

REPUBLICQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**Place des analogues de l'insuline humaine dans
la prise en charge du diabète**

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Juin 2016

Présenté par :

- Achour Feryel.
- Bahloul Chérifa.
- Bellahsene Ikram.

Devant le jury :

- Président : Dr BENHAMIDA. S : Maître-assistante en Pharmacologie.
- Examineur : Dr MEHERHERA. S : Maître-assistante en Biochimie.
- Examineur : Dr ZOUANI. A : Maître-assistante en Toxicologie.
- Promoteur : Dr DJELLOULI. S : Maître-assistant en Pharmacologie.

Remerciements

*Nous adressons le grand remerciement à
notre encadreur Dr Djellouli, pour ses
conseils et ses dirigés du début à la fin de
ce travail,*

*Nous saisissons cette occasion pour vous
exprimer notre profonde gratitude
tout en vous témoignant
notre respect.*

*Nous tenons également à remercier les
membres de jury pour l'honneur qu'ils
nous ont fait en acceptant de siéger à
notre soutenance.*

*Nous remercions tous ceux ou celles qui
nous ont aidés à la réalisation de ce
travail de près ou de loin*

*Nous remercions également toute la
promotion de pharmacie 2016.*

Dédicace

Louange à dieu de nous avoir permis de réaliser et de faire ces études. Je dédie avec une très grande joie et de gaité ce mémoire de fin d'études :

A ma chère mère Yamina

A mon cher père Sid Ahmed

Pour toute leur tendresse et les sacrifices consentis pour mon éducation et ma formation et qui n'a égal que le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Que dieu les garde et les protège.

A mon cher frère Hamza, à qui je souhaite la réussite dans sa vie.

A mon cher fiancé Nour Alislam, qui a été toujours à mes côtés et qui n'a jamais arrêté de me soutenir et de m'encourager.

A mes deux amies Ikram et Feryel Avec qui j'ai partagé les moments de réalisation de ce travail.

Je vous souhaite une vie pleine de réussite et de bonheur.

A tous les collègues de promotion de pharmacie.

Chérifa

Dédicace

Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert et une immense joie, que je dédie cet humble travail :

A ma très chère mère Naïma, qui m'a donnée la vie, la tendresse et le courage pour réussir. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ma reconnaissance, mon attachement, et mon amour, un grand merci Mama pour tes sacrifices et pour l'affection dont tu m'as toujours entourée.

A mon cher père Mhamed, qui a été l'épaule solide, l'œil attentif compréhensif et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect.

Puisse dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes frères, Abd el akram et Mohamed nadjib a qui je souhaite la réussite dans leurs vies.

A mon cher fiancé ALI qui n'a jamais cessé de me soutenir.

A mes oncles et mes tantes maternels et paternels et mes tatas.

A mes chères amies : Maïssa, Chérifa, Ikram.

A tous ceux qui nous ont aidés dans l'élaboration de ce modeste travail de près ou de loin.

Une spéciale dédicace à mon grand-père Houhoud, qui m'a toujours encouragé à aller à l'avant.

Louange à ALLAH très-haut seigneur pour toutes mes réussites.

Feryel

Dédicace

*Louange à dieu de nous avoir permis de faire ces études et d'atteindre notre but.
je dédie ce mémoire de fin d'étude avec une grande joie :*

*A ma très chère mère Noura,
A mon très cher père Nour eddine,
Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré
d'amour et d'affection que j'éprouve pour vous.
Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de
mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir.
Que Dieu le tout puissant vous préserve, vous accorde santé, bonheur, quiétude de
l'esprit et vous protège de tout mal.*

*A mon très cher mari Sid Ahmed,
A celui qui a toujours été présent pour m'offrir le soutien et l'encouragement,
A celui qui a tant sacrifié pour m'aider à réussir mes études. Que dieu te bénisse et te
préserve.*

A ma petite perle Riham Meriem,

*A ma chère belle-mère Naima,
Vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille.
En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous,
Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur et de santé.*

*A la mémoire de mon beau père Boualem ,
Que Dieu, le miséricordieux, lui accueille dans son éternel paradis.*

*A mes chers frères : Zakaria, Houdaifa et Abdélbassit.
A ma petite sœur Asmaa.
A ma belle-sœur Laalia.
A mon beau-frère Rafik.
Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous vos vœux.*

*A ma nièce Aya.
A mes grands-parents, mes oncles et mes tantes.
A tous mes cousins et mes cousines.
A mes amies cherifa et feriel.
En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous
avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de
santé et de bonheur.*

A tous ceux qui me sont chers.

Ikram

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux.....	XI
Liste des figures.....	XIII
Liste des abréviations.....	XV
Introduction.....	1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : Généralités sur l'insuline et le diabète.....	3
I. Insuline physiologique	3
I.1. Structure.....	3
I.2. Biosynthèse.....	3
I.3. Sécrétion	4
I.4. Récepteur de l'insuline.....	4
I.5. Effets biologiques et physiologiques.....	4
II. Diabète	5
II.1. Définition du diabète.....	5
II.2. Historique.....	5
II.3. Epidémiologie du diabète.....	6
II.4. Diagnostic du diabète.....	6
II.5. Types du diabète.....	6
II.5.1. Diabète type 1.....	7
II.5.1.1. Physiopathologie.....	7
II.5.1.2. Etiologies.....	7
Facteurs génétiques prédisposants.....	7
Facteurs environnementaux initiant le processus auto-immun.....	7
Processus auto-immun.....	8
II.5.2. Diabète type 2.....	8
II.5.2.1. Physiopathologie.....	8
II.5.2.2. Etiologies.....	9
II.5.3. Diabète gestationnel	9
II.5.4. Autres types de diabète.....	9
II.6. Symptômes.....	10
II.7. Complications.....	10
II.7.1. Complications aiguës du diabète	10
II.7.1.1. Coma acidocétosique	10
II.7.1.2. Coma hyperosmolaire.....	10
II.7.1.3. Acidose lactique chez le diabétique.....	11
II.7.1.4. Coma hypoglycémique chez le diabétique.....	11
II.7.2. Complications à long terme.....	11
II.7.2.1. Micro angiopathie.....	11
Complications au niveau des yeux.....	11
Complications au niveau des reins.....	11
Complications au niveau des nerfs	11
II.7.2.2. Macroangiopathie.....	11
Complications au niveau des artères des membres inférieurs	11
Complications au niveau des artères du cœur (artères coronaires).....	11
Complications au niveau des artères du cerveau (artères cérébrales).....	11
II.7.2.3. Complications au niveau des pieds.....	11
II.7.2.4. Complications infectieuses	12

II.8. Prise en charge du diabète.....	12
Chapitre II : Traitement médicamenteux du diabète.....	13
I. traitement injectable.....	13
I.1. Insuline.....	13
I. 2. Autres traitements injectables	13
I.2.1. Analogues du GLP-1 : Exenatide et liraglutide.....	13
I.2.1.1. Mécanisme d'action.....	14
I.2.1.2. Pharmacocinétique	14
I.2.1.3. Effets secondaires	14
I.2.1.4. Contre-indications	14
II. Traitement oral.....	14
II.1. Les Sulfamides hypoglycémiants SH.....	15
II.1.1. Structure	15
II.1.2. Mécanisme d'action.....	15
II.1.3. Pharmacocinétique	15
II.1.4. Effets secondaires	15
II.1.5. Interactions médicamenteuses	16
II.1.6. Contre-indications	16
II.2. Les glinides	16
II.2.1. Mécanisme d'action	17
II.2.2. Pharmacocinétique.....	17
II.2.3. Effets secondaires.....	17
II.2.4. Interactions médicamenteuses.....	17
II.2.5. Contre-indications	17
II.3. Les biguanides	17
II.3.1. Mécanisme d'action	17
II.3.2. Pharmacocinétique.....	17
II.3.3. Effets secondaires	17
II.3.4. Interactions médicamenteuses et non médicamenteuses.....	18
II.3.5. Contre- indications.....	18
II.4. Les glitazones (thiazolidinediones).....	18
II.4.1. Mécanisme d'action.....	18
II.4.2. Pharmacocinétique.....	18
II.4.3. Effets secondaires	18
II.4.4. Interactions médicamenteuses et non médicamenteuses	18
II.4.5. Contre- indications	18
II.5. Les inhibiteurs des alphaglucosidases.....	19
II.5.1. Mécanisme d'action.....	19
II.5.2. Pharmacocinétique.....	19
II.5.3. Effets secondaires.....	19
II.5.4. Interactions médicamenteuses et non médicamenteuses	19
II.5.5. Contre- indications.....	19
II.6. Les gliptines : inhibiteurs de la DPP4.....	19
II.6.1. Mécanisme d'action	20
II.6.2. Avantages.....	20
II.6.3. Inconvénients.....	20
Chapitre III : Insuline et analogues.....	21

I. Histoire de l'insuline.....	21
II. Classification des insulines.....	22
II.1. Selon l'origine de production pharmaceutique.....	22
II.2. Selon la durée d'action de l'insuline.....	22
II.3. Selon le mode d'administration de l'insuline.....	22
II.4. Selon le rapport entre l'insuline et le manger ou la collation.....	22
III. Voies d'administration de l'insuline.....	23
III.1. Sous-cutanée.....	23
III.1.1. Bolus.....	23
III.1.2. Perfusion continue sous-cutanée.....	23
III.2. La voie intraveineuse.....	24
III.3. Intra-péritonéale.....	24
III.4. Pulmonaire.....	24
III.5. Orale.....	24
IV. Insuline ordinaire humaine.....	25
IV.1. Insulines humaines commercialisées.....	25
IV.1.1. Insulines rapides.....	25
IV.1.2. Insulines intermédiaires.....	25
IV.1.3. Insulines humaines prémixées.....	26
IV.2. Fabrication.....	26
IV.3. Limites de l'insuline humaine recombinante.....	28
IV.3.1. La stabilité.....	28
IV.3.2. Absorption trop lente des insulines humaines à action brève.....	28
IV.3.3. Élimination trop lente des insulines humaines à action brève.....	28
IV.3.4. Durée d'action trop brève des insulines intermédiaires et prolongées.....	28
IV.3.5. Présence d'un pic plasmatique d'insulinémie des insulines intermédiaires et prolongées.....	28
IV.3.6. Une variabilité trop importante.....	29
V. Analogues de l'insuline humaine.....	29
V.1. Analogues rapides.....	29
V.1.1. Classification.....	29
V.1.1.1. Insuline Lispro.....	29
V.1.1.2. Insuline Asparte.....	29
V.1.1.3. Insuline Glulisine.....	29
V.1.2. Pharmacocinétique et avantages.....	30
V.1.3. Inconvénients des analogues rapides.....	30
V.2. Analogues lents.....	31
V.2.1. Classification.....	31
V.2.1.1. Insuline Glargine.....	31
V.2.1.2. Insuline Detemir.....	31
V.2.1.3. Insuline Degludec.....	31
V.2.2. Pharmacocinétique et avantages.....	32
V.2.2.1. Avantages communs aux analogues lents de l'insuline.....	32
V.2.2.2. Avantages de l'insuline Glargine.....	33
V.2.2.3. Avantages de l'insuline Detemir.....	33
V.2.2.4. Avantages de l'insuline Degludec.....	33
V.2.3. Inconvénients des analogues lents.....	34
Analogues lents et risque de cancérogénicité.....	34
Propriétés métaboliques et mitogéniques des analogues lents.....	34
Etudes cliniques de malignité.....	35
V.3. perspectives : Nouvelles formulations et nouveaux analogues.....	35

V.3.1. Ins-PBA-F.....	35
V.3.2. LY2605541.....	36
V.3.3. Nouvelle formulation d'insuline lente Lantus (insuline Toujeo).....	36
Chapitre IV : Prise en charge du diabète.....	37
I. Objectifs de l'insulinothérapie.....	37
II. Place de l'insuline dans la prise en charge du diabète.....	37
II.1. Place de l'insuline dans le traitement du diabète de type 1.....	38
II.2. Place de l'insuline dans le traitement du diabète de type 2.....	38
III. Schémas de l'insulinothérapie.....	38
III.1. Modèle à une injection / jour : le mode basal.....	38
III.2. Modèle à deux injections / jour.....	39
III.3. Modèle à trois injections / jours.....	39
III.4. Modèle à quatre injections / jours.....	39
III.5. Modèle à cinq injections / jours.....	40
IV. Prise en charge du diabétique.....	40
IV.1. Prise en charge du diabétique type 1.....	40
IV.1.1. Chez l'adulte.....	40
IV.1.2. Chez l'enfant.....	41
IV.2. Prise en charge du diabétique type 2.....	41
IV.2.1. Prise en charge non médicamenteuse.....	41
Diététique et hygiène de vie.....	41
Education thérapeutique.....	41
IV.2.2. Prise en charge médicamenteuse.....	41
IV.2.2.1. Hypoglycémifiants oraux (Antidiabétiques oraux).....	41
La monothérapie.....	41
La bithérapie.....	42
La Trithérapie.....	42
IV.2.2.2. Insuline.....	42
Insulinothérapie combinée.....	43
Insulinothérapie exclusive.....	43
IV.3. Prise en charge des cas particuliers.....	43
IV.3. 1. Cas d'une femme enceinte.....	43
IV.3. 2. Cas d'une personne âgée.....	44
IV.3. 3. Cas d'une insuffisance rénale.....	44

PARTIE PRATIQUE

I. Objectifs de l'étude.....	46
II. Matériels et méthodes.....	47
II.1. enquête auprès des cliniciens habilités à prescrire l'insuline.....	47
II.1.1. Outils d'investigation.....	47
II.1.2. Population cible.....	47
II.1.3. Lieu de l'étude.....	47
II.1.4. Période de l'étude.....	47
II.1.5. Récolte des données sur le terrain.....	47
II.1.6. Traitement des données.....	47
II.2. Etude rétrospective.....	47
II.2.1. Outils d'investigation.....	47
II.2.2. Population cible.....	47
II.2.3. Lieu de l'étude.....	47

II.2.4. Période de l'étude.....	47
II.2.5. Récolte des données sur le terrain.....	48
II.2.6. Traitement des données.....	48
III. Analyse et interprétations des données.....	48
III.1. Enquête auprès des cliniciens habilités à prescrire l'insuline.....	48
III.1.1. Evaluation de l'utilisation de l'insuline humaine.....	48
III.1.2. Evaluation de l'utilisation des analogues de l'insuline humaine.....	52
III.2. Etude rétrospective.....	64
III.2.1. Caractéristiques générales de la population étudiée.....	64
III.2.2. Répartition des patients en fonction de l'insulinothérapie.....	65
III.2.3. Evaluation de l'HbA1c chez les patients.....	66
III.2.3.1. Résultats et comparaison de l'HbA1c des patients sous Insuline ordinaire uniquement et des patients sous analogues uniquement d'une manière générale (tous types de diabète).....	66
III.2.3.2. Résultats et comm2paraison de l'HbA1c des patients sous Insuline ordinaire uniquement et des patients sous analogues uniquement en cas de DT1 seul et en cas du DT2.....	67
Cas du DT1.....	68
Cas du DT2.....	68
III.2.3.3. Résultats et comparaison de l'HbA1c des patients ayant fait un switch en cas du DT1 et en cas du DT2.....	69
Comparaison entre HbA1c avant et après switch (insulines ordinaires - analogues) chez les patients DT1.....	69
Comparaison entre HbA1c avant et après switch (insulines ordinaires - analogues) chez les patients DT2.....	69
Comparaison entre HbA1c avant et après switch (insulines ordinaires - analogues) chez les 2 types de diabète.....	70
III.2.4. Répartition des patients en fonction de l'insuline ordinaire utilisée.....	72
III.2.5. Répartition des patients en fonction du type de l'analogue utilisé.....	72
III.2.6. Type d'insuline avant et après le switch.....	72
IV. Discussion.....	73
IV.1. Enquête auprès des prescripteurs.....	73
IV.2. Etude rétrospective.....	75
IV.3. Forces et limites de ce travail.....	76
Conclusion	78
Bibliographie.....	79

LISTE DES TABLEAUX

01	Les insulines rapides	25
02	Les insulines humaines intermédiaires	26
03	Les mélanges fixes d'insulines humaines	26
01'	Pourcentage de la prescription de l'insuline ordinaire	49
02'	L'insuline humaine la plus prescrite	50
03'	Degré de la prescription de l'insuline ordinaire par rapport à l'ensemble des insulines	50
04'	Manière de la prescription de l'insuline ordinaire.	51
05'	Situations de prescription de l'insuline ordinaire	51
06'	Effets indésirables des insulines ordinaires	52
07'	Pourcentage de la prescription des analogues de l'insuline humaine	53
08'	L'analogue lent le plus prescrit	54
09'	Justification du choix de l'analogue lent	54
10'	L'analogue rapide le plus prescrit	55
11'	Justification du choix de l'analogue rapide	56
12'	Choix des analogues par rapport à l'insuline humaine	57
13'	Les causes pour lesquelles les diabétologues favorisent les analogues	58
14'	Les insulines préférées lors de l'introduction d'une insulinothérapie chez un diabétique de type 2 mal équilibré avec les antidiabétiques oraux	59
15'	Distribution des insulines préférées être utilisées chez une femme enceinte	60
16'	Les insulines utilisées chez un sujet âgé	61
17'	L'insuline utilisée en cas d'urgence	62
18'	Nature des associations les plus utilisées	63
19'	Les différentes associations libres d'insulines choisies par les médecins prescripteurs.	63
20'	Les insulines pré mixées préférées par les prescripteurs.	64
21'	Amélioration du régime nutritionnel suivit par chaque catégorie de patients avec les nouvelles insulines.	65
01''	Caractéristiques de la population d'étude	66
02''	Répartition des patients en fonction de l'insulinothérapie.	67
03''	Résultats de l'HbA1c des patients sous Insuline ordinaire uniquement et des patients sous analogues uniquement	68
04''	Comparaison HbA1c sous insulines ordinaires v/s sous analogues chez les deux types de diabète	68
05''	Résultats de l'HbA1c des patients sous Insuline ordinaire uniquement et des patients sous analogues uniquement en cas de DT1 seul et en cas du DT2 seul	69
06''	Comparaison HbA1c sous insulines ordinaires v/s sous analogues chez les DT1	69
07''	Comparaison HbA1c sous insulines ordinaires v/s sous analogues chez les DT2	70
08''	Résultats et comparaison de l'HbA1c des patients ayant fait un switch en cas du DT1 et en cas du DT2	70

09''	Comparaison entre HbA1c avant et après switch (insulines ordinaires - analogues) chez les patients DT1	70
10''	Comparaison entre HbA1c avant et après switch (insulines ordinaires - analogues) chez les patients DT2	71
11''	Comparaison entre HbA1c avant et après switch (insulines ordinaires - analogues) chez les 2 types de diabète.	71
12''	Répartition des patients en fonction du type de l'insuline ordinaire	72
13''	Répartition des patients en fonction du type de l'analogue utilisé.	73
14''	Répartition des patients en fonction du type d'insuline utilisée avant et après le switch.	74

LISTE DES FIGURES

01	Structure moléculaire d'un hexamère d'insuline (Iwai et al, 2009)	03
02	Méthodes de production de l'insuline.	27
03	Structure des différents analogues rapides de l'insuline humaine : Lispro, Asparte et Glulisine.	30
04	Structure des différents analogues lents de l'insuline humaine :(A) Glargine, (B) Detemir et (C) Degludec.	32
05	Avantages pharmacocinétiques des analogues lents.	32
06	Profil d'activité de Degludec en fonction du temps pour différentes doses.	34
07	Liaison au récepteur du facteur de croissance insulinomimétique des analogues lents	35
01'	Pourcentage de la prescription de l'insuline ordinaire	49
02'	L'insuline humaine la plus prescrite	50
03'	Répartition des 31 cas en fonction du degré de la prescription de L'insuline ordinaire par rapport à l'ensemble des insulines	50
04'	Manière de la prescription de l'insuline ordinaire	51
05'	Situations de prescription de l'insuline ordinaire.	52
06'	Répartition des repenses en fonction des effets indésirables des insulines ordinaires	53
07'	Pourcentage de la prescription des analogues de l'insuline humaine.	53
08'	Répartition des réponses en fonction de l'analogue lent le plus prescrit ²	54
09'	Justification du choix de l'analogue lent	55
10'	l'analogue rapide le plus prescrit	56
11'	Justification du choix de l'analogue rapide	57
12'	Choix des analogues par rapport à l'insuline humaine	58
13'	Représentation graphique des causes pour lesquelles les cliniciens favorisent les analogues	59
14'	Représentation graphique des insulines préférées lors de l'introduction d'une insulinothérapie chez un diabétique de type 2 mal équilibré avec les antidiabétiques oraux	60
15'	Représentation graphique des insulines préférés être utilisé chez une femme enceinte	61
16'	Représentation graphique des insulines préférés être utilisé chez un sujet âgé	62
17'	Répartition graphique des voies d'administration utilisées dans une situation d'urgence	62
18'	Représentation graphique des associations d'insulines préférées par les diabétologues	63
19'	Représentation graphique des associations d'insulines les plus utilisées par les médecins prescripteurs	64
20'	Représentation graphique des insulines pré mixées choisies par les prescripteurs	65
21'	Amélioration du régime nutritionnel suivit par chaque catégorie de patients avec les nouvelles insulines.	65
01''	Caractéristiques générales de la population étudiée.	66

02''	Répartition des patients en fonction de l'insulinothérapie.	67
03''	Comparaison HbA1c sous insulines ordinaires v/s sous analogues chez les 2 types de diabète.	68
04''	Comparaison HbA1c sous insulines ordinaires v/s sous analogues chez les DT1.	69
05''	Comparaison HbA1c sous insulines ordinaires v/s sous analogues chez les DT2.	70
06''	Comparaison entre HbA1c avant et après switch (insulines ordinaires - analogues) chez les 2 types de diabète.	72
07''	Répartition des patients en fonction du type de l'insuline ordinaire.	72
08''	Répartition des patients en fonction du type de l'analogue utilisé.	73
09 ''	Type d'insuline avant et après le switch.	74

LISTE DES ABREVIATIONS

ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group
ACTH: Hormone Corticotrope Hypophysaire ou Adrénocorticotrophine
ADA: American Diabetes Association
ADO: Anti-Diabétiques Oral
AINS: Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
AND: Acide Désoxyribo-Nucléique
ARNm: Acide Ribo-Nucléique messenger
ATP: Adénosine-5'-Tri-Phosphate
Canaux Ca²⁺ : Canaux calciques
Canaux K⁺: Canaux potassiques
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human use
DCCT: Diabetes Control and Complications Trial
DID: Diabète InsulinoDépendant
DNID: Diabète Non insulinoDépendant
DPP-4: DiPeptidyl Peptidase-4
DT1: Diabète Type 1
DT2: Diabète Type 2
DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
EMA: European Medicines Agency
EPSP : Les établissements publics de santé de proximité
FDA: Food and Drug Administration
FID: Fédération Internationale du Diabète
GIF: Gastric Inhibitory Polypeptide
GIP: Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GLP1: Glucagon-Like Peptide-1
HbA1c: Hémoglobine A1C
HDL: High Density Lipoprotein
HLA: Human Leukocyte Antigen
IEC: Inhibiteur de l'Enzyme de conversion
IC: Intervalle de confiance
IGF-1R: Insulin-like Growth Factor 1 Receptor
IMAO: Inhiber de la MonoAmine-Oxydase
IMC: Indice de Masse Corporelle
IO: Insuline Ordinaire
IR: Insulin Receptor
IR: Insuffisance Rénale
IHC: Insuffisance Hépatocellulaire
IRP: Insulin Releasing Polypeptide
NPH: Neutral Protamine Hagedorn
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORIGIN: l'étude Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention
PH: Potentiel Hydrogène
PPAR-gamma: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
SH: Sulfamide Hypoglucémiant
STH: Somatotropin Hormone

TSH: Thyroid Stimulating Hormon
UI: Unité Internationale
UKPDS: UK Prospective Diabetes Study
VLDL: Very Low Density Lipoproteins

GLOSSAIRE

Acidocétose diabétique : est une complication de la maladie diabétique qui consiste en une acidification du sang. En cas de carence du sang en insuline (ce qui est le cas dans le diabète), la dégradation des lipides est augmentée pour fournir de l'énergie à l'organisme et cette dégradation va former des corps cétoniques. Ce sont ces corps cétoniques qui, présents en excès, sont responsables de l'acidification du sang.

Acidose lactique : il s'agit d'une forme particulière d'acidose (acidité trop élevée du sang) due à une accumulation d'une quantité trop importante d'acide lactique dans le sang.

Diabète gestationnel : est défini comme une intolérance au glucose de sévérité variable survenant ou diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse.

Diabète : est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Cela se traduit par un taux de sucre dans le sang élevé (hyperglycémie).

Glucagon : hormone qui provoque une augmentation de la quantité de glucose dans le sang (hyperglycémiant) sécrétée par les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas qui agit principalement sur le foie. Il possède des propriétés antagonistes de l'insuline.

Glycogène : le glycogène est un sucre complexe constitué de plusieurs molécules de glucose reliées entre-elles. Stocké au niveau du foie et des muscles.

Glycogénolyse : processus par lequel le glycogène présent dans le foie est transformé en glucose à destination du sang. < Mécanisme hyperglycémiant >.

Glycolyse : c'est une voie catabolique de transformation du glucose en énergie.

Hémoglobine glyquée A1 : le dosage de l'hémoglobine glyquée (ou HbA1c) permet de vérifier l'équilibre du diabète. Il est le reflet de la glycémie (taux de sucre dans le sang) sur les 3 derniers mois.

Hyperinsulinisme : augmentation de la sécrétion pancréatique d'insuline, entraînant des troubles hypoglycémiques et provoquant convulsions, syncope, coma, etc.

Insuline basale : se dit de l'insuline dont on a besoin pour vivre, tant en quantité qu'en mode d'action. En pratique, il s'agit d'une insuline appelée « retard » ou lente.

Insuline prandiale se dit de l'insuline qui permet de maintenir l'équilibre glycémique de l'organisme après chaque repas ou collation. Ces insulines ont une action rapide.

Insuline : hormone sécrétée par des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Elle diminue le taux de glucose (hypoglycémiant) dans le sang et favorise son utilisation par les tissus de l'organisme.

Insulinorequérance : c'est par rapport au diabète de type 2 qui nécessite pas habituellement d'insuline pour être traité (rééquilibré) et qui est devenu, à cause d'un événement, provisoirement insulinodépendant (nécessitant de l'insuline).

Insulinorésistance : l'insensibilisation des récepteurs cellulaires à l'insuline.

Insulinosécrétagogue : stimulent la sécrétion d'insuline et peuvent entraîner des hypoglycémies.

Insulinothérapie fonctionnelle : on désigne sous ce terme une technique récente par laquelle on tente de déterminer au plus près du patient les doses d'insuline dont il a besoin.

Insulinothérapie intensive : l'insulinothérapie intensive de type basal-prandial est le traitement insulinique qui se rapproche le plus de la physiologie.

Insulite : L'inflammation des îlots de Langerhans.

Insulinodéficiences : Etat pendant lequel l'organisme a puisé toutes ses ressources en insuline et ne peut plus en produire.

Néoglucogenèse : aussi appelée gluconéogenèse est la synthèse du glucose à partir de composés non-glucidiques. On pourrait penser que c'est l'inverse de la glycolyse, mais les voies biochimiques empruntées, bien que comportant des points communs, ne sont pas identiques.

Pancréas endocrine : la fonction endocrine du pancréas est de réguler la glycémie. Les unités fonctionnelles, qui régulent la glycémie, sont appelées **îlots de Langerhans**.

Peptide C : c'est un peptide de connexion (C) incorporé dans la proinsuline. Il assure la liaison entre les chaînes A et B de l'insuline et facilite sa synthèse, Il est ensuite stocké en quantités équimolaires avec l'insuline dans les granules de sécrétion et les deux seront libérés dans la circulation porte.

Polyurie : est un trouble urinaire, caractérisé par une augmentation des quantités d'urines émises sur la journée.

Voie paracrine : est un mode de signalisation cellulaire impliquant des messagers chimiques qui agissent dans le voisinage de la cellule qui les a synthétisés.

Introduction

Selon les chiffres de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il y a plus de 180 millions de diabétiques dans le monde et il y en aura plus du double en 2030. D'après les mêmes chiffres, 1,1 million de personnes sont mortes du diabète en 2005 dont près de 80 % se produisent dans les pays à revenu faible ou moyen. L'OMS prévoit que les décès dus au diabète vont augmenter de plus de 50 % au cours des dix prochaines années si l'on ne prend pas des mesures urgentes.

Pour sa part, l'étude effectuée en 2012 par l'IDF (International Diabète Fédération) fait état de 7% de cas recensés en Algérie. Les statistiques estiment que le nombre de cas atteindra la barre de 20 millions à l'horizon 2035.

L'insuline en injection est utilisée comme traitement du diabète (insulinothérapie) réservé aux diabétiques insulino-dépendants. Elle reste, depuis sa découverte la pierre angulaire de la prise en charge du diabète de type 1 et son utilisation dans le diabète de type 2 tend à s'accroître. Cependant la cinétique des insulines humaines injectées par voie sous-cutanée ne permet pas de reproduire le profil physiologique d'insulinosécrétion, d'où la création d'analogues de l'insuline qui est fondée en général sur l'utilisation des techniques d'ingénierie des protéines visant à modifier la séquence des acides aminés. Ainsi on a créé divers analogues de l'insuline possédant comme propriété commune un profil pharmacocinétique modifié.

Afin de vérifier la place de ces analogues dans la prise en charge du diabète, nous allons effectuer d'abord une recherche bibliographique se rapportant à la description du diabète, de ses facteurs de risque et de ses complications métaboliques. Nous aborderons également la prise en charge médicamenteuse du diabétique, la description de l'insuline ordinaire et celle de ses analogues, et leur prescription. Puis une étude pratique sera réalisée en deux parties ; Un questionnaire distribué sur des praticiens habilités à instaurer une insulinothérapie, et une étude rétrospective par consultation des dossiers de diabétiques.

Le questionnaire va comprendre deux volets. Les cliniciens seront d'abord interrogés sur l'utilisation des insulines ordinaires, puis sur l'utilisation des analogues et leur apport dans la prise en charge du diabète.

Dans le cadre de l'étude rétrospective on va répartir les diabétiques en plusieurs groupes en fonction de l'insulinothérapie, et comparer les dernières valeurs de l'HbA1c relevées pour chaque patient.

Ce travail aura comme objectifs, d'évaluer l'utilisation actuelle des insulines humaines, leurs caractéristiques, leurs avantages ou leurs inconvénients ; d'évaluer l'utilisation des analogues de l'insuline humaine par les patients ainsi que leurs prescriptions par les cliniciens ; d'étudier l'effet de ces analogues sur l'équilibre glycémique des patients diabétiques et de vérifier la place des analogues de l'insuline humaine dans l'arsenal thérapeutique.

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : Généralités sur l'insuline et le diabète

I. Insuline physiologique

I.1. Structure

L'insuline humaine est une protéine globulaire de 51 acides aminés ayant une masse molaire d'environ 5800 Da. Les acides aminés sont disposés en deux chaînes (A et B) unies par des ponts disulfures. La chaîne A contient 21 acides aminés, La chaîne B est constituée de 30 acides aminés. Cette forme (monomère) n'existe qu'à faible concentration. A plus forte concentration, à un pH compris entre 2 et 8, elle a tendance à s'agréger en dimères stables et, en présence de zinc, en hexamères. (Zahn.H, 2000).

Dans sa forme cristallisée avec deux atomes de zinc, l'ensemble des six monomères d'insuline est dans la conformation T (T₆).

Dans l'hexamère avec 4 atomes de zinc, généré par une forte concentration d'ions chlorures, 3 des monomères sont dans la forme R et 3 dans la forme T (R₃T₃).

Lorsque les cristaux contiennent du phénol, l'ensemble des six monomères est dans la forme R (R₆). La transition T-R, équilibre allostérique, joue un rôle important dans les formulations pharmaceutiques de l'insuline où les phénols sont utilisés comme agents antimicrobiens et les chlorures comme agents isotoniques. (De-Meyts, 2004)

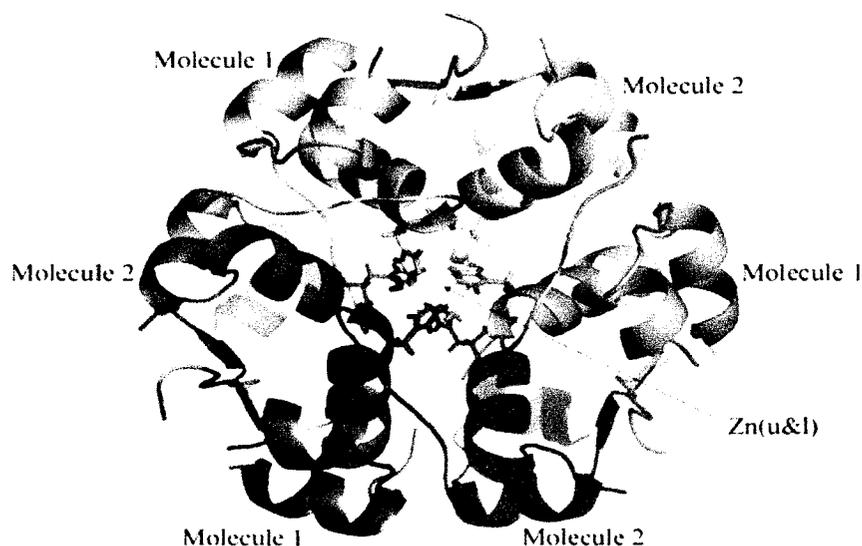


Figure 1: Structure moléculaire d'un hexamère d'insuline (Iwai et al, 2009)

I.2. Biosynthèse

La biosynthèse de l'insuline s'effectue dans les cellules β du pancréas endocrine, à partir de l'information contenue dans le code génétique, située sur le chromosome 11, et son

parcours intracellulaire se poursuit dans le réticulum endoplasmique rugueux après la transcription en ARN du gène codant pour une grosse molécule précurseur: la pré-pro-insuline. Elle est tout d'abord sécrétée sous forme d'un précurseur : la **pré-pro-insuline** qui va donner la **pro-insuline** au niveau des ribosomes.

La pro-insuline sera convertie en **insuline** par clivage du peptide C par l'intermédiaire d'enzymes telles que la trypsine et la carboxypeptidase C. (voir annexe I)
(Ahmed Hakim, 2012)

I.3. Sécrétion

La sécrétion d'insuline s'établit selon deux modes: continu pour maintenir un taux basal d'insuline circulante et stimulé en réponse à un signal tel que l'absorption d'aliments. Ce deuxième mode est bi phasique: Tout d'abord une phase précoce liée à la libération de l'insuline stockée puis une phase tardive, post prandiale, correspondant à la libération de l'insuline nouvellement synthétisée.

Le principal stimulus de la sécrétion d'insuline est une augmentation de la glycémie, Les étapes de la sécrétion d'insuline sont les suivantes : augmentation du glucose plasmatique, augmentation du glucose cellulaire, augmentation de l'ATP cellulaire, fermeture des canaux K^+ , dépolarisation, ouverture des canaux Ca^{2+} , augmentation du Ca^{2+} cytoplasmique, sécrétion d'insuline par exocytose et, par rétroaction négative, réouverture des canaux K^+ .

Le glucagon et les hormones du tractus digestif, sécrétine, gastrine et le polypeptide inhibiteur gastrique (GIF = gastric inhibitory polypeptide) stimulent aussi la libération d'insuline. Éventuellement, il existe aussi un polypeptide libérant l'insuline (IRP = insulin releasing polypeptide),

L'adrénaline et la noradrénaline (α -récepteurs) freinent la libération d'insuline.
(Agamemnon Despopoulos, 1985)

I.4. Récepteur de l'insuline

Le récepteur de l'insuline (RI) est une glycoprotéine transmembranaire qui appartient à la superfamille des récepteurs transmembranaires à tyrosine kinases. Le RI et son homologue, le récepteur à l'IGF-1 (Insulin-like growth factor-1) sont des tétramères.

Le récepteur à insuline est composé de deux sous unités α qui lient l'hormone et de deux sous-unités β (transmembranaires) qui sont des protéines-kinases spécifiques de la tyrosine activée par l'insuline en moins d'une minute.

La structure de récepteur tétramérique inhibe l'activation de sa tyrosine kinase en l'absence d'insuline et permet son activation après liaison de son ligand par phosphorylation. Ceci permet l'activation d'une série de messagers intracellulaires. Ces voies d'activation conduisent à une augmentation du transport cellulaire du glucose notamment à travers le transporteur réglable du glucose GLUT-4. (Agamemnon Despopoulos, 1985)

I.5. Effets biologiques et physiologiques

Les effets de l'insuline sont multiples car ils concernent à la fois le métabolisme des trois familles de nutriments: glucides, lipides et protides essentiellement au niveau du foie,

du tissu adipeux et du muscle.

Au niveau glucidique : sa principale activité est de favoriser l'entrée du glucose dans les cellules des tissus insulinosensibles. Au niveau de ses cellules cibles, cette hormone facilite la pénétration du glucose dans le cytoplasme au moyen d'un recrutement de récepteurs au glucose GLUT4. Une autre hormone d'origine intestinale, le GLP-1, est également capable d'augmenter le nombre de récepteurs GLUT4 (et GLUT 1) sur les adipocytes. Au niveau des cellules hépatiques, l'insuline stimule la glycogénèse par stimulation de l'activité glycogène synthase. Elle stimule l'utilisation du glucose par la glycolyse et s'oppose à la néoglucogénèse. Cette hormone inhibe la production du glucose en diminuant la glycogénolyse. Dans les cellules musculaires, l'insuline favorise le transport membranaire et la conversion du glucose en glycogène.

Au niveau lipidique : l'insuline exerce une action anti-lipolytique en diminuant la libération des acides gras libres et du glycérol du tissu adipeux. Dans les adipocytes, elle favorise la captation des triglycérides en augmentant l'activité de la lipoprotéine lipase et augmente la synthèse de ces derniers à partir du glucose ou de l'acétate. L'entrée des lipoprotéines sériques dans ces cellules est également stimulée par l'insuline. Cette hormone favorise, au niveau hépatique, la synthèse des acides gras libres et l'estérification des triglycérides. Enfin, elle agit comme régulateur de la concentration des corps cétoniques circulant en diminuant leur libération par le tissu adipeux et l'oxydation des acides gras libres et de l'acétyl CoA et en augmentant la consommation des corps cétoniques au niveau musculaire.

Au niveau protidique : l'insuline exerce son action anabolique au niveau musculaire et hépatique selon deux voies: - stimulation de la synthèse protéique à partir d'acides aminés plasmatiques (effets dépendant de l'AMP cyclique) - inhibition du catabolisme protéique (diminution de la synthèse d'urée) et de la gluconéogénèse à partir d'acides aminés glucoformateurs.

En plus de ces effets anaboliques, l'insuline joue un rôle de facteur de croissance: elle stimule la prolifération des cellules épithéliales de la bordure en brosse de l'intestin humain (jejunum et colon) au cours de l'embryogénèse. Pendant la croissance, l'insuline agit en stimulant la formation de somatomédines, médiateurs de l'effet de l'hormone de croissance. Elles ont été nommées IGF 1 et 2 (Insulin Growth Factor). Elles ont été suspectées d'intervenir dans le déclenchement de certains cancers du côlon. (www.exobiologie.info)

II. Diabète

II.1. Définition du diabète

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit.

Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie).

II.2. Historique

La première référence au diabète sucré est le papyrus Ebers, écrit environ 1550 ans av.JC. Parmi les nombreuses prescriptions, figurent les remèdes pour le traitement de la polyurie,

signe de diabète non traité. Cependant, sa nature et son origine demeuraient parfaitement mystérieuses.

- **Médecine hindoue**

La médecine ayurvédique, ancienne tradition médicale indienne, invente le terme urine au miel, un millénaire avant que les européens n'ajoutent *mellitus* au mot *diabètes*.

- **Médecine grecque :**

Le médecin Arétée de Cappadoce (80-138 apr. J.-C.) donne le nom de "diabète" (en grec diabêtès signifiant "qui passe à travers") à une polyurie massive.

Hippocrate, décrit la "maladie de la soif" sans donner de précisions quant aux causes.

- **Médecine arabe :**

Le médecin, Ibn Sîna, pour les occidentaux Avicenne (980-1037), distingue le goût sucré du résidu brun que laissent les urines diabétiques.

Moshe ben Maimon (1135-1204), ou Maïmonide, discute les symptômes d'une soif excessive (polydipsie) et le passage d'un grand volume d'urine (polyurie).

- **Période expérimentale :**

Oscar Minkowski (1858-1931), savant allemand, fait fin XIXe siècle avec Joseph von Mering, une découverte constituant une des plus grandes contributions à notre compréhension du diabète. Il montre qu'un mauvais fonctionnement du pancréas cause le diabète : une ablation du pancréas suffit à rendre des chiens diabétiques.

Paul Langerhans (1847-1888), décrit les petites cellules comme des îles mystérieuses appelées plus tard (îlots de Langerhans) par l'histologiste français Laguesse. (É.Jouzier, 2007)

II.3. Epidémiologie du diabète

En décembre 2013, la sixième édition de l'atlas du diabète de la Fédération Internationale du Diabète « FID » annonce le chiffre ahurissant de 382 millions de diabétiques (type 1 ou type2) dans le monde ce qui signifie qu'une personne sur douze est atteinte d'un diabète.

En Algérie, la FID estimait en 2013 la prévalence du diabète à 6,63% (3 millions de diabétiques). Ce chiffre atteindra en 2030 une prévalence de 51% (20 millions).

Ces statistiques font du diabète (maladie anciennement connue) actuellement un problème de santé publique et un enjeu pour l'avenir, on estime qu'ici 2035, il y' aura 592 millions de diabétiques dans le monde.

II.4. Diagnostic du diabète

En présence de symptômes de diabète, une seule mesure de la glycémie au-dessus de 2g/l n'importe quand dans la journée est nécessaire.

En l'absence de symptômes, une glycémie à jeun supérieure à **1,26 g/l**, à deux reprises est suffisante pour affirmer le diagnostic.

II.5. Types du diabète

La classification des diabètes est fondée depuis 1997 sur la physiopathologie des différentes formes cliniques et génétiques de la maladie et non plus sur le type de traitement administré au patient. Cette classification est recommandée par l'OMS et l'ADA.

II.5.1. Diabète type 1

Le diabète de type 1, aussi appelé diabète sucré, diabète insulino-dépendant ou diabète juvénile est le moins fréquent des diabètes. Il est lié à un manque d'insuline ou à un défaut d'action de cette hormone.

Le diabète insulino-dépendant représente 5 à 10% des cas de diabète. Il survient le plus souvent chez un sujet non obèse, avant l'âge de 30 ans.

II.5.1.1. Physiopathologie

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune correspondant à la destruction progressive des cellules β des îlots de Langerhans, qui normalement synthétisent l'insuline, aboutissant à une carence absolue en insuline.

L'hyperglycémie apparaît lorsqu'environ 90 % des cellules β ont été détruites.
(www.endocrino.net)

II.5.1.2. Etiologies

- **Facteurs génétiques prédisposant**

Il a été démontré que les sujets qui développent le diabète dès l'enfance sont porteurs des allèles DR3 et/ou DR4, DQB1.

Les groupes HLA-DR3 ou DR4 sont trouvés chez 90% des personnes ayant un diabète de type 1, comparé à environ 50 % dans l'ensemble de la population.

Les personnes ayant un groupe HLA-DR3 ou DR4 ont un risque plus grand d'avoir un jour un diabète (même si la majorité d'entre elles ne le développera pas).

Un tiers des personnes ayant un diabète de type 1 ont l'association HLA-DR3/DR4, comparé à 2-3% dans l'ensemble de la population.

La prédisposition dépend surtout des groupes HLA DQ, mais :

- HLA DQ2 (DQA1*0501, DQB1*0201) est souvent en liaison avec HLA DR3 ;
- HLA DQ8 (DQA1*0301, DQB1*0302) est souvent en liaison avec HLA DR4.

Le risque de survenue du diabète est plus élevé avec la combinaison HLA DR3-DQ2/HLA DR4-DQ8. Les gènes HLA de classe 1 semblent également impliqués (Exemple : HLA-A24 est associé à une insuline plus active). (www.ajd-diabete.fr)

D'autres allèles comme DR15 (ancien DR2) DQB1*0602 semblent au contraire "protecteurs" vis à-vis du diabète de type I. (www.medecine.ups-tlse.fr)

- **Facteurs environnementaux initiant le processus auto-immun**

Leur existence est suggérée par le fait que 50 % des paires de jumeaux sont non concordants pour le diabète de type 1 et que l'incidence du diabète de type 1 augmente à une

vitesse plus rapide que celle d'une pathologie qui serait causée par une éventuelle sélection génique.

De nombreux virus ont été incriminés (coxsackies, cytomégalovirus (CMV), virus de la rubéole, des oreillons) sans preuve formelle.

Quelques substances alimentaires (introduction trop précoce des protéines du lait de vache) ou toxiques ont aussi été suspectées, mais là encore la preuve directe de leur implication dans le diabète commun manque. (www.sfendocrino.org)

- **Processus auto-immun**

Dans les îlots de Langerhans : Les cellules β sont la cible de l'auto-immunité, mais les antigènes responsables de la réaction auto-immune ne sont pas tous connus. La réaction débute par une inflammation des îlots appelée « insulite », caractérisée par une invasion des îlots par des lymphocytes. La destruction des îlots est alors lente et progressive.

Dans le sang : On retrouve des auto-anticorps dirigés contre des antigènes des cellules β des îlots de Langerhans :

- Auto-anticorps anti-cellules des îlots = ICA.
- Auto-anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique : anti-GAD.
- Auto-anticorps anti-IA2.
- Auto-anticorps anti-insuline. (www.ajd-diabete.fr)

II.5.2. Diabète de type 2

Le diabète de type II (DNID) encore appelé diabète de l'âge mûr est de loin la forme la plus fréquente de diabète. Il représente 85 à 90% des diabètes et atteint principalement des populations de plus de 40 ans qui présentent un surpoids.

II.5.2.1. Physiopathologie

- **Insulinorésistance :**

L'insulinorésistance est un état dans lequel les cellules du corps deviennent résistantes aux effets de l'insuline. En conséquence, des taux plus élevés d'insuline dans le corps sont nécessaires pour que l'insuline puisse produire ses effets. La résistance à l'insuline est observée que ce soit avec l'insuline endogène ou avec l'insuline exogène. (www.regimesmaigrir.com)

Les principaux facteurs cliniques d'insulinorésistance sont :

- Syndrome métabolique (aussi appelé le syndrome X),
- Grossesse,
- Stress,
- L'utilisation des stéroïdes,
- L'obésité,
- La sédentarité,
- L'âge : le sujet âgé cumule plusieurs facteurs d'insulinorésistance,
- Un facteur génétique.

- **Insulinodéficience**

L'insulinorésistance décrite précédemment entraîne pendant 10 à 20 ans un hyperinsulinisme permettant pendant des années de maintenir la glycémie à jeun inférieure à 1.20 g/l. Puis l'insulinémie décroît progressivement en même temps que la glycémie à jeun dépasse 1.20 g/l.

Cette insulinodéficience est d'abord relative puis devient absolue lorsque la glycémie à jeun dépasse 2 g/l. A ce stade, la carence insulinaire et l'excès de sécrétion de glucagon sont responsables d'une augmentation du débit hépatique de glucose avec augmentation de la néoglucogenèse hépatique responsable de l'hyperglycémie à jeun. (www.afd.asso.fr)

II.5.2.2. Etiologies :

Au cours de l'évolution vers le diabète de type 2, l'insulinorésistance s'associe fréquemment à un profil lipidique athérogène (triglycérides élevés, HDL-cholestérol diminué), une hypertension artérielle et un surpoids. Cette association de facteurs de risque vasculaire, découverte par Reaven, porte le nom de syndrome X et atteint quasiment 100 % de la population diabétique de type 2. Cela suggère fortement un déterminisme génétique pour ce syndrome. L'excès de masse grasse associé à l'insulinorésistance et au diabète de type 2 est particulier car il prédomine dans la partie sus-ombilicale du tronc (intra-abdominal, péri viscéral). C'est ce que l'on appelle l'obésité androïde (définie par un tour de taille supérieur à 102 cm). Pour un même poids, la localisation de l'excès de masse grasse en sous-ombilical (et en particulier vers les hanches) ne s'associe pas à un risque d'insulinorésistance, ce qui suggère que la répartition de la graisse a un rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie glucidique et lipidique. (www.jle.com)

II.5.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est défini comme une intolérance au glucose de sévérité variable survenant ou diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse, quelque soit le terme de cette grossesse, quelque soit le traitement nécessaire et l'évolution après l'accouchement.

Il est très souvent diagnostiqué au cours du dépistage prénatal et non pas suite à des symptômes.

Les facteurs de risque de diabète gestationnel sont : l'âge maternel (> 30 ou 35 ans), le surpoids maternel avant la grossesse (BMI > 25 kg/m²), la prise de poids excessive pendant la grossesse, l'origine ethnique (origine indienne et asiatique, notamment chinoise ; le risque chez les races noires et hispaniques est plus controversé), les antécédents familiaux de diabète, les antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie, les antécédents d'hypertension artérielle. (<http://www.chups.jussieu.fr/>)

II.5.4. Autres types de diabète

- le diabète lié à la mucoviscidose ; c'est un diabète insulinodépendant, mais d'un mécanisme différent de celui du diabète de type 1,
- le diabète de type MODY (Maturity Onset-Type Diabetes of Youth),

- le diabète néonatal ,
- les diabètes par résistance extrême à l'insuline,
- le diabète mitochondrial,
- les formes génétiques très rares de diabète sucré.

II.6. Symptômes

Les symptômes sont les mêmes quel que soit le type de diabète. Attention toutefois, en cas de diabète de type 2, les symptômes sont souvent encore plus insidieux.

Lors d'une carence aiguë en insuline, la diminution de ses effets sur le métabolisme du glucose entraîne une hyperglycémie. L'accumulation extracellulaire de glucose provoque une hyper osmolarité. La capacité maximale du transport de glucose au niveau rénal sera dépassée ce qui se traduit par une excrétion de glucose dans les urines, avec pour conséquence une diurèse osmotique et une perte rénale d'eau (polyurie), des ions sodium et potassium, une déshydratation et une soif intense.

En cas de carence en insuline, les protéines, en particulier celles des muscles, seront dégradées en acides aminés. La dégradation des protéines du muscle en conjonction avec les troubles électrolytiques va entraîner une faiblesse musculaire. Dans le tissu adipeux c'est la dégradation des graisses qui prédomine. Les acides gras seront déversés dans le sang (hyperlipidémie) et transformés en partie dans le foie en acide acétique et en p-hydroxy butyrate. L'accumulation de ces acides provoque une acidose qui se traduit chez ces sujets par une respiration plus profonde (respiration de Kussmaul).

La dégradation des protéines et des graisses ainsi que la polyurie conduisent à des pertes de poids. Les anomalies du métabolisme, les troubles électrolytiques et les variations du volume cellulaire liées aux changements d'osmolarité peuvent altérer les fonctions neuronales et déclencher un coma hyper osmotique ou par cétoacidose. (Stefan Silbenagel, 2000)

À ces symptômes, peuvent s'ajouter :

- Infections récurrentes touchant la peau, les gencives, la vessie, la vulve ou le prépuce.
- Mauvaise cicatrisation.
- Engourdissement, fourmillements dans les mains, les pieds.

II.7. Complications

II.7.1. Complications aiguës du diabète

II.7.1.1. Coma acidocétosique

L'acidocétose diabétique est une complication de la maladie diabétique qui consiste en une acidification du sang. En cas de carence du sang en insuline, la dégradation des lipides est augmentée pour fournir de l'énergie à l'organisme et cette dégradation va former des corps cétoniques. Ce sont ces corps cétoniques qui, présents en excès, sont responsables de l'acidification du sang et par conséquence de coma. (<http://www.docteurlic.com/>)

II.7.1.2. Coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire est un accident métabolique qui survient, le plus souvent chez un sujet diabétique de type 2 d'un âge avancé. Les troubles cognitifs sous-jacents constituent

un terrain favorisant (altération de la sensation de soif). Le développement de l'hyperosmolarité est sous la dépendance d'une altération de la filtration glomérulaire, de pertes hydriques importantes et d'apports en eau insuffisants.

II.7.1.3. Acidose lactique chez le diabétique

L'acidose lactique est une complication métabolique rare, mais extrêmement grave survenant chez les diabétiques de type 2 traités par metformine (ce qui représente 50% des acidoses lactiques). La susceptibilité des patients diabétiques à l'acidose lactique est liée à une diminution de la perfusion tissulaire, aux complications vasculaires aiguës, responsables d'hypoxie tissulaire, aux défaillances viscérales rénales et hépatiques, qui sont autant de facteurs favorisant l'apparition d'une acidose lactique.

Les biguanides, en bloquant la néoglucogénèse à partir des lactates, vont favoriser leur accumulation, notamment en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique (diminution de l'utilisation des lactates) ou d'hypoxie tissulaire (production périphérique de lactates).

II.7.1.4. Coma hypoglycémique chez le diabétique

On parle d'hypoglycémie chez un diabétique lorsque la glycémie est inférieure ou égale à 0.50 g/l. c'est un accident du traitement du diabète qui se voit plus fréquemment chez le diabétique sous insuline. (www.toutdiabete.fr)

II.7.2. Complications à long terme

II.7.2.1. Micro angiopathie : l'hyperglycémie altère les parois des capillaire et donne :

- **Complications au niveau des yeux :** La rétinopathie diabétique peut entraîner à terme une baisse de la vue.

D'autres atteintes des yeux comme la cataracte et le glaucome sont aussi plus fréquentes.

- **Complications au niveau des reins :** la néphropathie diabétique est l'atteinte des petits vaisseaux des reins qui participent à leur fonctionnement qui peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique.

- **Complications au niveau des nerfs :** la neuropathie diabétique est l'atteinte des nerfs. Elle peut être :

Une neuropathie périphérique : peut atteindre un ou plusieurs nerfs. Elle se traduit par des douleurs sans cause apparente ou par une perte de sensibilité (au froid ou au chaud, ...).

Une neuropathie autonome : peut perturber différentes fonctions automatiques de l'organisme. Elle se traduit, par exemple, par des problèmes digestifs, cardiovasculaires ou urinaires.

II.7.2.2. Macroangiopathie : c'est l'atteinte des gros vaisseaux sanguins (artères).

- **Complications au niveau des artères des membres inférieurs :** Elles se manifestent principalement par une douleur à la marche et des plaies qui sont longues à cicatriser.

- **Complications au niveau des artères coronaires :** la coronaropathie se manifeste par des douleurs dans la poitrine. Si une artère se bouche, on parle d'infarctus du myocarde (IDM).

- **Complications au niveau des artères cérébrales :** l'accident vasculaire cérébral

(AVC) est une conséquence de l'atteinte des artères cérébrales. Il est généralement lié à une plaque d'athérome qui se détache et interrompe brutalement la circulation du sang.

II.7.2.3. Complications au niveau des pieds

Le pied de diabétique est lié à la fois à une atteinte des nerfs et des artères des membres inférieurs. Une diminution ou une perte de la sensibilité est fréquente.

Comme la douleur ne joue pas son rôle d'alerte, les appuis à la marche sont moins bien ressentis, le poids du corps porte sur des zones du pied plus fragiles. À la longue, des déformations peuvent apparaître. (www.medecine.ups-tlse.fr)

II.7.2.4. Complications infectieuses

L'altération des fonctions des polynucléaires est associée au mauvais contrôle du diabète, responsable d'une sensibilité accrue des patients diabétiques aux complications infectieuses.

Ces infections sont fréquentes chez le diabétique mais non spécifiques. Leur survenue incitera au dépistage du diabète sucré si celui-ci n'est pas préalablement connu et dans le cas inverse à son contrôle pour favoriser la guérison du processus infectieux.

Il s'agit principalement d'infections broncho-pulmonaires, urinaires et cutanées. Ces infections sont favorisées notamment lorsque le diabète est mal équilibré et causées par des bactéries, champignons ou virus.

II.8. Prise en charge du diabète

II.8.1. Le traitement non médicamenteux

Le traitement non médicamenteux du diabète repose sur une **alimentation équilibrée** et la pratique d'une **activité physique régulière** pour maintenir l'équilibre glycémique et prévenir le risque de complications.

II.8.2. Le traitement médicamenteux

Le traitement du diabète a pour objectif de contrôler la glycémie et de la maintenir dans les limites les plus proches des objectifs définis

- Dans le diabète de type 1, le traitement repose sur l'apport d'insuline. Il est indispensable et ne peut pas être arrêté car il remplace l'insuline qui n'est plus fabriquée par le pancréas.

Pour cela, plusieurs injections d'insuline au cours d'une journée peuvent être nécessaires. Le traitement peut aussi associer plusieurs types d'insuline, en fonction de leur durée d'action.

- Dans le diabète de type 2, le traitement repose sur la prise de médicaments oraux qui agissent sur l'équilibre de la glycémie selon différents mécanismes d'action. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'associer plusieurs médicaments antidiabétiques. Si ce n'est pas suffisant, un traitement par insuline peut être proposé. (www.ameli-sophia.fr)

(La prise en charge du diabète sera traité en détail dans le chapitre IV)

Chapitre II : Traitement médicamenteux du diabète

Le traitement du diabète, qu'il soit de type 1 ou 2 repose sur la nécessité de faire assimiler le glucose aux cellules du corps et de fournir au corps la quantité d'insuline nécessaire pour maintenir une glycémie normale ainsi qu'une hémoglobine glyquée inférieure à 7% .

L'unique traitement du diabète de type 1 est l'apport d'**insuline** qui est indispensable à la vie.

Quant au diabète de type 2 ce sont les antidiabétiques oraux et/ou injectables qui sont prescrits en seconde intention après échec des mesures diététiques.

I. Traitements injectables

I.1. Insulines

L'insuline injectable substitue l'insuline qui devrait être fabriquée par le corps. Elle est réservée aux diabétiques insulino-dépendants (DID).

L'objectif du traitement par l'insuline est de reproduire le profil physiologique de l'insuline endogène afin de minimiser les montées de la glycémie dans la période postprandiale et de supprimer de manière adéquate la production par le foie de glucose entre les repas.

Il existe différentes sortes d'insuline en fonction de leur durée et rapidité d'action (rapides, retard, analogues lents, mélanges d'insuline) présentes sous forme de flacon, cartouche, stylo injectable ou seringue.

L'apport d'insuline se fait soit sous forme d'injections (avec une seringue ou un stylo), soit avec une pompe à insuline, appareil portable (ou plus rarement "implantable"), destiné à administrer l'insuline en continu. (www.afd.asso.fr)

(Le traitement à base d'insuline dit insulinothérapie sera traité en détail dans le chapitre III et IV)

I.2. Autres traitements injectables : les incrétino-mimétiques

Une incrétine est une hormone produite par des cellules situées dans le tractus digestif en réponse à un repas. Parmi ces incrétines, le **GLP-1**.

le GLP-1 augmente l'insulinosécrétion dépendante du glucose, inhibe la sécrétion du glucagon lorsque les glycémies sont élevées, ralentit la vidange gastrique, augmente la satiété et réduit l'appétit au niveau cérébral.

Cette hormone est caractérisée par une demi vie courte parce qu'elle est rapidement métabolisées après sa sécrétion dans la circulation par une enzyme (**la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)**) la rendant inactive. (Jean-Marie Ékoé, 2007)

I.2.1. Analogues du GLP-1 : Exénatide et liraglutide

Le patient diabétique de type 2 a une sécrétion réduite de GLP-1 d'où l'utilité de l'administration de substance apparentée mais résistante à l'action de la DPP-4. (Drucker, 2006)

Elles sont indiquées en association à la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant chez des diabétiques de type 2 n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. (Cvetkovic, 2007)

I.2.1.1. Mécanisme d'action

L'exénatide agit principalement en tant qu'insulinosécrétagogue en réponse à l'administration de glucose (Fehse, 2005), Cette action se fait de façon gluco-dépendante, ce qui explique l'absence d'hypoglycémie induite par l'exénatide seul ou en association avec la metformine. (Degn, 2004)

Par ailleurs, l'exénatide inhibe la sécrétion de glucagon, connue pour être anormalement élevée dans le diabète de type 2. Il offre donc une réponse pharmacologique appropriée à la physiopathologie bi hormonale (insuline insuffisante/ glucagon excessif) du diabète de type 2.

Enfin, l'exénatide ralentit la vidange gastrique, ce qui retarde l'absorption intestinale du glucose et favorise un effet satiétogène.

I.2.1.2. Pharmacocinétique

Après administration sous-cutanée d'exénatide, le pic de concentration plasmatique moyen est atteint en 2 heures. L'exénatide est principalement éliminé par filtration glomérulaire, suivie d'une dégradation protéolytique. (Scheen, 2008)

I.2.1.3. Effets secondaires

L'effet indésirable rapporté le plus fréquemment était des nausées. (Amori, 2007), Il y a eu de rares notifications spontanées de pancréatites aiguës dans ce cas l'exénatide doit immédiatement être arrêté. (Van Gaal, 2008)

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des protéines et des peptides, les patients traités par exénatide peuvent développer des anticorps anti-exénatide qui semble sans conséquence clinique que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance.

I.2.1.4. Contre-indications

L'exénatide ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 2 et nécessitant une insulinothérapie, en raison du non-fonctionnement des cellules bêta. De ce point de vue. A fortiori, l'exénatide ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 1 ou une acidocétose.

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse ni pendant l'allaitement et l'utilisation d'insuline est alors recommandée. (Davis, 2007)

II. Traitement oral

Les hypoglycémiant oraux sont le troisième volet du traitement du diabète de type 2, après la diététique et l'activité physique.

Il existe actuellement quatre grandes familles d'antidiabétiques oraux <<ADO>> :

- Les médicaments qui réduisent la résistance à l'insuline par une action sur le foie et le muscle. Les biguanides.
- Les médicaments qui augmentent la sensibilité à l'insuline au niveau des muscles et des tissus adipeux.
Les insulino-sensibilisateurs appelés les thiazoline diones ou glitazones.
- Les médicaments qui stimulent la libération d'insuline par le pancréas. Les insulino-sécréteurs. Par exemple les sulphonylurées, les glinides ou les inhibiteurs de la DPP4.
- Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase. (www.diabete-abd.be)

II.1. Sulfamides hypoglycémiant SH

II.1.1. Structure : Ils sont caractérisés par une structure chimique sulfonyl-urée

II.1.2. Mécanisme d'action

Les sulfamides se fixent sur la protéine SUR (Sulfonyl Urea Receptor) des canaux potassique ATP dépendants des cellules bêta des îlots de Langerhans. Ils induisent la fermeture de ces canaux, la dépolarisation des cellules et la sécrétion d'insuline préformée via l'entrée de calcium.

L'efficacité hypoglycémiant des sulfamides dépend donc de la capacité résiduelle du pancréas à sécréter de l'insuline. (J.Guillausseau, 2007)

II.1.3. Pharmacocinétique

L'absorption digestive de la plupart des SH est quasi complète, sans effet de premier passage.

Les SH circulent essentiellement sous forme liée aux protéines, principalement à l'albumine.

Ils sont bio transformés au niveau hépatique. Leurs métabolites, à l'exception de ceux du glibenclamide sont inactifs.

L'élimination est rénale plus ou moins biliaire. (L. Monassier, 2013)

II.1.4. Effets secondaires

L'hypoglycémie est l'effet secondaire le plus fréquent associé surtout aux sulfamides hypoglycémisants de première génération avec une prédominance chez Les sujets âgés et les insuffisants rénale.

Les patients peuvent rencontrer une prise de poids due à un hyper insulinisme ainsi que des troubles hématologique : thrombopénie, anémie, leucopénie, agranulocytose. (S.Inzucchi, 2002)

II.1.5. Interactions médicamenteuses

Le risque d'hypoglycémie est accru par la prise concomitante de sulfamide antibactérien à cause de l'analogie structurale, d'acide acétylsalicylique, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, des fibrates et d'anticoagulants oraux qui modifient leur biodisponibilité et d'IEC qui améliorent la tolérance au glucose.

Les sulfamidés hypoglycémisants peuvent être utilisés en monothérapie, ou en association à un autre antidiabétique oral (à l'exception des glinides qui ont le même mécanisme d'action), ou à l'insuline. (S. Inzucchi, 2002)

II.1.6. Contre-indications

- Allergie aux sulfamides.
- IR, IHC et l'alcoolisme.
- Diabète de type 1.
- L'association a certains antifongiques azolés.
- Grossesse et allaitement.
- Sujet de plus de 65 ans (produits a très longue durée d'action).
- Les glinides : (insulino secreteur non sulfamides). (L. Monassier, +2013)

II.2. Glinides

Le **répaglinide** est le seul représentant commercialisé de cette classe. C'est un dérivé de l'acide carbamoyleméthyl-benzoïque.

II.2.1. Mécanisme d'action

Les glinides sont insulinosécrétagogues comme les sulfamides en se fixant sur la protéine SUR mais sur un site distinct, Ces médicaments n'agissent que sur le repas qui suit la prise du comprimé.

Les glinides présentent l'avantage d'avoir une demi-vie plus courte que les sulfamides ; ce qui limite les risques d'hypoglycémies. (L. Monassier, 2013)

II.2.3. Pharmacocinétique

L'absorption par le tractus gastro-intestinale est rapide.

La liaison aux protéines plasmatiques est forte et la biodisponibilité est proche de 60% avec une demi-vie courte d'où l'administration avant chaque repas.

La biotransformation hépatique donne des métabolites inactifs qui seront éliminés en majeure partie par la bile.

II.2.4. Effets secondaires

Leurs effets indésirables consistent en une prise de poids et des hypoglycémies, bien que dans une moindre mesure par rapport aux sulfamidés hypoglycémiant. (S.Inzucchi, 2002)

II.2.5. Interactions médicamenteuses

La prudence s'impose lors de l'association des IMAO, des β bloquants non sélectifs, des IEC, et des AINS qui conduit à une augmentation de l'effet hypoglycémiant et des contraceptifs oraux, des corticostéroïdes, du danazol, et des hormones thyroïdiennes qui peut diminuer l'effet hypoglycémiant. (S. Inzucchi, 2002)

II.2.6. Contre-indications

- Hypersensibilité.
- DID, acidocétose diabétique.
- L'insuffisance hépatique sévère, la grossesse, l'allaitement et l'âge de moins de 12ans contre-indiquent son utilisation en raison du manque d'études concernant ces populations.
- Gemfibrozil : majoration de l'hypoglycémie. (L. Monassier, 2013)

II.3. Biguanides

Cette classe thérapeutique ne comporte qu'un seul représentant qui est la metformine, elle est indiquée en première intention dans le traitement du diabète de type 2.

II.3.1. Mécanisme d'action

Contrairement aux sulfamides hypoglycémiant, les biguanides n'ont aucune action insulino-sécrétrice mais ont une action d'épargne insulinique.

Elle réduit la glycémie basale et postprandiale en :

- Diminuant la production hépatique du glucose par inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse.
- Favorisant la capture et l'utilisation périphérique du glucose principalement au niveau musculaire par augmentation de la sensibilité à l'insuline.
- Retardant l'absorption intestinale du glucose. (L. Monassier, 2013)

II.3.2. Pharmacocinétique

La metformine est absorbée au niveau du grêle. Le pic de concentration est obtenu 1 à 2 heures après sa prise orale, avec une biodisponibilité de 50 à 60% et une fixation aux protéines plasmatiques négligeable.

Quasiment pas métabolisée, la metformine est éliminée sous forme inchangée par le rein. (L. Monassier, 2013)

II.3.3. Effets secondaires

Les effets indésirables les plus notés sont les troubles gastro-intestinaux et une carence en vitamine B12.

L'effet indésirable le plus dangereux est l'acidose lactique qui est rare mais grave, il résulte de l'inhibition de la néoglucogenèse hépatique et rénale (S.Inzucchi, 2002)

L'acidose lactique se caractérise par une dyspnée, asthénie, des douleurs abdominales et une hypothermie suivie d'un coma. Elle est favorisée par une Insuffisance rénale ou hépatique et par d'autres situations conduisant à une production exagérée de lactates. (L. Monassier, 2013)

II.3.4. Interactions médicamenteuses et non médicamenteuses

La consommation d'alcool est déconseillée (risque majoré d'acidose lactique) ainsi que l'utilisation concomitante de produits de contraste iodés. Ces derniers peuvent engendrer une IR pouvant précipiter le patient en acidose lactique. De même, les situations de choc tel qu'une anesthésie générale, rachidienne ou péridurale. Enfin les diurétiques particulièrement ceux de l'anse peuvent perturber la fonction rénale (Vidal, 2012)

II.3.5. Contre-indications

Les contre-indications sont donc principalement les situations ou états pathologiques susceptibles de favoriser la survenue d'une acidose lactique.

Il est donc d'usage de stopper la metformine durant ces situations. (S.Inzucchi, 2002)

II.4. Glitazones (thiazolidine diones)

Les glitazones sont une nouvelle classe d'hypoglycémiant oraux, actuellement représentée par la **rosiglitazone** et la **pioglitazone**.

II.4.1. Mécanisme d'action

Les thiazolidinediones agissent spécifiquement sur l'insulino-résistance. Ces produits réduisent la glycémie, l'insulinémie et la triglycéridémie, en améliorant la sensibilité à l'insuline surtout au niveau musculaire.

Leur mécanisme d'action passe par leur liaison à des récepteurs nucléaires, les PPAR-gamma qui permettent l'activation de certains gènes impliqués dans le métabolisme des glucides et des lipides.

II.4.2. Pharmacocinétique

Les glitazones ont une bonne biodisponibilité et une très forte liaison aux protéines plasmatiques, ils sont métabolisés par plusieurs isoenzymes du cytochrome P450, ce qui peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses et de contre-indications en cas d'insuffisance hépatique. Leur élimination est rénale.

II.4.3. Effets secondaires

Les principaux effets indésirables des glitazones sont : une prise de poids, une rétention hydrosodée pouvant donner lieu à des œdèmes, une anémie et une insuffisance cardiaque. Des troubles hépatiques ont été rapportés avec la troglitazone (retirée du marché).

II.4.4. Contre-indications

Les glitazones sont contre-indiquées en cas d'insuffisance cardiaque et hépatique, et ne peuvent pas être associées à l'insuline (en raison du risque accru d'insuffisance cardiaque). L'association à un anti-inflammatoire non stéroïdien expose aussi à un risque accru d'œdèmes et d'insuffisance cardiaque. (S.Inzucchi, 2002)

II.5. Inhibiteurs des alphaglucohydrolases

Cette classe thérapeutique compte deux représentants : l'acarbose et le miglitol

II.5.1. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de l' α -glucosidase, ralentissent la résorption intestinale des hydrates de carbone en agissant comme de "faux substrats" des enzymes digestives responsables du clivage des glucides alimentaires <<les alpha glucosidase>>. Elles réduisent donc l'hyperglycémie postprandiale et n'entraîne pas d'hyperinsulinisme. (L. Monassier, 2013)

II.5.2. Pharmacocinétique

L'acarbose : n'est pas résorbé, son effet est donc indépendant de l'état rénal ou hépatique du patient.

Le miglitol : faiblement résorbé par le tube digestif. (L. Monassier, 2013)

II.5.3. Effets secondaire

Ils sont prédominés par les troubles digestifs, sans gravité, observés en moyenne chez 30 % des patients à type de météorisme, flatulence, inconfort intestinal ou diarrhée. Cet inconfort digestif est lié à la fermentation des glucides non absorbés au niveau du grêle par les bactéries du colon. L'augmentation progressive de la posologie jusqu'à la dose souhaitée permet de prévenir ou de diminuer cette symptomatologie. (S.Inzucchi, 2002)

II.5.4. Contre-indications

- Hypersensibilité.
- Age < 15 ans.
- Grossesse et allaitement.
- Maladie inflammatoire du côlon, ulcération colique, occlusion intestinale.
- Troubles intestinaux chroniques, occlusion intestinale, hernie intestinale.
- Clairance de la créatinine < 25 ml/min.

(L. Monassier,2013)

II.6. Gliptines : inhibiteurs de la DPP4

Cette nouvelle classe comporte la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine. Ils appartiennent à la famille des incretinomimétiques.

II.6.1. Mécanisme d'action

Les inhibiteurs de l'enzyme DPP4 permettent de prolonger la demi-vie et donc les effets des gluco-incréтины endogènes (GLP-1 et GIP). Ils ont un impact significatif sur la glycémie post-prandiale.

L'indication est la suivante : diabète de type 2 en association à la metformine ou à une thiazolidine dione chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat.

(Jean-Marie Ékoé, 2007)

II.6.2. Avantages

Ils sont d'un emploi facile car ils se prennent par voie orale, et ont peu d'effets secondaires décrits pour le moment. Ils n'entraînent pas de prise de poids, et peu d'hypoglycémies.

II.6.3. Inconvénients

Leur efficacité est modeste pour une molécule coûteuse. (www.hegp.fr/diabeto)

Chapitre III : Insuline et analogues

Actuellement, il existe de nombreux types d'insulines, ce qui donne davantage de souplesse pour la fréquence et le moment des injections et aide à maintenir une glycémie dans les limites établies.

Ces insulines varient par leur durée d'action, leur début d'action et leur pic d'action. On distingue les insulines classiques qui ont été découvertes il y a longtemps et les nouvelles molécules qui viennent enrichir l'arsenal thérapeutique du diabète sucré.

I. Histoire de l'insuline

L'histoire de l'insuline est passée par deux grandes étapes :

Première étape

(De la découverte des cellules productrices d'insuline, à la découverte de l'insuline)

En **1869** : le médecin allemand Paul Langerhans a découvert des structures cellulaires regroupées en îlots au niveau du pancréas.

Le 14 novembre 1921 : Banteng et Best ont réussi à isoler le principe actif pancréatique à partir de pancréas d'animaux.

Cette date « **14 novembre** » est choisie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et par la Fédération Internationale de Diabète (FID) pour célébrer chaque année « **la Journée Mondiale de Diabète** ».

En **1922** : pour la première fois, l'extrait des îlots du pancréas du veau a été injecté à un jeune diabétique : c'était à Léonard Thompson.

Deuxième étape

(Développement et amélioration de l'insuline)

1935 : Hagedorn réalise une insuline neutre par adjonction de Protamine d'où son nom NPH (neutre Hagedorn protamine).

1936 : Scott et Fisher créent la première insuline lente en combinant l'insuline Protamine au Zinc = Insuline Protamine – Zinc (IPZ).

A partir de **1975**, l'élimination des impuretés donne des insulines purifiées. Elles concernent les insulines d'origine animales disparues actuellement du marché.

Dès **1978**, la production industrielle d'insuline «humaine» biosynthétique est possible par génie génétique par insertion des gènes de l'insuline dans l'ADN de plasmides de levures ou de bactéries.

A partir de 1990, la modification de la composition de l'insuline (changement d'un acide aminé par un autre, adjonction de radicaux) peut en modifier la vitesse et la durée d'action. Ces insulines modifiées ou « analogues de l'insuline » sont produites par biosynthèse. Ils peuvent être rapides : à début d'action plus rapide et durée d'action plus courte que l'insuline humaine, comme ils peuvent être d'action prolongée : intermédiaires ou lents.

1996 : Le premier analogue rapide Humalog ® est mis sur le marché.

2004 : apparition d'une nouvelle voie d'administration de l'insuline, l'insuline inhalée (EXUBERA)

2012 : apparition d'une nouvelle analogue d'action très lente (l'insuline Degludec) (www.afd.asso.fr)

II. Classification des insulines

II.1. Selon l'origine de production pharmaceutique

Toutes les insulines actuelles dans le monde sont humaines. Mais, on distingue suivant l'origine de production pharmaceutique :

- **Les insulines classiques / ordinaires** :
 - les anciennes insulines
 - les cristaux
- **Les analogues** (les nouvelles insulines) :

Plus chères, mais plus d'avantages

- Analogues rapides
- Analogues lents
- Analogues premix (ou bi phasique)

II.2. Selon la durée d'action de l'insuline

- **Les insulines rapides** (insulines classiques rapides) :
Actrapid, Umuline rapide, insulet rapide, durée d'action de 6 à 8 heures
- **Les insulines ultrarapides** (analogues rapides), durée d'action de 3 à 5 heures.
- **Les insulines intermédiaires**, durée d'action de 12 à 16 heures.
- **Les insulines lentes**, durée d'action de 20 à 24 heures.

II.3. Selon le mode d'administration de l'insuline

- **Injectable** : sous-cutané (la plus utilisée) ou intraveineuse Par seringue, ou par stylo.
- **Pompe à insuline** : externe (la plus utilisée) ou interne.
- **Inhalée** : par voie respiratoire (cette voie est abandonnée).

- **Greffe** par utilisation de cellules souches (de très bons résultats en Europe, Canada et aux Etats-Unis) : c'est le traitement futur du diabète.
- **Insuline orale**

II.4. Selon le rapport entre l'insuline et le manger ou la collation

- **Rapport avec le repas :**
 - certaines insulines sont administrées 15 à 30 minutes avant le manger (les insulines classiques).
 - certaines insulines sont faites juste avant le manger (les analogues rapides et les analogues premix).
 - certaines insulines sont faites au coucher après dîner (bed time) : les Insulines lentes (analogues lents ou NPH).
- **Rapport avec la collation :**
 - collation obligatoire : en fin de matinée et l'après-midi avec les insulines classiques.
 - pas de collation avec les analogues.

(www.afd.asso.fr)

III. Voies d'administration de l'insuline

III.1. Sous-cutanée

L'injection sous la peau est la plus employée. Elle se fait soit en bolus soit en perfusion continue.

III.1.1. Bolus

Les systèmes utilisés pour l'administration sous-cutanée en bolus de l'insuline sont soit la traditionnelle seringue avec une aiguille, soit le stylo. Le premier système est flexible, permet d'ajuster facilement la dose et d'effectuer des mélanges de plusieurs préparations pour limiter le nombre d'injections. Le stylo, dans lequel on dispose une cartouche, est plus répandu et plus simple à utiliser. (Cheng, 2005)

III.1.2. Perfusion continue sous-cutanée

L'objectif des pompes à insuline est de simuler la sécrétion pancréatique en administrant par perfusion continue de l'insuline dans le tissu sous-cutané. Les premières pompes à insuline ont fait leur apparition à la fin des années 1970. Avec le temps et l'amélioration des technologies ces dispositifs sont devenus plus fiables, plus petits et combinent plusieurs vitesses de perfusion. Les pompes commercialisées actuellement perfusent l'insuline dans le tissu sous-cutané à l'aide d'une petite aiguille à partir d'un réservoir relié à un cathéter.

Avantage

- Un contrôle glycémique amélioré ; la baisse de l'HbA1C (parfois transitoire) est accompagnée d'une variabilité glycémique moindre et d'une glycémie à jeun plus faible.
- Un nombre d'événements hypoglycémiques et hyper glycémiques moins important.

- Une qualité de vie améliorée ; avec notamment une plus grande liberté dans les horaires des repas et des collations.
- Le désagrément engendré par de multiples injections est diminué, même si les injections sont devenues presque indolores.

Désavantage

- Un risque d'acidocétose.
- Des complications locales telles que des infections sur le site du cathéter ou des Dermatitis de contact. La complication la plus courante est l'infection bactérienne à *Staphylococcus* ou *Streptococcus spp.*

III.2. Voie intraveineuse

C'est le mode d'administration utilisé par le personnel médical dans les situations d'urgence.

III.3. Intra-péritonéale

Par implantation dans la cavité abdominale d'une pompe à insuline.

L'administration intra-péritonéale d'insuline s'effectue soit par une pompe implantable soit par addition d'insuline aux solutions de dialyse chez les patients en dialyse péritonéale. (Jeandidier, 1999). Les principaux bénéfices de cette voie d'administration sont : une absorption plus rapide et reproductible, une incidence diminuée des hypoglycémies sévères et une plus grande stabilité de la glycémie par rapport à la perfusion continue sous-cutanée.

III.4. Pulmonaire

L'arbre respiratoire présente une surface d'échange bien perfusée de plus de 75 m² et la clairance mucociliaire y est minimale, ce qui offre une résorption rapide et une administration indolore et non invasive. (Heinemann, 2001).

Néanmoins, cette voie nécessite une forte dose d'insuline : environ 20 fois celle d'une injection sous-cutanée.

III.5. Orale

La voie orale, pour l'administration d'insuline, est encore aujourd'hui un but pratiquement impossible à atteindre.

Les principaux obstacles à l'administration de l'insuline par voie orale sont :

- La protéolyse de la molécule dans l'estomac et l'intestin grêle (enzymes digestives).
- L'absence de diffusion ou de mécanismes de transport de l'insuline à travers la paroi intestinale.
- Un transit à travers l'intestin non prévisible risquant d'accélérer ou de ralentir de façon inattendue la résorption.
- Une absorption retardée de l'insuline encapsulée.

Les stratégies employées pour contourner ces obstacles sont une co-administration d'inhibiteurs enzymatiques et/ou de molécules augmentant la perméabilité de la paroi intestinale, des méthodes améliorant la stabilité chimique de l'insuline et une utilisation de systèmes d'administration divers tels que les émulsions ou les liposomes. Malgré ces

différents moyens mis en œuvre, moins de 1% de la dose est en général absorbé et aucune de ces approches n'a pour le moment produit de résultats cliniques satisfaisants. (Owens, 2003).

IV. Insulines ordinaires humaines

Elles sont appelées ainsi parce qu'elles possèdent la même structure que l'insuline produite par le pancréas humain.

La commercialisation de l'insuline ordinaire est apparue suite aux problèmes de pureté et d'immunogénéicité apportés par les insulines animales dans un but d'obtenir une réponse bien meilleure en termes de tolérance au traitement.

IV.1. Insulines humaines commercialisées

IV.1.1. Insulines rapides

Les insulines rapides sont utilisées pour reproduire les pics d'insuline postprandiaux. Ces préparations sont habituellement administrées avant un repas ; leur action débute environ 30 minutes après administration et a une durée de 2 à 4 heures (Jovanovic L). Elles ne sont pas idéales lorsque le patient ne programme pas soigneusement ses injections avant les repas ; des écarts glycémiques postprandiaux peuvent alors survenir.

L'insuline rapide est présente majoritairement sous la forme d'hexamères qui doivent se dissocier en dimères et monomères ; seuls ces dimères ou monomères pourront alors diffuser dans la circulation. Le temps nécessaire à cette dissociation explique le délai d'action de ces préparations (Sanofi-aventis, 2007).

Tableau 1: les insulines rapides : (A.Sola, 2006).

Nom commercial	Laboratoire	Début	Pic	Durée
ACTRAPID ®	Novo Nordisk	30 min	1-3 h	8 h
UMULINE RAPIDE ®	Lilly	30 min	1-3 h	5-7 h
INSUMAN RAPIDE ®	Aventis	30 min	1-4 h	7-9 H

IV.1.2. Insulines intermédiaires :(NPH et Lente)

Sont conçues pour reproduire l'insulinémie basale physiologique. Les insulines intermédiaires ou prolongées se présentent sous forme cristalline. L'addition de protamine (NPH) ou de zinc (insuline lente ou ultra-lente) à une solution neutre d'insuline conduit à la formation d'une suspension de cristaux d'insuline. (J-P Sauvanet, 2006) Dans le tissu sous-cutané, les cristaux doivent être déstructurés pour libérer des complexes d'insuline constitués d'hexamères. Les hexamères se dissocient ensuite en dimères et monomères. Du fait de la

lenteur plus ou moins importante de ces différentes étapes, l'insuline aura un profil d'action plus ou moins retardé. (Sanofi-aventis, 2007)

Tableau 2: les insulines humaines intermediaires (AL S. Omara, 1998)

Nom commercial	Laboratoire	Début	Pic	Durée
INSULATARD NPH ®	Novo Nordisk	1h30 min	4-12 h	Jusqu'à 24 h
INSUMAN BASAL ®	Aventis	1 h	3-4 h	11-20h
UMULINE NPH ®	Lilly	1 h	2-8 h	18-20h

IV.1.3. Insulines humaines prémixées

Tableau 3: les mélanges fixes d'insulines humaines (F. Moreau, 2007)

Nom commercial	Laboratoire	Début	Pic	Durée
MIXTARD ®	Novo Nordisk	30 min	2-8 h	Jusqu'à 24 h
UMULINE PROFIL 30 ®	Lilly	30 min	1-8 h	18-20 h
INSUMAN COMB 15, 25 ®	Aventis	30 min à 1 h	2-4 h	12-19 h
INSUMAN COMB 50 ®	Aventis	30 min	1h30 à 4 h	12-16 h

IV.2. Fabrication

Il existe deux méthodes de production :

Première méthode

Elle consiste à synthétiser et isoler le gène ADN constitué de séquences nucléotidiques codant pour la chaîne protéique A et le gène codant pour la chaîne protéique B de l'insuline. Puis, ces deux gènes sont insérés séparément dans une souche bactérienne d'*E.coli* par l'intermédiaire d'un plasmide associé au gène de la B- galactosidase, ce qui conduit à la formation de la chaîne A et de la chaîne B, ces 2 chaînes sont ensuite purifiées et combinées en laboratoire pour aboutir à l'insuline humaine recombinante .

Le plasmide pBR322 utilisé contient 2 gènes de résistance aux antibiotiques : ampicilline et tétracycline, des enzymes de restriction Eco RI et Bam HI qui vont couper une partie du plasmide pour incorporer le gène A ou le gène B par une ligase. Chaque gène étant situé à la

fin du gène de la Galactosidase ; de ce fait le clonage moléculaire des chaînes A et B peut être effectué. Ensuite ces chaînes seront séparées du gène de la B-galactosidase par du bromure de cyanogène et purifiées avant d'être combinées ensemble par deux ponts disulfures. Pour améliorer les rendements en insuline, il faut un excès de chaîne A par rapport à la chaîne B, ce qui permet d'obtenir 1mg d'insuline par litre lors des expériences.

Seconde méthode

Elle consiste à isoler l'ARNm du précurseur de l'insuline (la pro insuline) puis le transformer en ADN par l'intermédiaire de la transcriptase inverse et à insérer ce matériel génétique codant pour la pro insuline dans le plasmide d'*E coli* qui sera cloné et purifié. La pro insuline est convertie en insuline par des enzymes protéolytiques.

L'insuline obtenue par ces deux procédés subit ensuite de nombreuses étapes de purification. (Riggs, 1981).

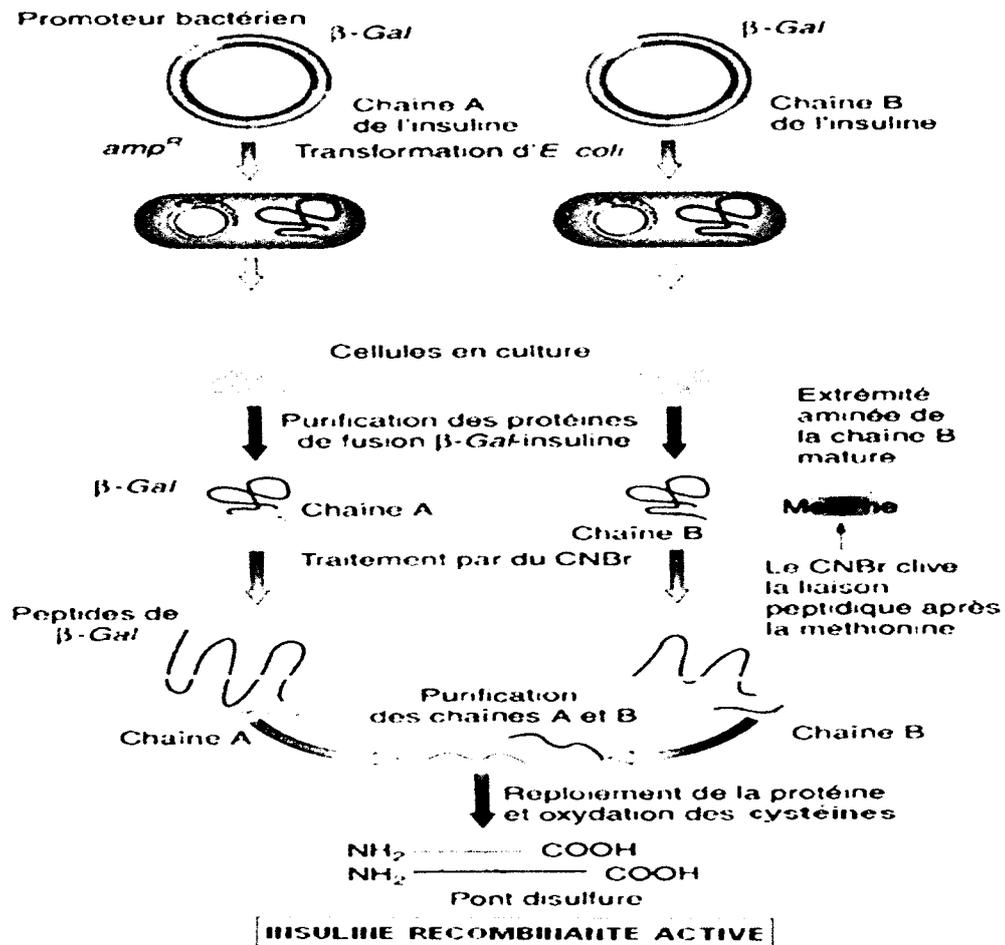


Figure 2 : méthodes de production de l'insuline

IV.3. Limites de l'insuline humaine recombinante

Les principaux problèmes de l'insuline humaine auxquels les analogues ont essayé de répondre sont, par ordre chronologique :

IV.3.1. Stabilité

L'insuline n'est pas une entité chimique stable et une série de modifications de sa structure primaire affecte la molécule pendant la manipulation, le stockage prolongé et l'utilisation. La décomposition de l'insuline est principalement due à deux catégories de réactions chimiques : l'hydrolyse et la formation de dimères d'insuline par liaison covalente. (Brange, 1997)

IV.3.2. Absorption trop lente des insulines humaines à action brève

L'insuline humaine après injection sous-cutanée est présente dans le dépôt à forte concentration sous forme d'hexamères. Donc la résorption de l'insuline à partir du dépôt sous-cutané est retardée et prolongée.

Les préparations d'insuline humaine à action brève doivent donc être injectées 30 minutes avant les repas pour respecter ce délai d'absorption afin d'éviter une hyperglycémie postprandiale. (Verge, 2004)

IV.3.3. Élimination trop lente des insulines humaines à action brève

Même lorsque l'insuline est injectée avant le repas avec un délai adapté, l'insulinémie reste élevée jusqu'à 8 heures après l'injection, ce qui augmente le risque de survenue d'hypoglycémie postprandiale et nécessite fréquemment un apport alimentaire supplémentaire « grignotage » 3 à 4 heures après le repas. La conséquence est une prise de poids indésirable. (Verge, 2004)

IV.3.4. Durée d'action trop brève des insulines intermédiaires et prolongées

Pour éviter de multiples injections, les tentatives soit pour prolonger l'action de l'insuline humaine soit pour ralentir sa résorption ont été nombreuses. L'insuline protamine, les insulines lentes et même l'insuline Ultra lente, présentent une action non prévisible ne couvrant pas la durée d'action idéale de 24 heures. (Gerich, 2004)

IV.3.5. Présence d'un pic plasmatique d'insulinémie des insulines intermédiaires et Prolongées

Le profil d'action des préparations d'insuline humaine intermédiaire et prolongée est également caractérisé par un pic prononcé entre 4 et 8 heures après injection suivi d'une diminution d'insulinémie. Ceci expose les patients à un risque d'hypoglycémie, en particulier nocturne lorsque l'insuline est administrée le soir. La diminution d'insulinémie qui fait suite au pic de concentration peut provoquer tôt le matin des hyperglycémies à jeun attribuables à des causes multiples. (Gerich, 2004)

IV.3.6. Une variabilité trop importante

L'un des plus grands défauts des préparations à base d'insuline humaine est la très grande variabilité inter- mais surtout intra-individuelle de l'absorption sous-cutanée. Elle est d'environ 20% dans des conditions expérimentales strictes.

Les conséquences les plus dramatiques de cette variabilité sont d'une part une diminution de la qualité de vie du patient et d'autre part une moins bonne observance du traitement.

V. Analogues de l'insuline humaine

Le développement des insulines s'est poursuivi avec l'apparition des analogues de l'insuline humaine dont le but est d'apporter un meilleur contrôle de la glycémie grâce à une amélioration des profils pharmacologiques de ces molécules par rapport à l'insuline humaine.

Les analogues sont fabriqués de la même façon que les insulines humaines c'est-à-dire par génie génétique à partir de souches d'*E. coli* ou de *saccharomyces cerevisiae* et sont modifiés au niveau de la séquence en acides aminés.

V.1. Analogues rapides « les ultra-rapides »

Les modifications apportées dans la structure de l'insuline ont eu pour but de diminuer la stabilité des hexamères, ce qui leur permet d'être absorbé plus rapidement et ainsi de mieux réguler la glycémie post prandiale.

V.1.1. Classification

a- insuline Lispro (HUMALOG®)

Première analogue rapide de l'insuline, diffère de l'insuline ordinaire par inversion sur la chaîne B d'une lysine en position 29 et d'une proline en position 28.

Formule moléculaire : C257H383N65O77S6. (www.lilly.fr)

b-insuline Asparte (NOVORAPID®)

Il s'agit du deuxième analogue à être apparu sur le marché. Cette insuline diffère de l'insuline humaine par une substitution au niveau de la chaîne B en position 28; à ce niveau, une proline a été remplacée par un acide aspartique. (Novo Nordisk Canada, 2014).

c-insuline Glulisine (APIDRA®)

Dernière-née des analogues rapides de l'insuline, l'insuline Glulisine est une version modifiée de l'insuline endogène humaine grâce à une substitution d'une asparagine par une lysine en position B3 et une substitution d'une lysine par un acide glutamique en position B29. (Valette, 2006).

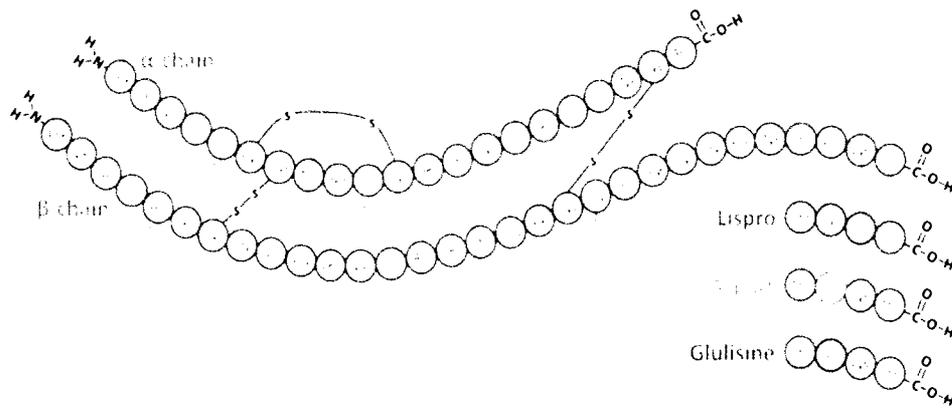


Figure 3: structure des différents analogues rapides de l'insuline humaine : Lispro, Aspartate et Glulisine. (www.diapedia.org)

V.1.2. Pharmacocinétique et avantages

Les substitutions des acides aminés dans la structure des analogues rapides permettent une dissociation plus rapide des hexamères en dimères et monomères et entraînent une diffusion rapide vers la circulation sanguine après administration sous-cutanée. Cela permet une administration 15 minutes avant le repas au lieu de 30 minutes pour l'insuline humaine puis ces concentrations retournent à des valeurs de base plus rapidement. Ces différences montrent un début d'activité plus rapide et une durée d'action plus courte.

Les analogues rapides réduisent la glycémie postprandiale de manière plus importante que l'insuline humaine, il est aussi observé une diminution de la fréquence des hypoglycémies en particulier nocturnes. Ces molécules présentent donc un intérêt bénéfique au diabétique.

Les résultats au questionnaire de l'OMS : DTSQ (diabetes treatment satisfaction questionnaire) révèlent une plus grande satisfaction des patients traités par les analogues rapides de l'insuline que par l'insuline humaine, les différences les plus importantes étant la commodité du traitement et sa flexibilité.

Elles peuvent être associées à une molécule de protamine pour donner une forme NPH, utilisées dans un mélange pré-mix lorsqu'il s'agit d'améliorer la glycémie inter-prandiale insuffisamment contrôlée par une insuline lente. Ces insulines conservent alors leurs profils pharmacologiques habituels avec un meilleur contrôle basal de la glycémie par rapport à l'insuline humaine pré mélangée. (Becker et Frick, 2008).

V.1.3. Inconvénients des analogues rapides

Le seul inconvénient des analogues rapides c'est que leurs action est rapide mais courte : risque de « ré-ascension » tardive des glycémies.

V.2. Analogues lents

Contrairement aux analogues rapides, la structure des analogues lents leur confère une prolongation d'action en raison de la stabilité de la formation d'hexamère dans le tissu sous cutané.

V.2.1. Classification

a-insuline Glargine (LANTUS®)

L'insuline Glargine ([GlyA21, ArgB31, ArgB32] insuline) se distingue de l'insuline native humaine par deux changements de la structure :

- Addition de 2 charges positives (2 arginines) sur la partie C terminale de la chaîne B. Cette modification se traduit par une augmentation du pHi qui passe à 6.7, ce qui rend la molécule plus soluble dans un milieu légèrement acide et plus soluble au pH physiologique.
- Remplacement de l'asparagine A21 par la glycine. Cette modification permet d'avoir une solution à pH = 4 pour éviter la désamidification et la dimérisation de l'insuline Glargine.

(Daniel Konrad, 2004)

b-insuline Detemir (LEVEMIR®)

Ce deuxième analogue d'action prolongée est utilisé comme une insuline basale. La modification de structure porte sur l'introduction d'un acide gras : l'acide myristique en position B29 et sur la délétion de la thréonine en B30 par rapport à l'insuline humaine. (Verge, 2004). Son action prolongée s'explique par deux mécanismes complémentaires : d'une part, une forte association des molécules d'insuline détémir entre elles au niveau du site d'injection (formation de dimères, d'hexamères, voire de poly-hexamères) ; d'autre part, la liaison réversible à l'albumine présente dans le tissu interstitiel et dans le plasma par l'intermédiaire de la chaîne latérale d'acide gras.

c-insuline Degludec (TRISIBA®)

L'insuline Degludec est une insuline nouvelle génération d'analogue ultra long de l'insuline.

Cet analogue est formé par une acylation indirecte par l'hexadecandiol (di acide gras à 16 atomes de carbone) de l'insuline humaine dépourvue de Thr B30.

Cette acylation permet de former un complexe d'insuline à haut poids moléculaire et de former des multi hexamères d'insuline ce qui permettra une ultra longue durée d'action.

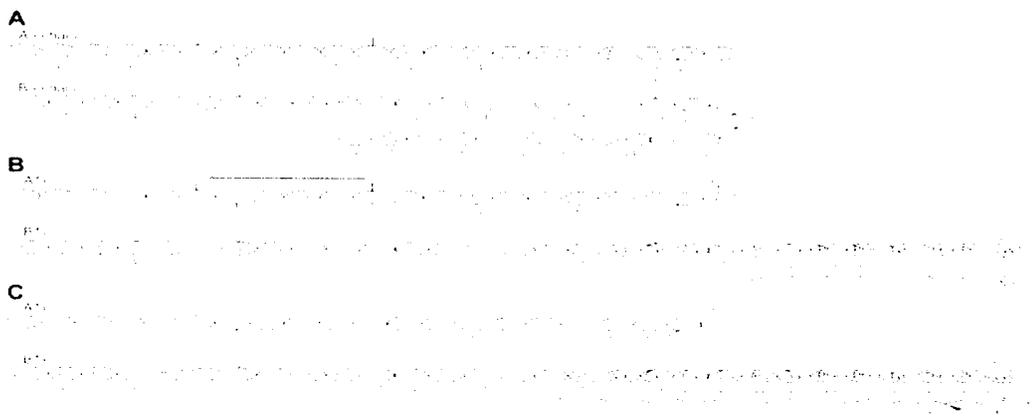


Figure 4: structure des différents analogues lents de l'insuline humaine :(A) Glargine, (B) Detemir et (C) Degludec. (krauthammerlab.med.yale.edu)

V.2.2. Pharmacocinétique et avantages

- **Avantages communs aux analogues lents de l'insuline**

Les analogues de l'insuline à longue durée d'action ont été développés pour reproduire le profil physiologique de l'insuline basale avec davantage de précision que ne peut le faire l'insuline NPH, en visant des profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques longs, plats et stables. (Evans, 2011). Les analogues d'insuline basale ont amélioré de façon significative le traitement par insuline depuis leur introduction. En effet, la plupart des études randomisées (étude 3001, étude ORIGIN et étude BEGIN 2012) menées sur les analogues lents de l'insuline, rapportent une moindre variabilité des glycémies, une diminution de la fréquence des hypoglycémies nocturnes par rapport à l'insuline NPH, obtention d'une meilleure insulïnémie basale stable et sans pic avec des algorithmes simplifiés très faciles à apprendre par les patients.

Ainsi, une moindre prise de poids a été observée avec ces analogues lents, surtout avec l'insuline Detemir. (David L, 2014)

- **Avantages de l'insuline Glargine**

Le remplacement de l'asparagine en 21 par la glycine permet la stabilisation du produit en pH acide. De plus, s'agissant d'une solution claire, aucune remise en suspension n'est nécessaire.

Chez le sujet sain, son délai d'action est de cinq heures et sa durée d'action de 24 heures environ. Une **seule injection** sous-cutanée par jour est donc nécessaire, qui peut indifféremment être réalisée au petit-déjeuner, au dîner ou au coucher.

- **Avantages de l'insuline Detemir**

La création d'une liaison covalente entre un acide gras et la molécule d'insuline en lysine B29 induit un attachement de la molécule à l'albumine plasmatique, ralentit sa dégradation et prolonge son action. Bien que la liaison à l'albumine soit à 98%, les résultats des études in vitro sur la liaison aux protéines montrent qu'il n'existe aucune interaction cliniquement

significative entre l'insuline Détémir et les acides gras ou d'autres médicaments qui se lient aux protéines en particulier les sulfonyleur es. (A. Sola, 2006)

L'insuline Detemir a une affinité plus faible que l'insuline humaine pour son récepteur et une vitesse de dissociation supérieure à celle de l'insuline. La liaison du Détémir au récepteur de l'IGF-1 est comparable à celle de l'insuline. L'absence de potentiel mitogène a été confirmée sur des cellules humaines d'ostéosarcome.

L'insuline Détémir a fait la preuve d'une baisse limitée, mais constante de la prise de poids comparativement à l'insuline NPH et à l'insuline Glargine chez des patients ayant un Dt1 et un Dt2. Il existe quelques signes indiquant que l'insuline Détémir pourrait être légèrement hépato sélective par rapport à l'insuline NPH, ce qui pourrait être théoriquement un avantage. (A. Sola, 2006)

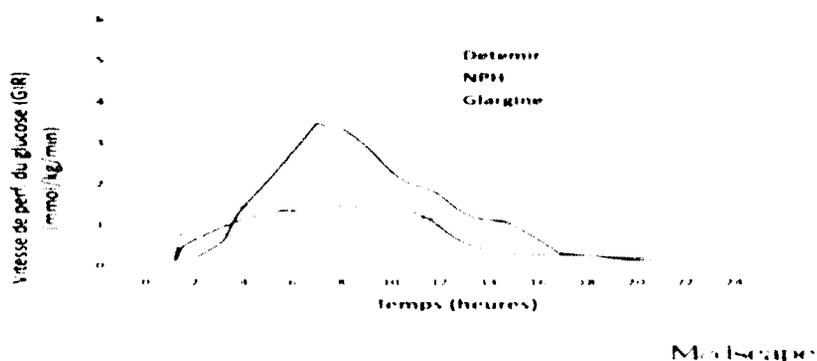


Figure 5: profils de l'activité en fonction du temps pour les insulines Détémir, Glargine et NPH (Owens, 2011)

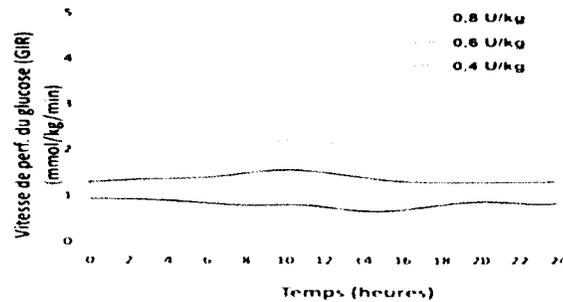
- **Avantages de l'insuline Degludec**

Parmi les avantages que l'insuline Degludec a apportée sur le plan pharmacocinétique, c'est qu'elle ne cristallise pas (cas de l'insuline NPH) et ne précipite pas (cas de l'insuline Glargine). Elle reste soluble au niveau sous cutanée même en formant des multi hexamères ce qui évite à la Degludec l'étape de dissolution qui rend le profil des autres insulines incohérents.

La demi-vie après une administration sous-cutanée d'insuline Degludec est supérieure à 24h ; ce qui donne une flexibilité d'horaires d'administration et possibilité d'injection 3 fois par semaine. Ainsi, sur le plan pratique, la Degludec présente la possibilité d'injecter 160 UI par application.

Les  tudes BEGIN(2012) ont montrées que l'insuline Degludec offre un control glycémique plus efficace avec moindre risque d'hypoglycémie que celui associé aux insulines de base actuellement disponibles. (www.ema.europa.eu)

Degludec a un profil d'activité plat et stable. La figure 6 montre le profil de perfusion du glucose pour trois doses différentes de Degludec chez des patients ayant un Dt2 pendant une période de 24 heures.



Medscape

Figure 6: Profil d'activité de Degludec en fonction du temps pour différentes doses. (Heise T, 2012)

V.2.3. Inconvénients des analogues lents

- **Analogues lents et risque de cancérogénicité**

Les préoccupations concernant un éventuel risque de cancer associé à l'utilisation prolongée de certains analogues de l'insuline, notamment l'insuline Glargine, sont apparues au cours des dernières années. Il a été également suggéré que la Glargine était associée à une augmentation du risque d'autres complications liées au diabète et de la mortalité toutes causes confondues. L'ADA et l'American Cancer Society ont publié un rapport de consensus demandant davantage de recherches dans ce domaine. (David L, 2012)

- **Propriétés métaboliques et mitogéniques des analogues lents**

La base théorique d'un lien biologique entre les analogues de l'insuline et le cancer se rapporte à la possibilité de la stimulation du récepteur de l'insuline (IR) et le récepteur de l'insuline-like growth factor (IGF-1R) Par les analogues de l'insuline par rapport à l'insuline endogène. (Meyts, 2004).

La surexpression d'IR et IGF-1R coïncide souvent avec les carcinomes mammaires humains. Les récepteurs tyrosine kinase deviennent auto phosphorylés lorsque les cellules cancéreuses du sein sont exposées à l'IGF-1.

Caractéristiques de liaison au récepteur du facteur de croissance insulinomimétique des analogues lents :

Les Analogues de l'insuline peuvent avoir des substitutions d'acides aminés et des modifications dans un domaine impliqué dans l'interaction avec l'IGF-1R.

Plusieurs études *in vitro* ont trouvé une plus forte liaison et affinité de l'insuline Glargine pour l'IGF-1R par rapport à l'insuline humaine, à savoir ~ 6 fois plus élevée (Kurtzhals et al. 2000), 4 fois plus élevée (Sommerfeld, 2010), et au moins 100 fois plus forte affinité de l'insuline Glargine pour l'IGF-1R par rapport à l'IGF-1.

L'insuline Détémir a une faible affinité pour l'IGF-1R. (Kurtzhals, 2000).

En l'absence d'albumine, l'affinité de l'insuline Degludec pour IGF-1R a également été décrite comme faible. (Nishimura 2010).

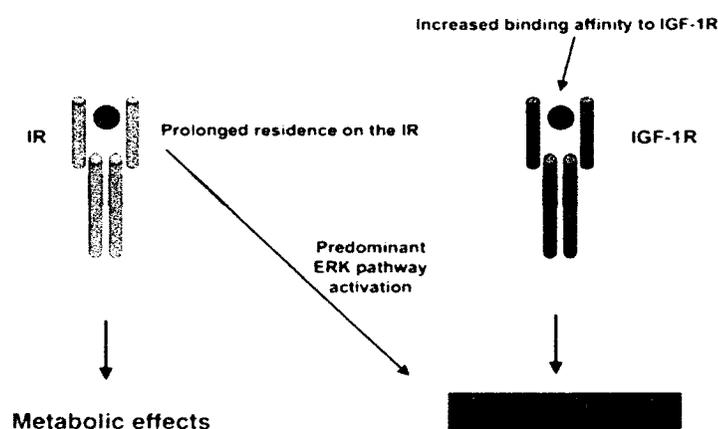


Figure 7 : liaison au récepteur du facteur de croissance insulinomimétique des analogues lents

- **Etudes cliniques de malignité**

A la suite de la publication des résultats de l'étude **ORIGIN** (2012) ainsi que celle de l'étude **ACCORD**, le CHMP de l'agence européenne du médicament a recherché un possible lien entre l'exposition aux analogues de l'insuline, l'insuline Glargine et la survenue de cancer, notamment cancer du sein. A l'issue de l'analyse de ces études, l'EMA a conclu que, compte tenu des biais méthodologiques identifiés dans ces études et de leurs résultats parfois contradictoires, ces études ne permettaient pas de confirmer, ni d'infirmer l'existence d'un lien entre la prise d'insuline Glargine et l'augmentation du risque de cancer.

Les études disponibles n'ont pas la puissance suffisante pour mettre en évidence un lien entre survenue de cancer et prise d'analogues lents d'insuline mais ce sur-risque à l'heure actuelle ne peut pas être écarté.

Pour le cancer du sein, même si les données présentées ne montraient pas de sur-risque statistiquement significatif (puissance de l'étude), les risques relatifs croissants en fonction de la dose cumulée (effet dose) incitaient à la prudence.

V.3. Perspectives : Nouvelles formulations et nouveaux analogues de l'insuline

- **Ins-PBA-F :** insuline « intelligente »

L'insuline développée ici est chimiquement modifiée. Elle porte un domaine aliphatique qui facilite les interactions hydrophobes et la sensibilité au glucose grâce à un groupement

d'acide phénylboronique (PBA) à une extrémité. Dans des conditions normales, cette insuline modifiée se lie à des protéines en circulation dans le sang, ce qui bloque son activité. Mais quand les niveaux de sucre s'élèvent, le glucose se lie au PBA, ce qui libère l'hormone et déclenche l'action de l'insuline. (Marie-Céline Jacquier, 2015).

➤ **LY2605541 :**

Le composant actif de LY2605541 est l'insuline Lispro, qui est couplée à un polyéthylène glycol (PEG) via un uréthane lié à la lysine B28. Ce qui retarde la vitesse d'absorption de l'insuline Lispro par le ralentissement de la vitesse de diffusion et en réduisant la filtration rénale. La liaison au PEG de l'insuline Lispro également prolonge sa demi-vie en augmentant la stabilité contre la protéolyse. L'augmentation de la taille moléculaire semble modifier la distribution tissulaire de l'insuline. Hypothétiquement, l'endothélium sinusoidal hépatique avec sa large fenestration peut permettre un plus grand transport de LY2605541 au foie que de muscles et de graisse, assurant une action hépatique préférentielle. (Sten Madsbad, 2014)

➤ **Nouvelle formulation d'insuline lente Lantus (insuline Toujeo)**

Le laboratoire Sanofi a annoncé très récemment l'autorisation de mise sur le marché américain par la FDA de l'insuline Toujeo. C'est une insuline Glargine injectable à durée prolongée dosée à 300 UI/ml. Cette insuline est donc une forme 3 fois plus concentrée que Lantus.

Une fois injectée, l'insuline forme un cristal plus compact d'où une libération encore plus lente et une durée d'action plus longue de l'ordre de 30 heures.

Des résultats des études cliniques ont montrés une réduction significative des hypoglycémies nocturnes pendant 6 mois. Par ailleurs, une réduction significative des hypoglycémies diurne a été observée. . (Geremia B, 2015).

Chapitre IV : Prise en charge du diabète

Les études **DCCT** (Diabetes Control and Complications Trial) et **UKPDS** (UK Prospective Diabetes Study) ont confirmé le lien entre mauvais contrôle glycémique et survenue de complications du diabète de type 1 et de type 2, respectivement.

L'insulinothérapie idéale permettrait d'obtenir une normo glycémie identique à celle qui est assurée par la sécrétion endogène d'insuline chez le sujet sain. Cette sécrétion, est composée d'une composante basale et d'une composante prandiale.

- L'insuline basale idéale présenterait donc un profil plat (absence de pic) sans nécessité de multiplier les injections.
- L'insuline prandiale se décompose en deux phases : la première phase est caractérisée par une sécrétion importante sous forme d'un pic et la seconde phase est plus prolongée dans la circulation portale (Hirsch, 2005).

La préparation permettant de couvrir les besoins insuliniqes liés à la prise alimentaire devrait avoir un début d'action ultra-rapide afin de réduire la glycémie postprandiale et une élimination rapide de façon à éviter les hypoglycémies entre les repas.

Une insulinothérapie optimale devrait avant tout être reproductible d'un jour à l'autre chez le même patient.

I. Objectifs de l'insulinothérapie

L'objectif du traitement est de s'approcher de la normoglycémie c'est à dire d'obtenir une glycémie normale le plus souvent possible au cours de la journée (proche de **1g/l** avant les repas et inférieure à **1,40g/l** en post prandial).

L'importance de cet objectif a été bien établie par une étude qui a démontré le rôle majeur de l'hyperglycémie dans l'apparition et le développement des complications microangiopathiques du diabète. Une autre étude a montré l'impact délétère d'une période d'hyperglycémie de quelques années sur le développement et l'aggravation des complications micro- et macrovasculaires du diabète dans les dix ans qui suivent. Ainsi, la normoglycémie doit être recherchée dès le début de la maladie.

Les objectifs visés doivent être compatibles avec une vie normale et ne pas occasionner d'effets secondaires trop fréquents. Or, la recherche d'un équilibre glycémique strict peut conduire à une augmentation du risque d'hypoglycémie, en particulier d'hypoglycémie sévère (nécessitant l'intervention d'une tierce personne pour le resucrage), si l'abaissement de la moyenne glycémique ne s'accompagne pas d'une réduction de l'amplitude des fluctuations glycémiques au cours de la journée. Ainsi, on privilégiera les modalités de traitement et de surveillance permettant non seulement d'améliorer l'équilibre global du diabète (**HbA1c < 7,5%**) mais aussi de faciliter l'ajustement du traitement aux besoins des patients pour limiter les variations quotidiennes de la glycémie et augmenter la reproductibilité des résultats d'un jour à l'autre. (www.medecine.ups-tlse.fr)

II. Place de l'insuline dans la prise en charge du diabète

L'injection d'insuline exogène a démontré que le diabète n'est pas une pathologie nécessairement mortelle et a ouvert la voie à l'insulinothérapie.

II.1. Place de l'insuline dans le traitement du diabète de type 1

L'insuline constitue le pilier de la prise en charge du DT1 avec des schémas thérapeutiques pour chaque catégorie de patients.

L'insulinothérapie, vitale pour les patients diabétiques de type 1, prévient un état catabolique progressif et une cétose. Lorsque l'insuline est correctement utilisée, elle peut faire disparaître les symptômes cliniques de l'hyperglycémie, prévenir l'acidocétose diabétique, restaurer la masse musculaire, diminuer l'incidence de certaines infections et améliorer la sensation de bien-être des patients. (Cheng, 2005)

L'étude DCCT a permis de conclure que l'insulinothérapie intensive permet de retarder le début et ralentir la progression de la rétinopathie diabétique, de la néphropathie et de la neuropathie. (Voir annexe IV)

II.2. Place de l'insuline dans le traitement du diabète de type 2

Le traitement initial du diabète de type 2 ne comprend généralement pas d'insulinothérapie. Un régime, de l'exercice physique, une perte de poids et des antidiabétiques oraux sont les traitements qui permettent de parvenir à un contrôle glycémique correct à ce stade. L'insulinothérapie dans ce cas fait suite à un échec des antidiabétiques oraux ou à une de leurs contre-indications.

Les buts de l'insulinothérapie dans le diabète de type 2 sont identiques à ceux du diabète de type 1. (Cheng, 2005)

III. Schémas de l'insulinothérapie

Le type d'insuline et le nombre d'injections sont un compromis qui dépend de l'acceptation du patient, de ses possibilités d'auto surveillance glycémique, de son âge, de son poids, de son activité professionnelle, de ses horaires de travail, de ses activités sportives, de ses habitudes alimentaires, de l'ancienneté et de la stabilité du diabète, de l'existence de complications, et bien sûr de la qualité du contrôle glycémique apporté par le schéma insulinique en cours.

Les schémas classiquement utilisés en diabétologie varient de 1 à 5 injections par jour (sans compter bien sûr les injections de correction en cas d'hyperglycémie).

Parmi, ces différents schémas on peut présenter :

III.1. Modèle à une injection / jour : le mode basal

- **Insulines utilisées**

Une seule injection le matin d'insuline à durée prolongée, ou d'un mélange d'insuline rapide et d'insuline à durée prolongée.

- **Avantage**

L'avantage de ce schéma reste une seule injection par jour ce qui permet de s'habituer petit à petit aux injections.

- **Inconvénients**

Il est utilisé la plupart du temps en complément des antidiabétiques oraux chez le diabétique de type 2 qui ne sont plus assez efficace seuls.

III.2. Modèle à deux injections / jour

- **Insulines utilisées**

Deux injections de mélange d'une insuline intermédiaire et d'une insuline rapide ou ultra-rapide matin et soir. L'utilisation d'un mélange préétabli (insuline bi phasique) prive le patient d'une adaptation indépendante des doses d'insuline rapide et intermédiaire, en particulier en cas d'hyperglycémie inhabituelle.

- **Avantage** : peu d'injections

- **Inconvénients**

- Pas de couverture suffisante du repas de midi et du gouter (très important chez les enfants)
- Aucune flexibilité des horaires
- Difficulté d'obtenir un équilibre
- Schéma archaïque peu à peu abandonné par les services de diabétologie

III.3. Modèle à trois injections / jours

- **Insulines utilisées** : Plusieurs schémas possibles

- insuline rapide ou ultra-rapide matin et midi + mélange d'une insuline intermédiaire ou lente et d'une insuline rapide ou ultra-rapide le soir.
- Mélange d'une insuline intermédiaire et d'une insuline rapide ou ultra-rapide matin et soir + une insuline rapide ou ultra-rapide à midi.

- **Avantage** : Injections uniquement au moment des repas.

- **Inconvénient** : Peu de flexibilité des horaires.

III.4. Modèle à quatre injections / jours : schéma insulinaire dit < basal-bolus >

- **Insulines utilisées** : Une injection d'une insuline intermédiaire ou lente au coucher avec une injection d'insuline rapide ou ultra-rapide le matin, à midi et le soir pour s'occuper des repas, de façon à reproduire au mieux ce qui se passe chez les personnes non diabétiques.

- **Avantages** : flexibilité des horaires (possibilité de grâce matinée ...) et flexibilité dans la composition des repas (insulinothérapie fonctionnelle)
- **Inconvénients** : le nombre important d'injections par jour .

III.5. Modèle à cinq injections / jours

On peut aussi suivre un schéma à 5 injections (dont 2 à heure fixe) ; Insuline intermédiaire matin et soir, insuline rapide ou ultra-rapide à chaque repas.

Comme le schéma à 4 injection, ce schéma permet aussi une flexibilité des horaires et dans la composition des repas, mais le nombre des injections reste le seul inconvénient.

Ces schémas de traitement visent à reproduire au mieux la courbe de sécrétion d'insuline de la personne non diabétique. (A.Sola, 2006)

IV. Prise en charge du diabétique

IV.1. Prise en charge du diabétique type 1

IV.1.1. Chez l'adulte

Le traitement insulinique doit comporter plusieurs administrations d'insulines (selon un des schémas cités ci-dessus) permettant de couvrir l'ensemble du nycthémère en respectant les variations glycémiques physiologiques.

Il est important d'insister sur la régulation glycémique nocturne particulièrement difficile à gérer. L'objectif est d'obtenir au moins 5 jours sur 7 une glycémie au réveil $< 1,2$ g/L sans hypoglycémie nocturne. Pour ce faire, il convient parfois de retarder l'injection d'insuline retard du dîner au coucher, à 22 h et même 23 h. L'utilisation des analogues lents de l'insuline permet, du fait de leur profil pharmacocinétique, de limiter les hypoglycémies nocturnes.

Le diabétique doit effectuer une autodétermination glycémique avant chaque injection afin de pouvoir réaliser un éventuel correctif des doses d'insuline d'action rapide (1 à 2 unités d'insuline), voire des délais entre injection d'insuline et début des repas.

En cas de micro angiopathie débutante, de neuropathie douloureuse évolutive, d'infection (notamment d'ulcérations du pied), les objectifs glycémiques sont plus stricts et le malade devra donc multiplier les autocontrôles glycémiques (avant et après chaque repas ainsi qu'au coucher) afin d'adapter l'insulinothérapie de façon immédiate.

L'insulinothérapie doit toujours être associée à une alimentation équilibrée. Dans le cadre du diabète de type 1, le régime préconisé est normo calorique équilibre (55 % de glucides, 30 % de lipides et 15 % de protides). La fragmentation des apports glucidiques est essentielle (répartition des apports en 3 repas essentiels avec des collations variables, jusqu'à 3 par jour). L'apport lipidique se fera selon une répartition équilibrée des graisses polyinsaturées, mono-insaturées et saturées et un contenu en cholestérol alimentaire inférieur à 300 mg/jour. (Jean Calop, 2012)

IV.1.2. Chez l'enfant :

L'insulinothérapie repose sur le même principe que pour l'adulte, la tendance étant de favoriser le schéma basal- bolus. Une répartition individuelle attentive des doses est réalisée et un ajustement est effectué lors des consultations.

Pendant la puberté, il est nécessaire d'augmenter les doses jusqu'à 1,5 U/kg/j, voire plus selon les cas.

L'insulinothérapie doit toujours être associée à une alimentation normo calorique équilibrée et à une activité physique régulière. (Jean Calop, 2012)

IV.2. Prise en charge du diabétique type 2 :

IV.2.1. Prise en charge non médicamenteuse :

- **Diététique et hygiène de vie :**

Le régime alimentaire : La modification du régime alimentaire est l'une des pierres angulaires de la prise en charge du diabète.

L'activité physique régulière améliore le contrôle métabolique, augmente la sensibilité à l'insuline, améliore la santé cardiovasculaire et aide à la perte du poids.

Remarque : L'effet de ces mesures sera jugé après trois à six mois ; Si le traitement médicamenteux doit être entrepris, la diététique et l'activité physique devront être constamment poursuivies avec le même sérieux pour potentialiser les effets des médicaments

- **Education thérapeutique :**

L'éducation thérapeutique est un volet fondamental de la prise en charge de tout patient diabétique. Elle doit être mise en œuvre dès la découverte du diabète par des professionnels de santé.

IV.2.2. Prise en charge médicamenteuse :

IV.2.2.1. Hypoglycémiantes oraux (Antidiabétiques oraux)

Le traitement oral est indiqué lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas obtenus en associant le régime alimentaire et l'activité physique.

Le choix de la stratégie médicamenteuse repose sur l'écart par rapport à l'objectif d'HbA1c, l'efficacité attendue des traitements, leur tolérance, leur sécurité et leur coût.

- ✓ **Monothérapie**

La prescription de la metformine est recommandée en première intention mais en cas d'intolérance ou de contre-indication, il y a recours aux sulfamides hypoglycémiantes en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine et aux sulfamides hypoglycémiantes, d'autres alternatives sont possibles :

La répaglinide si la prise alimentaire est irrégulière, en raison de son administration à chaque repas ou les inhibiteurs des alpha glucosidases si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante.

✓ Bithérapie

- Après une monothérapie échouée par la metformine :

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par metformine, l'association metformine, sulfamide hypoglycémiant est recommandée en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.

Mais en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants, les schémas bis thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

Si l'écart à l'objectif est inférieur à 1% d'HbA1c, une association metformine avec un autre antidiabétique orale est préconisée.

Si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c, une association metformine avec un antidiabétique injectable est recommandée.

Remarque : cette même démarche doit être suivie après échec de la monothérapie avec les sulfamides hypoglycémiants.

- Après une monothérapie échouée par un autre ADO :

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par répaglinide, inhibiteurs des alphaglycosidases ou inhibiteurs de la DPP-4, il est recommandé d'introduire l'insulinothérapie.

✓ Trithérapie

Après une bithérapie échouée par metformine - sulfamide hypoglycémiant :

si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c, une association metformine, sulfamide hypoglycémiant, et les inhibiteurs des alpha- glucosidases ou une association metformine, sulfamide et les inhibiteurs de la DPP-4 peut être préconisée.

si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c, une association metformine, sulfamide hypoglycémiant et insuline ou une association metformine, sulfamide hypoglycémiant, et un analogues du GLP-1 sera recommandée.

IV.2.2.2. Insuline

L'insulinothérapie est de plus en plus utilisée soit en association au traitement oral, soit en monothérapie dans la prise en charge des diabétiques de type 2, dans le but d'assurer un meilleurs contrôle glycémique adapté à chaque circonstance.

Plusieurs signes entrent en jeu pour déterminer la mise en place d'une insulinothérapie :

- Présentation avec urgence hyperglycémique;
- Signes d'insulinorequérance (amaigrissement, asthénie, amyotrophie);
- Echec du traitement oral;

- Lorsque l'HbA1c reste supérieure à 8 % malgré un traitement oral maximal ou un traitement par GLP1, et lorsque la diététique et l'activité physique ne sont pas améliorables;
- Après avoir vérifié l'observance thérapeutique du patient;
- Contre-indications ou intolérance aux hypoglycémiantes oraux ou aux analogues du GLP1;
- Dans certaines situations transitoires telles que des affections intercurrentes (périopératoire, grossesse, etc.) ;
- Insuffisance d'organe : rénale, hépatique ou cardiaque. (HAS, 2013)

Les protocoles et doses d'insuline varient d'un patient à l'autre :

- **Insulinothérapie combinée**

Elle consiste en une injection d'insuline combinée à des hypoglycémiantes oraux. Elle est réalisée en l'absence de contre-indication aux hypoglycémiantes oraux et lorsque l'insulinorequérance n'est encore que partielle.

La procédure c'est de commencer par une injection d'insuline intermédiaire (NPH) au coucher ou d'analogue lent (Glargine, Détémir) avec la possibilité de faire l'injection à d'autres moments que le coucher en cas d'utilisation de Glargine. Il faut débiter par 0,2 U/kg de poids/jour, en adaptant progressivement la dose selon la glycémie capillaire à jeun (dose moyenne de 40 U/j et objectif glycémique habituel au réveil 1,10 g/L).

- **Insulinothérapie exclusive**

Elle consiste habituellement en 2 à 4 injections d'insuline. Avec l'aggravation progressive de l'insulinorequérance, l'insulinothérapie peut avec le temps nécessiter 3, voire 4 injections quotidiennes pour atteindre les objectifs fixés.

Différents schémas et différentes insulines peuvent être utilisés : mélange rapide/intermédiaire ou schéma basal/bolus.

Dans ces situations, l'autosurveillance glycémique pluriquotidienne est nécessaire et la gestion de l'insulinothérapie rejoint celle du diabète de type 1.

(www.sfendocrino.org)

IV.3. Prise en charge des cas particuliers

IV.3.1. Cas d'une femme enceinte

Lors d'une grossesse chez une femme diabétique, l'équilibre du diabète doit être « parfait », avec des oscillations glycémiques acceptables entre 0,6 et 1,2 g/L. Cet objectif nécessite le recours à des schémas d'insulinothérapie optimisés soit par pompe portable, soit par insulinothérapie sous-cutanée conventionnelle de type « basal- prandial ».

Quand le diagnostic de diabète gestationnel est posé, des mesures diététiques sont mises en place. De plus, une activité physique modérée et régulière est recommandée en dehors de contre-indications obstétricales.

Les antidiabétiques oraux doivent être arrêtés et une insulinothérapie est mise en œuvre. Les recommandations de l'ADA (2008) sur le management d'un diabète durant la grossesse indiquent que les données disponibles sont rassurantes concernant la sécurité et l'efficacité durant la grossesse des analogues rapides de l'insuline (Lispro et Asparte). Il n'existe pas de

données pour la Glulisine. Si une insuline d'action lente est nécessaire, il faut privilégier la NPH (accord professionnel). Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour une utilisation en routine des analogues lents de l'insuline. (Collège national des gynécologues et obstétriciens français.2010).

IV.3.2. Cas d'une personne âgée

Dans le diabète de type 2 de la personne âgée, les antidiabétiques peuvent être utilisés en monothérapie à condition de respecter strictement les contre- indications.

Les bithérapies peuvent être instaurées en cas d'échec des monothérapies toujours en veillant au strict respect des contre- indications, en surveillant de près la fonction rénale et la glycémie afin de limiter le risque d'hypoglycémie.

En cas d'échappement aux antidiabétiques oraux, un recours à l'insulinothérapie est nécessaire. Le protocole d'insulinothérapie est fonction du profil glycémique du patient mais se limite à 1, voire 2 injections par jour selon l'un des schémas suivants :

- une injection le matin d'insuline lente ou intermédiaire en cas d'hypoglycémie nocturne ;
- une injection le soir d'insuline lente ou intermédiaire si le patient présente des glycémies matinales très élevées ;
- une injection matin et soir d'insuline intermédiaire. (Jean Calop, 2012)

IV.3.3. Cas de l'insuffisant rénal :

Au stade de l'insuffisance rénale chronique modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 60 ml/min/1,73m²), les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution car il existe un risque accru d'effets secondaires dont les hypoglycémies pour certaines classes thérapeutiques. La posologie sera adaptée, en particulier pour la metformine et une attention particulière sera portée aux interactions médicamenteuses.

Au stade de l'insuffisance rénale chronique sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²), les seules classes thérapeutiques autorisées (AMM) sont l'insuline, le répaglinide et les inhibiteurs des alpha glucosidases. (HAS, janvier 2013)

PARTIE PRATIQUE

I. Objectif de l'étude

Ces dernières années ont vues l'avènement des analogues de l'insuline humaine qui sont sensés apporter du nouveau, et qui auraient comme but de répliquer de façon plus précise le profil physiologique de l'insuline endogène par rapport à ce qui pouvait être obtenu par l'insuline humaine.

Afin de vérifier leur place dans la prise en charge du diabète en Algérie, aussi bien chez les prescripteurs que chez les patients ; nous avons effectué ce travail qui aura pour objectifs de :

- évaluer l'utilisation actuelle des anciennes insulines (insulines humaines), préciser les situations de leurs prescriptions ainsi que leurs avantages ou leurs limites.
- évaluer l'apport des analogues par rapport aux anciennes insulines en matière d'efficacité, innocuité et efficience.
- apprécier le rôle des analogues de l'insuline dans la prise en charge des patients diabétiques (DT1, DT2, diabète gestationnel).

II. Matériel et méthode

Notre travail est divisé en deux parties : une enquête auprès des cliniciens habilités à prescrire l'insuline, et une étude rétrospective par consultation des dossiers de malades.

II.1. Enquête auprès des cliniciens habilités à prescrire l'insuline

II.1.1. Outils d'investigation

Afin de collecter les données nécessaires à notre travail, nous avons réalisé un questionnaire pour les cliniciens habilités à prescrire l'insuline qui contient 21 questions : 16 questions multi choix et 5 questions ouvertes. Les questions ouvertes permettront aux cliniciens d'exprimer leur avis dans la prescription des insulines. (Voir annexe V)

Le questionnaire s'articule sur deux parties :

Première partie

Elle nous permet de connaître les situations de prescription des insulines ordinaires et les effets secondaires les plus signalés après leurs utilisations à long terme.

Cette partie nous sert d'outil de comparaison des analogues de l'insuline avec l'insuline humaine dans la prise en charge du diabète.

Deuxième partie

Elle concerne les analogues de l'insuline humaine, leurs prescriptions, leurs utilisations ainsi que leurs introductions chez les diabétiques de type 2 mal équilibrés.

Pour conclure, nous avons demandé aux médecins prescripteurs de donner leurs avis par rapport à la place des analogues de l'insuline humaine dans la prise en charge du diabète.

II.1.2. Population cible

Ce sont les cliniciens habilités à prescrire l'insuline qui ont été ciblés (médecins diabétologues, endocrinologues et internistes).

II.1.3. Lieu de l'étude

Nous avons réalisé cette enquête auprès des cliniciens exerçant dans le secteur publique et privé au niveau de quatre wilaya : Tipaza (16), Blida (7), Alger (12), Tiaret (5). Nous avons présenté nos questionnaires accompagnés de l'objectif de l'étude.

II.1.4. Période de l'étude

L'enquête s'est déroulée entre le 1^{er} mars et le 20 avril 2016, les médecins questionnés ont pris en moyenne 15 min pour répondre.

II.1.5. Récolte des données sur le terrain

40 questionnaires ont été distribués entre les quatre wilayas.

II.1.6. Traitement des données

Les données récoltées ont été représentées sous forme d'histogrammes et de secteurs en utilisant le programme « Microsoft Excel ». Une analyse est effectuée, puis une discussion et une interprétation des résultats pour chaque question sont données.

II.2. Etude rétrospective

II.2.1. Outils d'investigation

Il s'agit d'une étude rétrospective où nous avons consulté les dossiers des patients qui ont régulièrement été suivis pendant la période du 01-01-2009 jusqu'au 31-12-2015 dans un secteur sanitaire. A partir de ces dossiers, nous avons retiré les résultats de l'hémoglobine glyquée, le type des effets indésirables et la nature de l'insuline prise par chaque patient durant la période choisie.

II.2.2. Population cible

Nous avons choisi les patients diabétiques (DT1 et DT2) sous insulinothérapie. Les patients avec DT2 et qui prennent les ADO uniquement n'ont pas été inclus dans l'étude.

Les patients choisis étaient tous de la wilaya de Tipaza, de communes proches géographiquement.

II.2.3. Lieu de l'étude

Nous avons réalisé notre étude au niveau de la clinique «Ahmed Habouche » à Cherchell, wilaya de Tipaza. C'est une clinique publique pluridisciplinaire qui offre des consultations de diabétologie, endocrinologie et médecine interne.

La clinique comporte cinq (5) cliniciens habilités à prescrire l'insuline : 3 diabétologues et 2 internistes.

II.2.4. Période de l'étude

L'étude s'est déroulée entre le 27 janvier et le 24 février. Durant cette période nous avons consulté les dossiers des patients suivis entre le 01-01-2009 et le 31-12-2015.

La consultation de chaque dossier a duré en moyenne 10 minutes, selon les informations citées dans le dossier.

II.2.5. Récolte des données sur le terrain

60 dossiers de patients diabétiques ont été consultés, nous avons noté pour chaque patient :

Le type de diabète, l'âge, le sexe, les taux de l'HbA1c et la nature de l'insuline utilisée pendant les six ans d'étude. Nous avons noté quelques effets indésirables (surtout les hypoglycémies) et les complications qui ont été signalés.

II.2.6. Traitement des données

Les données récoltées ont été représentées sous forme d'histogrammes et de secteurs en utilisant le programme « Microsoft Excel ». Les comparaisons de moyennes ont été effectuées avec le test-t de STUDENT en utilisant le logiciel STATISTICA version 8. Une analyse est effectuée, puis une discussion et une interprétation des résultats pour chaque comparaison.

III. Analyse et interprétations des données

III.1. enquête auprès des cliniciens habilités à prescrire l'insuline

III.1.1. Evaluation de l'utilisation de l'insuline humaine

Question 1 : Est-ce que vous prescrivez l'insuline ordinaire ?

Tableau 1' : pourcentage de la prescription de l'insuline ordinaire

Réponse	Nombre	Pourcentage (%)
Oui	31	77.5
Non	9	22.5
Total	40	100

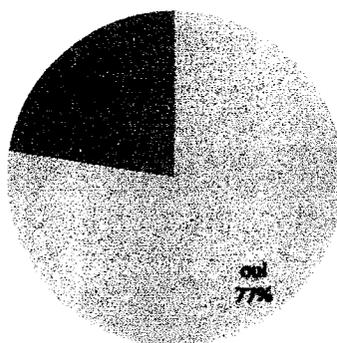


Figure 1' : pourcentage de la prescription de l'insuline ordinaire

Commentaires :

Selon le tableau et la figure 1, la majorité des cliniciens questionnés (77,5%) utilisent encore les insulines humaines surtout pour les patients non assurés. Un pourcentage de 22,5% ne les utilise plus.

Question 2 : Si oui, quel est l'insuline humaine la plus prescrite ?

Tableau 2' : l'insuline humaine la plus prescrite

Réponse	Nombre	Pourcentage (%)
NPH	6	19.35
Actrapid	23	74.19
Insulatard	2	6.4
Total	31	100

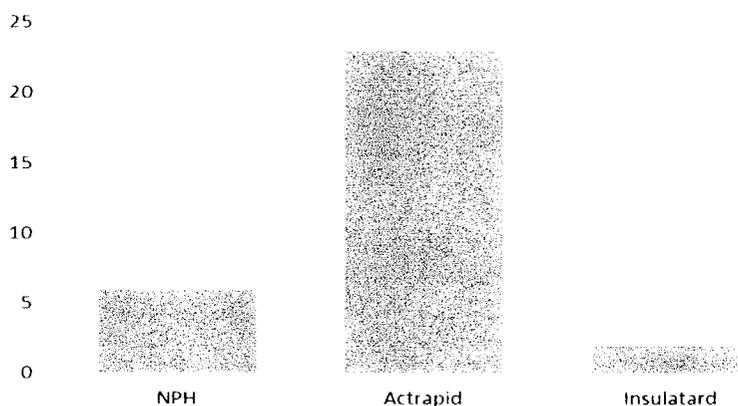


Figure 2' : l'insuline humaine la plus prescrite

Commentaires :

Selon le tableau et la figure 2, l'insuline humaine la plus prescrite est l'Actrapid (insuline ordinaire à action rapide) avec un pourcentage de 74%.

Question 3 : sur une échelle de 0 à 5, à quel degré vous prescrivez l'insuline choisie par rapport à l'ensemble des insulines ?

Tableau 3' : degré de la prescription de l'insuline ordinaire par rapport à l'ensemble des insulines

Réponse	Nombre	Pourcentage
0	0	0
1	18	58
2	6	19
3	4	13
4	2	6
5	1	3
Total	31	100

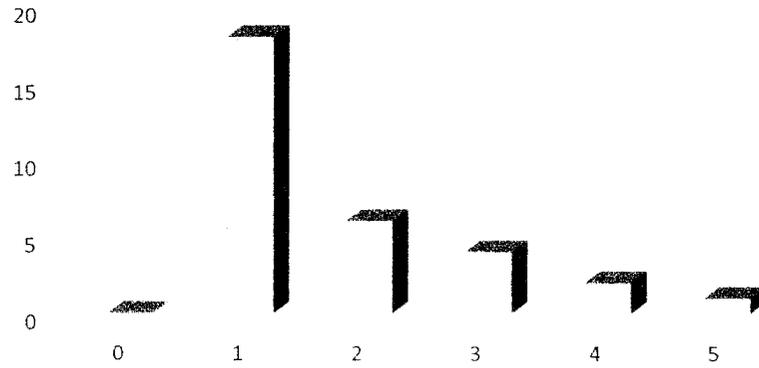


Figure 3' : Répartition des 31 cas en fonction du degré de la prescription de l'insuline ordinaire par rapport à l'ensemble des insulines

Commentaires et interprétation :

Selon le tableau et la figure 3, la majorité des cliniciens prescrivent l'insuline ordinaire choisie à une échelle ≤ 2 (77%) par rapport à l'ensemble des insulines. Donc, même si l'insuline ordinaire est prescrite, cela est fait à une faible fréquence dans des situations particulières.

Question 4 : Comment est –elle prescrite ?

Tableau 4': manière de la prescription de l'insuline ordinaire.

Réponse	Nombre	Pourcentage
Seule	17	55
En association avec les analogues	10	32
Les deux	4	13
Totale	31	100

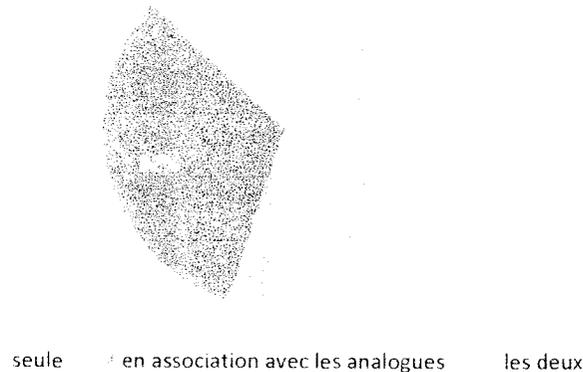


Figure 4' : manière de la prescription de l'insuline ordinaire

Commentaires et interprétation :

Selon le tableau et la figure 4, l'insuline ordinaire peut être utilisée seule ou en association avec les analogues.

Question 5 : Dans quels cas est-elle prescrite ?

Tableau 5' : situations de prescription de l'insuline ordinaire

Réponse	Nombre	Pourcentage
DT1 seule	4	13
DT2 seule	1	3
Diabète gestationnel seule	2	6
DT1+DT2	0	0
DT1+ diabète gestationnel	8	26
DT2+diabète gestationnel	0	0
DT1+DT2+D. gestationnel	16	51
Total	31	100

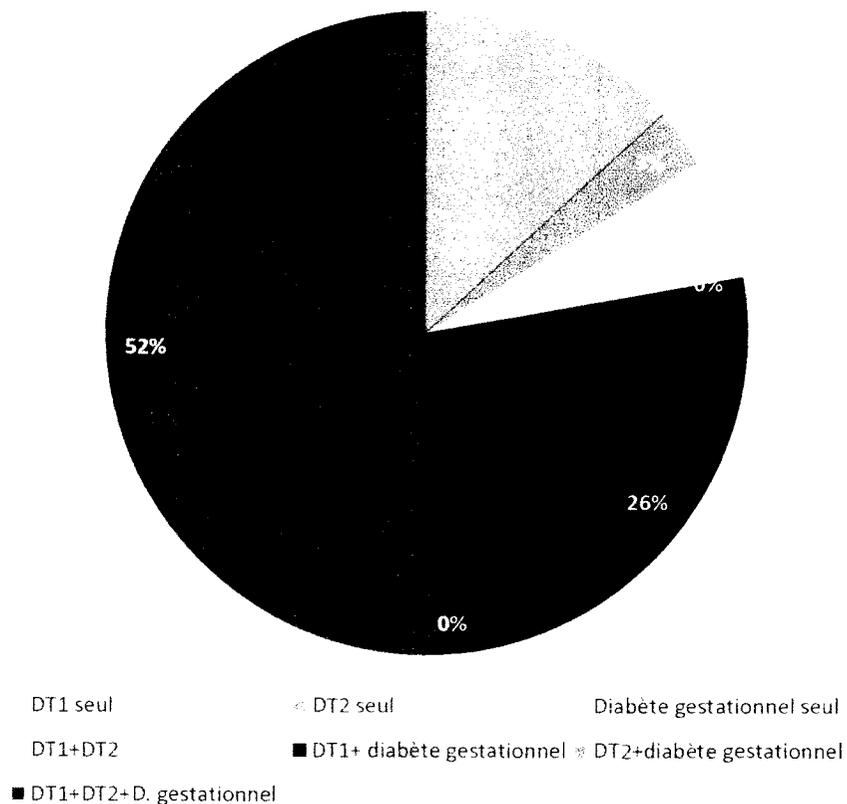


Figure 5' : situations de prescription de l'insuline ordinaire.

Commentaires et interprétation :

Selon le tableau et la figure 5', la moitié des cliniciens (52%) utilisent les insulines humaines dans les trois types de diabète.

Question 6 : Quel sont les effets indésirables les plus fréquents que vous rencontrez avec ces insulines ?

Tableau 6' : effets indésirables des insulines ordinaires

Réponse	Nombre	Pourcentage
Hypoglycémie nocturne	25	35
Hypoglycémie post prandiale	16	22
Hyperglycémie à jeun	5	7
Prise de poids	14	19
Induration au site d'injection	12	17
Total	72	100

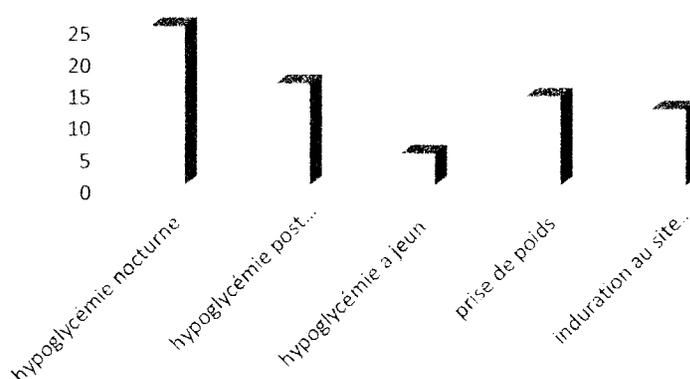


Figure 6' : répartition des réponses en fonction des effets indésirables des insulines ordinaires

Commentaires et interprétation :

Selon le tableau et la figure 6', plusieurs effets indésirables peuvent être rencontrés avec les insulines ordinaires avec prédominance des hypoglycémies surtout nocturnes (35%).

III.1.2. Evaluation de l'utilisation des analogues de l'insuline humaine

Question 1' : Est-ce que vous prescrivez les analogues de l'insuline ?

Tableau 7' : pourcentage de la prescription des analogues de l'insuline humaine

Réponse	Nombre	Pourcentage (%)
Oui	40	100
Non	0	0
Total	40	100



Figure 7' : pourcentage de la prescription des analogues de l'insuline humaine.

Commentaires et interprétation :

Selon le tableau et la figure 7', tous les médecins interrogés (100%) utilisent les analogues de l'insuline humaine.

Question2' : Quel est l'analogue lent le plus prescrit ?

Tableau 8' : l'analogue lent le plus prescrit

Réponse	Nombre	Pourcentage
Glargine	35	88
Detemir	5	12
Degludec	0	0
Total	40	100

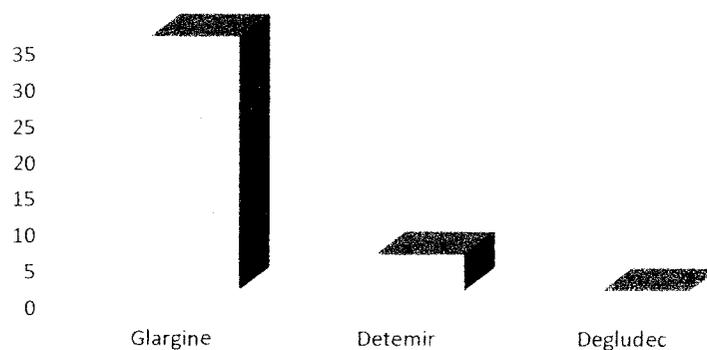


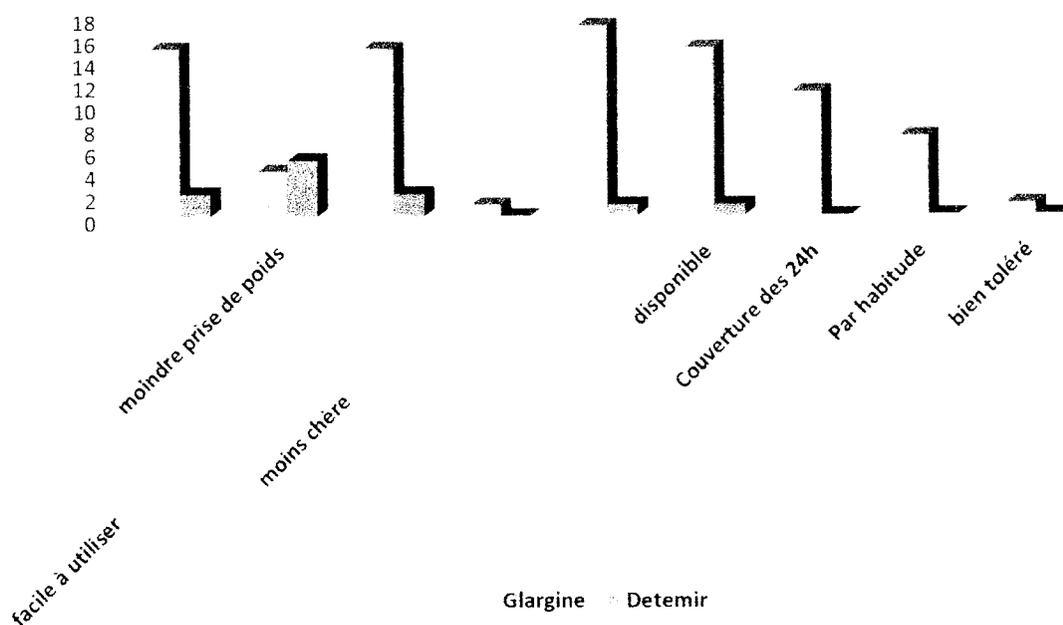
Figure 8' : répartition des réponses en fonction de l'analogue lent le plus prescrit

Commentaires et interprétation :

Selon le tableau et la figure 8', l'insuline Glargine (Lantus) est l'analogue lent le plus prescrit (88%). L'insuline Degludec n'est pas prescrite car elle n'est pas commercialisée en Algérie.

Question 3' : Pourquoi ?**Tableau 9' : Justification du choix de l'analogue lent**

Réponse	Nombre		Pourcentage	
	Glargine	Detemir	Glargine	Detemir
il est plus efficace par rapport aux autres	15	2	17	18
moins prise de poids	4	5	5	45
facile à utiliser	15	2	17	18
moins chère	1	0	1	0
moins épisodes d'hypoglycémies	17	1	20	9
disponible	15	1	17	9
Autres				
Couverture des 24h	11	0	13	0
Par habitude	7	0	8	0
Bien toléré	1	0	1	0
Total	86	11	100	100

**Figure 9' : Justification du choix de l'analogue lent****Commentaires et interprétation :**Justification du choix de l'insuline Glargine :

Selon le tableau et la figure 9', les cliniciens ont choisis l'insuline Glargine car :

- Elle présente moins d'épisodes d'hypoglycémies (20%).
- elle est plus efficace par rapport aux autres (17%)
- Facile à utiliser (17%).
- Disponible (17%).

-Couverture des 24heures (13%), ce qui la différencie de l'insuline Detemir.

Justification du choix de l'insuline Detemir :

Selon le tableau et la figure 9', les cliniciens ont choisis l'insuline Detemir car elle présente moins de prise de poids par rapport à l'insuline Glargine (45%) en plus de son efficacité.

Question 4' : Quel est l'analogue rapide le plus prescrit ?

Tableau 10' : l'analogue rapide le plus prescrit

Réponse	Nombre	Pourcentage
Asparte	32	80
Lispro	3	8
Glulisine	5	12
Total	40	100

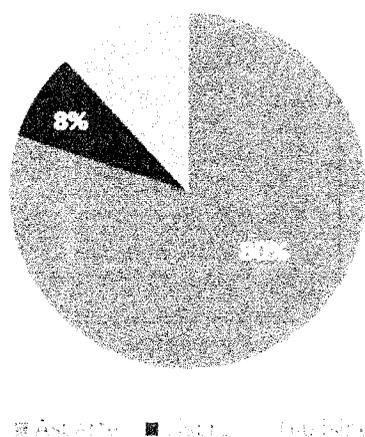


Figure 10' : l'analogue rapide le plus prescrit

Commentaires et interprétation :

Selon le tableau et la figure 10', l'analogue rapide le plus prescrit est l'insuline Asparte à un pourcentage de 80%, suivi de Glulisine (12%) et de Lispro (8%).

Question 5' : Pourquoi ?

Tableau 11' : Justification du choix de l'analogue rapide

Réponse	Nombre			Pourcentage		
	Asparte	Lispro	Glulisine	Asparte	Lispro	Glulisine
Action plus rapide	10	0	1	23	0	20
Il est plus efficace par rapport aux autres	4	1	0	9	33	0
moins épisodes d'hypoglycémies	8	0	1	18	0	20
Moins cher	0	0	0	0	0	0
disponible	18	1	3	41	33	60

Autre	Par habitude	4	0	0	9	0	0
	Stylo plus souple	0	1	0	0	33	0
Total		44	3	5	100	100	100

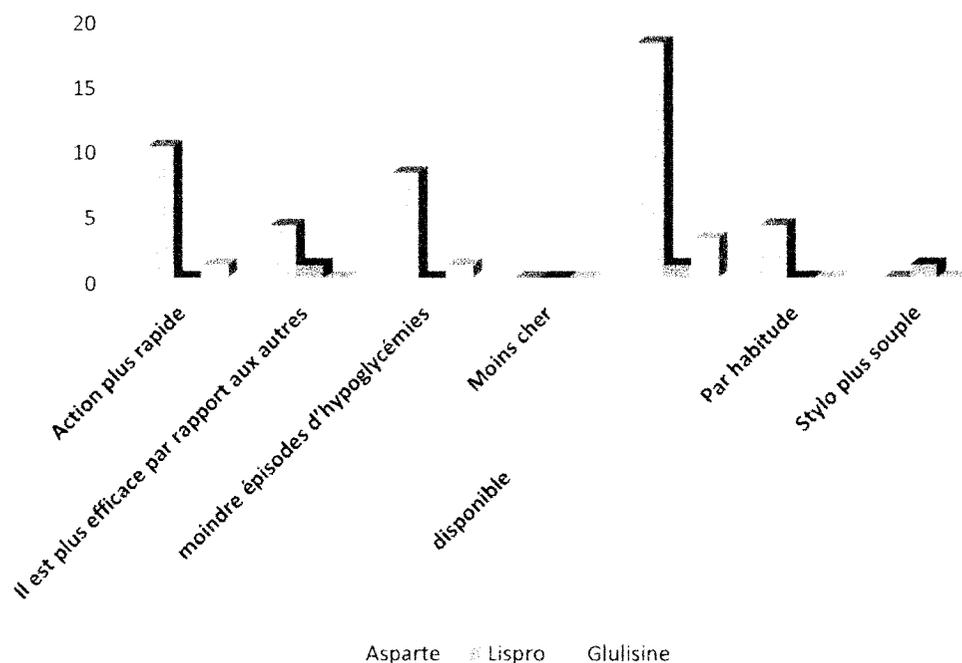


Figure 11': Justification du choix de l'analogue rapide

Commentaires et interprétation :

Selon le tableau et la figure 11', les cliniciens ont choisis l'insuline Aspartate car elle est disponible (41%) et possède une action plus rapide (23%).

Les autres ont choisis l'insuline Lispro car elle est disponible (33%) et présente un stylo plus souple (33%).

L'insuline Glulisine a été choisie à cause de sa disponibilité (60%) et son action rapide (20%).

Donc, on remarque que le critère de choix des analogues rapides est surtout leur disponibilité.

Question 6' : Est-ce que vous préférez les analogues par rapport à l'insuline humaine ?

Tableau 12': choix des analogues par rapport à l'insuline humaine

Réponse	Nombre	Pourcentage (%)
Oui	36	90
Non	4	10
Total	40	100



Figure 12' : choix des analogues par rapport à l'insuline humaine

Commentaires et interprétation :

Selon le tableau et la figure 12', on remarque que la majorité des cliniciens (90%) préfèrent les analogues par rapport à l'insuline humaine (10%).

Question7' : pourquoi préférez-vous les analogues de l'insuline ?

Tableau 13' : les causes pour lesquelles les diabétologues favorisent les analogues

Réponse	Nombre	Pourcentage
Les insulines ordinaires ne sont plus utilisées	6	6.31
Ils ont moins d'effets indésirables	22	23.15
Ils sont plus préférés par les patients	24	25.26
Ils sont plus efficaces	11	11.57
A cause de leur cout	2	2.10
Faciles à utiliser	27	28.42
Autres		
plus malléable	2	2.10
Cinétique physiologique	1	1.05
Total	95	100

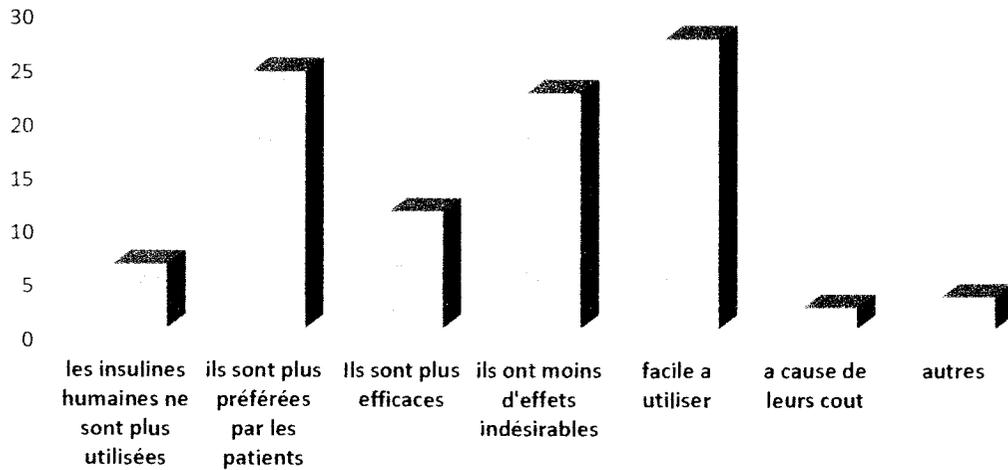


Figure 13' : représentation graphique des causes pour lesquelles les cliniciens favorisent les analogues

Commentaire : Selon le tableau et la figure 13', on trouve que la majorité des cliniciens préfèrent les analogues parce qu'ils sont facile à utiliser, ils sont préférés par les patients et ils ont moins d'effets indésirables.

11% des cliniciens voient que les analogues sont plus efficaces et 2% les préfèrent à cause de leur cout.

Question8' : quelle insuline préférez-vous lors de l'introduction d'une insulinothérapie chez un diabétique de type 2 mal équilibré avec les antidiabétiques oraux ?

Tableau 14' : les insulines préférées lors de l'introduction d'une insulinothérapie chez un diabétique de type 2 mal équilibré avec les antidiabétiques oraux

Réponse	Nombre	Pourcentage
Un analogue à action rapide	0	0
Une insuline intermédiaire(NPH)	2	4.87
Un analogue à action lente	37	90.24
Un mélange d'insuline lente + rapide	2	4.87
Un mélange intermédiaire + rapide	0	0
Autres	0	0
Total	41	100

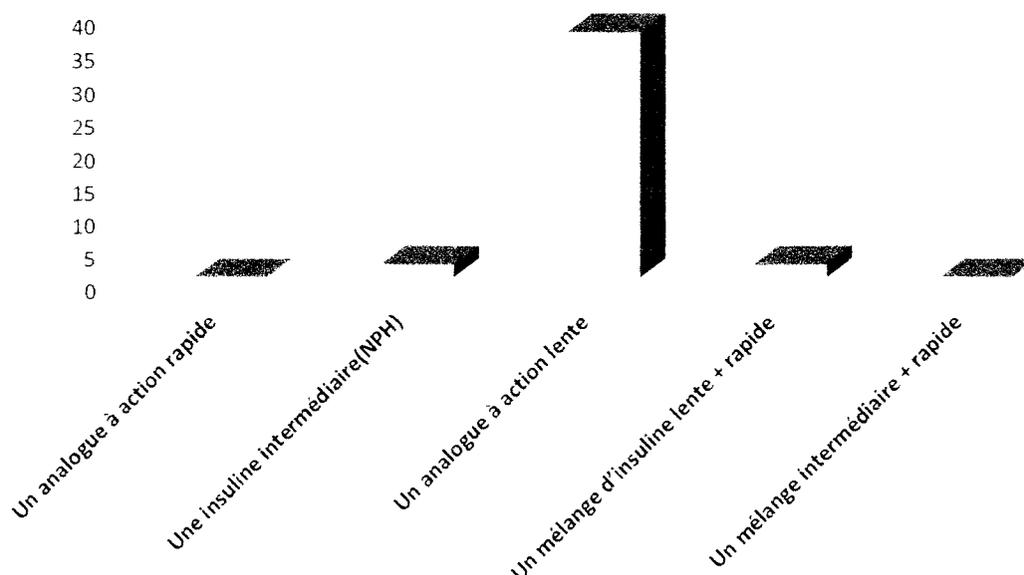


Figure 14' : représentation graphique des insulines préférées lors de l'introduction d'une insulinothérapie chez un diabétique de type 2 mal équilibré sous ADO.

Commentaire :

selon le tableau et la figure 14' on remarque que 90% des cliniciens préfèrent utiliser un analogue à action lente chez un sujet mal équilibré sous les ADO, les autres préfèrent utiliser une insuline intermédiaire ou un mélange d'insuline lente et rapide chez cette même catégorie de patient

Question 9' : quelle(s) insuline(s) vous préférez utiliser chez une femme enceinte ?

Tableau15' : distribution des insulines préférées être utilisées chez une femme enceinte

Réponse	Nombre	Pourcentage
Glargine	7	12.28
Detemir	22	38.59
Asparte	23	40.35
Lispro	1	1.57
Glulisine	1	1.57
Insuline pré mixée	0	0
Insuline humaine	3	5.26
Total	57	100

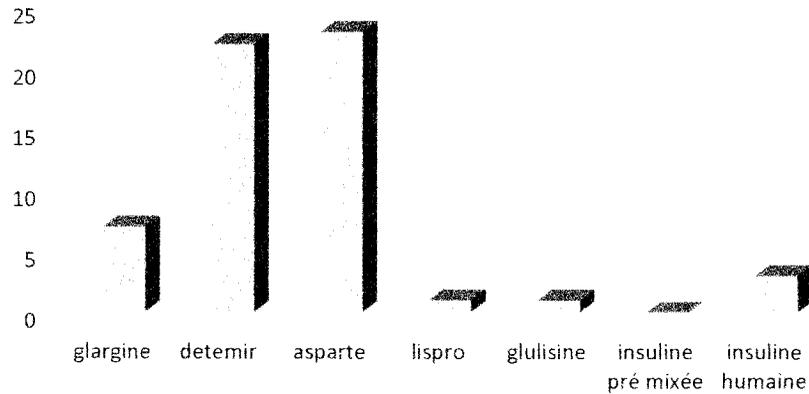


Figure 15' : représentation graphique des insulines préférés être utilisé chez une femme enceinte

Commentaire :

Selon le tableau et la figure 15' on trouve que la majorité des cliniciens utilisent les insulines Asparte ou Detemir chez une femme enceinte, Glargine est préférée par 12% des médecins ; 5% choisissent une insuline humaine, les rares autres utilisent Lispro ou Glulisine.

Question 10': Quelle(s) insuline(s) vous préférez utiliser chez un sujet âgé ?

Tableau 16' : les insulines utilisées chez un sujet âgé

Réponse	Nombre	Pourcentage
Glargine	15	28.84
Detemir	3	5.76
Asparte	3	5.76
Lispro	1	1.92
Glulisine	2	3.84
Insuline Pré mixée	28	53.84
Total	52	100

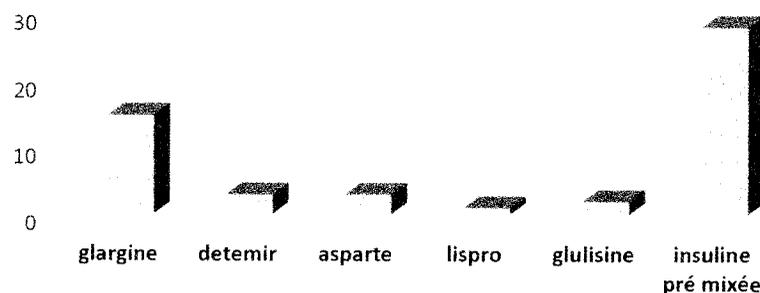


Figure 16' : représentation graphique des insulines préférés être utilisé chez un sujet âgé

Commentaire :

Selon le tableau et la figure 16' on trouve que 54% des médecins utilisent une insuline pré mixée chez un sujet âgé. Ceci est dû à la facilité d'utilisation de ces insulines qui sont préalablement mélangées contrairement aux autres insulines où il aura du mal à régler les doses.

Question 11' : pour un traitement d'urgence (coma acidocétosique), quelles insulines préférez-vous utiliser?

Tableau 17' : l'insuline utilisée en cas d'urgence

Réponse	Nombre	Pourcentage
Insuline ordinaire rapide par voie intra veineuse	40	100
Insuline ordinaire rapide par voie sous cutanée	0	0
Analogue a action rapide par voie sous cutanée	0	0
Total	40	100

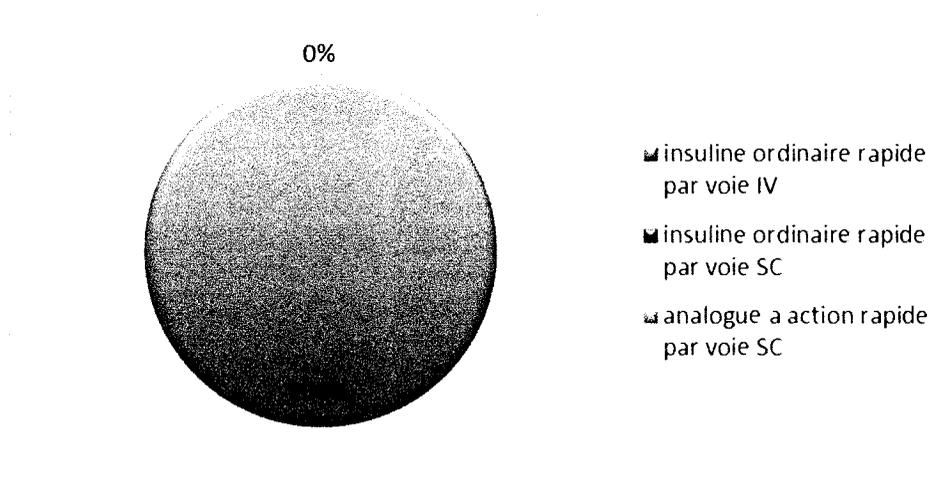


Figure 17' : répartition graphique des insulines utilisées dans une situation d'urgence

Commentaire : Selon le tableau et la figure 17', la totalité des médecins interrogés utilise une insuline ordinaire rapide par voie IV lors d'une urgence.

Question 12' : si vous préconisez une association entre une insuline rapide et une insuline lente, est ce que vous préférez une insuline pré mixée ou une association libre (sans pré-mélange) ?

Tableau 18' : nature des associations les plus utilisées

Réponse	Nombre	Pourcentage
Association libre	29	72.5
Association pré mixée	5	12.5
Les deux	6	15
Total	40	100

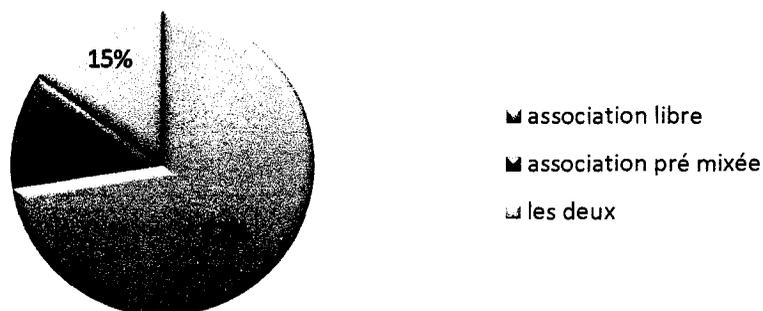


Figure 18' : représentation graphique des associations d'insulines préférées par les diabétologues

Commentaire : Selon le tableau et la figure 18' la grande majorité des médecins (72%) préfèrent les associations libres, 13% seulement utilisent les associations pré mixées.

Question 13' :

a. Si vous choisissez une association libre, quelle est l'association la plus utilisée ?

Tableau 19' : les différentes associations libres d'insulines choisies par les médecins prescripteurs.

Réponse	Nombre	Pourcentage (%)
Asparte-Glargine	23	65.7
Glulisine-Glargine	8	22.9
Glulisine-Detemir	1	2.9
Asparte-Detemir	1	2.9
Lispro-Glargine	1	2.9
Lispro-Detemir	1	2.9
Total	35	100

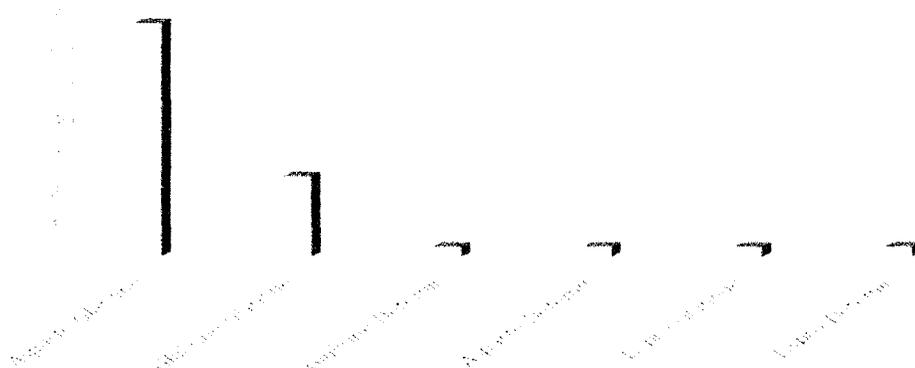


Figure 19' : représentation graphique des associations d'insulines les plus utilisées par les médecins prescripteurs

Commentaire et interprétation :

Selon le tableau et la figure 19', on remarque que dans le cas de prescription d'une association libre la grande majorité des prescripteurs (65.7) choisissent l'association Asparte –Glargine.

L'association (Glulisine-Glargine) vient en deuxième position avec un pourcentage de (22.9%),

Les médecins préfèrent l'association (Asparte- Glargine) à cause de la cinétique physiologique qui donne moins d'hypoglycémies et plus d'efficacité.

b. Si vous choisissez une insuline pré mixée, quelle est l'insuline la plus utilisée ?

Tableau 20' : les insulines pré mixées préférées par les prescripteurs.

Réponse	Nombre	Pourcentage (%)
Novomix	11	100
Total	11	100

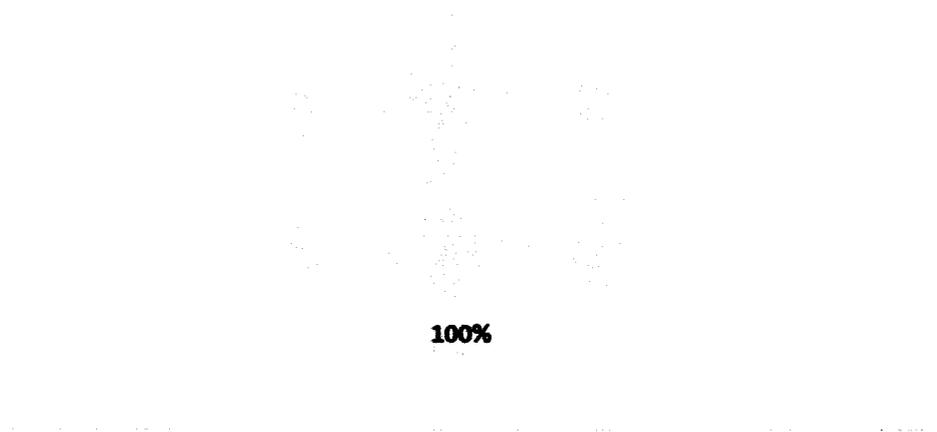


Figure 20' : représentation graphique des insulines pré mixées choisies par les prescripteurs

Commentaire et interprétation :

Selon le tableau et la figure 20', la totalité (100%) des médecins qui prescrivent des insulines pré mélangées préfèrent la Novomix.

Question 14' : Y'a-t-il une amélioration dans le régime nutritionnel suivi par chaque catégorie de patients avec les nouvelles insulines ?

Tableau 21' : Amélioration du régime nutritionnel suivi par chaque catégorie de patients avec les nouvelles insulines.

Réponse	Nombre	Pourcentage
Oui	16	40
Non	20	50
Aucune réponse	4	10
Total	40	100

OU NON Aucune réponse

Figure 21' : Amélioration du régime nutritionnel suivi par chaque catégorie de patients avec les nouvelles insulines.

Commentaires et interprétation :

Selon le tableau et la figure 21', on trouve que 50% des prescripteurs pensent que les analogues n'ont pas apporté d'amélioration concernant le régime alimentaire suivi par les patients. En effet, ils estiment que le régime doit être respecté quel que soit l'insuline et la diététique dépend plus de la motivation et l'éducation thérapeutique du patient que du type d'insuline utilisée.

En revanche, 40% des prescripteurs estiment qu'il y ait une amélioration dans le régime nutritionnel suivi par chaque catégorie de patients. En effet, les malades ne sont pas obligés de prendre des collations puisqu'il y a moindre risque d'hypoglycémies.

III.2. Etude rétrospective

III.2.1. Caractéristiques générales de la population étudiée

Tableau 1'' : Caractéristiques de la population d'étude

	DT1	DT2
Nombre de patients	34 (57%)	26 (43%)
Age moyen (années)	21+/-2	48 +/-5
Sexe ratio H/F	16/18	07/19

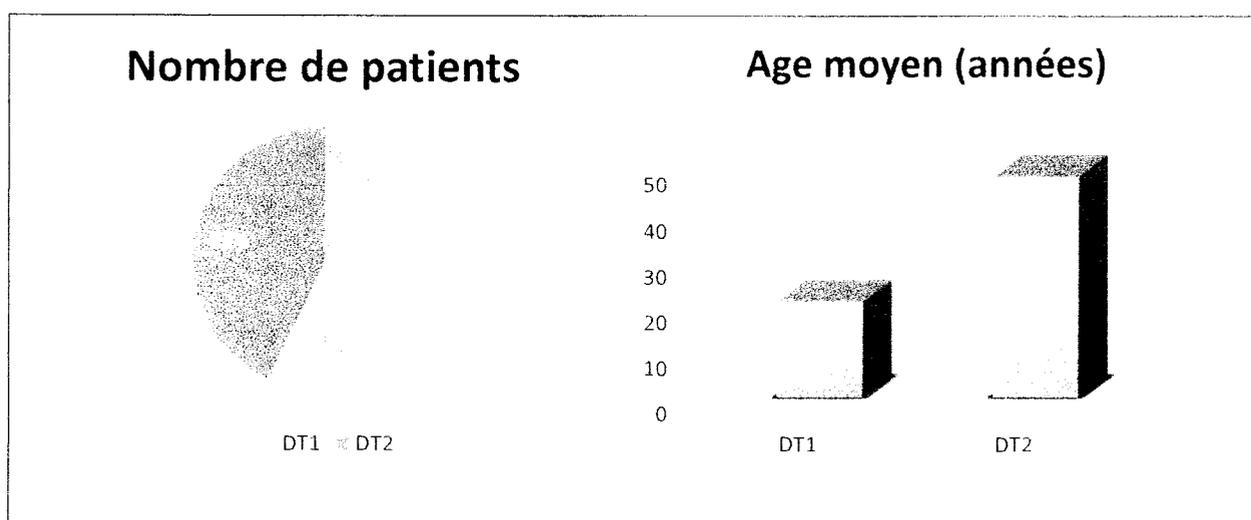


Figure 1'' : caractéristiques générales de la population étudiée.

Commentaires et interprétation :

La population étudiée est composée de 57% de patients ayant un DT1, et 43% avec un diabète de type 2.

L'âge moyen des patients avec DT1 est de 21 ans avec un début de maladie qui remonte en moyenne à 5 ans. Celui des patients avec DT2 est de 48 ans avec un début de maladie qui remonte en moyenne à 7 ans.

La population étudiée ayant un DT1 comprend 16 (47%) sujets masculins et 18 (53%) sujets féminins. Celle ayant un DT2 comprend plus de sujets féminins (73%) que de sujets masculins (27%).

III.2.2. Répartition des patients en fonction de l'insulinothérapie

Tableau 2'' : Répartition des patients en fonction de l'insulinothérapie.

Insuline ordinaire uniquement	06 (17.65%)	05 (19.23%)
Analogues uniquement	07 (20.59%)	16 (61.54%)
Association : insuline ordinaire+ analogue	06 (17.65%)	00 (0.00%)
Patients ayant fait un switch	15 (44.12%)	05 (19.23%)
Total	34 (100%)	26 (100%)

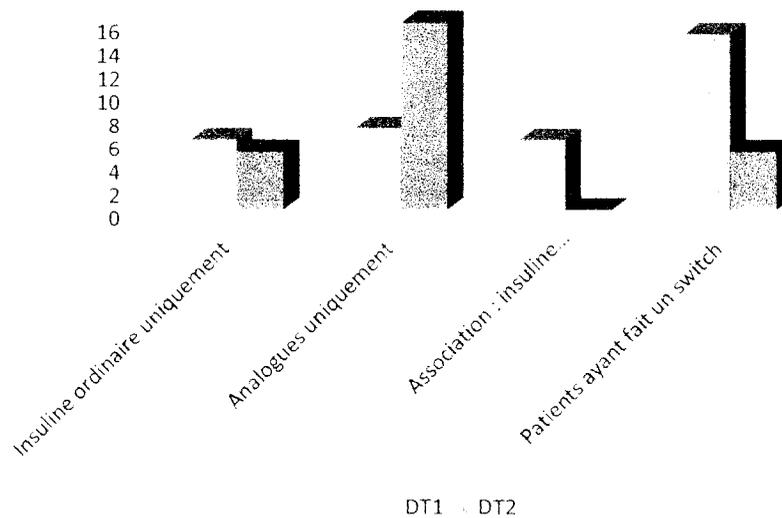


Figure 2'' : Répartition des patients en fonction de l'insulinothérapie.

Commentaires :

L'insuline ordinaire est utilisée seul, aussi bien chez les diabétiques type1 (17.65%), que chez les diabétiques type2 (19.23%).

Les patients sous analogues uniquement sont surtout des diabétiques de type2 (61.54%). Les diabétiques de type1 utilisent moins les analogues seuls (20.59%).

Les cliniciens prescrivent des associations (Insuline ordinaire +Analogues) uniquement en cas de DT1.

Beaucoup de diabétiques type 1 ont fait un switch (44.12%) par rapport aux diabétiques type 2 (19.23%).

III.2.3. Evaluation de l'HbA1c chez les patients

- **Impact du type d'insuline sur les résultats de l'HbA1c relevés :**

Pour déterminer l'impact du type d'insuline sur les résultats de l'HbA1c relevés, on a effectué une comparaison entre les dernières valeurs d'HbA1c relevées chez les groupes de patients sous IO uniquement et le groupe de patients sous analogues uniquement d'une manière générale, puis dans le cas du DT1 seul et du DT2 seul.

III.2.3.1. Résultats et comparaison de l'HbA1c des patients sous Insuline ordinaire uniquement et des patients sous analogues uniquement d'une manière générale (tous types de diabète)

Tableau 3'' : Résultats de l'HbA1c des patients sous Insuline ordinaire uniquement et des patients sous analogues uniquement

	Insuline ordinaire uniquement.	Analogues uniquement.
Effectif (ni).	11	23
Moyenne.	8.4	8.03
IC.	8.4±2.88	8.03±4.18

Comparaison de l'HbA1c des patients sous insulines ordinaires v/s patients sous analogues chez les deux types de diabète :

Tableau 4'' : Comparaison de l'HbA1c des patients sous insulines ordinaires v/s patients sous analogues chez les deux types de diabète

	Mean	Mean	t-value	Df	P	Valid N	Valid N	Std.Dev.	Std.Dev.	F-ratio	P
HbA1c	8,4	8	0,8	32	0,4	11	23	1,3	1,2	1,3	0,6

T-test for Independent Samples (Spreadsheet1).

Remarque : les variables sont traitées en tant qu'échantillons indépendants.

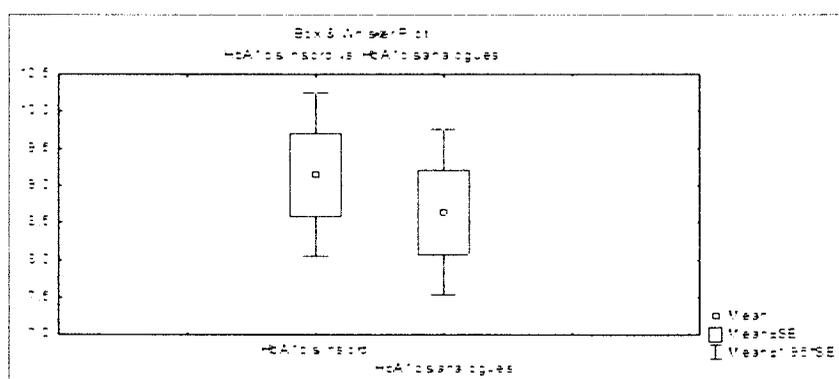


Figure 3'' : Comparaison de l'HbA1c des patients sous insulines ordinaires v/s patients sous analogues chez les deux types de diabète

Commentaire :

Les résultats de la comparaison du test t de STUDENT ne montrent pas de différence significative dans le taux d'HbA1c entre le groupe de patients traités par l'insuline ordinaire et celui de patients traités par les analogues, $p > 0,05$, tous types de diabète confondus.

III.2.3.2. Résultats et comparaison de l'HbA1c des patients sous Insuline ordinaire uniquement et des patients sous analogues uniquement en cas de DT1 seul et en cas du DT2 seul

Tableau 5'' : Résultats de l'HbA1c des patients sous Insuline ordinaire uniquement et des patients sous analogues uniquement en cas de DT1 seul et en cas du DT2 seul

	DT1	DT2
Insuline ordinaire uniquement.	ni=06. M=9.15%. IC= 9.15 ± 2.52.	ni=05. M=7.5%. IC= 7.5 ± 1.4.
Analogues uniquement.	ni=07. M=8.64%. IC= 8.64 ± 2.76.	ni=16. M=7.76%. IC= 7.76 ± 2.

a. Comparaison d'HbA1c des patients sous insulines ordinaires v/s patients sous analogues chez les DT1 :

Tableau 6'' : Comparaison d'HbA1c des patients sous insulines ordinaires v/s patients sous analogues chez les DT1

	Mean	Mean	t-value	df	P	Valid N	Valid N	Std. Dev.	Std. Dev.	P
HbA1c	9,2	8,6	0,6	11	0,5	6	7	1,4	1,5	0,9

Remarque : les variables sont traitées en tant qu'échantillons indépendants.

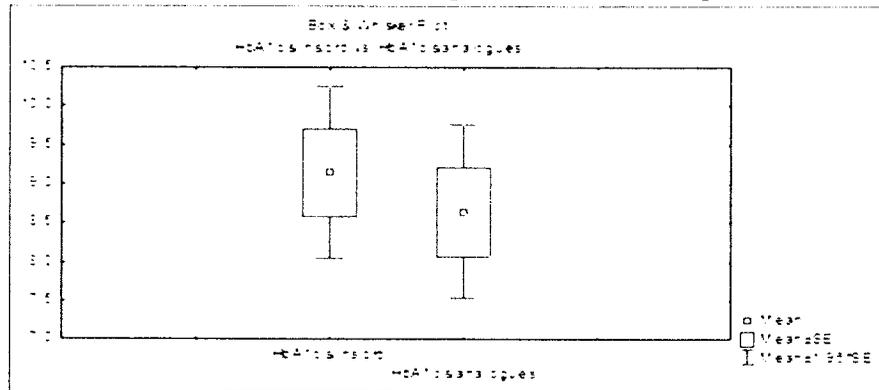


Figure 4'' : Comparaison HbA1c sous insulines ordinaires v/s sous analogues chez les DT1

b. Comparaison d'HbA1c des patients sous insulines ordinaires v/s patients sous analogues chez les DT2 :

Tableau 7'' : Comparaison HbA1c sous insulines ordinaires v/s sous analogues chez les DT2

	Mean	Mean	t-value	df	p	ValidN	ValidN	Std.Dev.	Std.Dev.	F-ratio	P
HbA1c	7,5	7,8	0,6	19	0,6	05	16	0,5	01	3,2	0,3

T-test for Independent Samples (Spreadsheet1).

Remarque : les variables sont traitées en tant qu'échantillons indépendants.

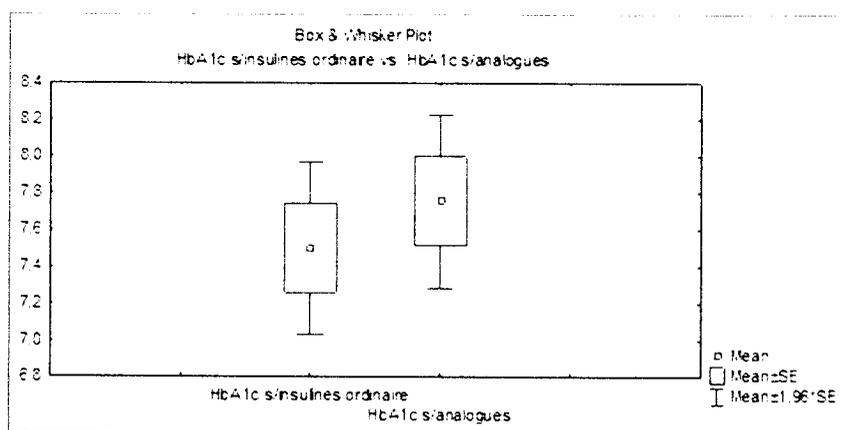


Figure 5'' : Comparaison d'HbA1c des patients sous insulines ordinaires v/s patients sous analogues chez les DT2

Commentaire :

Les résultats de la comparaison du test t de STUDENT ne montrent pas de différences significatives du taux d'HbA1c entre le groupe de patients traités par l'insuline ordinaire et celui de patients traités par les analogues, $p > 0,05$, que ce soit en cas de DT1 ou en cas de DT2.

III.2.3.3. Résultats et comparaison de l'HbA1c des patients ayant fait un switch en cas du DT1 et en cas du DT2 :

Tableau 8'' : Résultats et comparaison de l'HbA1c des patients ayant fait un switch en cas du DT1 et en cas du DT2

	DT1	DT2
Patients ayant fait un switch.	ni=15	ni=5
	M avant=9.55%	M avant=9.27%
	M après=7.12%	M après=9.4%
	Ic avant=9.55 ± 3.74	Ic avant=9.27± 3.28
	Ic après=7.12± 2.66	Ic après=9.4± 2

a. Comparaison entre HbA1c avant et après switch (insulines ordinaires - analogues) chez les patients DT1 :

Tableau 9'' : Comparaison entre HbA1c avant et après switch (insulines ordinaires - analogues) chez les patients DT1

T-test for Dependent Samples (Spreadsheet1) Marked differences are significant at $p < ,05000$

	Mean	Std.Dv.	N	Diff.	Std.Dv.	t	df	p
HbA1c s/insu	9,549333	1,930583						
HbA1c s/insu	9,549333	1,930583	15	0,00000	0,000000	0,00000	14	1,000000
HbA1c s/insu	9,549333	1,930583						
HbA1c s/anal	7,716000	1,271443	15	1,83333	1,761447	4,03104	14	0,001238
HbA1c s/anal	7,716000	1,271443						
HbA1c s/insu	9,549333	1,930583	15	-1,83333	1,761447	-4,03104	14	0,001238
HbA1c s/anal	7,716000	1,271443						
HbA1c s/anal	7,716000	1,271443	15	0,00000	0,000000	0,00000	14	1,000000

Remarque : les valeurs d'HbA1c relevées avant et après le switch sont traitées en tant qu'échantillons appariés.

b. Comparaison entre HbA1c avant et après switch (insulines ordinaires - analogues) chez les patients DT2 :

Tableau 10'' : Comparaison entre HbA1c avant et après switch (insulines ordinaires - analogues) chez les patients DT2

T-test for Dependent Samples (Spreadsheet1) Marked differences are significant at $p < ,05000$

	Mean	Std.Dv.	N	Diff.	Std.Dv.	t	df	p
HbA1c s/insu	9,268000	1,616345						
HbA1c s/insu	9,268000	<u>1,616345</u>	5	0,000000	0,000000	0,000000	4	1,000000
HbA1c s/insu	9,268000	1,616345						
HbA1c s/anal	9,400000	<u>1,185327</u>	5	-0,132000	2,408749	-0,122537	4	0,908384
HbA1c s/anal	9,400000	1,185327						
HbA1c s/insu	9,268000	<u>1,616345</u>	5	0,132000	2,408749	0,122537	4	0,908384
HbA1c s/anal	9,400000	1,185327						
HbA1c s/anal	9,400000	1,185327	5	0,000000	0,000000	0,000000	4	1,000000

Commentaires :

Chez les patients ayant fait un switch (cas du DT1), la différence entre les taux d'HbA1c observée lors du passage aux analogues est significative ($p < 0,05$), avec un degré de signification = 0,001).

Dans le cas du DT2, il n'existe pas de différence significative en termes d'HbA1c avant et après le switch ($p > 0,05$).

c. Comparaison entre HbA1c avant et après switch (insulines ordinaires - analogues) chez les 2 types de diabète

Tableau 11'' : Comparaison entre HbA1c avant et après switch (insulines ordinaires - analogues) chez les 2 types de diabète.

T-test for Dependent Samples (Spreadsheet1) Marked differences are significant at $p < ,05000$

	Mean	Std.Dv.	N	Diff.	Std.Dv.	t	df	p
HbA1c s/insu	9,479000	1,819878						
HbA1c s/insu	9,479000	<u>1,819878</u>	20	0,000000	0,000000	0,000000	19	1,000000
HbA1c s/insu	9,479000	1,819878						
HbA1c s/anal	8,137000	<u>1,430613</u>	20	1,342000	2,066404	2,90437	19	0,009091
HbA1c s/anal	8,137000	1,430613						
HbA1c s/insu	9,479000	<u>1,819878</u>	20	-1,342000	2,066404	-2,90437	19	0,009091
HbA1c s/anal	8,137000	1,430613						
HbA1c s/anal	8,137000	1,430613	20	0,000000	0,000000	0,000000	19	1,000000

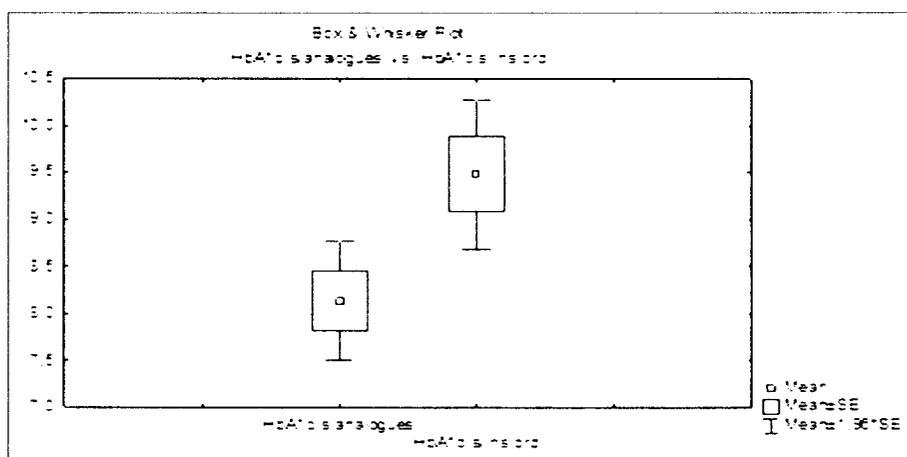


Figure 6'': Comparaison entre HbA1c avant et après switch (insulines ordinaires - analogues) chez les 2 types de diabète

Commentaires :

Les résultats de la comparaison du test t de DTUDENT montrent une différence significative du taux d'HbA1c avant et après le switch ($p < 0,05$) en cas de DT1 et DT2 (tous types de diabètes confondus).

III.2.4. Répartition des patients en fonction de l'insuline ordinaire utilisée

Tableau 12'' : Répartition des patients en fonction du type de l'insuline ordinaire

	DT1	DT2
Actrapid	04	02
NPH	02	02
Mixtart	00	01
Total	06	05

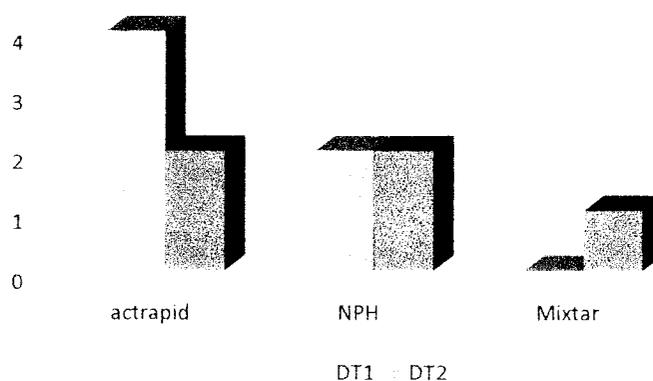


Figure 7'': Répartition des patients en fonction du type de l'insuline ordinaire.

Commentaire :

Parmi toutes les insulines ordinaires, l'Actrapid est la plus utilisée.

III.2.5. Répartition des patients en fonction du type de l'analogue utilisé :

Tableau 13 '' : Répartition des patients en fonction du type de l'analogue utilisé.

	DT1	DT2
Novorapid	02	05
Humalog	00	01
Apidra	03	03
Lantus	01	03
Levemir	00	03
Novomix	01	01
Total	07	16

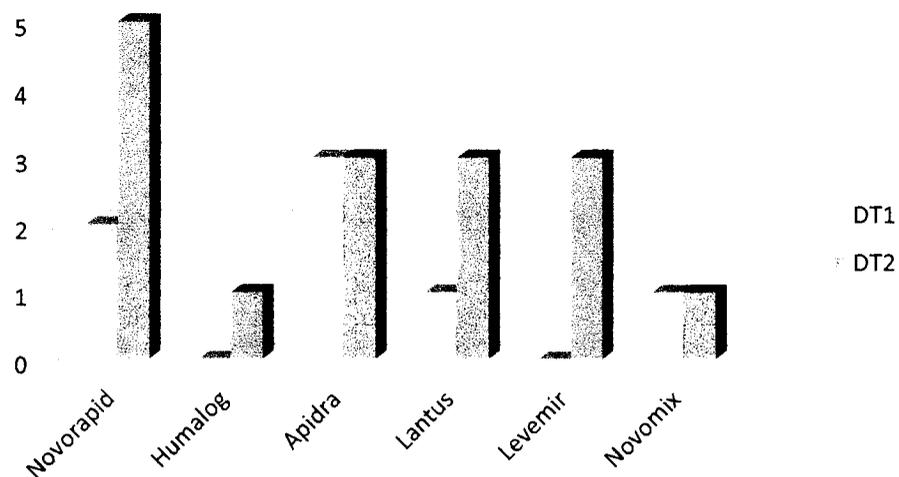


Figure 8'' : Répartition des patients en fonction du type de l'analogue utilisé.

Commentaire : Parmi les analogues de l'insuline, l'insuline Glargine (analogue lent) et l'insuline Aspartate (analogue rapide) sont les plus prescrites.

III.2.6. Type d'insuline avant et après le switch :

Tableau 14'' : Répartition des patients en fonction du type d'insuline utilisée avant et après le switch.

	DT1 avant	DT1 après	DT2 avant	DT2 Après
Novorapid	00	12	00	01
Humalog	00	02	00	00
Apidra	00	01	00	01
Lantus	01	10	00	02
Levemir	00	04	00	00
Actrapid	13	00	00	00
NPH	12	01	00	00
Mixtart	00	00	03	00
Novomix	00	00	02	03

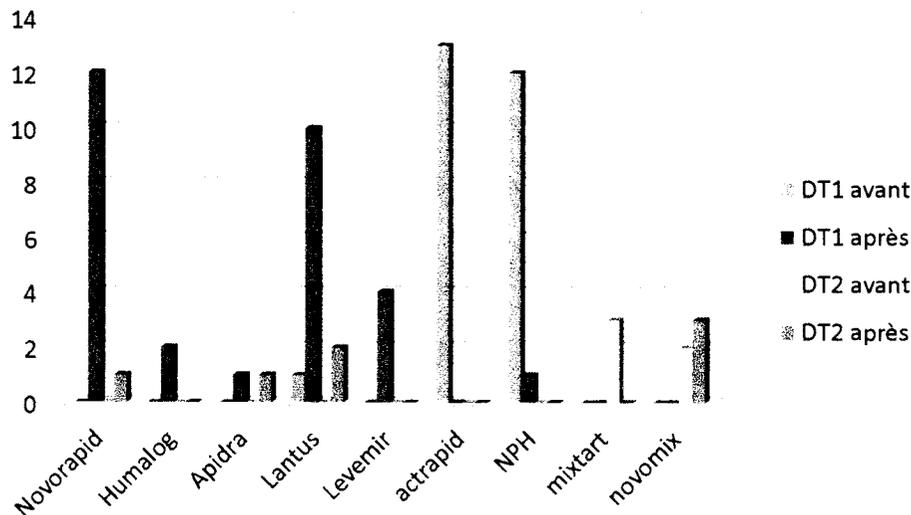


Figure 9'' : type d'insuline avant et après le switch.

Commentaire :

Dans le cas du DT1, l'Actrapid et la NPH sont les insulines les plus utilisées avant le switch. Après le switch, Novorapid et la Lantus sont les plus utilisés.

Dans le cas du DT2, Mixtart est l'insuline la plus utilisée avant le switch, et la Novomix est la plus utilisée après.

IV. Discussion

Cette étude est réalisée afin de mettre en évidence l'optimisation des schémas insuliniques dans la prise en charge du diabète par l'arrivée des analogues de l'insuline humaine.

IV.1. Enquête auprès des prescripteurs

On s'attendait au début de notre étude à des avis négatifs concernant les insulines ordinaires, mais nous fumes surprises par un nombre élevé de médecins (78%) qui prescrivent continuellement ces insulines malgré les progrès réalisés par les nouvelles insulines, ceci est probablement dû à leurs faible cout étant donné que les dépenses de santé avec les analogues de l'insuline ont une énorme incidence sur la viabilité du système de santé.

Certains médecins (10%) affirment que les analogues de l'insuline n'ont pas montré une supériorité sur le contrôle glycémique vis-à-vis des insulines ordinaires, (Question 1).

L'insuline ordinaire la plus prescrite est l'Actrapid (74%), probablement parce qu'elle est utilisée en cas d'urgence. En effet, seule l'insuline Humaine rapide est injectable par IV, (pharmacie des HUG, 2004).

Les cliniciens questionnés prescrivent l'insuline ordinaire seule (55%) ou en association avec des analogues (32%) dans des schémas thérapeutiques bien adaptés pour chaque catégorie de patients. Du moment que d'après ce qu'on a évoqué dans la partie bibliographique, le choix du schéma insulinique à mettre en œuvre dépendra de l'âge du

patient, de son poids, de son activité physique, de ses habitudes alimentaires, de la stabilité de son diabète, de l'existence de complications, et bien sûr de la qualité de l'équilibre glycémique apporté par le schéma en cours.

Selon la majorité des cliniciens (51%), l'insulinothérapie ordinaire concerne le diabète de type 1, le diabète de type 2 ainsi que le diabète gestationnel. Cela correspond tout à fait aux résultats de la première question.

Les réponses des cliniciens confirment nos recherches bibliographiques quant aux effets secondaires rencontrés avec les insulines ordinaires qui sont :

- L'hypoglycémie, l'effet indésirable le plus fréquent, est due aux propriétés pharmacocinétiques des insulines humaines intermédiaires et prolongées (Gerich, J.E, 2004).
- La prise du poids : due essentiellement à l'hyperinsulinisme causé par l'élimination trop lente de ces insulines (Verge, D., 2004).

D'après notre étude, tous les cliniciens interrogés prescrivent les analogues de l'insuline (question 1').

Ils préfèrent comme analogue lent l'insuline Glargine (88%) parce qu'elle présente moins d'épisodes d'hypoglycémies, elle est plus efficace et facile à utiliser (Question 3). Cependant, dans la littérature qu'on a consulté, les études randomisées effectuées sur l'insuline Glargine et l'insuline Detemir montrent une similarité en terme d'efficacité et d'innocuité et qu'aucune différence n'a été observée en terme d'hypoglycémies globales, nocturnes et sévères. (Swinnen SG, 2011). La différence est plutôt liée à la couverture des 24h propre à l'insuline Glargine qui n'est injectée qu'une fois par jour. Néanmoins, pour atteindre le même niveau de contrôle glycémique, l'insuline détémir est souvent injectée deux fois par jour à des doses supérieures.

D'autres cliniciens (12%) ont choisis l'insuline Detemir car elle était associée à une prise de poids significativement inférieure ce qui est évoqué lors des études randomisées citées plus haut (différence de 0,9 Kg dans une étude). (Swinnen SG, 2011)

Les analogues rapides sont similaires du point de vue efficacité, innocuité et facilité d'utilisation. Il n'y a aucune différence pour les profils glycémiques, les épisodes d'hypoglycémies, la variabilité des glycémies, la réduction de l' HbA1c et la prise de poids que le patient soit sous insuline Asparte, Lispro ou Glulisine. Le choix de l'analogue rapide revient donc au médecin.

Selon nos résultats, la majorité des cliniciens (90%) préfèrent les analogues par rapport à l'insuline humaine par le fait qu'elles reproduisent de façon plus fidèle la physiologie et les profils dynamiques de l'insuline endogène et offrent une bonne qualité de vie grâce à la facilité de leur utilisation.

Dans le présent travail, nous avons remarqué que le critère de choix des analogues rapides est surtout leur disponibilité.

Lors de l'introduction d'une insulinothérapie chez un patient présentant un DT2 mal équilibré, les cliniciens utilisent une insuline à action lente (insuline ordinaire ou analogue), ce qui concorde avec les recommandations HAS concernant l'introduction de l'insuline après échec des antidiabétiques oraux. Les analogues à action lente sont plus utilisés par rapport à NPH, ceci serait dû à leur durée d'action prolongée (24 heures pour l'insuline Glargine) qui

permettrait de couvrir les besoins insuliniques du patient puisque l'injection se fait le soir, une fois par jour (association aux antidiabétiques oraux, dite bed time).

Les cliniciens ont été également interrogés sur la prescription des insulines chez les sujets particuliers : femme enceinte et sujet âgé. D'après les résultats, beaucoup de cliniciens (40%) préfèrent utiliser l'insuline Detemir comme analogue lent et l'insuline Asparte comme un analogue rapide chez une femme enceinte ; l'utilisation de la NPH est minoritaire. Ceci concorde partiellement avec les recommandations de l'ADA (2008) qui attestent de la sécurité de l'insuline Asparte et Lispro mais non celle des analogues lents lors du diabète gestationnel. (Collège national des gynécologues et obstétriciens français, 2010).

Ce qu'on peut remarquer selon les résultats de cette enquête, c'est que l'analogue lent le plus prescrit chez la femme enceinte serait l'insuline Detemir alors que la sécurité des deux analogues lents n'est pas encore prouvée. (ADA 2008).

Chez un sujet âgé, le vieillissement s'accompagne de modifications physiologiques dont la diminution de l'insulinosécrétion et de la sensibilité à l'insuline.

Dans notre étude, la majorité des cliniciens (54%) préfèrent prescrire un mélange d'insulines pré mixées chez le sujet âgé, ceci est probablement dû à la facilité de leur utilisation par cette catégorie de patients qui est caractérisée généralement par la baisse de l'autonomie (J.F. BLICKLE, 1999).

Selon les recommandations algériennes des bonnes pratiques en diabétologie, les insulines suivantes peuvent être utilisées : les analogues d'insulines lents, les analogues d'insulines mixtes et les analogues d'insuline rapides.

Les analogues de l'insuline humaine sont utilisés par voie sous-cutanée uniquement et jamais par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère.

Nos résultats correspondent parfaitement à ces observations puisque la totalité des cliniciens utilisent l'insuline ordinaire par voie IV dans les situations d'urgence. Et ceci peut constituer une limite pour les analogues par rapport à l'insuline ordinaire.

Les cliniciens interrogés sur l'amélioration du régime nutritionnel avec les analogues étaient de moitié pour et de moitié contre. En effet, cela va dépendre le plus souvent de la motivation du patient. Cependant, il est à signaler que d'après les caractéristiques pharmacocinétiques des analogues de l'insuline, on peut constater qu'il pourrait exister une acquisition de libertés nouvelles si importantes pour la qualité de la vie de tous les jours : repas sauté, diminution des collations, jeûne rituel... (Viallettes B, 2007).

IV.2. Etude rétrospective

La population étudiée a été répartie en 3 groupes : patients sous insuline ordinaire uniquement, patients sous analogues uniquement et patient ayant fait un switch.

Parmi toutes les insulines ordinaires, l'Actrapid est la plus utilisée, ce qui correspond aux résultats du questionnaire.

Parmi les analogues de l'insuline, l'insuline Glargine (analogue lent) et l'insuline Asparte (analogue rapide) sont les plus prescrites et ceci correspond également aux résultats du questionnaire.

Pour apprécier l'apport des analogues de l'insuline sur l'équilibre glycémique, nous avons effectué une comparaison statistique (test de Student) entre les taux d'HbA_{1c}.

Nous n'avons pas observé de différences significatives du taux d'HbA_{1c} entre le groupe de patients traités par l'insuline ordinaire et celui de patients traités par les analogues ($p > 0,05$).

Chez les patients ayant fait un switch (cas du DT1), le passage aux analogues de l'insuline a montré une différence significative du taux d'HbA_{1c} ($p < 0,05$), avec un degré de signification = 0,001. Même chose a été observée lors de la comparaison des taux d'HbA_{1c} avant et après switch chez tous les patients quel que soit le type du diabète.

D'autres études (François Moreau, 2007) ont comparé l'efficacité d'un schéma tout « insuline humaine » à un schéma « tout analogue ». L'HbA_{1c} a diminué de façon significativement plus importante dans le groupe « tout analogue », une différence d'HbA_{1c} de 0,22 % a été observée ($p < 0,001$) mais ceci a été valable avec une taille d'échantillon de 595 patients, ce qui n'est pas notre cas.

Dans le cas du DT2, il n'existe pas de différence significative en termes d'HbA_{1c} avant et après le switch ($p > 0,05$), ceci pourrait s'expliquer par la taille réduite de l'échantillon. En effet, une taille d'échantillon plus importante est susceptible (du point de vue statistique) de réduire les variances intra groupe et de déceler les différences entre les traitements.

Donc pour compléter cette étude, il est intéressant de l'élargir à d'autres patients voir d'autres structures sanitaires.

IV.3. Forces et limites de ce travail

IV.3.1. Enquête

L'utilisation du questionnaire comme outil d'investigation semblait être un choix correct. Car il a permis aux cliniciens de donner des réponses bien précises, chose qui n'aurait pas pu être atteinte en élaborant un interrogatoire oral, étant donné que la majorité des questions étaient à choix multiples.

Un autre point fort de l'enquête c'est que nous n'avons pas été limités du point de vue géographique, notre population cible était distribuée sur quatre wilayas et appartenait à des secteurs différents. Ce qui nous a permis d'avoir une diversité dans les réponses.

Malheureusement nous avons rencontré quelques limites :

- Nous avons pu questionner quarante cliniciens uniquement à cause du manque de collaboration vis à vis de notre travail sous prétexte qu'ils ont des consultations en masse.
- Certaines questions n'étaient pas prises en considération soit par négligence des cliniciens soit par le fait que les questions auraient dû être formulées d'une autre manière.

IV.3.2. Etude rétrospective

Grace à l'étude rétrospective exécutée, nous avons pu accéder à l'historique médicamenteux des patients diabétiques, les valeurs de glycémie et d'HbA_{1c} ainsi que le stade des complications. Ceci nous a permis de faire une comparaison entre les types d'insuline d'après la valeur d'HbA_{1c} qui reflète l'équilibre glycémique. Le passage par un

interrogatoire des patients pouvait augmenter le risque d'erreur étant donné que certains patients ignorent leurs médicaments et n'acceptent pas de discuter sur leur maladie.

Parmi les limites de cette étude :

- La taille de l'échantillon : d'une part parce que nous avons rencontré des difficultés pour trouver un terrain d'étude car certains EPSP ont refusé notre demande de consultation de dossiers. D'autre part, notre étude était limitée à la période 2009-2015.
- Les renseignements au sein des dossiers : la plupart des dossiers manquaient de renseignements. Les cliniciens ne notaient pas les complications, les effets indésirables...
- L'observance des patients : certains patients ne faisaient pas leurs contrôles régulièrement. D'autres ne faisaient pas des bilans complets (HbA1c).
- Autres facteurs : certains paramètres devaient être pris en considération lors de l'étude comme le régime alimentaire, le mode de vie, l'exercice physique et la médication concomitante car l'équilibre glycémique ne dépend pas uniquement de type de l'insuline. Cela peut influencer les résultats de notre travail.

Conclusion

Durant les quatre-vingts dernières années, la structure et la formulation de l'insuline comme son mode d'administration ont considérablement été améliorés, permettant une régulation plus physiologique de la glycémie chez les patients diabétiques. Le développement d'analogues rapides de l'insuline, mais aussi d'analogues lents, a notamment permis de diversifier l'arsenal thérapeutique.

L'utilisation des analogues rapides permet un meilleur contrôle glycémique, une réduction de l'hypoglycémie postprandiale et une diminution de la fréquence des hypoglycémies. Quant aux horaires de traitement, ils offrent une plus grande flexibilité et permettent d'avoir des profils insulinémiques proches de ceux physiologiques. Toutefois, on leur reproche des risques d'hyperglycémie tardive en cas de couverture insuffisante en insuline lente.

Les analogues lents présentent une pharmacologie proche de l'action physiologique de l'insuline endogène. Ils permettent une amélioration discrète du contrôle glycémique avec surtout une diminution des hypoglycémies nocturnes et d'hyperglycémie au lever. Toutefois, on leur reproche une faible aptitude au mélange avec d'autres insulines, ainsi que des résultats contradictoires quant au pouvoir mitogène de la Glargine.

Notre étude pratique vient confirmer qu'actuellement les analogues de l'insuline occupent une place importante dans la prise en charge du diabète en Algérie.

Ce travail nous a permis de conclure que :

- Les limites et les inconvénients de l'insuline humaine ont conduit à une utilisation de plus en plus croissante des analogues de l'insuline.
- L'équilibre glycémique (taux d'HbA1c) s'est amélioré avec l'utilisation des analogues par rapport à l'insuline humaine.
- L'utilisation des analogues permet un meilleur contrôle glycémique, une+ réduction des hypoglycémies nocturnes et une plus grande flexibilité et permettent d'avoir des profils insulinémiques proches de ceux physiologiques.
- Malgré les bienfaits amenés par ces nouvelles insulines, les insulines ordinaires sont toujours utilisées surtout dans le cas du diabète gestationnel ou en cas d'urgences. car ce nouveau mode d'insulinothérapie n'est pas dispensé d'inconvénients
- Actuellement les analogues de l'insuline occupent une place importante dans la prise en charge du diabète. Ils sont utilisés dans des schémas thérapeutiques qui reproduisent de façon plus fidèle la physiologie et les profils dynamiques de l'insuline endogène et offrent une bonne qualité de vie.

De ce fait on peut en déduire que nous verrons dans un futur proche des analogues innovants améliorant l'insulinothérapie, avec pour résultat final une diminution des risques liés au diabète et une augmentation du nombre de patients qui maintiennent un équilibre glycémique adéquat.

BIBLIOGRAPHIE

A. Hakim, Ag. Zouheir Sahnoun, l'insuline. Laboratoire de Pharmacologie Faculté de Médecine de Sfax, 2012.

AL S. Omara. Usual local cutaneous to insulin: a case report. Saudi Med J, 1998 ; p : 199-201

Amori RE, Lau J, Pittas AG, et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type two diabetes systematic review and meta-analysis. JAMA, 2007.

A. Sola, E. Larger, J. M'Bemba, F. Elgrably, G. Slama, Les nouvelles insulines : intérêts et inconvénients, ScienceDirect, 2006, 454-460.

Beecker H.A, Frick A. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insuline glulisine (2008). Clin pharmacokinet, 7-20.

Berger W, Grimm JJ. Insulinothérapie. Comment gérer au quotidien les variations physiologiques des besoins en insuline. Paris : Masson, 1999.

Boileau P et al. Traitement du diabète de l'enfant et de l'adolescent EMC-pédiatrie 2, 2005. p : 163-178.

Brange, J., The new era of biotech insulin analogues. Diabetologia, 1997.

Cheng, A.Y. et B. Zinman, Principles of insulin therapy, Lippincott Williams & Willkins: Philadelphia, 2005. p. 659.

Cvetkovic RS, Plosker GL, Exenatide : a review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus (as an adjunct to metformin and/or a sulfonylurea). Drugs, 2007 A.J. Scheen, L.F. Van Gaal, Rev Med Liege 2008.

Daniel Konrad, Michael Steigert et Eugen J.Schoenle, Département d'endocrinologie et diabétologie, Clinique pédiatrique universitaire Zurich, PAEDIATRICA, Vol. 15 No. 4, 2004.

David L. Russell-Jones, Amélioration du traitement du diabète par les nouvelles générations d'insuline, Medscape education, 2012.

Davis SN, Johns D, Maggs D, et al.— Exploring the substitution of exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes treated with insulin in combination with oral antidiabetes agents. Diabetes Care, 2007.

De Meyts P, Whittaker J. Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design. Nat Rev Drug Discov, 2002.

Degn KB, Brock B, Juhl CB, et al. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counter regulation during hypoglycemia. Diabetes, 2004.

De-Meyts, P., Insulin and its receptor: structure, function and evolution. *Bioessays*, 2004. p. 1351-62.

Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, 2006.

Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, et al. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab*. 2011, 677-684.

F. Moreau, A. Agin, N. Jeandidier. Les analogues de l'insuline : mise au point Sang Thrombose J-P.

Fehse F, Trautman M, Holst JJ, et al, Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005.

G. Krzentowski. Les nouvelles insulines *Rev Med Brux* – 2005, p 241-245

Geremia B. Bolli and J. Hans DeVries, New Long-Acting Insulin Analogs: From Clamp Studies to Clinical Practice, *Diabetes Care* 2015; 38:541–543.

Gerich, J.E., Insulin glargine: long-acting basal insulin analog for improved metabolic control. *Curr Med Res Opin*, 2004.

HAS, Recommandation de Bonne Pratique, Traitement médicamenteux du diabète type 2, 2013.

Heinemann, L., A. Pfitzner, et T. Heise, Alternative routes of administration as an approach to improve insulin therapy: update on dermal, oral, nasal and pulmonary insulin delivery. *Curr Pharm Des*, 2001. p. 1327-51.

Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA the journal of the American medical association*. 2002.

J.C. Philips, R.P. Radermecker. L'insulinothérapie dans le diabète de type 1 *Rev Med Liege* 2005 ; 60 : 5-6 : 322-328

J.F. Blickle, J.R. Attali, Z. Barrou, P. Brocker, N. de Rekeneire, C. Verny, M. Leutenegger, Le diabète du sujet âgé, *Diabetes & Metabolism (Paris)* 1999, 25, 84-93.

J-C. Philips L'insulinothérapie dans le diabète de type 2 *Rev Med Liege*, 2005.

Jean Calop, Samuel Limat, Christine Fernandez, Gilles Aulagner, pharmacie clinique et thérapeutique, 4^{ème} édition, 2012, 337-341.

Jeandidier, N. et S. Boivin, Current status and future prospects of parenteral insulin regimens, strategies and delivery systems for diabetes treatment. *Adv Drug Deliv Rev*, 1999. 35: p. 179-198.

Jean-Marie Ékoé, MD, CSPQ, PD, journée d'endocrinologie, Une nouvelle classe de médicaments pour le traitement du diabète de type 2, novembre 2007

Jean-Marie Ékoé, MD, CSPQ, PD le clinicien, journée d'endocrinologie, Juin 2008.

Jovanovic L, Howard C, Pettitt D, Zisser H, Ospina P: Insulin aspart vs. regular human insulin in basal/bolus therapy for patients with gestational diabetes mellitus: safety and efficacy. *Diabetologia* 48 (Suppl. 1):A317–A318, 20

Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trub T. Correlations of receptor binding, metabolic, and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes*, 2000, 49:999–1005.

Marie-Céline Jacquier, Futura-Sciences, 2015.

Nishimura E, Sorensen AR, Hansen BF, Stidsen CE, Olsen GS, Schaffer L, et al. Insulin degludec: A new ultra-long, basal insulin designed to maintain full metabolic effect while minimizing mitogenic potential. *Diabetologia* 2010.

Owens, D.R., B. Zinman, et G. Bolli, Alternative routes of insulin delivery. *Diabet Med*, 2003. p. 886-98.

P.J. Guillausseau Service de Médecine B, Hôpital Lariboisière, Paris. *Revue Générale Sulfamides hypoglycémiantes et apparentés et leur utilisation.*

P.Y. Benhamou. L'insulinothérapie, Novembre 2002 (Mise à jour Février 2005).

Riggs A.D. Bacterial Production of Human Insulin. *Dia Care*, 1981, 64-68.

Sanofi-aventis Canada Inc. Sommaire des motifs de décision (SMD) APIDRAMD No de contrôle 087892 Insuline glulisine, 100 U/mL, solution. Émis le : 2007/07/12

Sauvanet (Paris) Communiqué de presse de Sanofi-Aventis du 3 mars 2006. *Diabetes Metab* 2006 ; 32:197-200 *Vaisseaux* 2007 ; 19, n° 5 : 240-7 *Mini-revue.*

Scheen AJ. Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1), nouvelle cible dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2007.

Sommerfeld MR, Muller G, Tschank G, Seipke G, Habermann P, Kurrle R, Tennagels N. *In vitro* metabolic and mitogenic signaling of insulin glargine and its metabolites, 2010.

Stefan Silbernagl, Agamemnon Despopoulos, *Atlas de poche de physiologie, Système endocrinien et Hormones*, 4ème édition, 2008, p 246.

Stefan Silbernagl, Florian Lang, *Atlas de poche de physiopathologie, Hormones, Effets aigus d'une carence en insuline (diabète sucré)*, « Flammarion Médecine-Sciences », 1^{re} édition française, 2000. P 288.

Sten Madsbad, LY2605541—A Preferential Hepato-Specific Insulin Analogue, *Diabetes* Volume 63, 2014.

Swinnen SG, Simon ACR, Holleman F, Hoekstra JB, Juillet 2011.

Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA. Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide-1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control, *Eur J Endocrinol*, 2008.

Verge, D., *Insulinothérapie : Nouvelles molécules et voies d'administration. Med Sci (Paris)*, 2004. p. 986-998.

Vialette B, John libbey, 2006. Les analogues de l'insuline, Paris, Vol 1, 194 pages.

Viallettes B ; Raccach D ; les analogues de l'insuline ; 2007.

Zahn, H., My journey from wool research to insulin. *J Pept Sci*, 2000. p. 1-10.

SITOGRAPHIE

Diabète- Association Française Diabétique Afd. Les 90 ans de la découverte de l'insuline,

Professeur Patrick Vexiau, l'insuline ; www.afd.asso.fr

www.toutdiabete2.fr

<http://www.diabete-abd.be/>

<http://www.hegp.fr/diabeto/traitementincretinomimetiques.html>

<http://www.memobio.fr>

<http://www.s fendocrino.org/>

www.endocrino.net

<http://www.ajd-diabete.fr/la-recherche-sur-le-diabete/les-causes-du-diabete/>

<http://www.s fendocrino.org/article/392/item-233-a-ndash-diabete-sucre-de-type-1>

<http://www.ajd-diabete.fr/la-recherche-sur-le-diabete/les-causes-du-diabete/>

<http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.3.2.html>

http://www.jle.com/fr/revues/hpg/e_docs/linsulinoresistance__261760/article.phtml

<https://www.ameli-sophia.fr/diabete/mieux-connaître-diabete/complications-possibles/complications-du-diabete-les-fondamentaux.html>

www.diapedia.org

[Humalog KwikPen, solution injectable, insuline lispro ... -](#)

Lilly. <https://www.lilly.fr/.../Humalog-kwikpen-notice-solution-injectable-avril->

krauthammerlab.med.yale.edu

<http://www.ema.europa.eu>

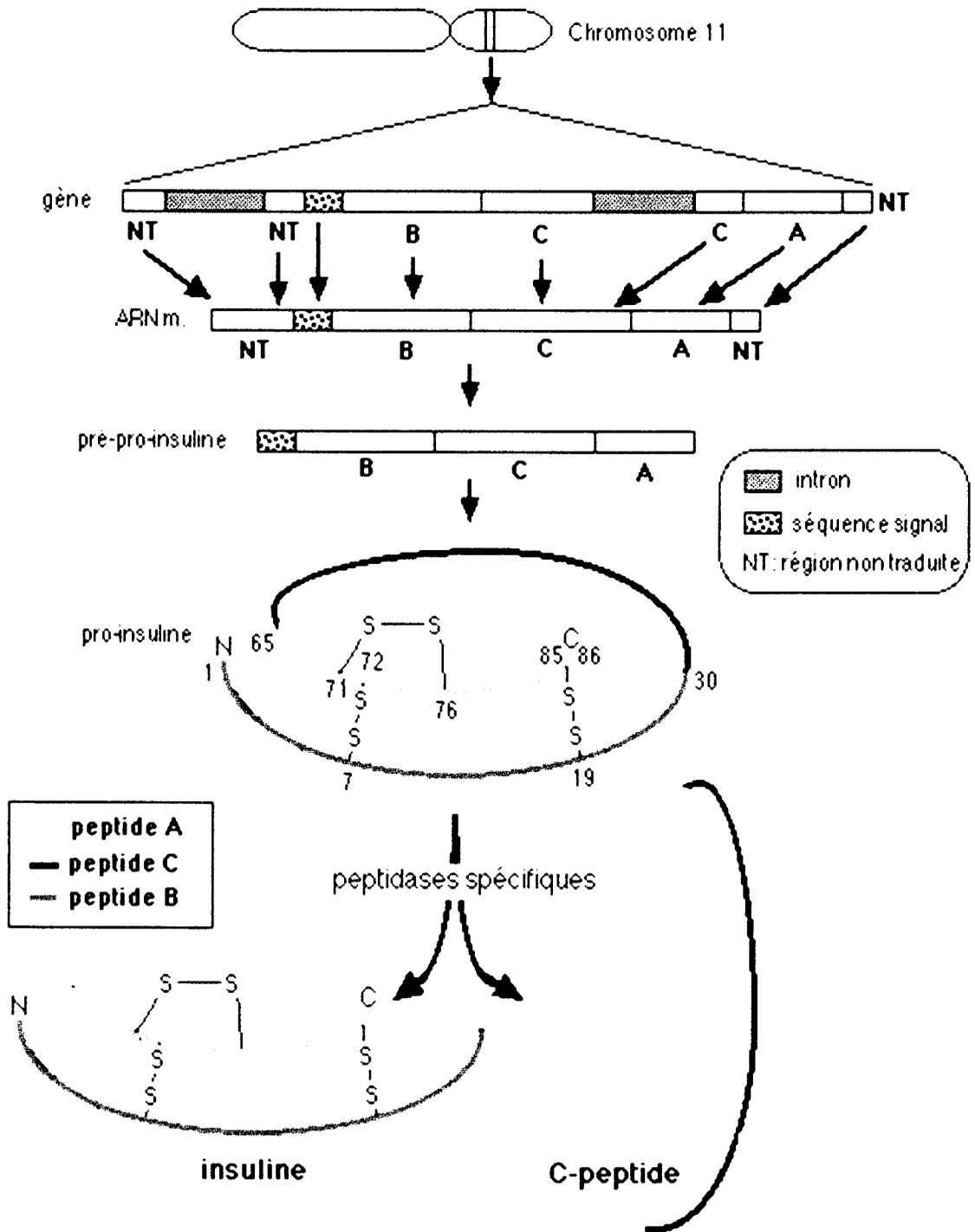
ANNEXES

Plan des annexes

Numéro	Titre
Annexe I	Biosynthèse de l'insuline endogène
Annexe II	Critères de diagnostic du diabète.
Annexe III	Prise en charge du diabète type 1.
Annexe IV	Les études randomisées sur les insulines humaines et leurs analogues
Annexe V	Questionnaire destiné aux cliniciens habilités à prescrire l'insuline

Annexe I

Etapes de biosynthèse de l'insuline endogène



Annexe II

Critères de diagnostic du diabète

1. Glycémie à jeun ≥ 1.26 g/l (≥ 7 mmol/l)
Ou
2. Symptômes cliniques – glycémie quelle que soit l'heure ≥ 2 g/l (11.1 mmol/l)
Ou
3. Glycémie 2h après charge orale de 75g de glucose ≥ 2 g/l (11.1 mmol/l)

Annexe II

Prise en charge du diabétique type 1. (www.memobio.fr)

Mesures hygiéno-dietétiques	<ul style="list-style-type: none">- Lutte contre la sédentarité- Contrôle du poids (IMC <25 ou <95^{ème} percentile des courbes de référence chez l'enfant)- Contrôle lipidique (HDL chol > 0,4g/L, LDL < cible calculée, TG <1,5g/L)- Contrôle de l'HTA : TA < 130/80 mmHg - Sevrage tabagique
Traitement insulinique	<ul style="list-style-type: none">- Adopter un profil d'injections adapté au mode de vie du patient (insuline ultrarapide, rapide, intermédiaire, lente, ultra lente ou mixte) selon l'un des schémas cités ci-dessus
Mesures complémentaires	Vaccination contre la grippe et le pneumocoque
Suivi biologique	<ul style="list-style-type: none">- Auto-surveillance glycémique- 4 fois/an : HbA1c- 1 fois/an : glycémie, bilan lipidique, créatininémie, clairance de la créatinine, micro albuminémie, TSH, auto-Anticorps (en fonction de la clinique)

Annexe IV

Les études randomisées sur l'insuline ordinaire et ses analogues

1. Etude BEGIN

Objectifs	Ce sont des études de phase III pour montrer la non-infériorité de l'insuline Degludec à l'insuline Glargine, toutes deux utilisées avec un schéma basal bolus avec de l'insuline rapide Asparte chez des patients ayant un Dt1 et DT2.
Plan expérimental	Etude prospective randomisée sur d'une durée de 52 semaines
Principaux résultats	Chez des patients de type 1, Le contrôle glycémique a été comparable dans les groupes Degludec et Glargine (baisse de l'HbA1c, respectivement, de 0,40 % et 0,39 %). Les taux globaux d'hypoglycémie ont été également similaires dans les deux groupes (42,54 contre 40,18 épisodes par patient-année d'exposition). Cependant, la fréquence des hypoglycémies nocturnes a été inférieure de 25 % dans le groupe Degludec, par rapport au groupe Glargine (4,41 contre 5,86 épisodes par patient-année d'exposition).
Conclusion	Les études BEGIN ont montré que Degludec est un analogue de l'insuline de base prometteur pour les patients ayant un Dt1 ou un Dt2 parce qu'il procure un contrôle glycémique efficace avec un moindre risque d'hypoglycémie que celui associé aux insulines de base actuellement disponibles.

2. Etude ORIGIN :

Objectifs	ORIGIN (2012) était un essai clinique randomisé conçu pour évaluer les effets d'un traitement par insuline Glargine, comparativement à un traitement de référence, sur le risque de survenue d'événements cardiovasculaires et l'augmentation du risque du cancer.
Plan expérimental	Cette étude internationale a inclus plus de 12 500 participants à haut risque cardiovasculaire atteints de diabète de type 2, dont 6264 ont été randomisés dans le groupe insuline Glargine titrée pour la normalisation de leur glycémie à jeun et suivis pendant une période médiane de 6,2 ans.
Principaux résultats	Le risque relatif pour l'incidence de tous cancers était de 1,00 (0,88, 1,13), $p = 0,97$ et pour la mort par cancer était de 0,94 (0,77, 1,15), $p = 0,51$. Non significatif
Conclusion	Aucune association entre l'insuline Glargine et l'augmentation du risque de cancer n'a été observée. Ni l'analyse de tous les cancers combinés, ni l'analyse des formes spécifiques de cancer ne donnent à penser que l'insuline Glargine augmente le risque de cancer chez les patients traités.

3. Etude DCCT

Objectifs	Montrer la possibilité de diminuer la fréquence des complications microangiopathiques et neurologiques du diabète de type 1 en maintenant la glycémie à un niveau proche de la normale.
Plan expérimental	Etude prospective randomisée sur 6 ans, incluant 1441 patients. Un groupe traité par insulinothérapie dite « conventionnelle », consistant en 1 ou 2 injections quotidiennes d'insuline sans adaptation des doses. Un groupe traité par insulinothérapie dite intensive, consistant en 3 à 4 injections quotidiennes avec autocontrôle glycémique quatre fois par jour et adaptation des doses d'insuline.
Principaux résultats	L'insulinothérapie « intensive » réduit de manière significative le risque d'apparition d'une rétinopathie (incidence diminuée de 50 % sur 6 ans), ou d'aggravation de la rétinopathie (risque de progression diminué de 50 % sur 6 ans). « L'insulinothérapie intensive » diminue le risque d'apparition ou d'aggravation de la micro albuminurie de 30 à 40 %.
Conclusion	Obtenir une moyenne glycémique proche de la normale permet de retarder l'apparition ou de ralentir la progression de la rétinopathie, de la néphropathie et de la neuropathie dans le diabète de type 1.

Annexe IV

Questionnaire

Université Saad Dahleb-Blida-
Faculté de médecine
Département de pharmacie

Enquête auprès des cliniciens endocrinologues diabétologues et internistes.

Docteur,

Dans le cadre d'une recherche universitaire, nous avons établis ce questionnaire pour mettre en évidence *la place des analogues de l'insuline humaine dans la prise en charge du diabète*. Et nous vous demandons de bien vouloir répondre aux quelques questions suivantes.

Nous vous remercions vivement de votre participation !

veuillez tracer une croix (X) dans la case correspondante à votre choix/votre opinion

I. L'insuline humaine ordinaire :

1. Est-ce que vous prescrivez l'insuline ordinaire ? OUI NON
2. Si oui, quel est l'insuline humaine la plus prescrite ? _____
3. Sur une échelle de 0 à 5, à quel degré vous prescrivez l'insuline choisie par rapport à l'ensemble des insulines ? _____
4. Comment est-elle prescrite ? Seule en association avec des analogues
5. Dans quels cas est-elle prescrite ?
DT1 DT2 Diabète gestationnel
6. Quel sont les effets indésirables les plus fréquentes que vous rencontrez avec ces insulines ?
-hypoglycémies nocturnes -prise de poids
-hypoglycémies post prandiales -induration au site d'injection
-hyperglycémie à jeun -rétinopathie diabétique
-autres : _____

II. Les analogues de l'insuline humaine :

1. Est-ce que vous prescrivez les analogues de l'insuline ? OUI NON
2. Quel est l'analogue lent le plus prescrit :
Glargine (Lantus) Detemir (Levemir) Degludec
3. Pourquoi :
-il est plus efficace par rapport aux autres -moins prise de poids

- facile à utiliser -moins chère
 -moindre épisodes d'hypoglycémies -disponible
 -autres : _____

4. Quel est l'analogue rapide le plus prescrit :

Asparte (Novorapid) Lispro (Humalog) Glulisine (Apidra)

5. pourquoi :

- action plus rapide - moindre épisodes d'hypoglycémies
 -il est plus efficace par rapport aux autres -moins cher
 -disponible -autres : _____

6. Est-ce que vous préférez les analogues par rapport à l'insuline humaine ?

OUI NON

7. Si oui, Pourquoi :

- les insulines humaines ne sont plus utilisées - ils sont plus efficaces
 - ils ont moins d'effets indésirables - à cause de leur cout
 - ils sont plus préférés par les patients - faciles à utiliser
 -autres : _____

8. Quelle insuline préférez-vous lors de l'introduction de l'insulinothérapie chez un diabétique de type 2 mal équilibré avec les anti diabétiques oraux :

- un analogue de l'insuline rapide - un mélange d'insuline lente +rapide
 -une insuline intermédiaire (NPH) - un mélange d'insuline intermédiaire +rapide
 -un analogue à action lente -autres : _____

9. quelle(s) insuline(s) vous préférez utiliser chez une femme enceinte ?

Glargine Detemir Asparte Lispro Glulisine insuline pré mixée

10. quelle(s) insuline(s) vous préférez utiliser chez un sujet âgé ?

Glargine Detemir Asparte Lispro Glulisine insuline pré mixée

11. pour un traitement d'urgence (coma acédocétosique), vous utilisez :

- une insuline ordinaire rapide par voies IV
 -une insuline ordinaire rapide par voie sous cutanée
 -un analogue de l'insuline à action rapide par voies SC

12. si vous préconisez une association entre une insuline rapide et une insuline lente, est ce que vous préférez une insuline pré mixée ou une association libre (sans pré-mélange) ? _____

- si vous choisissez une insuline pré mixée, quelle est l'insuline la plus utilisée : _____

-si vous choisissez une association libre, quelle est l'association la plus utilisée : _____

-pourquoi ? _____

13. Y'a-t-il une amélioration dans le régime nutritionnel suivi par chaque catégorie de patients avec les nouvelles insulines ? _____

Expliquez : _____

14. Selon vous, quelle est la place des analogues de l'insuline dans la prise en charge du diabète ? _____

Merci d'avoir bien voulu répondre à ce questionnaire

Résumé

Durant ces quatre-vingt dernières années, la formulation de l'insuline comme son mode d'administration ont considérablement été améliorés, permettant d'obtenir un meilleur contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques. Cette dernière décennie notamment, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi d'analogues de l'insuline, molécules proches de l'insuline humaine mais dont la séquence a été modifiée au niveau de quelques acides aminés. Ceci leur confère certaines propriétés pharmacocinétiques intéressantes : soit une action plus rapide (analogues rapides) soit une action prolongée (analogues lents), avec moindre risques d'hypoglycémie et de prise de poids.

Une étude pratique réalisée auprès des cliniciens prescripteurs des insulines (questionnaire prés à remplir) et des patients diabétiques (étude rétrospective) nous a permis d'apprécier l'apport des analogues de l'insuline dans la prise en charge du diabète.

Les valeurs d'HbA1c notées durant cette étude ainsi que les épisodes d'hypoglycémies signalées ont permis de conclure que grâce à ces nouvelles insulines, les objectifs de l'insulinothérapie sont de plus en plus atteints et que ce nouveau mode thérapeutique reproduit de façon plus fidèle le profil cinétique de l'insulinosécrétion physiologique.

Parallèlement avec les réponses des cliniciens questionnés, les résultats de l'étude rétrospective des patients diabétiques ont montré qu'il existe des situations particulières où l'insuline ordinaire devient le traitement incontournable notamment les urgences hyperglycémiques.

Mots clés : diabète, insuline humaine, analogues de l'insuline humaine.

Abstract

During these last eighty years, the formulation of the insulin as its mode of administration was greatly improved, allowing to obtain a better control of the glycemia at the diabetics patients.

This last decade in particular, the available for the diabetologists grew rich of analogues of the insulin, the molecules close some human insulin but the sequence of which was modified at the level of some amino acids. This confers them certain interesting pharmacokinetics properties ; either a faster action (fast analogues) or prolonged action (slow analogues), with lesser risk of hypoglycemia and weight gain.

A practical study realized with the influencing clinicians of insulins (questionnaire meadows to be filled) and with patients diabetics (retrospective study) allowed us to appreciate the contribution of the analogues of the insulin in the coverage of the diabetes.

The values of HbA1c noted during this study as well as the episodes of indicated hypoglycemias allowed to conclude that due to these new insulins the objectives of the insulin-therapy are more and more reached (affected) and that this new therapeutic mode reproduces in a more faithful way the kinetic profile of the physiological insulinosecretion.

In parallel with the answers of the questioned clinicians, the results of the retrospective study of the diabetics patients showed that there are a particular situations or the ordinary insulin becomes the unavoidable treatment in particular the hyperglycemic emergencies.

Key words: diabetes, human insulin, Analogues of human insulin

Achour Feryel
feryel.achour@gmail.com

Bahloul Cherifa
chrifa.behloul@gmail.com

Bellahssene Ikram
ikram.pharma@gmail.com

Résumé :

Durant ces quatre-vingt dernières années, la formulation de l'insuline comme son mode d'administration ont considérablement été améliorés, permettant d'obtenir un meilleur contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques. Cette dernière décennie notamment, l'arsenal thérapeutique s'est enrichi d'analogues de l'insuline, molécules proches de l'insuline humaine mais dont la séquence a été modifiée au niveau de quelques acides aminés. Ceci leur confère certaines propriétés pharmacocinétiques intéressantes : soit une action plus rapide (analogues rapides) soit une action prolongée (analogues lents), avec moindre risques d'hypoglycémie et de prise de poids.

Une étude pratique réalisée auprès des cliniciens prescripteurs des insulines (questionnaire prés à remplir) et des patients diabétiques (étude rétrospective) nous a permis d'apprécier l'apport des analogues de l'insuline dans la prise en charge du diabète.

Les valeurs d'HbA1c notées durant cette étude ainsi que les épisodes d'hypoglycémies signalées ont permis de conclure que grâce à ces nouvelles insulines, les objectifs de l'insulinothérapie sont de plus en plus atteints et que ce nouveau mode thérapeutique reproduit de façon plus fidèle le profil cinétique de l'insulinosécrétion physiologique.

Parallèlement avec les réponses des cliniciens questionnés, les résultats de l'étude rétrospective des patients diabétiques ont montré qu'il existe des situations particulières où l'insuline ordinaire devient le traitement incontournable notamment les urgences hyper glycémiques.

Mots clés : diabète, insuline humaine, analogues de l'insuline humaine.

Abstract :

During these last eighty years, the formulation of the insulin as its mode of administration was greatly improved, allowing obtaining a better control of the glycemia at the diabetics patients.

This last decade in particular, the available for the diabetologists grew rich of analogues of the insulin, the molecules close some human insulin but the sequence of which was modified at the level of some amino acids. This confers them certain interesting pharmacokinetics properties; either a faster action (fast analogues) or prolonged action

(Slow analogues), with lesser risk of hypoglycemia and weight gain.

A practical study realized with the influencing clinicians of insulins (questionnaire meadows to be filled) and with patients diabetics (retrospectives study) allowed us to appreciate the contribution of the analogues of the analogues of the insulin in the coverage of the diabetes.

The values of HbA1c noted during this study as well as the episodes of indicated hypoglycemia allowed to conclude that due to these new insulins the objectives of the insulin-therapy are more and more reached (affected) and that this new therapeutic mode reproduces in a more faithful way the kinetic profile of the physiological insulinosecretion.

In parallel with the answers of the questioned clinicians, the results of the retrospective study of the diabetics patients showed that there are a particular situations or the ordinary insulin becomes the unavoidable treatment in particular the hyperglycemic emergencies.

Key words: diabetes, human insulin, Analogues of human insulin