

Insulinothérapie dès le diagnostic de diabète de type 2

- **Question clinique** Un traitement insulinaire intensif et de courte durée lors de la découverte d'un diabète de type 2 est-il plus efficace pour la fonction de la cellule bêta et la probabilité de rémission, qu'un ADO ?
- **Contexte** La fonction cellulaire bêta pancréatique se dégrade progressivement dans l'évolution du diabète de type 2. Des modifications du style de vie ou des médicaments ne peuvent la modifier. Une insulinothérapie brève, intensive, pourrait améliorer cette fonction cellulaire bêta chez des patients nouvellement diagnostiqués diabétiques, permettant une rémission plus longue au cours de laquelle seul un régime est nécessaire pour contrôler la glycémie.

Analyse
J. Wens

Référence

Weng J, Wen X, Shi L, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008;371:1753-60.

Population étudiée

- 382 patients recrutés dans 9 centres en Chine ; âge moyen de 51 ans (ET 10) ; 57-68% d'hommes ; IMC moyen 25 kg/m² (ET 3)
- présentant un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué, non traité ; glycémie à jeun moyenne de 202 mg/dl (ET 56)
- critères d'exclusion : MODY, complications aiguës ou chroniques sévères du diabète, comorbidité sévère, auto-anticorps anti-acide glutamique décarboxylase.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée, multicentrique
- randomisation dans 3 bras : pompe insulinaire sous-cutanée (n=137), plusieurs injections d'insuline par jour (n=124), anti-diabétique oral (gliclazide, metformine ou association) (n=121); avec titration durant 2 semaines (glycémies cibles : à jeun < 110 mg/dl ou < 144 mg/dl 2 heures post-prandiales)
- arrêt du traitement médicamenteux 2 semaines après l'atteinte de la normoglycémie ; conseils de poursuite du régime et des exercices physiques
- rechute = glycémie à jeun > 126 mg/dl ou 2 heures post-prandiales > 180 mg/dl avec confirmation après 1 semaine
- analyse par protocole.

Mesure des résultats

- critères primaires : délai pour atteindre une glycémie normale et nombre de patients avec des glycémies normales à un an
- critères secondaires : effet sur la fonction cellulaire bêta pancréatique (HOMA-B et réponse insulinaire aiguë).

Résultats

- pour les critères primaires : voir tableau
- versus gliclazide/metformine, risque de rechute moindre de 44% (IC à 95% de 0,40 à 0,78 ; p=0,001) sous pompe à insuline sous-cutanée, et de 31% (IC à 95% de 0,50 à 0,97 ; p=0,032) sous plusieurs injections insulinales quotidiennes
- critères secondaires : après 2 à 5 semaines, restauration partielle de la réponse insulinaire aiguë et augmentation significative de l'HOMA-B pour tous les patients traités ; pour les patients normoglycémiques à un an : réponse insulinaire aiguë maintenue pour les patients traités initialement par insuline (2 groupes) et diminuée pour ceux traités initialement par ADO (p=0,006 pour la différence).

Conclusion des auteurs

Une insulinothérapie intensive précoce chez des patients avec un diabète de type 2 nouvellement diagnostiqué a un effet favorable sur la restauration et le maintien d'une fonction bêta-cellulaire et allonge le délai de rémission glycémique versus antidiabétiques oraux.

Financement : Programme 973 de l'autorité chinoise, Natural Science Foundation de la province du Guangdong, NovoNordisk et Roche Diagnostics.

Conflits d'intérêt : aucun n'est déclaré.

Tableau : Résultats pour les critères primaires pour les 3 bras d'étude en % pour le nombre de patients et en jours (avec ET) pour le délai de résultat.

Groupe	Pompe à insuline sous-cutanée (PISC)	Plusieurs injections d'insuline par jour (MDI)	Gliclazide et/ou metformine (ADO)
Nombre de patients avec glycémie normale à 2 semaines	97,1 %	95,2 %	83,5 %
Délai pour atteindre une glycémie normale	4,0 jours (ET 2,5)*	5,6 jours (ET 3,8)**	9,3 jours (ET 5,3)
Nombre de patients avec glycémie normale à 1 an	51,1 %***	44,9 %***	26,7 %

versus antidiabétiques oraux : * p < 0,0001 ; ** p = 0,01 ; *** p = 0,0012

1. Solnica B, Naskalski JW, Sieradzki J. Analytical performance of glucometers used for routine glucose self-monitoring of diabetic patients. *Clin Chim Acta* 2003;331:29-35.
2. Wens J, Sunaert P, Nobels FR, et al. Recommandations de Bonne Pratique. Diabète sucré de type 2. SSMC, Bruxelles 2007.
3. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2008. *Diabetes Care* 2008;31:S5-S11.

4. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Arch Ophthalmol* 1998;116:874-86.
5. Wajchenberg BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007;28:187-218.
6. Karasik A, Aschner P, Katzeff H, et al. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2008;24:489-96.

Considérations sur la méthodologie

Cette étude d'intervention randomisée possède un bon protocole, bien détaillé. Pour des raisons pratiques, l'étude n'a pu être réalisée en double aveugle. Un traitement insulinaire demande un accompagnement éducatif pour faire le lien entre régime, activités physiques et médicaments et exige un autocontrôle plus strict qu'un traitement par antidiabétiques oraux. Ces exigences ont peut-être entraîné un comportement de vie plus rigoureux et donc davantage de rémissions dans le groupe insulinothérapie. Il n'était sans doute pas judicieux de choisir une mesure de la glycémie sur sang capillaire étant donné la marge potentielle d'erreur de cette technique¹. Il est dommage qu'il n'y ait pas de groupe avec des soins habituels. Enfin, il est curieux qu'un enregistrement central soit organisé pour une partie des critères (intermédiaires) tels que l'insuline, la pro-insuline et les acides gras libres, tandis que d'autres tels que l'HbA_{1c} et les analyses de laboratoire courantes sont réalisées dans chacun des centres participants.

Interprétation des résultats

Cette étude montre que, lors d'un diagnostic nouveau d'un diabète de type 2, il est possible d'obtenir une normalisation de la glycémie en une semaine, avec restauration partielle de la réponse insulinaire. Les résultats semblent montrer que dans le groupe antidiabétiques oraux, quatre fois autant de patients ont été exclus parce qu'ils n'atteignaient pas la normoglycémie ou en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux. Cette disparité pour les sorties d'étude peut influencer les résultats à un an. Le fait que l'IMC des participants (en moyenne de 25 (ET 3) kg/m²) est plus bas que ce que nous observons au niveau de la population belge présentant un diabète de type 2, l'extrapolation des résultats est difficile. Cette prise en charge précoce et intensive diffère des recommandations nationales² et internationales³ qui sont : commencer par des avis concernant le style de vie, éventuellement avec un antidiabétique oral en complément (en premier lieu la metformine, ensuite une sulfonylurée), en visant une glycémie normale à plus long terme.

Cette étude vise à atteindre le plus rapidement possible une glycémie normale. Les risques potentiels liés à une correction aussi rapide de glycémies élevées, par exemple une diminution initiale de la vision en cas de rétinopathie non-proliférative⁴, ne sont pas mentionnés. Une insulinothérapie est fréquemment considérée comme un facteur favorisant l'augmentation du poids. Cette étude ne montre pas un tel effet au niveau de l'IMC. Après une cure brève, intense, d'insuline et un an de suivi, aucune différence n'est observée entre les 3 groupes : groupe PISC 23,9 kg/m² (ET 2,9), groupe MDI 23,8 kg/m² (ET 2,4) et groupe ADO 24,2 kg/m² (ET 3,1), différences non significatives (p=0,757). Des

chiffres de modification du périmètre abdominal ne sont pas donnés.

La plupart des études concernant le diabète accordent peu d'attention aux indicateurs de restauration ou de maintien de la fonction endocrine du pancréas et à ceux qui évaluent la glucotoxicité. Un modèle d'évaluation de l'homéostasie (HOMA) peut être utilisé pour évaluer la fonction cellulaire bêta basale (HOMA-B) et la résistance à l'insuline (HOMA-IR). Une mesure de l'insulinémie à jeun et de la glycémie plasmatique sont nécessaires. La glucotoxicité peut être évaluée via le rapport entre la pro-insuline (PI) à jeun et l'insuline immunoréactive (IRI). La réponse insulinaire aiguë (AIR) est initialement absente dans les 3 groupes. Après rémission, le rétablissement d'une AIR est préservé à 1 an dans les 2 groupes insuline mais est à nouveau dégradé dans le groupe ADO, mais il n'y a cependant pas de différence significative entre le groupe MDI et le groupe ADO. L'étude montre une restauration possible de la fonction cellulaire bêta du pancréas et qu'une rémission à long terme est possible chez à peu près la moitié des patients, indépendamment du type de traitement médicamenteux. Cet effet est probablement lié à l'élimination des effets nocifs d'une glucotoxicité aiguë sur la perte permanente de la fonction cellulaire bêta dans le diabète de type 2⁵. L'importance clinique à plus long terme (plus d'un an) de cette hypothèse théorique demande des recherches ultérieures.

Autres études

Pour le traitement chronique du diabète de type 2 aussi, le maintien d'une fonction pancréatique est plus que jamais prépondérante. Les sulfamidés hypoglycémisants stimuleraient les cellules bêta à l'excès jusqu'à les épuiser. Une nouvelle classe de médicaments est proposée pour le diabète de type 2, agissant par la voie des incrétines (GLP-1 et GIP), jouant un rôle dans la sensation de satiété, la vidange gastrique, la sécrétion d'insuline et de glucagon dans les cellules alpha. Elles sont rapidement libérées par l'intestin lors d'une charge en glucose mais se dégradent rapidement ensuite. Un inhibiteur de l'inactivation des incrétines (sitagliptine) a récemment montré sa capacité de restaurer la fonction pancréatique⁶.

Pour la pratique

La restauration et le maintien de la sécrétion d'insuline par le pancréas est une étape possible pour un meilleur traitement du diabète de type 2, mais des études à plus long terme sont nécessaires. Les processus à utiliser pour normaliser la glycémie demandent également un complément de recherche. Une réduction très rapide de la glucotoxicité par une insulinothérapie intensive via une administration en continu (pompe) ou multiquotidienne est difficile à instaurer en pratique de médecine générale en raison d'une insuffisance des possibilités d'implantation.

Conclusion de Minerva

Cette étude chez des patients diabétiques de type 2 nouvellement diagnostiqués montre un contrôle glycémique plus rapidement atteint avec un traitement par insuline (soit en perfusion sous-cutanée continue soit en injections multiples par jour) qu'avec des antidiabétiques oraux. A un an, significativement davantage de patients traités initialement par insuline présentent un contrôle glycémique optimal sans médicament. L'intensité du traitement initial, sa brièveté (maximum 24 jours) et l'évaluation limitée dans le temps (1 an) ne permettent pas de tirer actuellement des conclusions pour la pratique.