

Au terme de cet ouvrage sur l'insulinothérapie dans le diabète de type 2, nous aimerions proposer quelques cas cliniques pratiques pour illustrer les données théoriques que nous avons développées et les organigrammes décisionnels que nous avons proposés. Les arbres décisionnels font les délices des « recommandeurs » de tout poil mais le praticien, lorsqu'il est en situation de « terrain », est le plus souvent confronté à plusieurs options thérapeutiques. Souvent, plusieurs d'entre elles, même si elles ne « collent » pas tout à fait aux recommandations officielles sont parfaitement valables. Cette remarque trouve son fondement dans le fait que des experts parfaitement reconnus peuvent avoir des propositions thérapeutiques différentes devant un cas clinique bien précis [278]. Il convient par ailleurs de remarquer que les recommandations sont des schémas proposés pour donner une solution générale à des cas particuliers, alors que le médecin est amené à personnaliser le traitement de ses patients. La recommandation, démarche collective, semble donc s'opposer à la personnalisation, qui est une démarche individuelle [279]. Ceci ne veut pas dire que la prescription ne puisse pas obéir à des règles, mais il convient d'avoir toujours présent à l'esprit que les règles ne sont pas des règlements. Cette vision du problème est parfois oubliée par les organismes payeurs, qui voudraient que tout patient entre dans une option thérapeutique bien définie et non discutable. C'est pour cette raison qu'il paraît important de donner quelques exemples en décrivant les options thérapeutiques et en donnant leur justification.

Cas clinique n°1

Un patient âgé de 62 ans est traité depuis 8 ans pour un diabète de type 2, découvert à l'époque sur une glycémie de jeûne à 1,60 g/L. L'HbA1c au moment du diagnostic était à 7,5 %. Pendant 3 ans, ce sujet a été traité par metformine à la dose de 2 grammes/jour. Au bout de 3 ans, le traitement a dû être intensifié avec du glimépiride (Amarel®, 6 mg/jour) puis avec l'adjonction de vildagliptine (Galvus®) 50 mg, 2 fois/jour. Actuellement sous trithérapie, l'HbA1c est à 8 %. Son profil glycémique 7 points (une glycémie avant chaque repas, une glycémie deux heures après chaque repas et une glycémie avant le coucher) est indiqué sur la figure 9.1. La moyenne glycémique, calculée sur les 7 glycémies, est à 1,84 g/L. Son poids actuel est de 90 kg pour une taille de 172 cm (indice de masse corporelle = 30,4 kg/m²). La clairance de la créatinine est normale : 110 ml/min/1,73 m² de surface corporelle.

Les avis des trois experts sont consultés :

Le premier propose de remplacer le traitement par vildagliptine par un agoniste des récepteurs du GLP-1 (sous forme d'exénatide : Byetta® 10 µg, 2 fois/jour).

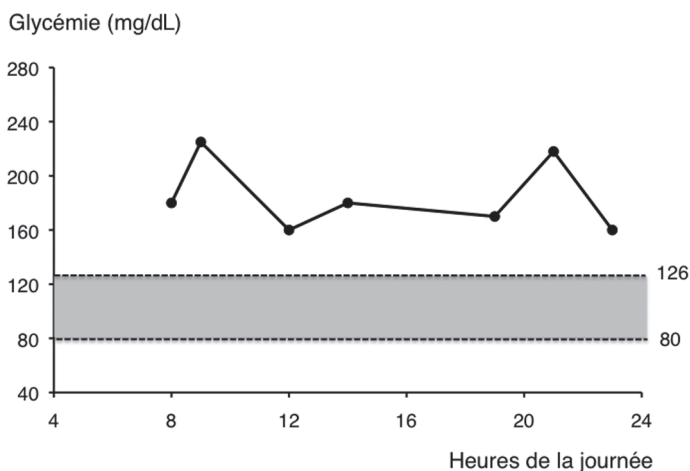


Figure 9.1
Profil glycémique 7 points du premier cas clinique.

Le deuxième propose de remplacer le traitement par vildagliptine par un agoniste des récepteurs du GLP-1 (sous forme de liraglutide : Victoza® 1,2 mg/jour en une injection).

Le troisième propose de continuer la trithérapie et de démarrer un traitement insulinique sous forme d'une injection avant le dîner d'insuline glargine (Lantus®).

Les arguments des experts

Les deux premiers experts se prononcent en faveur de l'utilisation des agonistes des récepteurs du GLP-1 à partir des arguments suivants :

- les agonistes des récepteurs du GLP-1 ne comportent pas de risque hypoglycémique ;
- le diabète est moyennement déséquilibré (HbA1c = 8 %) ;
- et le sujet est obèse (IMC = 30,4 kg/m²).

Les deux experts considèrent que la mise en route d'un traitement par agonistes des récepteurs du GLP-1 permettra à ce sujet de perdre 2 à 4 kg et de ramener l'HbA1c aux alentours de 7 %, car il a été démontré que l'exénatide sous sa forme classique, à la dose de 10 µg 2 fois par jour, fait baisser l'HbA1c de 0,8 à 0,9 % [26,280,281]. Par ailleurs, il n'y a pas de contre-indication apparente à ces deux médicaments puisque le sujet a une fonction rénale normale et puisqu'il n'a pas rapporté d'épisodes intercurrents de pancréatite.

Le premier des deux experts, qui a choisi les agonistes des récepteurs du GLP-1, préfère l'exénatide en se basant sur le profil glycémique qui montre deux pics hyperglycémiques postprandiaux, qui sont plus marqués au moment du petit-déjeuner et du repas du soir. Cet expert se réfère à l'action de l'exénatide qui s'exerce surtout sur les glycémies postprandiales. Le deuxième expert, qui

a choisi les agonistes des récepteurs du GLP-1, considère que les deux pics glycémiques, qui suivent le petit-déjeuner et le repas du soir, ne sont pas suffisamment significatifs pour justifier l'utilisation d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 dont l'action s'exercerait préférentiellement sur les excursions glycémiques postprandiales. Dans ces conditions, il considère que c'est l'hyperglycémie basale qui est prédominante, et il conseille plutôt l'utilisation du liraglutide, qui a une action prédominante sur l'hyperglycémie basale, alors que l'exénatide est plus efficace sur les hyperglycémies postprandiales [282].

Le troisième et dernier expert préfère l'insulinothérapie basale. Son argumentaire est basé sur le fait que l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 nécessiterait l'arrêt de la vildagliptine, car ce médicament agit aussi par la voie des incrétines. L'arrêt de la vildagliptine entraînerait une remontée de l'ordre de 0,3 % de l'HbA1c [215], qui serait en partie compensée par la baisse de 0,8 à 0,9 % liée à l'introduction de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 [26,280,281]. Il n'en reste pas moins que le bilan global en terme de baisse d'HbA1c serait limité (0,8 ou 0,9 %) – 0,3 % = 0,5 à 0,6 %. Dans tous les cas, l'objectif de 7 % pour l'HbA1c ne serait pas atteint. L'insuline glargine, à condition d'être correctement titrée, permettra d'atteindre un niveau d'HbA1c ≤ 7 %. La contrepartie risque d'être une prise de poids, car toute baisse de l'HbA1c de 1 % sous insuline s'accompagne en moyenne d'une augmentation pondérale de 2 kg [62,63]. De plus, le traitement par insuline comporte un risque d'hypoglycémie, même s'il peut être minimisé par une bonne titration de la dose d'insuline en prenant pour référence la valeur qui précède le petit-déjeuner et en surveillant la glycémie de fin d'après-midi, qui sert de glycémie de « sécurité ».

Notre opinion est que les solutions proposées par les trois experts sont parfaitement recevables. L'HbA1c à 8 % et la glycémie de fin d'après-midi à 1,70 g/L plaident plutôt en faveur d'une insulinothérapie basale d'emblée. Le poids à 90 kg (IMC = 30,4 kg/m²) oriente plutôt vers l'utilisation d'un agoniste des récepteurs du GLP-1. L'insulinothérapie basale, qui permet de garder le traitement par vildagliptine, permettra d'atteindre une HbA1c ≤ 7 % alors que l'utilisation d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 avec arrêt de la vildagliptine ne permettra pas à lui seul d'atteindre l'objectif de 7 % d'HbA1c. Notre préférence ira donc plutôt vers la solution proposée par le troisième expert en sachant que les options choisies par les deux premiers peuvent être testées au moins pour une période de 3 à 6 mois. Si les agonistes des récepteurs du GLP-1 sont utilisés, et à condition qu'ils soient bien tolérés sur le plan digestif, il faudra vérifier leur efficacité à distance (à 3 et 6 mois) par un dosage de l'HbA1c et par la pratique d'un profil glycémique 7 points. Si l'HbA1c reste supérieure à 7 %, et si le profil glycémique ne s'améliore pas de manière substantielle, il faudra soit remplacer l'agoniste des récepteurs du GLP-1 par un analogue prolongé de l'insuline, soit ajouter ce dernier au premier [221]. Cette dernière solution sera envisagée si l'agoniste des récepteurs du GLP-1 a été bien toléré, s'il a entraîné une chute de l'HbA1c au minimum égale à 0,4-0,5 % et si sa prescription s'est accompagnée d'une perte de poids significative : 2 à 4 kg environ.

Cas clinique n°2

Un patient diabétique de type 2, âgé de 60 ans (poids = 90 kg, taille = 175 cm, index de masse corporelle = 29,4 kg/m²) a été insuliné il y a 2 ans avec un schéma basal (Lantus[®], 40 unités/jour) en une seule injection le soir, avant le dîner. Avant sa mise sous insuline, le sujet était traité par metformine (2 g/jour) et glimépiride (Amarel[®], 6 mg/jour). Lors de la mise sous insuline, le glimépiride a été arrêté. En revanche, la metformine a été poursuivie à la dose de 2 g/jour. Depuis qu'il a été mis sous insuline, ce sujet a pris 5 kg (poids avant insulinothérapie = 85 kg). Son HbA_{1c} au moment de l'initiation du traitement insulinaire était à 10 %. Elle est actuellement à 8 %. Par ailleurs ce patient a le bilan biologique suivant : clairance de la créatinine = 95 ml/min/1,73 m² de surface corporelle ; LDL cholestérol = 1,40 g/L ; HDL cholestérol = 0,35 g/L ; triglycérides = 2 g/L. Ce patient est traité par rosuvastatine (Crestor[®], 5 mg/jour).

Vous réalisez chez ce patient un profil glycémique 7 points sur deux jours consécutifs : une glycémie avant chaque repas, une glycémie 2 heures après chaque repas, et une glycémie avant le coucher. Trois types de profils glycémiques peuvent être observés.

- Dans le premier cas, on obtient le profil glycémique qui est indiqué sur la figure 9.2A.
- Dans le deuxième cas, on obtient le profil glycémique qui est indiqué sur la figure 9.2B.
- Dans le troisième cas, on obtient le profil glycémique qui est indiqué sur la figure 9.2C.

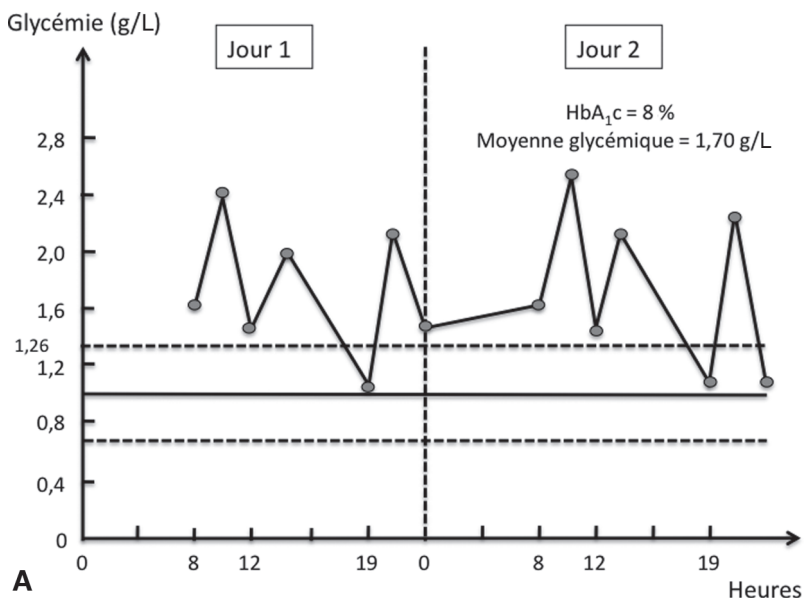


Figure 9.2

A. Profil glycémique 7 points dans le premier cas de figure.

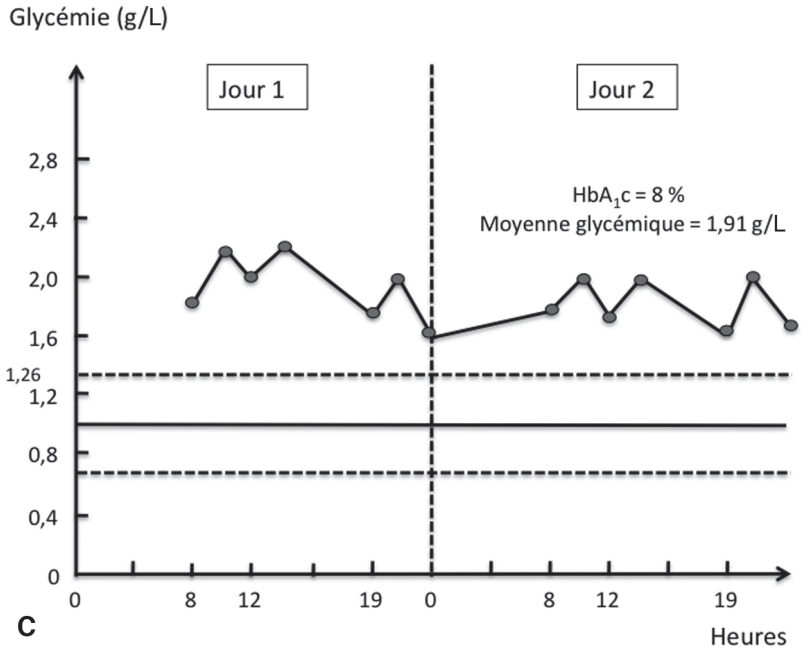
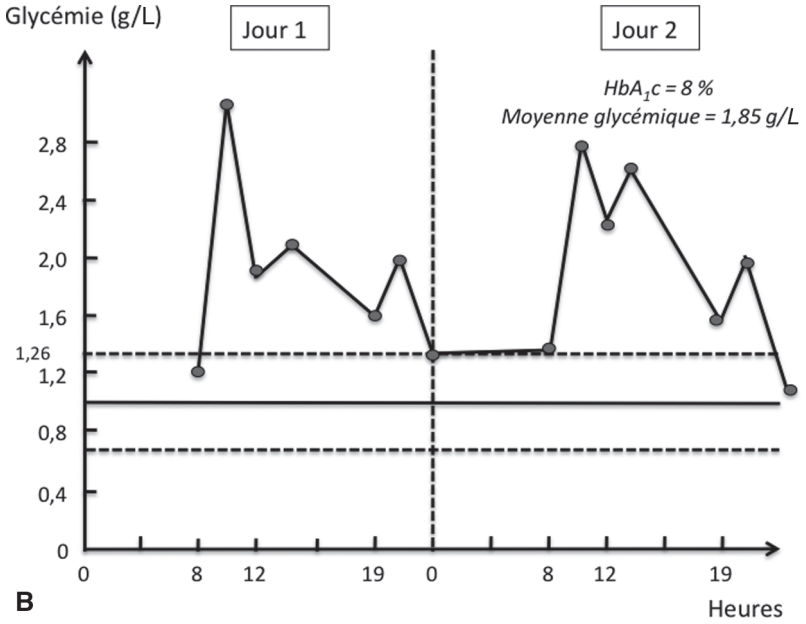


Figure 9.2 (suite)

B. Profil glycémique 7 points dans le deuxième cas de figure.

C. Profil glycémique 7 points dans le troisième cas de figure.

Pour chaque cas de figure, le médecin se pose les questions suivantes en ce qui concerne la conduite à tenir :

- (a) Préférence pour l'adjonction d'un bolus d'analogue rapide de l'insuline avant un ou plusieurs repas, en d'autre terme passage à un schéma basal-plus ou basal-bolus ?
- (b) Préférence pour l'adjonction d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 ?
- (c) Préférence pour une simple augmentation de la dose de Lantus® ?

L'avis de l'expert dans le premier cas de figure

Dans le premier cas de figure (cf. figure 9.2A), la glycémie de fin d'après-midi est normale, comprise entre 1 et 1,10 g/L, mais la glycémie du matin, avant le petit-déjeuner, est élevée. Par ailleurs, ce patient a des glycémies post petit-déjeuner qui sont élevées (comprises entre 2,4 et 2,6 g/L). Si l'on s'intéresse à la fois aux deux glycémies suivantes (celle qui précède le petit-déjeuner et celle qui suit le petit-déjeuner), la meilleure solution serait d'augmenter la Lantus® pour réduire un phénomène de l'aube probable et un phénomène de l'aube prolongé évident [59,98]. Toutefois, on ne connaît pas la valeur de la glycémie nocturne puisque le profil glycémique 7 points n'a pas pris en compte cette glycémie. Il est probable qu'elle doit se situer entre 1 et 1,10 g/L, puisque la glycémie de milieu de nuit est en général égale ou à peu près égale à la glycémie de fin d'après-midi. Dans ces conditions, augmenter la Lantus® risque d'entraîner des hypoglycémies nocturnes et ce d'autant plus que la glycémie du deuxième jour au coucher est aux alentours de 1 g/L. Dans ces conditions, il est préférable d'éviter cette solution qui peut conduire à des hypoglycémies. Deux autres arguments semblent également plaider contre cette option :

- le sujet est à la limite de l'obésité (IMC = 29,4 kg/m²) ;
- il a pris 5 kg depuis sa mise sous insuline.

En revanche, la dose d'insuline (40 unités/jour) correspond à 0,45 unité/kg/jour. Cette dose est moyenne et elle peut en théorie être augmentée. En se basant sur ce dernier argument, on peut proposer le rajout avant le petit-déjeuner d'une petite dose d'analogue rapide de l'insuline (3 à 4 unités) pour écrêter le pic hyperglycémique de milieu de matinée. Cette option a l'avantage d'éviter les hypoglycémies nocturnes. En revanche, elle n'agira pas sur la glycémie qui précède le petit-déjeuner. Dans ces conditions, c'est l'addition d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 qui nous paraît être le choix le plus judicieux. Chez ce patient, il serait préférable de choisir un agoniste à action mixte, agissant à la fois sur l'hyperglycémie basale et postprandiale. En effet, le profil glycémique montre que les deux hyperglycémies basales et postprandiales contribuent de manière à peu près équivalente à l'hyperglycémie globale. L'adjonction de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 permettra de ramener l'HbA1c aux alentours de 7 % puisque l'HbA1c de départ est à 8 % et puisque les agonistes des récepteurs du GLP-1 font chuter l'HbA1c de 0,7 % à 0,9 % [26,27,29,281].

L'avis de l'expert dans le deuxième cas de figure

Dans le deuxième cas de figure (cf. figure 9.2B), les désordres les plus importants de la glycémie portent sur les glycémies qui suivent le petit-déjeuner.

En revanche, les glycémies de fin de nuit avant le petit-déjeuner sont quasiment normales : $\leq 1,26$ g/L. Dans ces conditions, il paraît difficile de proposer une augmentation de la dose de Lantus®, qui risquerait de conduire à des hypoglycémies nocturnes. Un traitement par agonistes des récepteurs du GLP-1 est possible. Dans ce cas, il faudrait s'orienter vers un agoniste agissant surtout sur les glycémies postprandiales (exénatide ou lixisénatide), puisque ce sont surtout les glycémies postprandiales qui posent problème. En apparence, les glycémies sur la période nocturne sont correctes dans la mesure où les glycémies avant le coucher et avant le petit-déjeuner sont $\leq 1,26$ g/L. Ce sont donc les glycémies diurnes, en particulier les glycémies après les repas, qui montrent des dérives excessives. Dans ce cas de figure, la meilleure stratégie semble être celle qui consisterait à proposer un schéma insulinaire de type basal-plus, en rajoutant en priorité un bolus d'analogue rapide de l'insuline au petit-déjeuner (schéma basal-plus 1) et en deuxième intention un bolus avant le repas de midi (schéma basal-plus 2). En revanche, il est préférable d'éviter un schéma basal-bolus complet, car les dérives glycémiques après le dîner sont peu marquées et les glycémies avant le coucher sont normales ou subnormales : $\leq 1,26$ g/L. L'adjonction d'un bolus d'analogue rapide de l'insuline avant le dîner risquerait de conduire à des hypoglycémies nocturnes.

L'avis de l'expert dans le troisième cas de figure

Dans le troisième cas de figure (cf. figure 9.2C), toutes les glycémies sont élevées. Les excursions glycémiques postprandiales sont peu marquées et en apparence c'est l'hyperglycémie basale qui est prédominante avec une moyenne qui se situe aux alentours de 1,80 g/L. L'évolution de la glycémie nocturne n'est pas connue puisque aucune glycémie n'a été contrôlée pendant la nuit. En apparence, la glycémie nocturne est élevée puisque la glycémie avant le coucher (jour 1) est à 1,60 g/L et la glycémie avant le petit-déjeuner (jour 2) est à 1,70 g/L. Dans ces conditions, il est probable que la glycémie est restée élevée et stable, entre 1,60 et 1,70 g/L sur l'ensemble de la période nocturne. Ces considérations semblent orienter l'intensification du traitement vers une augmentation de la dose de Lantus®. Toutefois, avant de procéder à ce réajustement, il serait préférable de s'assurer que la glycémie nocturne est élevée. Deux options peuvent être proposées :

- contrôler la glycémie en milieu de nuit (vers 2-3 h du matin) ;
- contrôler la glycosurie le matin au moment du lever.

Si l'hyperglycémie nocturne est confirmée par ces examens ou par l'un d'entre eux, c'est la solution augmentation de la Lantus® qui sera retenue. Dans le cas contraire, il sera préférable d'ajouter un traitement par agonistes des récepteurs du GLP-1 en utilisant de manière préférentielle un agoniste qui agit sur l'hyperglycémie basale (liraglutide) puisque c'est cette dernière qui prédomine. La troisième solution, qui consisterait à faire des bolus d'un analogue rapide de l'insuline avant les repas ne paraît pas adaptée à ce sujet dans la mesure où les dérives hyperglycémiques postprandiales sont peu marquées.

Au terme de la présentation et de la discussion de ces cas cliniques, il apparaît que les choix thérapeutiques sont loin d'être figés sur une solution unique.

Ainsi, le thérapeute est toujours confronté à plusieurs options qui présentent toutes des avantages et des inconvénients. De plus, ces derniers ne sont pas les mêmes pour chaque patient. Certains d'entre eux seront moins motivés que d'autres par l'obtention d'un équilibre strict de la glycémie. D'autres seront surtout craintifs vis-à-vis du risque d'hypoglycémie. Le nombre d'injections et de contrôles glycémiques devra être pris en considération. En d'autres termes, deux patients ayant des caractéristiques cliniques et biologiques très proches ne relèveront pas forcément de la même démarche thérapeutique.