

LA DIABÉTOLOGIE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Diabète de type 2
De l'initiation d'une insulinothérapie basale en 2017

L'instauration du traitement par insuline est une étape importante pour un patient diabétique de type 2 (DT2). Il est essentiel de ne pas la retarder lorsque cela devient nécessaire. Cependant, parmi les différentes formes d'insulines, laquelle faut-il privilégier ?

● Toutes les recommandations préconisent de commencer par une injection quotidienne d'une insuline d'action prolongée (« basale »), avec de petites doses au début, en association avec la metformine et parfois d'autres antihyperglycémiants. L'insuline basale permet d'inhiber la production hépatique nocturne de glucose et de corriger les glycémies trop élevées au réveil. Bien conduite, l'insulinothérapie basale entraîne une translation vers le bas de l'ensemble des glycémies de la journée. Dans la plupart des cas, pour obtenir une HbA1c < 7 %, il faut viser une glycémie au réveil entre 0,80 et 1,30 g/l et « tirer » l'insuline basale en ce sens. Un suivi rapproché sera proposé pour vérifier la bonne réalisation des injections, l'efficacité et la tolérance du traitement, modifier le protocole d'adaptation des doses si nécessaire et adapter les antihyperglycémiants associés. L'avis d'un diabétologue peut être utile en cas de difficultés.

Action intermédiaire ou prolongée ?

Les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) publiées en 2013 préconisent de débuter par une injection au coucher d'une insuline humaine de durée d'action intermédiaire (NPH, durée d'action 10 à 18 heures) ou par un analogue de l'insuline humaine d'action prolongée (glargine ou Lantus, durée d'action d'environ 24 heures ; détémir ou levemir, durée d'action 12 à 24 heures) si le risque d'hypoglycémie nocturne est préoccupant (1).

Le choix des experts de la HAS pour l'insuline NPH repose surtout sur des critères économiques, le coût journalier de traitement étant moins élevé que celui des analogues. Cette recommandation n'est que rarement suivie en pratique. La plupart des cliniciens utilisent en première intention la glargine ou la détémir car ces analogues ont montré, dans le DT2, leur supériorité par rapport à la NPH sur le taux d'hypoglycémies (notamment nocturnes et sévères) et sur la variabilité glycémique intra- et interindividuelle.

Détémir ou glargine ?

De plus, le choix des cliniciens se porte plus volontiers sur la glargine que sur la détémir. En effet, si ces analogues sont équivalents sur la baisse d'HbA1c et le risque hypoglycémique, il faut souvent recourir à deux injections quotidiennes de détémir, avec des doses moyennes plus élevées ; en outre, si la prise de poids est moindre sous détémir versus glargine, les effets secondaires au point d'injection sont plus fréquents avec la détémir qu'avec la glargine (2). Enfin, la sécurité cardiovasculaire de la glargine a été démontrée chez des DT2 à

haut risque cardiovasculaire dans l'étude ORIGIN (3), tandis que la détémir est l'analogue de l'insuline d'action prolongée dont le coût est le plus élevé.

Glargine U100 biosimilaire ou glargine U300 ?

On dispose également aujourd'hui d'un biosimilaire de l'insuline glargine (Abasaglar), qui a démontré, au-delà de sa bioéquivalence, une efficacité et une tolérance similaires à celles de Lantus (4), et ce à moindre coût (-15 % environ). L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) autorise aujourd'hui une interchangeabilité entre la molécule de référence et son biosimilaire, à condition que le patient en soit informé, et que son médecin assure une traçabilité de ce changement et une surveillance clinique adaptée.

La dernière insuline basale mise sur le marché en France est la glargine U300 (Toujeo). Il s'agit d'une glargine concentrée à 300 U/ml au lieu de 100 U/ml pour Lantus. Comparé à la glargine U100, son profil d'action est plus plat et plus prolongé.

Elle se montre, dans les études de phase III, aussi efficace sur la baisse d'HbA1c et plus performante sur le risque d'hypoglycémie nocturne symptomatique ou sévère chez des patients DT2. Ce bénéfice est significatif chez les patients précédemment sous insuline basale et antidiabétiques oraux (hors sulfamides) [5] et chez les patients précédemment sous schéma basal-bolus (6), et une tendance identique est retrouvée chez les patients naïfs d'insuline (7).

Les résultats de ces études sont retrouvés avec des doses moyennes de glargine U300 plus élevées (de 10 à 17 %), sachant qu'à dose égale le coût journalier de traitement par Toujeo se situe entre celui d'Abasaglar et de Lantus.

Ainsi, lorsqu'on initie une insulinothérapie basale, il semble logique de débuter aujourd'hui par de la glargine U100, en privilégiant son biosimilaire pour des raisons de coût. Le choix se portera plutôt sur la glargine U300 si le risque d'hypoglycémies nocturnes est préoccupant, et sur la détémir ou la NPH si la situation clinique justifie une insuline plus courte.

Pr Patrice Darmon*

*Hôpital de la Conception, Marseille.

(1) HAS, Janvier 2013

(2) Swinnen SG et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7: CD006383

(3) Gerstein HC et al. *N Engl J Med* 2012;367:319-28

(4) Rosenstock J et al. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:734-41

(5) Yki-Järvinen H et al. *Diabetes Care* 2014;37:3235-43

(6) Riddle MC et al. *Diabetes Care* 2014;37:2755-62

(7) Bolli GB et al. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386-94

Société
francophone
du
diabète

La capacité à souffrir
Une question de structure neurologique

Invité des 3^e Carrefours de la douleur organisés par le laboratoire Mylan, le Pr Alain Serrie, spécialiste reconnu de la douleur, est revenu sur les notions extrêmement complexes qui recouvrent ce phénomène et évoqué les différences entre l'Homme et les animaux sur cette question.

● « Un monde sans douleur serait-il un monde idéal ? » La question posée par le Pr Alain Serrie, chef du service de médecine de la douleur - médecine palliative de l'hôpital Lariboisière à Paris, appelle évidemment une réponse négative puisque ce phénomène physique sert grandement au diagnostic et permet de prévenir des complications parfois fatales, comme pour ces enfants atteints d'insensibilité congénitale à la douleur qui atteignent rarement l'âge adulte.

Aussi nécessaire puisse-t-elle être à la préservation de l'intégrité physique de tous les êtres humains, la douleur n'en est pas moins une dimension extrêmement complexe de l'existence « qui demande une intégration supraspinale et qui est nuancée par notre culture, notre religion ou encore notre éducation, à la différence de l'audition et de la vision », explique Pr Serrie.

Une expérience sensorielle et émotionnelle

Si la douleur est bien partagée, à des degrés différents et selon des modalités qui leur sont propres, par tous les êtres humains, qu'en est-il chez les animaux ? Bien que l'on comprenne instinctivement que son chien ou son chat puisse ressentir de la douleur, cette perception est-elle pour autant en phase avec la définition de la douleur chez l'Homme, telle qu'énoncée par l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) : « Une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissu-



La douleur est nécessaire à la préservation de l'intégrité physique de tous les êtres humains

laire, réelle ou potentielle ou décrite en termes évoquant une lésion ? » Par ailleurs, des animaux comme les oiseaux, les amphibiens ou encore les céphalopodes sont-ils capables de ressentir de la douleur telle que nous la comprenons ? Autant d'interrogations qui ont été l'objet d'un travail de plus d'un an mené par une commission diligentée par Nicolas Sarkozy, alors Président de la République, et dont a fait partie le Pr Serrie aux côtés de nombreux spécialistes de toutes les classes animales.

Un ressenti, des émotions éventuelles, mais pas forcément de douleur

Pour comprendre la réalité du phénomène de douleur pour chaque espèce zoologique, les experts ont d'abord établi une méthodologie axée sur deux types de comparaisons avec l'Homme : celle des voies et centres nerveux de la douleur (homologie des structures pour analyser le niveau de sensation, la cognition et la conscience phénoménale) et celle des comportements (signes de nociception et/ou de douleur, manifestations émotionnelles éventuelles...). Après examen de l'arbre anatomique, ils sont arrivés

à la conclusion qu'il fallait que toute une série d'organes soit présente (télencéphale, substance réticulée, thalamus médian, etc.) pour extérioriser une notion de douleur et la ressentir tel que nous pouvons la définir chez l'être humain.

Évoquant à titre d'exemple la fourmi, « dont la vie sociale est extrêmement riche et complexe » et la possibilité qu'il puisse y avoir « un ressenti de douleur dans cette organisation élaborée », le Pr Serrie explique que la faiblesse du nombre de neurones sur la corne dorsale de la moelle épinière de cet animal, ainsi que l'absence de télencéphale au niveau supraspinal font que la notion de douleur telle que nous l'exprimons ne peut lui être attribuée. De fait, si la présence de nociception est répertoriée chez tous les animaux, il n'en est pas de même pour la capacité à ressentir des émotions (liée à l'existence d'une structure supraspinale), la conscience phénoménale et, au final, la possibilité de ressentir de la douleur, a conclu l'équipe de chercheurs. Indubitable chez les mammifères, la douleur comme nous la concevons serait ainsi absente de la vie des reptiles, des amphibiens et des poissons. En ce qui concerne les oiseaux et les céphalopodes, les experts n'ont, pour l'heure, pu trancher la question.

Benoît Thelliez

En onco-hématologie
Biogaran lance le premier biosimilaire complexe

Deux ans après avoir lancé le premier biosimilaire d'anticorps monoclonal, Remsima (influximab), Biogaran poursuit aujourd'hui son engagement dans ce domaine et annonce l'arrivée en septembre du Truxima (rituximab).

● Après deux années de recul, Biogaran se montre satisfait de la pénétration de Remsima sur le marché. « Nous sommes déjà numéro 2 en France en milieu hospitalier sur un marché en très forte croissance (112 millions d'euros). Notre part de marché est de l'ordre de 20 % », se félicite Pascal Brière, président de Biogaran.

Fort de cette expérience, Biogaran va mettre sur le marché Truxima (rituximab) dont il a obtenu l'AMM européenne en février. Rituximab possède deux indications en hématologie qui représente 82 % des prescriptions : les lymphomes non Hodgkinien (LNH) avec 116 000 patients traités et la leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec 21 000 patients

traités. Le chiffre d'affaires du médicament d'origine (Mabthera) est d'environ 270 millions ce qui laisse entrevoir une économie collective et réalisable à court terme d'environ 67 millions d'euros avec un prix inférieur à 25 % de celui du médicament d'origine.

Pour une interchangeabilité étendue

On observe une vraie dynamique des biosimilaires à l'hôpital : l'attitude des médecins et des patients a bien évolué, ainsi que celle des autorités de santé. Plus de 25 biosimilaires ont déjà été autorisés en Europe par l'EMA. En parallèle pour les laboratoires, les investissements sont énormes. « Rien que l'outil de production nécessite un investissement de 150-200 millions d'euros par site », souligne Pascal Brière. Nous en sommes à une phase de construction d'image et les volumes écoulés ne sont pas encore suffisants pour couvrir les coûts... Il faudrait notamment accélérer la dynamique du marché en ville. »

Alors que le chiffre d'affaires des biosimilaires à l'hôpital a été multiplié par 7,4 en 3 ans, on observe une faible pénétration des biosimilaires en ville. Il faut créer un contexte favorable (connaissance accrue des professionnels de santé, prix...). Pascal Brière milite pour une clarification de la position de l'ANSM et pour l'interchangeabilité entre médicaments d'origine et biosimilaires, aussi bien pour les prescripteurs que pour les pharmaciens « cliniciens », à tout moment du traitement. Biogaran propose aujourd'hui une réponse unique aux enjeux des biosimilaires en termes d'information, de données scientifiques et d'accompagnement. Le laboratoire s'est engagé à privilégier les échanges inter-spécialités et à poursuivre la mise sur le marché de biosimilaires de qualité. Dans cette optique, il a l'intention de lancer un troisième biosimilaire complexe au dernier trimestre 2017, celui d'Herceptin (trastuzumab).

Christine Fallet

Conférence de presse Biogaran