

Insuline: «back to the future»

Gérard Waeber

Interrogez «Google» avec le terme «insulin» et vous constaterez que notre hormone est une véritable star internationale: plus de 22 800 000 références en relation à l'insuline s'affichent, résultat largement supérieur aux 3 100 000 citations en lien avec Johnny Hallyday, mais moindre que celles attribuées à Céline Dion! L'insuline mérite donc bien notre attention.

Elle reste le traitement optimal pour tout diabétique de type 1 et représente habituellement l'option thérapeutique choisie lorsqu'un patient diabétique de type 2 échappe au traitement usuel d'antidiabétiques oraux. Ce constat a été illustré récemment dans une vignette clinique publiée dans le *New England Journal of Medicine*, qui décrit la situation d'une femme de 55 ans souffrant d'un diabète de type 2 et dont le contrôle glycémique n'est plus assuré par un traitement de metformine et sulfonyles. Trois options thérapeutiques ont été proposées: l'ajout d'un traitement de pioglitazone, d'un agoniste du GLP-I (exénatide) ou d'une insuline intermédiaire de type NPH au coucher.

Ces alternatives ont été soumises aux lecteurs du *New England Journal of Medicine*. Quelque 6455 personnes ont participé à un vote international, dont les résultats furent publiés en février 2008 [2]. Les Australiens, les Africains, les Sud-Américains et les Européens ont tous largement plébiscité l'introduction d'une insulinothérapie chez cette patiente (entre 54 et 68% des votants) et les lecteurs d'Amérique du Nord, d'Asie ou de Russie se sont également exprimés en faveur d'un traitement d'insuline, mais dans une proportion moindre (46% des votes). Le traitement d'une glitazone fut choisi par 21, voire 37% des lecteurs à travers le monde et l'agoniste du GLP-I a obtenu la préférence de 8 à 31% des médecins. Sans surprise, l'Afrique a opté pour l'insuline et plus rarement un traitement relativement récent, tel que l'exénatide. L'insulinothérapie, lors de l'évaluation défavorable d'un diabète, constitue donc un acquis thérapeutique sur le plan mondial.

Récemment un concept novateur de la prise en charge du diabète a été décrit dans un article publié fin mai dans la revue *Lancet* [3]. Une étude

multicentrique chinoise a défié le concept de l'insulinothérapie en l'introduisant non pas au terme d'une évolution d'un diabète, mais très tôt lors du diagnostic du diabète de type 2. Cette étude randomisée a évalué le bénéfice d'un traitement d'antidiabétiques oraux (metformine et/ou sulfonyles) en première intention comparé à un traitement de première intention d'insuline sous forme d'un schéma «basal bolus» ou par administration par pompe. La question était de savoir si une insulinothérapie en première intention était susceptible d'avoir un meilleur impact sur la rémission du diabète à 1 année. De manière spectaculaire, les patients traités entre 2 et 5 semaines par de l'insuline ont eu une rémission de leur diabète de 51,1% dans le groupe sous pompe à insuline et de 44,9% sous traitement «basal bolus» en comparaison de 26,7% dans le groupe sous antidiabétiques oraux. L'insulinosécrétion induite par le glucose a été largement préservée dans le groupe sous traitement d'insuline après une année. Les conclusions issues de ces observations sont très importantes et avaient d'ailleurs déjà été abordées dans des études préalables, mais jamais si bien documentées.

Le principe est donc de maintenir une cellule bêta au repos pendant plusieurs semaines ou mois par un traitement d'insuline. Cette mesure réduit l'altération fonctionnelle de la cellule bêta induite par l'hyperglycémie (glucotoxicité) et l'insuline pourrait possiblement avoir un effet anti-inflammatoire sur les cellules du pancréas endocrines. Quels que soient les mécanismes physiopathologiques cellulaires impliqués dans la protection des cellules bêta, le résultat est spectaculaire et risque de bouleverser nos habitudes. Cette étude chinoise permet d'évoquer une stratégie novatrice susceptible de préserver la fonction du pancréas endocrine et il reste à valider cette étude dans une population ethnique différente et à mesurer la durée de rémission du diabète.

Ainsi, l'insuline reste une star dans le contrôle de l'homéostasie du glucose et nous devons possiblement considérer son introduction beaucoup plus précocement dans le diabète de type 2.

Références

- 1 Goldberg RB, Holman R, Drucker DJ. Clinical decisions. Management of type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(3):293-7.
- 2 Halperin F, Ingelfinger JR, McMahon GT. Clinical decisions. Management of type 2 diabetes-polling results. *N Engl J Med*. 2008;358(7):e8.

- 3 Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*. 2008; 71:1753-60.