

## Choisir entre différentes modalités d'insulinothérapie dans le diabète de type 2

# Ajout d'une insuline lente, biphasique, ou rapide, au traitement oral dans le diabète de type 2

*Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes*

Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ et al. for the 4-T study group. N Engl J Med 2007;357:1716-30.

### Contexte

Il est recommandé d'ajouter une insulinothérapie aux patients diabétiques de type 2 quand un traitement *per os* optimal ne permet plus un contrôle satisfaisant de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) <sup>(1)</sup>.

Il n'y avait pas de travail évaluant et comparant les diverses modalités d'insulinothérapie proposées dans ce cadre.

### Objectif

Comparer l'efficacité et la tolérance de trois modalités d'insulinothérapie, ajoutée au traitement oral, chez les patients diabétiques de type 2.

### Population étudiée

Patients de plus de 18 ans, d'IMC inférieur ou égal à 40, atteints de diabète de type 2 depuis au moins 12 mois, recrutés dans 58 centres, au Royaume-Uni et en Irlande. Tous les patients avaient une HbA1c > 7,0 % (et < 10,0 %), malgré des doses optimales de metformine et de sulfamides depuis au moins 4 mois.

### Méthode

Essai contrôlé, randomisé, en ouvert. 708 patients ont participé à l'étude.

Les patients ont été randomisés en 3 groupes : 235 ont été assignés au groupe « biphasique », avec deux injections par jour, 239 au groupe « rapide », avec trois injections par jour en pré-prandial, et 234 au groupe « basale », avec une injection le soir d'insuline basale, ou matin et soir si nécessaire.

Les patients devaient modifier les doses d'insuline en fonction des résultats des glycémies capillaires, selon des modalités qui leur étaient fournies.

Le critère principal d'évaluation était l'HbA1c à 1 an.

Les principaux critères secondaires étaient la proportion de patients ayant une HbA1c < 6,5 % avec ou sans épisode d'hypoglycémie pendant les semaines 48 à 52, la proportion d'hypoglycémies et le poids.

### Résultats

L'HbA1c moyenne à l'inclusion était de 8,5 ± 0,8 %.

Après 52 semaines, la réduction d'HbA1c a été de 1,3 % dans le groupe « biphasique », de 1,4 % dans le groupe « rapide », et de 0,8 % dans le groupe « basale », avec une différence significative ( $p < 0,001$ ) entre ce dernier groupe (7,6 %) et chacun des deux autres (7,3 et 7,2 %). La proportion de patients ayant une HbA1c ≤ 6,5 % était comparable entre les groupes « biphasique » (17,0 %) et « rapide » (23,9 %), mais significativement supérieure ( $p \leq 0,001$ ) entre chacun de ces deux groupes et le groupe « basale » (8,1 %).

Les fréquences moyennes des épisodes d'hypoglycémie, définis par l'apparition des symptômes et une glycémie capillaire inférieure à 0,56 g/l, ont été respectivement de 8,0 (2,9-17,7) par patient par an dans le groupe « rapide », de 3,9 (1,0-9,0) dans le groupe « biphasique » ( $p = 0,002$ ) et de 0 (0-2,0) dans le groupe « basale » ( $p = 0,01$  versus biphasique,  $p < 0,001$  versus rapide).

Les patients des 3 groupes ont pris du poids, mais avec des différences significatives entre les groupes : 5,7 ± 4,6 kg dans le groupe « rapide », 4,7 ± 4,0 kg dans le groupe « biphasique » ( $p = 0,005$ ), et 1,9 ± 4,2 kg dans le groupe « basale » ( $p < 0,001$  avec chacun des autres groupes).

Il n'y a pas eu de différence de fréquences d'événements graves ou de décès.

## Résultat principal

La diminution de l'HbA1c obtenue après 1 an d'insulinothérapie avec une insuline rapide en trois injections ou une insuline biphasique en

deux injections par jour est significativement supérieure à celle obtenue avec une insuline basale en une injection par jour au prix d'un plus grand nombre d'hypoglycémies.

## Commentaires

*La mise en route d'une insulinothérapie est actuellement recommandée, chez le diabétique de type 2, quand le traitement oral optimal associé aux règles hygiénodietétiques ne permet plus de maintenir l'HbA1c en dessous de 7 %<sup>(1)</sup>. L'étude 4-T a l'intérêt, considérable pour le prescripteur, de comparer trois modalités différentes d'insulinothérapie parmi celles proposées dans cette indication.*

*Pour autant, le premier constat devant ces résultats à 1 an est qu'une petite minorité seulement des patients (entre 8 et 24 %) a atteint les objectifs d'HbA1c. Compte tenu de ces résultats, il est possible que l'algorithme d'ajustement des doses d'insuline n'ait pas toujours été respecté.*

*Il ne s'agit que des résultats à 1 an mais, dans la mesure où les HbA1c ont été stables depuis la semaine 24, il est peu vraisemblable qu'elles s'améliorent à nouveau par la suite.*

*Les résultats sur le critère principal d'évaluation doivent être reconsidérés sur le plan clinique. Tout d'abord, il n'y a pas de bénéfice supplémentaire à un traitement par insuline rapide en trois injections, par rapport à deux injections d'insuline biphasique.*

*Ensuite, s'il existe une différence entre ces deux modalités et celle à base d'insuline basale, cette différence, qui correspond en moyenne à 0,5 % d'HbA1c, est à mettre en balance avec les hypoglycémies. En effet, la fréquence des hypoglycémies, qui grèvent la qualité de vie et le pronostic immédiat, et la prise de poids, qui pèse sur le pronostic à long terme, viennent contrebalancer le bénéfice biologique, dans des proportions qui restent à mesurer<sup>(2)</sup>.*

*Le choix des auteurs d'ajouter l'insuline au traitement per os sans arrêter les sulfamides est discutable car il peut augmenter le risque de survenue d'hypoglycémies symptomatiques<sup>(3)</sup>.*

*En conclusion, la moindre prise de poids, la meilleure sécurité, la simplicité et le confort pour le patient sont des arguments importants en faveur de l'insuline basale, même si les résultats sur l'HbA1c sont un peu moins bons qu'avec deux injections d'insuline biphasique. Un protocole en trois injections par insuline rapide ne semble pas avoir davantage d'intérêt.*

*En pratique, ces résultats viennent confirmer les recommandations actuelles pour l'initiation de l'insulinothérapie dans le diabète de type 2 : chez les patients dont l'HbA1c reste supérieure à 7 % avec une bithérapie per os à dose maximale, il faut poursuivre la metformine et introduire une insuline basale en une injection le soir<sup>(1)</sup>.*

Jean-Pierre LEBEAU – UFR Tours

## Références

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation). Recommandation de bonne pratique. Novembre 2006.
2. UK Prospective Diabetes Study (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;352:837-53.
3. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:389-96.