

Chez les patients présentant un diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par des antidiabétiques oraux, faut-il ajouter un traitement avec un analogue de l'insuline biphasique ou un analogue de l'insuline à action prolongée ?

Contexte

Lorsque les antidiabétiques oraux (ADO) ne suffisent pas pour réguler la glycémie, les guides de bonne pratique actuels sur le diabète de type 2 recommandent de débuter avec une seule injection d'insuline humaine à action intermédiaire au coucher^{1,2}. Les analogues de l'insuline à action prolongée (insuline glargine et insuline détémir), ayant un profil d'activité plus linéaire que les insulines humaines à action intermédiaire, elles réduisent le risque d'hypoglycémies nocturnes³⁻⁵. Une autre possibilité consiste à utiliser des analogues de l'insuline biphasiques, par exemple insuline aspart 30 UI + insuline aspart protamine 70 UI (BIAsp 30) qui comprend une action prandiale et une action basale. Cependant, il n'est pas encore démontré que l'addition d'un analogue insulinique biphasique à un ADO est aussi efficace et sûre qu'une insuline basale.

Résumé

Analyse

Frank Nobels, Dienst Endocrinologie-Diabetologie, Onze-Lieve-Vrouweziekenhuis Aalst; Tom Poelman, Vakgroep Huisartsgeneeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Référence

Rys P, Wojciechowski P, Siejka S, et al. A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin*

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- MEDLINE, EMBASE, CENTRAL
- registres des études cliniques et abstracts des réunions de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) et de l'American Diabetes Association (ADA)
- listes de références des études trouvées
- jusque mars 2013.

Etudes sélectionnées

- 5 études contrôlées randomisées (RCT) ayant comparé, chez des patients atteints de diabète de type 2 sous traitement avec un ou plusieurs antidiabétiques oraux (metformine, glimépiride, gli-tazone, incrétinomimétique ; utilisation autorisée d'ADO différents entre les 2 groupes d'étude) et insuffisamment contrôlés, l'ajout d'1 ou de 2 injections d'insuline aspart 30 UI + insuline aspart protamine 70 UI (BIAsp 30) versus 1 seule injection d'insuline glargine (IGlar) ; suivi moyen de 24 à 28 semaines
- exclusion des études comparant la BIAsp 30 et l'IGlar chez des patients qui utilisaient déjà de l'insuline prandiale.

Population étudiée

- 1758 patients (233 à 521 par étude) dont l'âge moyen était compris entre 51,9 et 61,5 ans, atteints de diabète de type 2 avec une HbA1c moyenne variant de 8,2% à 9,7% avant la randomisation ; dont 41 à 59% d'hommes.

Mesure des résultats

- **différence moyenne pondérée (DMP)** avec IC à 95% entre le groupe BIAsp 30 et le groupe IGlar quant aux changements par rapport aux valeurs initiales de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et de la glycémie postprandiale
- rapport de cotes (RC) avec IC à 95% entre les 2 groupes pour la prévention de l'hypoglycémie, les effets indésirables et pour la proportion de patients sortis de l'étude
- DMP avec IC à 95% entre les 2 groupes quant à la prise de poids.

Question clinique

Quel est l'effet d'une ou de deux injections d'insuline aspart biphasique versus une seule injection d'insuline glargine chez les patients atteints de diabète de type 2 chez qui les antidiabétiques oraux ne suffisent pas pour contrôler l'HbA1c ?

Résultats

- diminution de l'HbA1c plus importante de 0,21% (avec IC à 95% de - 0,35 à - 0,08) avec la BIAsp 30 versus IGlar (N = 5 études ; I² = 54%) ; diminution de l'HbA1c plus importante avec 2 injections de BIAsp 30 versus 1 seule injection de BIAsp 30 (p = 0,006) ; pas de différence statistiquement significative quant à la diminution de la glycémie à jeun (N = 3, I² = 85%) ; augmentation de la glycémie postprandiale moins importante de 14,70 mg/dl (avec IC à 95% de -20,09 à -9,31) avec la BIAsp 30 versus IGlar (N = 3, I² = 0%)
- pas de différence statistiquement significative entre la BIAsp 30 et l'IGlar quant à la prévention de l'hypoglycémie sévère (N = 4) ; résultats contradictoires quant à la prévention de l'hypoglycémie (N = 2) et de l'hypoglycémie nocturne (N = 2)
- prise de poids plus importante avec 2 injections de BIAsp 30 versus l'injection d'IGlar lorsque les 2 groupes de l'étude recevaient de la metformine comme ADO (N = 2) (DMP 1,78 kg avec IC à 95% de 1,04 à 2,52), mais pas de différence significative de prise de poids avec 1 seule injection de BIAsp 30 versus 1 injection d'IGlar (N = 1)
- effets indésirables plus nombreux avec la BIAsp 30 qu'avec l'IGlar (N=3) (rapport de cotes 1,32 avec IC à 95% de 1,02 à 1,71) ; pas de différence quant aux effets indésirables graves (N = 2), ni quant à la proportion de patients sortis de l'étude (N = 4).

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, versus l'IGlar, la BIAsp 30 ajoutée à un ADO chez les patients atteints de diabète de type 2 entraîne un meilleur contrôle de la glycémie. La BIAsp 30 est associée à une prise de poids légèrement plus importante, mais pas à une augmentation du risque d'hypoglycémie sévère.

Financement de l'étude L'étude a été effectuée par HTA Consulting, qui a reçu une subvention de Novo Nordisk Poland pour ce projet.

Conflits d'intérêt des auteurs 3 auteurs sont employés chez HTA Consulting et 2 chez Novo Nordisk Poland. Les autres auteurs ont été rémunérés pour des missions et des conseils par Novo Nordisk.

Considérations sur la méthodologie

La stratégie de recherche et les critères d'inclusion et d'exclusion de cette synthèse méthodique sont correctement décrits, mais l'existence d'un possible non-signalement de co-interventions n'est pas recherchée. On ignore si les critères de jugement de la synthèse méthodique et de la méta-analyse avaient été préalablement déterminés dans les protocoles. Deux investigateurs ont évalué, indépendants l'un de l'autre, la qualité méthodologique des études incluses, tant au moyen du score de Jadad qu'avec les critères de la Cochrane Collaboration. Seules 2 des 5 études ont obtenu un score de Jadad de 3 sur 5. L'étude la plus vaste, qui comptait 30% du nombre total de patients inclus, est une étude menée en ouvert et qui n'a été publiée que sous forme d'abstract⁶. Du fait de l'inclusion d'études portant autant sur 1 que sur 2 injections de BIAsp 30 par jour et d'études portant sur l'utilisation de différents antidiabétiques oraux dans le groupe BIAsp 30 et dans le groupe IGlAr, il existe une importante hétérogénéité clinique qui se traduit également en une hétérogénéité statistique importante. Pour tenter de corriger cela, les investigateurs ont effectué une stratification ainsi qu'une analyse de sensibilité.

Mise en perspective des résultats

On n'a pas montré de différence quant à la régulation de la glycémie entre les différents types d'analogues de l'in-

suline et les insulines humaines⁷. La question de savoir s'il existe une différence quant à la régulation de la glycémie entre les différents types d'analogues de l'insuline eux-mêmes est donc actuellement peu pertinente sur le plan clinique. Versus 1 seule injection d'IGlar, 1 et 2 injections de BIAsp 30 ont entraîné une diminution plus importante de l'HbA1c respectivement de 0,14% et de 0,32%. Toutefois, l'importance clinique d'une différence inférieure à 0,4% de diminution de l'HbA1c est ignorée⁸. De plus, le suivi moyen des études incluses dans cette synthèse méthodique était limité à 6 mois. La différence d'efficacité et des effets indésirables entre un analogue de l'insuline biphasique et un analogue de l'insuline à action prolongée a déjà été examinée dans l'étude Treat to Target in Type 2 Diabetes (étude 4-T)⁹⁻¹¹. Dans cette étude contrôlée randomisée, toujours en cours, d'une durée de 3 ans, 708 patients atteints de diabète de type 2 avec une HbA1c $\geq 7\%$ traités par metformine et une sulfonurée ont été randomisés en 3 groupes : soit avec de l'insuline détémir basale 1 ou 2x/j, de l'insuline aspart biphasique 2 x/j ou de l'insuline aspart prandiale 3x/j. Après 3 ans, aucune différence n'a été constatée entre les 3 groupes quant à l'HbA1c. Cependant, les patients du groupe recevant l'insuline détémir basale avaient plus souvent besoin d'un deuxième type d'insuline pour atteindre la valeur cible d'HbA1c $\leq 6,5\%$. La prise de poids était également significativement moins importante, et les hypoglycémies moins fréquentes. Ceci se confirme avec la présente synthèse méthodique qui a observé moins d'hypoglycémies et une prise de poids moins importante avec 1 injection d'IGlar versus 2 injections de BIAsp 30.

Références

1. Wens J, Snaert P, Nobels F, et al. Recommandation de Bonne Pratique : Diabète de type 2; SSMG 2007.
2. Rutten GE, De Grauw WJ, Nijpels G, et al. NHC-Standaard Diabetes mellitus type 2 (derde herziening). Huisarts Wet 2013;56:512-25.
3. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2007, Issue 4.
4. Chevalier P. Diabète de type 2 chez la personne âgée : insuline NPH ou glargine ? Minerva online 28/08/2012.
5. Lee P, Chang A, Blaum C, et al. Comparison of safety and efficacy of insulin glargine and neutral protamine hagedorn insulin in older adults with type 2 diabetes mellitus: results from a pooled analysis. J Am Geriatr Soc 2012;60:51-9.
6. Yang W, Jinnouchi H. BIAsp 30 once daily is well tolerated and non-inferior to insulin glargine once daily both in combination with metformin and glimepiride in Chinese and Japanese subjects with type 2 diabetes. Diabetes 2012; 61(Suppl.1):A622.
7. Corter KJ, de Laar FA, Janssen PC, et al. Diabetes: glycaemic control in type 2 (drug treatments). Clinical Evidence 2012;10:609.
8. Van de Castele M. Analogues insuliniques à action rapide en cas de diabète. MinervaF 2007;6(3):39-40. Comment on: Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2006, Issue 2.
9. Van Crombrugge P. Quel schéma insuliniq ue initial pour un diabète de type 2 ? MinervaF 2008;7(6):88-9. Comment on: Holman RR, Thome KI, Farmer AJ, et al; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med 2007;357:1716-30.
10. Van Crombrugge P. Quel schéma insuliniq ue initier pour un diabète de type 2 ? MinervaF 2010;9(5):54-5.
11. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;361:1736-47.

Noms de marque

- Insuline aspart 30 UI + insuline aspart protamine 70 UI (BIAsp 30) = NovoMix 30®
- Insuline glargine = Lantus®
- Insuline détémir = Lévémir®

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyses d'études hétérogènes montre que l'insuline aspart biphasique (BIAsp 30), versus l'insuline glargine (IGlar) à court terme (24 à 28 semaines en moyenne) entraîne une amélioration de l'HbA1c chez les patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlés avec des antidiabétiques oraux, amélioration statistiquement significative mais cliniquement peu pertinente.

Pour la pratique

Les guides de bonne pratique actuels recommandent en cas de diabète de type 2, de débuter avec 10 unités d'insuline NPH entre le repas du soir et le coucher lorsque les antidiabétiques oraux ne suffisent pas à réguler la glycémie (à jeun)^{1,2}. En cas d'hypoglycémies nocturnes, l'insuline NPH peut être remplacée par un analogue de l'insuline à action prolongée². Les modalités actuelles de remboursement de l'INA-MI pour les analogues de l'insuline à action prolongée s'expliquent en grande partie par cet ordre à respecter pour le traitement. Le schéma avec 1 seule injection d'insuline basale peut facilement être instauré en première ligne. Il se débute après échec du contrôle de l'HbA1c avec des antidiabétiques oraux ; le schéma d'augmentation progressive de la dose est simple ; et le patient ne doit effectuer qu'une injection, qui a lieu entre le repas du soir et le coucher. En cas d'effet insuffisant d'une dose d'insuline à action prolongée administrée le soir, on peut passer à une préparation associant une insuline humaine à action rapide et une insuline humaine à action intermédiaire avant le petit-déjeuner et avant le repas du soir ou on peut ajouter une seule ou plusieurs injections d'insuline à action rapide avant les repas². Il n'est pas démontré qu'une préparation comprenant un analogue de l'insuline à action ultra-rapide serait mieux qu'une préparation associant une insuline humaine à action rapide et une insuline humaine à action intermédiaire⁷. Lors de l'utilisation d'un mélange comprenant une composante prandiale, le patient doit manger tout de suite après l'injection. Si le délai entre l'injection et le repas devient trop long (par exemple si l'injection est effectuée par une infirmière à domicile), une hypoglycémie risque de survenir. En outre, la mise au point de la dose journalière est plus difficile qu'avec une insuline basale parce que l'on doit tenir compte du profil d'action des quatre composantes (composantes à action rapide et à action lente de l'injection du matin et de l'injection du soir).