

# LE QUOTIDIEN DU MEDECIN

édition  
spéciale

1, RUE AUGUSTINE-VARIOT - CS 80004 - 92245 MALAKOFF CEDEX - TÉL. : 01 73 28 12 70 - ISSN 0399-2659 - CPPAP 0422 T 81257 **9903 - Vendredi 11 juin 2021**

FORUM DE DISCUSSION  
EN DIABÉTOLOGIE



DÉFINIR  
RÉFLÉCHIR  
**ÉCHANGER**  
autour de  
l'insulinorésistance





## DIABÈTE DE TYPE 2 ET INTENSIFICATION THÉRAPEUTIQUE QUAND L'INSULINORÉSISTANCE EST EN CAUSE.....p. 3

Un contrôle glycémique sous-optimal  
appelant un changement de stratégie .....p. 3

« *Treat to target* ».....p. 3

D'autres facteurs mettent en échec  
l'insulinothérapie .....p. 3

Diabète, une pathologie complexe  
aux multiples visages.....p. 4

Le concept d'insulinorésistance.....p. 4

## OBSERVATOIRE DE L'INSULINORÉSISTANCE : MIEUX LA COMPRENDRE .....p. 4

PROFIL PATIENT 1.....p. 5  
Cas d'insulinorésistance  
avec IMC élevé

PROFIL PATIENT 2.....p. 6  
Cas complexe à tendance  
insulinopénique

PROFIL PATIENT 3.....p. 7  
Insulinorésistance et risque  
cardiovasculaire

Algorithme de traitement de la HAS <sup>(14)</sup>.....p. 8

MESSAGES CLÉS .....p. 10

**AGENCE**  
**PROFESSION**  
**SANTÉ** **LE QUOTIDIEN**  
**DU MEDECIN**  
[www.lequotidiendumeecin.fr](http://www.lequotidiendumeecin.fr)

SESC, 1, rue Augustine-Variot - 92245 Malakoff Cedex. Tél. : 01.73.28.12.70.

Fondateurs : Dr Marie-Claude TESSON-MILLET et Philippe TESSON

Directeur général et directeur de la publication : Christian Nicoli

Directrice scientifique et médicale : Sylvie Le Gac

Secrétaire de rédaction : Slimane Zamoum

Imprimerie : Solidaire, 1, rue Belatrix 53470 Martigné-sur-Mayenne

CPPAP 0422 T 81257 - N° ISSN : 0399-2659

Reproduction interdite de tous les articles, sauf accord de la direction.

Les textes publiés sont sous la responsabilité des auteurs. Crédits photos : Adobe Stock.



# Diabète de type 2 et intensification thérapeutique Quand l'insulinorésistance est en cause...

Les médecins généralistes (MG) sont au cœur de la prise en charge des patients diabétiques de type 2 (DT2), notamment au stade de l'insulinothérapie. Ainsi, comme le montrent les données de l'étude du Pr Serge Halimi (endocrinologue-diabétologue, professeur émérite de nutrition, Grenoble), 82 % des patients traités par insuline sont suivis par le MG <sup>(1)</sup>. Le contrôle des patients DT2 par insuline est parfois délicat et l'on constate qu'environ la moitié de ces patients n'atteignent pas leur objectif glycémique <sup>(1, 2)</sup>.

## ■ Un contrôle glycémique sous-optimal appelant un changement de stratégie

Face à un déséquilibre glycémique avéré (2 dosages d'HbA<sub>1c</sub>), selon l'étude DIAttitude, le renforcement thérapeutique dans les 6 mois est réalisé seulement dans 39 % des cas et seulement 59 % des cas après un an <sup>(3)</sup>. Cette inertie thérapeutique est corroborée par une autre étude rétrospective observationnelle INTERDIA. Cette étude a permis d'analyser les données de patients diabétiques (≥ 18 ans) recueillies auprès de 1 200 MG de janvier 2009 à décembre 2011 afin d'estimer le retard avant intensification thérapeutique chez les patients traités par insuline basale et en déséquilibre glycémique, défini par 2 dosages d'HbA<sub>1c</sub> séparés d'au moins 3 mois et supérieurs à un seuil de 7 % (scénario 1) ou 8 % (scénario 2). L'intensification de traitement était définie par un changement de stratégie : l'addition d'une insuline non-basale, un agoniste du récepteur du GLP-1, ou un autre antidiabétique oral, ou une augmentation d'au moins 10 % de l'insuline basale. Le retard à l'intensification thérapeutique était estimé à partir de la première valeur d'HbA<sub>1c</sub> > 7 % ou 8 %. Après 1 an, le traitement était intensifié dans 16,3 % des patients du scénario 1 (n = 500) et 24 % des patients du scénario 2 (n = 684). En incluant l'augmentation de 10 % de la dose d'insuline basale, cette proportion atteignait 55,5 % et 66,1 %, respectivement <sup>(4)</sup>.

## ■ « Treat to target »

À l'évidence, l'inertie thérapeutique est majeure pour les patients diabétiques traités par insuline basale avec, pour conséquence, un contrôle glycémique sous-optimal <sup>(4)</sup>. À noter que l'échec de la titration de l'insuline basale est lié à un manque d'information – seulement 22 % des patients se souviennent avoir reçu l'information indispensable concernant la titration de l'insuline basale à l'initiation du traitement « *treat to target* » –, les professionnels de santé évoquent le manque de temps et de motivation des patients. Pour eux, le besoin de titration signifie une aggravation de la maladie, un découragement de plus pour atteindre les cibles thérapeutiques d'HbA<sub>1c</sub> <sup>(2, 5)</sup>.

## ■ D'autres facteurs mettent en échec l'insulinothérapie

Le mauvais équilibre glycémique chez les patients DT2 pour lesquels une insulinothérapie a été initiée trouve également son explication dans la crainte d'une prise de poids secondaire à la mise sous insuline. La peur des risques hypoglycémiques, la complexité des schémas d'intensification thérapeutique et son impact sur la qualité de vie contribuent également à l'échec de l'insulinothérapie. L'étude dirigée par Meryl Brod met en exergue la réticence des patients (pour 64,4 % d'entre eux) au schéma basal-bolus lié à la fréquence des injections requises <sup>(6)</sup>.

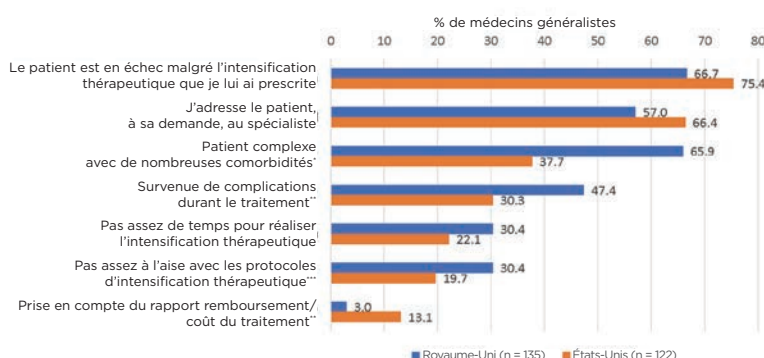
## Insulinothérapie, un contrôle sous-optimal



FORUM DE DISCUSSION  
EN DIABÉTOLOGIE



### Les difficultés exprimées par les médecins généralistes motivant l'adressage des patients de type 2 vers le spécialiste



L'échec de l'intensification est la première raison, suivi du choix du patient, de la présence de trop nombreuses comorbidités, le manque de temps pour l'intensification, d'expertise

Raisons pour lesquelles les médecins généralistes adressent leurs patients diabétiques de type 2 aux spécialistes pour intensifier leur traitement. Réponses non mutuellement exclusives, n = 257. T tests indiquant des différences significatives entre pays.

\* p < 0,001 ; \* p < 0,01 ; \*\*\* p < 0,05.

Brod M, Basse A, Markert M, Pfeiffer KM. Post-basal insulin intensification and healthcare resource use in type 2 diabetes: a web-based physician survey in the United States and United Kingdom. *Diabetes Ther*. 2019;10(4):1323-36.

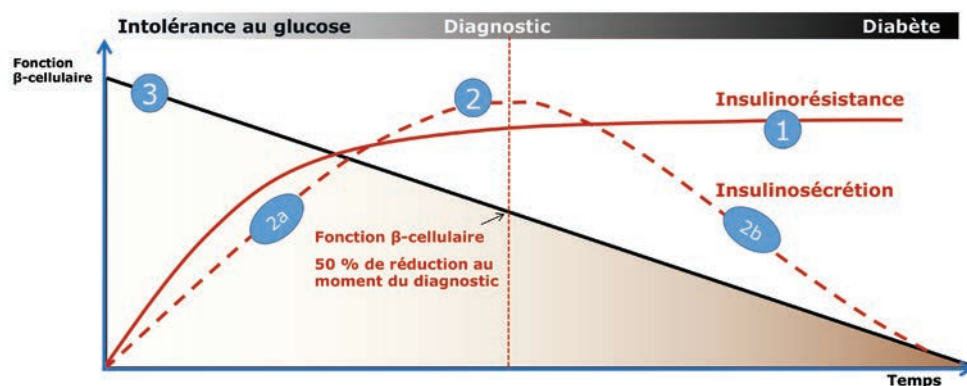




## OBSERVATOIRE DE L'INSULINORÉSISTANCE : MIEUX LA COMPRENDRE

### Une dégradation physiopathologique qui débute bien avant le diagnostic de diabète

DeFronzo RA. Pathogenesis of NIDDM.  
A balanced overview. *Diabetes Care*.  
1992;15(3):318-68.



### ■ Diabète, une pathologie complexe aux multiples visages

À l'inertie thérapeutique des soignants et aux freins exprimés par les patients s'ajoute la notion d'insulinorésistance, à distinguer de l'insulinopénie, car le diabète est une maladie complexe, très hétérogène. L'identification fine de sous-groupes de patients avec des profils particuliers caractérisés par différents paramètres ou variables, qu'ils soient cliniques, biologiques et/ou génétiques, aiderait à adapter précocement les conduites thérapeutiques et ainsi à mieux anticiper les complications micro- et macrovasculaires <sup>(7)</sup>.

### ■ Le concept d'insulinorésistance

D'une façon générale, plus le diabète survient sur un terrain d'obésité ou d'excès pondéral à distribution abdominale, plus la composante de l'insulinorésistance est importante <sup>(8)</sup>.

En effet, la graisse abdominale s'avère être un marqueur essentiel et déterminant de l'insulinorésistance. Ce constat est aussi bien objectivé chez les femmes que chez les hommes <sup>(9, 10)</sup>. L'étude de Banerji *et al.* retrouve une corrélation inverse entre proportion de tissu adipeux intra-abdominal et insulinosensibilité chez des hommes diabétiques afro-américains (n = 22) avec un IMC < 30 kg/m<sup>2</sup>. Le rapport taille/hanche est corrélé à la graisse intra-abdominale <sup>(10)</sup>.

L'insulinorésistance est également observée chez des sujets jeunes avec excès pondéral, en Europe <sup>(11)</sup> et plus encore aux États-Unis <sup>(12)</sup>. Cette insulinorésistance est au cœur du syndrome métabolique ou syndrome X, caractérisé par l'association de différents facteurs de risque cardiovasculaires (dont la diminution de la tolérance au glucose, l'hypertension artérielle et les dyslipidémies) <sup>(8)</sup>.

Afin de comprendre les mécanismes impliquant un non-contrôle sous insulinothérapie et connaître les pratiques des MG selon certaines spécificités régionales, Novo Nordisk a mis en place un Observatoire régional de l'insulinorésistance.

L'Observatoire régional de l'insulinorésistance (entre décembre 2019 et mars 2020), une initiative des laboratoires Novo Nordisk, a inclus 601 MG qui ont participé à un sondage visant à mesurer leurs attitudes face aux patients DT2 non ou mal équilibrés sous insuline basale. Cet Observatoire a permis d'observer les pratiques par région et de discuter des pratiques à un niveau local.

En effet, pour aller plus loin, Novo Nordisk a décidé de réunir des MG en région pour échanger sur leurs pratiques courantes et réfléchir à une prise en charge adaptée aux profils des patients non contrôlés par insuline basale. Les e-workshops régionaux organisés par *Le Quotidien du Médecin* en partenariat avec Novo Nordisk ont permis de discuter de trois cas cliniques avec les MG participants.

Chaque e-atelier a rassemblé des MG et un expert régional qui a exposé trois cas cliniques de patients DT2 sous insuline basale et mal équilibrés par leur traitement. Ces cas avaient été analysés dans l'Observatoire régional de l'insulinorésistance.

L'expert a donc pu comparer les attitudes des médecins participant aux e-workshops avec les données régionales et nationales issues de l'Observatoire. Les débats ont permis d'échanger autour de la pratique clinique pour rappeler le concept de l'insulinorésistance, et dégager des profils patients et des algorithmes de prise en charge à la lumière des recommandations actuelles (Haute Autorité de santé, Société francophone du diabète).


Profil **PATIENT 1**
**Homme de 66 ans**

- Diabète depuis 12 ans
- IMC : 32 kg/m<sup>2</sup>
- Pas d'antécédents CV
- A tendance à **prendre du poids** en augmentant ses doses d'insuline
- Traitement : insuline basale 33 unités + metformine + sulfamide hypoglycémiant depuis 1 an
- HbA<sub>1c</sub> : 8,6 % depuis 6 mois



## PROFIL PATIENT 1

### Cas d'insulinorésistance avec IMC élevé

**CAS 1 :** Ce cas illustre un diabète de type 2 chez un sujet obèse (IMC de 32 kg/m<sup>2</sup>) avec une distribution du tissu adipeux au niveau abdominal. Ce patient a tendance à prendre du poids sous insuline indiquant une composante forte d'insulinorésistance.

## ANALYSE DU CAS 1

### ■ Par le Dr Rémy LEROY (CH d'Arras)

On peut voir que le schéma mixte avec un analogue du GLP-1 et une insuline basale, qui n'était pas aussi habituel que l'analogue seul, progresse dans les mœurs chez le généraliste. Le MG s'est rendu compte que cette association est facile d'emploi et qu'elle convient bien à l'adhérence et à la surveillance du patient. Titrer la basale n'est pas évident sans les chiffres de l'autosurveillance des glycémies et, surtout, la glycémie à jeun. La titration pourrait être une bonne solution, mais la réticence est justifiée car, chez ce patient avec un très fort IMC, avec la titration, on va vers une mauvaise gestion du poids et une aggravation de l'insulinorésistance. On risque un cumul délétère d'un déséquilibre du diabète, d'une majoration du poids, de l'insulinorésistance et de la macroangiopathie. Il faut se poser la question du sulfamide avec l'insuline basale, on doit envisager la diminution du sulfamide, l'autosurveillance serait intéressante et j'aurais un petit bémol sur le risque d'hypoglycémie en association avec le sulfamide.

### ■ Par le Dr Vlad MOÏSE (CH de Coulommiers)

Je pense que la titration de l'insuline basale est toujours justifiée pour atteindre une dose adaptée au patient et contrôler la glycémie à jeun qui est déterminante dans la valeur de l'hémoglobine glyquée tout en évitant les hypoglycémies nocturnes. La titration reste une étape normale et nécessaire ; on peut discuter des autres choix compte tenu de l'évolution longue du diabète et de l'IMC en faveur d'une obésité. Le patient a tendance à prendre du poids sous insuline. On doit favoriser le traitement qui peut améliorer la sensibilité à l'insuline du patient, le premier choix thérapeutique est le rajout d'un agoniste du GLP-1. Avec l'analogue du GLP-1, on pourra diminuer la dose d'insuline et avoir un effet de perte de poids parfois important, il faut prêter attention au sulfamide qu'on pourra être amené à arrêter. Le patient est diabétique depuis 12 ans, il est censé connaître sa maladie, on peut lui rappeler les règles hygiéno-diététiques mais la réévaluation nutritionnelle ne changera pas beaucoup le contrôle.

### ■ Par le Pr Laurent MEYER (CHU de Strasbourg)

Ce patient a une obésité de grade 1 bien installée avec un écart à l'objectif d'hémoglobine glyquée qui est de 7 % et, surtout, ce patient a tendance à prendre du poids lorsqu'il augmente la dose d'insuline ; c'est un élément important à prendre en compte. Au début de l'insulinothérapie, il est normal de prendre du poids. Mais là où se pose le problème est quand il doit augmenter ses doses, avec un cercle vicieux, consistant à augmenter les doses et à constater que l'hémoglobine glyquée continue de s'éloigner de l'objectif. Il faut savoir reconsidérer le traitement lorsque l'insuline atteint 0,5/kg/jour ou en cas de prise de poids de 10 %. Le traitement mixte analogue du GLP-1 et insuline est justifié car l'association peut aider à contrôler le poids et la mise en place est facile à réaliser car le patient a l'habitude du traitement injectable. Le fait de mettre en place l'analogue du GLP-1 avec l'insuline est logique, c'est une situation que l'on peut mettre en place en ambulatoire sans oublier de réduire le sulfamide. Il faudrait aussi mieux connaître son risque cardiovasculaire pour mieux guider le choix thérapeutique.

### ■ Par le Pr Pierre GOURDY (CHU de Toulouse)

Il faut entreprendre une intensification assez rapidement vu le niveau d'HbA<sub>1c</sub>. Pour la titration de la basale, il nous manque un élément : c'est la glycémie à jeun. Le but de l'insuline basale est de normaliser la glycémie le matin au réveil et de freiner la production de glucose par le foie la nuit, pour partir sur de bonnes bases de glycémie dès le matin.

Si elle est de 1,20 ou 1,30 g/l, il y a peu à gagner ; en revanche, si elle est à 1,80 g/l, on peut considérer la titration.

Changer la basale ? C'est difficile car on ne sait pas quelle est la basale. Les recommandations de la HAS 2013 conseillent une insuline NPH plutôt qu'un analogue de l'insuline. Aujourd'hui, il y a un consensus pour un analogue de l'insuline en première intention parce qu'on a une meilleure reproductibilité d'effet et on évite le pic 4 à 6 h après l'injection qui expose à un risque d'hypoglycémie.

Le traitement mixte avec l'insuline basale et un agoniste du récepteur du GLP-1 mérite de retenir l'attention et c'est un choix de référence. Les caractéristiques des analogues du GLP-1 et le contrôle de la glycémie tout en induisant une perte de poids sont favorables dans ce contexte. C'est une option qui contrecarre des effets délétères de l'insuline sur la prise de poids. Si on introduit l'analogue du GLP-1, il est plus prudent de réduire le sulfamide car on ne peut pas anticiper l'effet de l'analogue du GLP-1 qui peut potentialiser le risque d'hypoglycémie sous sulfamide. L'insuline rapide n'est pas une option souhaitable ; de plus, elle est contraignante à la fois pour l'initiation et le suivi au quotidien. Quant aux autres choix, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase avec leurs effets digestifs sont à manier prudemment et les ISGLT2 sont réservés aux spécialistes.



## À RETENIR

- Ce patient n'induit pas d'appréhension particulière de la part des MG.
- Toutefois, le MG doit garder à l'esprit de toujours réévaluer son patient dès lors qu'il existe un mauvais contrôle glycémique (écart à l'objectif d'HbA<sub>1c</sub> > 0,5 %).
- L'IMC est un paramètre clinique important à considérer.
- La prise de poids sous insuline est un élément fondamental qui va à l'encontre de la titration de l'insuline basale. Il faut savoir reconsidérer le traitement lorsque l'insuline atteint 0,5 unités/kg/jour ou en cas de prise de poids de 10 % du poids corporel total.
- Il faut adapter ou reconsidérer le traitement par sulfamide dès lors qu'on associe d'autres antidiabétiques à l'insuline basale.



Profil **PATIENT 2**

**Femme de 65 ans**

- DT2 depuis 15 ans
- IMC : 28 kg/m<sup>2</sup> (a tendance à perdre du poids depuis quelques années sans avoir changé de mode de vie et sans pathologie liée à cette perte de poids)
- Pas d'antécédents CV
- Traitement : insuline basale 35 unités + metformine + sulfamide hypoglycémiant depuis 1 an
- HbA<sub>1c</sub> : 8,2 % depuis 6 mois



## PROFIL PATIENT 2

### Cas complexe à tendance insulinopénique

**CAS 2 :** Il s'agit d'une femme sans antécédents cardiovasculaires, présentant un diabète assez ancien dont l'HbA<sub>1c</sub> est élevée malgré une trithérapie incluant une insuline basale à la dose de 35 UI. Elle se caractérise par sa tendance à perdre du poids depuis quelques années sans avoir changé son mode de vie et sans pathologie pouvant expliquer cet amaigrissement.

## ANALYSE DU CAS 2

### ■ Par le Dr Rémy LEROY (CH d'Arras)

Il y a un consensus pour l'adresser au spécialiste. L'information décisive est la tendance à perdre du poids. C'est une patiente qui se dirige vers un schéma d'insulinothérapie optimisée. Il faut admettre que la gestion des insulines rapide et basale du traitement intensifié est complexe et peut demander un avis en diabétologie. Le changement de l'insuline basale n'est pas justifié, on n'a rien qui indique le profil de basale et on sait juste que le diabète est déséquilibré. Le changement de basale peut se justifier par la prévention des hypoglycémies, mais pas dans la puissance de la diminution de la glycémie. L'association d'un analogue du GLP-1 peut être discutée, mais l'avis spécialisé et la proposition d'insuline rapide sont compréhensibles. Le traitement mixte analogue du GLP-1-insuline basale pourrait être envisagé puisque l'IMC reste assez élevé.

### ■ Par le Pr Bruno VERGÈS (CHU de Dijon)

Devant ce cas complexe, 40 % des médecins généralistes demandent un avis spécialisé ! Il est vrai que chez cette femme de 65 ans qui perd du poids, on peut se demander si elle est en insulinopénie relative. L'autre question est de savoir si elle n'a pas une autre pathologie sous-jacente, comme un cancer, qui pourrait expliquer l'amaigrissement. Il faut être large dans les investigations et faire un scanner au moindre doute.

Le choix thérapeutique est soit de renforcer l'insulinothérapie, soit de choisir un agoniste au récepteur du GLP-1.

Ce choix se fera en fonction du profil glycémique qui permettra de différencier l'insulinopénie de l'insulinorésistance. Des glycémies préprandiales et postprandiales deux heures après le repas, éventuellement à répéter sur 48 heures, seront réalisées. L'augmentation importante des glycémies postprandiales est un

bon signe d'insulinopénie, la patiente ne peut pas fabriquer de l'insuline. Dans le cas de l'insulinorésistance, la glycémie est en plateau et monte peu après le repas.

### ■ Par le Pr Emmanuel DISSE (hôpital Lyon Sud, HCL)

Elle a un diabète ancien et une perte de poids spontanée, il nous manque de savoir si elle a un syndrome polyuropolydipsique car cela fait penser à une insulinopénie. J'aurais probablement choisi d'ajouter de l'insuline rapide et, éventuellement, de référer au spécialiste. Vous pouvez proposer de faire un cycle glycémique, c'est-à-dire une glycémie avant et deux heures après le repas par autoglycémie sur une semaine ou 7 à 10 glycémies sur le week-end. On met une insuline rapide si on a 2,5 g/l en postprandial.

Il faut se rappeler qu'un diabétique de type 2 passe à l'insuline après 8 à 10 ans de diabète. Avec la perte de poids et un diabète de 15 ans, le profil de cette patiente est plutôt insulinopénique.

L'agoniste du récepteur du GLP-1 a une efficacité moins puissante que l'insuline basale sur les glycémies postprandiales. On pourrait aussi instaurer un agoniste du GLP-1 avec réévaluation à 3 mois et passer en basal-bolus en cas d'insuffisance de contrôle. C'est d'ailleurs ce que recommande la HAS avec la « *stopping rule* » qui prévoit d'arrêter le traitement si l'HbA<sub>1c</sub> n'a pas baissé d'au moins 0,5 point lors d'une réévaluation du traitement. »

### ■ Par le Dr Myriam DESCHAMPS (CH de Montélimar)

Cette patiente a un profil qui fait penser spontanément à l'insulinopénie, avec perte de poids. L'ajout de l'analogue du GLP-1 à l'insuline a toujours un bénéfice sur l'HbA<sub>1c</sub>, ça vaut la peine de le tenter. On a une marge de manœuvre avec l'IMC assez élevé de cette patiente. On peut avoir un effet bénéfique même à un stade avancé, je donnerais une chance à l'analogue du GLP-1. Titrer la basale ? Oui, en théorie, sous réserve qu'il n'y ait pas d'hypoglycémie. On peut faire un cycle glycémique pour s'en assurer.

On le fait sur 8 jours car c'est contraignant et sur quelques jours, on se rend assez vite compte du profil glycémique.

On introduit l'insuline rapide progressivement, d'abord au repas où la glycémie monte le plus, plutôt que passer d'emblée à 4 injections par jour. Les résultats en HbA<sub>1c</sub> sont équivalents si on a une hypoglycémie nocturne, il peut être intéressant de changer de basale.



## À RETENIR

- Ce cas clinique complexe conduit le MG à adresser cette patiente à un spécialiste diabétologue.
- La bonne conduite à tenir est de demander au patient un cycle glycémique pour pouvoir définir précisément le profil glycémique et ainsi pouvoir différencier une insulinopénie d'une insulinorésistance.
- Plusieurs stratégies ont été discutées ici en fonction du profil :
  - Schéma basal-bolus
  - Associer un analogue du GLP-1
  - Titration de l'insuline basale

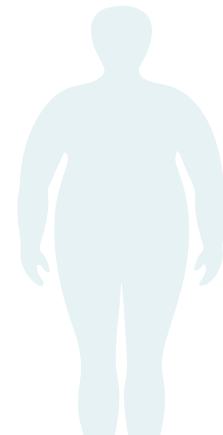




Profil **PATIENT 3**

**Homme de 58 ans**

- DT2 depuis 9 ans
- IMC : 30 kg/m<sup>2</sup> (tour de taille 104 cm)
- Pas d'antécédents CV
- Hypercholestérolémie : LDL et triglycérides élevés
- Traitement : insuline basale 40 unités + metformine + sulfamide + statine depuis 1 an
- HbA<sub>1c</sub> : 8,6 % depuis 6 mois



## PROFIL PATIENT 3

### Insulinorésistance et risque cardiovasculaire

**CAS 3 :** Lorsque le patient a des comorbidités ou un risque cardiovasculaire élevé associé à une obésité, la réflexion autour de l'insuline doit être pondérée par l'effet métabolique recherché. Le tour de taille élevé suggère une insulinorésistance.

## ANALYSE DU CAS 3

### ■ Par le Pr Kamel MOHAMMEDI (hôpital du Haut-Lévêque, Pessac)

Ce patient a une obésité nette à prédominance abdominale avec un tour de taille élevé, mais sans accident cardiovasculaire pour l'instant. Il a une dyslipidémie mixte, sous traitement maximal avec de la metformine, des sulfamides et une insuline basale.

Il m'évoque une insulinorésistance. Je rappelle que le glucose est non seulement fait par le repas, mais aussi, plus rarement, par glycogénolyse en cas de jeûne et, surtout, par néoglucogenèse par le foie à partir de substrat comme les pyruvates et c'est ce qui détermine la glycémie au réveil. Quand il y a une insulinorésistance, le foie ne répond pas bien à l'insuline et la glycémie est trop élevée, ce qui définit le diabète de type 2. Des marqueurs vont nous orienter comme l'obésité abdominale, l'hypertriglycéridémie ou une hypo-HDL. Il faut agir sur l'insulinorésistance en rappelant d'abord les règles non pharmacologiques. Le GLP-1 préserve une forte fonction insulinothèque chez les patients diabétiques de type 2 <sup>(13)</sup>, ce qui plaide en faveur d'ajouter un analogue du GLP-1.

### ■ Par le Pr Michel KREMPF (CHU de Nantes)

Il est évident que pour ce profil de patient et ce, d'autant qu'il est coronarien, il doit avoir un traitement qui protège les artères. Les analogues du GLP-1 ont démontré tout leur intérêt, surtout chez les coronariens athéromateux stables. Les médecins généralistes peuvent complètement gérer ce patient sans en référer au spécialiste. Si je mets ce traitement, le retrait des sulfamides est obligatoire car, chez un coronarien, je veux encore moins avoir d'hypoglycémies, puis je titre l'insuline basale avec un objectif de 0,9 g/l à 1,2 g/l.

Est-ce que je choisis une association fixe ou une injection hebdomadaire ? Comme l'a souligné un médecin de l'assistance, il ne faut pas oublier les antiagrégants plaquettaires à associer à cette stratégie thérapeutique.

### ■ Par le Pr Nicolas CHEVALIER (CHU de Nice)

Le choix d'un analogue du GLP-1 est plus spontané dans la mesure où, au-delà de son efficacité sur l'HbA<sub>1c</sub>, il diminue le poids et le risque de complications cardiovasculaires et systémiques. Compte tenu de l'association de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires, une attitude active de prévention est de mise en utilisant toutes les thérapeutiques ciblant les divers facteurs de risque. Il n'y a pas d'arguments à changer d'insuline basale, même si la HAS le préconise dans ses recommandations déjà anciennes.

### ■ Par le Dr Adrien BEN HAMOU (hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris)

Ce patient est nettement à haut risque cardiovasculaire même en l'absence d'antécédents. Il faudrait savoir s'il est tabagique, car il y a une synergie du tabac avec le diabète sur le risque cardiovasculaire. Un IMC à 30 kg/m<sup>2</sup> et une dyslipidémie le mettent à haut risque. J'insiste sur le fait que chez ce patient, le cholestérol LDL doit être inférieur à 1 g/l, voire 0,7 g/l. Avec une hémoglobine glyquée à 8,6 %, on est face à un déséquilibre modéré chronique.

Je suis d'accord avec l'attitude d'instaurer un traitement mixte avec une insuline basale et un analogue du GLP-1. Une forme hebdomadaire pourrait être proposée chez ce patient. J'aurais tendance à mettre un analogue du GLP-1 et voir sa tolérance, surtout digestive, puis je le relaierais assez vite par une forme mixte insuline-agoniste du GLP-1 en précisant qu'il faut modifier les habitudes alimentaires pour éviter les troubles digestifs.

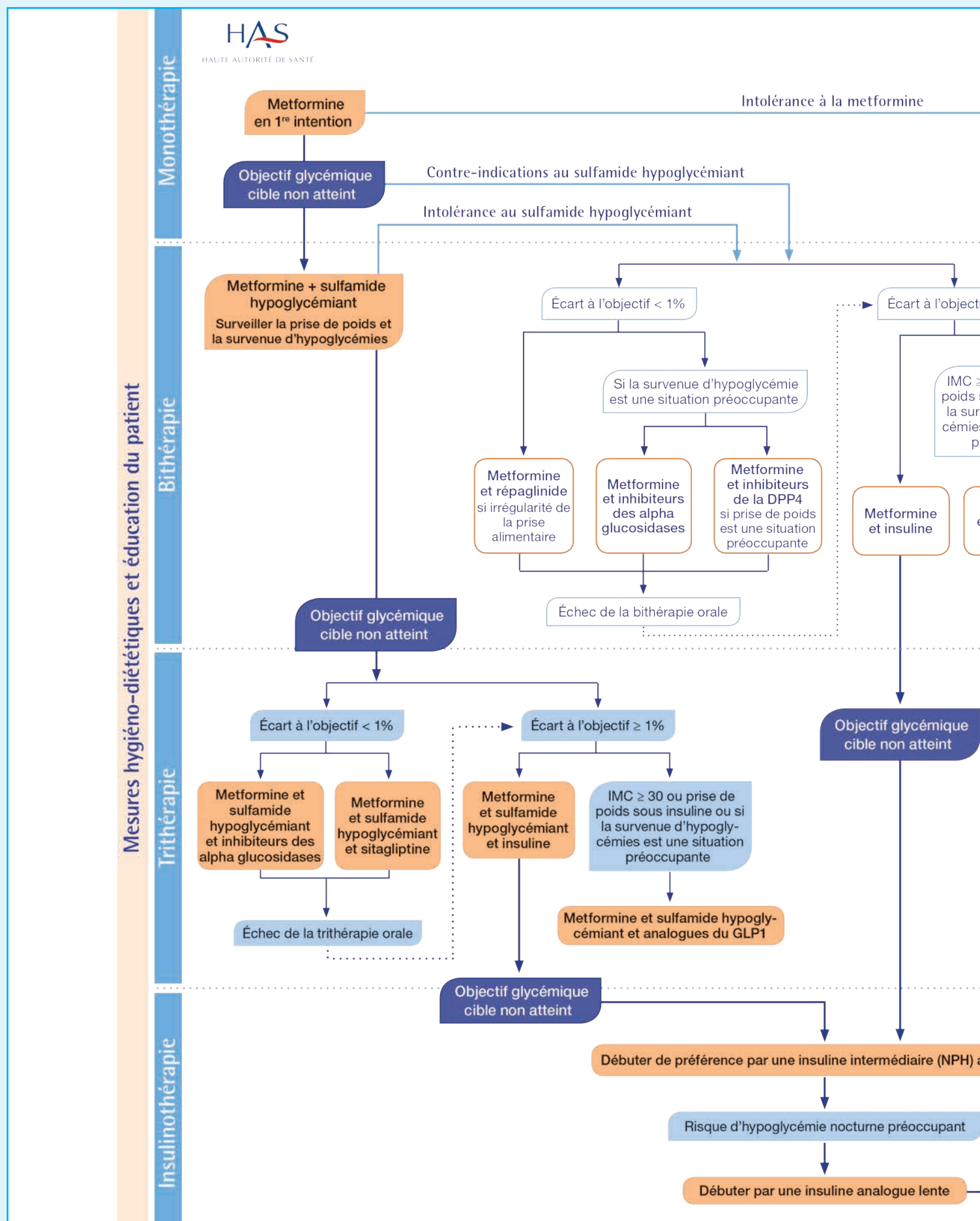
Le patient est déjà éduqué à l'injection d'insuline, mais il faut le prévenir qu'il faut titrer en début de traitement associant insuline et analogue du GLP-1.



## À RETENIR

- Ce patient diabétique à haut risque cardiovasculaire fait partie des profils patients pris en charge et suivis en médecine générale.
- Au-delà du contrôle glycémique, il faut prendre en compte le risque cardiovasculaire global de ce patient.
- La discussion autour de ce cas s'est focalisée sur des thérapeutiques réduisant l'insulinorésistance en gardant à l'esprit le risque cardiovasculaire qui est une composante importante dans le choix d'un traitement hypoglycémiant.

■ Algorithme de traitement de la HAS <sup>(14)</sup>









## Messages clés

■ **En règle générale**, pour les patients non contrôlés par insuline lente, l'IMC est un paramètre clinique important à considérer. Très clairement, la prise de poids bloque la titration de l'insuline basale au-delà de la crainte des hypoglycémies.

**Certes, l'insuline est une arme puissante de régulation glycémique**, mais il faut souligner qu'une baisse de l'HbA<sub>1c</sub> s'accompagne d'une prise de poids. Dans le cas d'une perte de poids, il faut se poser la question de la balance insulinopénie/insulinorésistance variable selon le contexte infectieux éventuel ou l'existence de complications.

**L'ancienneté du diabète n'est pas obligatoirement synonyme d'insulinopénie**. Les signes évocateurs de l'insulinopénie sont la polyuro-polydypsie, l'amaigrissement et les antécédents d'acidocétose. **La mesure du tour de taille doit être renforcée** car l'obésité androïde est un reflet de l'insulinorésistance.

La distribution du tissu adipeux semble plus importante que l'obésité dans la dé-termination de l'insulinorésistance, le risque d'apparition d'un diabète et le risque de maladie cardiovasculaire. L'hypertension artérielle et la dyslipidémie doivent aussi être vérifiées dans un regard global qui va bien au-delà de la simple lecture de l'HbA<sub>1c</sub>. Le spécialiste indique que de nombreux diabétiques ont un cholestérol LDL au-dessus de 1 g/l alors qu'il devrait être en dessous de 0,7 g/l, voire 0,55 g/l selon les dernières recommandations de l'ESC/SFC <sup>(15)</sup>.

**L'arsenal thérapeutique se décline en fonction des phénotypes et doit être personnalisé**. Il faut privilégier une prise en charge pluridisciplinaire entre différents spécialistes et MG car les patients diabétiques sont à haut risque de complications, en particulier cardiovasculaires et rénales.



# DÉFINIR RÉFLÉCHIR ÉCHANGER

autour de  
l'insulinorésistance

## Références

- (1) Halimi S. Perspectives pour améliorer la prise en charge des patients diabétiques de type 2 sous insuline. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2015;9(3):3S34-3S42.
- (2) Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988-2010. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2271-9.
- (3) Balkau B, Bouée S, Avignon A *et al*. Type 2 diabetes treatment intensification in general practice in France in 2008-2009: the DIAttitude Study. *Diabetes Metab*. 2012;38 Suppl 3:S29-35.
- (4) Roussel R, Gourdy P, Gautier JF *et al*. Low rate of intensification in type 2 diabetic patients inadequately controlled with basal insulin: the INTERDIA study. *Diabetes Manag*. 2016;6(6):119-27.
- (5) Berard L, Bonnemaire M, Mical M, Edelman S. Insights into optimal basal insulin titration in type 2 diabetes: results of a quantitative survey. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):301-8.
- (6) Brod M, Basse A, Markert M, Pfeiffer KM. Post-basal insulin intensification and healthcare resource use in type 2 diabetes: a web-based physician survey in the United States and United Kingdom. *Diabetes Ther*. 2019;10(4):1323-36.
- (7) Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A *et al*. Novel subgroups of adult-Onset diabetes and their association with outcome: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(5):361-9.
- (8) Scheen AJ. Le concept d'insulinosensibilité. *Diabetes Metab*. 2001;27(2):193-200.
- (9) Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal fat and insulin resistance in normal and overweight women: direct measurements reveal a strong relationship in subjects at both low and high risk of NIDDM. *Diabetes* 1996;45(5):633-8.
- (10) Banerji MA, Chaiken RL, Gordon D, Kral JG, Lebovitz HE. Does intra-abdominal adipose tissue in black men determine whether NIDDM is insulin-resistant or insulin-sensitive? *Diabetes*. 1995;44(2):141-6.
- (11) Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, Halonen P, Takala J. Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *BMJ*. 1998;317(7154):319.
- (12) Chen W, Bao W, Begum S, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS. Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*. 2000;49(6):1042-8.
- (13) Thorens B. Incréтины, sécrétion d'insuline et diabète. *Med Sci (Paris)*. 2003;19(8-9):860-3.
- (14) HAS. *Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandation de bonne pratique* - Mis en ligne le 04 avr. 2013. Consulté le 15 avril 2021. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/12e\\_memo\\_algo-diabete\\_a3\\_080213.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/12e_memo_algo-diabete_a3_080213.pdf).
- (15) Mach F, Baigent C, Catapono AL *et al*. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.



FORUM DE DISCUSSION  
EN DIABÉTOLOGIE

