycémies et en limitant la prise pondérale, permettent de débiter plus facilement et plus tôt l'insulinothérapie chez le patient diabétique de type 2.

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, et al. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011;365:2002-12.
2. Hanefeld M, Friere BM, Pistrosch F. Hypoglycemia and cardiovascular risk: is there a major link? *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 2):S205-9.
3. Desouza CV1, Bolli GB, Fonseca V, et al. Hypoglycemia, diabetes and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010;33:1389-94.
4. Porcellati F, Lin J, Lucidi P, Bolli GB, et al. Impact of patient and treatment characteristics on glycemic control and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes initiated to insulin glargine or NPH: A post hoc, pooled, patient-level analysis of 6 randomized controlled trials. *Medicine* 2017;96:1-7.
5. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al/Trial Investigators ORIGIN. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *New Engl J Med* 2012;367:319-28.
6. Rosenstock J, Hollander P, Bhargava A, et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab* 2015;17:734-41.
7. Dailey G, Admane K, Mercier F, et al. Relationship of insulin dose, A1c lowering and weight in type 2 diabetes: comparing insulin glargine and insulin detemir. *Diabetes Tech Therap* 2010;12:2010-27.
8. Riddle M, Bolli GB, Ziemann M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 2014;37:2755-62.
9. Gough SC, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:885-93.
10. Marso SP, McGuire DK, Zimmermann B, et al. Efficacy and safety of Degludec versus Glargine in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2016;4:311-22.