

Le diabète de type 2 au stade de l'insuline : quelle place pour les inhibiteurs de la DPP-4 ?

Management of type 2 diabetic patients treated with insulin: Potential benefits of DPP-4 inhibitors?

S. Halimi¹, B. Charbonnel²,
P. Monguillon³, S. Dejager⁴

¹ Clinique d'endocrinologie-diabète-nutrition, CHU de Grenoble ; Université Joseph-Fourier, Grenoble.

² Service d'endocrinologie, CHU de Nantes, Hôpital Laënnec, Nantes.

³ Cabinet médical, Brest.

⁴ Affaires scientifiques, Novartis Pharma SAS, Rueil-Malmaison.

Résumé

Avec l'évolution de la maladie, beaucoup de patients diabétiques de type 2 ont un jour besoin d'insuline, environ 20 % d'entre eux. À l'exception de la metformine, le maintien des antidiabétiques oraux lors du passage sous insuline demeure un sujet de débats. En particulier, la question se pose pour les nouvelles classes, tels que les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4 (i-DPP4). Parmi les limites à l'utilisation de l'insuline dans le diabète de type 2, les hypoglycémies restent l'un des principaux obstacles, avec l'exacerbation de la prise de poids. Les i-DPP4 améliorent le contrôle glycémique en augmentant la sensibilité au glucose, à la fois des cellules α - et β -pancréatiques, sans augmenter le risque d'hypoglycémie, ni induire de prise de poids. Ainsi, associer les i-DPP4 à l'insuline peut limiter les doses d'insuline administrées et réduire la complexité du traitement. En outre, après titrage satisfaisant de l'insuline, les i-DPP4 peuvent permettre de réduire les excursions glycémiques post-prandiales, mal prises en charge par l'insuline basale et la metformine. Nous rapportons ici les données obtenues avec chacun des i-DPP4 associé à l'insuline, et discutons les mécanismes qui expliquent ces résultats.

Mots-clés : Diabète de type 2 – insuline – inhibiteurs de la DPP-4 – hypoglycémie – insuffisance rénale.

Summary

As type 2 diabetes (T2DM) progresses, most patients eventually require insulin; around 20% of the T2DM population is treated with insulin. Whether oral antidiabetics should be retained when starting insulin is still a matter of debate, except for metformin. In particular, the question arises with the newer agents, such as dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (DPP4-i). Among the classic limitations with insulin use in T2DM patients, hypoglycemia remains the major barrier to good glycemic control, along with weight gain exacerbation. DPP4-i improve glycemic control by increasing the glucose sensitivity of both the α - and β -pancreatic cells and thus do not expose to the risk of hypoglycemia, and are weight neutral. In addition to these expected benefits on hypoglycemia and weight, combining them with insulin could limit insulin dose and regimen complexity. In addition, DPP4-i decrease postprandial glycemic excursions that are not properly addressed by basal insulin and metformin even after optimizing insulin titration. As data with DPP4-i in insulin-treated T2DM patients become available, our objective is to provide a comprehensive overview of the current evidence from controlled randomized trials, and to discuss the mechanisms associated with their potential benefit of in this setting.

Key-words: Type 2 diabetes – insulin – DPP-4 inhibitors – hypoglycemia – renal impairment.

Correspondance

Sylvie Dejager
Affaires scientifiques
Novartis Pharma
2-4, rue Lionel Terray
92506 Rueil-Malmaison cedex
sylvie.dejager@novartis.com

Introduction

Alors que l'insuline, en pratique clinique, est souvent utilisée en association avec des antidiabétiques oraux (ADO) dans le diabète de type 2 (DT2), la validité de cette approche et comment l'implémenter au moment de l'instauration de l'insuline fait toujours l'objet de débats. Faut-il continuer les ADO lorsque l'on débute l'insuline, et si oui, lesquels ? Si le maintien de la metformine est communément admis, celui des autres ADO l'est beaucoup moins, et la question se pose, en particulier, pour les classes d'antidiabétiques arrivées sur le marché ces dernières années. Il paraît donc intéressant de faire aujourd'hui un tour d'horizon des données existantes. Nous allons ici exclusivement nous intéresser aux nombreuses données publiées concernant les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase IV (i-DPP4).

Données françaises : qui sont les patients DT2 insulino-traités ? Quand l'insuline est-elle instaurée ?

Le DT2 étant une maladie chronique caractérisée par une dégradation progressive du déficit insulino-sécrétoire, il n'est pas surprenant que, pour une proportion importante des patients DT2, une insulinothérapie devienne nécessaire avec l'évolution de la maladie et l'échec progressif des ADO. En France, environ 20 % de la population DT2 est actuellement traitée par l'insuline [1], et cette proportion est à peu près la même dans la plupart des autres pays [2].

La population des patients DT2 en France traitée par insuline dans l'« Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques (ENTRED) » 2007-2010 [3] est, en moyenne, un peu plus âgée et plus souvent obèse (45 % *versus* 40 % des DT2 non insulino-traités) avec une fréquence de l'obésité qui est, de surcroît, en beaucoup plus nette augmentation dans ce groupe ; en tant que marqueur probable d'ancienneté et de sévérité du diabète le traitement par insuline a été associé en France (ENTRED)

comme ailleurs (Royaume-Uni [4]) à une surmortalité.

Les résultats de l'étude post-inscription de l'insuline glargine apportent, en 2010, des données intéressantes sur l'utilisation de l'insuline basale en France : l'âge moyen d'instauration était de 67 ans chez des patients ayant une ancienneté moyenne du DT2 de 14 ans. L'insuline basale était instaurée assez tardivement, chez des patients recevant déjà deux ou trois ADO, et à un niveau de déséquilibre important, avec une HbA_{1c} moyenne de 8,8 % [5].

Dans l'étude observationnelle des patients DT2 traités par l'association d'ADO et d'insuline (ADHOC), menée en 2007-2008 auprès de 267 médecins généralistes et 180 diabétologues, ayant inclus, au total, 1 874 patients, l'insuline était instaurée à un niveau moyen d'HbA_{1c} de 9,2 % après 10 ans d'évolution de la maladie [6].

De même, l'étude observationnelle LIGHT (menée en 2009) a décrit 2 745 patients DT2 chez qui la décision de débiter l'insuline était prise, recrutés par des médecins généralistes (n = 491) et des diabétologues (n = 270) en France : l'âge moyen de ces patients à l'instauration de l'insuline était de 64 ans, l'ancienneté moyenne du traitement oral du DT2 était de 9 ans, et leur HbA_{1c} moyenne de 8,9 % (9,3 % pour les patients inclus par les diabétologues, et 8,7 % pour ceux inclus par les médecins généralistes) [7].

Est-ce différent dans les autres pays ? Fait-on mieux ailleurs ?

Ce retard à la prescription de l'insuline semble universel dans le DT2. Il est retrouvé à l'identique dans les autres pays, comme le montrent les études internationales *Cardiovascular risk evaluation in people with type 2 diabetes on insulin therapy* (CREDIT) [8] et *Study of once daily levemir* (SOLVE) [9].

– L'étude non-interventionnelle CREDIT a recruté un peu plus de 3 000 patients DT2 ayant débuté l'insuline récemment (< 1 an) dans 12 pays d'Amérique du Nord, d'Asie et d'Europe (14 % des patients inclus en France, soit

n = 432) [8]. Globalement, l'âge moyen était de 62 ans, l'ancienneté du diabète de 11 ans, l'indice de masse corporelle (IMC) moyen de 29,3 kg/m² et l'HbA_{1c} au moment de l'instauration de l'insuline de 9,5 % (9,1 % pour l'Europe du nord) [8].

– La situation n'est pas très différente dans l'étude SOLVE, vaste étude ayant inclus 17 374 participants DT2, menée sur 10 pays (Canada, Royaume-Uni, Allemagne, Italie, Portugal, Espagne, Pologne, Israël, Turquie, Chine) [9] : cette population avait un âge moyen de 62 ans, 10 ans de diabète, un IMC à 29,3 kg/m² et une HbA_{1c} lors de l'instauration de l'insuline à 8,9 %. La proportion de patients ayant un fort déséquilibre glycémique (HbA_{1c} ≥ 9,0 %) variait de 64 % (Royaume-Uni) à 23 % (Pologne) [9].

– **Les raisons de cette inertie** sont multiples et complexes et proviennent, en partie, de ce que Gérard Reach a défini comme une « *myopie clinique* », et qui consiste à privilégier le présent (éviter les inconvenients immédiats et le caractère désagréable de la mise à l'insuline) plutôt que le souci du futur (bénéfices à long terme de l'intensification thérapeutique) [10]. Ceci est aussi expliqué par une « *insulino-résistance psychologique* » du patient [11] avec une perception de perte d'indépendance définitive, à laquelle se mêlent la peur des injections et, plus encore, celle des hypoglycémies [12], et de la connotation négative donnée à l'instauration de l'insuline, perçue comme un échec thérapeutique. Gérard Reach propose que l'insuline fasse partie des options thérapeutiques discutées avec le patient de manière précoce, afin de se défaire de cette image péjorative et qu'elle puisse, au contraire, être utilisée comme un levier [13].

– En pratique clinique, l'insuline est le plus souvent initiée après **échec d'une combinaison orale de deux ou trois ADO (et ou d'un agoniste du récepteur au glucagon-like peptide-1 [GLP-1])**, avec une seule injection d'insuline basale visant à normaliser la glycémie du réveil à jeun. En France, la plupart des patients dans ce contexte d'initiation de l'insuline poursuivent leur traitement oral en combinaison à l'insuline (étude LIGHT) [7].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3274608>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3274608>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)