

Mise à l'insuline des patients diabétiques de type II et prise de poids

■ POUR COMPRENDRE CE QUI SE PASSE

C'est un lieu commun que de dire que "l'insuline fait grossir". Comme toute idée reçue, cette assertion mérite d'être revisitée pour être estimée à sa juste importance.

Pour comprendre ce qui se passe, il faut affronter un paradoxe apparent :

- l'insuline par elle-même ne fait pas grossir : c'est notre thèse,
- la mise à l'insuline des diabétiques de type II s'accompagne souvent d'une prise de poids, parfois considérable.

1. – L'insuline ne fait pas grossir

Nous en voulons pour preuve que les patients diabétiques de type I, minces au départ, qui sont souvent surinsulinés au point de faire des hypoglycémies fréquentes, ne deviennent pas pour autant obèses ; tout au plus gagnent-ils progressivement un peu de poids au fil des décennies comme leurs congénères. Bien entendu, tout le poids qui avait été perdu au moment du déséquilibre initial du diabète a été repris en quelques jours ou quelques semaines, à l'initiation de cette thérapeutique, pour revenir au poids antérieur. Autre exemple : les patients qui ont un insulinome, donc un hyperinsulinisme chronique massif, prennent éventuellement quelques petits kilos, guère davantage, puisqu'ils prennent des petits repas quasi en permanence, y compris la nuit.

2. – La mise à l'insuline des diabétiques de type II s'accompagne souvent d'une prise de poids

Comment résoudre cette apparente contradiction ? Le bon sens, et il fonctionne également dans ce cas, pourrait nous conduire à énoncer que si les diabétiques de type I ne grossissent pas sous insuline et que les diabétiques de type II le font, c'est que la différence n'est pas liée à l'insuline mais au type de diabète. Le diabète de type I et le diabète de type II sont des affections différentes ! Rien de révolutionnaire à dire cela. C'est en effet là que se situe la racine du problème : le diabète de type I est une maladie auto-immune où la prise de poids et l'obésité ne jouent aucun rôle ; le diabète de type II est un syndrome où la prise de poids, voire l'obésité, jouent un rôle physiopathologique majeur.

Pour aller plus loin dans la compréhension du phénomène, il faut maintenant prendre en compte qu'un diabète déséquilibré empêche une prise de poids, voire fait maigrir : dans le diabète de type I, c'est la perte de poids initiale qui peut être massive mais rapidement régressive ; dans le diabète de type II, cette "non-prise de poids" est souvent accueillie avec satisfaction comme le résultat d'efforts diététiques, véritable récompense aux efforts consentis. Ce rôle du déséquilibre du diabète dans le contrôle du poids est bien connu de certaines patientes diabétiques (jeunes ou moins jeunes) qui "jouent" sur leur dose



G. SLAMA
Centre de Diagnostic,
Hôpital Hôtel-Dieu, PARIS.

d'insuline en sautant quelques injections ou en se sous-dosant massivement pour garder la ligne. Ce phénomène est moins bien analysé par les diabétiques de type II, mais même si ce résultat sur le maintien du poids, voire une perte facile de quelques kilos, est involontairement obtenu, il est bien accepté. Dans le cas du diabète de type II donc, la mise à l'insuline ne fait que restituer l'évolution d'une courbe pondérale qui était brisée, voire cassée jusque-là par la carence en insuline. Soigner le diabète par de l'insuline rétablit une certaine normalisation des métabolismes et on assiste à une réascension pondérale qui semble alors inéluctable.

Un phénomène équivalent peut s'observer lorsqu'une maladie grave entraîne une forte perte de poids, comme par exemple une tuberculose aiguë ; son traitement et la guérison s'accompagnent d'une reprise rapide du poids antérieur et parfois au-delà. En d'autres termes, l'insuline en soi ne fait pas grossir mais, soignant une maladie très déséquilibrée, elle restaure un fonctionnement métabolique plus proche de la normale et fait revenir le patient sur la courbe de croissance pondérale qu'il aurait eue s'il n'avait pas été diabétique. On peut déduire de l'aphorisme ci-dessus que l'on peut prédire (avec toujours

un risque de se tromper) que les patients qui, au moment du diagnostic de leur maladie n'ont qu'une surcharge pondérale modérée, vont prendre quelques kilos, sans plus, alors que les patients qui avaient gagné beaucoup de poids au moment du diagnostic sont ceux qui vont en prendre davantage encore à la mise à l'insuline.

■ QUELQUES QUESTIONS QUI SE POSENT EN PRATIQUE

1. – La prise de poids est-elle inéluctable à la mise à l'insuline des diabétiques de type II ?

La réponse est oui puisque cette décision de mise à l'insuline est prise quand un déséquilibre important et prolongé de l'équilibre a été constaté. Ce déséquilibre prolongé a le plus souvent empêché la prise de poids spontanée.

2. – Combien de kilos est-il tolérable de prendre à la mise à l'insuline d'un diabétique de type II ?

Cela dépend du jugement au cas par cas par le médecin et de l'opinion parfois catégorique de la patiente plus souvent que du patient. On peut estimer que 1 à 4 kilos sont tout à fait acceptables par le médecin (mais pourraient être jugés inacceptables pour la patiente : c'est finalement rare à l'âge où cela survient).

3. – A partir de quand la prise de poids pourrait-elle être jugée comme inacceptable ?

On pourrait répondre avec l'apparence de l'évidence : lorsque la limite supérieure ci-dessus énoncée est dépassée. La réponse est en réalité plus complexe. On devrait plutôt penser qu'une prise de poids dépassant les 5 kilos est inacceptable dès lors que, par ailleurs, l'équi-

libre glycémique ne s'est pas trouvé amélioré par la mise à l'insuline. Cette dernière situation est beaucoup plus fréquente que l'on ne le pense : l'insuline n'est pas une panacée, c'est un outil. Comme tout outil, il n'est efficace que parfaitement utilisé.

4. – Une prise de poids très importante, 10 ou 15 kilos, est-elle acceptable comme prix à payer d'un équilibre glycémique parfaitement obtenu ?

La question pourrait être plus crûment formulée : "Vaut-il mieux être mince et diabétique déséquilibré ou gros et diabétique bien équilibré ?" La réponse à nos yeux est, bien sûr, "ni l'un ni l'autre" mais, pour être pragmatique, il me semble qu'il vaut mieux être obèse avec un diabète bien équilibré (et des facteurs de risque cardiovasculaires bien maîtrisés par ailleurs) que le cas contraire.

5. – Les hypoglycémies sont-elles une source de prise de poids, surtout quand elles sont fréquentes ?

Non, si le patient corrige les malaises de façon "raisonnable" par 10 ou 15 g de glucides pour une hypoglycémie modérée et qu'il corrige ultérieurement cette prise calorique supplémentaire.

Oui, s'il est débordé par l'angoisse ou que l'hypoglycémie lève des inhibitions et qu'il se "jette" compulsivement sur le pot de confiture, le chocolat, les petits gâteaux.

6. – L'insuline est-elle la seule stratégie antidiabétique qui s'accompagne de prise de poids ?

Non. Effectivement, la prise d'insulino-sécréteur (sulfamides ou glinides) ou celle de thiazolidinedione (rosi- ou pio-

glitazone) s'accompagne également d'une prise de poids. Des médicaments tels que la metformine ou les inhibiteurs des DPP4 ont un effet indifférent ou légèrement favorable sur la courbe de poids qui reste ascendante spontanément. L'exénatide et probablement demain les analogues du GLP1, tous deux injectables, sont les seuls antidiabétiques connus pour s'accompagner d'une perte de poids, parfois impressionnante.

Les GLP1 mimétiques ou analogues ne seraient-ils donc pas des alternatives à l'insulinothérapie ? C'est possible. Cette hypothèse reste à être investiguée correctement. Il est évident, dans tous les cas, que chez certains patients cette thérapeutique recule l'instant du recours à l'insuline.

Les médicaments contre l'obésité comme la sibutramine, l'orlistat et le rimonabant, maintenant abandonnés, ne sont pas considérés comme des antidiabétiques, à tort ou à raison.

7. – Y a-t-il une corrélation entre la dose d'insuline et la prise de poids ? Plus grande serait la dose d'insuline, plus importante serait la prise de poids ?

C'est souvent le cas, mais ce n'est pas obligatoire. Quand c'est le cas, il s'agit alors de patients qui "se lâchent" et mangent de plus en plus pour satisfaire leurs penchants personnels, et ils ont donc besoin de s'injecter de plus en plus d'insuline pour corriger les effets d'une alimentation trop abondante.

8. – Toutes les insulines sont-elles équivalentes vis-à-vis de la prise de poids ?

Une injection d'insuline au coucher ne peut se faire qu'avec une insuline d'action retardée. Trois candidates se pré-

sentent : la NPH, la détémir, la glargine. L'insuline NPH, ancienne, a pour elle l'avantage de son faible prix et pour inconvénient le risque d'hypoglycémies nocturnes.

L'insuline détémir est peut-être la plus indiquée du fait de sa durée d'action adaptée, couvrant toute la nuit et la matinée et s'accompagnant, semble-t-il, dans des études très diverses d'une prise de poids moindre, à équilibre glycémique égal [1, 2].

L'insuline glargine a pour elle l'avantage, comme la détémir, d'une grande stabilité de résorption et peut-être comme inconvénient d'accumuler ses effets tout au long du nyctémère, se surajoutant à l'action des antidiabétiques oraux de la journée.

■ QUELQUES QUESTIONS COMPLÉMENTAIRES, HORS SUJET MAIS NEANMOINS UTILES

1. – Est-ce que l'institution d'une insulinothérapie des diabétiques de type II peut être mise "entre toutes les mains" ?

La réponse serait oui. Elle peut être mise entre toutes les mains... des médecins qui s'intéressent vraiment au traitement du diabète de type II et qui voient beaucoup de ces patients, par exemple 20 patients diabétiques de type II par semaine : cela pourrait constituer une définition acceptable du terme diabétologue sans tenir compte nécessairement des diplômes obtenus antérieurement. A nos yeux, l'insuline n'est pas une thérapeutique de première intention, ça n'est même pas une thérapeutique qui doit être mise en place le plus précocement possible, dès l'échec d'un traitement par des sulfamides ou d'une association

metformine et sulfamides. Elle doit être mise en place après un traitement intensifié, comprenant des modifications des habitudes alimentaires, des habitudes d'exercice physique et l'augmentation du traitement oral vers une tri-, voire une quadrithérapie.

Minimiser l'usage facile d'une insulinothérapie au coucher le plus vite possible n'est pas un garant d'efficacité ; les bienfaits spécifiques d'une mise à l'insuline des diabétiques de type 2 n'ont jamais été mis en évidence sur la prévention des complications de macro-angiopathie ni même de micro-angiopathie.

2. – Quand peut-on être assuré qu'un traitement insulinique a bien été prescrit à bon escient ?

Ce jugement ne peut être porté qu'*a posteriori* :

- quand l'équilibre glycémique jugé jusque-là insuffisant devient satisfaisant avec une hémoglobine glyquée inférieure à 7 %, voire inférieure à 6,5 %,
- quand l'état de fatigue dont se plaignait le patient s'évanouit presque comme par magie après quelques jours de traitement à l'insuline et que la fonte musculaire, masquée par l'obésité, s'est corrigée et que le patient se sent bien depuis son changement de traitement.

3. – Est-ce qu'une mise à l'insuline chez un diabétique de type II est nécessairement instituée à vie ?

Oui et non. Si l'indication a été judicieusement posée, les mêmes causes produisant les mêmes effets, une insulinothérapie jugée indispensable à un moment donné sera nécessaire ultérieurement si rien n'a profondément changé. Il y a des exceptions à cette règle, en particulier si un facteur déclen-

chant, éventuellement passé inaperçu comme une affection profonde, un stress psychique majeur et prolongé disparaissait, si une obésité importante était corrigée, en particulier après chirurgie de l'obésité.

Reculer le moment d'une insulinothérapie chez les diabétiques de type II n'est pas en soi un objectif thérapeutique. Cela reste néanmoins souhaité par beaucoup de patients et également beaucoup de médecins en raison non seulement de la prise de poids potentielle mais également en raison des contraintes. Celles-ci découlent des risques et de la survenue quasi inéluctable d'hypoglycémies, à une fréquence plus ou moins tolérable. La mise à l'insuline impose le recours à un certain degré d'autosurveillance glycémique et à une éducation thérapeutique renforcée. ■

Bibliographie

1. FAJARDO MONTANANA C, HERNANDEZ HERRERO C, RIVAS FERNANDEZ M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight type 2 diabetes patients – The PREDICTIVE BMI clinical trial. *Diabetic Medicine*, 2008 ; 25 : 916-23.
2. FAKHOURY W, LOCKHART I, KOTCHIE RW, AAGREN M, LEREUN C. Indirect comparison of once daily insulin detemir and glargine in reducing weight gain and hypoglycaemic episodes when administered in addition to conventional oral anti-diabetic therapy in patients with type 2 diabetes. *Pharmacology*, 2008 ; 82 : 156-63.

Laboratoires pharmaceutiques avec lesquels une relation comporte des aspects financiers :

Je cite dans cet article :

- les TZD et suis membre d'un board GSK qui finance également certains de mes déplacements à des congrès,
- l'acarbose et suis invité et rémunéré pour cela par Bayer,
- Novo m'invite à ses réunions scientifiques,
- la metformine, sans recevoir aucun centime de Merck,
- les incrétines, alors que j'ai participé à des boards des laboratoires Lilly et MSD.

Si je me sens indépendant des laboratoires cités ci-dessus, je me sens reconnaissant envers toute l'industrie pharmaceutique pour les progrès thérapeutiques fantastiques de ces dernières années.