

La surveillance clinique et biologique sous insulinothérapie basale

La surveillance d'une insulinothérapie basale chez un patient diabétique de type 2 repose sur les mêmes principes que la surveillance de toute thérapeutique antidiabétique. Le but est de vérifier que le traitement, en l'occurrence l'insulinothérapie basale, a permis d'atteindre l'efficacité « idéale » ou de s'en rapprocher au plus près. L'efficacité sera jugée sur des marqueurs biologiques : l'HbA1c, qui intègre l'exposition au glucose sur une période de trois mois [6,158-160] et le contrôle des glycémies grâce à l'autosurveillance glycémique. Cette dernière a un rôle important chez les patients diabétiques de type 2 insulinés [161,162] alors que son utilisation reste l'objet de débats chez les patients diabétiques de type 2 non insulinés [163-166]. La garantie de la sécurité du traitement par insulinothérapie basale est fondée idéalement sur l'absence d'épisodes hypoglycémiques, bien que les hypoglycémies soient le plus souvent inévitables. L'important est qu'elles restent peu fréquentes et modérées [167,168].

Pour éviter les hypoglycémies, le traitement antidiabétique, en particulier sous insuline, ne doit pas être excessif car une intensification trop poussée risquerait de conduire à une augmentation de la fréquence et de la sévérité des hypoglycémies, comme l'a montré l'étude ACCORD [169]. Les hypoglycémies sont à la jonction des critères de surveillance biologique et clinique, car elles peuvent s'exprimer cliniquement [167], mais elles peuvent aussi être détectées biologiquement par une auto-surveillance glycémique, conçue de manière « intelligente » [162].

En ce qui concerne la surveillance clinique, elle doit, en priorité, porter sur les variations de poids corporel puisqu'il a été démontré que toute mise en route d'un traitement insulinique chez un patient diabétique de type 2 risque de conduire à un gain pondéral [62,63]. La qualité de vie et la satisfaction du patient font partie intégrante de la surveillance clinique, même s'il s'agit de paramètres relativement subjectifs.

Enfin, l'efficacité ne sera correcte que si le coût de la surveillance n'est pas prohibitif [170]. C'est surtout l'auto-surveillance glycémique qui est concernée par ce problème [171]. L'objectif est de définir une surveillance optimale avec le meilleur rapport bénéfice/coût. L'une des barrières à l'auto-surveillance glycémique est son caractère onéreux. Cette barrière est évidente dans les pays où les remboursements des dispositifs d'auto-surveillance glycémique (lecteurs et bandelettes) ne sont pas pris en charge par les organismes d'assurance-maladie. Cette barrière est moins franche quand le patient bénéficie d'un remboursement à 100 %. Toutefois, une couverture complète ne signifie pas qu'il faille

dilapider les deniers des organismes payeurs, qu'ils soient publics ou privés. Dans ces conditions, le rapport bénéfice/coût est un leitmotiv qui revient de manière récurrente quand un patient diabétique nécessite une auto-surveillance glycémique.

L'HbA1c

Depuis la mise au point de son dosage en 1978 [172], l'HbA1c est considérée comme le « gold standard » de la surveillance des états diabétiques [6,7,37]. Ce dosage paraît aujourd'hui d'une telle banalité que l'on finit par oublier toutes les étapes qui ont mené à l'obtention d'un dosage fiable.

Le succès de l'HbA1c en tant que marqueur de l'équilibre glycémique est lié au fait qu'il intègre l'exposition totale au glucose sur une période de trois mois [6,158-160], et que son dosage trimestriel est indépendant de l'horaire du prélèvement, puisque le taux de l'HbA1c n'est pas influencé par la proximité d'une prise alimentaire. Toutefois, les subtilités sur sa signification exacte restent parfois peu connues et mal appréhendées, y compris par les médecins qui lisent les résultats et les biologistes qui pratiquent son dosage de manière régulière. Un rappel paraît donc nécessaire. Ceci est d'autant plus vrai que les résultats donnés sous la forme d'un pourcentage auquel nous nous étions habitués, vont progressivement évoluer vers un autre mode d'expression. En effet, sous la pression des instances internationales, les résultats devront bientôt être fournis en millimoles par mole [160].

Notre souhait, qui sera certainement partagé par beaucoup de médecins, est que les deux expressions, l'ancienne en pourcentage et la nouvelle en millimoles par mole, puissent cohabiter sur les comptes-rendus des laboratoires. Ceci permettrait d'éviter qu'une nouvelle confusion n'apparaisse alors que tout le monde s'était approprié le mode traditionnel d'expression en pourcentage.

De nombreuses méthodes ont été utilisées pour le dosage de l'HbA1c et il y a souvent une confusion entre hémoglobine glyquée et HbA1c. L'hémoglobine glyquée regroupe toutes les formes d'hémoglobines qui ont été soumises au phénomène de glycation, c'est-à-dire à la fixation d'un sucre simple (glucose, fructose) ou d'un dérivé de sucre simple (glucose 6-phosphate, fructose 1,6 diphosphate) sur un ou plusieurs acide(s) aminé(s) (valine, lysine) situé(s) en un point quelconque des chaînes alpha ou bêta de l'hémoglobine. L'HbA1c est une forme moléculaire bien spécifique, caractérisée par la fixation d'une molécule de glucose à l'extrémité NH₂ (résidu valine) de la chaîne bêta de l'hémoglobine [173].

La méthode de référence la plus classique pour mesurer l'HbA1c est la chromatographie liquide de haute performance (HPLC). C'est cette technique qui a été utilisée en premier dans l'étude DCCT (*Diabetes control and complications trial*) [174] et qui a été ultérieurement prise comme référence dans l'étude UKPDS [1]. Pour homogénéiser les résultats à travers le monde et dans tous les laboratoires, un programme de standardisation, désigné sous le terme de NGSP (*National glycohemoglobin standardization program*) fut lancé quelques années

après la publication des résultats du DCCT. Ainsi tous les laboratoires qui développent une méthode de dosage de l'HbA1c doivent obtenir une certification stipulant que la technique utilisée donne un résultat équivalent à celui du DCCT. Cette procédure dite d' « alignement » ou de certification donne un résultat standardisé, utilisable et comparable d'un laboratoire à l'autre. Toutefois le résultat n'est que relatif car la « vraie » méthode de dosage de l'HbA1c doit faire appel à une technique de couplage HPLC-spectrométrie de masse, développée par l'IFCC (*International federation of clinical chemistry and laboratory medicine*) [175]. Cette méthode permet de mesurer le rapport molaire entre les hexapeptides glyqués et non glyqués provenant de la digestion enzymatique de la partie NH₂ terminale de la chaîne bêta de l'hémoglobine. Cette méthode, qui n'est malheureusement pas applicable en pratique courante en raison de sa composante spectrométrie de masse, fournit des résultats de référence exprimés en millimoles d'HbA1c par mole d'HbA totale qui sont plus bas que ceux obtenus par l'HPLC seule.

Les experts de l'IFCC ont pu établir la droite de correspondance entre les résultats fournis en pourcentage en utilisant l'HPLC seule, et ceux fournis en millimoles par mole par la technique de référence [160]. Les correspondances sont les suivantes :

- 48 mmol/mol pour 6,5 % ;
- 53 mmol/mol pour 7 % ;
- et 64 mmol/mol pour 8 %.

Sur la base des recommandations théoriques actuelles, il faudrait que l'HbA1c soit inférieure à 6,5 % (48 mmol/mol) pour les experts de l'IDF [7] ou soit inférieure à 7 % (53 mmol/mol) pour les experts de l'ADA [37]. Malheureusement, il a été prouvé par de nombreuses études dans le diabète de type 1 (DCCT, [174]) ou le diabète de type 2 (UKPDS [1] et ACCORD [169]) que le risque hypoglycémique augmente lorsqu'on cherche à atteindre un équilibre glycémique trop strict, en particulier chez les patients diabétiques traités par des médicaments susceptibles d'entraîner des hypoglycémies : sulfonylurées ou insuline.

En outre, Currie et al. [176] ont montré dans une étude épidémiologique, réalisée au Royaume-Uni sur une large population de patients diabétiques de type 2, que le risque de décès, quelle qu'en soit la cause, est à son minimum quand l'HbA1c est comprise approximativement entre 7 et 8 %. Tous ces résultats indiquent que les cibles à atteindre en terme d'HbA1c doivent être modulées chez les patients diabétiques de type 2 insulinés [3,48]. Chez de nombreux sujets l'objectif à atteindre devra se situer entre 7 et 8 % : au-dessus de 7 % pour éviter le risque hypoglycémique, mais en dessous de 8 % pour prévenir une exposition chronique excessive à l'hyperglycémie, laquelle est une source de complications diabétiques à long terme.

La variabilité glycémique

Les fluctuations glycémiques entre pics et nadirs sur la même journée devraient également être prises en compte dans la définition des objectifs

à atteindre [99-101]. En effet, grâce à l'enregistrement glycémique continu en ambulatoire (CGMS, *Continuous glucose monitoring system*) nous avons démontré que la fréquence des hypoglycémies (taux de glucose inférieur à 0,56 g/L) chez les patients diabétiques de type 2, qu'ils soient ou non traités par insuline, augmente quand la moyenne glycémique diminue, mais également quand la variabilité glycémique autour de la moyenne augmente [177]. Le premier résultat confirme les données des études DCCT [174], UKPDS [1], ACCORD [169] et DOVES (*The diabetes outcomes in veterans study*) [178]. Le deuxième, c'est-à-dire l'augmentation du risque d'hypoglycémie quand la variabilité augmente, ajoute une composante supplémentaire surtout quand on sait qu'à HbA_{1c} identique la variabilité glycémique augmente quand on passe d'un traitement antidiabétique oral à une insulinothérapie chez un patient diabétique de type 2 [67]. Pour mieux comprendre l'importance de la variabilité glycémique [179], il est possible de prendre l'exemple de deux paires de patients diabétiques ayant des niveaux d'HbA_{1c} à 7 et 8 %, respectivement (figure 4.1). Au sein de chaque paire, un des patients a une variabilité glycémique faible et l'autre une variabilité glycémique forte. Le sujet ayant une HbA_{1c} à 7 % et une variabilité glycémique forte a un risque d'hypoglycémie plus élevé. De plus, intuitivement, on a le sentiment que la meilleure situation est celle du patient diabétique dont l'HbA_{1c} est à 7 % et dont la variabilité est faible.

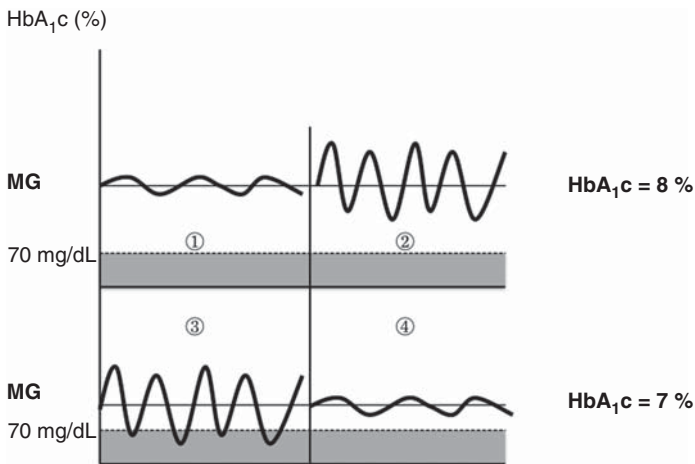


Figure 4.1

Schéma représentant l'importance respective de l'hyperglycémie ambiante (estimée par l'HbA_{1c}) et de la variabilité glycémique chez quatre patients.

La meilleure situation est a priori celle du patient N°4.

MG : moyenne glycémique.

Points forts

À la lumière de cet exemple et en se basant sur les arguments qui viennent d'être développés, il est possible de formuler un certain nombre de recommandations générales sur les objectifs à atteindre en terme d'HbA_{1c} (figure 4.2).

- Se situer plus près de 7 % que de 8 % et même un peu en dessous de 7 % si le sujet est relativement jeune, s'il a un diabète relativement récent, s'il n'a pas de complications cardiovasculaires et si sa variabilité glycémique reste faible et si le risque d'hypoglycémie est mineur.
- En revanche, se situer plus près de 8 %, voire même dans certains cas légèrement au-dessus de 8 % si le sujet est âgé, s'il a un diabète ancien, s'il a des complications cardiovasculaires et si sa variabilité glycémique est forte et si le risque d'hypoglycémie est important.

Ces recommandations montrent que la variabilité glycémique revêt une certaine importance. Dès lors se pose la question de savoir comment l'évaluer, la seule méthode étant la mesure de plusieurs glycémies sur une même journée. Cette remarque nous conduit à l'auto-surveillance glycémique chez les patients diabétiques de type 2 traités par insuline.

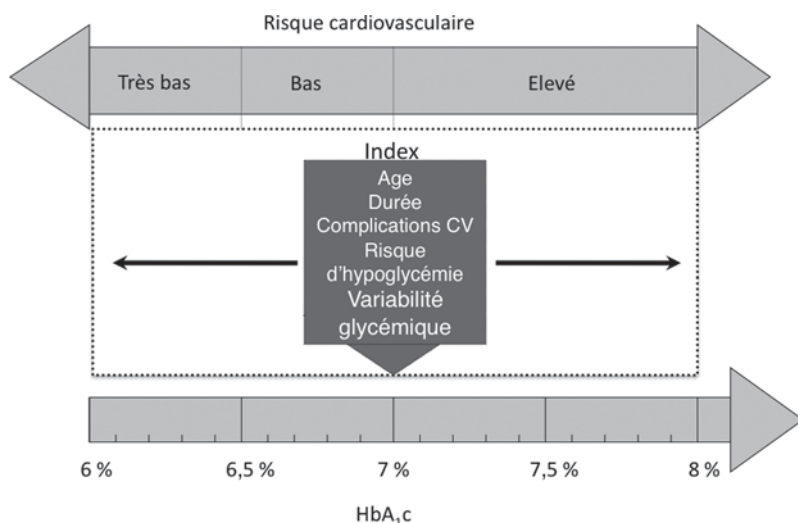


Figure 4.2

Cibles de l'HbA_{1c} en fonction de l'âge, de la durée du diabète, de la présence de complications cardiovasculaires, du risque d'hypoglycémie et de la variabilité glycémique.

La cible d'HbA_{1c} doit être d'autant plus haute que le risque cardiovasculaire est plus élevé. Ce dernier augmente avec les facteurs précités.

L'autosurveillance glycémique et les hypoglycémies

L'utilité de l'autosurveillance glycémique (ASG) est unanimement reconnue dans le diabète de type 1, mais également dans le diabète de type 2 dès lors que le sujet est insuliné [37,162]. Avant d'envisager les modalités de l'ASG chez les patients diabétiques soumis à une insulinothérapie basale, il convient de préciser ses objectifs essentiels et son rationnel.

Les objectifs

L'objectif principal est d'ajuster les doses d'insuline au moment de la mise en route du traitement insulinique, mais également lorsque le traitement est entré dans son régime dit « de croisière ». En effet, même si les adaptations de doses sont moins cruciales que dans le diabète de type 1, le diabète de type 2 insuliné nécessite des réajustements de doses qui peuvent être plus ou moins fréquents en fonction du schéma utilisé [180]. Chez le patient diabétique de type 2, soumis à une insulinothérapie basale avec une seule injection par jour, les doses sont relativement stables au cours du temps. En revanche, elles le sont beaucoup moins quand le patient diabétique de type 2 doit faire appel à des schémas d'insulinothérapie plus complexes de type basal-plus ou basal-bolus. Par ailleurs, même chez les patients soumis à un schéma de type basal, les doses peuvent varier en cas d'épisodes intercurrents ou de variations pondérales.

Le deuxième objectif est de minimiser le risque d'épisodes hypoglycémiques, qui est toujours présent chez le patient diabétique sous insulinothérapie basale, même si le risque est beaucoup plus faible que chez les patients diabétiques de type 1 [167].

Le troisième objectif est d'éviter les contrôles glycémiques inutiles, qui ont un double inconvénient :

- d'entraîner des contraintes supplémentaires pour le patient (par exemple douleurs aux points de ponction) ;
- de grever les finances des caisses d'assurance-maladie. C'est pour cette raison que l'ASG doit reposer sur un rationnel physiopathologique.

Le rationnel de l'autosurveillance glycémique à partir de la physiologie

Le métabolisme du glucose est en partie rythmé par les trois repas quotidiens [72,181]. Bien que l'absorption des glucides s'étale sur une période de 4 heures (période postprandiale), la montée glycémique qui suit les repas ne dépasse guère 2 heures chez les sujets normaux. Chez les diabétiques, elle est plus longue et surtout plus intense. Chaque période postprandiale est suivie d'abord par une période dite postabsorptive (6 heures) et ensuite par une période de jeûne réel. Chez un sujet non diabétique, ces deux périodes sont normoglycémiques. Compte tenu de la superposition des périodes postprandiales et postabsorptives, un sujet non diabétique qui prend trois repas par jour, à 8 h, 12 h et 19 h, est en état postprandial pendant la moitié de la journée : de 8 h à 16 h et de 19 h à 23 h (figure 4.3). L'autre moitié est passée en période

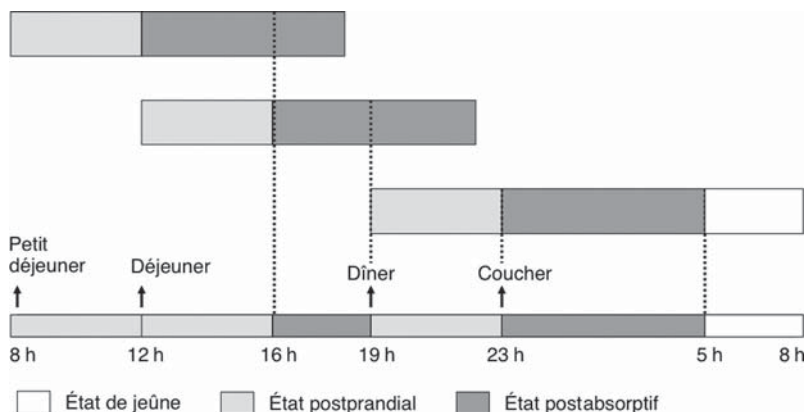


Figure 4.3

Différentes périodes de la journée chez un sujet non diabétique qui prend trois repas par jour.

Compte tenu des superpositions entre les états de jeûne, postprandiaux et postabsorptifs, on peut considérer que le sujet est :

- en période postprandiale de 8 h à 16 h et de 19 h à 23 h ;
- en période postabsorptive de 16 h à 19 h et de 23 h à 5 h ;
- en période de jeûne vrai de 5 h à 8 h.

La surveillance glycémique devrait donner des informations sur ces trois périodes.

postabsorptive (de 16 h à 18 h et de 23 h à 5 h) ou en période de jeûne (de 5 à 8 h du matin). Bien que l'individualisation de ces différentes périodes soit plus ou moins aisée chez le diabétique, l'une des règles fondamentales de l'ASG réside dans le fait qu'elle doit comporter au moins une mesure au cours des trois états précités [162].

- La mesure de la glycémie avant le petit-déjeuner est le moment idéal pour évaluer l'état de jeûne, car cet instant correspond en général à la fin d'une période de 10 à 12 heures pendant laquelle le sujet n'a pris ni repas ni collation.
- La mesure de la glycémie avant le dîner en fin d'après-midi est le meilleur moment pour évaluer l'état postabsorptif à condition que le sujet n'ait pas consommé une collation en milieu d'après-midi.
- La mesure de la glycémie en milieu de matinée est importante pour évaluer l'état postprandial car c'est à ce moment-là que les excursions glycémiques postprandiales sont les plus marquées (phénomène de l'aube prolongé) et que les glycémies de la journée sont les plus fortes [59].

Pour compléter ce rationnel, il convient de souligner que les niveaux de ces trois glycémies peuvent être en général rangés dans l'ordre décroissant suivant en terme d'amplitude : glycémie après le petit déjeuner > glycémie avant le petit-déjeuner > glycémie avant le dîner [59].

Comme nous l'avons indiqué précédemment, (cf. figure 3.3), la glycémie avant le dîner est en général égale à la glycémie du milieu de nuit. Elle peut être considérée comme une glycémie de « sécurité » qu'il convient de maintenir

au-dessus de 0,80 g/L pour minimiser le risque d'hypoglycémie nocturne. La glycémie avant le petit-déjeuner est plus élevée que la glycémie avant le dîner, car elle est sous la dépendance du phénomène de l'aube. Ainsi, l'amplitude de ce phénomène peut être évaluée en calculant la différence : glycémie avant le petit-déjeuner – glycémie avant le dîner (assimilée à la glycémie de milieu de nuit).

La glycémie de milieu de matinée, qui est la plus élevée de la journée, permet d'évaluer l'influence des prises alimentaires et de savoir si les deux phénomènes de l'aube et de l'aube prolongé sont ou non correctement contrôlés. Il est bien certain que cette recommandation de réaliser ces trois glycémies (avant le petit-déjeuner, en milieu de matinée et en fin d'après-midi) chez un patient diabétique de type 2 sous insulinothérapie basale peut, et même, doit être modulée. Pour certains patients, en régime de « croisière », bien équilibrés (HbA1c dans les objectifs définis), et ne faisant pas d'hypoglycémies, on peut réduire le nombre de contrôles quotidiens à un (avant le petit-déjeuner) ou deux (avant le petit-déjeuner et avant le dîner). En revanche, pour d'autres patients moins bien équilibrés et faisant des hypoglycémies, il faudra augmenter le nombre de contrôles quotidiens pour se rapprocher de la fréquence recommandée chez les patients diabétiques de type 1 [174,180].

Dans les périodes de mauvais équilibre, les contrôles glycémiques peuvent aller jusqu'à sept par jour : un avant chaque repas, un après chaque repas et un avant le coucher [162,180]. Chez les patients diabétiques de type 2 traités par une seule injection quotidienne d'analogue prolongé, cette situation devrait rester exceptionnelle. En dépit de cette dernière remarque, il nous semble souhaitable de réaliser un profil glycémique 7 points tous les trois mois, pendant deux jours consécutifs, quelques jours avant le contrôle trimestriel de l'HbA1c et avant la consultation chez le médecin. Cette stratégie, qui a été proposée par Polonsky [164] dans le diabète de type 2 traité par comprimés, est extrapolable au diabète de type 2 insuliné. Ce profil glycémique 7 points a un double avantage :

- permettre une évaluation de la variabilité glycémique sur le nyctémère ;
- et permettre de mesurer la moyenne glycémique sur 24 heures et de vérifier si elle est ou non en adéquation avec le dosage de l'HbA1c.

Normalement, il existe entre les deux paramètres une excellente corrélation qui a été définie par l'étude ADAG (*A1c-Derived average glucose*) en 2008 [182]. Depuis cette date, cette correspondance entre les deux paramètres est régulièrement mentionnée dans le numéro spécial de *Diabetes Care*, qui est édité tous les ans au mois de janvier [37]. La droite de corrélation, établie par un groupe d'experts sous la houlette de David Nathan, montre qu'une HbA1c à 6 % correspond à une moyenne glycémique à 1,26 g/L. Pour tout incrément de 1 % de l'HbA1c, il faut augmenter la moyenne glycémique de 0,29 g/L (figure 4.4). Une discordance entre la moyenne glycémique et l'HbA1c soulève un certain nombre de questions.

Ainsi, il arrive de constater chez certains patients que la moyenne glycémique observée à partir du profil 7 points est à un niveau beaucoup plus bas que ne le laissait présager la valeur de l'HbA1c fournie par le laboratoire. Cette observation a un intérêt pratique car elle signifie en général que le patient, en prévision de la consultation auprès de son médecin, s'est mis à mieux observer

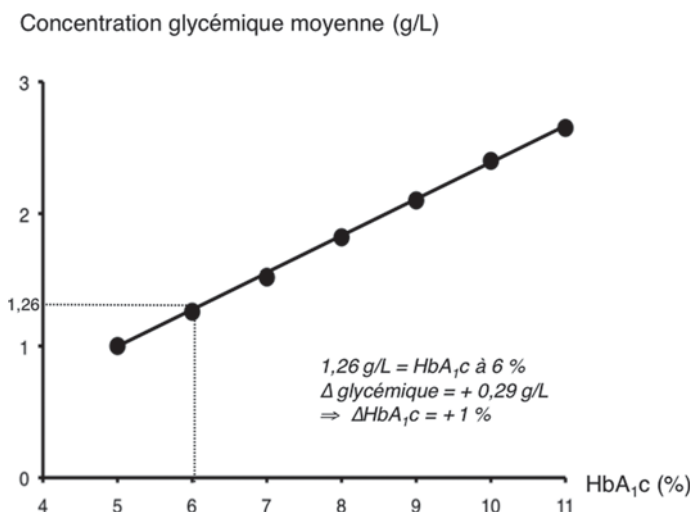


Figure 4.4

Relation entre la glycémie moyenne et l'HbA_{1c} (d'après [182]).

les recommandations hygiéno-diététiques. Cette observance accrue lui a permis d'améliorer rapidement ses moyennes glycémiques [163] alors que l'HbA_{1c}, en raison de son temps d'inertie (intégration sur trois mois d'exposition au glucose [6,159,160]), n'a pas eu le temps de baisser de manière significative. Cette discordance peut être utilisée à bon escient par le médecin traitant pour expliquer à son patient, qui garde une HbA_{1c} trop élevée, que les mesures hygiéno-diététiques restent indispensables malgré le traitement insulinaire et pour lui prouver qu'il peut améliorer son équilibre glycémique à condition de mieux respecter les règles hygiéno-diététiques sur la durée.

L'utilisation de la glycémie pré-petit-déjeuner pour adapter la dose d'analogue prolongé de l'insuline

L'analogue prolongé « idéal », lorsqu'il est injecté avant le dîner, devrait couvrir l'ensemble du nyctémère et avoir une activité maximum en fin de nuit et dans la matinée (période des phénomènes de l'aube et de l'aube prolongé). Si nous définissons la glycémie de référence, pour adapter les doses, comme étant celle qui correspond au moment où l'insuline atteint son maximum d'action, c'est bien à la glycémie mesurée avant le petit-déjeuner que le médecin et son patient doivent se référer.

Pour que cette adaptation des doses soit efficace, il faut que le patient bénéficie de consignes précises de la part de son médecin. La première consiste à fixer une « fourchette » glycémique idéale, définie par deux seuils, inférieur et supérieur, entre lesquels la glycémie de jeûne (avant le petit-déjeuner) devrait se

situer. En se basant sur les recommandations de l'ADA, cette fourchette devrait être comprise entre 0,70 g/L et 1,30 g/L [37]. Toutefois, elle doit être modulée en fonction de l'état du patient. Une fourchette trop basse risque de conduire à des hypoglycémies. En début de traitement et même en régime de « croisière », il est souvent indispensable de donner des seuils plus élevés, par exemple compris entre 1 g/L et 1,60 g/L. Lors de l'initiation de l'insulinothérapie basale, la dose est en général fixée à 0,2 unité/kg de poids et par jour, quelle que soit l'insuline utilisée. Dans les jours qui suivent, la dose d'insuline est progressivement ajustée selon une méthode dite rétroactive [180] en demandant au patient :

- de garder la même dose que celle de la veille si la glycémie est comprise dans la fourchette ;
- de diminuer de deux unités si elle est en dessous du seuil inférieur ;
- et d'augmenter de deux unités si elle est au-dessus du seuil supérieur à condition que l'anomalie se reproduise sur deux jours consécutifs.

Par « tâtonnements » successifs, le patient atteint au bout de quelques jours une dose de « croisière » qui ne nécessite que des ajustements ultérieurs minimes, et en général, espacés. Il n'en reste pas moins qu'il est hautement souhaitable de poursuivre la surveillance quotidienne de la glycémie qui précède le petit déjeuner afin de procéder à des corrections de doses en cas de nécessité.

La glycémie de fin d'après-midi pour assurer la sécurité

Cette glycémie n'est pas la glycémie de référence pour assurer l'adaptation des doses, mais elle doit être mesurée pour s'assurer que le sujet ne passe pas par des périodes d'hypoglycémies. Quand ces dernières sont symptomatiques et accompagnées par les signes classiques de l'hypoglycémie (sensation de faim, tachycardie, sueurs, lipothymie...), la dose d'insuline doit être diminuée afin que les hypoglycémies ne se perpétuent pas. Plus délicat est le problème des hypoglycémies silencieuses, qui sont en fait relativement fréquentes. Pour un sujet diabétique de type 2 insuliné qui fait environ une hypoglycémie symptomatique tous les trois mois, on peut estimer qu'il fait environ une hypoglycémie silencieuse tous les quinze jours, dans la mesure où la fréquence des hypoglycémies asymptomatiques est environ cinq à six fois plus élevée que celle des hypoglycémies symptomatiques [177,183]. Ces hypoglycémies sont asymptomatiques parce qu'elles sont en général peu intenses, parce qu'elles surviennent dans la nuit et parce qu'elles ne réveillent pas le patient en raison de leur caractère modéré. Dans ces conditions, leur dépistage ne peut être qu'indirect en se basant sur la glycémie de fin d'après-midi dont le niveau est en général sensiblement égal à celui de la glycémie basale nocturne [59]. Ainsi, la constatation d'une glycémie de fin d'après-midi inférieure à 0,80 g/L devrait conduire à une réduction de la dose d'insuline ou à l'introduction d'une collation glucidique en milieu d'après-midi jusqu'à ce que cette glycémie retrouve une valeur supérieure à ce seuil.

La glycémie de milieu de matinée

Un taux très élevé à ce moment de la journée témoigne d'un phénomène de l'aube prolongé mal contrôlé et par-delà d'une production hépatique du glucose

qui reste excessive [60]. Cette anomalie glycémique, lorsqu'elle se répète trop souvent doit conduire à des mesures spécifiques qui peuvent être de plusieurs types. En allant du plus simple au plus compliqué, on peut faire appel soit à des mesures diététiques consistant à réduire l'apport glucidique du petit-déjeuner et à proposer des aliments glucidiques à index glycémique faible, soit à des traitements pharmacologiques. Ces derniers sont en général recommandés lorsque les dérivés glycémiques après le petit-déjeuner dépassent 2,50 g/L. Dans ce cas, il est indispensable de vérifier les glycémies postprandiales après les deux autres repas de la journée afin de voir si l'anomalie est limitée au petit-déjeuner ou si elle s'étend aux autres repas. Les mesures envisagées peuvent faire appel :

- soit à l'adjonction d'une petite dose d'analogue rapide de l'insuline avant le (les) repas qui est (sont) le(s) plus hyperglycémiant(s) ;
- soit à la combinaison du traitement insulinique avec un agoniste des récepteurs du GLP-1 à action essentiellement postprandiale (exénatide ou lixiséna-tide) injecté avant le petit-déjeuner.

Ce problème sera envisagé de manière plus détaillée dans le paragraphe : « Que faut-il faire en cas d'échec de l'insulinothérapie basale ? ».

Les cas particuliers

Les recommandations que nous venons de décrire sont valables pour les vrais analogues prolongés (la glargine et la dégludec) et à un moindre degré pour la détémir. Toutefois, elles doivent être adaptées en fonction de la nature de l'insuline utilisée, en particulier lorsque l'insulinothérapie basale est pratiquée avec des insulines intermédiaires (NPH ou premix) administrées une fois par jour avant le dîner ou au moment du coucher. Dans ce cas, l'action de l'insuline ne couvre pas l'ensemble de la période nocturne et des dérivés hyperglycémiques peuvent apparaître en fin de nuit et avant le petit-déjeuner. La tentation dans ce cas est d'augmenter la dose de NPH ou de premix du soir pour mieux contrôler les glycémies de fin de nuit. Cette technique conduit malheureusement à une augmentation du risque hypoglycémique en première partie de nuit (entre 2 et 3 h du matin) surtout si on applique de manière stricte le principe du *treat-to-target* [16] avec pour objectif de ramener le taux de glucose plasmatique avant le petit-déjeuner à moins de 1 g/L, en augmentant les doses d'insuline.

Le risque, dans ce cas, est d'ailleurs d'augmenter le nombre d'hypoglycémies sans pour autant contrôler correctement les glycémies du matin. Ceci se produit lorsque les insulines NPH et premix ont une action trop courte (moins de 10 heures) avec un pic d'activité 3 à 4 heures après l'injection. Cette situation est loin d'être rare. Plutôt que de chercher à obtenir un meilleur équilibre glycémique à travers une augmentation de dose, il est préférable de modifier les schémas thérapeutiques. La première option est de passer d'une seule injection quotidienne d'insuline NPH ou premix à deux injections par jour : une avant le dîner et l'autre avant le petit-déjeuner. La deuxième option, vers laquelle va notre préférence est de remplacer l'insuline de type intermédiaire (NPH ou premix) par un analogue prolongé (glargine ou détémir) injecté une seule fois par jour avant le dîner. Ces changements de schémas thérapeutiques ou de préparations insuliniques ne souffrent aucune discussion si les hypoglycémies

nocturnes sont cliniquement évidentes et si leur incidence ne cesse d'augmenter avec l'ascension des doses de NPH ou de premix, injectées une seule fois par jour. La décision de changement est moins évidente si les hypoglycémies nocturnes restent cliniquement silencieuses. Le seul moyen pour les repérer est dans l'absolu de demander au patient de faire un test glycémique entre 2 et 4 h du matin. Pour des raisons évidentes, cette méthode est pour le moins contraignante. La deuxième possibilité est de proposer au patient de faire un enregistrement glycémique continu en ambulatoire. Cette dernière technique est de loin la meilleure, mais elle est limitée dans sa durée (quelques jours) et elle est relativement onéreuse.

Pour contourner le problème des contraintes et du coût, on peut réhabiliter la « vieille » mesure de la glycosurie sur un échantillon d'urine ponctuel recueilli au lever du sujet, à la fin de la période nocturne. Cette pratique peut s'avérer utile chez des patients diabétiques de type 2 traités par une injection de NPH le soir et qui gardent une glycémie élevée avant le petit-déjeuner. La question qui se pose chez ces patients est de savoir si l'hyperglycémie de fin de nuit est la conséquence d'une hyperglycémie soutenue et stable sur toute la durée de la nuit ou si elle est due à un remontée rapide du taux de glucose sanguin en fin de nuit, cette ré-ascension succédant à une évolution quasi normale de la glycémie sur la plus grande partie de la période nocturne [60]. Dans le premier cas, la glycosurie du matin sera élevée et il faudra augmenter la NPH. En revanche, dans le deuxième cas, la glycosurie du matin sera faible ou nulle, traduisant une action correcte de la NPH jusqu'à une période avancée de la nuit avec un échappement thérapeutique qui ne survient qu'en fin de nuit, lorsque l'action de la NPH devient insuffisante. Ainsi, la mesure ponctuelle de la glycosurie en fin de nuit permettra, en fonction du résultat observé selon qu'il est élevé ou faible, de savoir si on peut augmenter la NPH ou si on doit passer à un autre schéma insulinique ou à une autre catégorie d'insuline.

Rappelons les points forts à retenir sur l'auto-surveillance glycémique dans le diabète de type 2 sous insulinothérapie basale :

Points forts

En traitement de « croisière », la surveillance peut être limitée à :

- Deux tests glycémiques par jour, un avant le petit-déjeuner pour ajuster les doses d'insuline, un avant le dîner pour évaluer le risque hypoglycémique.
- Un test en milieu de matinée, une fois par semaine ou par quinzaine pour tester l'amplitude des excursions glycémiques postprandiales.
- Deux profils glycémiques 7 points trimestriels, sur deux jours consécutifs avant le dosage de l'HbA1c.

Cette procédure permet d'évaluer de manière correcte l'efficacité et la sécurité du traitement insulinique, tout en limitant la consommation totale et annuelle de bandelettes à 838 unités qui correspond à la somme de :

- $(365 \times 2) = 730$ bandelettes pour les deux tests quotidiens avant le petit-déjeuner et le dîner ;
- 52 bandelettes pour les tests hebdomadaires de milieu de matinée ;

- et $(14 \times 4) = 56$ bandelettes pour les deux profils glycémiques 7 points effectués tous les trimestres.

Il convient de noter que ce nombre de tests peut être fixé à un niveau beaucoup plus bas de l'ordre de 500 si le sujet a peu de risque d'hypoglycémie et si on se contente de faire une seule glycémie de sécurité par semaine en fin d'après-midi.

Prise de poids, hypoglycémies et qualité de vie

Le gain de poids est l'une des conséquences de la mise en route d'un traitement insulinique chez un sujet diabétique de type 2 souvent obèse et insulino-résistant. Comme nous l'avons indiqué plus haut, une baisse de 1 % de l'HbA1c après démarrage d'un traitement insulinique s'accompagne d'une prise de poids moyenne de 2 kg [62,63]. Pour éviter cet effet indésirable, il faut demander au patient de se peser régulièrement une fois par semaine et de suivre au mieux les consignes hygiéno-diététiques qui lui ont été prodiguées.

D'autres mesures freinent la prise de poids :

- poursuite de la metformine si elle est bien tolérée et s'il n'y a pas de contre-indication ;
- mise en place éventuelle d'un traitement par agonistes des récepteurs du GLP-1.

Ces deux dernières mesures seront envisagées plus loin. La qualité de vie dépend également de la présence ou de l'absence d'hypoglycémies [184]. La peur des hypoglycémies, en particulier nocturnes, est un problème important chez les patients diabétiques insulinés.

Les hypoglycémies, quand elles sont récurrentes, peuvent conduire à des états d'anxiété et de dépression, lesquels entraînent à leur tour un mauvais équilibre du diabète sucré, car le sujet cherche à éviter les hypoglycémies nocturnes en réduisant ses doses d'insuline ou en augmentant sa ration de glucides, en particulier au repas du soir. Le déséquilibre glycémique engendré par ces mesures aggrave l'anxiété du sujet et finit par dégrader sa qualité de vie. Ce cycle, dit de la « peur des hypoglycémies », qui conduit à une auto-aggravation de l'équilibre diabétique, est surtout rencontré dans le diabète de type 1 [185,186]. Toutefois, il peut être présent chez les patients diabétiques de type 2 insulinés, en particulier lorsque le sujet est âgé. En effet l'âge diminue le seuil glycémique à partir duquel les hypoglycémies sont ressenties tandis que les signes cognitifs (neuroglycopéniques) apparaissent pour des seuils glycémiques plus hauts que chez les sujets jeunes [187]. Le résultat est un temps de latence beaucoup plus court entre les symptômes d'alerte et les signes cognitifs, ce qui raccourcit d'autant le temps de réaction du patient pour procéder à la correction de l'hypoglycémie (figure 4.5). Ceci augmente l'angoisse des personnes âgées ayant un diabète de type 2, quand elles sont traitées par insuline. Leur crainte majeure est de présenter des troubles de la conscience pour ne pas avoir ressenti les hypoglycémies ou pour les avoir perçues trop tardivement.

La qualité de vie ne se limite pas au problème des hypoglycémies. En fait, la qualité de vie apparaît comme un paramètre beaucoup plus complexe, qui doit

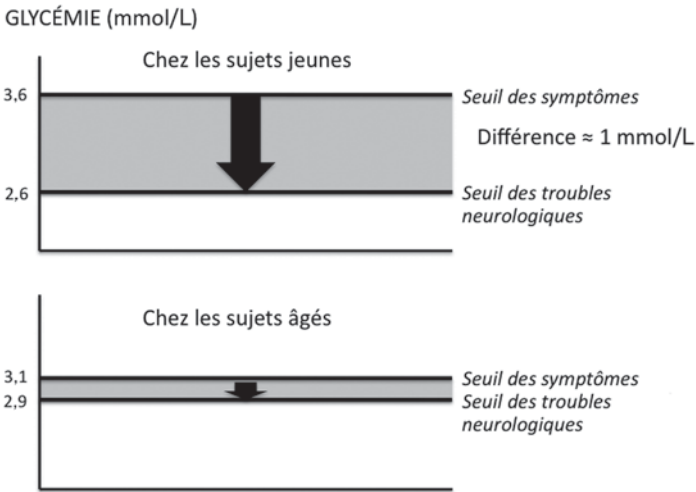


Figure 4.5

Seuils des symptômes hypoglycémiques adrénérgiques (tachycardie, sueurs...) et des troubles neurologiques chez les sujets jeunes et chez les personnes âgées (d'après [187]).

Le temps de réaction disponible pour procéder à la correction de l'hypoglycémie est beaucoup plus long chez les sujets jeunes parce que l'écart entre le seuil des symptômes hypoglycémiques est beaucoup plus important que chez les sujets âgés où les deux seuils sont pratiquement confondus.

intégrer en plus des hypoglycémies de nombreuses autres composantes : la prise de poids, les contraintes liées à l'autosurveillance glycémique, le nombre d'injections d'insuline, la limitation des voyages, des sorties... La qualité de vie ne peut donc être évaluée que de manière générale sur des échelles allant de 0 à 1. De plus, elle devrait être analysée en fonction de l'espérance de vie du sujet.

Une véritable « lapalissade » consiste à dire que la meilleure situation est celle qui correspond à une longue espérance de vie avec une qualité de vie maximum (égale à 1) et que la pire est celle qui correspond à une courte espérance de vie avec une qualité de vie médiocre (voisine de 0). Cette notion, qui tient compte à la fois de la « qualité » et de la « quantité » de vie est intégrée dans un index : le QALY ou *Quality-adjusted life year*. La mise en route d'une insulinothérapie basale devrait tenir compte de cet index. Prenons l'exemple d'un patient diabétique de type 2 âgé de 80 ans, dont le traitement échappe aux antidiabétiques oraux et dont on estime l'espérance de vie à 5 ans avec une qualité de vie à 0,6 avant insulinothérapie. Si on le laisse sous traitement oral, son QALY de départ avant toute insulinothérapie est égal à $5 \times 0,6 = 3,0$ ans. Supposons que la mise sous traitement insulinique porte son espérance de vie à 7 ans avec une qualité de vie dégradée à 0,3, son QALY deviendra égal à $7 \times 0,3 = 2,1$ ans. Dans ce cas, la question qui se pose au thérapeute est de savoir s'il doit ou non initier un traitement insulinique chez ce patient. En revanche, si l'insulinothérapie maintient sa qualité de vie à 0,6

avec une espérance de vie prolongée à 7 ans, son QALY deviendra égal à $7 \times 0,6 = 4,2$ ans et l'insulinothérapie méritera d'être mise en route en dépit de l'âge du patient. Il est bien certain que la qualité de vie ne sera maintenue que si les hypoglycémies restent rares et que si les contraintes restent faibles. Ceci nous amène à réitérer le message fondamental suivant :

Point fort

Les objectifs d'HbA1c et les modalités de l'insulinothérapie doivent être modulés en fonction de l'âge du sujet. En d'autres termes, chez les sujets âgés, les protocoles insuliniques doivent rester aussi simples que possibles et les cibles à atteindre en terme d'HbA1c doivent être portées à des seuils qui permettent d'éviter les hypoglycémies.