



Année 2023

Thèse N° 086/23

# FLEXIBILITÉ DES INSULINES BASALES DE NOUVELLES GÉNÉRATIONS CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2

(Etude prospective comparative de 21 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/03/2023

PAR

Mr. ZERIOUH WADIE

Né le 01 Juillet 1997 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Diabète de type 2- Insulinothérapie- Insuline basale

JURY

|                                                                |                |
|----------------------------------------------------------------|----------------|
| Mme. SOMAYA SAFI .....                                         | PRÉSIDENT      |
| Professeur d'Endocrinologie et maladies métaboliques           |                |
| M. EL GUENDOZ FAYCAL .....                                     | RAPPORTEUR     |
| Professeur Agrégé d'Endocrinologie et maladies métaboliques    |                |
| Mme. EL OUAHABI HANAN.....                                     | JUGES          |
| Professeur d'Endocrinologie et maladies métaboliques           |                |
| Mme. SALHI HOUDA .....                                         |                |
| Professeur Agrégé d'Endocrinologie et maladies métaboliques    |                |
| Mme. MOUMEN AMAL .....                                         | Membre Associé |
| Professeur Assistant d'Endocrinologie et maladies métaboliques |                |

# **PLAN**

|                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>                                      | <b>5</b>  |
| <b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>                                         | <b>6</b>  |
| <b>LISTE DES FIGURES .....</b>                                          | <b>7</b>  |
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                               | <b>8</b>  |
| <b>MALADES ET MÉTHODES.....</b>                                         | <b>11</b> |
| 1. Type d'étude .....                                                   | 12        |
| 2. Population étudiée .....                                             | 12        |
| 3. Déroulement de l'étude .....                                         | 13        |
| 4. Critères de jugement .....                                           | 14        |
| 5. objectif primaire .....                                              | 14        |
| 6. objectifs secondaires .....                                          | 14        |
| 7. Analyse statistique .....                                            | 14        |
| <b>RÉSULTATS .....</b>                                                  | <b>16</b> |
| <b>DISCUSSION.....</b>                                                  | <b>23</b> |
| Partie I : Données bibliographiques .....                               | 24        |
| I. Situation épidémiologique.....                                       | 24        |
| A. Epidémiologie du diabète de type 2 .....                             | 24        |
| 1. Diabète dans le monde : .....                                        | 24        |
| 2. Diabète au Maroc .....                                               | 26        |
| B. Fréquence de l'insulinothérapie chez le diabétique de type 2 : ..... | 28        |
| II. Rappel Physiologique .....                                          | 30        |
| A. Structure de l'insuline .....                                        | 30        |
| B. Biosynthèse de l'insuline .....                                      | 31        |
| C. Mécanisme d'action de l'insuline .....                               | 32        |
| D. Les actions de l'insuline .....                                      | 33        |
| 1. Les effets de l'insuline sur le métabolisme des glucides .....       | 33        |

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2. Les effets de l'insuline sur le métabolisme des lipides .....                                 | 34 |
| 3. Les effets de l'insuline sur le métabolisme des protéines .....                               | 34 |
| 4. Les effets pléiotropes anti-inflammatoires, antithrombotiques et antistress-<br>oxydants..... | 34 |
| 5. Les effets de l'insuline sur la croissance .....                                              | 35 |
| III. Histoire de développement de l'insulinothérapie .....                                       | 36 |
| IV. Les types d'insuline utilisés pour l'insulinothérapie basale .....                           | 38 |
| A. Les insulines à action intermédiaire .....                                                    | 38 |
| B. Les analogues lents obtenus par protraction des insulines acylées .....                       | 39 |
| 1. L'insuline Détémir .....                                                                      | 40 |
| 2. L'insuline Dégludec .....                                                                     | 40 |
| C. Les analogues lents obtenus par modification du point isoélectrique de l'insuline.            | 42 |
| D. Les analogues lents hyperconcentrés .....                                                     | 43 |
| V. Gestion de l'insulinothérapie basale chez le diabétique de type 2.....                        | 44 |
| A. Les indications de l'insulinothérapie basale chez le patient diabétique de type 2 :           | 44 |
| B. Les modalités de l'insulinothérapie basale chez le patient diabétique de type 2 : ..          | 45 |
| 1. Choix du type d'insuline basale .....                                                         | 45 |
| 2. Initiation d'une insuline basale : .....                                                      | 46 |
| 3. Gestion des anti-hyperglycémiantes lors de l'instauration d'une insuline basale ..            | 46 |
| C. Surveillance de l'insulinothérapie basale chez le diabétique de type 2 .....                  | 47 |
| 1. Autosurveillance glycémique.....                                                              | 47 |
| 2. Poids .....                                                                                   | 49 |
| 3. La qualité de vie.....                                                                        | 49 |
| 4. L'HbA1c.....                                                                                  | 50 |
| 5. Enregistrement glycémique continu (Continuous Glucose Monitoring ou CGM) :                    | 51 |
| VI. Perspectives et avenir de l'insulinothérapie basale dans le diabète de type 2.....           | 52 |
| Partie II : Discussion des résultats de l'étude .....                                            | 55 |
| CONCLUSION .....                                                                                 | 65 |

|                    |    |
|--------------------|----|
| RÉSUMÉ.....        | 67 |
| ANNEXE.....        | 73 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 76 |

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

|              |                                                  |
|--------------|--------------------------------------------------|
| <b>DT2</b>   | : Diabète de type 2                              |
| <b>UKPDS</b> | : United Kingdom prospective diabetes study      |
| <b>TNI</b>   | : Traitement non insulinique                     |
| <b>IMC</b>   | : Indice de masse corporelle                     |
| <b>IDF</b>   | : Fédération internationale du diabète           |
| <b>OMS</b>   | : Organisation mondiale du diabète               |
| <b>AA</b>    | : Acide aminé                                    |
| <b>GH</b>    | : Hormone de croissance                          |
| <b>IRS</b>   | : Protein insulin receptor substrate             |
| <b>MaP</b>   | : Mitogen-activated protein kinase               |
| <b>NPH</b>   | : Neutral protamine Hagedorn                     |
| <b>IPZ</b>   | : Insulin protamin zinc                          |
| <b>PHi</b>   | : Point isoélectrique                            |
| <b>GLP-1</b> | : Glucagon Like peptide 1                        |
| <b>ASG</b>   | : Autosurveillance glycémique                    |
| <b>GAJ</b>   | : Glycémie à jeun                                |
| <b>EASD</b>  | : European association for the study of diabetes |

## **LISTE DES TABLEAUX**

|                                                                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée .....                                                                                                                                                         | 19 |
| Tableau 2. Comparaison des patients avant et après la mise sous insuline basale ..                                                                                                                                 | 20 |
| Tableau 3. Comparaison des 3 groupes après randomisation.....                                                                                                                                                      | 21 |
| Tableau 4. Comparaison de l'efficacité et la tolérance de l'insuline basale entre les 3<br>groupes .....                                                                                                           | 21 |
| Tableau 5. Études pivots comparant l'efficacité et la tolérance des insulines basales<br>chez le diabétique de type 2 insulino-naïf .....                                                                          | 59 |
| Tableau 6. Études comparant l'efficacité et la tolérance des basales de 2ème<br>génération en 3 injections par semaines à l'insuline Glargine en 1 injection<br>quotidienne chez le patient DT2 insulino-naïf..... | 63 |

## **LISTE DES FIGURES**

|                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1. Association de traitements antidiabétiques non insulinique utilisés dans la série étudiée .....                                                  | 20 |
| Figure 2. Comparaison du coût de traitement par insuline basale entre les 3 groupes .....                                                                  | 22 |
| Figure 3. La prévalence globale du diabète par millions de personnes (20–79 ans).24                                                                        |    |
| Figure 4. Estimation du nombre de personnes atteintes de diabète à travers le monde entre 2021–2045 .....                                                  | 25 |
| Figure 5. Pourcentage des répondants en hyperglycémie (diabète) ou sous traitement pour diabète par âge et sexe au Maroc selon l'étude STEPS 2017. ....    | 26 |
| Figure 6. Pourcentage des répondants en pré-hyperglycémie (prédiabète) par âge et sexe au Maroc selon l'étude STEPS 2017 .....                             | 27 |
| Figure 7. Pourcentage des patients diabétiques de type 2 sous ADO (partie noire) ou sous insulinothérapie (partie blanche) dans différents pays.....       | 28 |
| Figure 8. Figure 8.A : Proportion des personnes sous ADO ou sous insuline chez les patients diabétiques par sexe selon l'étude STEPS 2017, Maroc           |    |
| Figure 8.B : Proportion des personnes sous ADO ou sous insuline chez les patients diabétiques par milieu rural ou urbain selon l'étude STEPS 2017, Maroc.. | 29 |
| Figure 9. Structure moléculaire de l'insuline humaine .....                                                                                                | 30 |
| Figure 10. Représentation schématisée de la biosynthèse de l'insuline .....                                                                                | 32 |
| Figure 11. Rôle de l'insuline au niveau hépatique et au niveau périphérique (muscles) .....                                                                | 34 |
| Figure 12. Calendrier historique du développement des insulines .....                                                                                      | 38 |
| Figure 13. Profil d'action des insulines basales. (Ces profils d'action sont approximatifs et différents d'une personne à l'autre). ....                   | 39 |
| Figure 14. Mécanisme de métabolisation, d'absorption et de résorption de l'insuline Degludec.....                                                          | 41 |
| Figure 15. Libération de l'insuline Glargine à partir de son injection sous cutanée. 43                                                                    |    |
| Figure 16. Approche pour l'individualisation des objectifs chez le patient diabétique .....                                                                | 50 |

# INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est la maladie métabolique la plus répandue dans le monde et représente environ 90% des formes du diabète sucré. Le vieillissement de la population ainsi que la progression inéluctable du surpoids et de l'obésité à l'échelle mondiale ont contribué à la croissance exponentielle du DT2. Il s'agit d'une maladie fréquente et grave. Le nombre de personnes atteintes de diabète est passé de 151 millions en 2000 à 537 millions de personnes dans le monde en 2021, soit une personne sur dix. Le diabète et ses complications étaient la cause de 6.7 millions de décès en 2021 [1].

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique chronique due à une insulino-résistance périphérique associée à des troubles de l'insulinosécrétion. Les résultats de l'étude de l'UKPDS (United kingdom prospective diabetes study) ont démontré que la détérioration graduelle de la fonction sécrétoire des cellules Bêta des îlots de Langerhans est inévitable chez le patient diabétique de type 2[2]. Les deux principaux mécanismes expliquant cette altération sécrétoire sont l'exposition chronique à la glucotoxicité et à la lipotoxicité. L'évolution va malheureusement vers une détérioration progressive qui est particulièrement évidente au niveau de l'insulinosécrétion résiduelle. La recherche d'un équilibre glycémique correct quand l'insulinosécrétion résiduelle s'épuise (10 à 15 ans après la découverte du diabète) rend l'insulinothérapie inévitable [2].

Chez un patient DT2 déséquilibré, l'impact de l'exposition au glucose (exprimé en pourcentage de points d'HbA1c) due aux excursions glycémiques postprandiales est de l'ordre de 1 % quel que soit le niveau de l'HbA1c [3]. Ainsi, plus l'HbA1c est élevée, plus la contribution de l'hyperglycémie basale est importante dans le déséquilibre glycémique. L'insulinothérapie basale est reconnue aujourd'hui comme le Gold standard du traitement insulinique dans le diabète de type 2. Elle permet de réduire l'hyperglycémie basale, l'hyperglycémie liée au phénomène de l'aube et celle

due au phénomène de l'aube prolongé. Ces deux phénomènes sont considérés comme une période de déséquilibre maximum chez un patient DT2 sous traitements non insuliniques (TNI) [4][5].

L'insulinothérapie basale idéale serait celle qui permettrait d'obtenir le meilleur équilibre glycémique possible avec des glycémies moyennes les plus près possible de la normale avec une variabilité glycémique la plus faible possible et de diminuer la fréquence des hypoglycémies. Ainsi, la meilleure insuline basale serait une insuline lente ayant un profil d'activité long et étalé au cours du temps, dépourvue de pics et se rapprochant du profil « flat insulin ou insuline plate ».

L'instauration d'une insulinothérapie est une étape cruciale dans la vie d'un diabétique de type 2, qui va passer d'une thérapeutique généralement par voie orale, peu contraignante, à un traitement par une ou plusieurs injections quotidiennes d'insuline, qui nécessite une surveillance glycémique accrue et peut conduire à des épisodes hypoglycémiques. Le développement de nouvelles insulines basales plus flexibles en termes d'horaire d'injection et dont la durée d'action est supérieure à 24 heures soulève la possibilité de schéma d'injection d'un jour sur deux pour augmenter l'observance du traitement.

L'objectif de notre étude est de comparer l'efficacité de l'insuline Glargine U100 en une injection quotidienne versus l'insuline Glargine U300 ou versus l'insuline Degludec en une injection un jour sur deux chez les DT2 en termes de réduction de l'HbA1c après 3 mois de traitement.

## **MALADES ET MÉTHODES**

## **1. Type d'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective ouverte interventionnelle menée au sein du service d'Endocrinologie et de Diabétologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

## **2. Population étudiée :**

Le recrutement des patients se faisait lors des consultations au sein du service d'Endocrinologie-Diabétologie de l'hôpital.

- **Critères d'inclusion** : L'étude a inclus les patients diabétique de type 2 :
  - Âgés entre 30 et 70 ans
  - Autonomes
  - Insulinonaïfs
  - HbA1c entre 7,5% et 12 %
  - Sous au moins 2 traitements antidiabétiques non insuliniques depuis plus de 3 mois
  - Fonction rénale et hépatique normales
- **Critères d'exclusion** : Ont été exclu de l'étude
  - Les femmes enceintes ou allaitantes
  - Les patients sous corticothérapie
  - Les patients ayant un débit de filtration glomérulaire < 45 ml/min
  - Les patients présentant une insuffisance hépato-cellulaire
  - Les patients porteurs de pathologies pouvant modifier la cible d'HbA1c (insuffisance cardiaque...)
  - Les patients ayant un autre type de diabète

### **3. Déroulement de l'étude :**

Les patients éligibles ont été informés sur le protocole de l'étude et ont signé un consentement écrit avant leur participation à l'étude.

Les caractéristiques démographiques, les mesures anthropométriques et les traitements antidiabétiques ont été recueillis au cours d'un entretien avec le patient à l'aide d'une fiche d'exploitation préétablie.

L'hypoglycémie a été définie par la perception de signes cliniques d'hypoglycémie (hypoglycémie ressentie) et/ou par la mise en évidence d'une glycémie capillaire inférieure à 0,7 g/l. L'hypoglycémie sévère a été définie par une hypoglycémie ayant nécessité l'assistance d'une tierce personne.

Le bilan biologique initial a comporté un dosage de la glycémie à jeun et de l'HbA1c.

Les patients ont été randomisés par tirage au sort en 3 groupes :

- Groupe 1 : mis sous insuline Glargine U100 à raison d'une injection quotidienne
- Groupe 2 : mis sous insuline Glargine U300 à raison de 4 injections par semaine (lundi, mercredi, vendredi, dimanche)
- Groupe 3 : mis sous insuline Degludec à raison de 4 injections par semaine (lundi, mercredi, vendredi, dimanche)

L'insuline basale a été initiée à raison de 0,2 UI/Kg/j pour la Glargine U100 et 0,3UI/Kg/j pour la Glargine U300 et l'insuline Degludec.

Les traitements non insuliniques ont été poursuivis parallèlement à l'introduction de l'insuline basale avec réduction des doses de sulfamides hypoglycémiants de 50%.

Une phase de titration de l'insuline basale a été programmée sur une période de 1 mois en consultation et par contact téléphonique pour atteindre un objectif de glycémie à jeun entre 0,8 et 1,2 g/l.

#### **4. Critères de jugement :**

Les patients ont été réévalués 12 semaines après la phase de titration du traitement par insuline basale sur l'évolution du poids, de l'indice de masse corporelle (IMC), la fréquence des hypoglycémies, la glycémie à jeun, l'HbA1c, la dose hebdomadaire de l'insuline basale utilisée et le coût d'insuline dépensé en dirhams sur 12 semaines.

#### **5. Objectif primaire :**

Comparer l'efficacité de l'insuline Glargine U100 en 1 injection quotidienne versus l'insuline Glargine U300 ou l'insuline Degludec en 4 injections par semaine chez le diabétique de type 2 en terme d'évolution de la glycémie à jeun et de l'HbA1c après 12 semaines.

#### **6. Objectifs secondaires :**

Comparer l'insuline Glargine U100 en 1 injection quotidienne versus l'insuline Glargine U300 ou l'insuline Degludec en 4 injections par semaine en termes de :

- ✓ Présence des hypoglycémies
- ✓ Profil pondéral (poids et IMC)
- ✓ Dose d'insuline basale utilisée et du coût du traitement par l'insuline basale

#### **7. Analyse statistique :**

L'analyse statistique des données a été réalisée par le logiciel SPSS. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes et écart-types (âge, poids,

IMC, HbA1c, doses d'insuline) ou en médianes et interquartiles (ancienneté du diabète, coût de l'insuline). Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et pourcentages. La comparaison de la population étudiée avant et après mise sous insuline basale a été faite par le Test t pour Échantillons appariés pour les moyennes, le test de Wilcoxon pour les médianes et le test de Mc Nemar pour les proportions. La comparaison des 3 groupes à l'inclusion a été faite par Analyse de variance ANOVA pour les moyennes et test de Kruskal–Wallis pour les médianes. La comparaison des moyennes entre chaque paire de groupe (1 versus 2 ; 1 versus 3 et 2 versus 3) a été faite par le test t de Student, celle des médianes par les tests non paramétriques (test de Mann Withney) et celle des proportions par le test exact de Fisher. Le seuil de signification statistique a été fixé à 5%.

# RÉSULTATS

21 patients DT2 ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen des patients était de  $58,7 \pm 7,84$  ans avec une prédominance masculine (52,4%), une médiane de durée du diabète de 10 (8 ; 12) ans et un IMC moyen de  $26.83 \pm 3,69$  Kg/m<sup>2</sup>. La moyenne de l'HbA1c à l'inclusion était de  $10,2 \pm 1,31\%$  (Tableau 1).

Sur le plan thérapeutique, tous les patients étaient sous Metformine, 90,5% sous sulfamides et 19% sous inhibiteurs de la DPP4. L'association des TNI la plus utilisées était la bithérapie Metformine avec sulfamides chez 81% des patients. Une bithérapie comportant la metformine et les inhibiteurs de la DPP4 était utilisée chez 9.5% des patients et une trithérapie à base de Metformine, sulfamide et inhibiteurs de la DPP4 était utilisée chez 9.5% des patients (Figure 1). Les hypoglycémies étaient ressenties chez 95.2 % des patients et objectivées chez 57.1% des patients. Aucune hypoglycémie sévère n'a été rapportée par les patients.

Dans l'ensemble de la population étudiée, l'introduction de l'insuline basale était associée à une réduction significative de la glycémie à jeun ( $1,62 \pm 0,57$  g/l vs  $2,62 \pm 0,71$  g/l ;  $p < 0,001$ ), de l'HbA1c ( $8,72 \pm 1,31\%$  vs  $10,2 \pm 1,31\%$  ;  $p < 0,001$ ) et de la fréquence des hypoglycémies ressenties (33% vs 95,2% ;  $p < 0.001$ ) et objectivées (19% vs 57,1% ;  $p = 0,008$ ). Par ailleurs, l'introduction de l'insuline basale était associée à une prise pondérale significative ( $27,36 \pm 3,47$  Kg/m<sup>2</sup> vs  $26,83 \pm 3,69$  Kg/m<sup>2</sup> ;  $p = 0,028$ ) (Tableau 2).

7 patients ont été inclus dans chacun des 3 groupes de randomisation (groupe 1, 2 et 3). Les 3 groupes étaient comparables à l'inclusion sans aucune différence significative concernant l'âge, le sexe, l'ancienneté du diabète, l'IMC, la glycémie à jeun et l'HbA1c (Tableau 3).

L'insuline basale U300 et l'insuline Degludec en 4 injections par semaine ont démontré une efficacité comparable par rapport à l'insuline glargine U100 en une injection quotidienne sans aucune différence significative en termes de glycémie à jeun et d'HbA1c après 12 semaines d'utilisation. Il n'y avait pas également de différences significatives en termes de tolérance du traitement avec un IMC et une fréquence des hypoglycémies comparables à l'insuline Glargine U100 en une injection quotidienne. Aussi, il n'y avait pas de différence significative en termes de doses hebdomadaires d'insuline utilisées. Des oublis d'injection ont été constatés chez les patients sous insuline Glargine U300 et insuline Degludec en 4 injections par semaine, par contre aucun oubli d'injection n'a été rapporté avec l'insuline Glargine U100 en une injection quotidienne mais la différence n'était pas statistiquement significative (Tableau 4).

Le coût de l'insuline Degludec en 4 injections par semaine était significativement plus élevé que celui de l'insuline Glargine U100 en une injection quotidienne durant 12 semaines de l'étude ( $877,57 \pm 141,04$  vs  $585,57 \pm 179,9$  Dirhams ;  $p = 0.006$ ). Par contre, il n'y avait pas de différence significative en termes de coût d'insuline entre l'insuline Glargine U300 en 4 injections par semaine et l'insuline Glargine U100 en une injection quotidienne (Figure B).

La comparaison de l'insuline Glargine U300 et l'insuline Degludec en 4 injections par semaine n'a pas retrouvé de différence significative en termes d'efficacité (glycémie à jeun et HbA1c) et en termes de tolérance (IMC et fréquence des hypoglycémies). Il n'y avait pas de différence significative par rapport aux doses hebdomadaires d'insuline utilisées (Tableau 4). Par contre le coût de l'insuline Degludec était significativement plus élevé que l'insuline Glargine U300 ( $877,57 \pm 141,04$  vs 579 Dirhams ;  $p = 0,001$ ) (Figure 2).

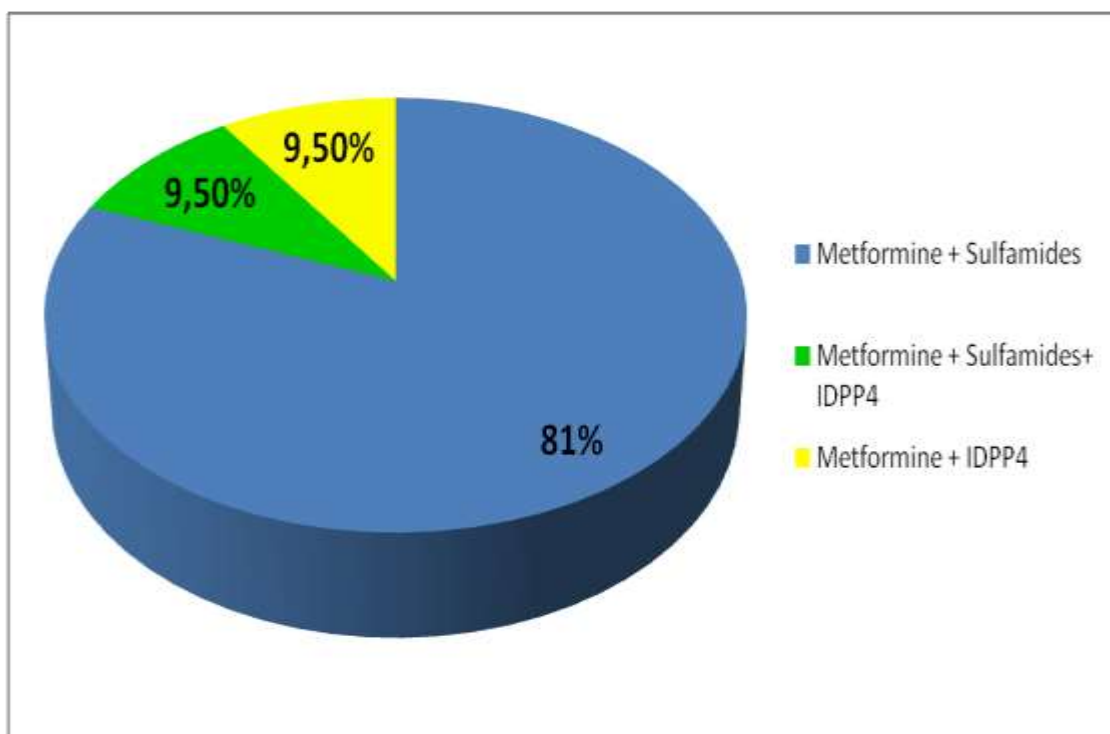
**Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée**

| Caractéristiques                         | (n = 21)     |
|------------------------------------------|--------------|
| Age (ans)*                               | 58,7 ± 7,84  |
| Sexe <sup>§</sup>                        |              |
| Homme                                    | 11 (52,4%)   |
| Femme                                    | 10 (47,6%)   |
| Ancienneté du diabète <sup>°</sup> (ans) | 10 (8 ; 12)  |
| Traitement du diabète <sup>§</sup>       |              |
| Metformine                               | 21 (100%)    |
| Sulfamides                               | 19 (90,5%)   |
| Inhibiteurs DDP4                         | 4 (19 %)     |
| HbA1C * (%)                              | 10,2 ± 1,31  |
| Hypoglycémies <sup>§</sup>               |              |
| ressenties                               | 20 (95,2%)   |
| objectivées                              | 12 (57,1%)   |
| sévères                                  | 0 (0%)       |
| IMC * (Kg/m <sup>2</sup> )               | 26.83 ± 3,69 |

\* exprimée en moyenne ± écart-type ; <sup>§</sup> exprimée en effectifs (pourcentages) ;

<sup>°</sup> exprimée en médiane (interquartiles)

**Figure 1. Association de traitements antidiabétiques non insulinique utilisés dans la série étudiée**



**Tableau 2. Comparaison des patients avant et après la mise sous insuline basale**

|                            | Avant insuline<br>basale | Après insuline<br>basale | <i>p</i> |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|
| Glycémie à jeun (g/l)*     | 2,62 ± 0,71              | 1,62 ± 0,57              | <0,001   |
| HbA1c (%)*                 | 10,2 ± 1,31              | 8,72 ± 1,31              | <0,001   |
| Poids (Kg)*                | 73,9 ± 12,54             | 75,24 ± 10,67            | 0,054    |
| IMC (Kg/m²)*               | 26,83 ± 3,69             | 27,36 ± 3,47             | 0,028    |
| Hypoglycémies ressenties§  | 20 (95,2%)               | 7 (33%)                  | < 0,001  |
| Hypoglycémies objectivées§ | 12 (57,1%)               | 4 (19%)                  | 0,008    |

\* exprimée en moyenne ± écart-type ; § exprimée en effectifs (pourcentages) ;

**Tableau 3. Comparaison des 3 groupes après randomisation**

|                              | Groupe 1<br>(n = 7) | Groupe 2<br>(n = 7) | Groupe 3<br>(n = 7) | p     |
|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------|
| Age (ans)*                   | 57,86 ± 7,42        | 57,86 ± 9,9         | 60,43 ± 6,85        | 0,796 |
| Sexe (Homme) §               | 5 (71,4%)           | 3 (42,9%)           | 3 (42,9%)           | 0,466 |
| Ancienneté du diabète (ans)° | 12 (8 ; 15)         | 8 (7 ; 10)          | 11 (8 ; 17)         | 0,175 |
| Poids (Kg)*                  | 70,57 ± 16,47       | 72,57 ± 8,52        | 78,57 ± 11,83       | 0,486 |
| IMC (Kg/m²)*                 | 25,38 ± 4,24        | 26,8 ± 3,21         | 28,3 ± 3,46         | 0,353 |
| Glycémie à jeun*             | 2,51 ± 0,59         | 2,65 ± 0,82         | 2,69 ± 0,78         | 0,898 |
| HbA1c*                       | 10,16 ± 1,4         | 10,24 ± 1,11        | 10,19 ± 1,59        | 0,994 |

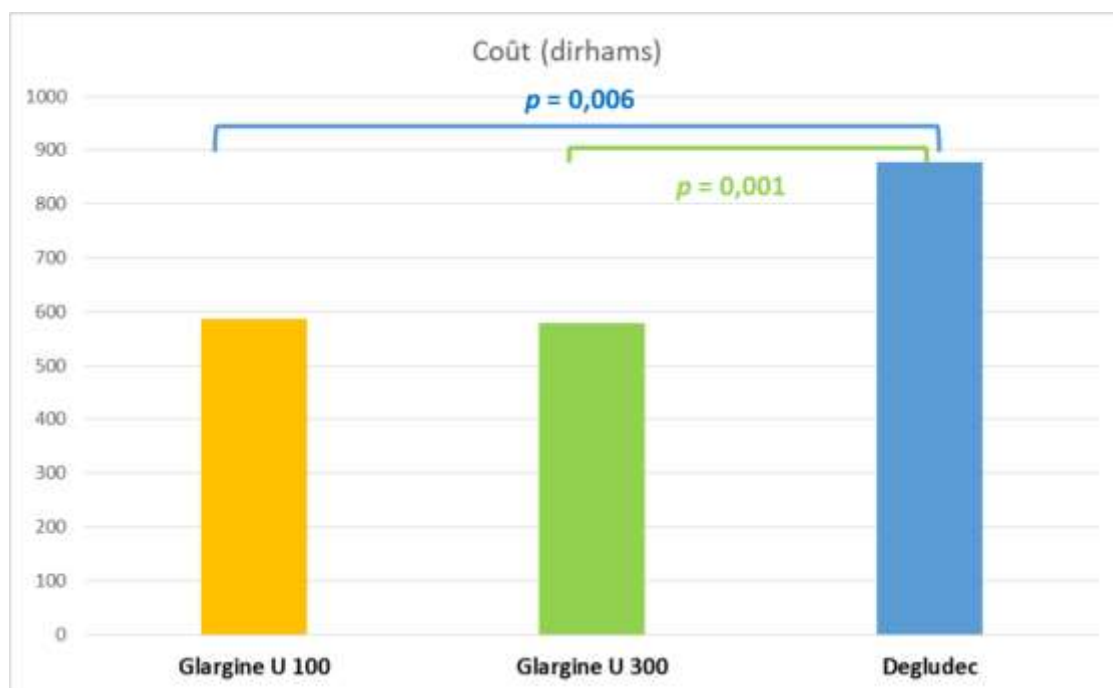
\* exprimée en moyenne ± écart-type ; § exprimée en effectifs (pourcentages) ; ° exprimée en médiane (interquartiles)

**Tableau 4. Comparaison de l'efficacité et la tolérance de l'insuline basale entre les 3 groupes**

|                                       | Groupe 1 vs 2               |                             |       | Groupe 1 vs 3               |                     |       | Groupe 2 vs 3               |                     |       |
|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------|-----------------------------|---------------------|-------|-----------------------------|---------------------|-------|
|                                       | Glargine<br>U100<br>(n = 7) | Glargine<br>U300<br>(n = 7) | p     | Glargine<br>U100<br>(n = 7) | Degludec<br>(n = 7) | p     | Glargine<br>U300<br>(n = 7) | Degludec<br>(n = 7) | p     |
| Gàj (g/l)*                            | 1,45 ± 0,44                 | 1,44 ± 0,32                 | 0,979 | 1,45 ± 0,44                 | 1,96 ± 0,77         | 0,151 | 1,44 ± 0,32                 | 1,96 ± 0,77         | 0,125 |
| HbA1c (%)*                            | 8,22 ± 1,25                 | 9,5 ± 1,22                  | 0,079 | 8,22 ± 1,25                 | 8,45 ± 1,26         | 0,745 | 9,5 ± 1,22                  | 8,45 ± 1,26         | 0,141 |
| Poids (Kg)*                           | 71,86 ± 12,62               | 73,86 ± 9,08                | 0,74  | 71,86 ± 12,62               | 80 ± 9,79           | 0,203 | 73,86 ± 9,08                | 80 ± 9,79           | 0,247 |
| IMC (Kg/m²)*                          | 25,97 ± 3,53                | 27,28 ± 3,46                | 0,495 | 25,97 ± 3,53                | 28,83 ± 3,31        | 0,144 | 27,28 ± 3,46                | 28,83 ± 3,31        | 0,412 |
| Hypoglycémie<br>ressenties§           | 3 (42,9%)                   | 2 (28,6%)                   | 1     | 3 (42,9%)                   | 2 (28,6%)           | 1     | 2 (28,6%)                   | 2 (28,6%)           | 1     |
| Hypoglycémies<br>objectivées§         | 2 (28,6%)                   | 1 (14,3%)                   | 1     | 2 (28,6%)                   | 1 (14,3%)           | 1     | 1 (14,3%)                   | 1 (14,3%)           | 1     |
| Dose d'insuline*<br>(unités/semaines) | 86 ± 29,62                  | 77,71 ± 17,1                | 0,534 | 86 ± 29,62                  | 85,7 ± 13,82        | 0,982 | 77,71 ± 17,1                | 85,7 ± 13,82        | 0,355 |
| Oubli d'injection§                    | 0 (0%)                      | 1 (14,3%)                   | 1     | 0 (0%)                      | 1 (14,3%)           | 1     | 1 (14,3%)                   | 1 (14,3%)           | 1     |

\* exprimée en moyenne ± écart-type ; § exprimée en effectifs (pourcentages)

Figure 2. Comparaison du coût de traitement par insuline basale entre les 3 groupes



## **DISCUSSION**

## Partie I : Données bibliographiques

### I. Situation épidémiologique

#### A. Epidémiologie du diabète de type 2 :

##### 1. Diabète dans le monde :

Le diabète sucré constitue un problème majeur de santé publique et une véritable pandémie selon les statistiques de la fédération internationale du diabète (IDF) [1]. Le nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde selon l'IDF est passé de 463 millions en 2019 à 537 millions de personnes en 2021, soit une augmentation de 74 millions en 2 ans (Figure 3). De plus, le diabète et ses complications étaient la cause de décès de 6.7 millions de personnes à travers le monde en 2021. Le nombre de personnes ayant une intolérance au glucose a atteint les 541 millions d'adultes, ce qui les expose à un risque très élevé de diabète de type 2. Les prévisions de l'organisation mondiale de la santé (OMS) et de l'IDF sont très préoccupantes puisqu'elles prévoient 643 millions de diabétiques en 2030 et 783 millions en 2045[1] (Figure 4).

Figure 3. La prévalence globale du diabète par millions de personnes (20–79 ans)[1].

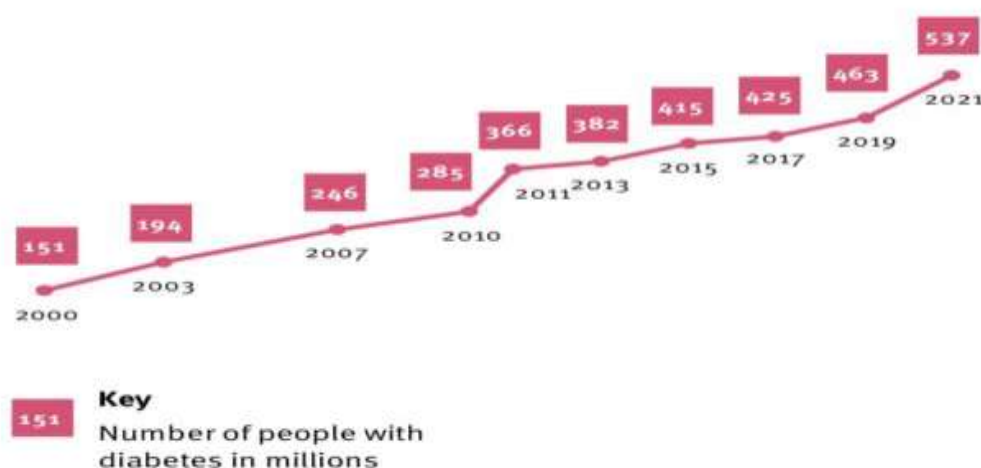
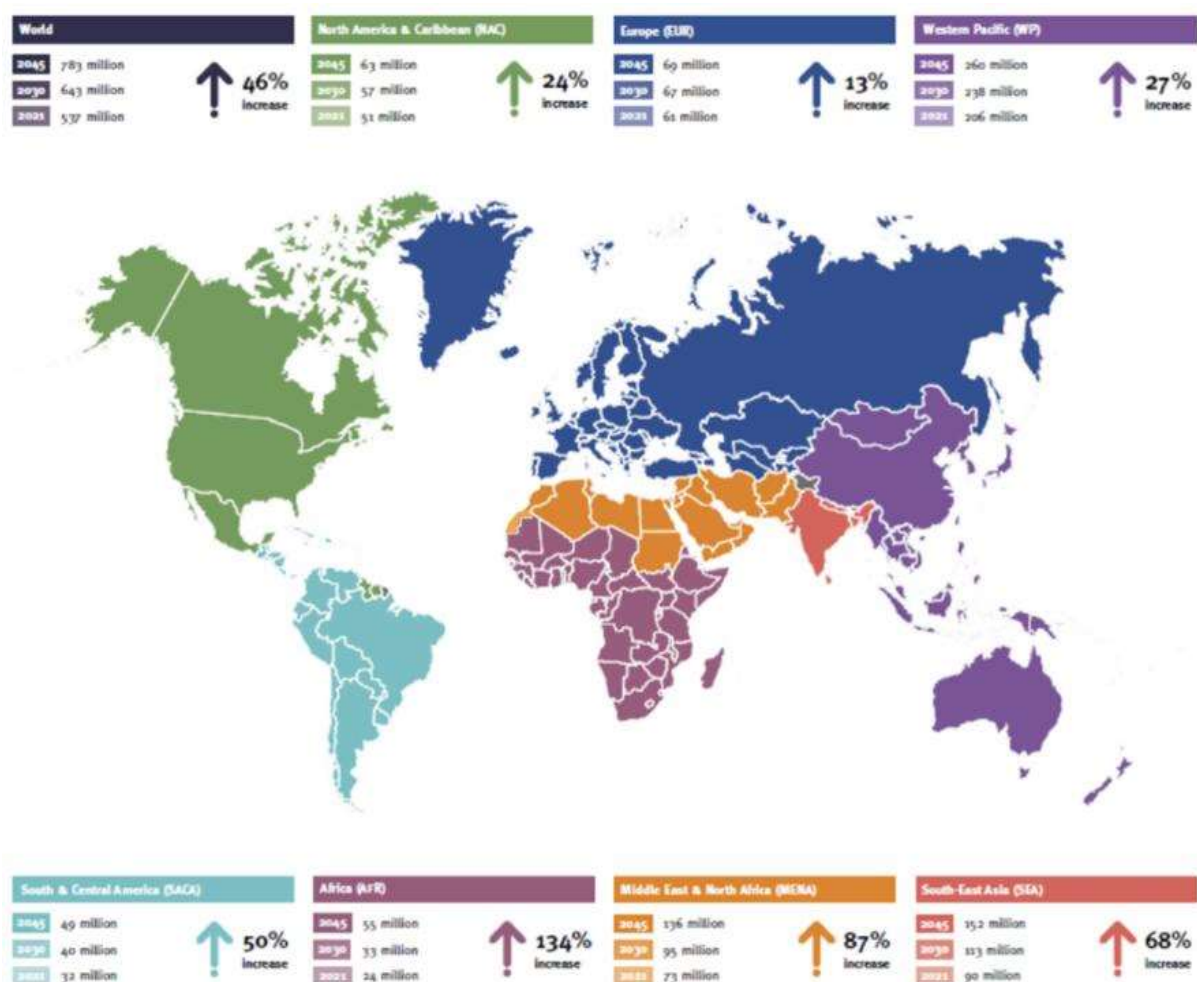


Figure 4. Estimation du nombre de personnes atteintes de diabète à travers le monde entre 2021–2045 [1]



## 2. Diabète au Maroc :

Au Maroc, selon l'enquête nationale STEPS menée en 2017 chez les personnes adultes, la prévalence du diabète était de 10,6% soit 2,7 millions de personnes. La prévalence du diabète était plus importante chez les femmes 12.6% (11.4–13.8) que chez les hommes 8.6% (7.2–10.0) (Figure 5) et en milieu urbain 12.1% (10.9–13.4) qu'en milieu rural 8% (6.7–9.4). L'enquête a montré que 49% des diabétiques méconnaissent leur maladie et 2,2 millions sont pré-diabétiques, soit une prévalence estimée à 10.4%, ce qui fait qu'au Maroc, une personne sur cinq est diabétique ou est susceptible de l'être dans le futur. Sur l'ensemble des personnes déclarées diabétiques, 71.6% étaient sous antidiabétiques oraux, tandis que 22% de ces personnes étaient sous insulinothérapie. La même étude a montré que 33% des marocains sont en surpoids et 20% sont obèses [6].

**Figure 5. Pourcentage des répondants en hyperglycémie (diabète) ou sous traitement pour diabète par âge et sexe au Maroc selon l'étude STEPS 2017 [6].**

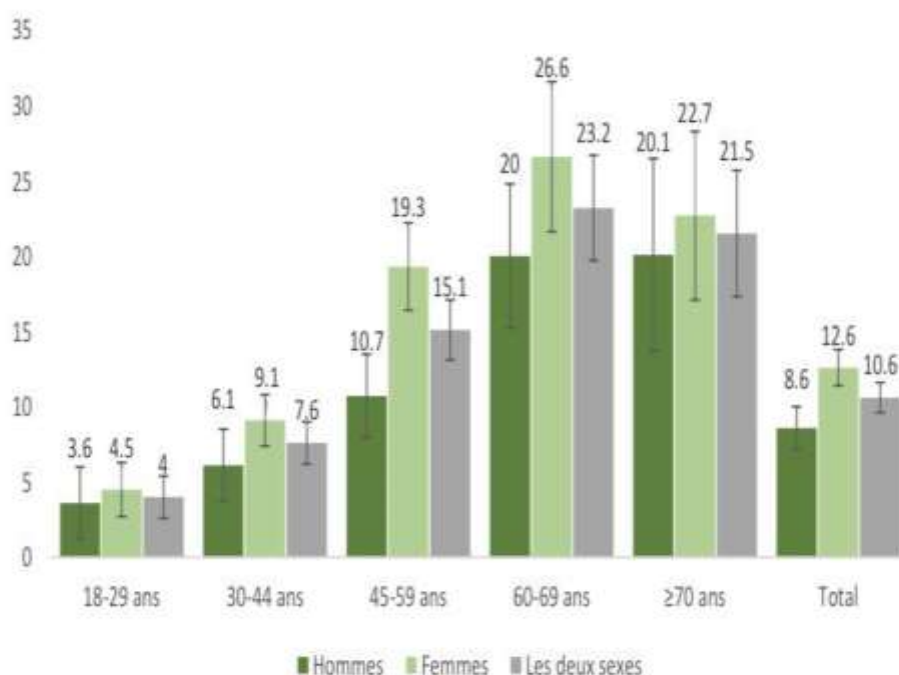
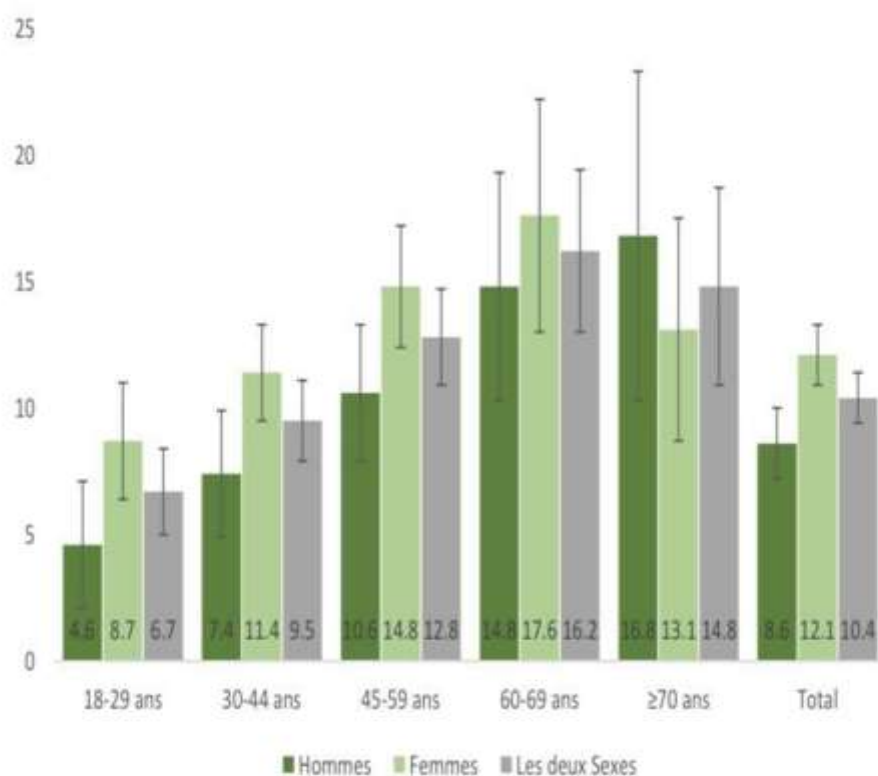


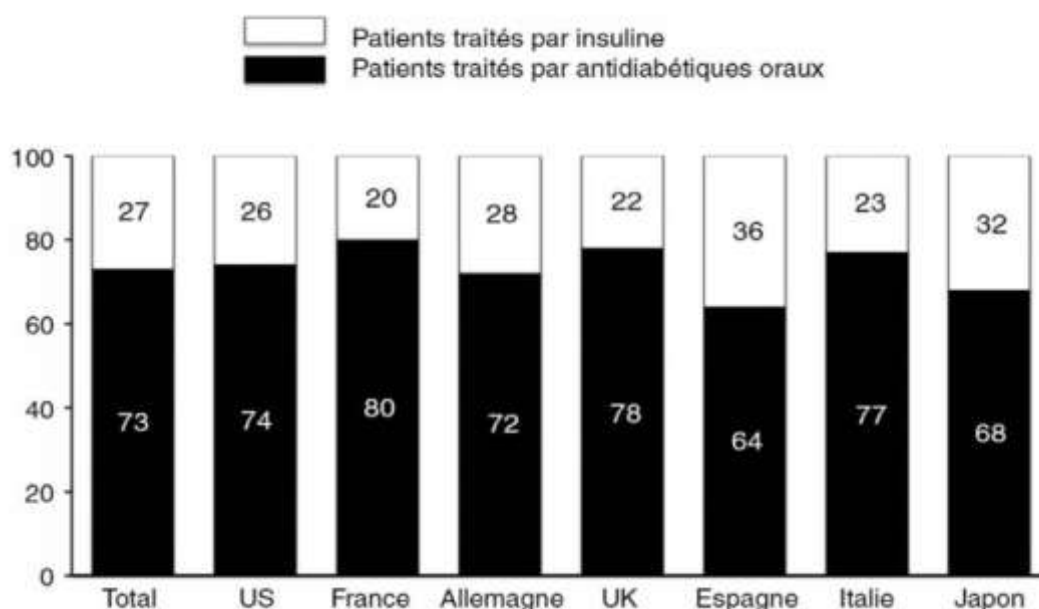
Figure 6. Pourcentage des répondants en pré-hyperglycémie (prédiabète) par âge et sexe au Maroc selon l'étude STEPS 2017 [6].



## B. Fréquence de l'insulinothérapie chez le diabétique de type 2 :

Au cours des dernières décennies, le nombre de patients DT2 insulinés n'a cessé de progresser, ces résultats sont expliqués par la croissance rapide du diabète de type 2 à travers le monde. Une enquête menée en France en 2008 sur le nombre de patients diabétiques insulinés incluant à la fois des diabétiques de type 1 et 2 a montré que le nombre des patients sous insulinothérapie était de 630 000 personnes dont 440 000 étaient des patients diabétiques de type 2 soit les deux tiers. Ces 440 000 patients représentaient 20% des diabétiques de type 2 en France [7][8] (Figure 7).

**Figure 7. Pourcentage des patients diabétiques de type 2 sous ADO (partie noire) ou sous insulinothérapie (partie blanche) dans différents pays [7][8].**

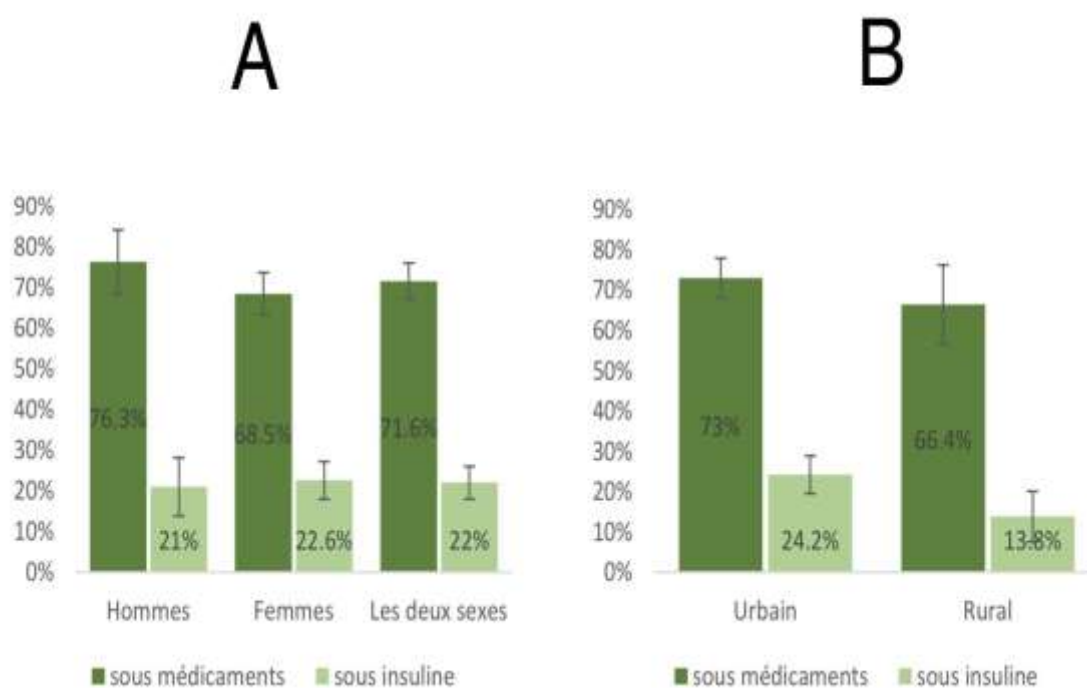


Au Maroc, et selon les résultats de l'enquête STEPS 2017, 22% des patients diabétiques étaient sous traitement insulinique dont 24.2% au milieu urbain et 13.8% au milieu rural sans différence significative entre les deux sexes (Figure 8) [6].

Figure 8.

Figure 8.A : Proportion des personnes sous ADO ou sous insuline chez les patients diabétiques par sexe selon l'étude STEPS 2017, Maroc [6].

Figure 8.B : Proportion des personnes sous ADO ou sous insuline chez les patients diabétiques par milieu rural ou urbain selon l'étude STEPS 2017, Maroc [6].



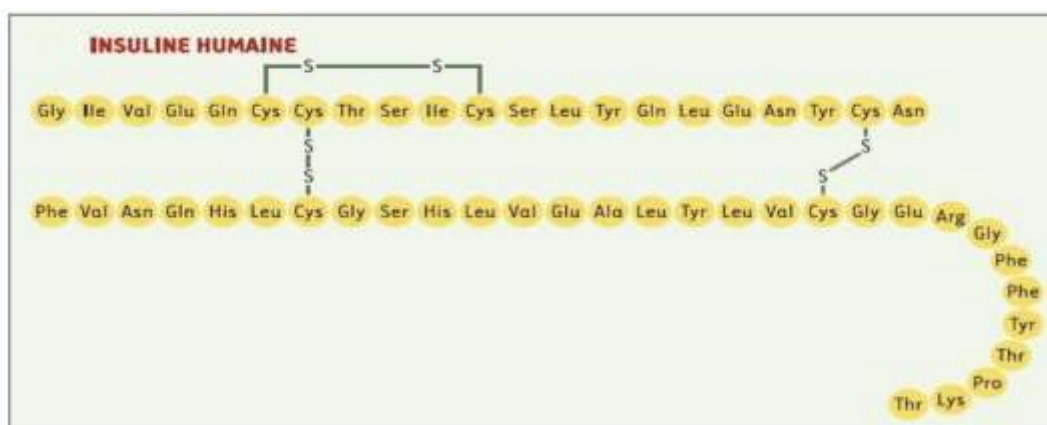
## II. Rappel Physiologique :

### A. Structure de l'insuline :

L'insuline est une hormone protéique synthétisée et sécrétée par les cellules Bêta des îlots de Langerhans du pancréas. L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme face à un arsenal important d'hormones et des neurotransmetteurs hyperglycémisants. Elle est composée de 51 acides aminés (a.a) répartis en 2 chaînes, la chaîne A comportant 21 a.a, et la chaîne B faite de 30 a.a. Les deux chaînes sont liées par deux ponts disulfures au niveau des cystéines, tandis qu'un troisième pont disulfure se trouve dans la chaîne A. [9][10][11]

La forme monomérique est la forme active de l'hormone et c'est sous cette forme que se présente la molécule d'insuline dans la gamme des concentrations physiologiques et à pH neutre. La molécule d'insuline peut se polymériser jusqu'à former des hexamères. La formation d'hexamères nécessite la participation d'atomes de zinc. Les hexamères d'insuline forment des cristaux qui représentent la forme de stockage majeure de l'hormone dans les granules de sécrétion. Cette capacité de polymérisation de l'insuline a été largement mise à profit pour la production d'insuline « retard » dans le traitement des diabétiques. [12]

Figure 9. Structure moléculaire de l'insuline humaine [11].



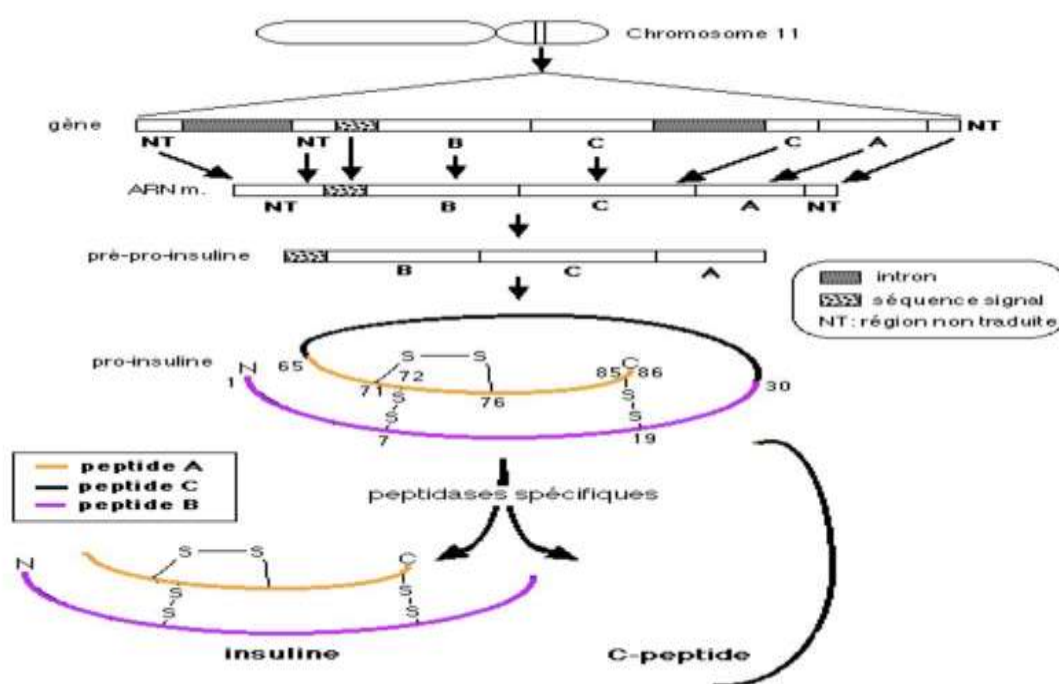
## **B. Biosynthèse de l'insuline :**

Le gène de l'insuline est situé sur le bras court du chromosome 11 chez l'homme. Le glucose est l'agent stimulant le plus puissant de la biosynthèse de l'insuline. Il augmente la transcription du gène et stabilise les ARNm de l'hormone. Les hormones qui stimulent la transcription du gène de l'insuline sont le *glucagon like peptide-1* (GLP-1), la GH, la prolactine et la leptine [12].

La transcription du gène de l'insuline aboutit à la synthèse de la pré pro-insuline, qui, après action d'enzymes protéolytiques, donne la pro-insuline. La pro-insuline est transportée dans des microvésicules où s'amorce la conversion en insuline (action des endopeptidases). La maturation se poursuit dans des vésicules issues de l'appareil de Golgi [12]. L'insuline est ensuite stockée dans les granules des cellules Bêta des îlots de langerhans, la quantité stockée est estimée à 10 mg soit 250 unités. [10] [13].

L'insuline est cosécétrée avec le peptide C par la cellule  $\beta$  par exocytose. La majorité des vésicules de sécrétion est localisée dans le cytoplasme. Environ 1% des vésicules est accolé à la membrane (docked) et constitue un « pool immédiatement mobilisable », responsable de la première phase de sécrétion d'insuline. Lors d'une stimulation de l'exocytose, les vésicules accostées deviennent « compétentes » vis-à-vis de la membrane plasmique. La seconde phase de sécrétion d'insuline correspond à un nouvel accolement des vésicules de sécrétion et leur conditionnement [12].

Figure 10. Représentation schématique de la biosynthèse de l'insuline [13].



### C. Mécanisme d'action de l'insuline :

L'action de l'insuline se fait via des récepteurs spécifiques exprimés à la surface de la plupart des cellules principalement au niveau du foie, tissu adipeux, le muscle et aussi les cellules nerveuses périphériques, cartilages, certaines zones du cerveau...

L'insuline agit en se liant sur son récepteur membranaire qui fait partie de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase. La fixation de l'insuline induit une trans-autophosphorylation des domaines tyrosine kinase intracellulaires du récepteur puis la phosphorylation et l'activation de ses substrats majeurs, les protéines insulino récepteur substrate (IRS), comprenant deux isoformes principales, IRS-1 et IRS-2 [14].

Deux grandes voies de signalisation sont activées par le récepteur de l'insuline en aval des IRS [15] :

- Voie de la phosphatidylinositol-3 kinase, activant la protéine kinase B et impliquée en priorité dans les effets métaboliques.
- Voie des MAP (*mitogen-activated protein*-kinases), impliquée en priorité dans les effets nucléaires, la croissance et la différenciation.

#### **D. Les actions de l'insuline :**

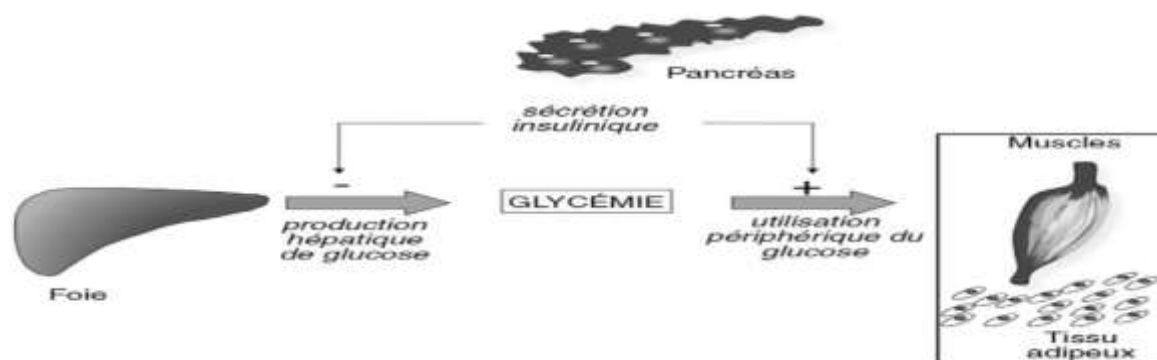
L'insuline est une hormone anabolique et hypoglycémiante, elle exerce des effets majeurs sur le métabolisme glucidique et aussi bien sur le métabolisme lipidique et protéique. De plus, elle possède d'autres effets pléiotropes : action anti-inflammatoire, antithrombotique et anti-oxydante. L'insuline est également considérée comme un facteur de croissance [10][16][17].

##### **1. Les effets de l'insuline sur le métabolisme des glucides :**

L'action hypoglycémiante de l'insuline résulte de 2 effets principaux (Figure 11) :

- L'augmentation de la captation du glucose par les tissus périphériques (muscle et tissu adipeux)
- La diminution de la production du glucose par le foie à travers la stimulation de la glycogénogenèse, l'inhibition de la glycogénolyse et secondairement à travers l'inhibition de la néoglucogenèse qui se fait à partir de précurseurs comme le lactate, pyruvate, glycérol et certains AA.

Figure 11. Rôle de l'insuline au niveau hépatique et au niveau périphérique (muscles)  
[18].



## 2. Les effets de l'insuline sur le métabolisme des lipides :

L'insuline est une hormone anti-lipolytique et lipogénique. Elle freine l'hydrolyse des triglycérides contenus dans les cellules adipeuses, et dans le même temps, elle favorise la synthèse d'acides gras à partir du glucose dans le foie et le tissu adipeux. Le résultat est une orientation du métabolisme vers le stockage de triglycérides dans le tissu adipeux. [19]

## 3. Les effets de l'insuline sur le métabolisme des protéines :

L'insuline exerce son action anabolique au niveau des muscles selon deux voies. La première consiste à la stimulation de la synthèse protéique à partir des acides aminés plasmatiques, la deuxième comprend une inhibition du catabolisme protéique en diminuant la synthèse de l'urée, et de la gluconéogenèse à partir d'AA.

## 4. Les effets pléiotropes anti-inflammatoires, antithrombotiques et antistress-oxydants :

En dehors de son effet hypoglycémiant, l'insuline assure une fonction pléiotrope à travers son action hypo-triglycéridémiante, anti-inflammatoire, antithrombotique et anti stress-oxydants. Plusieurs études ont prouvé ces effets parallèles et pléiotropes de l'insuline, et plaident pour une utilisation précoce de

l'insuline chez les patients diabétiques de type 2 en cas d'échec du traitement par voie orale, ou même de façon transitoire lors des épisodes intercurrents aigus (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, intervention chirurgicale ou hospitalisation en service de soins intensifs). [20] [21]

#### **5. Les effets de l'insuline sur la croissance :**

En plus de son effet anabolique, l'insuline est considérée comme un facteur de croissance. [22] [23] [24]

L'hyperinsulinisme endogène réactionnel et/ou exogène peut exercer des effets « mitogènes » bien que l'insuline ne soit pas mutagène. Ces effets sont expliqués par :

- La fixation sur les récepteurs de l'IGF-1
- La suractivation de la voie de la MAP kinase qui garde sa réactivité à l'insuline alors que la voie classique, qui sert à l'utilisation du glucose, a perdu une partie de sa sensibilité à l'insuline chez le patient DT2 responsable de la croissance et la prolifération cellulaire. [25]

### **III. Histoire de développement de l'insulinothérapie :**

L'insuline a été découverte en 1921, à Toronto, par Banting et Best à partir du pancréas du chien. La première utilisation thérapeutique de l'insuline fut le 11 janvier 1922 sous la forme amorphe d'un extrait pancréatique brut [26] [27]. Sa cristallisation, qui correspond à une forme de purification partielle, fut réalisée par Abel en 1926, puis perfectionnée par Scott en 1929. Jusque-là, l'utilisation de l'insuline d'extraction ou cristalline était très limitée chez les patients diabétiques à cause de la durée brève de l'effet hypoglycémiant. C'est pour cette raison qu'en 1936, Hans Christian Hagedorn développa une insuline à effet prolongé à travers l'adjonction de la protamine (protéine à haut poids moléculaire), elle fut appelée Neutral-protamine-hagedorn (NPH). En 1939, Scott de Toronto a pu perfectionner la NPH en ajoutant à celle-ci du zinc et de la protamine, cette insuline fut appelée Insulin protamine zinc (IPZ), elle avait une durée d'action ne dépassant pas la demi-journée.

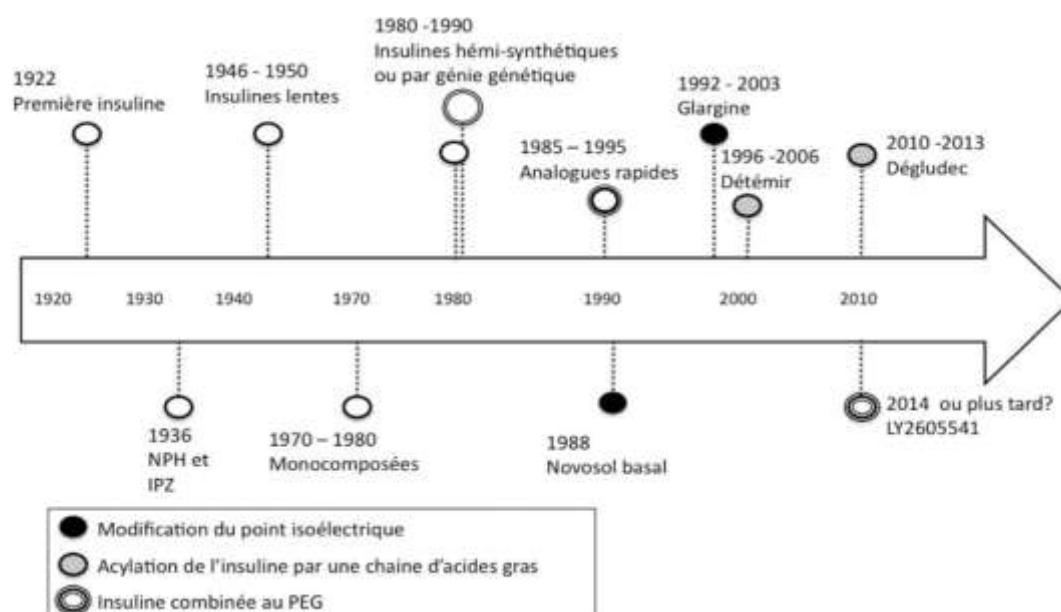
Dans les années 1950, au Danemark, Hallas-Moller constata que l'on peut obtenir des insulines prolongées en ajoutant des quantités importantes de zinc. Ainsi naquirent les « insulines ultra-lentes » où l'effet retard est obtenu par la formation de volumineux cristaux à résorption lente. Ce procédé permettait d'obtenir un effet retard dépassant les 24 heures. Malheureusement, les cristaux obtenus étaient de taille très inégale avec pour conséquence une grande variabilité dans la résorption sous-cutanée de ces insulines. Aujourd'hui, les insulines IPZ et les insulines au zinc ont disparu de notre pharmacopée car remplacées de manière avantageuse par les analogues prolongés de l'insuline obtenus par modification de la structure de l'insuline [28] [29] [30] [31].

A partir de 1975, l'élimination des impuretés par chromatographie a permis d'obtenir des insulines purifiées appelées Monopics ou Mono Composées moins allergisantes et moins antigéniques. Ces insulines demeuraient toutefois d'origine animale.

La structure chimique de l'insuline a été découverte pour la première fois en 1955 par Frederick Sanger, cette découverte lui a valu le prix Nobel en 1958.

Dans les années 1980, tous les efforts des laboratoires convergèrent pour produire des insulines ayant la même structure que l'insuline humaine native. En partant de la constatation que l'insuline de porc ne diffère de l'insuline humaine que par la présence d'un résidu alanine à l'extrémité carboxyl de la chaîne B (position B30) alors au lieu de la thréonine dans l'insuline humaine, il suffisait de remplacer par un procédé enzymatique l'alanine par de la thréonine pour obtenir une insuline humaine, hémisynthétique, encore appelée « insuline humanisée ». Par la suite, ce procédé laborieux a été détrôné au cours de la décennie 1980–1990 par la fabrication biosynthétique des premières insulines obtenues par génie génétique [32]. Ce procédé fut ensuite utilisé pour la production des analogues de l'insuline dont le premier exemple fut l'insuline lispro (Humalog®) qui fut commercialisée en 1996 de manière quasi concomitante en Europe et aux États-Unis [33] [34].

Figure 12. Calendrier historique du développement des insulines [31]



#### IV. Les types d'insuline utilisés pour l'insulinothérapie basale :

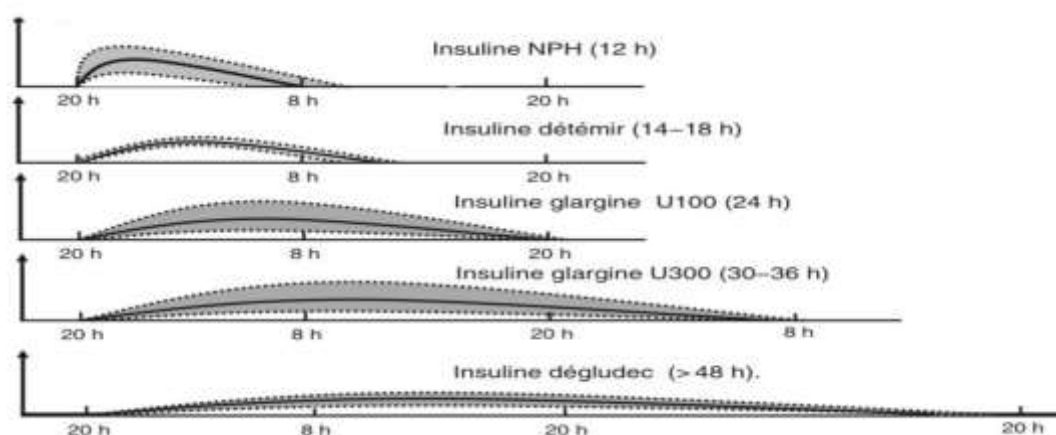
##### A. Les insulines à action intermédiaire

La NPH (Neutral-Protamine-Hagedorn) est une insuline humaine dont l'allongement de la durée d'action a été obtenu par adjonction de zinc et/ou de protamine, cette durée d'action ne dépasse pas les 12 heures ce qui nécessite deux injections par jour pour les 24h. Une injection d'insuline NPH réalisée avant le dîner ne couvre pas l'augmentation des besoins insuliniques de fin de nuit (Phénomène de l'aube) puisque sa durée d'action ne dépasse pas 10 heures chez de nombreux patients. En plus, le pic d'action de ces insulines NPH survient en milieu de nuit, le moment où le besoin en insuline est le plus faible, cela induit à des hypoglycémies nocturnes [35].

## B. Les analogues lents obtenus par protraction des insulines acylées

Afin de couvrir les besoins insuliniques de base, et de minimiser le risque hypoglycémique nocturne, les analogues lents ou prolongés ont été créés, leur principal objectif est d'assurer une couverture insulinique relativement stable durant 24 heures avec comme principe : Flat insulin ou insuline plate. Ces insulines lentes nécessitent souvent une seule injection par jour, et ont prouvé leur efficacité en termes de réduction d'HbA1c et d'amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques de type 2 [36].

Figure 13. Profil d'action des insulines basales. (Ces profils d'action sont approximatifs et différents d'une personne à l'autre). [35]



### 1. L'insuline Détémir :

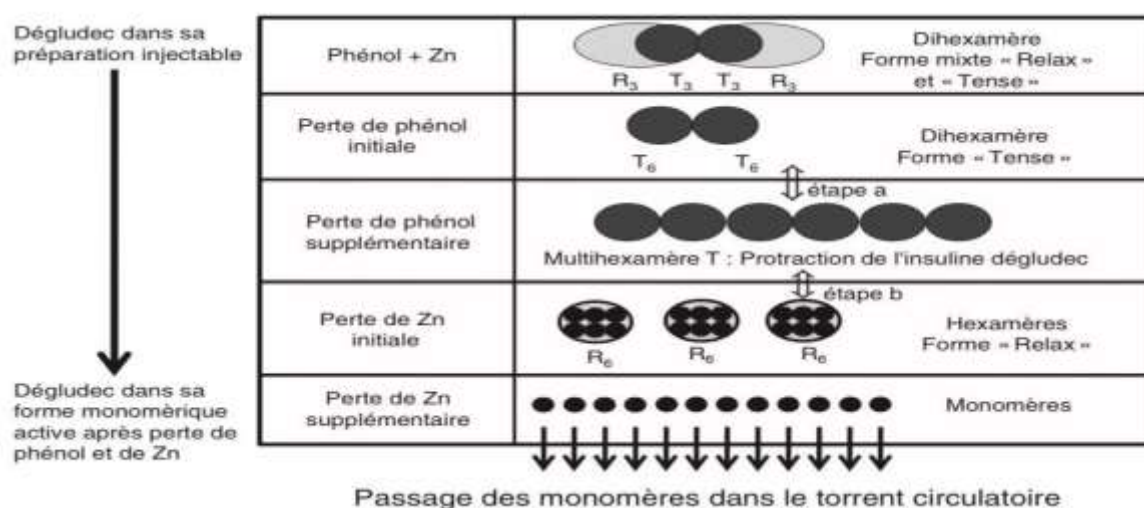
L'insuline Détémir est un analogue obtenu par le branchement sur la chaîne B de l'insuline et plus précisément sur l'acide aminé situé en position B29 d'une séquence carbonée faite d'acides gras à 14 atomes puis la délétion de l'acide aminé Thréonine B30. Cette technique est appelée acylation et permet à la Détémir de se fixer sur l'albumine plasmatique et interstitielle. Cette fixation augmente la durée d'action de la Détémir pour atteindre les 14 à 18 heures. Cette durée d'action reste insuffisante pour couvrir les besoins insuliniques basales, d'où le recours à l'administration de deux injections par jour. [36]

### 2. L'insuline Dégludec :

La technique de développement de la Dégludec est semblable à celle de la Détémir, grâce à l'acylation, la Dégludec est obtenue à travers une délétion de l'acide aminé Thréonine qui se trouve en position B30 puis le branchement d'un acide gras à 16 atomes de carbone sur l'acide aminé Lysine situé en position B29. Un autre acide aminé est ensuite inséré entre la Lysine B29 et la chaîne carbonée appelée : l'acide L-γ glutamique. Les seules différences entre la Détémir et la Dégludec sont la longueur de la chaîne carbonée et l'insertion de la molécule d'acide. Les préparations insuliniques de la Dégludec sont additionnées de phénol et de zinc lui permettant ainsi une résorption sous cutanée et un devenir métabolique spécifiques (Figure 14)[37]. La Dégludec dans sa préparation injectable est sous forme di-hexamère, une fois injectée en sous cutanée, le phénol va se disperser rapidement et par conséquent les di-hexamères s'assemblent et donnent des multi-hexamères, cette étape est appelée protraction (étape(a), Figure 14).

Les multi-hexamères représentent le dépôt au point d'injection de la Dégludec. Dans un deuxième temps, la perte progressive du zinc conduit à la résorption des multi-hexamères puis la libération de l'insuline sous forme de monomères qui seront fixés par la suite sur l'albumine plasmatique et interstitielle (étape (b), Figure 14). Cette fixation ajoute à la Dégludec un effet retard supplémentaire lui permettant ainsi d'atteindre une durée d'action supérieure à 48 heures. La Dégludec est considérée comme l'insuline dont la durée d'action est la plus longue avec un profil d'action stable et étalé réalisant ainsi le principe : flat insulin [37].

Figure 14. Mécanisme de métabolisation, d'absorption et de résorption de l'insuline Degludec.[37]



## **C. Les analogues lents obtenus par modification du point isoélectrique de l'insuline**

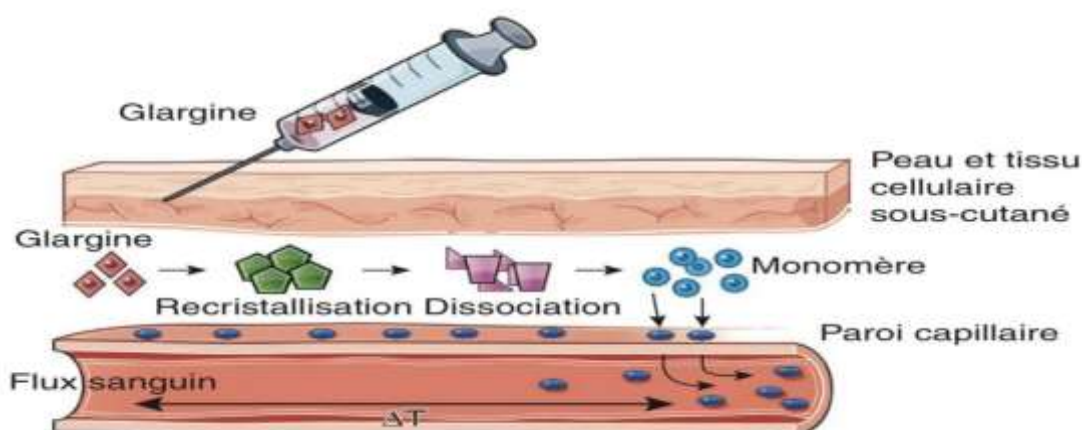
Le point isoélectrique (pHi) de l'insuline est la valeur du pH pour laquelle la molécule est électriquement neutre pour laquelle la solubilité de la molécule est minimale.

L'insuline Glargine subit des modifications au niveau de la chaîne B à 30 acides aminés, à travers le rajout de deux résidus d'Arginine en position B31 et B32. Le pHi de l'insuline Glargine est alors à 7, cela veut dire qu'il est proche du pH de la peau. Cette modification du pHi diminue la solubilité de l'insuline Glargine.

Le flacon de préparation commerciale de l'insuline Glargine est un milieu acide (pH à 4), la Glargine est alors plus soluble dans le flacon, le fait qu'elle soit injectée dans un milieu à pH supérieur à 7 diminue sa solubilité et par conséquent l'insuline qui était soluble dans le flacon, a tendance à se recristalliser sous la peau. Le temps nécessaire pour la dissolution des cristaux néoformés permet à la Glargine d'avoir un effet retard atteignant les 24 heures. Le zinc rajouté à la préparation facilite la recristallisation et augmente l'effet retard. [36]

L'insuline Glargine U100 (Lantus) a été mise sur le marché pour la première fois en 2003, une forme biosimilaire a été développée par la suite (Abasaglar/Basalog) qui a les mêmes effets que la Lantus mais à coût moindre. La Glargine U100 a une durée d'action de 24 heures, elle atteint son maximum 10 à 12 heures après l'injection ce qui fait d'elle une insuline non plate ou non flat insulin. [37]

Figure 15. Libération de l'insuline Glargine à partir de son injection sous cutanée.  
[37]



#### D. Les analogues lents hyperconcentrés

Le concept de ce type d'insuline est simple, il suffit de concentrer les insulines pour obtenir des préparations à durée d'action plus longue. Les explications fournies par les concepteurs de ce type d'insuline restent des hypothèses qui soulèvent plusieurs questions. Ils rapportent que lorsque l'insuline est injectée en sous cutané sous forme hyperconcentrée, la surface d'échange entre le dépôt insulinaire et le tissu cellulaire sous cutané est plus faible et par conséquent la vitesse d'absorption et le passage dans la circulation générale sont ralentis.

La Glargine U300 (Toujeo) est une insuline hyperconcentrée, sa demi-vie est de l'ordre de 19 heures et sa durée d'action atteint les 36 heures, elle a un profil étalé au cours du temps ce qui la rapproche du principe flat insulin [37]. L'étude EDITION 2015 a pu mettre en évidence la supériorité de la Glargine U300 par rapport à la Glargine U100 en termes de réduction de la fréquence des hypoglycémies nocturnes et des fluctuations glycémiques. [38]

## **V. Gestion de l'insulinothérapie basale chez le diabétique de type 2**

### **A. Les indications de l'insulinothérapie basale chez le patient diabétique de type 2 :**

L'insulinothérapie basale devrait être proposée dès que l'équilibre glycémique échappe au traitement non insulinique seul prescrit à doses maximales tolérées. L'échec thérapeutique peut être « relatif » ou « absolu ». Quand il est relatif, c'est-à-dire lorsque l'HbA1c est comprise en général entre 7 et 8 %, la décision de mise en place d'une insulinothérapie basale dépend de multiples facteurs : âge, contexte clinique et motivation du patient.

Généralement, il faudra considérer un traitement par agoniste du récepteur de glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ou par agoniste du récepteur du GLP-1 et agoniste du glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) avant de proposer une insulinothérapie chez DT2 [39].

Certaines situations peuvent indiquer d'emblée la mise en route d'une insulinothérapie telle qu'une contre-indication aux traitements non insulinique (insuffisance rénale ou hépatique) ou une HbA1c au moment du diagnostic supérieure à 10%. L'indication peut aussi être transitoire chez un diabétique de type 2 en cas de décompensation aiguë ou contexte d'hospitalisation en réanimation. [40]

## **B. Les modalités de l'insulinothérapie basale chez le patient diabétique de type 2 :**

### **1. Choix du type d'insuline basale**

L'insulinothérapie basale « idéale » doit avoir :

- Une action dont la durée est de l'ordre de 24 heures pour réduire l'hyperglycémie basale sur l'ensemble du nycthémère
- Une action qui soit relativement étalée sur 24 heures mais avec un maximum d'activité qui se situe dans la période qui s'étend de 5 heures du matin jusque vers 11 heures du matin pour réduire l'hyperglycémie liée au phénomène de l'aube et celle due au phénomène de l'aube prolongé
- Un meilleur équilibre glycémique possible avec des glycémies moyennes les plus près possible de la normale (« low sugar ») et avec les fluctuations glycémiques les plus faibles possible « flat sugar » [41].

Pour cela, la meilleure solution serait d'avoir des insulines lentes ayant des profils d'activité longs et étalés au cours du temps « flat insulin » [42].

Lors de l'instauration d'une insuline basale, il est souhaitable de préférer un analogue lent de l'insuline, le plus souvent la Glargine U100, plutôt que l'insuline NPH, en raison d'un moindre risque hypoglycémique et d'une moindre variabilité glycémique [40]. La pharmacocinétique des autres analogues lents de l'insuline (Détémir, Glargine U300, Degludec U100 et U200) les rend utiles dans un certain nombre de situations individuelles, en initiation ou en remplacement de la NPH ou de la glargine U100, tout en tenant compte d'un coût journalier de traitement généralement plus élevé [40] :

- La Glargine U300 et la Degludec sont intéressantes lorsque le risque d'hypoglycémies, notamment nocturnes, est préoccupant (antécédents

d'hypoglycémie confirmée et/ou symptomatique, voire sévère, mauvaise perception des hypoglycémies, présence d'une insuffisance rénale chronique, patient fragile et/ou dénutri ...)

- La Détémir est intéressante lorsque le profil glycémique du patient oriente vers la prescription d'une injection d'une insuline d'action moins prolongée le matin (hyperglycémie diurne prédominante, corticothérapie...).

## **2. Initiation d'une insuline basale :**

L'initiation d'une insulinothérapie basale nécessite une phase de préparation (co-décision avec le patient), ainsi qu'une éducation thérapeutique du patient et de son entourage. L'initiation de l'insuline basale peut quasiment toujours être proposée en ambulatoire, notamment en dehors de toute situation de grand déséquilibre du diabète.

La dose d'initiation est généralement de 10 unités/jour ou 0,1 à 0,2 UI/Kg/jour [39]. Dans la plupart des cas, l'injection d'insuline basale peut se faire indifféremment le matin ou le soir, en conservant par la suite l'horaire initialement choisi (avec une flexibilité de quelques heures possible pour la glargine U300 et plus encore pour la degludec U100 et U200).

Dans tous les cas, il faudra instaurer ou renforcer une auto-surveillance glycémique pour l'adaptation des doses d'insuline et la prévention des hypoglycémies. L'objectif est d'autonomiser le patient ainsi que son entourage par une démarche d'éducation thérapeutique.

## **3. Gestion des anti-hyperglycémiants lors de l'instauration d'une insuline basale**

Lors de l'instauration d'une insuline basale, il est souhaitable de maintenir la metformine, d'arrêter les sulfamides hypoglycémiants en raison du risque d'hypoglycémie et de considérer l'arrêt ou le maintien des autres anti-

hyperglycémiants (inhibiteurs de la DPP4, inhibiteurs des SGLT2, agonistes du récepteurs de GLP-1) en fonction de leurs effets potentiels dans cette situation (meilleur contrôle glycémique, diminution du risque hypoglycémique, réduction des doses d'insuline et/ou moindre prise de poids) [40].

Il est recommandé de maintenir un traitement par inhibiteurs des SGLT2 ou agonistes du récepteur de GLP-1 en cas de maladie cardiovasculaire avérée, d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique, en choisissant alors une molécule ayant fait la preuve de son bénéfice [40].

### **C. Surveillance de l'insulinothérapie basale chez le diabétique de type 2**

Après initiation d'une insuline basale, un suivi rapproché devra être proposé pour vérifier la bonne réalisation, l'efficacité et la tolérance de l'insulinothérapie, modifier le protocole d'adaptation des doses si nécessaire et adapter les traitements anti-hyperglycémiants associés. La surveillance doit être à la fois clinique et biologique.

#### **1. Autosurveillance glycémique**

L'utilité de l'autosurveillance glycémique (ASG) est unanimement reconnue dans le diabète de type 1, mais également dans le diabète de type 2 dès lors que le sujet est insuliné [43] [44]. L'ASG est un outil de surveillance avec deux objectifs. Le premier objectif est d'ajuster les doses de l'insulinothérapie et le second consiste à prévenir la survenue des hypoglycémies et réduire ainsi leur fréquence. Les modalités de l'ASG chez un patient DT2 sous insulinothérapie basale comportent :

- ***La glycémie pré-petit-déjeuner pour adapter la dose d'analogue prolongé de l'insuline :***

La titration de la dose va se faire sur la glycémie à jeun selon l'objectif thérapeutique fixé en concertation avec le patient et défini par deux seuils, inférieur

et supérieur, entre lesquels la glycémie de jeûne (avant le petit-déjeuner) devrait se situer. Par exemple, pour obtenir une HbA1c < 7 %, il faudra viser une glycémie au réveil entre 0,80 g/L et 1,30 g/L et « titrer » l'insuline basale dans ce sens. Le schéma de titration doit être individualisé selon le patient et le type de basale utilisée. Généralement, on propose les schémas de titration suivant avec la glargine U100 :

- L'augmentation de la dose tous les 3 jours de 2 unités ou de 10 % chez les patients traités par de fortes doses d'insuline basale
- L'augmentation de 1 unité par jour

L'augmentation des doses va se faire jusqu'à atteindre l'objectif de la glycémie à jeun sans hypoglycémies. En cas de survenue d'une hypoglycémie en l'absence de cause évidente, il faudra baisser les doses de 10 à 20% [39].

Pour les analogues ultra-lent et dans la mesure où le « steady state » insulinique à chaque modification de dose sera atteint au bout de 24 heures, il sera préférable d'attendre 2 jours avant de modifier la dose de la Glargine U300. Avec des insulines à action encore plus lente comme la Degludec, le délai pour effectuer toute modification devrait être porté à 4-5 jours.

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

Une glycémie de fin d'après-midi est une glycémie de sécurité car elle reflète la glycémie basale nocturne. Elle permet de détecter de manière indirecte les hypoglycémies nocturnes. Ainsi, la constatation d'une glycémie de fin d'après-midi inférieure à 0,80 g/L devrait conduire à une réduction de la dose d'insuline ou à l'introduction d'une collation glucidique en milieu d'après-midi jusqu'à ce que cette glycémie retrouve une valeur supérieure à ce seuil.

– ***La glycémie de milieu de matinée :***

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

reste excessive [45] et peut conduire à une intensification thérapeutique (ajout insuline prandiale ou un agoniste des récepteurs du GLP-1 à action essentiellement postprandiale) [46].

Ainsi, l'ASG chez un patient DT2 peut être limitée à [47]:

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

Cette procédure permet d'évaluer de manière correcte l'efficacité et la sécurité du traitement insulinique, tout en limitant la consommation totale et annuelle de bandelettes.

## **2. Poids**

La prise de poids est la conséquence de la mise en route du traitement insulinique chez le patient diabétique de type 2, souvent en surpoids et insulino-résistant. Il est connu que toute baisse de l'HbA1c de 1% durant un traitement à base d'insuline, s'accompagne d'une prise de poids de 2 kilogrammes environ [48] [49]. Une surveillance du poids ainsi qu'une éducation du patient diabétique de type 2 s'avèrent nécessaires pour prévenir une telle conséquence. Il faut noter que la prise de poids peut être freinée lorsque l'insulinothérapie est associée à la metformine ou aux agonistes des récepteurs de la GLP-1 [46].

## **3. La qualité de vie**

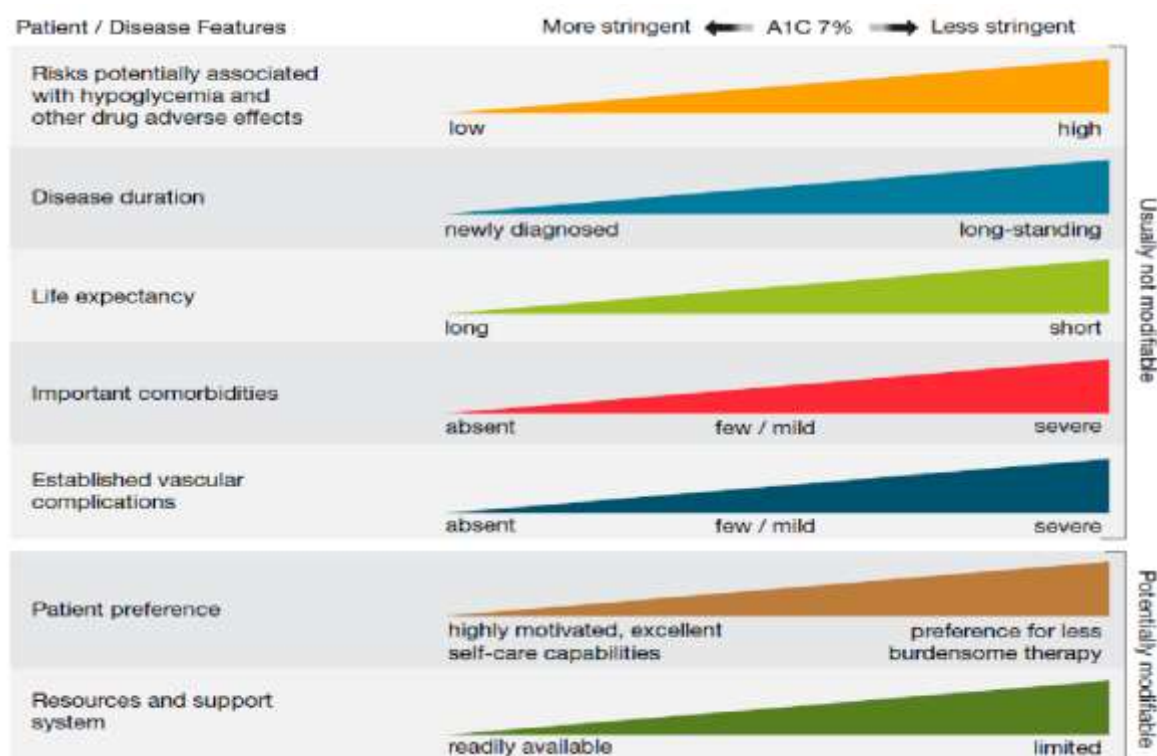
L'évaluation du traitement insulinique doit prendre en considération la qualité de vie du patient, sa satisfaction ainsi que son implication dans le traitement, qui grâce à une éducation thérapeutique sera capable de suivre un mode de vie adapté à

son diabète impliquant des mesures diététiques, une activité physique régulière et une perte de poids.

#### 4. L'HbA1c

Les objectifs en termes d'HbA1c dépendent du profil de chaque patient en fonction de l'âge, des comorbidités associées, de la durée d'évolution du diabète, des antécédents cardiovasculaires, de la fonction rénale et de la grossesse [50] (Figure 16). Une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7% est recommandée chez la plupart des patients diabétiques de type 2 à une valeur supérieure ou égale à 7% un traitement doit être instauré ou modifié.

Figure 16. Approche pour l'individualisation des objectifs chez le patient diabétique [50]



## 5. Enregistrement glycémique continu (Continuous Glucose Monitoring ou CGM) :

Chez le DT2, le CGM permet de [51] :

- Motiver ou faire décider une personne diabétique à accepter un traitement injectable alors que, jusque-là, elle était traitée par des antidiabétiques oraux
- Orienter le choix d'intensification thérapeutique après l'échec des antidiabétiques oraux à doses maximales tolérées soit vers une insuline basale si l'hyperglycémie basale prédomine ou vers un agoniste des récepteurs du GLP-1 si l'hyperglycémie postprandiale prédomine
- Orienter le choix du type de basale appropriée au profil glycémique du patient
- Apprécier la variabilité glycémique et la détection des hypoglycémies asymptomatiques

Cette surveillance permettra une utilisation optimale de l'insuline basale et éventuellement de détecter les signes de « sur-basalisation ou over-basalisation » tels une dose d'insuline basale supérieure à 0,5 UI/Kg/jour, une augmentation de la différence entre glycémie au coucher et la glycémie matinale et/ou la glycémie post et pré prandiale, les hypoglycémies ressenties ou non et la variabilité glycémique élevée [39].

## **VI. Perspectives et avenir de l'insulinothérapie basale dans le diabète de type 2**

Afin de répondre à ces objectifs thérapeutiques, plusieurs efforts ont été faits pour que la Glargine U100 voit le jour en 2003, elle est d'ailleurs l'insuline basale de référence qui a prouvé son efficacité durant toutes ces années, cependant l'arrivée de nouvelles insulines telles que la Degludec et la Glargine U300 a bouleversé le monde de l'insulinothérapie et a rendu possible l'atteinte plus fréquente des objectifs thérapeutiques avec une réduction jugée modeste de la fréquence des hypoglycémies. Des insulines basales avec une injection par semaine sont en cours d'évaluation et qui ont comme objectif, une diminution des contraintes des injections quotidiennes et une résorption stable avec une variabilité plus faible afin de minimiser le maximum possible la fréquence des hypoglycémies. Plusieurs insulines hebdomadaires sont en cours de développement et dont les caractéristiques moléculaires sont différentes les unes des autres. Deux techniques de recherche sont prometteuses et qui ont permis de développer l'insuline basale Icodec et l'insuline basale Fc ou Bif, dont les nombreuses techniques de développement utilisées se basent sur le ralentissement de l'absorption sous cutané (c'est ce qu'on appelle la formation retard) et l'augmentation du rayon hydrodynamique (technique de pegylation) ou du poids moléculaire soit par fusion d'une immunoglobuline ou par liaison protéique d'albumine. [52]

L'insuline basale Fc ou Bif est obtenue grâce à la liaison de l'insuline à une immunoglobuline G sur l'acide aminé situé en position 21 de la chaîne A de l'insuline. Cette liaison acquiert à l'insuline une durée de vie plus longue avec une demi-vie de 17 jours et une activité hypoglycémiante supérieure à 5 jours. Dans les premiers essais de la phase 2, 399 patients DT2 traités par insulinothérapie basale ont été répartis d'une façon aléatoire en deux groupes. Le premier a reçu la Degludec avec une injection par jour et le deuxième a reçu la Fc en une injection par semaine. Après 32 semaines de traitement, les résultats en terme de réduction de l'HbA1c étaient comparables (-0.58% pour la Fc et -0.66% pour la Degludec), avec une incidence des hypoglycémies inférieures à 70 mg/dl plus faible chez le groupe ayant reçu la basale Fc. Une autre étude de la phase 2 a comparé l'efficacité de la Fc par rapport à la Degludec chez des DT 2 insulino-naïfs et a objectivé des résultats similaires chez les deux groupes en termes de réduction de l'HbA1c et de la fréquence des hypoglycémies [52].

Quant à l'insuline basale Icodec, cette dernière est obtenue grâce à une technique d'acylation (comme celle utilisée dans la Degludec) qui consiste en une insertion d'une chaîne carbonée sous forme d'un diacide C20 au niveau de l'acide aminé lysine situé en B29 après délétion de la thréonine en B30. L'insertion de la chaîne carbonée nécessite un spacer sous forme d'oligoéthylène glycol de l'acide gamma L-glutamique. Puis vient la protraction et la fixation sur l'albumine qui permettront d'augmenter la durée d'action de l'insuline. En plus de toutes ces modifications, l'insuline Icodec est caractérisée par le remplacement de trois acides aminés situés en A14, B15 et B25 par de l'histidine. Ces positions d'acides aminés jouent un rôle essentiel dans la fixation de l'insuline sur son récepteur ainsi que sa libération, ce qui par conséquent augmente le temps de fixation et de libération de l'insuline par son récepteur. L'ensemble de ces modifications permet à l'insuline

Icodec d'avoir une durée d'action de 196 heures, un pic de concentrations à 16 heures et un effet hypoglycémiant de 7 jours. Les essais de l'insuline Icodec en phase 2 chez des patients DT2 insulino-naïfs, ont montré que l'injection hebdomadaire de l'Icodec donne les mêmes résultats à ceux de la Glargine U100 en termes de réduction de l'HbA1c et des moyennes glycémiques. Cependant, le pourcentage de temps passé entre 70 et 140 mg/dl était plus important avec l'Icodec après 24 semaines de traitement, sachant que les doses (unités/jour) utilisées chez le groupe sous Icodec étaient inférieures à celles utilisées chez le groupe de la glargine U100. D'autres études de la phase 3a ont pu montrer la non infériorité de l'Icodec par rapport à la Degludec, en termes de réduction de l'HbA1c et le taux d'hypoglycémies, par contre l'Icodec avait un score plus élevé au questionnaire de satisfaction vis à vis du traitement du DT2. [52]

En plus des objectifs glycémiques et de la fréquence des hypoglycémies, les insulines basales hebdomadaires ont pour but de faciliter la mise en route du traitement insulinique chez les patients DT2 et d'améliorer ainsi l'observance thérapeutique. Il est même prévu que de nouvelles préparations incluant une insuline basale hebdomadaire et un incrétinomimétique peuvent voir le jour dans pas longtemps puisque cette association permettra une seule injection hebdomadaire ce qui améliorera la qualité de vie des patients diabétique de type 2. [52]

L'insulinothérapie basale hebdomadaire pourrait améliorer l'observance thérapeutique chez les patients DT2, surtout chez les personnes âgées, car le nombre d'injections va passer de 365 injections par an à 52 seulement. Si les résultats des essais cliniques de l'insuline basale hebdomadaire sont favorables, leur mise sur le marché pourrait redéfinir la prise en charge du DT2.

## **Partie II : Discussion des résultats de l'étude**

Notre étude confirme l'intérêt de l'introduction de l'insuline basale dans l'amélioration de l'équilibre glycémique avec une baisse significative de la moyenne des glycémies à jeun et de l'HbA1c. Aussi l'insulinothérapie basale a permis dans notre étude de réduire la fréquence des hypoglycémies ressenties et objectivées et s'est associée à un gain pondéral de 1,34 kg ( $73,9 \pm 12,54$  kg versus  $75,24 \pm 10,67$  kg ;  $p = 0,054$ ). Nos résultats rejoignent les données de la littérature. En effets, dans l'étude 4T ayant comparé l'insulinothérapie basale, prandiale et biphasique, les 3 approches thérapeutiques ont démontré les mêmes résultats en termes d'atteinte des objectifs de l'HbA1c (6.8%-7.1%;  $p = 0.28$ ) avec une réduction comparable de la glycémie à jeun ( $p = 0.83$ ) [53]. Néanmoins, la médiane des taux d'hypoglycémies par patient et par an était la plus faible dans le groupe insuline basale (1,7), plus élevée dans le groupe insuline biphasique (3,0) et la plus élevée dans le groupe insuline prandial (5,7) ( $p < 0,001$ ) [53]. Le gain pondéral était moindre dans le groupe d'insuline basale [53]. L'intensification thérapeutique par l'initiation d'une insuline basale chez le DT2 en association aux TNI s'est avérée efficace avec 40 à 70% des patient ayant atteint un objectif d'HbA1c  $< 7\%$  dans les essais cliniques contrôlés randomisés [54;55]. Les guidelines de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) recommandent l'initiation de l'insulinothérapie chez le DT2 par une insuline basale vue l'efficacité et la sécurité de cette approche thérapeutique [56].

Un bon contrôle glycémique implique non seulement l'atteinte des objectifs de l'HbA1c mais également un moindre risque d'hypoglycémie. Au cours de cette dernière décennies de nouvelles formulations d'insuline basale analogues ont été élaborés dites « basale de 2<sup>ème</sup> génération » : insuline Glargine U300 et insuline

Degludec 100 et 200. Elles se caractérisent par leur pharmacocinétique qui reproduit de façon plus fidèle la sécrétion basale endogène d'insuline ce qui pourrait impliquer de nombreux avantages thérapeutiques par rapport aux insulines basales de 1<sup>ère</sup> génération : Insuline Glargine U100 et insuline Détémir.

- *Comparaison des basales de 2<sup>ème</sup> génération à l'insuline Glargine en 1 injection par jour chez le patient DT2 insulino-naïf (Tableau 5)*
- Insuline Degludec versus insuline Glargine U100

Les études BEGIN Once Long et Pan et *al.* ont démontré la non infériorité de l'insuline Degludec par rapport à la Glargine U100 chez le patient DT2 insulino-naïf en termes de réduction de l'HbA1c et de la glycémie à jeun [57;58]. Des résultats similaires ont été objectivés dans l'étude BEGIN Low Volume comparant l'insuline Degludec 200 à la Glargine U100 [59].

Dans l'étude BEGIN Once Long, le taux global d'hypoglycémie était similaire entre l'insuline Degludec 100 et la Glargine U100, par contre les hypoglycémies nocturnes étaient significativement moins fréquentes avec l'insuline Degludec 100 (0,25 vs. 0,39 événement/patient-année d'exposition,  $p = 0,038$ ) [57]. Aussi, les hypoglycémies sévères étaient significativement moins fréquentes avec l'insuline Degludec 100 (0,003 vs. 0,023 événement/patient-année d'exposition,  $p = 0,017$ ) [57].

Par contre, il n'y avait pas de différence significative du taux d'hypoglycémies entre l'insuline Degludec 200 et la Glargine U100 dans l'étude BEGIN Low Volume [59].

Par ailleurs il n'y avait pas de différence significative entre l'insuline Degludec 100, l'insuline Degludec 200 et l'insuline Glargine U100 concernant le gain pondéral dans l'étude BEGIN Once Long et l'étude BEGIN Low Volume [57;59].

– **Insuline glargine U300 versus insuline Glargine U100**

Dans l'étude EDITION 3, l'insuline Glargine U300 était aussi efficace que l'insuline Glargine U100 en termes de réduction de l'HbA1c chez le patient DT2 insulino-naïf [8]. Le taux annualisés d'hypoglycémie ( $< 0.7$  g/l) à tout moment était significativement moindre avec la Glargine U300 par rapport à la Glargine U100 [RR: 0.73 (95% CI: 0.54 to 0.99)]. Un risque moindre d'hypoglycémies confirmées ( $< 0,54$  g/l) ou sévère a été également objectivé avec l'insuline Glargine U 300 dans la même étude [0.66 (0.50 to 0.88)] [8]. Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative entre l'insuline Glargine U 300 et l'insuline Glargine U100 concernant le gain pondéral [60].

La transposabilité de ces résultats dans la vie courante a été évaluée dans 2 études. Dans l'étude LIGHTNING, la prédiction du risque d'hypoglycémies ( $p < 0,01$ ) et d'hypoglycémies sévères ( $p < 0,001$ ) est significativement moindre avec la Glargine U300 comparée à la Glargine U100 chez les patients insulino-naïfs [61]

Dans l'étude DELIVER NAÏVE, la Glargine U300 a démontré une meilleure efficacité par rapport à l'insuline Glargine U100 en termes de réduction de l'HbA1c ( $p = 0,003$ ) avec un risque comparable d'hypoglycémie [62]

– **Insuline glargine U 300 versus insuline Degludec**

L'étude BRIGHT, a démontré la non-infériorité de l'insuline Glargine U300 versus l'insuline Degludec U100 en termes de réduction de l'HbA1c mais la supériorité de la Glargine U300 versus l'insuline Degludec U100 n'a pas été démontrée [63]. L'incidence globale des hypoglycémies et celle des hypoglycémies nocturnes confirmées ( $\leq 0,7$  g/l et  $< 0,54$  g/l) étaient comparables entre les deux insulines basales, néanmoins au cours de la période de titration (0 à 12 semaines), le taux global des hypoglycémies confirmées ( $\leq 0,7$  g/l et  $< 0,54$  g/l) et celui des

hypoglycémies nocturnes confirmées ( $\leq 0,7$  g/l) étaient significativement plus faible avec la Glargine U300 (RR: 0.65 (95%CI: 0.43 to 0.98),  $p = 0.040$ ) [63].

Dans les études de vie réelle, la prédiction du risque d'hypoglycémie sévère dans l'étude LIGHTNING était comparable entre l'insuline Glargine U300 et la Degludec chez les patients insulino-naïfs, par contre celle du risque d'hypoglycémie non sévère était significativement moindre avec l'insuline Glargine U300 par rapport à la Degludec ( $p < 0,001$ ) [61]. Dans l'étude DELIVER Naïve D, des taux similaires d'hypoglycémies ont été observés au cours de 6 mois de suivi chez des patients DT2 insulino-naïfs entre l'insuline Glargine U300 et l'insuline Degludec [64].

Ainsi, les données de la littérature objectivent une efficacité similaire en termes de réduction de HbA1c entre les insulines basales de 2<sup>ème</sup> génération et la Glargine U100, en revanche les analogues de 2<sup>ème</sup> génération offrent un meilleur profil de sécurité avec des taux moindre d'hypoglycémies par rapport à l'insuline Glargine U100.

**Tableau 5. Études pivots comparant l'efficacité et la tolérance des insulines basales  
chez le diabétique de type 2 insulino-naïf**

| Étude                                     | Type                                                                                                  | Groupes                                                                              | Différence du TRT sur HbA1c                          | Différence du TRT sur G <sub>àj</sub>            | Hypoglycémies globales                      | Hypoglycémies nocturnes             | Hypoglycémies sévères                          | Différence de changement de poids          |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Degludec versus Glargine U 100</b>     |                                                                                                       |                                                                                      |                                                      |                                                  |                                             |                                     |                                                |                                            |
| BEGIN Once Long                           | ECR                                                                                                   | Deg + Met ± iDPP4 (n = 766)<br>vs<br>G-U100 + Met ± iDPP4 (n = 257)                  | 0,09%<br>[- 0,04 à -0,22]<br>(Non infériorité)       | -7,7 mg/dL<br>[- 13,3 à -2,3]<br>(p = 0,005)     | 0,82 [0,64–1,04]<br>(p = 0,106)             | 0,64 [0,42–0,98]<br>(p = 0,038)     | 0,14 [0,03–0,70]<br>(p = 0,017)                | + 0,3 Kg<br>(NS)                           |
| BEGIN LOW VOLUME                          | ECR                                                                                                   | Deg 200 + Met ± iDPP4 (n = 228)<br>vs<br>G-U100 + Met ± iDPP4 (n = 229)              | 0,04%<br>[- 0,11 à 0,19]<br>(Non infériorité)        | - 0,42 mmol/l<br>[- 0,78 à - 0,06]<br>(p = 0,02) | 0,86 [0,58–1,28]<br>(NS)                    | 0,64 [0,30–1,37]<br>(NS)            | pas d'hypoglycémies sévères dans les 2 groupes | +0,4 Kg<br>(NS)                            |
| <b>Glargine U300 versus Glargine U100</b> |                                                                                                       |                                                                                      |                                                      |                                                  |                                             |                                     |                                                |                                            |
| EDITION 3                                 | ECR                                                                                                   | G-U300 + ADO (n = 439)<br>vs<br>G-U100 + ADO (n = 439)                               | - 0,08%<br>[- 0,23 à 0,07]<br>(Non infériorité)      | 1,32 mg/dL<br>[- 4,62 to 7,26]<br>(NS)           | 0,73<br>[0,54 to 0,99]<br>(p < 0,05)        | 0,89<br>[0,58 to 1,35]<br>(NS)      | 0,66<br>[0,50 to 0,88]<br>(p < 0,05)           | - 0,22 Kg<br>(NS)                          |
| LIGHTNING                                 | observationnelle<br>analyse rétrospective<br>sur BDD de patients<br>Optum™ Humedica                   | G-U300 + ADO (n = 2279)<br>vs<br>G-U100 + ADO (n = 47058)                            | -                                                    | -                                                | (non sévère)<br>0,50 vs 0,75<br>(p < 0,01)  | -                                   | 0,07 vs 0,14<br>(p < 0,001)                    | -                                          |
| DELIVER NAÏVE                             | observationnelle<br>analyse rétrospective<br>sur BDD Predictive<br>Health Intelligence<br>Environment | G-U300 + ADO ou<br>AR GLP1 (n = 1004)<br>vs<br>G-U100 + ADO ou<br>AR GLP1 (n = 2008) | -1,52 ± 2,08%<br>vs.<br>-1,30 ± 2,12%<br>(p = 0,003) | -                                                | -0,11<br>(-0,23 to 0,01)<br>p = 0,077       | -                                   | -0,07<br>(-0,15 to 0,01)<br>p = 0,093          | -                                          |
| <b>Glargine U300 versus Degludec</b>      |                                                                                                       |                                                                                      |                                                      |                                                  |                                             |                                     |                                                |                                            |
| BRIGHT                                    | ECR                                                                                                   | G-U300 + ADO ou<br>AR GLP1 (n = 462)<br>vs<br>Deg + ADO ou AR<br>GLP1 (n = 462)      | - 0,05%<br>(0,15 to 0,05)<br>(Non infériorité)       | 7,7 mg/dL<br>(2,7–12,7)<br>(NS)                  | 0,77<br>(0,62 à 0,96),<br>p = 0,023         | 0,65<br>(0,43 à 0,98),<br>p = 0,040 | 0,57<br>(0,34 to 0,97)<br>p = 0,038            | 2,0 ± 3,8 kg<br>vs<br>2,3 ± 3,6 kg<br>(NS) |
| LIGHTNING                                 | observationnelle<br>analyse rétrospective<br>sur BDD de patients<br>Optum™ Humedica                   | G-U300 + ADO (n = 2279)<br>vs<br>Deg + ADO (n = 3028)                                | -                                                    | -                                                | (non sévère)<br>0,50 vs 0,68<br>(p < 0,001) | -                                   | 0,07 vs 0,10<br>(NS)                           | -                                          |
| DELIVER NAÏVE D                           | observationnelle<br>analyse rétrospective<br>sur BDD Predictive<br>Health Intelligence<br>Environment | G-U300 + ADO ou<br>AR GLP1 (n = 638)<br>vs<br>Deg + ADO ou AR<br>GLP1 (n = 638)      | -1,67 ± 2,22%<br>vs.<br>-1,58 ± 2,20%<br>(p = 0,51)  | -                                                | 0,00<br>(-0,18 à 0,18)<br>p = 0,969         | -                                   | -0,05<br>(-0,12 à 0,03)<br>p = 0,237           | -                                          |

ADO : Antidiabétiques oraux ; ARGLP1 : Agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 ; BDD : base de données ; Deg : Degludec ; ECR : Essai contrôlé randomisé ; G : Glargine ; G<sub>àj</sub> : Glycémie à jeun ; iDPP4 : inhibiteurs de dipeptidyl peptidase-4 ; Met : Metformine ; NS : non significative ; TRT : traitement

- *Comparaison des basales de 2<sup>ème</sup> génération en 3 injections par semaines à l'insuline Glargine en 1 injection par jour chez le patient DT2 insulino-naïf (Tableau 6)*

Les insulines basales de 2<sup>ème</sup> génération ont une demi-vie prolongée, une durée d'action lente et un profil étalé au cours du temps, réalisant ainsi le principe : « Flat insulin ». La Glargine U300 est une insuline hyperconcentrée dont la demi-vie est de 19 heures et la durée d'action à 36 heures. Quant à la Degludec, la durée d'action dépasse les 48 heures la rendant ainsi l'insuline la plus longue jusqu'à ce jour. Ces propriétés pharmacocinétiques permettent une plus grande flexibilité lors de leur utilisation. En effet, l'étude BEGIN flex [65] a comparé l'efficacité et la sécurité de l'administration de l'insuline Degludec selon un mode de prescription préfini avec une rotation forcée de la prise d'insuline entre le matin et le soir de façon à créer des intervalles entre les injection allant de 8 à 40 heures et l'insuline Glargine U100 en 1 injection quotidienne au même moment de la journée. L'étude a démontré la non infériorité de la prise de l'insuline Degludec à des intervalles flexibles de la journée par rapport à la prise de l'insuline Glargine U100 à un moment fixe en termes d'efficacité sur la réduction de HbA1c [différence de traitement entre la Degludec administrée à des intervalles flexibles et la Glargine U100 : 0,04% points (95% CI: - 0,12 à 0,20)]. Aussi, il n'y avait pas de différence significative en termes de survenue d'hypoglycémies entre les 2 régimes thérapeutiques [RR entre la Degludec administrée à des intervalles flexibles et la Glargine U100 : 1.03 (95% CI: 0.75 to 1.40)].

Riddle *et al* [66] ont évalué l'efficacité et la tolérance de la Glargine U300 administrée à des intervalles flexibles ( $24 \text{ h} \pm 3 \text{ h}$  durant  $\geq 2$  jours par semaine) chez des patients DT2, par rapport à l'administration à un intervalle fixe de 24 h. Le contrôle glycémique était comparable dans les deux groupes de patients. Les pourcentages de patients ayant  $\geq 1$  hypoglycémie(s) à tout moment de la journée (24 h) étaient également comparables, ainsi que ceux présentant  $\geq 1$  hypoglycémie(s) nocturne(s). Un mode d'administration journalière de la Glargine U300 avec une flexibilité occasionnelle de  $\pm 3 \text{ h}$  permet donc d'obtenir une efficacité et une tolérance similaires à un mode d'administration à intervalle fixe de 24 h.

Cette flexibilité d'utilisation prouvée par les études suscitées, suggère la possibilité d'une administration des insulines basales de 2<sup>ème</sup> génération en 4 injections hebdomadaires pour alléger le traitement du patient, favoriser l'observance mais aussi pour aider le patient diabétique insulino-naïf à accepter l'initiation de l'insulinothérapie basale et éviter l'inertie thérapeutique.

Les résultats de notre étude n'ont pas retrouvé de différence significative entre une prise 4 fois par semaine des insulines basales de 2<sup>ème</sup> génération et la prise quotidienne de l'insuline Glargine U100 en termes d'efficacité jugée sur la réduction de l'HbA1c et la glycémie à jeun et en termes de tolérance jugée sur la fréquence des hypoglycémies et la prise pondérale. Néanmoins des oublis d'injection ont été constatés avec la prise 4 fois par semaine.

Zinman *et al* ont comparé l'efficacité et la tolérance de la Degludec administrée 3 fois par semaine par rapport à l'administration quotidienne de la Degludec et de la Glargine U100 chez des patients DT2 insulino-naïfs [67]. Dans la phase 2 (exploratoire) de l'essai clinique, les auteurs n'ont pas trouvé de différence significative entre la prise 3 fois par semaines de la Degludec par rapport à la prise quotidienne sur la réduction de HbA1c, de la glycémie à jeun et le taux

d'hypoglycémies. Des résultats similaires ont été retrouvés en comparant la prise 3 fois par semaine de la Degludec à la prise quotidienne de la Glargine U100 [67]. Devant ces résultats encourageants, les auteurs ont mené une phase 3 de l'essai clinique pour confirmer la non-infériorité de la Degludec 3 fois par semaine à la Glargine en prise quotidienne [68]. Les résultats étaient décevants. Le contrôle glycémique jugé sur l'HbA1c, la glycémie à jeun et l'ASG obtenu avec la Degludec 3 fois par semaine était inférieur à celui de la Glargine U100 en prise quotidienne [68]. En effet la glycémie capillaire matinale le lendemain de l'injection de la Degludec et de la Glargine étaient similaires, cependant les glycémies capillaires matinales le second et 3 jour après l'injection de la Degludec étaient progressivement plus élevées par rapport à la Glargine U100 injectée quotidiennement suggérant une diminution de l'effet de la Degludec avec le temps. Le contrôle glycémique inférieur obtenu avec la Degludec en 3 fois par semaine était en partie expliqué par une dose moyenne quotidienne plus faible par rapport à la Glargine quotidienne [68].

Aussi, les taux d'hypoglycémie  $< 3.1$  mmol/l ou sévères étaient significativement plus élevés avec la Degludec en 3 fois par semaine en prise vespérale par rapport à la Glargine U100 [68]. Les taux d'hypoglycémie nocturnes étaient significativement plus élevés avec la Degludec en 3 fois par semaine en prise matinale par rapport à la Glargine U100 [68]. Le nombre d'hypoglycémies globales et nocturnes étaient 2 à 3 fois plus élevés durant les premières 24 heures après l'injection de Degludec par rapport au jour suivant. Cette répartition des épisodes hypoglycémiques suggère lors de l'administration en 3 fois par semaine de la Degludec, la concentration de cette insuline atteint un pic environ 24 h après l'administration puis décline jusqu'à l'injection suivante [68]. Ainsi, contrairement à l'administration quotidienne de l'insuline Degludec, qui est associée à un profil pharmacocinétique plat à l'état d'équilibre [68], l'administration de la Degludec à des intervalles prolongés avec des

doses plus élevées crée un profil d'action avec des rapports pic-vallée entre les injections qui rappelle celui des insulines basales classiques [68].

Par ailleurs, il n'y a pas d'études dans la littérature comparant la prise de la Glargine U300 en 3 ou 4 fois par semaine par rapport à la prise quotidienne de la Glargine U100.

Ainsi, les rares données disponibles dans la littérature ne sont pas en faveur d'une prise espacée au-delà de 48 heures des insulines basales de 2<sup>ème</sup> génération.

**Tableau 6. Études comparant l'efficacité et la tolérance des basales de 2<sup>ème</sup> génération en 3 injections par semaines à l'insuline Glargine en 1 injection quotidienne chez le patient DT2 insulino-naïf**

| Étude                | Type | Groupes                         | Différence du TRT sur HbA1c                                | Différence du TRT sur G <sub>àj</sub>                            | Hypoglycémies globales | Hypoglycémies nocturnes    | Hypoglycémies sévères      | Différence de poids (kg)  |
|----------------------|------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Zinman et al Phase 2 | ECR  | Deg (3FS) vs Deg (1FI)          | 0,19 (-0,12 à 0,51) (NS)                                   | - 0,23 (-1,12 à 0,65) (mmol/l) (NS)                              | -                      | -                          | 0,46 (0,18-1,16) (NS)      | 0,60 (- 0,23 à 1,43) (NS) |
|                      |      | Deg (3FS) vs G-U100 (1FI)       | 0,08 (-0,23 à 0,40) (NS)                                   | 0,04 (-0,84 à 0,92) (mmol/l) (NS)                                | -                      | -                          | 1,17 (0,46-2,96) (NS)      | 0,41 (- 0,41 à 1,22) (NS) |
| Zinman et al Phase 3 | ECR  | Deg (3FS/matin) vs G-U100 (1FI) | 0,34% (0,18-0,51) (Non-infériorité non confirmée)          | -                                                                | -                      | 2,12 (1,08-4,16) (p <0,05) | 1,04 (0,69-1,55) (NS)      | -                         |
|                      |      | Deg (3FS/soir) vs G-U100 (1FI)  | 0,26% (0,11-0,41) (Non-infériorité non confirmée)          | -                                                                | -                      | 0,60 (0,21-1,69) (NS)      | 1,58 (1,03-2,43) (p <0,05) | -                         |
| Notre étude          | ECR  | Deg (3FS) vs G-U100 (1FI)       | - 1,57 (-2,3 ; -0,75) vs - 2,3 (-2,56 ; - 0,8) (p = 0,602) | -0,56 (-1,4 ; 0,05) g/l vs -0,85 (-1,42 ; -0,57) g/l (p = 0,318) | 14,3% vs 28,6% (NS)    | -                          | -                          | 2 (-1;4) vs 1 (-1;5) (NS) |

**Deg** : Degludec ; **ECR** : Essai contrôlé randomisé ; **G** : Glargine ; **G<sub>àj</sub>** : glycémie à jeun ; **NS** : non significative ; **TRT** : traitement

Les limites auxquelles nous étions confrontés se manifestent essentiellement au niveau de l'effectif (nombre de patients) et du délai de l'étude, puisque le recrutement des 21 patients selon les critères d'inclusion a nécessité plus de 6 mois, un recrutement plus important nécessiterait beaucoup plus de temps et une coopération avec d'autres services d'Endocrinologie et Diabétologie. L'inclusion d'un nombre plus important de patients pourrait être en faveur d'un résultat tranchant sur la fréquence des hypoglycémies en fonction de l'analogue lent utilisé. Nous étions limités en termes de comparaison de nos résultats à ceux d'autres études car il n'y avait pas assez d'études dans le même objectif que le nôtre.

## **CONCLUSION**

L'épuisement progressif de l'insulinosécrétion résiduelle chez le patient DT2 impose le recours à l'insulinothérapie afin de maintenir un équilibre glycémique satisfaisant. L'insulinothérapie basale est reconnue jusqu'à aujourd'hui comme le Gold standard du traitement insulinique dans le diabète de type 2. Notre étude a pu confirmer l'intérêt de l'introduction de l'insulinothérapie basale dans l'amélioration de l'équilibre glycémique avec une baisse significative de la moyenne des glycémies à jeun et de l'HbA1c ainsi que dans la réduction de la fréquence des hypoglycémies ressenties et objectivées.

Le développement de nouvelles insulines basales de deuxième génération dont la durée d'action est supérieure à 24 heures soulève la possibilité de schéma d'injection d'un jour sur deux. Les résultats de notre étude n'ont pas pu retrouver une différence significative entre une prise 4 fois par semaine des insulines basales de 2<sup>ème</sup> génération et la prise quotidienne de l'insuline Glargine U100 en termes d'efficacité jugée sur la réduction de l'HbA1c et la glycémie à jeun et en termes de tolérance jugée sur la fréquence des hypoglycémies et la prise pondérale. Des études plus avancées en termes d'effectif et de durée doivent être menées dans le but d'avoir des résultats plus tranchant sur l'efficacité et la sécurité de la prise espacée de plus de 24 heures des insulines basales de nouvelle génération face à la prise quotidienne de l'insuline Glargine U100.

## RÉSUMÉ

## **Introduction**

L'initiation de l'insulinothérapie est une étape cruciale dans la vie d'un diabétique de type 2, qui va passer d'une thérapeutique par voie orale, peu contraignante, à un traitement par une ou plusieurs injections quotidiennes d'insuline, qui nécessite une surveillance glycémique accrue et peut conduire à des épisodes hypoglycémiques. Le développement de nouvelles insulines basales de deuxième génération dont la durée d'action est supérieure à 24 heures soulève la possibilité de schéma d'injection d'un jour sur deux pour augmenter l'observance thérapeutique.

## **Objectif de l'étude**

L'objectif de notre étude est de comparer l'efficacité de l'insuline Glargine U100 en une injection quotidienne versus l'insuline Glargine U300 ou versus l'insuline Degludec en une injection un jour sur deux en termes de réduction de l'HbA1c après 3 mois de traitement.

## **Matériel et méthodes**

Il s'agit d'une étude prospective ouverte interventionnelle incluant les patients diabétiques de type 2 insulino-naïfs suivis en consultation d'endocrinologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Les patients ont été répartis en 3 groupes, le premier mis sous insuline Glargine U100 en 1 injection quotidienne, le second sous insuline Glargine U300 en 1 injection 1 jour sur 2 et le 3<sup>ème</sup> sous insuline Degludec en 1 injection 1 jour sur 2. Les patients ont été réévalués à 12 semaines après la titration du traitement par insuline basale sur l'évolution de l'indice de masse corporelle, la fréquence des hypoglycémies, la glycémie à jeun, l'HbA1c, la dose hebdomadaire de l'insuline basale utilisée et le coût d'insuline dépensé en dirhams sur 12 semaines.

## **Résultats**

7 patients ont été inclus dans chacun des 3 groupes de randomisation (groupe 1, 2 et 3). L'âge moyen de nos patients était de  $58,7 \pm 7,84$  ans avec une prédominance masculine (52.4%) et une médiane de durée du diabète de 10 ans. Dans l'ensemble de la population étudiée, l'introduction de l'insuline basale était associée à une réduction significative de la glycémie à jeun ( $1,62 \pm 0,57$  g/l vs  $2,62 \pm 0,71$  g/l ;  $p < 0,001$ ), de l'HbA1c ( $8,72 \pm 1,31\%$  vs  $10,2 \pm 1,31\%$  ;  $p < 0,001$ ) et de la fréquence des hypoglycémies ressenties (33% vs 95,2% ;  $p < 0.001$ ) et objectivées (19% vs 57,1% ;  $p = 0,008$ ). Il n'y avait pas de différence significative de l'HbA1c, la glycémie à jeun, l'indice de masse corporelle et la fréquence des hypoglycémies entre L'insuline Glargine U300 et l'insuline Degludec en 4 injections par semaine et l'insuline Glargine U100 en une injection quotidienne après 12 semaines de traitement.

## **Conclusion**

Les analogues lents de 2<sup>ème</sup> génération en 4 injections par semaine ont démontré une efficacité et une tolérance comparable à l'insuline Glargine U100 en une injection quotidienne. Ces résultats restent à confirmer sur des études à plus grand effectif.

## **Abstract**

### **Introduction**

The initiation of insulin therapy is a crucial step in the life of a type 2 diabetic, who will go from a mild oral therapy to treatment with one or more daily injections of insulin, which requires increased glycemic monitoring and may lead to hypoglycemic episodes. The development of new second-generation basal insulins whose duration of action is greater than 24 hours raises the possibility of a two-day injection schedule to increase adherence.

### **The aim of the study**

The objective of our study is to compare the efficacy of Glargine U100 insulin in a daily injection versus Glargine U300 insulin or versus Degludec insulin in alternate days injection in terms of HbA1c reduction after 3 months of treatment.

### **Materials and methods**

This is a prospective interventional open study including insulin-naïve patients with type 2 diabetes followed in endocrinology consultation of the Moulay Ismail Military Hospital of Meknes. Patients were divided into 3 groups, the first given Glargine U100 insulin in 1 daily injection, the second on Glargine U300 insulin in 1 injection 1 day out of 2 and the 3rd on Degludec insulin in 1 injection 1 day out of 2. Patients were re-evaluated at 12 weeks after titration of basal insulin treatment on the evolution of body mass index, hypoglycaemic frequency, fasting blood glucose, HbA1c, weekly dose of basal insulin used and cost of insulin spent in 12-week in dirhams.

## **Results**

7 patients were included in each of the 3 randomization groups (Group 1, 2 and 3). The average age of our patients was  $58.7 \pm 7.84$  years with a male predominance (52.4%) and a median duration of diabetes of 10 years. In the study population as a whole, the introduction of basal insulin was associated with a significant reduction in fasting blood glucose (1.62 0.57 g/l vs 2.62 0.71 g/l;  $p < 0.001$ ), HbA1c (8.72 1.31% vs 10.2 1.31%;  $p < 0.001$ ) and frequency of hypoglycemia experienced (33% vs 95.2%;  $p < 0.001$ ) and objectified (19% vs 57.1%;  $p = 0.008$ ). There was no significant difference in HbA1c, fasting blood glucose, body mass index and frequency of hypoglycemia between Glargine insulin U300 and Degludec insulin in 4 injections per week and Glargine U100 insulin in one daily injection after 12 weeks of treatment.

## **Conclusion**

The basal insulin analogues of 2nd generation in 4 injections per week demonstrated a comparable efficacy and tolerance to insulin Glargine U100 in a daily injection. These results have yet to be confirmed in larger-scale studies.

## ملخص

### المقدمة

يعد بدء العلاج بالأنسولين خطوة حاسمة في حياة مريض السكري من النوع 2 ، والذي سينتقل من العلاج الفموي الخفيف إلى العلاج بحقنة أو أكثر يوميًا من الأنسولين، مما يتطلب زيادة مراقبة نسبة السكر في الدم وقد يؤدي إلى نوبات نقص السكر في الدم. إن تطوير الجيل الثاني الجديد من الأنسولين القاعدي الذي تزيد مدة عمله عن 24 ساعة يزيد من إمكانية وضع جدول زمني لحقنة واحدة كل يومين لزيادة الالتزام.

### الأهداف:

الهدف من دراستنا هو مقارنة فعالية الأنسولين U100 Glargine في الحقن اليومي مقابل الأنسولين U300 Glargine أو مقابل الأنسولين Degludec في حقنة واحدة كل يومين من حيث تقليل HbA1c بعد 3 أشهر من العلاج.

### المعدات و الوسائل:

هذه دراسة مفتوحة تدخلية محتملة تشمل مرضى الأنسولين الساذجين المصابين بداء السكري من النوع 2 متبوعين في استشارات طب الغدد في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس. تم تقسيم المرضى إلى 3 مجموعات، الأولى أعطيت الأنسولين U100 Glargine في حقنة واحدة يوميًا، والثانية على U300 Glargine الأنسولين في حقنة واحدة يوم واحد من 2 والثالثة على الأنسولين Degludec في حقنة واحدة يوم واحد من 2. تمت إعادة تقييم المرضى بعد 12 أسبوعًا من معارضة علاج الأنسولين القاعدي على تطور مؤشر كتلة الجسم، وتواتر نقص السكر في الدم، وجلوكوز الدم الصائم، و HbA1c ، والجرعة الأسبوعية من الأنسولين القاعدي المستخدم وتكلفة الأنسولين الذي يتم إنفاقه في 12 أسبوعًا بالدرهم.

### النتائج:

تم تضمين 7 مرضى في كل من مجموعات التوزيع العشوائي الثلاث (المجموعة 1 ، 2 ، و 3) كان متوسط عمر مرضانا  $58.7 \pm 7.84$  سنة مع غلبة الذكور (52.4%). (ومتوسط مدة الإصابة بمرض السكري 10 سنوات. في مجتمع الدراسة بأكمله ، ارتبط إدخال الأنسولين القاعدي بانخفاض كبير في جلوكوز الدم الصائم ( $1.62 \pm 0.57$ ) جم / لتر مقابل  $2.62 \pm 0.71$  جم / لتر ؛  $p < 0.001$ ) HbA1c ؛  $p < 0.001$ ) مقابل 57.1% ؛  $p = 0.008$  لم يكن هناك فرق معنوي في HbA1c ، جلوكوز الدم الصائم ، مؤشر كتلة الجسم وتكرار نقص السكر في الدم بين الأنسولين U300 Glargine والأنسولين Degludec في 4 حقن في الأسبوع والأنسولين U100 Glargine كحقنة يومية بعد 12 أسبوعًا من العلاج.

### الخلاصة:

أظهر الجيل الثاني من نظائره البطيئة في 4 حقن في الأسبوع فعالية وتحمل مقارنة بالأنسولين U100 Glargine في حقنة يومية. يجب تأكيد هذه النتائج في دراسات أكبر.

# ANNEXE

### **Fiche d'exploitation**

N° :

Nom et prénom :

Numéro de téléphone :

Age :

Sexe : Féminin ☐ Masculin ☐

Ancienneté du diabète :

Poids : Kg ; IMC : Kg/m<sup>2</sup>

Traitement à l'inclusion :

|                  | Type | Dose | Durée |
|------------------|------|------|-------|
| Metformine       |      |      |       |
| Sulfamide        |      |      |       |
| Glinides         |      |      |       |
| Inhibiteur DPP4  |      |      |       |
| Analogues GLP1   |      |      |       |
| Inhibiteur SGLT2 |      |      |       |
| Acarbose         |      |      |       |

Basale utilisée :

|                        | dose initiale | dose après<br>titration | dose après 3<br>mois |
|------------------------|---------------|-------------------------|----------------------|
| U100 en 1 inj/j        |               |                         |                      |
| U100 en 1 inj 1j/2     |               |                         |                      |
| Degludec en 1 inj 1j/2 |               |                         |                      |

Équilibre glycémique

|                 | A l'inclusion | Après 3 mois |
|-----------------|---------------|--------------|
| glycémie à jeun |               |              |
| HbA1c           |               |              |

**Fréquence des hypoglycémies**

|               | RESSENTIES     |         | OBJECTIVEES |          |          |
|---------------|----------------|---------|-------------|----------|----------|
|               | non<br>sévéres | sévéres | niveau 1    | niveau 2 | niveau 3 |
| à l'inclusion |                |         |             |          |          |
| après 3 mois  |                |         |             |          |          |
| après 6 mois  |                |         |             |          |          |

**Poids**

| A l'inclusion | Après 3 mois |
|---------------|--------------|
|               |              |

Oubli d'injection d'insuline : non ☐ oui ☐ fréquence :

# **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diab Res Clin Pract.* 2021 (in press).
- [2] Cantley, J., Ashcroft, F.M. Q&A: insulin secretion and type 2 diabetes: why do  $\beta$ -cells fail?. *BMC Biol* 13, 33 (2015).  
<https://doi.org/10.1186/s12915-015-0140-6>
- [3] Monnier, L., Colette, C., & Owens, D. R. (2008). Type 2 diabetes: A well-characterised but suboptimally controlled disease. can we bridge the divide? *Diabetes & Metabolism*, 34(3), 213.  
<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2008.01.011>
- [4] Monnier, L., & Colette, C. (2012). Le phénomène de l'aube dans le diabète de type 2 : Important ou Accessoire ? *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 6(5), 421–428. [https://doi.org/10.1016/s1957-2557\(12\)70448-0](https://doi.org/10.1016/s1957-2557(12)70448-0)
- [5] Yki-Järvinen, H. (2001). Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 24(4), 758–767.  
<https://doi.org/10.2337/diacare.24.4.758>
- [6] Rapport de l'enquête nationale sur les facteurs de risque communs des maladies non transmissibles, STEPS 2017–2018 : – *sante.gov.ma*. p 86–88 ; p 105–109
- [7] Detournay, B. (2008). Aspects épidémiologiques et économiques de l'insulinothérapie en France métropolitaine. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 2. [https://doi.org/10.1016/s1957-2557\(08\)70615-1](https://doi.org/10.1016/s1957-2557(08)70615-1)
- [8] Monnier, L., & Colette, C. (2014). La fréquence de l'insulinothérapie chez les patients diabétiques de type 2. In *L'insulinothérapie dans le diabète de type 2* (pp. 1–4). essay, Elsevier Masson.

- [9] Sir George Alberti. Les leçons de l'histoire de l'insuline. Diabetes Voice : volume 46, décembre numéro 4/2001
- [10] Assal J-P.H, Régulation de la glycémie : insuline .pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques,2ème édition , chap33,p :485–492
- [11] Danilo Verge. Insulinothérapie Nouvelles molécules et voies d'administration M/Sn° 11, vol. 20, novembre 2004
- [12] M. Karaca, C. Magnan ; Production et sécrétion de l'insuline par la cellule  $\beta$  pancréatique. EMC 2013, [10–362–E–10]
- [13] Menard D, Corriveau L, Beaulieu JF. Insulin modulates cellular proliferation in developing human jejunum and colon. Biol Neonate. 1999 Mar; 75 (3): 143–51.
- [14] A.-F. Burnol. Physiopathologie de l'insulinorésistance. EMC – Endocrinologie–Nutrition, Volume 16 n°3 juillet 2019
- [15] Capeau, J. (2003). Voies de signalisation de l'insuline: mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. M/S : médecine sciences, 19(8–9), 834–839.
- [16] P. Allain. insuline sur pharmacorama .com Extrait de "Les médicaments" 3ème édition – P. Allain avec mise à jour Avril 2005
- [17] J.L. Ader ,F.Carré ,A.T.Dinh-Xuan, M.Duclos ,N.Kubis ,J.Mercier ,F.Mion, C.Préfaut,S.Roman Abregés de physiologie 2ème édition chap:physiologie endocrinienne. ( Pancréas endocrine).
- [18] Monnier, L., & Colette, C. (2014). Les effets sur le métabolisme des glucides . In *L'insulinothérapie dans le diabète de type 2* (pp. 13–14). essay, Elsevier Masson.
- [19] Girard J. Les actions physiologiques de l'insuline. Médecine des maladies Métaboliques 2008;2(Suppl 2):S124–129.

- [20] Dandona, P., Chaudhuri, A., Ghanim, H., & Mohanty, P. (2009). Insulin as an anti-inflammatory and antiatherogenic modulator. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(5).  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.038>
- [21] Monnier, L., Colette, C., Mas, E., Michel, F., Cristol, J. P., Boegner, C., & Owens, D. R. (2009). Regulation of oxidative stress by glycaemic control: Evidence for an independent inhibitory effect of insulin therapy. *Diabetologia*, 53(3), 562–571. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1574-6>
- [22] Draznin B. Mitogenic action of insulin: friend, foe or a “frenemy”? *Diabetologia* 2010;53:229–33.
- [23] Goalstone M, Carel K, Leitner J N, et al. Insulin stimulates the phosphorylation and activity of farnesyltransferase via the RAS–mitogen activated protein kinase pathway. *Endocrinology* 1997;138:5119–24.
- [24] Monnier L, Hanefeld M, Schnell O, Colette C, Owens D. Insulin and atherosclerosis: How are they related? *Diabetes Metab* 2013;39:111–7.
- [25] Cusi K, Malzono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI3-kinase and MAP-kinase mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000;105:311–20.
- [26] Blicklé J-F, Brogard J-M. Les débuts de l’insulinothérapie en France. *Médecine des maladies Métaboliques* 2013;7:185–90.
- [27] Slama G. Histoire de l’insulinothérapie. *Médecine des maladies Métaboliques* 2012;6:352–7.
- [28] Colette C, Monnier L. Trouver de nouvelles insulines pour moduler leur profil d’action: pourquoi tout n’est-il pas possible? *Médecine des maladies Métaboliques* 2012;6:49–58
- [29] Owens DR. Insulin preparations with prolonged effect. *Diabetes Technol Ther* 2011;13(Suppl 1):S5–14.

- [30] Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005;352:174–83.
- [31] Cariou B. Insuline dégludec: mode d'action et profil pharmacocinétique. *Médecine des maladies Métaboliques* 2013;7:263–7.
- [32] Brange J, Ribel U, Hansen JF, et al. Monomeric insulins obtained by protein engineering and their medical implications. *Nature* 1988;333:679–82.
- [33] Holleman F, Hoekstra JBL. Insulin Lispro. *N Engl J Med* 1997;337:176–83.
- [34] Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:1151–67.
- [35] Monnier, L. (2019). insulinothérapie dans le diabète de type 2. In *Diabétologie* (3rd ed., p. 154). essay, Elsevier Masson.
- [36] Monnier, L., & Colette, C. (2014). Rappel sur l'histoire des insulines et du développement des nouvelles préparations . In *L'insulinothérapie dans le diabète de type 2* (pp.35–49). essay, Elsevier Masson.
- [37] Monnier, L. (2019). insulinothérapie dans le diabète de type 2. In *Diabétologie* (3rd ed., p. 159–163). essay, Elsevier Masson.
- [38] Bolli, G. B., Riddle, M. C., Bergenstal, R. M., Ziemien, M., Sestakauskas, K., Goyeau, H., & Home, P. D. (2015). New insulin glargine 300 u/ML compared with glargine 100 u/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: A randomized controlled trial (edition 3). *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 17(4), 386–394.  
<https://doi.org/10.1111/dom.12438>
- [39] Nuha A. ElSayed, Grazia Aleppo, et al; on behalf of the American Diabetes Association, 9.Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *DiabetesCare* 1 January 2023; 46 (Supplement\_1): S140–S157.

[40] Thivolet, C. (2021). Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémifiants dans le diabète de type 2 – 2021. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 15(8), 781–801.

<https://doi.org/10.1016/j.mmm.2021.10.016>

[41] FLAT-SUGAR Trial Investigators. Design of FLATSUGAR randomized trial of prandial insulin versus prandial GLP-1 receptor agonists together with basal insulin and metformin for high-risk type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015 ; 38: 1558–66.

[42] Monnier L, Colette C. Insulines lentes aujourd'hui et demain : pour quels besoins non ou mal couverts ? *Médecine des maladies Métaboliques* 2014 ; 8: 133–40.

[43] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2013. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S11–66.

[44] Monnier L, Colette C, Lapinski H, Boniface H. Self-monitoring of blood glucose in diabetic patients: from the least common denominator to the greatest common multiple. *Diabetes Metab* 2004;30:113–9.

[45] Monnier L, Colette C. Le phénomène de l'aube dans le diabète de type 2: important ou accessoire? *Médecine des maladies Métaboliques* 2012;6:421–8.

[46] Monnier, L., & Colette, C. (2014). Rappel sur l'histoire des insulines et du développement des nouvelles préparations . In *L'insulinothérapie dans le diabète de type 2* (pp.51–65). essay, Elsevier Masson.

[47] Monnier L, Colette C. L'insulinothérapie dans le diabète de type 2. De la théorie à la pratique. Issyles– Moulineaux : Elsevier Masson ; 2014.

[48] Monnier L, Colette C. Addition of rapid-acting insulin to basal insulin therapy in type 2 diabetes: indications and modalities. *Diabetes Metab* 2006;32:7–13.

- [49] Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:758–67.
- [50] Nuha A. ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R. et al; on behalf of the American Diabetes Association, 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 1 January 2023; 46 (Supplement\_1): S97–S110.
- [51] Thérapeutique des désordres glycémiques, Louis Monnier, Diabétologie (Troisième Édition), Elsevier, 2019, Pages 141–252,  
<https://doi.org/10.1016/B978-2-294-75889-8.00007-5>.
- [52] MONNIER, L., & COLETTE, C. (2022, November 2). *Les insulines hebdomadaires – petit pas ou grand bond dans le Paysage de l'insulinothérapie basale*. Diabétologie Pratique. Retrieved from <https://www.diabetologie-pratique.com/journal/article/0041182-insulines-hebdomadaires-petit-pas-ou-grand-bond-paysage-linsulinotherapie>
- [53] Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009 Oct 29; 361(18):1736–47.
- [54] Lovre D, Fonseca V. Benefits of timely basal insulin control in patients with type 2 diabetes. *J Diabet Complicat* 2015; 29(2):295e301.
- [55] Segal AR, Vootla T, Beaser RS. Insulin: making sense of current options. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2016; 45:845e74.
- [56] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012 Jun; 55(6):1577–96.
- [57] Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. BEGIN once Long) Trial Investigators. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2

- diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN once Long). *Diabetes Care* 2012; 35(12):2464e71.
- [58] Pan C, Gross JL, Yang W, et al. A multinational, randomized, open-label, treat-to-target trial comparing insulin degludec and insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs R* 2016; 16(2):239e49.
- [59] Gough SC, Bhargava A, Jain R, et al. Low-volume insulin degludec 200 units/ml once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: the BEGIN LOW VOLUME trial. *Diabetes Care* 2013; 36(9):2536e42.
- [60] Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al. EDITION 3 study investigators. Glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300U/mL versus insulin glargine 100U/mL in insulin-naïve people with type 2 diabetes: 12-month results from the EDITION 3 trial. *Diabetes Metab* 2017; 43(4):351e8.
- [61] Pettus J, Roussel R, Liz Zhou F, et al. Rates of Hypoglycemia Predicted in Patients with Type 2 Diabetes on Insulin Glargine 300 U/ml Versus First- and Second-Generation Basal Insulin Analogs: The Real-World LIGHTNING Study. *Diabetes Ther.* 2019 ; Apr;10(2):617–633.
- [62] Bailey TS, Zhou FL, Gupta RA, et al. Glycaemic goal attainment and hypoglycaemia outcomes in type 2 diabetes patients initiating insulin glargine 300 units/mL or 100 units/mL: real-world results from the DELIVER naïve cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21:1596–1605.
- [63] Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/mL versus insulin degludec 100 Units/mL in insulin-naïve type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care* 2018; 41(10):2147e54.

- [64] Sullivan SD, Nicholls CJ, Gupta RA, et al. Comparable glycaemic control and hypoglycaemia in adults with type 2 diabetes after initiating insulin glargine 300 units/mL or insulin degludec: the DELIVER naive D real-world study. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21:2123–2132.
- [65] Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, et al. BEGIN FLEX Trial Investigators. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, openlabel, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(4):858e64.
- [66] Riddle MC, Bolli GB, Home PD, et al. Efficacy and safety of flexible versus fixed dosing intervals of insulin glargine 300 U/mL in people with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2016; 18:252–7.
- [67] Zinman B, Fulcher G, Rao PV, et al. Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: a 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2011 Mar 12; 377(9769):924–31.
- [68] Zinman B, DeVries JH, Bode B, Russell-Jones D, Leiter LA, Moses A, Johansen T, Ratner R; NN1250-3724 (BEGIN:EASY AM) and NN1250-3718 (BEGIN:EASY PM) Trial Investigators. Efficacy and safety of insulin degludec three times a week versus insulin glargine once a day in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: results of two phase 3, 26 week, randomised, open-label, treat-to-target, non-inferiority trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Oct;1(2):123–31. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70013-5. Epub 2013 Jul 9. PMID: 24622318.

أطروحة رقم 23/086

سنة 2023

## مرونة الجيل الجديد من الأنسولين القاعدي عند مرضى السكري من النوع 2 ( دراسة مستقبلية مقارنة لـ 21 حالة )

### الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2023/03/16

### من طرف

السيد وديع زريوح  
المزداد في 01 يوليوز 1997 بفاس

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

### الكلمات المفتاحية

داء السكري 2 - العلاج بالأنسولين - الأنسولين القاعدي

### اللجنة

|           |                                                                                             |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| الرئيس    | السيدة سميرة الصافي<br>أستاذة في علم الغدد الصم و الأمراض الناشئة عن التحويلات الغذائية     |
| المشرف    | السيد فيصل الكندوز<br>أستاذ مبرز في علم الغدد الصم و الأمراض الناشئة عن التحويلات الغذائية  |
| أعضاء     | السيدة حنان الوهابي<br>أستاذة في علم الغدد الصم و الأمراض الناشئة عن التحويلات الغذائية     |
|           | السيدة هودي صالح<br>أستاذة مبرزة في علم الغدد الصم و الأمراض الناشئة عن التحويلات الغذائية  |
| عضو مشارك | السيدة أمال مومن<br>أستاذة مساعدة في علم الغدد الصم و الأمراض الناشئة عن التحويلات الغذائية |