

Réunion de consensus

29 mai 2008

Rapport du jury
Texte complet (version longue)

L'usage efficient des insulines, en monothérapie ou en association avec des antidiabétiques oraux, dans le traitement du diabète

Promoteur

Madame L. ONKELINX, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président: M. VERMEYLEN

Vice-président: G. VERPOOTEN

Secrétaire: H. BEYERS

Membres: M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, S. BOULANGER, A. BOURDA, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELLY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DE ROECK, Ph. EHLINGER, J. GERARD, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, E. MACKEN, H. PROESMANS, F. PROFILI, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, J. VOISEY, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation:

Président: P. CHEVALIER

Secrétaire: H. BEYERS (INAMI)

Experts: B. JANDRAIN, F. NOBELS

Représentants Groupe bibliographique: D. BOUDRY, K. D'HOLLANDER, M. VAN DRIEL

Représentants Jury: I. LEUNCKENS, B. RENNEBOOG

Membres CEM: H. PROESMANS, F. SUMKAY, G. VERPOOTEN et J. VOISEY

INAMI: A. DE SWAEF

Groupe bibliographique:

Project Farmaka

Préparation pratique

H. BEYERS et D. VAN DEN BERGH, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervuren 211, 1150 Bruxelles

Réunion de consensus

29 mai 2008

L'usage efficient des insulines, en monothérapie ou en association avec des antidiabétiques oraux, dans le traitement du diabète

Rapport du jury Texte complet (version longue)

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par Project Farmaka), les textes des experts et d'éventuels exemplaires supplémentaires du rapport du jury peuvent être demandés auprès de Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (fax 02/739 77 11, e-mail : consensus@riziv.fgov.be). Le rapport du jury peut également être consulté sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be: "Médicaments et autres ..." – "Statistiques et informations scientifiques" - "Réunions de consensus" : <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/statistics-scientific-information/consensus/index.htm>).

Composition du jury

Représentants des médecins

Reinier Hueting (médecin généraliste)
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
Elide Montesi (médecin généraliste)
Benoît Renneboog (spécialiste) Vice-Président
Emmanuel Samyn (médecin généraliste)
Jos Tits (spécialiste)

Représentants des organismes assureurs

Heidi Goethals
Els De Baerdemaeker

Représentants des pharmaciens

Isabelle De Wulf
Chantal Leirs

Représentants des paramédicaux

Ingrid Luyckx
Dominique Antoine

Représentant du public

Stijn Deceukelier

Secrétariat durant les réunions du jury

Johan De Haes (INAMI)
André De Swaef (INAMI)

Introduction

Le jeudi 29 mai 2008, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage efficient des insulines, en monothérapie ou en association avec des antidiabétiques oraux, dans le traitement du diabète

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts belges dans ce domaine précis. La présente réunion de consensus est la dix-neuvième de la série et concerne « L'usage efficient des insulines, en monothérapie ou en association avec des antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète ».

Insulines

Le présent consensus sera consacré à préciser l'efficacité, la sécurité, la facilité d'emploi pour le patient et pour les soignants de différents schémas de traitement par insuline en cas de diabète de type 1 et surtout de diabète de type 2, avec dans ce dernier cas, une analyse de la place d'une insulinothérapie dans la stratégie thérapeutique. Cette conférence de consensus n'abordera pas le traitement chez les enfants.

I. Définition

Voici les critères définissant le diagnostic de diabète selon l'American Diabetes Association (ADA):

« L'ADA préconise le dosage du glucose plasmatique à jeun comme méthode de dépistage de prédi-
lection, car elle est plus commode, moins coûteuse et moins invasive que l'hyperglycémie provoquée
par voie orale (HPO). »

Tableau 1 – Critères pour le diagnostic du diabète

1. FPG (glucose plasmatique à jeun) ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). A jeun signifiant ne pas avoir eu de prises caloriques depuis au moins 8 heures (*).

OU

2. Symptômes d'hyperglycémie et un glucose plasmatique épisodique ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Episodique signifiant à tout moment de la journée, sans tenir compte du temps écoulé depuis le dernier repas. Les symptômes classiques de l'hyperglycémie comprennent la polyurie, la polydipsie et une perte de poids inexplicée.

OU

3. Glucose plasmatique à 2 h ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) à l'occasion d'une HPO. Le test doit être réalisé conformément à la description de l'Organisation Mondiale de la Santé, en utilisant une charge de glucose contenant l'équivalent de 75 grammes de glucose anhydre dissout dans de l'eau. (*)

(*) En l'absence d'une hyperglycémie sans équivoque, ces critères doivent être confirmés par un nouveau test répété un autre jour.

Source: Diabetes care 2008; 31, suppl.1.

Les patients dont le glucose plasmatique à jeun est normal, mais chez qui la suspicion clinique d'un diabète de type 2 reste élevée, devraient également se soumettre à une HPO ou être référés à un endocrinologue pour une évaluation plus approfondie.

Le dépistage s'impose :

- Chez les personnes âgées de 18 à 45 ans:

Si une des conditions suivantes est satisfaite:

- antécédents de diabète de grossesse
- antécédents d'hyperglycémie constatée suite à une intervention ou hospitalisation.

Ou si deux des conditions suivantes sont satisfaites :

- antécédents d'accouchement d'un bébé de plus de 4,5 kg
 - diabète chez des parents au premier degré
 - IMC supérieur ou égal à 25 kg/m²
 - tour de taille supérieur à 88 cm chez la femme et supérieur à 102 cm chez l'homme
 - traitement de l'hypertension artérielle ou traitement chronique par corticoïdes
- Chez les personnes de 45 à 64 ans inclus si une seule des conditions susmentionnées est satisfaite.
 - Chez les personnes à partir de 65 ans indépendamment de la présence ou non de facteurs de risque complémentaires.

Source: Institut Scientifique de Santé Publique (ISP)

<http://www.iph.fgov.be/epidemiologie/epin/crospl/consensusdiabete.pdf>

II. Epidémiologie

Tous les chiffres le démontrent, nous sommes en train d'assister à une véritable pandémie en ce qui concerne le diabète. Dans les pays dits développés comme dans les pays en voie de développement, la prévalence de la maladie augmente rapidement.

En 1994, on dénombrait 11 millions de diabétiques de type 1 et 99 millions de diabétiques de type 2.

En 2000, les chiffres respectifs étaient de 18 millions et de 160 millions et les prévisions pour 2010 étaient de 24 millions et 215 millions.

Les chiffres donnés récemment devant le Sénat par le représentant de l'I.D.F. (International Diabetes Federation) étaient de 246 millions pour 2007, autrement dit, on dépassait déjà les prévisions pessimistes de 2010.

On observe, par ailleurs, une augmentation relativement plus marquée dans les pays en voie de développement ou dans ceux qui ont vu leurs niveaux de vie croître rapidement comme les pays du golfe persique. Dans les pays développés, comme les USA, ce sont les minorités ethniques noires et hispaniques qui paient le plus lourd tribut avec des prévalences de 10% et plus.

Toutes les associations de patients se sont concertées et en 2007, elles ont toutes demandé à leurs gouvernements respectifs de faire voter une résolution à l'ONU indiquant que le diabète de type 2 constituait une menace globale pour l'humanité et que les gouvernements devaient mettre tout en œuvre pour endiguer l'épidémie.

Au niveau belge, la première initiative à prendre serait de connaître exactement la situation dans le pays et pour ce faire, organiser un véritable dépistage. Les modalités pratiques d'organisation et la validité du dépistage ont été discutées il y a quelques années à l'Institut d'hygiène et les résultats ont été publiés avec des demandes express qui n'ont toujours pas abouti.

Ainsi, nous n'avons que des estimations variables selon les sources : 300.000, 400.000 et probablement 500.000 patients diabétiques en Belgique. On dit généralement qu'actuellement, 1 belge sur 20 est diabétique et on sait par ailleurs que pour chaque patient diabétique déclaré, il y en a un qui s'ignore. C'est d'autant plus grave sur le plan socio-économique, qu'au moment du diagnostic du diabète de type 2, on note déjà l'existence de complication chez 25% des patients.

III. Généralités concernant la prise en charge

A côté du dépistage, il faut tenter d'enrayer l'épidémie et l'expérience d'autres pays comme la Finlande par exemple, nous montre que l'on peut agir significativement en faisant la promotion d'une bonne hygiène de vie.

Cette bonne hygiène de vie doit être enseignée dès l'enfance et les tentatives en milieu scolaire existent de façon ponctuelle. Il faut supprimer les boissons sucrées, les pâtisseries grasses et riches en graisses saturées et en graisse trans, changer le type de repas dans les cantines scolaires, promouvoir l'exercice physique, etc.

Une fois le diagnostic posé, il est souhaitable de proposer aux patients une prise en charge adéquate et validée, par la première ligne. C'est un des objectifs des trajets de soins qui sont en discussion depuis de longs mois et qui devraient aboutir.

La deuxième ligne est plutôt faible dans notre pays du moins en quantité puisqu'on y compte seulement +/- 150 centres conventionnés pour les patients traités à l'insuline et environ 180 médecins endocrinologues et diabétologues.

Cette deuxième ligne s'est pourtant révélée efficace dans des études de promotion de la qualité de soin comme IPQED, menées par l'Institut Scientifique de la Santé Publique. Les patients suivis ont une moyenne d'HbA1c qui varie entre 7,5 et 8% avec des chiffres tensionnels et lipidiques finalement assez corrects et qui se rapprochent des valeurs obtenues dans des études cliniques prospectives alors qu'ici, il s'agit de patients "sur le terrain" que les diabétologues tentent de motiver à bien se traiter.

Les trajets de soins devraient permettre à la première ligne de prendre en charge les diabétiques de type 2 en appliquant les critères de qualité habituels : HbA1c < 7%, BMI < 25 kg/m², Pression Artérielle < 130/80 mm de Hg, cholestérol total < 190 mg/dL, LDL < 100 mg/dL, HDL > 40 mg/dL chez les hommes et > 50 mg/dL chez les femmes, triglycérides < 150 mg/dL. L'arrêt du tabac est nécessaire avec une alimentation équilibrée et la promotion de l'exercice physique.

Comme pour la seconde ligne, il sera souhaitable que la première ligne enregistre ses performances qui seront analysées de façon doublement anonymisées, ce qui permettra un « benchmarking » individuel et certainement une progression continue dans la qualité des soins. Le médecin généraliste fera appel au Centre de Diabétologie en cas de difficultés ou de problèmes aigus.

En ce qui concerne le diabète de type 1, les signes cliniques sont tellement alarmants que le diagnostic est posé très rapidement. Une prise en charge dans l'heure avec insulinothérapie intensifiée devrait être la règle pour permettre d'épargner les cellules β , si importantes pour l'avenir du patient et la qualité de son équilibration ultérieure.

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

Il existe donc un consensus pour proposer une valeur d'HbA1c cible inférieure à 7,5%. Le corollaire de ce consensus est l'intensification de la thérapie dès que le patient atteint des valeurs supérieures à 7,5%. Une fois l'insuline débutée, cela va impliquer une titration active des doses et un auto-contrôle, ainsi qu'une éducation continue adéquate.

Les mentalités des professionnels de santé et des patients doivent évoluer: afin de passer d'une stratégie basée sur l'échec des molécules successives à une stratégie basée sur les cibles et un suivi rapproché.

IV. Insulines: en Belgique, les préparations suivantes sont disponibles :

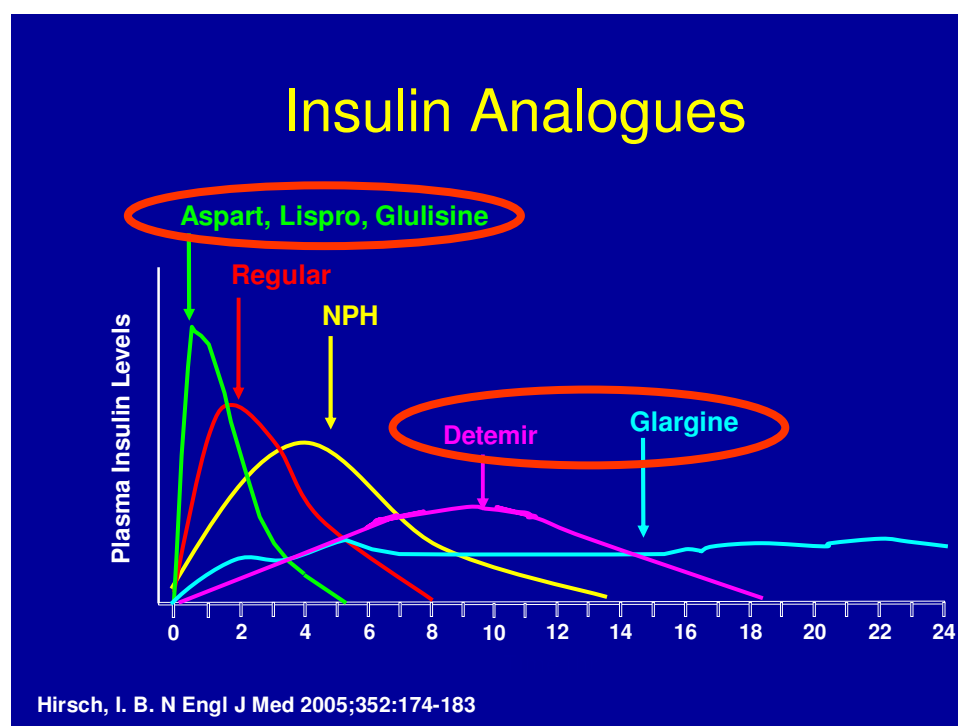
Insulines utilisées comme insuline basale.

Le tableau 2 schématise le profil d'action des préparations d'insuline disponibles. À ce propos, il convient de souligner que des variabilités interindividuelles importantes ont été mesurées avec toutes les préparations.

Tableau 2. Action des insulines humaines et des analogues de l'insuline.

Action	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 Aspart Glulisine	0,1 – 0,3 0,1 – 0,3 0,1 – 0,3	0,5 – 1,5 0,5 – 1,5 0,5 – 1,5	4 - 6 4 - 6 4 - 6
Insuline-protamine (NPH) humaine d'action intermédiaire	2 - 4	4 - 10	12 - 18
Analogues de l'insuline d'action prolongée Glargine Detemir	2 - 4 1 - 3	- 9 - 10	20 - 24 17 - 20

Figure 1: Comparaison schématique des profils pharmacocinétiques des insulines monophasiques disponibles sur le marché belge. A noter que les courbes représentent des moyennes et sont sujettes à des variabilités interindividuelles.



1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographie, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographie** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medicine*.
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 29 mai 2008. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographie et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

2. Niveaux de preuve attribués aux conclusions: GRADE

High quality of evidence

signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont convergents pour plusieurs études.

Moderate quality of evidence

signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limitations (serious limitations) ou que plusieurs études trouvent des résultats non convergents.

Low quality of evidence

signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de très sérieuses limitations (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limitations (serious limitations) et que plusieurs études trouvent des résultats non convergents.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

3. Aperçu des questions

Le jury a été invité, après avoir pris connaissance de la revue de littérature et après avoir entendu les experts, à formuler une réponse aux questions suivantes:

Dans ses réponses, le jury doit tenir compte :

- de l'efficacité
- des effets indésirables
- du confort d'utilisation pour le patient et pour le dispensateur de soins

1. Diabète de type 1

- 1.1. Quel(le)s sont les insulines / schémas d'insuline nécessaires pour le traitement du diabète de type 1 ?
- 1.2. Quelles sont les conditions de mise en application pour l'implantation ?

2. Diabète de type 2, insuffisamment contrôlé avec administration d'une dose maximale tolérable d'antidiabétiques oraux

2.1. Insuline

- 2.1.1. Opter pour l'initiation d'un traitement par insuline ou pour l'ajout d'un troisième antidiabétique oral ?
- 2.1.2. Quels sont les avantages et les inconvénients des différents schémas pour l'initiation d'un traitement par insuline ?
Quels sont les avantages et les inconvénients des analogues de l'insuline par rapport à l'insuline humaine ?
Est-il nécessaire de poursuivre l'administration d'antidiabétiques oraux lors de l'initiation d'un traitement par insuline ?
- 2.1.3. Quelles sont les conditions de mise en application pour l'implantation ?

2.2. Exénatide

- 2.2.1. L'exénatide peut-elle être une alternative à l'initiation d'un traitement par insuline ?
- 2.2.2. Le traitement par insuline ou par exénatide peut-il être initié en première ligne ?
Quelles sont les conditions de mise en application pour l'implantation ?

3. Diabète de type 2, insuffisamment contrôlé avec une injection d'insuline associée à des antidiabétiques oraux

- 3.1. Comment poursuivre au mieux le traitement instauré : quel(le)s sont les insulines / schémas d'insuline nécessaires ?
- 3.2. Quelles sont les conditions de mise en application pour l'implantation ?

4. Liste des abréviations utilisées

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ADA	American Diabetes Association
ADO	Antidiabétique Oral
ADOPT	A Diabetes Outcome Progression Trial
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
BMI	Body Mass Index
CDA	Canadian Diabetes Association
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CEM	Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments
cm	centimètre
CMAJ	Canadian Medical Association Journal
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DDD	Defined Daily Dose
dL	Décilitre
DM	Diabète Mellitus
EBM	Evidence Based Medicine
EDIC	Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications study
FPG	Fasting Plasma Glucose
G&PAC	Guidelines an Protocols Advisory Committee
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
g	Gramme
h	heure
HbA1c	Hémoglobine A1c
HDL	High Density Lipoproteins
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Indice de la Masse Corporelle
INAMI	Institut National Assurance Maladie – Invalidité
INF	Infirmière
IPQED	Initiative pour la Promotion de la Qualité et Épidémiologie du Diabète Sucré
ISP	Institut Scientifique de Santé Publique
ISPAD	International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes
kg	Kilogramme
L	Litre
LDL	Low Density Lipoproteins
mg	Milligramme
mm Hg	Millimètre d mercure
mmol	Millimol
NAAGE	Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute of Clinical Excellence
NPH	Neutral Protamine Hagedorn, intermediate acting insulin
NU	Nations Unies
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test
ONU	Organisation des Nations Unies
PROACTIVE	PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events
QALY	Quality Adjusted Life Years
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
RR	Relative Risk
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SPC	Summary of Product Characteristics
SSMG	Société Scientifique des Médecins Généralistes
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
USA	United States of America

5. Liste des spécialités

Tableau 3

Spécialité	Principe active
APIDRA 100 U/ML FL INJ 10 ML 100 U/	insuline glulisine (biosynthétique)
APIDRA 100 U/ML CARTOUCHE PATRONEN	insuline glulisine (biosynthétique)
APIDRA 100 U/ML OPTICLIK 5 CARTOUCH	insuline glulisine (biosynthétique)
HUMALOG VIAL 100U/ML 10 ML	insuline lispro (biosynthétique)
HUMALOG CARTRIDGE 100U/1ML 5X3ML	insuline lispro (biosynthétique)
NOVORAPID FL 1X10ML 100 U/ML	insuline aspart (biosynthétique)
NOVORAPID PENFILL 5X3ML 100 U/ML	insuline aspart (biosynthétique)
NOVORAPID FLEXPEN 5X3ML 100 U/ML	insuline aspart (biosynthétique)
ACTRAPID 100UI/ML 1 X 10ML	insuline biosynthétique humaine
ACTRAPID PENFILL 100 UI/ML 5 X 3,0	insuline biosynthétique humaine
HUMULINE REGULAR FL 10ML 100U/ML	insuline biosynthétique humaine
HUMULINE REGUL CARTR 5X300 IU/3ML	insuline biosynthétique humaine
HUMULINE NPH FL 10ML 100U/ML	insuline biosynthétique humaine + protamine sulfate
HUMULINE NPH CARTR. 5X300 IU/3ML	insuline biosynthétique humaine + protamine sulfate
INSULATARD 100 UI/ML 1 X 10 ML	insuline isophane biosynthétique humaine
INSULATARD PENFILL 100 UI/ML 5 X 3 ML	insuline isophane biosynthétique humaine
LANTUS CARTOUCHE PATROON 5 X 3 ML 100 IU/ML	insuline glargine (biosynthétique)
LEVEMIR PENFILL 5X3ML 100 U/ML	insuline détémir (biosynthétique)
LEVEMIR FLEXPEN 5X3ML 100 U/ML	insuline détémir (biosynthétique)
HUMULINE 30/70 FL 10ML 100U/ML	insuline biosynthétique humaine + insuline isophane biosynthétique humaine
HUMULINE 30/70 CARTR. 5X3ML 100 IU/ML	insuline biosynthétique humaine + insuline isophane biosynthétique humaine
MIXTARD 30 100 UI/ML 1 X 10ML	insuline biosynthétique humaine + insuline isophane biosynthétique humaine
MIXTARD 30 PENFILL 100 UI/ML 5 X 3 ML	insuline biosynthétique humaine + insuline isophane biosynthétique humaine
MIXTARD 50 PENFILL 100 UI/ML 5 X 3 ML	insuline biosynthétique humaine + insuline isophane biosynthétique humaine
HUMALOG MIX 25 100U/1ML 5X3ML	insuline lispro (soluble) + insuline lispro (protamine)
HUMALOG MIX 50 100U/1ML 5X3ML	insuline lispro (soluble) + insuline lispro (protamine)
NOVOMIX 30 PENFILL 5 X 3 ML 100 IU/ML	insuline aspart (soluble) + insuline aspart (protamine)
NOVOMIX 50 PENFILL 5 X 3 ML 100 IU/ML	insuline aspart (soluble) + insuline aspart (protamine)
NOVOMIX 70 PENFILL 5 X 3 ML 100 IU/ML	insuline aspart (soluble) + insuline aspart (protamine)

6. Définitions

***Incidence* :**²

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée* (synonyme : *le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas de maladies au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

***Temps de décalage* :**

La période pendant laquelle l'effet du traitement persiste après son arrêt.

***Prévalence* :**³

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées.

***Quality Adjusted Life Years (QALY)* :**

Dans ce concept, la qualité de vie liée à la santé en cas de santé parfaite est assimilée à 1 et le décès correspond à la valeur 0. Les années ajustées à la qualité de la vie (Quality Adjusted Life Years, QALY) correspondent donc à la qualité de la vie dans un état donné multiplié par le temps passé dans cet état.

***Différents types d'hypoglycémie* :**

L'hypoglycémie est une diminution de la concentration sanguine de glucose qui correspond généralement à une glycémie inférieure à 70 mg/dL.

Dans les différentes études, on utilise les expressions suivantes : hypoglycémie symptomatique, postprandiale, nocturne, globale et sévère. La plupart des études enregistrent le nombre global d'hypoglycémies, les hypoglycémies nocturnes et les hypoglycémies sévères. Le terme "sévere" suggère une hypoglycémie qui exige l'aide de tierces personnes.

***Schéma basal bolus ou schéma basal/prandial* :**

L'administration d'insuline selon le schéma basal bolus signifie que l'insuline est injectée par voie sous-cutanée à l'aide d'un stylo injecteur. Le protocole quotidien consiste essentiellement en 1-2 administrations d'insuline basale, 3 doses (fourchette 2-6) d'insuline préprandiale (bolus) et si nécessaire, des suppléments d'insuline de correction. L'injection sous-cutanée d'insuline basale a pour but de prévenir une insulino-pénie, même de quelques heures seulement. Avec les injections bolus d'insuline préprandiale, on s'efforce de mimer la hausse de l'insulinémie postprandiale des non-diabétiques.

² Source: van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

³ Source: van Driel M. Minerva. Glossaire des termes utilisés en Evidence-Based Medicine. 2001

Treat to target:

"Treat to target" signifie que l'on se fixe un objectif pour l'HbA1c et dès que l'on remarque que cet objectif n'est pas atteint, on intensifie le traitement. On insiste dès lors sur le suivi actif et l'intensification de la thérapie.

Failure driven:

Cette expression est un néologisme qui signifie littéralement "pilote par l'échec". Ici, c'est l'inverse que l'on fait. Le soignant et le patient attendent passivement qu'il apparaisse de manière plus qu'évidente que le traitement est un échec pour tenter une adaptation, et encore, toujours dans le doute.

Fix fasting first:

L'objectif premier est de stabiliser d'abord la glycémie à jeun. Dans le cadre de cette approche "fix fasting first", on utilise une insuline d'action prolongée dans le but d'atteindre une glycémie à jeun de 100 à 125mg/dL et obtenir ainsi une HbA1c comprise entre 7 et 7,5%.

Conclusions

Le jury estime utile de reprendre intégralement les considérations critiques du comité de lecture.

Observations critiques du comité de lecture et du groupe de littérature

Suite à cette revue systématique, le comité de lecture et le groupe de littérature ont discuté de l'efficacité et de la sécurité des traitements avec l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 2. Ces observations critiques sont importantes pour l'évaluation et l'interprétation des résultats issus de la recherche dans la littérature et peuvent éclairer le jury dans la formulation de recommandations. Les principales observations critiques sont résumées dans ce chapitre.

Les résultats de la recherche dans la littérature importants pour la pratique

- La plupart des études dans cette recherche rapportent les changements d'HbA1c comme le critère d'évaluation le plus important pour l'efficacité. Les différences d'HbA1c entre les différents traitements avec l'insuline ne sont pas suffisamment importantes sur le plan clinique pour déterminer le choix d'un traitement. D'autres facteurs jouent aussi un rôle important dans le choix d'un traitement, entre autres la mise en place pratique du traitement et le risque d'épisodes hypoglycémiques.
- Un avantage clinique en faveur de l'usage des analogues de l'insuline qui apparaît dans les études, est une diminution de l'incidence de l'hypoglycémie nocturne (surtout avec les analogues de l'insuline à longue durée d'action). Toutefois, il n'y a pas de différence pour l'incidence totale des hypoglycémies. En ce qui concerne l'hypoglycémie sévère, on ne dispose pas de données suffisantes.

Limites dans la littérature

- Pas de critères de jugement forts:
Aucune étude avec des critères de jugement forts n'a été retenue en réponse aux questions de recherche. Les études UKPDS établissent un lien entre un traitement intensif avec l'insuline et une diminution de l'incidence des complications microvasculaires. Toutefois, les études UKPDS, n'ont inclus dans le bras insuline de l'étude, que les patients récemment diagnostiqués chez qui on a mis en route l'insuline, sans commencer d'abord par des antidiabétiques oraux. Aucune étude avec des analogues de l'insuline portant sur des critères de jugement forts n'a été trouvée.
- La sécurité:
En ce qui concerne les nouveaux médicaments, cet aspect doit toujours être pris en considération lors de l'instauration d'un traitement. Bien qu'une expérience clinique avec les analogues de l'insuline se soit constituée au fil des ans, il n'en demeure pas moins important de continuer à observer de possibles effets indésirables, entre autre via la pharmacovigilance. Dans des études faites sur des rats avec de l'insuline glargine, on a observé une augmentation de l'incidence de tumeurs au niveau des sites d'injection. Les questions concernant un éventuel effet carcinogène chez l'homme et l'aggravation de rétinopathie chez des patients diabétiques de type 2, restent sans réponse.
- La facilité d'emploi:
Bien que les analogues de l'insuline revendiquent des avantages principalement sur le plan de la facilité d'emploi, on n'a trouvé aucune étude qui soutienne ces affirmations.
- L'expérience clinique avec l'exénatide est encore très limitée à l'heure actuelle. Les études sur des critères de jugement forts font défaut et, en plus, on ne connaît pas sa sécurité à long terme. La place exacte de ce médicament pourra être déterminée après que des études plus

longues sur des critères de jugement forts aient été publiées et que des données issues de la pharmacovigilance aient été récoltées.

Autres remarques concernant la recherche dans la littérature

- Les principales questions de recherche peuvent être formulées schématiquement de la manière suivante:
 - o Les analogues de l'insuline versus les insulines humaines
 - o La préférence pour un schéma d'insuline en particulier (prandial versus basal versus bi-phasique versus basal-prandial)
 - o L'utilité de poursuivre l'antidiabétique oral à l'instauration du traitement avec l'insuline.

Cette division semble plutôt artificielle vu qu'en réalité ces trois questions sont liées l'une à l'autre.

Ainsi, en cas d'échec d'un traitement qui combine un antidiabétique oral et l'insuline NPH, on pourrait passer à un traitement avec l'insuline aspart 3x/j. Dans ce scénario, les trois questions se posent simultanément.

- Dans la plupart des études, la valeur basale de l'HbA1c est plutôt élevée (9-10%). Dans ce cas, on peut se poser les questions suivantes:
 - o Le traitement avec des antidiabétiques oraux a-t-il été assez suffisamment titré?
 - o Le traitement avec les insulines n'a-t-il pas été instauré trop tard ?

Dans les études qui, par exemple, comparent le fait de poursuivre les antidiabétiques oraux après l'instauration du traitement de l'insuline avec le fait de passer à une monothérapie d'insuline, cela pourrait influencer les résultats: en effet, si la production d'insuline endogène est déjà trop basse à la base, alors le fait de continuer à traiter avec des antidiabétiques oraux n'a éventuellement plus beaucoup de sens.

- Les résultats d'une RCT ne sont pas toujours applicables dans la pratique quotidienne à cause d'aspects inhérents au design de l'étude (étude à court terme, population choisie et motivée). C'est pourquoi l'analyse d'études observationnelles pourrait être utile pour la recherche dans la littérature pour les futures conférences de consensus.
- La qualité méthodologique:

Les études disponibles sont randomisées mais, dans la plupart des cas, pas en aveugle. Ce dernier point est compréhensible et acceptable à cause d'objections pratiques. Des biais sur base du design des études ne peuvent donc pas être complètement exclus. Beaucoup d'études ne décrivent pas la méthode de randomisation, ce qui fait que le biais de sélection ne peut pas toujours être exclu.

En outre, la majorité des études sont de courte durée et ne permettent donc pas de tirer de conclusion sur les effets souhaités et non souhaités à plus long terme.

Références

1. UK Prospective Diabetes Study 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). Lancet 1998;352:837-53.
2. La Revue Prescrire 2005;25:325-32

Le jury s'est concerté après avoir étudié la revue de la littérature et écouté les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 29 mai 2008 et est parvenu aux conclusions suivantes.

1. Diabète de type 1

Introduction

Le diabète de type 1 est une forme de diabète qui se caractérise par une destruction sélective et progressive des cellules β insulino-sécrétoires. Chez plus de 95% des patients atteints de diabète de type 1 en Belgique, lors du diagnostic "clinique" d'une hyperglycémie dans le cadre du diabète de type 1, on détecte dans le sérum des auto-anticorps contre les auto-antigènes des cellules β . L'"American Diabetes Association" définit cette forme de la maladie comme diabète de type 1A ou diabète de type 1 à médiation immunitaire. Cette observation ne concerne que cette forme de diabète de type 1 car on ne dispose pas d'études de grande envergure sur le traitement chez les diabétiques de type 1B, sans médiation immunitaire et dit "idiopathique".

On sait que l'hyperglycémie associée au diabète de type 1A peut se manifester à tout âge et est même, en chiffres absolus, diagnostiquée plus fréquemment à l'âge adulte que chez l'enfant. Lors du diagnostic, les patients peuvent présenter des troubles insulino-péniques comme la polyurie, la polydipsie, une perte de poids et parfois, la maladie n'est découverte que suite à une acidocétose diabétique. Ces patients doivent être traités sur-le-champ par insuline. D'autres patients sont asymptomatiques et donc au départ considérés à tort comme des diabétiques de type 2. Lors du diagnostic, ces patients sont fréquemment placés sous antidiabétiques oraux. Après quelques années, la majorité de ces patients doivent cependant être traités par insuline en raison d'une glycémie insuffisamment équilibrée. Dans l'étude UKPDS, 10% des patients présentant un "phénotype de type 2" étaient atteints d'un diabète de type 1A ne nécessitant pas d'insuline.

Chez les patients atteints de diabète de type 1A, on observe après le diagnostic, une diminution ultérieure de la fonction résiduelle des cellules β . Cette baisse varie d'une personne à l'autre. En dessous de 40 ans, après quelques mois ou années, la plupart des patients devront passer à l'insuline pour survivre, un constat documenté par le dosage du peptide C circulant. Les patients deviennent négatifs pour le peptide C. Les enfants et les adolescents deviennent en moyenne plus rapidement négatifs pour le peptide C que les adultes. La plupart des RCT sur les protocoles insuliniques portent sur des diabétiques de type 1A négatifs pour le peptide C. Dans les paragraphes qui suivent, nous allons dès lors nous concentrer sur les protocoles insuliniques chez les patients diabétiques de type 1A insulino-dépendants.

On ne dispose pas de RCT de grande envergure incluant des patients qui au départ, ne sont pas insulino-dépendants. Des études à petite échelle soulignent l'utilité d'une mise en route rapide du traitement par insuline, associé ou pas à la metformine en cas de (pré)obésité.

1.1. Quel(le)s sont les insulines / schémas d'insuline nécessaires pour le traitement du diabète de type 1 ?

1.1.1. Données extraites de la revue de la littérature

Comparaison des recommandations relatives à la prise en charge du diabète de type 1

Les recommandations suivantes ont été trouvées:

Nom	Organisme	Pays	Référence
NICE 2004	National Institute of Clinical Excellence	Royaume-Uni	Barnes 2004
SIGN 2001	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Écosse	Campbell 2001
AACE 2007	American Association of Clinical Endocrinologists	USA	Rodbard 2007
CMAJ 1998	Canadian Medical Association Journal	Canada	Meltzer 1998
CDA 2003	Canadian Diabetes Association	Canada	Harris 2003
G&PAC 2005	Guidelines and Protocols Advisory Committee	Canada	GPAC 2005
NHMRC 2005	National Health and Medical Research Council	Australie	Silink 2005
ISPAD 2007	International Society for Paediatric and Adolescent Diabetes	International	Bangstad 2007

Dans ces recommandations, le groupe bibliographie a trouvé des recommandations ayant trait aux valeurs cibles pour l'HbA1c en tant qu'objectif thérapeutique, aux protocoles insuliniques, à l'utilisation d'insulines humaines par rapport aux analogues de l'insuline et à la prévention de l'hypoglycémie.

Objectifs thérapeutiques : valeur idéale pour l'HbA1c

La recommandation américaine récente AACE est la plus stricte et elle préconise une HbA1c de moins de 6,5% en tant que valeur idéale pour tous les patients.

Les recommandations européennes et canadiennes conseillent une valeur idéale de 7 - 7,5% pour la plupart des patients et de 6 - 6,5% si possible.

Protocoles insuliniques

Toutes les recommandations sont cohérentes : traitement intensif avec injections multiples d'insuline ou pompe à insuline. Cette recommandation est étayée par des RCT et des méta-analyses de bonne qualité (degré de recommandation le plus élevé).

Insuline humaine par rapport aux analogues de l'insuline

Sur la base des RCT et des méta-analyses, la recommandation NICE ne pose aucun choix entre l'insuline humaine et les analogues de l'insuline. (Degré de recommandation le plus élevé).

Les analogues de l'insuline d'action rapide sont toutefois recommandés lorsqu'avec les insulines humaines, des problèmes d'hypoglycémies nocturnes ou interprandiales surviennent. (Degré de recommandation le plus élevé).

Les analogues de l'insuline d'action prolongée sont conseillés si l'insuline humaine ne permet pas d'obtenir un équilibre suffisant de la glycémie ou en cas de problèmes d'hypoglycémie (recommandation peu étayée, "avis d'expert").

La recommandation de la CDA préfère aussi bien les analogues de l'insuline d'action rapide que prolongée aux insulines humaines. Toutefois, cette position est mal étayée par des RCT ou des méta-analyses de qualité moyenne (degré de recommandation moyen).

La recommandation de l'ISPAD affirme qu'avec les analogues de l'insuline d'action prolongée, on peut obtenir un équilibre plus stable de la glycémie par rapport à l'insuline NPH. Toutefois, cette position ne se fonde pas sur des RCT, mais uniquement sur des études d'observation (degré de recommandation moyen).

Les autres recommandations ne se prononcent pas sur la question.

Prévention de l'hypoglycémie

Trois recommandations seulement se prononcent.

- Selon le NICE, l'utilisation d'insuline NPH le soir et d'analogues de l'insuline d'action prolongée ou d'un analogue de l'insuline d'action courte peut réduire l'incidence des hypoglycémies nocturnes. Cette position est toutefois peu étayée ("avis d'expert").
- Selon l'ISPAD, les analogues de l'insuline d'action rapide réduisent l'incidence de l'hypoglycémie postprandiale et l'insuline glargine est associée à une incidence moindre d'hypoglycémies nocturnes (niveau de preuve le plus élevé).
- La recommandation du G&PAC préconise un contrôle moins strict de la glycémie et le recours aux injections multiples pour prévenir les hypoglycémies (aucun niveau de preuve n'est mentionné).

Place du médecin généraliste dans la prise en charge des patients atteints de diabète de type 1

Aucune recommandation ne préconise quoi que ce soit en ce qui concerne le rôle du médecin généraliste dans la prise en charge des patients atteints de diabète de type 1.

1.1.2. Données apportées par l'expert

De l'exposé des experts sur

- a. Les objectifs glycémiques dans le traitement du diabète de type 1
- b. Les recommandations sur les protocoles insuliniques
- c. La place des analogues de l'insuline

le jury a retenu:

1.1.2.1. Les objectifs glycémiques dans le traitement du diabète de type 1

Pour tous les patients atteints de diabète de type 1, les objectifs thérapeutiques doivent être personnalisés. A cet égard, il convient de tenir compte du risque de développement ou de détérioration des complications chroniques du diabète, du risque d'hypoglycémie symptomatique ou sévère, de situations particulières liées à la fréquentation scolaire, à l'activité professionnelle, au contexte social, à une grossesse, à la présence de complications chroniques graves ou d'une autre comorbidité.

On peut apprécier le contrôle de la glycémie grâce à la mesure de l'HbA1c et à la glycémie à jeun/préprandiale et à la glycémie postprandiale. Ces mesures sont effectuées sur du sang capillaire prélevé dans le cadre de l'autocontrôle. Les valeurs cibles pour l'HbA1c priment sur les glycémies mesurées par le patient, sauf en présence d'une anomalie au niveau de la vitesse de renouvellement des globules rouges (anémie, insuffisance rénale chronique sévère...). Le tableau 4 résume les recommandations de plusieurs associations pour le diabète. Les écarts entre les recommandations des uns et des autres s'expliquent dans une large mesure par la pondération variable que l'on attribue au risque de complications chroniques qui vont de pair avec un contrôle insuffisant de la glycémie, au risque d'hypoglycémie avec les techniques thérapeutiques actuellement disponibles et, "last but not least", à la réalité thérapeutique sur le terrain (dans les différents pays).

Tableau 4 : Objectifs de contrôle glycémique chez les adultes atteints de diabète de type 1

Recommandation	HbA1c (%)	Glycémie à jeun/préprand. (mg/dL)	Glycémie postprand. (mg/dL)
American Diabetes Association (ADA)	< 7,0	70-130	< 180 mg/dL (1-2 h)
International Diabetes Federation (IDF)	< 6,5	< 100	< 140 mg/dL (2 h)

Les travaux de base pour un contrôle optimal de la glycémie dans le diabète de type 1 sont les suivants : le "Diabetes Control en Complications Trial" (DCCT) et son successeur, la "Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study" (EDIC) (DCCT 1993, DCCT/EDIC 2000, DCCT/EDIC 2005). A ce propos, il est important de rappeler quelle est la population couverte par ces études : 14% d'adolescents (13-17 ans) et 86% d'adultes (18-39 ans); 21% des patients possédaient encore une fonction bêta-langerhansienne résiduelle au début de l'étude. La durée de la maladie une fois connue était comprise entre 1 et 15 ans et 51% des patients présentaient une rétinopathie bénigne à moyenne. Les patients atteints de complications graves ou d'hypertension artérielle étaient exclus de toute participation. Les objectifs glycémiques dans le groupe sous traitement intensif dans le DCCT avaient une HbA1c normale (< 6,05%), une glycémie préprandiale comprise entre 70 et 120 mg/dL et une glycémie postprandiale < 180 mg/dL. À la fin de l'étude DCCT (1993), après une durée de suivi moyenne de 6,5 ans, l'HbA1c moyenne était toutefois de 7,4% et en 2004 (année 11 de l'EDIC), elle atteignait 7,9% (DCCT/EDIC 2005). Le risque de développement/aggravation de la rétinopathie est proportionnellement plus important en cas d'HbA1c moyenne plus élevée, indépendamment du groupe thérapeutique (Lachin 2008).

Les concentrations d'HbA1c obtenues dans le cadre du DCCT ne permettent pas de prévenir le développement d'une rétinopathie. Des sous-études du DCCT ont montré que les adolescents négatifs pour le peptide C présentaient le plus souvent un taux d'HbA1c supérieur aux concentrations moyennes du DCCT. Compte tenu de ces éléments, l'objectif de l'ADA pour l'HbA1c de moins de 7% est raisonnable pour les patients diabétiques adultes de type 1 négatifs pour le peptide C.

Outre cet objectif absolu qu'est la concentration en HbA1c, les études DCCT et EDIC ont clairement établi qu'il faut tendre à des taux optimaux d'HbA1c dès la pose du diagnostic. Les patients qui n'atteignent des concentrations optimales d'HbA1c qu'au cours d'une phase ultérieure conservent en effet un risque accru de rétinopathie, néphropathie, neuropathie et pathologie cardiovasculaire (DCCT 1993, DCCT/EDIC 2000, DCCT/EDIC 2005, Lachin 2008).

Chez les patients possédant une fonction résiduelle des cellules β , un traitement intensif précoce a eu pour résultat de préserver plus longuement cette fonction (DCCT 1998). Ces patients sous traitement intensif ont souvent un taux d'HbA1c inférieur à 7%, ce qui ralentit la progression des complications microvasculaires. A l'inverse des patients négatifs pour le peptide C, ces derniers ne présentent pas de risque accru d'hypoglycémie grave lorsqu'ils sont sous traitement intensif (Steffes 2003).

1.1.2.2 Recommandations sur les protocoles insuliniques

Un traitement intensif est recommandé pour tous les diabétiques de type 1 car ainsi, un plus grand nombre de patients pourront atteindre un contrôle optimal de leur glycémie. Cette recommandation est proposée de manière universelle. Une nuance importante mérite d'être apportée : le traitement intensif ne se limite pas à des injections multiples d'insuline ou à l'administration sous-cutanée d'insuline via une pompe. Dans l'étude DCCT, le traitement intensif consistait non seulement en l'administration sous-cutanée d'insuline en trois injections ou plus ou bien avec une pompe, mais aussi d'autres volets tels que : l'adaptation des doses par le patient lui-même (en tenant compte des prises alimentaires et de la dépense physique escomptées ainsi que de la glycémie mesurée), le dosage de la glycémie par le patient au minimum quatre fois par jour, des visites mensuelles au centre d'études et des contacts téléphoniques plus fréquents, une mesure mensuelle de la HbA1c avec feedback au médecin et au patient, un encadrement par une équipe multidisciplinaire chevronnée (DCCT 1993). Le groupe té-

moins (à savoir les patients sous traitement conventionnel) recevait 1 à 2 injections d'insuline quotidiennes, ne procédait à aucune adaptation des doses, se rendait au centre d'études tous les trimestres, faisait une mesure de l'HbA1c tous les trois mois sans feedback au médecin et au patient, et n'a reçu qu'une formation de base à l'entame de l'étude (DCCT 1993). Après un suivi d'une durée moyenne de 6,5 ans, par rapport au groupe témoin, les patients sous traitement intensif avaient bénéficié d'une réduction importante de la survenue et de la détérioration des complications microvasculaires (- 39% jusqu'à - 76%) (DCCT 1993). On ne sait pas avec certitude quels composants du traitement intensif ont été déterminants dans ce meilleur équilibre de la glycémie. Des études à petite échelle et de courte durée soulignent l'importance de l'adaptation de la dose d'insuline par le patient, les dosages réguliers de l'HbA1c avec retour d'information, le suivi multidisciplinaire, la fréquence des visites et l'expérience de l'équipe spécialisée en diabétologie.

Au niveau des effets indésirables du traitement intensif, l'étude DCCT rapporte une augmentation de 200% des hypoglycémies graves par rapport au groupe témoin sous traitement conventionnel, de même qu'une prise de poids plus importante (+ 4,6 kg après 5 ans par rapport au groupe témoin). Chez les patients négatifs pour le peptide C, le risque d'hypoglycémie grave est proportionnellement plus élevé lorsque le taux d'HbA1c est inférieur et/ou que les fluctuations journalières de la glycémie sont plus importantes (Kilpatrick 2007).

Les protocoles insuliniques dans le cadre du traitement intensif doivent, exactement comme les chiffres glycémiques visés, être adaptés aux besoins individuels de chaque patient. A cet égard, on tient compte de l'âge, de situations particulières liées à la fréquentation scolaire, à l'activité professionnelle, au contexte social, à une grossesse, à la présence de complications chroniques graves, à la prise concomitante de médicaments (notamment des corticoïdes) et à la sensibilité aux hypoglycémies. Le but ultime étant de définir un protocole insulinique sur mesure pour le patient qui le protège contre le développement de complications chroniques sans augmenter de manière inacceptable son risque d'hypoglycémie symptomatique et sévère ni interférer de manière invasive avec le mode de vie choisi par le patient. On a le choix entre le "schéma basal bolus" qui consiste en l'administration sous-cutanée d'insuline avec un stylo ou bien une injection continue sous-cutanée d'insuline à l'aide d'une pompe. Si l'on opte pour les injections d'insuline, le protocole insulinique quotidien consiste généralement en 1-2 administrations d'insuline basale, 3 doses (fourchette 2-6) d'insuline préprandiale (bolus) et si nécessaire, des suppléments d'insuline de correction. L'injection sous-cutanée d'insuline lente a pour but de prévenir une insulino-pénie, même de quelques heures seulement. Avec les injections bolus d'insuline rapide préprandiale, on s'efforce de mimer la hausse de l'insulinémie postprandiale des non-diabétiques. La même logique est de mise si l'on choisit l'administration d'insuline via une pompe, mais ici, l'insuline d'action rapide fait aussi bien office d'insuline basale que de bolus et de supplément de correction.

La thérapie continue via une pompe à insuline doit de préférence être réservée au sous-groupe des diabétiques de type 1 motivés qui sont épaulés par une équipe de diabétologie chevronnée et motivée.

En résumé, à l'heure actuelle, c'est le traitement intensif, adapté de manière individuelle à chaque patient atteint de diabète de type 1 qui constitue le traitement de prédilection.

Le traitement intensif doit de préférence être mis en route dès le diagnostic (voir plus haut).

Le traitement intensif du diabète de type 1 consiste en :

- L'administration sous-cutanée d'insuline avec un stylo dans le protocole insulinique "basal bolus" ou avec une pompe à insuline;
- Le dosage de la glycémie par le patient au minimum quatre fois par jour;
- Une adaptation de la dose d'insuline par le patient lui-même en fonction des prises alimentaires et de la dépense physique escomptées, ainsi que des dosages de la glycémie;
- Un encadrement de fond et psychologique par une équipe multidisciplinaire chevronnée (diabétologue, formateur en diabète, nutritionniste, psychologue, infirmière sociale, médecin généraliste ...)
- Des visites régulières au centre de convention du diabète;
- Si nécessaire, des contacts téléphoniques fréquents avec des membres de l'équipe de diabétologie;

- Une mesure de l'HbA1c tous les 3 à 6 mois, avec feedback au médecin et au patient.

1.1.2.3. La place des analogues de l'insuline

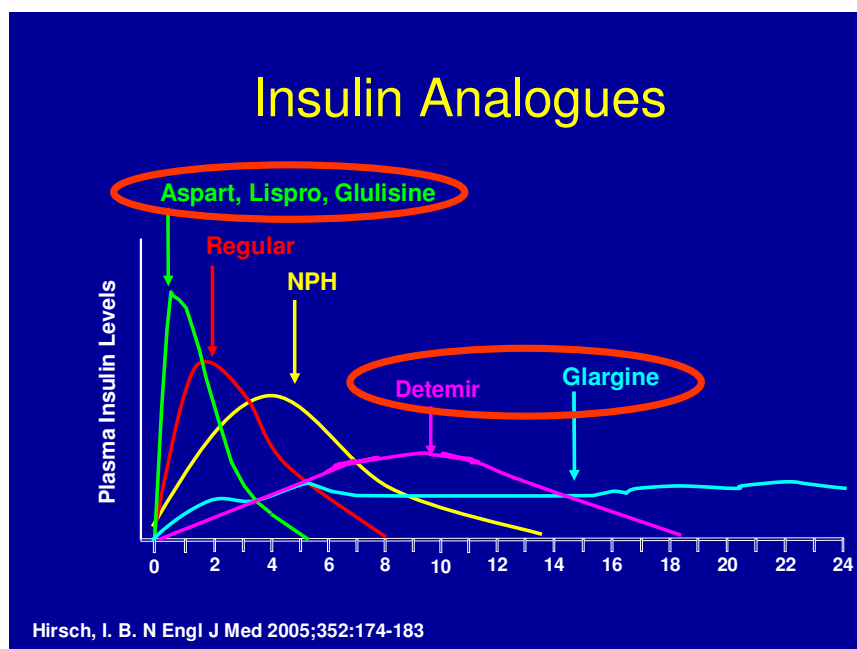
a) Rappel des différentes insulines utilisées

Le tableau 5 schématise le profil d'action des préparations d'insuline disponibles. A cet égard, il convient de souligner que des variabilités interindividuelles importantes sont observées avec toutes les préparations.

Tableau 5 : Action des insulines humaines et des analogues de l'insuline

Action	Début (h)	Pic (h)	Durée "effective" (h)
Insulines utilisées comme bolus⁴			
Insuline humaine d'action rapide	0,5 – 1,0	2,0 – 3,0	8 - 10
Analogues de l'insuline d'action rapide			
Lispro	0,1 – 0,3	0,5 – 1,5	4 - 6
Aspart	0,1 – 0,3	0,5 – 1,5	4 - 6
Glulisine	0,1 – 0,3	0,5 – 1,5	4 - 6
Insulines utilisées comme insuline basale			
Insuline-protamine humaine intermédiaire	2 – 4	4 – 10	12 - 18
Analogues de l'insuline d'action prolongée			
Glargine	2 – 4	-	20 - 24
Detemir	1 – 3	9 – 10	17 - 20

Figure 2 : comparaison schématique des profils pharmacocinétiques des insulines monophasiques disponibles sur le marché belge⁵.



⁴ Si l'on utilise une pompe à insuline, ces insulines font office de bolus et d'insuline basale.

⁵ A noter que les courbes représentent des moyennes et sont sujettes à des variations inter-individuelles.

b) Protocole insulinique basal bolus avec stylo à insuline

- Analogues de l'insuline d'action rapide

La plupart des études n'ont pas pu démontrer que le passage d'une insuline humaine d'action rapide à un analogue de l'insuline d'action rapide induit une amélioration des taux d'HbA1c, même si l'on observe une amélioration de l'hyperglycémie postprandiale (Hirsch 2005, Siebenhofer 2004).

Il n'a pas été possible non plus de mesurer une baisse systématique des hypoglycémies. (Siebenhofer 2004).

Contrairement aux insulines humaines d'action rapide, les analogues de l'insuline d'action rapide peuvent être injectés juste avant le repas. Il n'existe pas de différences cliniques pertinentes entre les différents analogues de l'insuline. Chez les patients qui font de fréquentes hypoglycémies postprandiales tardives, ces analogues peuvent en réduire la fréquence. De même, ces analogues de l'insuline peuvent être recommandés en cas d'hypoglycémie nocturne précoce (Hirsch 2005). Les patients négatifs pour le peptide C qui emploient des analogues de l'insuline d'action rapide ont généralement besoin de doses plus élevées d'insuline basale et plus fréquemment de deux injections d'insuline basale. Les insulines humaines d'action rapide contribuent en effet en partie à l'insulinémie basale, en raison de leur durée d'action plus longue. Pour la même raison, les patients qui sont traités avec des analogues de l'insuline d'action rapide et qui désirent consommer des en-cas à base de glucides doivent recevoir une dose supplémentaire (bolus). Et ce, à l'inverse des patients qui optent pour une insuline humaine d'action rapide. En cas de gastroparésie cliniquement importante, les analogues de l'insuline peuvent provoquer une hypoglycémie postprandiale précoce. S'il est difficile d'estimer à l'avance les prises alimentaires (enfants, maladie grave), les analogues de l'insuline peuvent être administrés juste après le repas.

- Analogues de l'insuline d'action lente

Les analogues de l'insuline d'action lente se caractérisent par une variabilité interindividuelle significativement plus basse en termes d'action que l'insuline-protamine humaine (Hirsch 2005, Heise 2004). Par rapport à cette dernière, si les analogues de l'insuline d'action lente sont administrés le soir ou avant le coucher, chez les patients négatifs pour le peptide C, le résultat se traduit par une variabilité plus minime de la glycémie matinale et une fréquence moindre des hypoglycémies nocturnes (graves) (Hirsch 2005, Tran 2007). Chez les patients qui possèdent une fonction résiduelle des cellules β , leur effet sur la glycémie matinale est moins accentué.

L'action de l'insuline glargine et de l'insuline detemir étant différente, il convient de peser le pour et le contre pour chaque patient. Le profil d'action de l'insuline glargine est plus plat que celui de l'insuline detemir. La variabilité interindividuelle en termes d'action est légèrement moindre pour l'insuline detemir par rapport à l'insuline glargine (Heise 2004). Pour une même dose, la durée d'action moyenne de l'insuline detemir est plus courte que celle de l'insuline glargine. Pour ces raisons, un plus grand nombre de patients qui utilisent l'insuline detemir doivent se faire une deuxième injection basale par rapport à ceux traités par l'insuline glargine. Les patients en surpoids pourraient tirer un avantage à utiliser l'insuline detemir.

La plupart des études n'ont pas pu démontrer que le passage de l'insuline-protamine humaine à un analogue de l'insuline d'action prolongée induit une amélioration clinique significative des taux d'HbA1c (Tran 2007).

c) Traitement sous-cutané en continu avec pompe à insuline

Dans ce contexte, la plupart des études ont montré que le passage d'une insuline humaine d'action rapide à un analogue de l'insuline d'action rapide induit une amélioration des taux d'HbA1c. Avec le traitement sous-cutané en continu via une pompe à insuline (analogue à action rapide), la variabilité interindividuelle de la glycémie est meilleure que la variabilité interindividuelle obtenue avec les analogues de l'insuline d'action prolongée (Pickup 2002).

Selon l'expert, le traitement sous-cutané en continu via une pompe à insuline est recommandé chez :

- les patients dont la glycémie est insuffisamment équilibrée avec plusieurs injections quotidiennes;

- les patients ayant des antécédents d'hypoglycémies à répétition ou qui ne prennent pas conscience d'une hypoglycémie;
- les patientes enceintes;
- les patients extrêmement sensibles à l'insuline (car on peut doser une pompe plus précisément que des injections sous-cutanées);
- les patients souffrant du "phénomène de l'aube" (élévation importante de la glycémie à l'aube). Ces derniers peuvent programmer le matin une dose basale plus élevée pour contrer l'élévation de la glycémie ;
- les patients qui, à cause de complications comme la neuropathie, la néphropathie et la rétinopathie, justifient d'un traitement plus intensif de leur diabète;
- les patients qui suivent le schéma des injections quotidiennes multiples et qui ont prouvé qu'ils étaient capables d'assumer l'indispensable autocontrôle du diabète, y compris les dosages réguliers de la glycémie, consigner les quantités de glucose et procéder aux adaptations de la dose d'insuline (Scheen 1989).

Contre-indication : mauvaise observance thérapeutique avec le stylo ou autocontrôle insuffisant de la glycémie.

Enfin, dans le cadre de la prise en charge du diabète de type 1, les experts proposent les dix messages clés suivants :

- Le diabète de type 1 est une maladie hétérogène qui peut se manifester à tout âge et doit être rapidement diagnostiquée.
- Chez les patients négatifs pour le peptide C, le traitement intensif est le traitement de choix.
- Le traitement intensif va plus loin que la seule insulinothérapie intensive.
- Le traitement intensif est associé à un risque accru d'hypoglycémie chez les patients négatifs pour le peptide C mais pas chez ceux qui possèdent encore une fonction résiduelle des cellules β .
- Chez les patients négatifs pour le peptide C, le risque d'hypoglycémie est plus élevé avec une HbA1c plus basse et en cas de fluctuations importantes de la glycémie.
- Chez les patients négatifs pour le peptide C, on peut atténuer les fluctuations de la glycémie en ayant recours à des analogues de l'insuline d'action prolongée ou à l'administration sous-cutanée d'insuline en continu via une pompe.
- Le traitement intensif provoque généralement une prise de poids.
- Les objectifs en matière de contrôle de la glycémie ainsi que le choix des préparations d'insuline doivent être décidés en concertation avec le patient et toujours individuellement.
- Chez la plupart des patients négatifs pour le peptide C, on peut proposer comme objectif une concentration d'HbA1c < 7%.
- Tout report d'un contrôle optimal de la glycémie après le diagnostic clinique augmente le risque de complications microvasculaires et macrovasculaires chroniques.

1.1.3. Conclusions du jury

1.1.3.1. Quels protocoles insuliniques ?

Toutes les recommandations sont cohérentes : elles préconisent le traitement intensif avec injections multiples d'insuline ou une pompe à insuline. Cette recommandation est étayée par des RCT et des méta-analyses de bonne qualité (niveau de recommandation le plus élevé).

Compte tenu des preuves existantes, le jury se rallie au point de vue de l'expert :

Traitement intensif du diabète de type 1 selon l'expert (partie 1)

- Traitement sous-cutané par insuline avec stylo sous la forme d'un schéma basal bolus ou avec une pompe à insuline.
- Au minimum 4 fois par jour (3 injections préprandiales, 1 avant le coucher et, "si nécessaire", dosage de la glycémie par le patient).
- Adaptation de la dose d'insuline par le patient en fonction des prévisions en termes de prises alimentaires et de dépense physique, ainsi que de la glycémie mesurée.

1.1.3.2. Quelles insulines ?

Insuline humaine par rapport aux analogues de l'insuline

Le jury renvoie aux recommandations existantes :

Insuline prandiale :

Sur la base des RCT et des méta-analyses, la recommandation du NICE ne pose aucun choix entre l'insuline humaine et les analogues de l'insuline.

Les analogues de l'insuline d'action rapide devraient être utilisés en tant que solution de rechange à l'insuline prandiale non modifiée:

- lorsque les hypoglycémies nocturnes ou interprandiales tardives constituent un problème.
- chez les patients où ils permettent d'obtenir un équilibre équivalent de la glycémie sans avoir recours à des en-cas entre les repas et lorsque cela est nécessaire ou souhaité. (Niveau de recommandation le plus élevé).

Selon la recommandation de l'ACE :

Il est nécessaire de procéder à l'injection d'un analogue de l'insuline d'action rapide (lispro, aspart ou glulisine) immédiatement avant (ou après) chaque repas principal (petit déjeuner, lunch et repas du soir principal), d'une insuline d'action intermédiaire (NPH) ou d'un analogue basal/d'action prolongée (detemir ou glargine) au coucher, probablement avant le petit déjeuner et occasionnellement au repas de midi ou deux fois par jour (le matin et le soir). (Niveau de preuve le plus élevé basé sur des RCT bien organisés)

Selon la recommandation de la CDA :

Une insuline aspart ou une insuline lispro aux repas, en association avec une insuline basale adéquate, est préférable à l'insuline ordinaire pour atteindre les objectifs glycémiques post-prandiaux et améliorer l'HbA1c. (Niveau de recommandation moyen basé sur des RCT ou une revue systématique de qualité moyenne)

Insuline basale

Les analogues de l'insuline d'action prolongée sont conseillés si le contrôle de la glycémie obtenu avec l'insuline humaine est insuffisante ou si des problèmes d'hypoglycémie surviennent. (Recommandation faiblement étayée, "avis d'expert"). Parfois, deux injections d'insuline NPH peuvent être remplacées par 1 seule injection d'analogue de l'insuline d'action prolongée.

L'insuline glargine devrait être envisagée en tant qu'insuline basale chez les patients bien équilibrés qui ont des difficultés à contrôler leur taux de glycémie à jeun ou à réduire les hypoglycémies nocturnes. (Niveau de recommandation moyen basé sur des RCT ou une revue systématique de qualité moyenne)

1.1.3.3. Conclusion générale dans le cadre du traitement du diabète de type 1

Le jury est conscient du fait que le diabète de type 1 est une maladie particulièrement lourde sur le plan psychosocial pour les patients.

Sur base des RCT et des méta-analyses, le jury constate qu'il n'y a pas de différence sur l' HbA1c entre l'insuline humaine et les analogues de l'insuline.

Les analogues de l'insuline présentent certains avantages, notamment, une réduction des hypoglycémies nocturnes et une variabilité moindre. Les formes d'action prolongée offrent la possibilité d'administrer une injection plutôt que deux. Cependant, leurs effets à long terme restent encore peu clairs (cave: effets indésirables à long terme de l'insuline glargine) et ils coûtent plus cher à la société.

Le choix entre l'insuline humaine et les analogues de l'insuline doit s'appuyer sur des considérations autres que l' HbA1c : qualité de vie, observance thérapeutique, hypoglycémies, etc.

Le jury plaide en faveur de la flexibilité la plus élevée dans le choix entre l'insuline humaine et les analogues de l'insuline (selon la volonté et le profil du patient).

Afin d'éviter les hypoglycémies nocturnes en raison de leur profil d'action, d'une moindre variabilité et de leur confort d'utilisation (une seule injection plutôt que deux), le jury propose d'avoir recours, dans de nombreux cas, aux analogues à longue durée d'action. S'agissant des analogues d'action courte, il suggère de laisser le choix entre les insulines rapides humaines et analogues, en tenant compte des hypoglycémies nocturnes et interprandiales, du recours aux en-cas entre les repas et du confort du patient (injection juste avant le repas).

Par ailleurs, il existe certaines réserves par rapport à l'utilisation de certains analogues de l'insuline durant la grossesse et l'allaitement, et ce même s'il n'y a pas de contre-indications absolues (voir liste ci-dessous).

Analogues de l'insuline durant la grossesse et l'allaitement :

Insuline Lispro (Humalog et Humalog Mix)

- Grossesse :
 - pas d'effets secondaires (sur la base de données relatives à un nombre important de femmes enceintes exposées)
- Allaitement : pas de réserves

Insuline Aspart (NovoRapid)

- Grossesse :
 - peut être utilisée pendant la grossesse (pas d'effets secondaires : sur la base du suivi de 161 patientes enceintes dans des études randomisées)
- Allaitement : pas de restrictions

Biphasique Insuline Aspart (NovoMix)

- Grossesse :
 - Expérience clinique limitée
 - Pas de tératogénicité ni d'embryotoxicité chez l'animal
- Allaitement : Pas de restrictions

Glulisine (Apidra)

- Grossesse :
 - La prudence est de rigueur lors de la prescription à des femmes enceintes.
 - Données disponibles insuffisantes à propos de l'utilisation chez la femme enceinte.
 - Pas de différence en comparaison avec l'insuline humaine chez l'animal.
- Allaitement : On ne sait pas si la glulisine est excrétée dans le lait maternel, bien qu'en règle générale, l'insuline ne passe pas dans le lait maternel et n'est pas absorbée après administration orale.

Glargine (Lantus)

- Grossesse :

- Si nécessaire, son utilisation peut être envisagée durant la grossesse.
- Données cliniques insuffisantes pour exclure tout risque.
- Pas d'effets délétères directs dans les recherches expérimentales sur animaux.

- Allaitement : Pas de contre-indication explicite.

Detemir (Levemir)

-Grossesse :

- La prudence est de rigueur lors de la prescription à des femmes enceintes.
- Pas d'expérience clinique durant la grossesse.
- Pas de différence avec l'insuline humaine en termes d'embryotoxicité et de tératogénicité chez l'animal.

- Allaitement : La prudence est de rigueur lors de la prescription à des femmes allaitantes.

Tableau 6 : coût par DDD des différentes insulines

Principe actif	Coût/DDD
Insuline humaine (d'action rapide)	1,00 €
Insuline lispro (d'action rapide)	1,10 €
Insuline aspart (d'action rapide)	1,10 €
Insuline humaine (d'action intermédiaire)	1,00 €
Insuline humaine (association d'une insuline rapide et d'une insuline intermédiaire)	1,01 €
Insuline lispro (association d'une insuline rapide et d'une insuline intermédiaire)	1,09 €
Insuline aspart (association d'une insuline rapide et d'une insuline intermédiaire)	1,09 €
Insuline glargine	1,78 €
Insuline detemir	1,80 €

1.2. Quelles sont les conditions de mise en application pour l'implantation ?

Le jury est d'avis qu'à l'heure actuelle, la prise en charge thérapeutique du diabète de type 1 est très bonne: centres conventionnés de diabétologie, mise à disposition de glucosemètres et de tiges pour doser la glycémie, remboursement à 100% des insulines par l'assurance obligatoire, etc.

Le jury marque son accord sur les propositions suivantes de l'expert :

Traitement intensif du diabète de type 1 (partie 2)

- Visites régulières au centre de convention du diabète.
- Encadrement et soutien psychologique par une équipe pluridisciplinaire (diabétologue, éducateur en diabétologie, nutritionniste, psychologue, infirmière social(e), médecin généraliste, pharmacien, podologue).
- Si nécessaire, contacts téléphoniques fréquents avec des membres de cette équipe.
- Dosage de l'HbA1c tous les 3 à 6 mois, avec retour d'information au patient.

Le jury estime que le médecin généraliste doit faire partie de l'équipe pluridisciplinaire qui offre au patient un soutien fondamental et psychologique. Le médecin doit également impliquer le diabétologue et les autres membres de l'équipe dans le traitement et être tenu au courant de l'état de son patient. (Souvent, le généraliste connaît "très bien" son patient, sa famille, sa situation sociale, son approche en matière d'observance thérapeutique, etc.)

2. Diabète de type 2, insuffisamment contrôlé avec administration d'une dose maximale tolérable d'antidiabétiques oraux

2.1. Insuline

2.1.1. Opter pour l'initiation d'un traitement par insuline ou pour l'ajout d'un troisième antidiabétique oral (ADO) ?

Remarque préalable à propos du "troisième" antidiabétique oral

Dans les questions, on part d'une association de metformine avec une sulfonylurée. Le troisième ADO est donc une glitazone (pioglitazone ou rosiglitazone).

Le répaglinide peut aussi être utilisé en association avec la metformine, mais n'est pas enregistré pour utilisation dans le triple traitement oral.

L'acarbose (non remboursé et ayant déjà fait l'objet d'un débat dans le cadre de la réunion de consensus sur les antidiabétiques oraux) n'est pas retenu ici par le groupe bibliographie et les experts. En Belgique, il n'est autorisé que pour l'association avec une sulfonylurée (DM T2) et une insuline (DM T1), mais pas en combinaison dans le triple traitement.

De même, la sitagliptine n'a pas été débattue par le groupe bibliographie et les experts. Une fois sur le marché belge, le produit était uniquement enregistré en association à la metformine, mais dans l'intervalle, il a été enregistré au niveau européen pour le triple traitement.

Les effets des glitazones ont déjà été débattus dans le précédent rapport de consensus sur les médicaments oraux, mais à l'époque, certains éléments n'étaient pas connus, surtout les effets à long terme. Dans le cadre de la présente réunion de consensus, ils n'ont été discutés par les experts qu'au niveau de leurs effets à court terme (HbA1c, poids et impact sur l'hypoglycémie). Quant aux effets à long terme, seule la préservation de la fonction de cellules β (Etude ADOPT) a été abordée.

Par ailleurs, les experts n'ont pas débattu non plus des risques de décompensation cardiaque, d'accélération de la déminéralisation et des fractures osseuses (distales), des effets cardiovasculaires à long terme (effet légèrement bénéfique à certains égards pour la pioglitazone, cfr. Étude PROACTIVE), des doutes concernant la sécurité cardiovasculaire de la rosiglitazone (cfr. Étude NISSEN), qui n'ont pas été confirmés dans les sous-analyses d'autres études.

Bien entendu, le triple traitement oral ne constitue qu'un thème secondaire dans le cadre d'un consensus sur **l'usage ciblé des insulines**.

2.1.1.1. Données de la revue de la littérature

HbA1c

Pas de différence statistiquement significative entre l'association de 2 antidiabétiques oraux avec de l'insuline et l'association de 3 antidiabétiques oraux

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies

Hypoglycémies, chiffre global: moins d'épisodes d'hypoglycémie (résultat statistiquement significatif) en cas de traitement avec 3 antidiabétiques oraux par rapport à l'association de 2 antidiabétiques oraux avec de l'insuline (risque relatif= 0.6-0.7)

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: moins d'épisodes d'hypoglycémies nocturnes (3% vs. 9%, résultat statistiquement significatif) avec l'association de 3 antidiabétiques oraux par rapport à l'association de 2 antidiabétiques oraux avec de l'insuline

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies sévères: incidence faible

GRADE: pas d'application

Poids

Moindre prise pondérale (jusqu'à 1.3 kg, résultat statistiquement significatif) avec l'association de 2 antidiabétiques oraux avec de l'insuline par rapport à l'association de 3 antidiabétiques oraux

GRADE: moderate quality of evidence

De l'étude de la littérature et des trois études retenues (Schwartz 2003, Rosenstock 2006, Vinik 2007), le jury retient ce qui suit :

- Aucune différence n'a été mise en évidence s'agissant de l'HbA1c moyenne entre l'association d'un troisième ADO ou l'ajout d'une insuline au traitement.
- On rapporte un peu moins d'hypoglycémies avec l'association de 3 ADO. A cet égard, l'incidence des hypoglycémies sévères était trop faible pour mesurer des différences. La différence a donc été observée tant au niveau de l'incidence globale que des hypoglycémies nocturnes.
- La prise de poids est significativement moindre (jusqu'à 1,3 kg) avec l'association de 2 ADO et d'une insuline versus 3 ADO.

2.1.1.2. Données apportées par les experts

Le jury fait observer qu'aucun des experts n'apporte de réponse définitive à la question dont il est saisi et rapporte d'abord quelques observations et réflexions formulées par les experts .

- Tous les experts s'accordent à reconnaître que l'insuline est généralement mise en route tardivement. Du reste, un même constat ressort des nombreuses études qui ont fait l'objet du débat (cfr. Introduction par le groupe qui a effectué la revue de la littérature).
- A l'heure actuelle, l'approche reste encore trop **“failure driven”** plutôt que d'être **“treat to target”**.
 - “Treat to target” 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.
 - “Failure driven” est un néologisme qui décrit la situation inverse dans laquelle le soignant et le patient sont trop passifs et attendent qu'il soit plus qu'évident que le traitement est un échec pour tenter d'y apporter des adaptations, et encore, toujours en proie à des doutes.

- Coût :
Par DDD, les insulines sont plus chères que les ADO (En 2006, le coût par DDD était de 1,14 € pour l'insuline par rapport à 0,37 € pour les ADO). A ce propos, les glitazones sont une exception: rosiglitazone 1,77 € – pioglitazone 2,41 € par DDD, soit respectivement le même coût ou un coût supérieur que la glargine d'action prolongée utilisée dans les études précitées, à savoir 1,78 € par DDD.

Remarque du jury à propos de ce coût : le recours à l'insuline en cas d'échec du double traitement rend cependant indispensable l'autocontrôle de la glycémie aux fins du titrage et du suivi du traitement, une exigence qui implique des coûts supplémentaires.

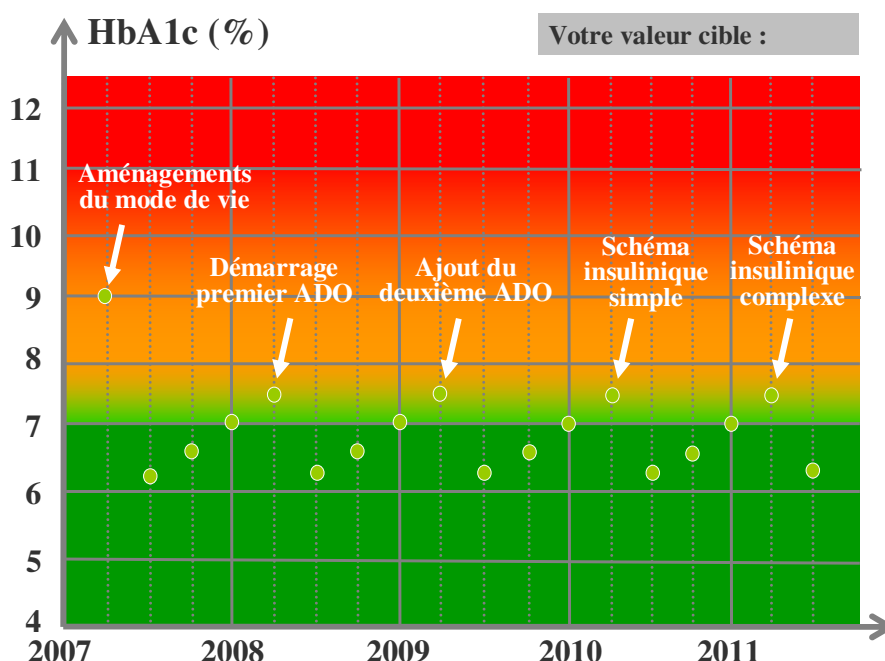
- Il ressort des résultats du Projet Diabète d'Alost que, au moment de référer le patient pour instaurer l'insulinothérapie, en soi, la reprise du processus éducatif a un impact positif sur le contrôle métabolique.

2.1.1.3. Conclusion

Dans la philosophie "treat to target", le jury opte pour un **schéma de type "step-up"** dans lequel on poursuit le traitement le plus longtemps possible dans le but d'atteindre une HbA1c < 7%. Compte tenu du fait qu'aucune différence significative n'a été mise en évidence pour les dosages de l'HbA1c entre l'association de trois ADO et de deux ADO et d'une insuline, mais aussi des effets indésirables et du coût plus élevé des glitazones par DDD, le jury choisit la formule **deux ADO + une insuline** et ce en dépit d'un risque accru d'hypoglycémies (globales et nocturnes).

Dans ce cadre, le jury renvoie aux observations relatives aux conditions essentielles sur les critères de remboursement (voir question 2.1.3).

Figure 3 : Approche "step-up" pour le diabète de type 2 (Projet Alost)



Dans le diabète de type 2, la production d'insuline par les cellules β du pancréas régresse progressivement. C'est la raison pour laquelle la dose d'ADO doit être augmentée par paliers et que, par ailleurs, chez la plupart des patients, il sera nécessaire de passer finalement à l'insulinothérapie. Pour éviter de courir en permanence après le train, avec un patient en hyperglycémie pendant de nombreuses années, il faut suivre régulièrement l'HbA1c (idéalement, tous les trois mois) et intensifier le traitement lorsque le taux d'HbA1c dépasse l'objectif.

Cette approche thérapeutique est dite "treat to target". Concrètement, on constate que ce principe n'est absolument pas appliqué. La dose d'antidiabétiques oraux est souvent augmentée trop tard et de manière incompétente tandis que, pour de multiples raisons, on attend généralement trop longtemps avant d'introduire l'insuline.

La figure 3 ci-dessus illustre ce principe à l'aide d'une petite carte en couleurs que l'on peut également remettre aux patients afin de leur permettre de suivre l'évolution de leur HbA1c et de souligner le fait qu'il s'agit d'un traitement de longue durée, dynamique et progressif.

Idéalement, le dosage de l'HbA1c devrait se faire tous les trois mois et être reporté sur la courbe, les couleurs permettant de voir immédiatement si la valeur se situe dans la cible ou pas. À chaque dépassement de la limite de 7,5%, le traitement doit être adapté. A chaque fois, on augmente la dose d'un cran par rapport au traitement existant. Bien entendu, l'éducation du patient reste la pierre angulaire, avec à chaque fois un pas de plus : introduction du premier ADO, titrage de la dose jusqu'au maximum, ajout d'un second ADO, titrage jusqu'à la dose maximale, ajout d'un schéma insulinique simple et en bout de course, d'un schéma insulinique complexe.

2.1.2. Quels sont les avantages et les inconvénients des différents schémas pour l'initiation d'un traitement par insuline ?
Quels sont les avantages et les inconvénients des analogues de l'insuline par rapport à l'insuline humaine ?
Est-il nécessaire de poursuivre l'administration d'antidiabétiques oraux lors de l'initiation d'un traitement par insuline ?

2.1.2.1. Quels sont les avantages et les inconvénients des différents schémas pour l'initiation d'un traitement par insuline ?

2.1.2.1.1. Données de la revue de la littérature

La revue de la littérature a livré quatre schémas potentiels d'initiation de l'insulinothérapie chez les diabétiques de type 2, dans le cas où le traitement avec ADO se révèle insuffisant.

Compte tenu de l'ampleur du débat, le jury en a extrait les principaux éléments qu'il présente de façon schématique. Pour l'interprétation des classifications GRADE, le jury fait remarquer que celles-ci sont pratiquement toutes de qualité "modérées". Pour des raisons évidentes, il est impossible d'étudier l'insulinothérapie en aveugle, ce qui dans un RCT est considéré d'emblée comme une carence méthodologique sévère. En cas d'absence de données ou d'une incidence trop basse comme dans l'hypoglycémie, la classification GRADE sera donc: "non applicable".

Schéma 1 : Schéma insulinique biphasique versus Schéma prandial (Hirao 2007, Holman 2007) - (insuline aspart biphasique 30/70 deux fois par jour versus insuline aspart trois fois par jour).

HbA1c

Pas de différence statistiquement significative entre l'insuline biphasique et l'insuline prandiale
GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies

Hypoglycémies, chiffre global: pas de différence statistiquement significative entre les traitements évalués
GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: pas de données disponibles
GRADE: pas d'application

Hypoglycémies sévères: aucun patient ne rapporte d'hypoglycémie sévère
GRADE: pas d'application

Poids

Moindre prise de poids (1kg, résultat statistiquement significatif) avec l'insuline biphasique par rapport à l'insuline prandiale.
GRADE: moderate quality of evidence

De la revue de la littérature et des études retenues, le jury retient qu'avec ce schéma d'administration :

- On n'observe pas de différence significative pour l'HbA1c.
- La prise de poids est significativement moindre (1 kg) avec le schéma insulinique biphasique par rapport au schéma prandial.
- Il n'y a pas de différence significative au niveau de l'hypoglycémie globale.
- Hypoglycémies nocturnes : pas de données disponibles
- Hypoglycémies sévères : pas une seule hypoglycémie sévère rapportée par le patient

Schéma 2: Schéma insulinique biphasique versus Schéma basal (Malone 2004, Raskin 2005, Jacober 2006, Holman 2007) – (insuline biphasique versus insuline glargine/detemir)

HbA1c

Diminution statistiquement significative (0.3 à 0.5% de différence) avec l'insuline biphasique par rapport à l'insuline basale.
GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies

Hypoglycémies, chiffre global: moins d'épisodes d'hypoglycémie (résultat statistiquement significatif) avec l'insuline basale par rapport à l'insuline biphasique.
GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: pas de différence statistiquement significative entre les traitements évalués.
GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies sévères: un seul épisode fut rapporté.
GRADE: pas d'application

Poids

Moindre prise de poids (1.9 à 2.8 kg en moins, résultat statistiquement significatif) avec l'insuline basale par rapport à l'insuline biphasique.
GRADE: high quality of evidence

Avec ce deuxième schéma :

- On observe une baisse significativement plus importante de l'HbA1c (de 0,3 à 0,5% de différence) avec le schéma biphasique, par rapport au schéma d'insuline basale.
- On observe un nombre d'épisodes d'hypoglycémie significativement moindre avec le schéma basal par rapport au schéma biphasique.
- Hypoglycémies nocturnes : pas de différence statistiquement significative.
- Hypoglycémies sévères : un seul épisode a été rapporté
- Prise de poids moindre et statistiquement significative (1.9 à 2.8 kg de moins) avec le schéma basal par rapport au schéma biphasique.

Schéma 3 : Schéma d'insuline prandiale versus Schéma d'insuline basale (Bastyr 2000, Holman 2007, Kazda 2005, Landstedt-Hallin 1995)

HbA1c

Plus grande diminution statistiquement significative (différence de 0.4 à 0.8%) avec l'insuline prandiale par rapport à l'insuline basale.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies

Hypoglycémies, chiffre global: moins d'épisodes hypoglycémiques avec l'insuline basale. Résultat statistiquement significatif dans une étude (Holman 2007), pas dans deux autres.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: pas de donnée disponible.

GRADE: pas d'application

Hypoglycémies sévères: aucun patient ne mentionne d'hypoglycémie sévère

GRADE: pas d'application

Poids

Moindre prise de poids (1.1 à 3.8 kg en moins, résultat statistiquement significatif) avec l'insuline basale par rapport à l'insuline prandiale.

GRADE: moderate quality of evidence

Avec ce troisième schéma :

- On observe une baisse significativement plus importante de l' HbA1c (de 0,4 à 0,8% de différence) avec le schéma prandial, par rapport au schéma d'insuline basale.
- On observe moins d'épisodes d'hypoglycémie avec le schéma d'insuline basale par rapport au schéma d'insuline prandiale. Dans une étude, la différence était statistiquement significative (Holman 2007), dans les deux autres pas.
- Hypoglycémies nocturnes : pas de données disponibles.
- Hypoglycémies sévères : pas une seule hypoglycémie sévère rapportée par le patient
- Prise de poids moindre et statistiquement significative (1,1 à 3,8 kg de moins) avec le schéma d'insuline basale par rapport au schéma d'insuline prandiale.

Schéma 4 : Administration d'une insuline basale une fois par jour, en observant s'il y a une différence significative entre une administration le matin ou le soir (Fritsche 2003, Philis-Tsimikas 2006, Standl 2006).

HbA1c

Deux études ne trouvent pas de différence significative; une étude trouve une différence significative mais peu pertinente cliniquement (différence de 0.28%, en faveur de l'administration le matin).

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies

Hypoglycémies, chiffre global : pas de différence statistiquement significative entre les traitements évalués.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: pas de différence statistiquement significative entre les traitements évalués

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies sévères: Deux études ne montrent pas de différence statistiquement significative. Une étude ne mentionne que deux épisodes et n'effectue pas de test statistique

GRADE: pas d'application

Poids

Pas de différence statistiquement significative entre les traitements évalués.

GRADE: moderate quality of evidence

En conséquence :

- Deux études n'ont observé aucune différence statistiquement significative au niveau de l'HbA1c. Une autre étude a relevé une différence certes statistiquement significative mais peu pertinente d'un point de vue clinique (0,28% de différence, à l'avantage de l'administration matinale).
- Pas de différence statistiquement significative au niveau des épisodes d'hypoglycémie et d'hypoglycémie nocturne.
- Hypoglycémie sévère : dans deux études, pas de différence statistiquement significative. Dans une étude, deux épisodes seulement et pas de test statistique.
- Pas de différence statistiquement significative au niveau du poids corporel.

Dans un souci de clarté, le jury fait remarquer que dans l'un des bras de l'étude Philis-Tsimikas 2006, on compare levemir et la NPH et que l'on ne trouve aucune différence quant au nombre d'hypoglycémies nocturnes. Toutefois, ce constat se situe en dehors de la question du moment de l'administration dans le schéma d'injection unique et sera abordé ailleurs.

On peut résumer les différences observées comme suit. Ce résumé n'a bien sûr pas de valeur scientifique et n'est fourni que pour clarifier le discours, aucun des schémas n'ayant été comparés côte à côte (« head-to-head») au cours d'une même étude.

Baisse HbA1c	biphasique	=	Prandiale	>>	basale _{matin}	>	basale _{soir}
Hypoglycémie	biphasique	=	prandiale	>	basale _{matin}	=	basale _{soir}
Hypoglycémies nocturnes	pas de différence significative ou pas de données disponibles						
Hypoglycémies sévères	pas de différence significative ou pas assez de données disponibles						
Prise de poids	basale _{matin}	=	basale _{soir}	<	biphasique	<	Prandiale

2.1.2.1.2. Données apportées par les experts

Des différents exposés des experts, le jury retient les arguments communs suivants.

D'une part, il existe un nombre insuffisant d'études de qualité suffisante comparant les différents schémas. D'autre part, ces travaux comparent non seulement les insulines proprement dites, mais aussi les protocoles thérapeutiques dans tous leurs aspects : autosurveillance ou dépendance de tiers, crainte ou risque d'hypoglycémie (situations à risque spécifiques), problème de fortes hyperglycémies postprandiales par rapport à des courbes quotidiennes plutôt stables dans lesquelles on peut utiliser le système "fix fasting first" (à savoir s'atteler dans un premier temps à la glycémie à jeun).

Les experts suggèrent de débiter par un schéma avec une seule injection : "schéma basal" – "fix fasting first". Dans ce schéma, on administre une insuline d'action longue que l'on titre sur la base de la glycémie à jeun.

Ce schéma doit en particulier être appliqué chez le patient qui reçoit régulièrement une éducation au diabète, mais qui, en raison d'une insulino-pénie qui progresse sous traitement oral maximal, atteint une HbA1c de 7,5% ou plus.

Les avantages de cette démarche sont, entre autres : un seuil psychologique plus bas puisqu'il n'y a qu'une seule injection et que le titrage est facile, car il ne se fonde que sur un nombre restreint de dosages (par exemple, trois mesures par semaine, à jeun).

De même, le seuil psychologique pour les généralistes qui ne sont pas encore suffisamment familiarisés avec l'insulinothérapie peut être nettement plus bas tandis que leur courbe d'apprentissage deviendra plus rapidement optimale grâce à la simplicité et à la clarté du protocole, en dépit d'un nombre plutôt limité de patients.

En principe, cette injection unique n'est pas liée aux repas, ce qui facilite l'administration tant pour le patient qui se soigne lui-même que pour celui qui dépend de tiers, notamment de proches et de soignants.

Si après un temps, il apparaît que ce schéma basal est lui aussi insuffisant, plusieurs possibilités sont envisageables, qui vont des insulines biphasiques au schéma basal prandial, etc. telles que décrites précédemment. Dans ces cas, il convient d'adapter le traitement à chaque cas individuel, en fonction du profil du patient. Le médecin devant s'efforcer d'exploiter au maximum les propriétés des différentes insulines pour résoudre les problèmes spécifiques du patient intéressé. A cet égard, voyez la réponse à la troisième question.

2.1.2.1.3. Conclusion

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.

En règle générale, le jury est d'avis de pouvoir préconiser un **schéma de type "step-up"** : en cas d'échec des antidiabétiques oraux en première ligne, 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'autocontrôle et donc un coût moindre. De cette manière, le seuil d'instauration de l'insulinothérapie est sans doute plus bas et dans la pratique, c'est le principe "treat to target" qui est le plus simple à mettre en œuvre, 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.

Le jury insiste sur le fait que ce schéma peut parfaitement être appliqué en première ligne.

2.1.2.2. Quels sont les avantages et les inconvénients des analogues de l'insuline par rapport à l'insuline humaine ?

2.1.2.2.1. Données de la revue de la littérature

(Yki-Yärvinen 2000, Fritsche 2003, Riddle 2003, Massi Benedetti 2003, Eliaschewitz 2006, Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006, Yki-Järvinen 2006, Pan 2007)

HbA1c

7 études ne trouvent pas différence statistiquement significative ni cliniquement pertinente (différence de HbA1c +/- 0.1%). 2 études trouvent une différence statistiquement significative de respectivement 0.22 et 0.4% en faveur de l'insuline glargine par rapport à l'insuline NPH.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémie

Hypoglycémie, chiffre global: 3 des 9 études trouvent une différence statistiquement significative en faveur des analogues de l'insuline à longue durée d'action. Les 6 autres études montrent une différence statistiquement non significative en faveur des analogues de l'insuline.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: moins d'épisodes hypoglycémiques (risque relatif d'environ 0.5) avec les analogues à longue durée d'action par rapport à l'insuline NPH

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies sévères: une étude trouve une différence statistiquement significative en défaveur de l'insuline humaine (5 vs 28 épisodes hypoglycémiques après 24 semaines). Cette étude inclut uniquement des patients asiatiques. Les autres études ne rapportent pas l'incidence d'hypoglycémies sévères (N=2), ne donnent pas de test statistique (N=4) ou mentionnent une incidence faible sans différence statistiquement significative (N=2).

GRADE: Low quality of evidence

Poids

Pas de différence statistiquement significative dans la plupart des études

GRADE: moderate quality of evidence

S'agissant du contrôle métabolique, aucune différence au niveau de l'HbA1c n'a été trouvée dans les publications mentionnées 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.

Dans cette question, l'élément essentiel est celui des hypoglycémies qui ont été étudiées à trois niveaux : globales, hypoglycémies nocturnes et hypoglycémies sévères (aide de tiers indispensable).

Au niveau de la survenue globale des hypoglycémies, trois études sur les neuf ont trouvé une différence statistiquement significative à l'avantage des analogues de l'insuline, tandis que les six études restantes ne mettent en évidence aucune différence statistiquement significative.

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

L'incidence des hypoglycémies sévères est difficile à évaluer dans la littérature consultée en raison du fait qu'il n'y a qu'une seule étude (enrôlant uniquement des patients asiatiques) rapportant ces données qui soit de qualité suffisante. À cet égard, on a observé une différence statistiquement significative à l'avantage des analogues de l'insuline d'action prolongée. Les autres études n'ont pas rapporté le nombre d'hypoglycémies (n = 2), ou bien l'incidence était basse, de sorte qu'aucune différence statistiquement significative n'a pu être mise en évidence (n = 2), ou encore, les données relatives à l'hypoglycémie sévère n'étaient pas statistiquement contrôlées (n=4).

2.1.2.2.2. Données apportées par les experts

Les experts présentent divers aspects qui peuvent être considérés comme des avantages ou des inconvénients des analogues de l'insuline par rapport aux insulines humaines.

Il existe parfois des chevauchements entre ces aspects. Le présent rapport s'efforce de les regrouper par sujet.

Coût :

Le coût par DDD pour les insulines humaines est d'environ 1 euro, aussi bien pour les insulines d'action courte que longue.

Les analogues de l'insuline d'action rapide coûtent environ 1,10 euro par DDD, alors que les analogues d'action lente coûtent 1,80 euro par DDD.

Fix Fasting First

Dans le cadre du "fix fasting First", qui consiste à titrer de manière forcée une insuline d'action longue sur la base de la glycémie à jeun, il faut viser une glycémie à jeun de 100 à 125 mg/dL pour atteindre une HbA1c de 7 à 7,5%. Une telle approche entraîne un risque d'hypoglycémie, les épisodes nocturnes étant les plus anxiogènes. Ceci démotive le patient pour poursuivre le traitement et on court le risque de ne pas atteindre l'objectif.

Différents experts sont d'avis que la fréquence moindre des hypoglycémies nocturnes avec les analogues de l'insuline d'action longue ne constitue pas une raison de commencer par les analogues, mais gardent à l'esprit qu'il est possible d'y passer rapidement en cas d'épisode d'hypoglycémie nocturne.

L'instauration immédiate d'un traitement avec des analogues de l'insuline d'action prolongée devrait être possible dans les groupes à risque évidents tels que les patients plus âgés, ceux qui n'ont pas de proches à leur côté pendant la nuit, etc.

Le pic postprandial

D'emblée, précisons que l'on attache beaucoup moins d'importance à ce pic dans le schéma de type "step-up" proposé. Cependant, dès le moment où il faut un protocole à injections multiples d'insuline, il peut aussi être opportun d'avoir recours à un analogue d'action rapide chez les diabétiques de type 2 également. À titre d'exemple, citons le patient qui utilise une insuline basale d'action prolongée et chez qui le taux d'HbA1c s'élève avec le temps et les courbes journalières montrent une hausse surtout postprandiale après le repas principal. Dans ce cas, il serait logique d'opter pour une injection supplémentaire d'un analogue d'action rapide avant le repas.

Effets secondaires à long terme

Comme l'a signalé un expert, pour les analogues de l'insuline, il n'y a pas encore de pharmacovigilance à long terme et pour l'instant, on n'a pas encore observé d'effets secondaires inconnus.

2.1.2.2.3. Conclusion

Comme les preuves scientifiques disponibles démontrent l'absence de différence concernant l'HbA1c entre les insulines humaines et les analogues de l'insuline et comme ces derniers sont plus coûteux que les premières, **le jury choisit d'utiliser les insulines humaines en première intention.**

Il n'empêche que le jury est conscient de la différence au niveau des effets indésirables entre les deux types de produits (quelques hypoglycémies symptomatiques en moins par an avec les analogues de l'insuline) et du fait que pour certains patients, en raison de leur contexte psychosocial, il est conseillé d'entamer le traitement par les analogues de l'insuline.

- Les analogues rapides sont justifiés en cas de pic glycémique postprandial insuffisamment maîtrisé avec les insulines humaines, ou lorsque le mode de vie du patient exige davantage de

flexibilité que ne le permettent les insulines humaines en raison de leur action trop prolongée par rapport au pic glycémique postprandial.

- Quant aux analogues lents, ils présentent un avantage parce qu'ils peuvent être injectés à n'importe quel moment de la journée et dans le cas où le patient éprouve des difficultés à optimiser sa glycémie à jeun (en raison d'un risque réduit d'hypoglycémies nocturnes en cas de titration forcée).

2.1.2.3. Est-il nécessaire de poursuivre l'administration d'antidiabétiques oraux lors de l'initiation d'un traitement par insuline ?

2.1.2.3.1. Données de la revue de la littérature

Dans la revue de la littérature, plusieurs protocoles insuliniques ont été étudiés, avec à chaque fois une comparaison avec la poursuite ou pas de l'ADO.

Dans le cadre de la présente question, les études pertinentes sont surtout celles qui ont comparé un schéma insulinique donné avec ce même schéma + un ADO, ce qui cadre également le mieux avec le schéma de type "step-up" et l'approche "treat to target" dont il a été question précédemment.

Dans la mesure du possible, le jury analyse les diverses données de la littérature selon leur complexité croissante.

Goudswaard 2004:

HbA1c

Chute plus importante (différence de 0,3%) avec l'association d'insuline NPH 1x/j le soir avec antidiabétique oral par rapport à l'insuline NPH 1x/j le soir en monothérapie

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies

Hypoglycémies, chiffre global: pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements évalués

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: pas de mention

GRADE: pas d'application

Hypoglycémies sévères: pas d'épisode dans les deux groupes

GRADE: pas d'application

Poids

Pas de différence statistiquement significative entre les traitements évalués

GRADE: moderate quality of evidence

Dans cette étude, on a observé une plus forte baisse de l'HbA1c (d'environ 0,3%) avec une association d'insuline NPH le soir et maintien de l'ADO, versus insuline NPH en monothérapie. Aucune différence n'a été notée au niveau de l'incidence des hypoglycémies ou du poids corporel.

HbA1c

Aucune différence statistiquement significative trouvée dans une méta analyse regroupant 7 RCT's qui totalisent 630 patients. Une RCT complémentaire de 211 patients a trouvé un avantage statistiquement significatif de la thérapie combinée (insuline basale 1x/j le soir plus antidiabétiques oraux) ; une deuxième RCT par contre trouve un avantage statistiquement significatif pour le traitement avec l'insuline (2x/jour) seule.

GRADE: low quality of evidence

Hypoglycémies

Hypoglycémies, chiffre global: la plupart des RCT's (N=8) ne mentionnent pas d'évaluation statistique pour ce paramètre. Une RCT de 211 patients trouve une incidence plus faible d'hypoglycémie pour l'association d'insuline basale 1x/j le soir avec les antidiabétiques oraux (RR= 0.35).

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: pas de mention

GRADE: pas d'application

Hypoglycémies sévères: pas de mention

GRADE: pas d'application

Poids

Pas de différence statistiquement significative entre les traitements évalués

GRADE: moderate quality of evidence

Ces études se sont penchées sur l'administration d'insuline deux fois par jour versus une injection quotidienne unique avec maintien de l'ADO.

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes concernant l'HbA1c.

Les informations relatives à la différence du nombre d'hypoglycémies étaient très limitées, une seule étude seulement a trouvé une incidence légèrement inférieure dans le groupe insuline + ADO.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes concernant le poids corporel.

Sur la base des études précitées, le jury conclut que l'on peut opter pour la **poursuite de l'ADO lors de l'initiation d'un schéma d'insulinothérapie en une seule injection**. En effet, on obtient ainsi un meilleur contrôle métabolique (HbA1c) qui est en fait équivalent à celui obtenu avec un schéma comprenant deux injections. En ce qui concerne les autres objectifs, il n'y a que peu de différence, voire aucune.

HbA1c

Réduction plus importante (jusque 0.6%) avec l'association mélange d'insuline 2x/j plus antidiabétiques oraux, en comparaison avec un mélange d'insuline 2x/j seul

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies

Hypoglycémies, chiffre global: pas de différence significative entre les traitements évalués

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: pas de mention

GRADE: pas d'application

Hypoglycémies sévères: ne survient dans aucun des deux groupes

GRADE: pas d'application

Poids

- Dans deux RCT, le traitement à base d'insuline seule montre une plus faible prise de poids que l'association de glitazone et d'insuline (différence de 1.1 à 1.8 kg, résultat statistiquement significatif).

- Une RCT ne montre pas de différence statistiquement significative entre l'insuline plus metformine et l'insuline seule.

GRADE: moderate quality of evidence

Ces études décrivent un schéma déjà plus complexe, avec une comparaison entre l'administration d'un mélange d'insulines deux fois par jour avec ou sans maintien de l'ADO.

Ici aussi, une baisse plus importante de l'HbA1c est observée si l'on poursuit le traitement avec l'ADO.

Aucune différence n'a été observée sur l'incidence des hypoglycémies. La seule différence se situait au niveau de l'évolution du poids corporel dans le cas où l'ADO était une glitazone (+ 1,1 à 1,8 kg).

Goudswaard 2004

HbA1c

Réduction plus grande (différence de 0.15%) avec plusieurs injections d'insuline par jour (NPH basale le soir + prandiale) par rapport à l'association d'insuline NPH 1x/j le soir (basale) avec des antidiabétiques oraux.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémie

Hypoglycémie, chiffre global: pas de différence statistiquement significative entre les deux traitements évalués

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: pas de mention

GRADE: pas d'application

Hypoglycémies sévères: pas de mention

GRADE: pas d'application

Poids

Moindre prise de poids (1.1 kg) avec l'association d'insuline NPH 1x/j le soir plus antidiabétiques oraux par rapport à plusieurs injections d'insuline par jour (NPH basale le soir + prandiale)

GRADE: moderate quality of evidence

- Injections multiples versus 1 injection le soir + ADO : effet légèrement meilleur (HbA1c) avec les injections multiples (modéré).
- Injections multiples versus 1 injection le matin + ADO : effet légèrement meilleur avec les injections multiples (modéré).

2.1.2.3.2. Données apportées par les experts

Le coût par DDD est plus élevé pour l'insuline que pour les ADO (à l'exception des glitazones). Le jury retient que, si l'on obtient un effet identique ou meilleur sur l' HbA1c en maintenant l'ADO lors de l'instauration de l'insulinothérapie avec, en plus, un coût plus favorable, il faut envisager un tel protocole puisqu'il nécessitera moins d'insuline.

Dans la plupart des études débattues, l'HbA1c initiale lors de l'initiation de l'insuline est plus élevée que ce que préconisent les recommandations. Ceci signifiant qu'à ce moment, les cellules β sont déjà loin sur la voie de l'épuisement et qu'en tout état de cause, il faudra une dose plus élevée d'insuline. Si, dans le respect du principe "treat to target", l'insulinothérapie est initiée à temps, la fonction résiduelle des cellules β sera encore meilleure et à ce moment, l'utilité de la poursuite du traitement avec un ADO, metformine ou sulfonylurée, sera peut-être plus grande que dans les études précitées.

L'avis des experts est que l'on gagne probablement davantage sur le terrain de l'HbA1c en poursuivant le traitement avec un ADO lors de l'initiation de l'insuline que ne le montrent les études précitées.

Le fait qu'il faille encore attendre trop longtemps avant d'entamer l'insulinothérapie ressort également des commentaires d'autres experts .

2.1.2.3.3. Conclusion

Le jury conserve sa préférence pour un schéma de type "step-up" tel qu'expliqué ci-dessus, dans le respect du principe "treat to target". Ce choix est posé sur la base des recommandations, de la présente revue de la littérature, des observations des experts et de l'analyse des coûts favorable.

Ce choix signifie qu'à chaque fois que l'objectif pour l'HbA1c n'est pas atteint de manière suffisante, il faut passer au stade suivant dans le traitement : éducation et aménagements du mode de vie → ADO → association de 2 ADO → initiation de l'insulinothérapie en conservant l'ADO → enfin, commencer le schéma d'injections multiples.

Remarque du jury : l'association de rosiglitazone et d'insuline est contre-indiquée, de l'avis du "Summary of Product Characteristics" (SPC). La pioglitazone est autorisée pour son utilisation "en association avec l'insuline chez les patients diabétiques de type 2 dont la glycémie est insuffisamment équilibrée et auxquels la metformine n'est pas conseillée en raison de contre-indications ou d'intolérances".

2.1.3. Quelles sont les conditions de mise en application pour l'implantation ?

2.1.3.1. Données extraites de la revue de la littérature

Il n'est pas possible de répondre à ces questions sur la base de la présente revue de la littérature étant donné que celle-ci s'est focalisée sur les autres questions et, en particulier, sur les effets du traitement médicamenteux sur l'HbA1c, les hypoglycémies et le poids corporel.

Aucune revue de la littérature n'a été effectuée sur les conditions de mise en application.

2.1.3.2. Données apportées par les experts

Les différents experts ont abondamment discuté ou abordé le sujet. Le débat s'est déroulé sur la base de divers projets relatifs à la prise en charge du diabète par la première ligne.

Dans un souci de lisibilité les diverses observations formulées sont regroupées dans un seul texte.

Il reste primordial que tous les intéressés, soignants des différentes disciplines et patients connaissent et appliquent les recommandations et valeurs cibles actuelles, notamment pour l'HbA1c. A ce propos, toute amélioration des connaissances du patient en la matière a pour résultat son autonomisation ("empowerment").

La mise en œuvre exige une expérience suffisante en matière de titration des différentes classes de médicaments oraux et des insulines.

A cet égard, le jury plaide pour une prise en charge dans laquelle le patient occupe le rôle central. En fonction du principe de subsidiarité, le patient pourra se procurer les soins là où ils sont le plus facilement disponibles. Ces soins répondront aux recommandations actuelles et la collaboration des différentes disciplines tout au long du parcours de soins du patient sera suffisamment soutenue par les pouvoirs publics. De la sorte, la prise en charge sera répartie entre les patients et les différents soignants, c'est un principe connu à l'échelle internationale comme le modèle du partage des soins ("shared care model").

Une éducation doit être prévue à la base de la pyramide du diabète (voir dessin ci-dessous): pas seulement pour les patients des centres conventionnés en diabétologie, mais aussi pour les patients dont le diabète vient d'être diagnostiqué et ceux qui sont soignés avec des antidiabétiques oraux.

Dans ce contexte, il est clair qu'un éducateur, mis à disposition à l'échelon loco-régional, est considéré comme une plus-value, car, grâce à lui, l'expertise n'est pas morcelée et l'on peut tenir compte au maximum des besoins du patient, également et surtout au stade qui précède l'initiation de l'insulinothérapie, et même déjà dès la pose du diagnostic.

Cet éducateur pourra être épaulé par les infirmières (du centre) de référence qui, dans le cadre de la nomenclature existante, ont déjà un rôle pratique dans la prise en charge des diabétiques qui entament leur insulinothérapie.

La manière dont ceci peut être organisé avec succès au niveau loco-régional peut varier et il peut être utile de greffer cette initiative sur les structures et projets existants dans le cadre de la première ligne. Les projets débattus ont un dénominateur commun en deux volets. D'une part, il est nécessaire de mettre un coordinateur en place pour assister les différents soignants et le patient à élaborer et suivre le protocole des tâches. D'autre part, il faut un "coaching" par la deuxième ligne ("teach the teacher").

Une bonne évaluation de la qualité peut fournir à tous les soignants impliqués et au patient un retour d'information indispensable.

Le matériel d'autosurveillance sera offert en son temps, mais au moment opportun, à savoir lorsqu'il sera utile ou nécessaire. Par exemple, à l'occasion d'un changement radical du traitement oral ou – dans le cas où la thérapie est maximale – lorsque l'on envisage d'initier (ou pas) l'insulinothérapie.

2.1.3.3. Conclusion

Le jury se rallie à l'avis des experts.

A l'heure actuelle, il existe différents projets multidisciplinaires relatifs au diabète de type 2, la plupart étant tributaires de la bonne volonté des intéressés.

Il est nécessaire de disposer d'un soutien structurel doté d'une coordination ainsi que de dispenser une éducation avec contrôle de qualité en aval.

Il convient de dispenser une éducation et d'enseigner une méthodologie aux fins de la mise en œuvre des recommandations actuelles de bonnes pratiques médicales par les différents dispensateurs de soins.

Si l'éducation permet de rehausser le niveau de connaissances du patient, en fin de compte, ce dernier bénéficiera d'une autonomisation ("empowerment") qui fera de lui davantage un partenaire qu'un malade dans le cadre des soins.

Le patient diabétique a droit à un parcours de soins qui respecte le principe de subsidiarité, les soignants impliqués possédant une connaissance technique suffisante.

Dès le moment où l'on envisage l'insulinothérapie, la mise à disposition de matériel d'autosurveillance est absolument impérative.

Dès la pose du diagnostic, toute personne souffrant de diabète a déjà droit à une éducation approfondie qui pourra se répéter de manière régulière au fil de l'évolution de la maladie. Le but étant de prendre en compte à chaque fois les questions et les carences du patient.

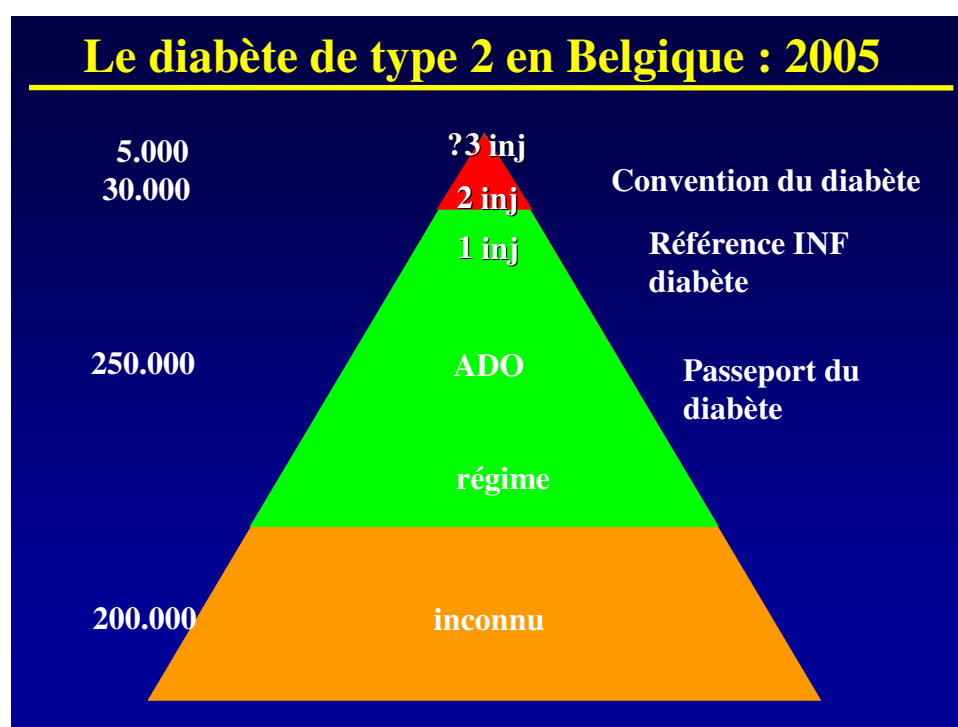
Via des initiatives connexes à la prise en charge du diabète, un bon encadrement de la deuxième ligne doit être assuré, cette dernière assumant surtout une mission de « coaching » des autres soignants ("teach the teacher") afin de concrétiser pleinement le principe de subsidiarité.

L'attribution des missions au niveau loco-régional s'effectue de manière encore plus efficace lorsqu'un coordinateur est spécifiquement chargé d'en assurer l'organisation et le suivi pour les différents acteurs impliqués. Il est évident que ces activités doivent s'effectuer dans un contexte multidisciplinaire réel et solide au sein duquel le patient et le médecin généraliste, en sa qualité de gestionnaire du Dossier médical global, jouent un rôle prépondérant.

Dans l'annexe, le jury a repris le projet Diabète d'Alost qui peut se révéler utile pour définir les missions régionales. Un résumé pratique de ce projet est également annexé.

Tout projet relatif au diabète doit saisir l'opportunité de réaliser un contrôle et un suivi de la qualité fouillés, avec la faculté de corriger les imperfections à chaque fois qu'un cercle de qualité est terminé.

Figure 4



2.2. Exénatide

2.2.1. L'exénatide peut-elle être une alternative à l'initiation d'un traitement par insuline?

2.2.1.1. Données extraites de la revue de la littérature

Patients insulino-naïfs – Adjonction de l'insulinothérapie versus adjonction d'exénatide (Amori 2007)

HbA1c

Pas de différence statistiquement significative entre l'insuline et l'exénatide

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies

Hypoglycémies, chiffre global: pas de différence statistiquement significative.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: absence de données.

GRADE: pas d'application

Hypoglycémies sévères: incidence faible, pas de test statistique

GRADE: pas d'application

Poids

Moindre prise de poids (4,8 kg, résultat statistiquement significatif) avec exénatide par rapport à l'insuline

GRADE: moderate quality of evidence

Les études concernées ne montrent pas de différence significative au niveau de l'HbA1c entre l'initiation d'une insulinothérapie ou l'introduction d'exénatide en complément de la metformine et des sulfonurées.

Globalement, le nombre d'hypoglycémies est similaire.

On observe une baisse significative du poids corporel suite à l'introduction d'exénatide par rapport à l'initiation de l'insulinothérapie (jusqu'à 4,8 kilos).

Les études mentionnées rapportent d'importants effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée : respectivement RR 3,17, 3,52 et 2,27)

2.2.1.2. Données apportées par l'expert

L'exénatide peut être une alternative à l'insulinothérapie, de préférence chez les patients obèses de type 2, en cas d'HbA1c initiale < 9% et d'un diagnostic posé depuis pas trop longtemps, ce qui peut indiquer une réserve de cellules β encore suffisante.

Les effets indésirables gastro-intestinaux, certes fréquents, ne constituent en fin de compte une raison d'arrêter le traitement que chez moins de 4% des patients.

2.2.1.3. Conclusion

Il n'y a aucun avantage au niveau de l'HbA1c avec l'adjonction d'exénatide en comparaison avec l'initiation de l'insulinothérapie.

En outre, le mécanisme d'action de l'exénatide n'a été découvert que tout récemment et son innocuité n'a pas été montrée.

A ce jour, on ne connaît que quelques effets à court terme, les effets sur l'évolution à long terme du diabète doivent encore être étudiés, de même que les effets indésirables à long terme.

Bien évidemment, on ne dispose pas de critères d'évaluation solides en matière de mortalité.

Le traitement avec l'exénatide exige deux injections par jour. Il convient d'évaluer dans quelle mesure un tel schéma est acceptable pour le patient et ne constitue pas un obstacle similaire ou encore plus important par rapport à l'initiation d'une insulinothérapie à injection unique.

Le jury fait remarquer que l'exénatide coûte plus cher par DDD. Cependant, la dose ne devant pas être titrée, éventuellement, l'encadrement et le matériel d'autosurveillance pourraient être moindres.

En fin de compte, il faudra malgré tout avoir recours à l'insuline si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint.

Chez les patients (très) obèses qui ne sont pas parvenus à une perte de poids suffisante avec des aménagements de leur mode de vie, l' **exénatide pourrait avoir un rôle limité** dans le traitement, en tant qu'adjuvant dans un traitement avec deux ADO (metformine et dérivés de sulfonyles) à la dose maximale acceptable et si l'HbA1c n'est pas supérieure à 9%.

2.2.2. Le traitement par insuline ou par exénatide peut-il être initié en première ligne? Quelles sont les conditions de mise en application pour l'implantation?

2.2.2.1. Le traitement par insuline ou par exénatide peut-il être initié en première ligne?

2.2.2.1.1. Données extraites de la revue de la littérature

Il n'est pas possible de répondre à ces questions sur la base de la présente revue de la littérature puisque cette dernière s'est concentrée sur d'autres questions.

2.2.2.1.2. Données apportées par l'expert

Exénatide: peut être instauré en première ligne. La dose est définie au préalable et des schémas de titration compliqués ne sont pas nécessaires.

Insuline: l'initiation de l'insuline en première ligne est possible. Les généralistes la prescrivent moins en raison du risque d'hypoglycémies et de l'obstacle que représente l'injection. Les soignants de première ligne doivent connaître clairement la différence entre le diabète de type 1 et de type 2 en ce qui concerne la survenue des hypoglycémies. L'initiation de l'insuline en première ligne est réalisable à condition d'avoir un bon protocole de choix du schéma insulinaire, la méthode de titration et de bénéficier du soutien d'éducateurs en diabétologie avec, si nécessaire, l'appui de la seconde ligne. Une fois que cet obstacle est surmonté et que la courbe d'apprentissage est terminée, il devient plus facile de commencer suffisamment tôt.

2.2.2.1.3. Conclusion

Compte tenu du nombre relativement élevé de patients qui, à l'heure actuelle, ne sont placés sous insuline qu'après de longues hésitations, lorsque l'HbA1c a déjà largement dépassé la norme, **l'initiation de l'insulinothérapie par le médecin généraliste est souhaitable et l'introduction d'exénatide est possible.**

2.2.2.2. Quelles sont les conditions de mise en application pour l'implantation?

Conditions préalables à l'introduction de l'exénatide : voir la conclusion relative aux conditions préalables à l'initiation de l'insulinothérapie, à la différence qu'ici, la titration n'est pas nécessaire.

Les conditions de remboursement pour l'exénatide doivent être adaptées aux situations cliniques réalistes. Explication du jury : pas de remboursement si l'HbA1c \geq 9,0% ou ne pas prolonger le remboursement si après un an de traitement, l'HbA1c \geq 7,5%.

3. Diabète de type 2, insuffisamment contrôlé avec une injection d'insuline associée à des antidiabétiques oraux

3.1. Comment poursuivre au mieux le traitement instauré: quel(le) sont les insulines/ schéma d'insuline nécessaires?

3.1.1. Faut-il poursuivre l'ADO à l'initiation de l'insulinothérapie?

3.1.1.1. Données extraites de la revue de la littérature

Aucune étude de qualité suffisante n'a été trouvée.

3.1.1.2. Données apportées par l'expert

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

3.1.1.3. Conclusion

La metformine est le seul antidiabétique oral très étudié n'induisant pas de prise de poids. Il semble logique de le conserver chez les patients souffrant d'un excès de poids. En général, on arrête le dérivé de sulfonyle lors du passage à un schéma d'injections multiples.

Remarque du jury: de l'avis du SPC, l'association de rosiglitazone et d'insuline est contre-indiquée. La pioglitazone est autorisée pour son utilisation "en association avec l'insuline chez les patients diabétiques de type 2 dont la glycémie est insuffisamment équilibrée et auxquels la metformine n'est pas conseillée en raison de contre-indications ou d'intolérances".

3.1.2. Quel type d'insuline faut-il privilégier? Humaine ou analogue?

Comme mentionné, différents types d'insulines sont disponibles:

- insuline «prandiale» (ou rapide, soit de type humaine soit de type analogue: lispro, aspart, glulisine)
- insuline «basale», (soit de type NPH, soit de type analogue : glargine ou detemir)

3.1.2.1. Données extraites de la revue de la littérature

a) *Patients non insulino-naïfs – Analogues de l'insuline versus Insulines humaines*

Analogues de l'insuline d'action prolongée versus insuline NPH (Massi Benedetti 2003, Raslova 2004, Rosenstock 2001)

HbA1c

Pas de différence statistiquement significative entre les analogues de l'insuline à longue durée d'action et l'insuline NPH 1-2 x/jour.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies

Hypoglycémies, chiffre global: pas de différence statistiquement significative.

GRADE: high quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: moins d'épisodes hypoglycémiques avec les analogues de l'insuline à longue durée d'action (résultat statistiquement significatif) par rapport à l'insuline NPH.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies sévères: incidence faible dans les deux groupes, sans évaluation statistique

GRADE: pas d'application

Poids

2 études montrent une différence statistiquement significative (jusque 1 kg) en faveur des analogues de l'insuline à longue durée d'action, une autre étude ne montre pas de différence statistiquement significative.

GRADE: Moderate quality of evidence

Analogues de l'insuline biphasique d'action courte versus insuline NPH (Christiansen 2003)

HbA1c

Pas de différence statistiquement significative entre les analogues de l'insuline biphasiques à courte durée d'action 2x/ et l'insuline NPH 2x/jour

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies

Hypoglycémies, chiffre global: pas de différence statistiquement significative.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: absence de données.

GRADE: pas d'application

Hypoglycémies sévères: absence de données

GRADE: pas d'application

Poids

Pas de données

GRADE: pas d'application

Analogues de l'insuline d'action courte versus insuline humaine d'action courte (Vignati 1997, Bastyr and Huang 2000, Bretzel 2004, Dailey 2004, Raslova 2004, Rayman 2007)

HbA1c

Pas de différences: 4 études ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les analogues de l'insuline à courte durée d'action et l'insuline humaine à courte durée d'action; 1 étude montre une différence statistiquement significative mais sans pertinence clinique de 0.16% en faveur de l'insuline glulisine.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies

Hypoglycémies, chiffre global: pas de différence statistiquement significative.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: 1 étude trouve une différence statistiquement significative en faveur de l'insuline glulisine; 3 autres études trouvent une différence statistiquement non significative en faveur des analogues de l'insuline à courte durée d'action par rapport à l'insuline humaine à courte durée d'action.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies sévères: pas mentionné (N=2) ou pas d'analyse statistique (N=2) ou incidence faible et pas de différence statistiquement significative (N=2)

GRADE: pas d'application

Poids

Données insuffisantes

GRADE: pas d'application

b) Patients non insulino-naïfs – Préférence pour un analogue de l'insuline déterminé ? (Niskanen 2004)

HbA1c

Diminution plus grande (différence de 0.14%, résultat statistiquement significatif) avec l'insuline biphasique lispro 25/75 2x/jour par rapport à l'insuline biphasique aspart 2x/jour.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies

Hypoglycémies, chiffre global: pas de différence statistiquement significative.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: absence de données.

GRADE: pas d'application

Hypoglycémies sévères: incidence faible, pas d'évaluation statistique.

GRADE: pas d'application

Poids

Absence de données

GRADE: pas d'application

En résumé, à propos de l'influence sur l'HbA1c, de la survenue d'hypoglycémies et de l'évolution pondérale, le jury retient ce qui suit :

HbA1c : La plupart des études dans la revue de la littérature rapportent les changements au niveau de l'HbA1c comme étant le principal résultat de l'efficacité. Les différences pour l'HbA1c entre divers traitements par insuline sont trop peu importantes d'un point de vue clinique pour être déterminantes dans le choix du traitement. Lors de ce choix, d'autres facteurs jouent aussi un rôle important : notamment, la faisabilité pratique du traitement et le risque d'épisodes hypoglycémiques.

Hypoglycémie: Les études rapportent une incidence moindre de l'hypoglycémie nocturne (surtout avec les analogues d'action longue), ce qui représente un avantage clinique en faveur des analogues de l'insuline. L'incidence totale de l'hypoglycémie n'est toutefois pas différente. S'agissant des hypoglycémies graves, les données sont insuffisantes.

Poids: 2 études montrent une différence statistiquement significative du poids (jusque 1 kg) en faveur des analogues de l'insuline à longue durée d'action, une autre étude ne montre pas de différence statistiquement significative.

3.1.2.2. Données apportées par l'expert

L'expert souligne que l'analyse de la littérature scientifique qui nous a été transmise concernant les types d'insuline et/ou les schémas d'insulinothérapie à proposer lors d'un échec d'une insulinothérapie à une injection associée aux anti-diabétiques oraux montre peu d'évidences entre les différents schémas d'insulinothérapie et les différentes insulines étudiées. On note néanmoins une réduction de la fréquence et/ou de la sévérité des hypoglycémies notamment nocturnes quand on compare une insuline basale humaine à un analogue retard.

La première étape pourrait donc être de remplacer l'insuline basale de type NPH par un analogue retard afin de réduire le risque d'hypoglycémies (Yki-Jarvinen 2006, Yki-Jarvinen 2000) et dès lors pouvoir mieux titrer cet analogue retard et d'améliorer l'équilibre du diabète. Dans ce cas de figure, on peut parallèlement conserver les anti-diabétiques oraux.

Par ailleurs, l'usage des insulines pré-mélangées de type analogue permet d'injecter l'insuline au moment du repas sans devoir attendre les 30 minutes nécessaires lorsqu'on utilise une insuline pré-mélangée classique. Or dans la pratique, peu de patients attendent réellement les 30 minutes recommandées (Overmann 1999) et l'usage des insulines pré-mélangées de type analogue permet donc d'améliorer le contrôle glycémique post-prandial tout en s'approchant plus de la réalité de terrain (Hermansen 2002).

3.1.2.3. Conclusion

Voir le point 3.1.3.3. Le jury considère en effet qu'il est recommandé d'ajouter la conclusion de cette question à celle de la question suivante car le choix entre une insuline humaine et les analogues de l'insuline est indissociable du choix du schéma à suivre et des différences entre les insulines humaines et les analogues de l'insuline (un sujet déjà traité dans les réponses à la question 2.1).

3.1.3. Quel schéma privilégier?

3.1.3.1. Données extraites de la revue de la littérature

a) **Patients non insulino-naïfs– Schéma insulinique biphasique versus schéma insulinique prandial** (Bretzel 2004)

HbA1c

Pas de différence statistiquement significative entre l'insuline biphasique et l'insuline prandiale.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies

Hypoglycémies, chiffre global: pas de différence statistiquement significative entre les traitements évalués

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: absence de données.

GRADE: pas d'application

Hypoglycémies sévères: absence de données.

GRADE: pas d'application

Poids

Pas de données statistiquement testées.

GRADE: pas d'application

b) **Patients non insulino-naïfs– Schéma insulinique biphasique versus schéma insulinique basal** (Malone 2005)

HbA1c

Diminution plus importante (différence de 0.6%, résultat statistiquement significatif) avec l'insuline biphasique 2x/jour par rapport à l'insuline basale 1x/jour.

GRADE: low quality of evidence

Hypoglycémies

Hypoglycémies, chiffre global: pas de différence statistiquement significative.

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: moins d'épisodes hypoglycémiques avec l'insuline biphasique 2x/jour (résultat statistiquement significatif) par rapport à l'insuline basale 1x/jour

GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies sévères: aucun patient ne rapporte d'épisode hypoglycémique.

GRADE: pas d'application

Poids

Prise de poids plus importante (statistiquement significatif) avec l'insuline biphasique par rapport à l'insuline basale.

GRADE: moderate quality of evidence

c) Patients non insulino-naïfs - Schéma insulinique biphasique versus schéma insulinique basal bolus (Rosenstock 2007)

HbA1c

Pas de différence statistiquement significative entre l'insuline biphasique et l'insuline basale-prandiale.
GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies

Hypoglycémies, chiffre global: pas de différence statistiquement significative.
GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: pas de différence statistiquement significative.
GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies sévères: incidence faible, pas de différence statistiquement significative.
GRADE: pas d'application

Poids

Pas de différence statistiquement significative entre l'insuline biphasique et l'insuline basale-prandiale.
GRADE: moderate quality of evidence

d) Patients non insulino-naïfs- Quel schéma biphasique privilégier ? 50/50 + 25/75 ou 2 x 25/75 (Roach 2003)

HbA1c

Pas de différence statistiquement significative entre l'insuline lispro 50/50 + 25/75 et l'insuline lispro 2 x 25/75 .
GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies

Hypoglycémies, chiffre global: pas de différence statistiquement significative.
GRADE: moderate quality of evidence

Hypoglycémies nocturnes: absence de données.
GRADE: pas d'application

Hypoglycémies sévères: aucun patient ne rapporte une épisode d'hypoglycémie sévère.
GRADE: pas d'application

Poids

Absence de données
GRADE: pas d'application

SYNTHESE

HbA1c : dans la plupart des études, on ne retrouve aucune différence statistique entre les différents schémas, à l'exception de l'étude 'Malone 2005', dans laquelle on constate une baisse statistiquement significative de 0,6% de HbA1c pour l'insuline biphasique (25/75, analogue) 2x/jour versus insuline basale 1x/jour (glargine). Cette étude n'est assortie que d'un niveau de preuve bas ('low quality of evidence').

Hypoglycémies globales: pas de différences statistiques trouvées.

Hypoglycémies nocturnes: quasiment pas de données. 'Malone 2005' (biphasique versus basale) : moins d'épisodes hypoglycémiques avec l'insuline biphasique 2x/jour (résultat statistiquement significatif) par rapport à l'insuline basale 1x/jour. GRADE: moderate quality of evidence.

Hypoglycémie sévère: soit, les études ne fournissent pas de données, soit elles n'en parlent pas du tout, soit il n'y a pas de différence statistiquement significative.

Poids: encore une fois, soit absence de données, soit pas de différence. Exception: Malone 2005: le schéma biphasique entraîne une prise plus importante que le schéma basal (moderate quality of evidence).

3.1.3.2. Données apportées par l'expert

D'après l'expert, l'analyse de la littérature scientifique transmise concernant les types d'insuline et/ou les schémas d'insulinothérapie à proposer lors d'un échec d'une insulinothérapie à une injection associée aux antidiabétiques oraux montre peu d'évidences entre les différents schémas d'insulinothérapie et les différentes insulines étudiées. Il note néanmoins une réduction de la fréquence et/ou de la sévérité des hypoglycémies notamment nocturnes quand il compare une insuline basale humaine à un analogue retard.

En pratique, d'après lui, différentes approches sont possibles: utiliser des insulines humaines ou des analogues, en proposant différents schémas. Comme la littérature ne tranche ni en faveur du type d'insuline, ni en faveur d'un schéma particulier (sauf chez les patients souffrant d'hypoglycémie nocturne où un analogue retard est préférable), il propose de progresser en se basant sur les résultats des études cliniques mais aussi au cas par cas en s'appuyant sur de très nombreux éléments tels la qualité du contrôle du diabète, l'âge (chronologique mais aussi clinique) du patient, la durée (connue et méconnue) de son diabète, le caractère plus ou moins marqué de son insulino-résistance et de son insulino-pénie (pas toujours évident à évaluer de manière simple), son BMI, la coexistence de pathologies concomitantes, la qualité de vie, ... mais aussi sa capacité à plus ou moins bien gérer (lui-même et avec l'aide éventuelle de son entourage) les schémas thérapeutiques proposés. Tout ceci, poursuit l'expert, rend quasi impossible la réalisation d'algorithmes décisionnels univoques et rend donc indispensable l'individualisation des soins aux patients.

La première étape pourrait donc être de remplacer l'insuline basale de type NPH par un **analogue retard** afin de réduire le risque d'hypoglycémies et dès lors pouvoir mieux tirer cet analogue retard et d'améliorer l'équilibre du diabète. Dans ce cas de figure, on peut parallèlement conserver les antidiabétiques oraux.

Si ceci n'est pas suffisant, diverses possibilités se présentent.

On peut remplacer l'insuline de base analogue par **2 injections d'insulines humaines pré-mélangées** ce qui permet de réduire l'HbA1c de +/- 0,5%. Dans ce cas, on pourrait prévoir de maintenir la metformine mais d'arrêter les médicaments insulino-sécréteurs (sulfonylurées et glinides).

Une autre option serait de maintenir l'insuline basale et d'ajouter **une injection d'insuline rapide** avant le repas qui induit l'hyperglycémie la plus marquée.

Si un passage à 2 injections d'insuline pré-mélangée ou l'ajout d'1 injection d'insuline rapide avant le repas le plus hyperglycémiant ne permet pas d'obtenir le but glycémique souhaité, on pourrait là-aussi envisager plusieurs options:

On peut passer aux **insulines pré-mélangées de type analogue**. En ce qui concerne le taux d'HbA1c, celui-ci n'est que peu et non significativement réduit. Par contre, les excursions hyperglycémiques post-prandiales sont améliorées et la fréquence des hypoglycémies nocturnes est réduite.

L'usage des insulines pré-mélangées de type analogue permet d'injecter l'insuline au moment du repas sans devoir attendre les 30 minutes nécessaires lorsqu'on utilise une insuline pré-mélangée classique.

Une autre option serait le passage à une **insulinothérapie en 3 injections avec des insulines pré-mélangées de type analogue**. La comparaison entre les schémas d'insulinothérapie à 1 ou 2 injections d'insuline pré-mélangée classique à des schémas de 3 injections d'insuline pré-mélangée de type analogue permet quant à elle de démontrer une amélioration significative du taux d'HbA1c et une proportion de patients atteignant une HbA1c inférieure à 7% de l'ordre de 80%.

Enfin et toujours en gardant à l'esprit l'évolution naturelle des personnes diabétiques de type 2 vers une insulino-pénie de plus en plus marquée : on pourrait, comme pour les diabétiques de type 1, passer à un **schéma de type basal-prandial**.

Dans ce contexte et vu le problème de surcharge pondérale voire d'obésité fréquemment rencontrée chez les personnes diabétiques de type 2, il semble important à l'expert de prendre en considération 2 éléments. D'une part, l'effet favorable de l'insuline detemir du point de vue de l'évolution pondérale (Dornhorst 2008, Hermansen 2007) et d'autre part, la pharmacocinétique particulièrement rapide de l'insuline glulisine chez les patients diabétiques de type 2 obèses (Becker 2005).

3.1.3.3. Conclusion

Le jury constate qu'il existe peu de preuves en faveur de l'utilisation préférentielle de l'un ou l'autre schéma insulinaire et se rallie à la proposition des experts.

On peut se laisser orienter via un schéma par étapes :

- Première étape : pour limiter le risque d'hypoglycémie, on peut remplacer l'insuline humaine d'action prolongée NPH par un analogue de l'insuline d'action longue, en maintenant les ADO.
- Si cette approche devait se révéler trop peu efficace, plusieurs options sont envisageables :
 - Soit on remplace l'analogue de l'insuline d'action longue par deux injections d'un mélange d'insuline humaine biphasique. Il est préférable de maintenir la metformine. Étant donné qu'ils stimulent la production d'insuline, on peut arrêter les sulfonylurées et les glinides. En effet, en cas de sécrétion d'insuline endogène diminuée, ces médicaments sont moins utiles et c'est la composante insuline d'action rapide qui va reprendre leur rôle.
 - Soit on maintient l'analogue de l'insuline d'action longue et on ajoute une insuline d'action courte avant le repas qui est le plus hyperglycémiant.
- Si cette approche est elle aussi insuffisante, plusieurs options sont à nouveau disponibles :
 - Soit on passe à deux injections de mélange d'insulines analogues biphasiques, ce qui ne va pas améliorer l'HbA1c de manière significative, mais qui entraînera une réduction des hyperglycémies postprandiales et des hypoglycémies nocturnes.
 - Soit on passe à 3 injections de mélange d'insulines analogues biphasiques. Le passage de 1 à 2 injections d'insuline humaine à un schéma de ce type entraîne une nette amélioration de l'HbA1c.
- Enfin, face à l'augmentation croissante de l'insulinopénie, on passe à un schéma basal prandial comme chez les patients de type 1.

Avantages potentiels des analogues de l'insuline:

- Diminution des épisodes d'hypoglycémie nocturne, tant en ce qui concerne le recours aux analogues d'action rapide injectés avant le repas du soir (éventuellement sous la forme d'un mélange biphasique) que les analogues d'action prolongée.
- Possibilité d'injecter l'insuline d'action rapide (éventuellement sous la forme d'un mélange biphasique), juste avant le repas.
- Meilleur contrôle de la glycémie postprandiale avec les analogues de l'insuline d'action rapide.
- Prise de poids moins importante avec les analogues de l'insuline d'action longue. Ceci constitue peut-être une donnée plus constante pour l'insuline detemir.

Les analogues de l'insuline, surtout d'action longue, sont nettement plus coûteux et ne constituent de ce fait pas nécessairement le premier choix.

Ce schéma par étapes ne s'impose pas et des facteurs liés au patient interviennent aussi dans le choix :

- degré d'équilibrage de la glycémie
- âge et durée du diabète
- degré d'insulinorésistance et de réduction de la sécrétion insulinaire
- IMC
- pathologie associée
- possibilité d'appliquer l'un ou l'autre schéma dans la pratique, etc.

3.2. Quelles sont les conditions de mise en application pour l'implantation ?

Ici aussi, le jury se rallie aux propositions des différents experts.

De très nombreuses conditions doivent être remplies mais quelques éléments sont fondamentaux:

l'accès à l'éducation thérapeutique, à la diététique, à l'auto-contrôle sanguin et aux insulines les plus adéquates.

Nous possédons un réseau bien organisé de centres conventionnés en diabétologie. Ces centres sont indispensables pour les soins spécialisés dispensés aux patients souffrant de diabète de type 1, aux diabétiques de type 2 sous schéma insulinaire complexe et/ou présentant une morbidité importante, ainsi qu'aux patientes qui font un diabète de grossesse et aux personnes souffrant de formes secondaires rares de diabète.

En raison de la régression inéluctable de la fonction des cellules β , à un moment donné, il faudra passer à un schéma insulinaire plus complexe. Le plus simple consiste peut-être à poursuivre en aménageant le schéma actuel. Lorsque l'on évite de faire "table rase", on peut limiter davantage l'éducation complémentaire et prévenir l'hospitalisation habituelle nécessitée par le passage. Pour ce faire, il importe de posséder l'expérience nécessaire pour gérer l'insuline de manière flexible. En d'autres termes, il est préférable que l'adaptation se fasse dans les centres conventionnés (bien entendu en soins partagés avec la première ligne).

Les conditions de remboursement pour l'insuline doivent rendre possible une telle flexibilité. À ce stade avancé du diabète, et à ce niveau de soins (dans les centres conventionnés, avec la garantie que l'insuline sera utilisée de manière experte), il serait souhaitable d'adapter les seuils existants pour la prescription d'insuline. Lors de la définition des conditions de remboursement des médicaments hypoglycémisants, outre les arguments scientifiques et économiques, il convient aussi de tenir compte des aspects organisationnels et du confort du patient.

Conclusion Générale

Comme le soulignent la revue de la littérature et toutes les recommandations internationales existantes, le jury insiste sur le fait qu'outre les schémas et produits proposés, le traitement par insuline s'inscrit toujours dans un paquet global, dont font également partie intégrante: l'éducation, les conseils nutritionnels et l'entraînement de certaines aptitudes.

En conséquence, l'approche se doit d'être multidisciplinaire : médecin généraliste, diabétologue, éducateur en diabétologie, personnel infirmier, nutritionniste, psychologue, assistant social, pharmacien, podologue, etc. Chacun ayant sa mission spécifique dans l'accompagnement du patient diabétique.

Chaque patient diabétique a également besoin d'une prise en charge individuelle, qui tienne compte de sa situation psychosociale, de ses possibilités, de son contexte de vie,...

Comme objectif du traitement, on propose pour chaque patient la stratégie "treat to target". Pour l'heure, l'objectif le plus généralement accepté est une HbA1c < 7,0%.

Pour l'atteindre :

Dans le diabète de type 1 :

1. La référence est le traitement intensif selon un schéma basal prandial, adapté à chaque patient.
2. De manière optimale, le traitement intensif doit être instauré dès le diagnostic.
3. Le choix de l'insuline est effectué en fonction des besoins individuels du patient.

Dans le diabète de type 2, l'approche par étapes (step-up) est préconisée :

1. Le régime, associé à des mesures d'hygiène (exercice physique) reste essentiel.
2. Adjonction d'un ADO.
3. Adjonction d'un deuxième ADO.
4. Adjonction d'une injection d'insuline humaine d'action prolongée, en complément de la metformine et de la sulfonylurée.
5. Éventuellement, passage à un analogue de l'insuline.
6. Maintenir aussi longtemps que possible les injections multiples et la metformine chez les diabétiques obèses.
7. Les sulfonylurées peuvent être abandonnées dans le schéma utilisant les insulines à action rapide, avec maintien de la metformine autant que possible (certainement) chez les patients obèses.

En outre, dans le cadre de la prévention de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires, il convient bien entendu de s'attaquer également à la comorbidité : tabac, mauvaises habitudes alimentaires, excès de poids, hypertension, hyperlipidémie...

Le jury plaide également pour l'organisation de concertations locales et régionales entre tous les acteurs impliqués, le but étant de mettre en place des conventions régionales concernant l'optimisation des soins du diabète, et surtout des patients de type 2.

Par ailleurs, le jury désire insister sur différents éléments auprès des autorités compétentes. Un financement suffisant est nécessaire pour rendre possible ces éléments essentiels aux soins optimaux aux diabétiques.

A cet égard, le jury pense notamment à un budget pour :

- l'éducation au diabète et à la formation des éducateurs
- l'élargissement de la possibilité de consulter plus fréquemment le nutritionniste pour tous les diabétiques.
- la mise à disposition de matériel d'autocontrôle pour le diabète de type 2 à un stade suffisamment précoce (certainement dès l'adjonction d'un deuxième ADO)
- les conditions de remboursement élargies de certaines insulines.

De même, le jury désire faire observer que la présente réunion de consensus est en fait le suivi de celle du 13 novembre 2003 sur "L'usage efficient des antidiabétiques oraux". Dans le présent rapport, le recours aux ADO n'est dès lors abordé que de manière indirecte. Dans le cadre de la présente réunion de consensus, les antidiabétiques oraux ne sont considérés que s'ils sont associés à l'insuline et il ne s'agit dans ce cas que de la metformine et des sulfonylurées.

Bibliographie

American Diabetes Association (ADA). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2008; 31: S55-S60

Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007 Jul 11; 298: 194-206

Bangstad H J, Danne T, Deeb L et al. ISPAD Clinical Practice Guidelines 2006-2007. Pediatric Diabetes 2006; 7: 341-351 and Pediatric Diabetes 2007; 8.

Barnes S, Edlin E, Frost E et al. NICE Clinical Guideline 15. Type 1 diabetes mellitus: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. July 2004.

Bastyr EJ 3rd, Huang Y, Brunelle RL et al. Factors associated with nocturnal hypoglycaemia among patients with type 2 diabetes new to insulin therapy. Diabetes Obes Metab. 2000;2:39-46.

R. H. A. Becker A.D. Frick, F. Burger et al. Insulin glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005 : 113 :435-443.

Bretzel RG, Arnolds S, Medding J et al. A direct efficacy and safety comparison of insulin aspart, human soluble insulin, and human premix insulin (70/30) in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004 May;27:1023-7.

Campbell I, Chappel F et al. Management of diabetes. A national clinical guideline. November 2001.

Christiansen JS, Vaz JA, Metelko Z et al. Twice daily biphasic insulin aspart improves postprandial glycaemic control more effectively than twice daily NPH insulin, with low risk of hypoglycaemia, in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2003;5:446-54.

Dailey G, Rosenstock J, Moses RG et al. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27:2363-8.

The diabetes control and complications trial research group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-independent diabetes mellitus. N Eng J Med 1993; 329: 977-986 and 1994; 330: 641-642.

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT). Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1998; 128:517-523.

The diabetes control and complications trial /epidemiology of diabetes interventions and complications research group (DCCT/EDIC). Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Eng J Med 2000; 342: 381-389.

The diabetes control and complications trial / epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) study research group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in type 1 diabetes. N Eng J Med 2005; 353: 2643-2653; 2006; 354: 1751-1752.

Decode-study Group Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med. 2001; 161:397-405.

Dornhorst A, Lüddecke H.-J, Koenen C. et al. Transferring to insulin detemir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14-week follow-up data from PREDICTIVE. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2008, 10: 75-81.

Garber A.J, Wahlen J, Wahl T. et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2006, 8 : 58-66.

Goderis G. Resultaten van het Diabetes Project Leuven. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatie-therapie met orale anti-diabetica, bij de behandeling van diabetes. RIZIV, 29 mei 2008; Brussel.

Gorus FK. Diabetes registries and early biological markers of insulin-dependent diabetes mellitus. *Belgian Diabetes Registry. Diabetes Metab Rev.* 1997;13:247-274.

Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD003418.

Guidelines and Protocols Advisory Committee (GPAC) Diabetes care. September 2005. National Guideline Clearinghouse (http://www.health.gov.bc.ca/gpac/pdf/diabetes_cguideline.pdf)

Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU. 4001 Study Group. Glimperide combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:952-9.

Harris S B, Capes S E, Lillie D et al. 2003 Clinical practice guideline for the prevention and management of diabetes in Canada. *Canadian diabetes association.* Vol 27 (suppl 2) December 2003.

Heise T, Nosek L, Rønn B, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*, 2004; 53: 1614-20.

Hermansen L et al. Postprandial glycemic control with biphasic insulin aspart in patients with type 1 diabetes. *Metabolism* 2002 ;51(7) : 896-900.

Hermansen K and Davies M. Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain? *Diabetes, Obesity and Metabolism*, ,2007, 9 : 209-217.

Hirao K, Arai K, Yamauchi M et al. for the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group. Six-month multicentric, open-label, randomized trial of twice-daily injections of biphasic insulin aspart 30 versus multiple daily injections of insulin aspart in Japanese type 2 diabetic patients (JDDM 11). *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Oct 4; [Epub ahead of print].

Holman,RR, Thorne, KI., Farmer, AJ, Davies, MJ, Keenan, JF, Paul, S., Levy, JC, for the 4-T Study Group Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2007; 357:1716-30

Home PD, Bailey CJ, Donaldson J. A double-blind randomized study comparing the effects of continuing or not continuing rosiglitazone + metformin therapy when starting insulin therapy in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2007;24:618-25.

Hirsch I. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352: 174-183 and 1822-1824.

Jacober SJ, Scism-Bacon JL, Zagar AJ. A comparison of intensive mixture therapy with basal insulin therapy in insulin-naïve patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetes agents. *Diabetes O-bes Metab.* 2006;8:448-55.

Kazda C, Hülstrunk H, Helsing K et al. Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs. basal therapy with insulin glargine: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *J Diabetes Complications.* 2006;20:145-52.

Keymeulen 2008. Patiënt met type 1 diabetes. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatie-therapie met orale anti-diabetica, bij de behandeling van diabetes. RIZIV, 29 mei 2008; Brussel.

Khutsoane D et al. PRESENT Study Group. Biphasic insulin aspart 30 treatment improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting: experience from the PRESENT study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008,10 : 212-222.

Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, et al. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 2553-2561.

Krzentowski G. Casus 3: patiënt met type 2 diabetes, niet meer onder controle met één insuline-injectie in combinatie met orale antidiabetica: commentaar van de deskundige. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatie-therapie met orale antidiabetica, bij de behandeling van diabetes. RIZIV, 29 mei 2008; Brussel.

Kvapil M, Swatko A, Hilberg C et al. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8:39-48.

Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN; DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes.* 2008;57:995-10018.

Landstedt-Hallin L, Adamson U, Arner P et al. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* 1995;18:1183-86.

Malone JK, Bai S, Campaigne BN et al. Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2005;22:374-81.

Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN et al. Lispro Mixture-Glargine Study Group. Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Ther.* 2004;26:2034-44. Erratum in: *Clin Ther.* 2005;27:1112.

Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A et al. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2003;35:189-96.

Mathieu C. CASUS 2A. patiënt met type 2 diabetes, onvoldoende onder controle met maximaal toereerbare dosis orale antidiabetica –insuline opstart: Commentaar van de deskundige. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatie-therapie met orale anti-diabetica, bij de behandeling van diabetes. RIZIV, 29 mei 2008; Brussel.

Meltzer S, Leiter L, Daneman D et al. 1998 clinical practice guideline for the management of diabetes in Canada. *CMAJ* 1998;159(8 suppl)S1-S29.

Monnier, L. Colette, C. Boniface, H. Contribution of postprandial glucose to chronic hyperglycaemia: from the "glucose triad" to the trilogy of "sevens". *Diabetes Metab.* 2006; 32 Spec No2:2S11-6.

Nobels F. Ondersteuning door de ziekteverzekering. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatie-therapie met orale anti-diabetica, bij de behandeling van diabetes. RIZIV, 29 mei 2008; Brussel.

Niskanen L, Jensen LE, Råstam J et al. Randomized, multinational, open-label, 2-period, crossover comparison of biphasic insulin aspart 30 and biphasic insulin lispro 25 and pen devices in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther.* 2004;26:531-40.

Overmann H, Heinemann L. Injection-meal interval: recommendations of diabetologists and how patients handle it. *Diabetes Res Clin Prac.* 1999 ;43 :137-142.

Panolo A, Wing JR; AGEE-1272 Study Group. Repaglinide/bedtime NPH insulin is comparable to twice-daily NPH insulin. *Diabetes Care.* 2005;28:1789-90.

Phillis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2006;28:1569-81. Erratum in: *Clin Ther.* 2006;28:1967.

Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: metaanalysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 1-6.

Prescrire Rédaction. Insuline détémir - Levemir®. 2e analogue d'action prolongée de l'insuline : peu d'avantages et des incertitudes" *Rev Prescrire* 2006 ; 26 (271) : 245-250.

Project Farmaka. Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatietherapie met orale antidiabetica, bij de behandeling van diabetes. Systematisch onderzoek naar de gegevens in de wetenschappelijke literatuur. Brussel 2008.

Raskin P, Allen E, Hollander Pet al; INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care.* 2005;28:260-5.

Raslová K, Bogoev M, Raz I et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;66:193-201. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72:112.

Rayman G, Profozic V, Middle M. Insulin glulisine imparts effective glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;76:304-12.

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: an 18-week, randomized, open-label study. *Clin Ther.* 2005;27:1432-43.

Roach P et al. Improved postprandial glycaemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. Humalog Mix25 Study Group. *Diabetes Care* 1999 ;22 (8) : 1258-1261.

Roach P, Arora V, Campaigne BN et al; India Mix25/Mix50 Study Group. Humalog Mix50 before carbohydrate-rich meals in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2003;5:311-6.

Rodbard H W, Blonde L, Braithwaite SS et al. Medical guideline for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocrine practice* Vol 13 (suppl 1) May/june 2007.

Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:634-636.

Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care.* 2006;29:554-9.

Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G et al. Advancing Insulin Therapy in Type 2 Diabetes, Previously Treated with Glargine Plus Oral Agents: Prandial Premixed (Lispro/ILPS) vs. Basal/Bolus (Glargine/Lispro) Therapy. *Diabetes Care.* 2007 Oct 12; [Epub ahead of print].

Scheen AJ. Pharmacocinétique de l'insuline administrée par voie sous-cutanée. Application au traitement par pompe portable. *Diabete Metab.* 1989 May-Jun;15(3):128-38.

Schernthaner G et al. Metabolic control in patients with type 2 diabetes using Humalog Mix50 injected three times daily: crossover comparison with human insulin 30/70. *Horm Metab Res* 2004 ;36 :188-193.

Schwartz S, Sievers R, Strange P et al; INS-2061 Study Team. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care.* 2003;26:2238-43.

Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Meta-analysis of short-acting insulin analogues in adult patients with type 1 diabetes: continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy. *Diabetologia* 2004; 47: 1895-1905.

Silink M, Clarke C, Couper J t al. Australian Clinical practice guidelines: Type 1 diabetes in children and adolescents. 2005.

Shojania K, Ranji S, McDonald K, et al. Effects of quality improvement strategies for type 2 diabetes on glycemic control. A Meta-Regression Analysis. *JAMA* 2006; 296: 427-440.

Standl E, Maxeiner S, Raptis S; HOE901/4009 Study Group. Once-daily insulin glargine administration in the morning compared to bedtime in combination with morning glimepiride in patients with type 2 diabetes: an assessment of treatment flexibility. *Horm Metab Res.* 2006;38:172-7.

Steffes MW, Sibley S, Jackson M, et al. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2003;26: 832-6.

Stehouwer MH, DeVries JH, Lumeij JA et al. Combined bedtime insulin--daytime sulphonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA1c and hypoglycaemia rate--a randomised trial. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19:148-52.

Sunaert P. Resultaten van het Diabetes Project Aalst. Consensusvergadering: Het doelmatig gebruik van insulines, als monotherapie of als combinatie-therapie met orale anti-diabetica, bij de behandeling van diabetes. RIZIV, 29 mei 2008; Brussel.

Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet.* 1997;350: 1288-93.

Tran K, Banerjee S, Li H, et al. Long-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness. Technology report 92. Ottawa: Canadian agency for drugs and technologies in health 2007.

UKPDS Group. U.K. prospective diabetes study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995, 44: 1249 – 1258.

Vignati L, Anderson JH Jr, Iversen PW. Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Ther.* 1997;19:1408-1421.

Vinik AI, Zhang Q. Adding insulin glargine versus rosiglitazone: health-related quality-of-life impact in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:795-800. Erratum in: *Diabetes Care.* 2007;30:1684.

Wens J, Sunaert P, Nobels F, Feyen L, Van Crombrugge P, Bastiaens H, Van Royen P. WVVH-VDV. Aanbeveling Voor Goede Medische Praktijkvoering: Diabetesmellitus Type 2. Berchem/Gent: WVVH/VDV, 2005

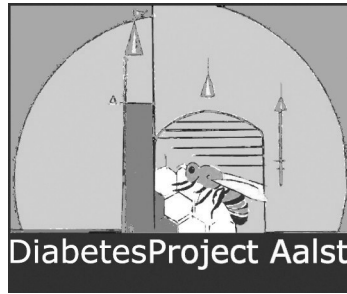
Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K, et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 389–396.

Yki-Jarvinen HA, Dressler, Ziemen M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care.* 2000; 23:1130-1136.

Yki-Järvinen, H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001 24:758-767.

Yki-Jarvinen H, Kaupinen-Mäkelin R, Tiikkainen M et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia.* 2006; 49: 442-51.

Annexes

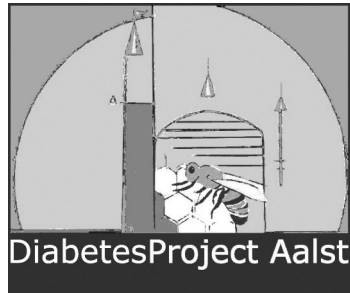


TRADUCTION

RESUME

- Principe:
 - Abaisser la glycémie à jeun grâce à l'administration d'une insuline à action longue avant le coucher.
 - Équilibrer correctement la glycémie diurne en poursuivant la prise d'antidiabétiques oraux.
 - Pour atteindre une HbA1c inférieure à 7,5 %, l'insuline à jeun doit être inférieure à 125 mg/dl ! Toute frilosité pour augmenter la dose d'insuline, si nécessaire, n'a pas sa place ici !
 - Ce schéma n'est efficace que dans le cas d'une HbA1c légèrement trop élevée (à partir de 7,5 %). Il est donc important de ne pas attendre trop longtemps pour initier l'insulinothérapie.
- Dans la pratique :
 - Ne pas démarrer en première ligne si :
 - L'HbA1c est supérieure à 10.5 %. En effet, une injection unique d'insuline ne suffit pas !
 - Une glycémie à jeun inférieure à 125 mg/dl est trop basse pour entamer en toute sécurité une injection d'insuline vespérale.
 - Dans de tels cas, il est préférable de référer les patients à un centre de diabétologie.
 -
 - Les contrôles réguliers de la glycémie sont impératifs :
 - Durant la phase préparatoire à l'instauration de l'insulinothérapie, un auto-contrôle plus intensif est certainement nécessaire, aussi bien pour le patient que pour les proches qui s'occupent de lui et le personnel infirmier à domicile.
 - La confrontation avec ses propres mesures peut avoir un effet de motivation et même retarder le moment de l'initiation effective de l'insulinothérapie.
 - Éducation et matériel pour l'autocontrôle.
 - Au départ :
 - Le matériel : un stylo à insuline et l'insuline
 - L'éducation : apprendre à utiliser le stylo à insuline, que faire en cas d'hypoglycémie, etc.
 - Dose initiale : 6 U NPH (Insulatard® ou Humuline NPH®) dans le courant de la soirée (toujours au même moment).
 - Une glitazone ne peut pas être associée à l'insuline et doit donc être abandonnée dès le début de l'insulinothérapie.
 - Les autres antidiabétiques oraux doivent être maintenus à la dose maximale.

-
- La titration :
 - La titration doit être suivie de près. Généralement, on attend en effet beaucoup trop longtemps pour augmenter la dose.
 - Il convient de prendre des conventions claires quant à la personne habilitée à augmenter la dose : le patient lui-même, l'infirmier/ère à domicile, l'éducateur, le médecin généraliste, etc.
 - Sur la base de trois mesures de la glycémie à jeun par semaine :
 - Augmenter de 2 U par semaine, jusqu'à ce qu'au moins une des mesures soit comprise entre 70 et 125 mg/dl.
 - Réduire la dose de 2 U si la valeur à jeun descend en dessous de 70 mg/dl ou que des hypoglycémies nocturnes se produisent.
 - Des doses atteignant 60 U ne sont pas exceptionnelles et sont souvent indispensables pour amener la glycémie à jeun dans la tranche cible.
 - Dès que la glycémie à jeun commence à descendre, faire une courbe glycémique toutes les trois semaines. Il faudra peut-être réduire la dose vespérale de secrétagogue.
- Appréciation de l'effet :
 - Contrôler l'HbA1c après 2 et 4 mois.
 - Si après 4 mois, l'HbA1c est inférieure à 7.5 %, continuer de la même manière.
 - Adapter le schéma en cas de problèmes :
 - Hypoglycémies sévères (nécessitant l'aide de tiers)
 - L'HbA1c reste malgré tout trop élevée.
- Adaptation du schéma :
 - Si le patient souffre d'hypoglycémies sévères sous antidiabétiques oraux + NPH ou que la glycémie à jeun reste supérieure à 125 mg/dl et que l'HbA1c est trop élevée, remplacer la NPH par glargine (Lantus®)
 - Demande de remboursement de Lantus®. (attestation)
 - Titration:
 - La dose initiale de Lantus® est égale à la dernière dose de NPH + 2 U.
 - L'augmentation de la dose suit le même principe que pour la NPH.
 - Demander une prorogation du remboursement après un an : attention ! L'HbA1c doit être inférieure à 7 %.
 - Si, après trois mois, l'HbA1c reste supérieure à 7.5 %, référer au centre de diabétologie.
 - Référer également au centre de diabétologie si la glycémie à jeun est systématiquement inférieure à 125 mg/dl et que l'HbA1c dépasse malgré tout encore 7.5%.



Initiation de l'insulinothérapie en première ligne chez des patients souffrant de diabète de type 2.

Protocole pour l'initiation d'une injection unique en première ligne.

Patricia Sunaert, Luc Feyen, Lut Jenkins, Désirée Lambrecht, Sonja Vertriest

Nous remercions le groupe de travail Médecins généralistes/spécialistes ainsi que le groupe de travail Soignant de Référence

Médecins généralistes :

Marc Amant, Geert De Loof, Wim Ruelens, Rudy Saeys, Emmanuel Samyn, Magda Wijns

Spécialistes:

Veerle Immegeers, Frank Nobels, Lut Peleman, Olga Segers, Paul Van Crombrugge.

Soignants de référence :

Christel Caulier, Bea De Croock, Helga De Voght, Didier Mellaerts, Gina Wauters

TABLE DES MATIÈRES :

Introduction	3
1. L'insulinothérapie est-elle conseillée ?.....	66
2. Conditions essentielles pour initier l'insulinothérapie.....	67
3. Passage à l'insuline: choix du schéma insulinique et de la dose initiale.	67
3.1. Choix du schéma insulinique:.....	67
3.2. Dose initiale d'insuline	68
3.3. Valeur-cible pour la glycémie à jeun.....	68
3.4. Adaptation de la dose d'insuline	68
3.5. Qui adapte la dose d'insuline ?.....	8
3.6. Dose maximale	8
3.7. Suivi	69
4. Inconvénients relatifs du recours à l'insuline.	69
4.1. Risque d'hypoglycémie	70
4.2. Prise de poids	Error! Bookmark not defined.
4.3. Hyperinsulinémie.....	70
Annexe 1 Dose maximale journalière d'antidiabétiques oraux	11
Annexe 2 Offre éducative lors de l'initiation de l'insulinothérapie	12
Annexe 3 Types d'insuline pouvant être utilisés dans le cadre du traitement avec injection uni- que	14
Annexe 4 Critères de remboursement pour LANTUS.....	15

INTRODUCTION

L'objectif étant d'obtenir un meilleur contrôle métabolique chez les diabétiques de type 2, le groupe de patients atteints de cette forme de diabète qui auront besoin d'insuline va augmenter considérablement. Jusqu'à présent, la plupart des diabétiques de type 2 étaient référés vers la deuxième ligne.

A condition de posséder une expertise suffisante, le médecin généraliste peut assumer une partie des soins.

Les principales exigences pour atteindre ce niveau d'expertise sont :

- Être prêt à reprendre à son actif cet aspect des soins
- Être prêt à suivre une formation continue
- Disposer d'un bon protocole pour l'insulinothérapie
- Prendre des conventions claires avec la deuxième ligne en ce qui concerne le soutien

Par ailleurs, il est essentiel que pour cette facette des soins, le médecin généraliste bénéficie d'un soutien suffisant dans la première ligne. Depuis avril 2003, le médecin généraliste peut, lors de l'initiation d'une insulinothérapie, faire appel aux soignants de référence actifs en première ligne afin de bénéficier de leur soutien. Toutefois, dans la pratique, cette possibilité est peu exploitée.

En collaboration avec la deuxième ligne et les autres disciplines actives en première ligne, le Projet diabète d'Alost va étudier la faisabilité de l'initiation de l'insulinothérapie en première ligne. À cette fin, un soutien est offert via le projet et les soignants de référence opérant dans la région.

Le médecin généraliste aura essentiellement pour tâche d'**encadrer les patients sous insuline** et de mettre sous insuline des patients ayant subi un **échec secondaire sous traitement oral**.

Par **échec secondaire**, nous entendons l'apparition d'un contrôle métabolique insuffisant en dépit de mesures thérapeutiques maximales au niveau du régime alimentaire, de la médication orale, des aménagements du mode de vie, et ce, après une période de bonne régulation.

La durée de la régulation insuffisante doit être d'au minimum trois mois.

1. L'insulinothérapie est-elle conseillée ?

On envisagera d'ajouter l'insuline au traitement dans les cas où des patients sous traitement oral maximal n'obtiennent pas une régulation optimale.

Dans le cadre du projet, les patients suivants sont éligibles pour l'initiation de l'insulinothérapie :

- HbA1c > 7,5% et < 10%
- Traitement oral maximal :
Celui-ci consiste en un traitement combiné associant un produit qui agit au niveau des cellules β (une sulfonylurée ou un glinide) et une substance à action périphérique (metformine ou une glitazone), à une dose suffisamment élevée tout en tenant compte de la tolérance, des effets indésirables et des contre-indications.

L'ANNEXE 1 passe en revue les différents antidiabétiques oraux actuellement présents sur le marché ainsi que leur dose maximale.

- HbA1c > 7,5% pendant au moins 3 mois.

Les patients suivants ne sont pas éligibles :

1. HbA1c > 10% (dans ce cas, il faut généralement un schéma à deux injections au minimum)
2. Suspicion de diabète sucré de type 1 (symptomatologie importante et/ou cétose)
3. Patients de moins de 40 ans
4. Patientes enceintes ou désireuses de l'être
5. Complications diabétiques graves nécessitant une insulinothérapie plus intensive
6. L'insulinothérapie n'est plus recommandée : par exemple, en cas de comorbidité grave avec espérance de vie limitée

Dans les cas 1-5, il est préférable de référer le patient vers la deuxième ligne.

2. Conditions essentielles pour initier l'insulinothérapie

Avant de placer un patient sous insuline, il convient de lui expliquer clairement, ainsi qu'à son entourage, les concepts suivants :

- Utilité de l'insulinothérapie
- Apprentissage de l'autocontrôle
- Reconnaître et gérer l'hypoglycémie
- Conseils nutritionnels
- Apprentissage de la manière dont se faire soi-même les injections

Lorsqu'un patient remplit les critères et que vous envisagez d'ajouter l'insuline au traitement, vous pouvez prendre rendez-vous pour lui à : Lokerenveldstraat, 83 Aalst (tel 053/606420)

Dans le cas de patients peu mobiles, une visite à domicile peut éventuellement être prévue.

L'ANNEXE 2 présente le paquet éducatif offert aux patients dans le cadre du projet.

3. Passage à l'insuline: choix du schéma insulinique et de la dose initiale

Il est demandé aux patients de réaliser une courbe journalière à 4 points, pendant quelques semaines (au minimum 2), à raison de deux fois par semaine. Les résultats de ces courbes seront discutés par le patient avec son médecin généraliste. Ce sont ces résultats qui doivent vous permettre de décider de passer ou pas à l'insulinothérapie.

3.1. Choix du schéma insulinique:

A ce projet, ne participent que les patients chez qui l'adjonction d'une injection unique au traitement est recommandée. Pour la plupart des diabétiques de type 2 dont le diabète est insuffisamment équilibré sous thérapie orale maximale, l'adjonction d'une injection unique au traitement existant constitue une prochaine étape thérapeutique efficace et respectueuse du patient. Dans ce cas, on poursuit le traitement avec les antidiabétiques oraux et l'on y adjoint une injection unique d'insuline. **Attention : les glitazones ne peuvent pas être combinées à l'insuline en raison du risque d'insuffisance cardiaque !** Les autres antidiabétiques oraux (metformine, dérivés de sulfonyles et glinides) peuvent être maintenus.

En général, la glycémie à jeun est trop élevée (> 126mg/dl) et dans ce cas, on démarre avec une injection unique d'insuline avant le coucher. L'insuline inhibe la production nocturne de glucose par le foie, de sorte que les valeurs glycémiques matinales se normalisent et l'action du traitement oral durant la journée est plus efficace. En cas de chiffres glycémiques à jeun normaux et de valeurs trop élevées durant la journée, la dose d'insuline peut être administrée le matin au petit déjeuner. Ceci ne représente qu'une minorité des cas.

Lorsque la glycémie à jeun et les chiffres glycémiques diurnes sont normalisés, il est possible qu'il faille adapter la dose des antidiabétiques oraux (sulfonylurées ou glinides, la metformine restant telle quelle). La dose d'insuline reste quant à elle inchangée.

Dans les schémas insuliniques à injection unique, on utilise les insulines NPH d'action intermédiaire (HUMULINE NPH, INSULATARD). Si, dans le courant du projet, les patients répondent aux critères (cf. ANNEXE 4), on peut éventuellement les placer sous LANTUS.

L'ANNEXE 3 fait un tour d'horizon des types d'insuline actuellement présents sur le marché.

3.2. Dose initiale d'insuline

On démarre 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.

3.3. Valeur-cible pour la glycémie à jeun

La valeur cible doit être décidée sur une base individuelle par le médecin généraliste, en concertation avec le patient.

Si l'on désire atteindre une HbA1c inférieure à 7.5%, il faut s'efforcer d'atteindre des chiffres glycémiques à jeun suffisamment bas, soit ≤ 125 mg/dl.

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

3.4. Adaptation de la dose d'insuline

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

- Une injection avant le coucher

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'un 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.

3.5. Qui adapte la dose ?

C'est le médecin généraliste qui adapte la dose sur la base du schéma repris sous le point 3.4.

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

3.6. Dose maximale

Lorsque la dose d'insuline est supérieure à 40 U, il faut envisager de passer à un autre schéma insulinaire. En accord avec la deuxième ligne, on peut éventuellement passer à deux injections quotidiennes ou continuer à augmenter la dose.

3.7. 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 Lantus comme insuline lente car elle provoque moins d'hypoglycémies. Lantus est remboursée 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% (cf. Annexe 4)

Si le schéma avec injection unique ne permet pas d'améliorer suffisamment la régulation de la glycémie, 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.

4. Inconvénients relatifs du recours à l'insuline

4.1. Risque d'hypoglycémie

Un contrôle métabolique pointu augmente le risque d'hypoglycémie. 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'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'autocontrôle doit être encouragé.

4.2. Prise de poids

Un meilleur contrôle métabolique induit en règle générale une prise de poids après l'initiation de l'insulinothérapie. Toutefois, cette prise de poids reste d'ordinaire limitée et a moins de conséquences négatives que l'hyperglycémie chronique.

4.3. Hyperinsulinémie

C'est la crainte de l'hyperinsulinémie qui se trouve à l'origine de la réticence à prescrire de l'insuline aux patients souffrant de diabète sucré de type 2. Les données disponibles sur la corrélation entre l'hyperinsulinémie et l'athérosclérose vont toutefois davantage dans le sens d'un rôle pathogénétique de l'insulinorésistance plutôt que d'une implication potentielle de l'hyperinsulinémie en soi dans l'athéromatose.

ANNEXE 1: Dose maximale journalière pour les antidiabétiques oraux.

Classe	Dénomination du produit	Marque	Dose maximale
Biguanides	Metformine	Glucophage Metformax Merck-Metformine Metformax Metformiphar	2 à 3 x 850 mg
Glitazones	Pioglitazone	Actos	30 mg en une seule prise
	Rosiglitazone	Avandia	8 mg en 1 ou 2 prises
Sulfonylurées Plutôt d'action courte ----- D'action longue	Gliclazide	Diamicron Merck-Gliclazide	3x80 mg
	Glipizide	Glibinese Minidiab	3x5 mg
	Gliquidone	Glurenorm	3x30 mg
	Glibenclamide	Bevoren Daonil Euglucon	3 x 5 mg
	Gliclazide	Uni-Diamicron	120 mg en une seule- prise
	Glimepiride	Amarylle	6 mg en une seuleprise
Glinides	Repaglinide	NovoNorm	4 x 4 mg
Inhibiteurs des α -glucosidases	Acarbose	Glucobay	3 x 100 mg
Associations	Dénomination du produit	Marque	Dose maximale
Biguanide + sulfonylurée	Metformine + glibenclamide	Glucovance	3 x 500/5 mg
Biguanide + glitazone	Metformine + rosiglitazone	Avandamet	4 x 500/2 mg

ANNEXE 2: Offre éducative lors de l'initiation de l'insulinothérapie.

Éducation du patient en trois phases :

Les patients qui se présentent pour entamer une l'insulinothérapie reçoivent un paquet éducatif dispensé par les soignants associés au projet.

Ce paquet comprend trois phases :

PHASE 1 = L'insulinothérapie est-elle recommandée ?

- paquet éducatif général
- apprentissage de l'autocontrôle

Lorsque le patient lui-même n'est plus capable de procéder à l'autocontrôle, les soignants de proximité et l'infirmier à domicile seront impliqués dans l'éducation.

- piliers de la résistance à l'insulinothérapie

Ensuite, on demande au patient de faire deux fois par semaine une courbe en quatre points, pendant deux semaines, et de discuter des résultats de ces courbes avec le médecin généraliste.

PHASE 2 = Initiation de l'insuline

S'il ressort des résultats que l'insulinothérapie est recommandée, vous pouvez prendre un autre rendez-vous pour votre patient à la Lokerenveldstraat et, en concertation avec le soignant, le patient sera accompagné lors de l'introduction de l'insuline.

Le paquet est différent pour les patients qui sont encore capables de se dispenser leurs soins et sont qui n'en sont plus capables.

Pour les patients **capables de se dispenser leurs soins**, l'éducation aborde les aspects suivants :

- information sur l'initiation de l'insulinothérapie
- l'autocontrôle dans l'insulinothérapie
- éducation à propos de l'hypoglycémie (symptômes et prise en charge de l'hypoglycémie)
- techniques d'injection (utilisation du stylo, site d'injection et schéma de rotation)
- conservation de l'insuline
- si nécessaire, conseils pour des situations particulières (en voyage, etc.)

Pour les patients **qui ne sont pas capables de se soigner eux-mêmes**, l'éducation est dispensée en concertation avec l'infirmier à domicile et les soignants de proximité.

PHASE 3 = Suivi de l'initiation de l'insulinothérapie

Pour les patients **capables de se dispenser leurs soins**, dans le courant de l'année qui suit l'introduction de l'insuline, deux séances d'éducation sont prévues (+/- ½ heure)/

Les principaux aspects abordés lors de ces séances sont :

- le matériel d'autocontrôle
- Le contrôle des techniques d'injection
- le contrôle des sites d'injection

Cette offre éducative peut être adaptée en fonction des besoins du patient.

Pour les patients **qui ne sont pas capables de se soigner eux-mêmes**, les séances d'éducation sont planifiées en concertation avec l'infirmier à domicile et les soignants de proximité.

ANNEXE 3: Types d'insuline pouvant être utilisés dans le cadre du traitement avec injection unique

ACTION INTERMEDIAIRE :

HUMULINE NPH (flacon ou recharges pour stylo)

INSULATARD HM (flacon ou recharges pour stylo)

L'effet hypoglycémique de ces insulines débute 1 à 2 heures après leur administration sous-cutanée et persiste entre 10 à 18 heures.

ACTION LENTE :

LANTUS (recharges pour stylo): ATTESTATION EXIGEE

Humuline ultralong est une insuline d'action lente dont le profil d'action est très imprévisible (forte variabilité d'un jour et d'un patient à l'autre) et nous la déconseillons. Lantus est un analogue de l'insuline d'action ultralente dont le profil d'action est nettement plus stable. Cette insuline ne possède aucun pic d'action. Elle agit pendant 24-30 heures, de sorte que le steady-state est atteint après quelques jours.

ANNEXE 4: Critères de remboursement pour LANTUS

Première demande (pour une période de 12 mois):

- 1) Le patient est admis dans une convention pour une autorégulation qui respecte les conditions de la convention et appartient au groupe 1 ou 2 de cette convention (schéma bolus basal).
- 2) Un patient atteint de diabète de type 2 soigné avec une association d'antidiabétiques oraux et d'insuline, et répondant à au moins une des deux conditions suivantes :
 - a. Patient avec une HbA1c > 7,5 % soigné avec une association d'antidiabétiques oraux et d'une injection quotidienne unique de NPH, Ultratard® HM, Humuline® Long ou d'insulines mélangées.
 - b. Le patient a subi un épisode d'hypoglycémie grave (besoin de l'aide de tiers) alors qu'il se trouvait sous traitement associant les antidiabétiques oraux et une injection quotidienne unique de NPH, Ultratard® HM, Humuline® Long ou d'insulines mélangées.

Prorogation du remboursement (pour une période de 12 mois):

- 1) Le patient est admis dans une convention pour une autorégulation qui respecte les conditions de la convention et appartient au groupe 1 ou 2 de cette convention (schéma bolus basal).
- 2) Le patient atteint de diabète de type 2 traité par une injection unique de Lantus® associée à un ou plusieurs antidiabétiques oraux, avec une HbA1c < 7% et chez qui le test a été effectué dans les trois derniers mois. Ce dosage est transmis en même temps que la demande au médecin conseil de l'organisme assureur.