

L'INSULINOTHÉRAPIE DANS LE DIABÈTE DE TYPE 2

J-C. PHILIPS (1), A.J. SCHEEN (2)

RÉSUMÉ : Comparativement au diabète de type 1, le diabète de type 2 ne requiert le traitement par insuline qu'à un stade plus avancé de son évolution. Il est acquis que l'instauration de l'insuline ne doit pas être retardée chez les patients dont l'équilibre glycémique reste insuffisant avec un traitement par antidiabétiques oraux. Ce traitement par insuline est cependant moins bien codifié que dans le diabète de type 1. Plusieurs études ont tenté de répondre à la question de savoir comment initier de manière optimale le traitement par insuline chez les patients diabétiques de type 2, avec comme objectif de se rapprocher au mieux de la normoglycémie sans présenter de malaises hypoglycémiques fréquents ou graves. Il n'y a cependant pas de réponse univoque à cette question. Actuellement, il apparaît que les éléments les plus favorables en terme de succès thérapeutique sont la prise en charge globale du patient ainsi que l'intensification adéquate du traitement et du suivi.

MOTS-CLÉS : *Diabète de type 2 – Insulinothérapie – Analogues de l'insuline*

INSULIN THERAPY IN TYPE 2 DIABETES

SUMMARY : As compared to type 1 diabetes, type 2 diabetes usually requires insulin at a late stage, after secondary failure to oral antidiabetic drugs. However, it should be pointed out that insulin therapy should not be delayed in patients not well controlled on oral agents. Type 2 diabetic patients failing to oral antidiabetic medications need insulin. Nevertheless, insulin therapy in type 2 diabetic patients is less standardized than in those with type 1 diabetes. Several clinical trials tried to investigate what is the most appropriate initial insulin therapy in type 2 diabetic patients, with the main objectives of reaching almost normoglycaemia without increased risk of frequent or severe hypoglycaemic episodes. However, there is no agreement upon optimal mode of initiating insulin. The most important factors leading to adequate metabolic control are a global educational approach together with a intensified follow up, independently of the insulin regimen.

KEYWORDS : *Type 2 diabetes – Insulin therapy – Insulin analogues*

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique chronique évolutive qui résulte d'un défaut autant dans la sécrétion que dans l'action de l'insuline. La séquence précise des mécanismes physiopathologiques qui participent à l'apparition et à l'évolution de la maladie n'est pas encore complètement élucidée. Cependant, la première anomalie apparente dans le diabète de type 2 commun est dominée par l'insulinorésistance (1). Celle-ci est intimement associée à l'excès de poids (adiposité abdominale) et s'accompagne d'un cortège de troubles métaboliques, tous facteurs de risque cardio-vasculaire qui doivent être pris en charge dans le cadre d'une approche multi-risques (2). Dans le diabète de type 2 commun associé à un excès pondéral, le déficit sécrétoire en insuline des cellules B du pancréas (hormis l'amputation du pic précoce) ne survient que secondairement et cette évolution a conduit à la théorie de «l'épuisement» de la cellule B. Le moment d'apparition et la vitesse de progression de ce déficit insulinosécrétoire sont fonction du terrain de prédisposition génétique, mais, une fois présent, le déficit s'aggrave inexorablement, d'autant plus rapidement que les facteurs d'environnement sont défavorables. Contrairement à la situation observée dans le diabète de type 1, le patient diabétique de type 2 garde longtemps une sécrétion endogène d'insuline (patient peptide-C

positif). Cette particularité lui permet de maintenir, un certain temps, une glycémie acceptable grâce à des mesures hygiéno-diététiques et des médicaments antidiabétiques oraux (3). L'évolution naturelle de la maladie indique néanmoins qu'une fois le déficit sécrétoire suffisamment avancé, le patient nécessite le recours à de l'insuline exogène. Dans l'étude UKPDS («United Kingdom Prospective Diabetes Study»), 50 % des patients diabétiques de type 2 ont dû recourir à l'insuline pour obtenir ou garder un équilibre glycémique satisfaisant durant les 6 années suivant le diagnostic (4).

Si le schéma dit «basal-prandial» peut être considéré comme le traitement gold-standard dans le diabète de type 1 (5), la meilleure façon de prendre en charge un patient diabétique de type 2 au moment de l'insulinorequérance demeure beaucoup plus controversée (6,7). Il convient de bien définir les objectifs du traitement insulinique dans le diabète de type 2 (amélioration des symptômes, prévention des complications vasculaires, ...), objectifs susceptibles d'influencer le type de schéma proposé et le niveau de la cible glycémique. Les caractéristiques du patient (âge, poids corporel, niveau d'hyperglycémie, situation socio-familiale, ...) sont également importantes à prendre en compte. Alors que le risque principal de l'insulinothérapie dans le diabète de type 1 est le coma hypoglycémique, ce risque est nettement moins prononcé dans le diabète de type 2 (8). Par contre, le problème du gain pondéral sous insuline, en particulier dans les schémas intensifiés,

(1) Résident spécialiste

(2) Professeur ordinaire, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

est loin d'être négligeable chez les patients diabétiques de type 2. L'insulinothérapie du patient diabétique de type 2 doit donc s'intégrer dans une prise en charge globale (2).

Cet article décrit brièvement les principales combinaisons possibles pour optimiser l'équilibre du patient diabétique de type 2 traité par insuline. Nous ne considérerons que la situation la plus fréquemment rencontrée en clinique, à savoir le passage à l'insuline après échec secondaire des antidiabétiques oraux, même s'il existe d'autres circonstances d'initiation d'une insulinothérapie dans le diabète de type 2.

QUEL SCHÉMA INSULINIQUE ?

Le grand essai prospectif UKPDS, étude de référence dans le diabète de type 2, a confirmé l'importance d'améliorer le contrôle glycémique pour prévenir les complications (surtout microvasculaires), tout comme l'avait montré, peu avant, l'étude «Diabetes Control and Complications Trial» (DCCT) dans le diabète de type 1 (9). Il convient cependant de remarquer que, dans cette étude réalisée chez des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués et avec un équilibre glycémique à l'inclusion relativement acceptable, l'insulinothérapie ne s'est pas avérée supérieure à un traitement par sulfamides, ni en termes de contrôle glycémique, ni de réduction des complications. Dans l'étude UKPDS, le schéma insulinaire était relativement simple au départ (une injection par jour) et, à vrai dire, imparfaitement optimisé de telle sorte que l'insulinothérapie n'a pas empêché la détérioration glycémique progressive au cours du temps.

La première grande étude tentant d'identifier le meilleur traitement par insuline pour les patients diabétiques de type 2 remonte à plus de dix ans. Une équipe finlandaise a publié une étude sur un an comparant quatre schémas d'insuline chez plus de 150 patients diabétiques de type 2 avec mauvais équilibre glycémique malgré un traitement maximal par anti-diabétiques oraux (ADO) (10). Les 4 combinaisons étudiées sont :

- ADO la journée + insuline lente NPH (Neutral Protamine Hagedorn) au coucher
- Schéma identique, mais injection de l'insuline NPH au lever
- Injections d'insuline mixée (regular + NPH) au repas du matin et du soir, sans ADO
- Insuline rapide (regular) à chaque repas et insuline NPH au coucher (schéma basal-prandial), sans ADO.

Les auteurs concluent que les 4 types de traitement permettent une amélioration comparable en terme d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) et que les taux de survenue d'épisodes hypoglycémiques sont également identiques. La seule différence intéressante est la moindre prise de poids avec le schéma ADO la journée + insuline NPH au coucher. Ces résultats expliquent pourquoi cette association ADO + NPH au coucher fut, durant plusieurs années, le traitement de choix pour la plupart des patients.

En 1999, la même équipe tente de trouver les réponses aux deux questions suivantes : 1) est-il plus approprié d'initier le traitement par insuline avec de l'insuline NPH matin et soir (sans ADO) ou la combinaison ADO + NPH au coucher ?; et 2) quels sont les ADO les plus adéquats dans ce schéma ADO + NPH au coucher (metformine, glibenclamide, combinaison des deux) ? Cette étude, nommée FINFAT (11), démontra qu'après une année de traitement, les différentes combinaisons amélioraient le taux d'HbA_{1c} de manière significative, avec une certaine supériorité pour le régime metformine + insuline NPH. Cette association provoquait aussi moins d'épisodes hypoglycémiques et une moindre prise de poids. Signalons qu'aucune hypoglycémie grave n'a été observée au cours de cette étude. Un des points faibles de cette comparaison réside dans le fait qu'un schéma utilisant l'injection deux fois par jour d'insuline prémixée (regular + NPH) n'ait pas été préféré à l'administration deux fois par jour de l'insuline NPH. L'action favorable des insulines prémixées sur le contrôle des pics hyperglycémiques post-prandiaux aurait peut-être apporté des données intéressantes. Ceci est d'autant plus vrai que des mélanges d'insuline NPH et d'analogue ultra-rapide sont maintenant disponibles (Novomix®).

Bien que réalisées avec un nombre restreint de patients (respectivement, 153 et 96), ces deux études ont été prépondérantes dans les choix thérapeutiques de ces dix dernières années en diabétologie. Aucune d'entre-elles n'a cependant eu l'occasion de tester les nouveaux analogues de l'insuline et l'introduction de ceux-ci en clinique est susceptible de modifier les attitudes thérapeutiques.

Les premiers analogues de l'insuline sont commercialisés dans les années 90 pour les analogues ultra-rapides et au début des années 2000 pour les analogues à action basale (5,12). Ils ouvrent l'espoir d'un meilleur équilibre glycémique avec moins d'hypoglycémies, que ce soit dans le diabète de type 1 ou de type 2. Le concept «*Treat-to-Target*» émerge dans une publication de 2003. Cette étude compare deux

schémas d'initiation du traitement par insuline avec de la NPH ou l'insuline analogue glargine (Lantus®) (13). Plus de 750 patients participent à cette étude durant 6 mois. Celle-ci montre que, finalement, les améliorations en terme d'HbA_{1c} sont comparables pour les deux types d'insuline. Cependant, les épisodes hypoglycémiques (nocturnes surtout) sont significativement moins fréquents avec l'analogue glargine. La prise de poids n'est pas influencée par le choix du type d'insuline.

L'étude LAPTOP a comparé, chez plus 360 patients, deux schémas d'initiation à l'insuline : la glargine associée aux ADO que les patients prenaient préalablement à ce passage à l'insuline *versus* deux injections d'insuline prémixée en stoppant les ADO (y compris la metformine) (14). A nouveau, un schéma de titration de l'insuline, avec pour but l'obtention d'une glycémie à jeun inférieure à 100 mg/dl, était proposé dans les 2 types de traitements. Après 6 mois de suivi, l'HbA_{1c} était meilleure avec la glargine (réduction de 1,6 % *versus* 1,3 %; $p = 0,0003$). Bien qu'aucun épisode grave ne soit survenu avec l'un ou l'autre schéma, la fréquence des phénomènes hypoglycémiques était moindre avec le schéma utilisant l'insuline glargine. Malheureusement, les critiques de cette étude concernent, une fois de plus, le choix des schémas entrepris pour établir la comparaison : en effet, le fait d'avoir stoppé la metformine dans le bras «insuline prémixée» est regrettable car très différent de la pratique clinique habituelle. Le même type de remarque peut être fait concernant l'insuline prémixée utilisée qui était la forme associant la regular et la NPH et qui aurait pu être, dans le cadre de cette étude comparative, avantageusement remplacée par un mélange contenant un analogue rapide (aspart par exemple) et la NPH.

Une association logique (sur le plan théorique du moins) est celle de la metformine avec deux injections d'insuline prémixée utilisant l'analogue rapide aspart (Novomix®). Ce schéma a été comparé à la metformine associée à la glargine dans l'étude INITIATE qui comporte plus de 270 patients (15). Après 6 mois, la chute de l'HbA_{1c} était plus marquée avec l'insuline prémixée (2,79 % *versus* 2,36 %; $p < 0,01$). Ce résultat est probablement expliqué par le fait que la glycémie à jeun et la glycémie post-prandiale étaient améliorées avec l'insuline prémixée dont 30 % de la dose était l'analogue rapide aspart. Rappelons que l'insuline glargine est une insuline lente «pure» et la comparer dans un schéma qui ne comprend pas d'insulinosécrétagogues tels que les sulfamidés ou d'analogues rapides peut être à l'origine de la différence observée

dans cette étude. Sur le plan des hypoglycémies et de la prise de poids, un faible avantage était obtenu avec l'utilisation de la glargine.

Le schéma basal-prandial est moins souvent utilisé dans le traitement du diabète de type 2 que dans celui du diabète de type 1 (5). Il fait appel à l'injection d'une insuline (ou d'un analogue) de type retard en une ou deux injections par jour pour assurer une couverture insulinaire basale et à l'injection d'une insuline (ou d'un analogue) à action rapide avant les repas. Plusieurs études ont comparé la qualité du contrôle métabolique avec les insulines conventionnelles et avec les analogues de l'insuline dans ce type de schéma (revue in 12). Il apparaît que le contrôle glycémique global obtenu, attesté par le taux d'HbA_{1c}, est comparable ou légèrement amélioré avec les analogues par comparaison avec les insulines conventionnelles, mais au prix d'une moindre incidence d'hypoglycémies, notamment à distance des repas et durant la nuit. L'analyse de la courbe hyperbolique liant le risque hypoglycémique et le taux d'HbA_{1c} indique que pour un même niveau de contrôle glycémique, l'incidence d'hypoglycémies est plus faible avec les analogues de l'insuline; il est intéressant de noter que la différence est surtout marquée lorsque la cible d'un taux d'HbA_{1c} < 7 %, objectif recommandé par l'American Diabetes Association, est pris en considération (16).

Enfin, une étude récente a démontré que la nouvelle insuline detemir (Levemir®), ajoutée à des agents antidiabétiques oraux, permet d'améliorer la qualité du contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 de façon comparable à l'amélioration observée avec l'insuline NPH, mais avec un risque significativement plus bas d'hypoglycémie et un moindre gain pondéral (17).

Ces résultats sont assez comparables en terme d'équilibration glycémique avec ceux obtenus dans l'étude «Treat to Target» avec l'analogue glargine déjà citée (13).

En résumé, on peut constater que certaines de ces différentes études souffrent d'une méthodologie souvent inappropriée et qu'on retrouve souvent des choix thérapeutiques probablement influencés par la ou les firmes pharmaceutiques qui sponsorisent ces essais cliniques. Peut-être l'étude 4T sera-t-elle en mesure de répondre à la vraie question de savoir comment initier et intensifier le schéma d'insuline proposé aux patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés avec les ADO. Plus de 700 patients seront enrôlés dans cette étude menée par le groupe qui était à l'origine de la grande étude UKPDS. L'idée est de randomiser les patients en ajoutant à leur traite-

ment préalable : 1) un analogue de longue durée d'action (une, voire deux, fois par jour); 2) un analogue rapide avant chaque repas (trois par jour pour la majorité des patients); ou 3) une insuline mixte deux fois par jour. Le schéma de titration de ces insulines aura comme objectif l'obtention d'une HbA_{1c} inférieure à 6,5 %. Le point important est que les ADO seront maintenus sauf, peut-être, les insulinosécrétagogues lors des intensifications des schémas avec les insulines (18).

LA CONVENTION DIABÉTIQUE ET LA SITUATION EN BELGIQUE

Il nous apparaît utile de rappeler que la situation en Belgique dans le domaine des soins de santé influence probablement la pratique clinique. Contrairement à d'autres pays (la France, par exemple), le système de remboursement des soins en Belgique a comme particularité de ne pas fournir du matériel d'autocontrôle glycémique gratuit à tous les patients diabétiques. A tort ou à raison, seuls les patients bénéficiant d'au moins 2 injections d'insuline par jour sont redevables de la convention «autogestion du diabète» et donc d'une distribution de matériel gratuit pour contrôler leur glycémie (19). Force est de reconnaître que le fait de pratiquer un autocontrôle glycémique au bout du doigt est souvent ressenti comme une certaine sécurité pour les patients. Bien utilisé et interprété (par le médecin, mais également le patient !), l'autosurveillance glycémique permet souvent d'améliorer l'équilibration du diabète au long terme, d'autant plus qu'elle débouche sur un véritable auto-contrôle glycémique. L'initiation du traitement par insuline en Belgique est fréquemment proposée à partir de deux injections au minimum d'insuline par jour car il est alors possible de bénéficier du remboursement d'un monitoring glycémique minimal (1 analyse par jour, si possible à horaire variable) et d'intensifier ce schéma grâce à l'autocontrôle glycémique (19). Une multitude de combinaisons thérapeutiques décrites dans les études ci-dessus (celles utilisant une injection unique d'insuline, notamment) sont parfois proposées, mais restent moins fréquemment utilisées en raison de ce biais propre à la situation dans notre pays.

Rappelons également que l'insuline glargine (Lantus®) est soumise à une demande de remboursement qui, dans le cadre du diabète de type 2, est établie sur base d'un contrôle métabolique insuffisant (HbA_{1c} supérieure à 7,5 %) malgré un traitement associant ADO et une insuline lente une fois par jour. Une autre justification pour

instaurer la glargine est la survenue d'un épisode hypoglycémique grave (nécessitant l'intervention d'une tierce personne) avec ce même traitement (NPH + ADO). Un nouveau remboursement doit être demandé une année plus tard et une HbA_{1c} inférieure à 7 % doit être démontrée à ce moment. Les analogues rapide de l'insuline (Novorapid® ou Humalog®), y compris sous forme prémixée (Novomix30®), doivent également faire l'objet d'une autorisation annuelle de la part du médecin-conseil, mais le renouvellement n'est pas conditionné par l'obtention d'un résultat en terme d'HbA_{1c}. Enfin, le nouvel analogue de l'insuline detemir (Levemir®) sera bientôt disponible en Belgique, mais sera réservé aux patients diabétiques de type 1. Il ne sera pas remboursé, en tout cas dans un premier temps, chez les patients diabétiques de type 2, même traités par un schéma basal-prandial.

CONCLUSIONS

Contrairement à la situation rencontrée dans le diabète de type 1, les modalités du traitement par insuline du patient diabétique de type 2 restent controversées (20). Les études visant à identifier le schéma thérapeutique "idéal" ne manquent pas, mais beaucoup souffrent de problèmes méthodologiques parfois flagrants, notamment dans le choix du comparateur. L'association d'une insuline lente au coucher en association avec les ADO durant la journée fût, durant plusieurs années, le premier choix thérapeutique. L'analogue basal de type glargine est intéressant dans cette indication, notamment en raison d'épisodes hypoglycémiques moins fréquents. Néanmoins, l'importance de maîtriser la glycémie post-prandiale est maintenant démontrée et l'emploi des insulines prémixées (utilisant les analogues rapides notamment) est également justifiable. Le système de convention propre à notre pays fait en sorte que ce type de schéma en 2 injections est particulièrement répandu chez les endocrino-diabétologues. La possibilité de recourir à une injection d'insuline par jour, avec l'arrivée de l'insuline glargine, mériterait que cette insuline puisse être ajustée correctement sur la base d'une autosurveillance glycémique minimale, permettant une titration progressive de l'insuline du soir de façon à bien contrôler la glycémie à jeun (19). Enfin, un schéma de type basal-prandial, tel que proposé dans le diabète de type 1 (5), est également parfois indiqué chez les patients diabétiques de type 2, notamment chez les patients les plus jeunes avec des horaires de vie irréguliers. Cependant, une équilibration suffisante est fréquemment

obtenue avec un nombre moins élevé d'injections d'insuline par jour.

Enfin, la vraie question n'est-elle pas : est-ce vraiment le type d'insuline retenu qui compte lorsqu'on débute l'insuline chez le patient diabétique de type 2 ? (21). En effet, les vraies certitudes dont nous disposons reposent sur la nécessité de ne pas débiter ce traitement trop tardivement et sur le fait qu'une éducation intensive doit être proposée. A la lecture des différentes études décrites ci-dessus, il semble que ce soit surtout une prise en charge adéquate et vigoureuse du patient qui permet d'améliorer la situation métabolique. En effet, les schémas de titration appropriés et la fréquence des adaptations des doses d'insuline sont peut-être les vraies clés du succès, en association avec un renforcement réitéré des mesures hygiéno-diététiques. La réponse à la question soulevée plus haut pourrait résumer les opinions actuelles concernant l'instauration du traitement par insuline chez le patient diabétique de type 2 : plus que le choix de telle ou telle insuline, l'éducation et la motivation du patient ainsi que le respect des objectifs glycémiques, grâce à des adaptations thérapeutiques judicieuses et à un suivi régulier adéquat, sont les véritables garants du succès de l'insulinothérapie dans le diabète de type 2.

RÉFÉRENCES

- Féry F, Paquot N.— Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 361-368.
- Scheen AJ, Van Gaal LF.— Le diabète de type 2 au coeur du syndrome métabolique : plaidoyer pour une prise en charge globale. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 566-571.
- Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Le diabète non insulino-dépendant : de la physiopathologie au traitement. *Bull Mem Acad Roy Med Belg*, 1996, **151**, 395-405.
- UKPDS Group.— Sulphonylurea inadequacy. Efficacy of addition of insulin over 6 year in patients with type 2 diabetes (UKPDS 57). *Diabetes Care*, 2002, **25**, 330-336.
- Philips J-C, Radermecker RP.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 1. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 322-328.
- Davis T, Edelman S.— Insulin therapy in type 2 diabetes. *Med Clin North Am*, 2004, **88**, 865-895.
- Gerstein HC, Rosenstock J.— Insulin therapy in people who have dysglycemia and type 2 diabetes : can we offer both cardiovascular protection and beta-cell preservation? *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2005, **34**, 137-154.
- Radermecker RP.— Le risque hypoglycémique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 461-465.
- UKPDS Group.— Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, **352**, 837-853.
- Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, et al.— Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med*, 1992, **327**, 1426-1433.
- Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, et al.— Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Int Med*, 1999, **130**, 389-396.
- Oikninen R, Bernbaum M, Mooradian AD.— A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 2005, **65**, 325-340.
- Riddle M, Rosenstock J, Gerich J, et al.— The Treat-to-Target Trial : Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 3080-3086.
- Janka H, Plewe G, Riddle M, et al.— Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 254-259.
- Raskin, P, Allen E, Hollander P, et al.— Initiating Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: A comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 260-265.
- Yki-Järvinen H, Häring H-U, Johnson E, et al.— The relationship between glycemic control and hypoglycemia using insulin glargine versus NPH insulin : a meta-regression analysis in type 2 diabetes (Abstract). *Diabetes*, 2003, **52** (suppl 1), A159-150.
- Hermansen K, Derezinski T, Kim H, Gall M-A.— Treatment with insulin detemir in combination with oral agents is associated with less risk of hypoglycaemia and less weight gain than NPH insulin at comparable levels of glycaemic improvement in people with Type 2 diabetes (Abstract). *Diabetologia*, 2004, **47** (suppl 1), A273-274.
- The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism. Diabetes Trial Unit <http://www.dtu.ox.ac.uk/4-T>.
- Nobels F, Scheen AJ.— Le rôle des centres de convention du diabète en Belgique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 619-623.
- Duysinx B, Scheen AJ, Paquot N, et al.— Le diabète de type 2 insulino-requérant : caractéristiques des patients et effets de l'insulinothérapie. *Rev Med Liège*, 1994, **49**, 305-323.
- Davidson M.— Starting Insulin Therapy in Type 2 Diabetic Patients: Does it really matter how? *Diabetes Care*, 2005, **28**, 494-495.

Les demandes de tires à part doivent être adressées au Docteur Jean-Christophe Philips, Service de Diabétologie, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège.