

Diabète de type 2 après échec de multithérapie orale : critères décisionnels personnalisés pour l'intensification du traitement

Type 2 diabetes after failure of oral combination: Criteria for decision-making customized treatment scale

B. Guerci¹, S. Halimi²,
P. Gourdy³, E. Disse⁴

¹ Service de diabétologie, maladies métaboliques et maladies de la nutrition, Hôpital Brabois Adultes ; Centre d'investigation clinique (CIC) - Inserm, CHU de Nancy, Vandœuvre-lès-Nancy.

² Service de diabétologie-endocrinologie-nutrition, CHU de Grenoble, Pôle DigiDUNE, Pavillon les Écrins, CHU de Grenoble.

³ Service de diabétologie, maladies métaboliques et nutrition, CHU de Toulouse.

⁴ Service d'endocrinologie-diabétologie-maladies de la nutrition, Centre hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite ; Faculté de médecine Lyon Sud, Oullins.

Résumé

Après échec d'une multithérapie orale chez le patient diabétique de type 2 (DT2), le praticien doit faire le choix du traitement injectable, entre l'insuline ou les analogues du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). Dans cet article, nous proposons une analyse qui prend en compte des critères décisionnels, en nous appuyant sur les données de trois essais cliniques comparatifs randomisés disponibles, une méta-analyse, une étude observationnelle, les recommandations de pratique clinique (RPC) éditées en France et à l'étranger, et l'algorithme « A1C et ABCD » pour le traitement personnalisé du DT2. En cas d'échec d'une multithérapie orale, notre analyse suggère que :

- chez les patients avec un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 35 kg/m², notamment chez ceux ayant un taux d'HbA_{1c} $\leq 8,5$ %, l'analogue du GLP-1 serait l'alternative de choix ;
- chez les patients avec un IMC < 35 kg/m² et un taux d'HbA_{1c} $> 8,5$ %, l'insuline basale serait l'alternative de choix ;
- l'insuline ne doit pas être substituée par les analogues du GLP-1, en raison du risque d'aggravation du contrôle glycémique ;
- quel que soit le traitement injectable choisi, il est nécessaire de le réévaluer en fonction des résultats obtenus, afin de limiter le risque d'inertie thérapeutique en cas d'échec. Les RPC du *National institute for health and clinical excellence* (NICE), en Grande-Bretagne, prévoient une réévaluation à 6 mois pour les analogues du GLP-1, avec maintien du traitement si le taux d'HbA_{1c} a été réduit d'au moins 1 % et le poids d'au moins 3 % (*stopping rules*) ;
- l'étude CHOICE montre que, par rapport à l'insuline, l'exénatide est prescrit chez des patients en moyenne plus jeunes (58 versus 64 ans), avec un diabète plus récent (8 versus 10 ans), un taux moyen d'HbA_{1c} plus bas (8,4 % versus 9,2 %) et un poids moyen plus élevé (101,1 versus 84,3 kg).

De nouvelles études comparatives sont nécessaires, afin d'évaluer l'impact du statut métabolique et pondéral des patients, ainsi que d'autres critères décisionnels (ancienneté du diabète, âge du patient, etc.) sur le rapport bénéfique/risque du traitement entre analogue du GLP-1 ou insuline. Ces nouvelles données, sans oublier le coût du traitement, permettront une meilleure compréhension des profils patients et de leurs réponses au traitement, dont l'objectif sera d'aider les prescripteurs à mieux personnaliser le traitement de leurs patients DT2 après échec de multithérapie orale.

Mots-clés : Diabète de type 2 – insuline – analogues du GLP-1 – essais cliniques – recommandations de pratique clinique.

Correspondance :

Bruno Guerci

Service de diabétologie, maladies métaboliques et maladies de la nutrition
Hôpitaux de Brabois - Hôpital d'Adultes
CHU de Nancy
54500 Vandœuvre-lès-Nancy
b.guerci@gmail.com

Summary

After failure of oral combination treatment in patients with type 2 diabetes (T2DM), the practitioner must make the choice of injections: either insulin or glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogs. In this paper we propose an analysis that takes into account the decision-making criteria, based on data from three available randomized controlled clinical trials, a meta-analysis, an observational study, the clinical practice guidelines (CPG) published in France and elsewhere and the algorithm "A1C and ABCD" for personalized treatment of T2DM. In case of failure of combination oral, our analysis suggests that:

- In patients with a body mass index (BMI) ≥ 35 kg/m², particularly in those with an HbA_{1c} $\leq 8.5\%$, GLP-1 analog would be the alternative choice;
- In patients with a BMI < 35 kg/m² and an HbA_{1c} $> 8.5\%$, basal insulin would be the alternative choice;
- In the majority of cases insulin should not be substituted by GLP-1 analogs due to the risk of worsening glycemic control;
- Whatever the injectable treatment chosen, it is necessary to reassess the results obtained to avoid the risk of therapeutic inertia. The CPG provided by the National institute for health and clinical excellence (NICE) recommendations, in the UK, suggests a reassessment after 6 months for GLP-1 analogs, with the maintenance of this treatment if HbA_{1c} was reduced by at least 1% and the weight of at least 3% ("stopping rules");
- The CHOICE study shows that compared to insulin, exenatide is prescribed in younger patients (58 vs. 64 years) with a shorter diabetes duration (8 vs. 10 years) a lower HbA_{1c} (8.4% vs. 9.2%) and a higher weight (101.1 vs. 84.3kg).

Further comparative studies are needed to evaluate the impact of weight and metabolic status of patients as well as other decision criteria (duration of diabetes, patient's age, etc.) on the risk/benefit ratio of treatment based on GLP-1 analogs or insulin. These new data, plus the cost of treatment will allow a better understanding of patient profiles and their responses to treatment, with the objective to help prescribers to better customize the treatment of T2DM patients after failure of oral treatments.

Key-words: Type 2 diabetes – insulin – GLP-1 analogs – clinical trials – clinical practice guidelines.

Introduction

Des analogues du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) injectables (ou « incrétino-mimétiques » : exénatide [Byetta®] et liraglutide [Victoza®]) ont récemment reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM), en France, pour le traitement des patients adultes atteints de diabète de type 2 (DT2), en association avec un ou deux antidiabétiques oraux (ADO), chez les patients chez qui un contrôle glycémique adéquat n'a pas été obtenu aux doses maximales tolérées de metformine et/ou d'un sulfamide hypoglycémiant (et également en association avec la metformine et une thiazolidinedione, pour le liraglutide seulement) [1, 2]. Par ailleurs, les recommandations de pratique clinique (RPC) pour le DT2,

éditées en 2006 par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et la Haute Autorité de santé (HAS), considèrent l'insuline comme une alternative à la trithérapie orale après échec de bithérapie orale, et elle est recommandée après échec de trithérapie [3] (la HAS prévoit d'éditer des nouvelles RPC en février 2012, en y intégrant les analogues du GLP-1 [4]). La question pratique se pose donc de choisir entre analogue du GLP-1 ou insuline comme stratégie injectable en cas d'échec de contrôle glycémique sous multithérapie orale (deux ou trois ADO). Une question d'autant plus pertinente depuis le retrait du marché des glitazones, qui apportaient un bénéfice clinique et métabolique aux patients les plus insulino-résistants.

Nous analysons, dans cet article, les critères cliniques et métaboliques permettant d'orienter le choix du traitement injectable, à partir :

- des études randomisées comparant l'efficacité des analogues du GLP-1 à l'insuline basale en cas d'échec de contrôle glycémique sous multithérapie orale [5-10] ;
- des récentes études observationnelles, qui décrivent les critères décisionnels dans le cadre de l'utilisation de ces molécules en pratique clinique réelle [11] ;
- des RPC internationales éditées par des autorités de santé et des sociétés savantes, telles que celles du *National institute for health and clinical excellence* (NICE) [12, 13] en Grande-Bretagne et celles du consensus des experts de l'*American Diabetes Association* (ADA) et de l'*European Association for the Study of Diabetes* (EASD) [14] ;
- les publications concernant le traitement personnalisé du DT2 en fonction de paramètres cliniques [15] et métaboliques [16, 17]. En particulier, l'algorithme « A1C et ABCD », qui aborde la question du « choix de l'injectable » en fonction du taux d'HbA_{1c} et de certains autres paramètres tels que le statut pondéral, l'âge, les complications et l'ancienneté du diabète [15].

Le but de cet article est donc d'analyser l'ensemble de ces éléments afin de proposer quelques pistes sur les critères décisionnels personnalisés quant au choix de l'injectable : insuline ou analogues de GLP-1, en cas d'échec de contrôle glycémique sous multithérapie orale (deux ou trois ADO).

Méthodes

Stratégie de recherche bibliographique

Nous avons examiné :

- les articles en Français et en Anglais, publiés de 2005 à nos jours, concernant les essais cliniques comparatifs « analogues du GLP-1 versus insuline basale », en croissant les mots-clés suivants : « exénatide » ou « liraglutide » avec « insuline glargine » ou « insuline détémir » ;

- les RPC (ou consensus) édités par l'*American Association of Clinical Endocrinologists* et l'*American College of Endocrinology* (AACE/ACE) aux États-Unis, le NICE et l'ADA/EASD ;
- les autorisations, rapports d'études et/ou autres documents édités par la HAS, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), l'Agence européenne du médicament (EMA) et la *Food and Drug Administration* (FDA) ;
- les articles concernant le traitement personnalisé du DT2.

Bases de données

Des études publiées ont été trouvées en utilisant les moteurs de recherche suivants : *Scirus*, *PubMed*, *Cochrane Library*, *Science Direct*. Nous avons également recherché dans les registres *ClinicalTrials.gov*, *PhRMA*, *Cochrane Controlled Trials*, *Current Controlled Trials*, *International Clinical Registry Platform* de l'Organisation mondiale de la santé et *CenterWatch*.

Autres sources

Nous avons consulté les résumés des récents congrès de diabétologie en France et à l'étranger, ainsi que des annonces de presse et des brevets. Nous avons également vérifié les références des articles et des essais, et examiné les principales revues de diabétologie et de thérapeutique. Enfin, nous avons contacté des médecins, des auteurs d'articles et d'autres experts, et consulté les sites Internet des entreprises pharmaceutiques actives dans le domaine du diabète.

Résultats

Études cliniques randomisées

Trois études randomisées ont comparé l'efficacité et la tolérance des analogues du GLP-1 *versus* insuline glargine sur le contrôle glycémique des patients DT2 en échec de multithérapie orale (*tableau I*). Deux études ont utilisé l'exénatide [5, 9] et une étude le liraglutide (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes* [LEAD]-5) [8] (*tableau I*). Toutes ces études ont été conduites en ouvert.

Notre recherche n'a trouvé aucune publication concernant des essais cliniques comparant des analogues du GLP-1 à l'insuline détémir.

Li *et al.* [18] ont réalisé une méta-analyse des études comparatives « analogues du GLP-1 *versus* insuline glargine », impliquant un total de 1 452 patients. En plus des trois études présentées dans le *tableau I*, ces auteurs ont inclus deux études comparatives « exénatide *versus* insuline glargine », études conduites chez des patients DT2 après échec de monothérapie orale [6, 10].

Contrôle glycémique

Le *tableau I* montre les valeurs moyennes de réduction du taux d'HbA_{1c}. Il n'y avait pas de différence significative entre l'exénatide et l'insuline glargine pour la réduction du taux d'HbA_{1c} ; le liraglutide était légèrement, mais significativement, supérieur à l'insuline glargine. La méta-analyse de Li *et al.* [18] a montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les analogues du GLP-1 et l'insuline glargine dans la réduction du taux d'HbA_{1c}.

Plusieurs biais méthodologiques, relevés par plusieurs auteurs [18-20], conduisent à nuancer la conclusion de similitude entre analogues du GLP-1 et insuline sur le contrôle glycémique. En particulier, le liraglutide a été utilisé aux doses maximales autorisées par l'AMM (1,8 mg/jour) [2, 8], mais non l'insuline. L'efficacité de l'insuline glargine est dose-dépendante ; or, elle n'est pas titrée d'une façon optimale dans toutes les études ci-dessous par rapport à l'objectif de glycémie à jeun fixé ($\leq 5,5$ - $5,6$ mmol/l), avec une large proportion des patients, environ 80 % d'entre eux, qui ne sont pas aux objectifs (*tableau II*). À titre d'exemple, nous avons comparé ces résultats avec ceux de trois études présentées (*tableau II*) [21-23] : les patients de l'étude *A Parallel design comparing an Oral antidiabetic drug combination therapy with either Lantus once daily or Lispro at mealtime in type 2 diabetes patients failing Oral treatment* (APOLLO) [21], ainsi que ceux de l'étude de Riddle *et al.* [22] présentaient des niveaux d'HbA_{1c} à l'inclusion (8,6 à 8,8 %) comparables à la plupart des études « analogues du GLP-1 *versus* insuline glargine », mais les doses d'insuline glargine étaient plus élevées, avec deux fois plus de patients qui étaient bien titrés (36 à 38 %) et une baisse plus importante du taux d'HbA_{1c} (-1,65 à -1,7 %). En revanche, dans l'étude « Tester l'Utilité de Lantus® en Initiation Précoce chez des patients diabétiques de type 2 » (TULIP) [23], les patients étaient peu déséquilibrés (HbA_{1c} initiale moyenne : 7,6 %), mais comparables, au point de vue des doses

Tableau I : Essais randomisés comparant des analogues du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) à l'insuline glargine sur le contrôle glycémique des patients diabétiques de type 2 en échec sous antidiabétiques oraux (ADO).

Essai [Références]	Durée	Bras	HbA _{1c} basale (%) [§]	Δ HbA _{1c} (%) [§]
Heine <i>et al.</i> , 2005 [5] (en ajout de deux ADO [#])	26 semaines	Exénatide (n = 228)	8,2	-1,16
		Insuline glargine (n = 242)	8,3	-1,14
HEELA, 2009 [9] (en ajout de deux ou trois ADO)	26 semaines	Exénatide (n = 99)	8,65	-1,25
		Insuline glargine (n = 104)	8,48	-1,26
LEAD-5, 2009 [8] (en ajout de deux ADO [#])	26 semaines	Liraglutide (n = 207)	8,33	-1,33*
		Insuline glargine (n = 219)	8,29	-1,09
		Placebo (n = 96)	8,34	-0,24

HEELA : *Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin* ; LEAD : *Liraglutide Effect and Action in Diabetes*.

*Statistiquement significatif par rapport à l'insuline glargine.

[§]Valeurs moyennes.

d'insuline glargine et de diminution de taux d'HbA_{1c}, aux études « analogues du GLP-1 versus insuline glargine ».

Plusieurs raisons peuvent expliquer l'absence de titration optimale d'insuline glargine. Heine *et al.* [5] la justifient par la bithérapie ADO et les faibles taux initiaux d'HbA_{1c} (8,3 %) de leurs patients. Davies *et al.* [9] ont utilisé une dose quotidienne moyenne plus importante (38,7 UI/jour) parce que leurs patients présentaient des valeurs moyennes initiales d'HbA_{1c} (8,48 %) et d'indice de masse corporelle (IMC : 33,7 kg/m²) supérieures, en moyenne, à celles de l'étude de Heine *et al.* [5] (HbA_{1c} : 8,3 % ; IMC : 31,3 kg/m²). Finalement, Russell-Jones *et al.* [8] ont justifié l'utilisation de doses faibles d'insuline glargine (24 UI/jour) dans leur étude, par le souci de réduire le risque d'hypoglycémie et de prise de poids.

Le *tableau III* montre une analyse en sous-groupes de l'étude LEAD-5, en fonction de l'IMC [8]. On peut constater que le liraglutide n'est significativement supérieur à l'insuline sur l'HbA_{1c}, que chez les patients avec un IMC \geq 35 kg/m².

La méta-analyse de Li *et al.* [18] a montré que l'insuline glargine était significativement supérieure pour réduire la glycémie à jeun, alors que les analogues du GLP-1 sont plus propices à réduire la glycémie post-prandiale. Bien que le profil glycémique de l'insuline glargine soit bien documenté, ce dernier point mérite d'être réexaminé dans des conditions d'évaluation bien définies, afin de mieux identifier les profils glycémiques en faveur de l'usage de chaque traitement injectable, notamment dans la comparaison entre l'exénatide et le liraglutide.

Évolution du poids

La méta-analyse de Li *et al.* [18] a montré que les analogues du GLP-1 réduisent significativement le poids par rapport à l'insuline glargine (différence moyenne = -3,96 kg ; $p < 0,001$). L'analyse en sous-groupes de l'étude LEAD-5 [8] montre un meilleur bénéfice pondéral avec le liraglutide, notamment dans le sous-groupe de patients avec un IMC \geq 35 kg/m² (différence moyenne = - 4,427 kg). Ce sous-groupe de patients avec un IMC \geq 35 kg/m² présente également une réduction significative du taux d'HbA_{1c} (voir chapitre

Contrôle glycémique). Cette différence en terme de bénéfice pondéral, variable en fonction de l'IMC, renvoie également sur l'hétérogénéité de l'évolution pondérale sous analogues du GLP-1 et sous insuline. Ainsi, au cours de l'étude LEAD-5, si environ un quart des patients sous liraglutide ont perdu 5 % ou plus de leur poids initial, un autre quart des patients ne perdent pas de poids, voire prennent plus de 5 % de leur poids initial. Malheureusement, les auteurs de l'analyse n'ont pas recherché si la prise de poids sous liraglutide était liée à une amélioration plus marquée de l'équilibre glycémique [8].

Quant aux patients sous insuline, une prise moyenne de 0 à 5 % du poids initial est observée dans 60 % des cas, mais un peu plus d'un quart des patients n'ont pas pris de poids, voire ont perdu du poids [8].

Événements indésirables

Les résultats de la méta-analyse [18] montrent :

- qu'il n'y avait pas de différence significative entre les analogues du GLP-1 et l'insuline glargine dans l'incidence globale des hypoglycémies dans le cadre de leur association aux autres traitements antidiabétiques ;
- que l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux (nausées et vomissements) était plus élevée avec les analogues du GLP-1.

Concernant les hypoglycémies, il est intéressant de mentionner qu'au cours de l'étude LEAD-5 [8], la forte baisse de l'HbA_{1c} observée sous liraglutide était associée à la survenue d'hypoglycémies sévères chez cinq patients (2,2 %). Un seul épisode a nécessité une assistance médicale, et aucun n'a donné lieu à des convulsions ou conduit au coma. Aucun événement majeur n'a été signalé dans le groupe insuline glargine ou dans le groupe placebo. Et, en général, dans les études comparatives, il y a eu plus de sorties d'essai avec les analogues du GLP-1 en raison de leurs effets indésirables [5, 6, 8, 9].

Études cliniques observationnelles

Une étude observationnelle récente, CHOICE [11], même si elle n'est pas conçue pour définir les critères décisionnels pour le choix de l'injectable,

permet de décrire, en pratique clinique réelle, les caractéristiques des patients à l'occasion de l'initiation d'un premier traitement injectable (analogue du GLP-1 ou insuline) après échec des ADO. Il s'agit d'une étude observationnelle, prospective, concernant des patients DT2 chez qui un traitement injectable par exénatide (deux fois par jour) (n = 1 177) ou insuline (n = 1 315) est instauré.

Les données sur les caractéristiques initiales des patients montrent que, par rapport à l'insuline, l'exénatide est prescrit chez des patients en moyenne plus jeunes (58 *versus* 64 ans), avec un diabète en moyenne plus récent (8 *versus* 10 ans), un taux d'HbA_{1c} moyen plus bas (8,4 % *versus* 9,2 %) et un poids en moyenne plus élevé (101,1 *versus* 84,3 kg) [11].

Recommandations de pratique clinique

Recommandations du NICE

Le NICE a édité des RPC pour l'exénatide [12] et le liraglutide [13]. En cas de taux d'HbA_{1c} \geq 7,5 % sous bithérapie par ADO, ces RCP du NICE proposent l'ajout d'un analogue du GLP-1 lorsque le patient présente :

- un IMC \geq 35,0 kg/m² pour des patients d'origine européenne (avec un ajustement approprié pour d'autres groupes ethniques) et des problèmes psychologiques ou médicaux spécifiquement associés à leur poids élevé ;
- un IMC $<$ 35,0 kg/m² et si le traitement par l'insuline est susceptible d'exercer une influence négative au niveau professionnel, ou si l'obtention d'une perte de poids est susceptible d'apporter un avantage significatif sur d'autres comorbidités liées à l'obésité.

Réévaluation du traitement : le NICE recommande de réévaluer le traitement après 6 mois, et de ne maintenir l'analogue du GLP-1 que s'il y a une réponse métabolique significative, définie par une réduction d'au moins 1 % du taux d'HbA_{1c} et une perte de poids d'au moins 3 % du poids corporel initial (*stopping rules*). Pour l'insuline, de telles *stopping rules* n'ont pas été édictées.

Consensus ADA/EASD

Les RPC du consensus ADA/EASD [14] sont stratifiées en fonction du niveau d'évidence :

– **niveau 1 (thérapies de base, bien validées)** : en cas d'échec sous metformine en monothérapie, le consensus ADA/EASD recommande d'ajouter l'insuline chez les patients avec un niveau d'HbA_{1c} > 8,5 % ou présentant des symptômes secondaires à l'hyperglycémie.

– **niveau 2 (thérapies moins bien validées)** : l'ajout de l'exénatide peut être envisagé lorsque le risque d'hypoglycémie est particulièrement redoutable (par exemple, chez les patients qui ont des emplois dangereux), ou si la perte de poids est un facteur important à prendre en compte et que le taux d'HbA_{1c} est proche de l'objectif (< 8,0 %).

Algorithme « A1C et ABCD »

En 2009, une conférence de consensus, tenue à Vienne (Autriche), sous l'égide de l'EASD, a permis d'éditer un algorithme simple, pour le traitement personnalisé du DT2 [15]. Cet algorithme, appelé « A1C et ABCD », détermine des objectifs glycémiques et des stratégies thérapeutiques personnalisées en fonction de l'âge, du statut pondéral, des complications et de l'ancienneté du diabète. Sur le plan pratique, un patient à risque accru d'hypoglycémie en raison de l'âge, des complications vasculaires et/ou de l'ancienneté du diabète, doit tendre vers un objectif moins strict d'HbA_{1c} (7 à 8 % chez le patient âgé avec des complications et plus de dix ans d'ancienneté du diabète). Le traitement commence avec la metformine en monothérapie, alors que l'insuline, associée ou non à la metformine, doit être considérée pour limiter la glucotoxicité lorsque le taux d'HbA_{1c} est ≥ 9,0 %. En deuxième intention, les ADO ont une efficacité comparable, en réduisant le taux d'HbA_{1c} de 0,5 à 1,5 % (en fonction du taux d'HbA_{1c} initial). Les analogues du GLP-1 sont recommandés en cas d'obésité sévère [15].

Discussion

Notre recherche bibliographique a permis de dénombrer :

– trois essais cliniques randomisés, comparant les analogues du GLP-1 à l'insuline basale chez des patients DT2 en échec d'une multithérapie orale [5, 8, 9], ainsi qu'une méta-analyse [18]. Deux

essais comparent l'exénatide à l'insuline glargine [5, 9] et un essai compare le liraglutide à l'insuline glargine [8]. Aucune publication n'a été identifiée concernant des essais comparatifs des analogues du GLP-1 *versus* insuline détémir ;

– une étude observationnelle récente, concernant l'utilisation des analogues du GLP-1 et de l'insuline en pratique clinique réelle [11].

Le nombre d'études est donc faible, ce qui amène à s'appuyer également sur les recommandations des sociétés savantes : des RPC éditées au niveau international, s'intéressant à la question de la place des analogues du GLP-1 dans le traitement du DT2 dans le cadre de conférences de consensus [12, 13, 27]. En particulier, une conférence de consensus sous l'égide de l'EASD a permis d'éditer un algorithme simple (« A1C et ABCD ») pour le traitement personnalisé du DT2 [15].

En fonction de tous ces éléments, nous allons essayer de dégager une stratégie thérapeutique individualisée et évolutive, permettant de décider entre insuline et analogues du GLP-1, en cas d'échec de contrôle glycémique sous multithérapie orale (deux ou trois ADO).

Notre recherche bibliographique montre clairement deux paramètres décisionnels majeurs : le niveau d'HbA_{1c} et le statut pondéral.

Niveaux d'HbA_{1c}

Le diabète de type 2 est caractérisé par une détérioration progressive du contrôle glycémique [28, 29], liée à son évolution physiopathologique naturelle. Avec l'augmentation du taux d'HbA_{1c}, l'impact de l'hyperglycémie post-prandiale sur l'hyperglycémie totale diminue et, à l'inverse, l'hyperglycémie à jeun joue un rôle croissant [30-32] et son rôle devient majeur dès que le niveau d'HbA_{1c} dépasse 8,4 % [30]. L'augmentation du taux d'HbA_{1c} témoigne également, le plus souvent, d'une insulino-pénie plus marquée [32]. Les ADO et les analogues du GLP-1 sont indiqués dans le traitement initial du DT2, ciblant davantage l'hyperglycémie post-prandiale (effet incrétine), alors que l'insuline basale est à privilégier pour cibler spécifiquement l'hyperglycémie à jeun, qui est corrélée avec le taux d'HbA_{1c}.

Chez des patients DT2 présentant des taux d'HbA_{1c} > 8,5 %, l'instauration d'une insuline basale bien titrée peut permettre d'obtenir une réduction de ce paramètre supérieure à 1,5 % [21, 22, 33], alors que des réductions moins importantes (0,5 à 1,5 %) de l'HbA_{1c} sont obtenues avec les ADO ou les analogues du GLP-1 [3, 12, 15, 18, 34, 35]. Dans ce contexte, il faut rappeler que les RPC de l'Affsaps-HAS recommandent le passage à l'insuline dès que le niveau d'HbA_{1c} dépasse 8 %, (en alternative à la trithérapie orale) [3]. Les RPC du consensus ADA/EASD préconisent le passage à l'insuline chez les patients avec un niveau d'HbA_{1c} > 8,5 % [14].

En conclusion, l'ensemble de ces éléments suggère qu'en situation d'échec d'une multithérapie orale, le passage à l'insuline peut être considéré comme une option de choix par rapport aux analogues du GLP-1, lorsque le patient présente un taux d'HbA_{1c} ≥ 8,5 %. Il est intéressant de mentionner que l'étude observationnelle CHOICE montre qu'il s'agit d'un critère décisionnel plutôt bien suivi en pratique clinique réelle [11].

Statut pondéral

La méta-analyse des cinq études [18] a montré que les analogues du GLP-1 sont plus propices à réduire le poids que l'insuline glargine. Courrèges et al. [36] ont tenté de répondre à la question du choix entre insuline basale ou analogue du GLP-1 humain en cas d'échec de bithérapie, à travers une analyse transversale à partir de deux études du programme clinique LEAD (LEAD-5 et LEAD-6) regroupant 868 patients DT2 et comparant le liraglutide (n = 375) *versus* l'insuline glargine (n = 232) *versus* l'exénatide (n = 147) et *versus* un placebo (n = 115). Ces auteurs concluent qu'en cas d'échec d'un traitement à dose maximale (sulfamide hypoglycémiant + metformine), le liraglutide peut présenter une alternative efficace à l'insulinothérapie, en particulier chez le patient en surpoids et en l'absence d'une insulino-pénie prédominante. Les recommandations du NICE pour l'exénatide [12] et le liraglutide [13] vont dans ce sens. Ainsi, le NICE

Tableau II : Titration de l'insuline glargine dans des essais comparatifs avec des analogues du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) versus insuline glargine. Comparaison avec d'autres essais.

Essais [Références]	Insuline glargine [#]		Glycémie à jeun (mmol/l) [#]				
	Dose finale (UI/jour)	Basale	Cible	Finale	% patients bien titrés	HbA _{1c} basale (%) [#]	ΔHbA _{1c} (%) [#]
Analogues du GLP-1 versus insuline glargine							
• Heine et al., 2005 [5]	25	10,4	< 5,6	7,5	21,6	8,3	-1,14
• HEELA, 2009 [9]	38,7	10,1	≤ 5,6	6,78	NR	8,48	-1,26
• LEAD-5, 2009 [8]	24	9,1	≤ 5,5	7,3	20	8,29	-1,09
Autres essais							
• APOLLO, 2008 [21]	42,4	10,4	< 5,5	6,1	38	8,73	-1,7
• Riddle et al., 2003 [22]	47,2	11,0	≤ 5,6	6,5	36,2	8,61	-1,65
• TULIP, 2009 [23]	23,2	9,4	≤ 5,5	6,8	NR	7,6	-0,8

HEELA : *Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin* ; LEAD : *Liraglutide Effect and Action in Diabetes* ; APOLLO : *A Parallel design comparing an Oral antidiabetic drug combination therapy with either Lantus once daily or Lispro at mealtime in type 2 diabetes patients failing Oral treatment* ; TULIP : *Tester l'Utilité de Lantus® en Initiation Précoce chez des patients diabétiques de type 2*.

[#]Valeurs moyennes. NR : non rapporté.

Tableau III : Étude LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*)-5. Analyse en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) [8].

IMC (kg/m ²)	Liraglutide		Insuline glargine	
	ΔHbA _{1c} (%) [#]	ΔPoids [kg] [#]	ΔHbA _{1c} (%) [#]	ΔPoids [kg] [#]
< 30	-1,302 (n = 113)	-1,630 (n = 116)*	-1,191 (n = 118)	+1,777 (n = 118)
de 30 à < 35	-1,430 (n = 70)	-1,905 (n = 70)*	-1,194 (n = 66)	+1,450 (n = 67)
≥ 35	-1,210 (n = 41)*	-2,958 (n = 41)*	-0,742 (n = 42)	+1,469 (n = 42)

[#]Valeurs moyennes (nombre de patients) ; *Statistiquement significatif par rapport à l'insuline glargine.

propose l'option d'ajouter un analogue du GLP-1 en tant que traitement de troisième ligne lorsque le contrôle de la glycémie reste ou devient insuffisant (HbA_{1c} ≥ 7,5 %) et que le patient présente un IMC ≥ 35,0 kg/m², ou si l'on considère que, soit le traitement par l'insuline peut exercer une influence négative au niveau professionnel, soit la perte de poids est susceptible d'apporter un avantage significatif sur des co-morbidités directement liées à l'obésité.

L'ensemble de ces éléments suggère qu'en cas d'échec d'une multithérapie orale, les analogues du GLP-1 sont à préférer à l'insuline en cas d'obésité sévère, notamment chez des patients avec des taux d'HbA_{1c} < 8,5 % [15]. L'étude observationnelle CHOICE montre qu'il s'agit d'un deuxième critère décisionnel plutôt bien suivi en pratique clinique réelle [11].

Autres critères

Les résultats préliminaires de l'étude observationnelle CHOICE [11] permettent de décrire des critères supplémentaires, utilisés en pratique clinique réelle, afin d'orienter « le choix de l'injectable ». Ainsi, l'étude CHOICE montre que les analogues du GLP-1 sont globalement prescrits à des patients plus jeunes, dont la durée du diabète est plus courte, c'est-à-dire qu'ils sont utilisés plus tôt que l'insuline au cours de l'évolution du diabète [11], et donc chez des patients qui conserveraient une bonne sécrétion endogène d'insuline.

Une stratégie évolutive

La stratégie thérapeutique individualisée doit également être évolutive. Les RPC du NICE conseillent de réévaluer à 6 mois le traitement par l'analogue du GLP-1 et de le maintenir s'il a permis d'obtenir une réduction d'au moins 1 % du taux d'HbA_{1c} et une perte de poids d'au moins 3 %

du poids initial. Par ailleurs, en plus du choix du traitement et de sa réévaluation en terme d'efficacité, la tolérance à des degrés variables est à prendre en compte, selon l'appréciation du clinicien.

Déclaration d'intérêt

En lien avec le contenu de cet article, les auteurs déclarent :

- **Bruno Guerci** déclare être engagé dans des comités d'experts sur les insulines, les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4 pour Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly & Co, Merck & Co, Novo Nordisk et Sanofi.
- **Serge Halimi** déclare être engagé dans des comités d'experts sur les inhibiteurs de la DPP-4, l'insuline, et l'autosurveillance glycémique, et donner des conférences rémunérées ou recevoir des invitations en tant que participant (avec prise en charge des frais afférents) à des congrès de Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Merck-Sharp & Dohme, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, Sanofi et Takeda.
- **Pierre Gourdy** déclare avoir reçu des honoraires ponctuels dans le cadre de missions de conseil ou d'expertise, et de conférences ou symposia, des laboratoires AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Merck & Co, Novartis, Novo Nordisk et Sanofi.
- **Emmanuel Disse** déclare avoir reçu des honoraires ponctuels de la part des laboratoires Eli Lilly, Novo Nordisk et Sanofi dans le cadre de missions de conseil ou d'expertise, et de conférences ou symposia.

Conclusion

En conclusion, après l'échec d'une multithérapie orale, après analyse des résultats des études comparatives randomisées [5-10], d'une méta-analyse [18], des études observationnelles [11, 25, 26], des RPC internationales [12, 13, 27] et de l'algorithme « A1C et ABCD » pour le traitement personnalisé du DT2 [15], nous pouvons suggérer quelques critères décisionnels pour le choix entre ces deux modalités de traitement injectable : insuline et analogues du GLP-1. En rappelant que le choix est à pondérer en fonction d'autres critères propres à chaque situation (individualisation thérapeutique) :

- chez les patients avec un IMC < 35 kg/m² et un taux d'HbA_{1c} > 8,5 %, l'insuline basale semble être la thérapeutique à privilégier ;
- chez les patients avec un IMC ≥ 35 kg/m², notamment chez ceux ayant un taux d'HbA_{1c} ≤ 8,5 %, c'est l'analogue du GLP-1 qui semble être la thérapeutique à privilégier ;
- le traitement injectable choisi doit être réévalué en fonction des résultats obtenus (les RPC du NICE prévoient une réévaluation à 6 mois pour les analogues du GLP-1, avec maintien du traitement si le taux d'HbA_{1c} a été réduit d'au moins 1 % et le poids d'au moins 3 %) ;
- l'étude CHOICE montre que, par rapport à l'insuline, l'exénatide est prescrit chez des patients en moyenne plus jeunes (58 *versus* 64 ans), avec un diabète en moyenne plus récent (8 *versus* 10 ans), un taux d'HbA_{1c} moyen plus bas (8,4 % *versus* 9,2 %) et un poids en moyenne plus élevé (101,1 *versus* 84,3 kg).

De nouvelles études comparatives sont nécessaires afin d'évaluer l'impact du statut métabolique et pondéral des patients, et apprécier l'influence d'autres critères décisionnels (ancienneté du diabète, âge du patient, etc.) sur le rapport bénéfice/risque du traitement, et permettre un choix éclairé entre analogue du GLP-1 ou insuline. Ces nouvelles données, sans oublier le coût du traitement, permettront une meilleure approche thérapeutique et une individualisation adaptée du traitement du patient DT2 après échec de multithérapie orale.

Références

[1] Haute Autorité de santé (HAS). Byetta. Avis de la Commission de la transparence. 28 février 2007. www.has-sante.fr/

[2] Haute Autorité de Santé (HAS). Victoza (liraglutide), analogue du GLP-1. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Décembre 2009. www.has-sante.fr/

[3] Afssaps-HAS. Recommandation Professionnelle. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation). Novembre 2006. Recommandation de Bonne Pratique (Synthèse, Recommandation et Argumentaire). *Diabetes Metab* 2007;33:1S1-1S105. www.has-sante.fr

[4] Haute Autorité de santé (HAS), Ertel-Pau V, Raimond V. Recommandation pour la pratique clinique. Note de cadrage – Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Juillet 2009. www.has-sante.fr.

[5] Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al.; GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:559-69.

[6] Barnett AH, Burger J, Johns D, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfo-

nylurea: A multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther* 2007;29:2333-48.

[7] Bunck MC, Diamant M, Cornér A, et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2009;32:762-8.

[8] Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al.; Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:2046-55.

[9] Davies MJ, Donnelly R, Barnett AH, et al. Exenatide compared with long-acting insulin to achieve glycaemic control with minimal weight gain in patients with type 2 diabetes: results of the Helping Evaluate Exenatide in patients with diabetes compared with Long-Acting insulin (HEELA) study. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:1153-62.

[10] Bunck MC, Cornér A, Eliasson B, et al. One-year treatment with exenatide vs. insulin glargine: effects on postprandial glycemia, lipid profiles, and oxidative stress. *Atherosclerosis* 2010;212:223-9.

[11] Guerci B, Sapin H, Östenson CG, et al. Clinical outcomes in patients with type 2 diabetes (T2D) who initiated exenatide BID or insulin: 6-month data from CHOICE. *Diabetes* 2011;60(Suppl.1):A283 [Abstract 1032-P].

[12] NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. NICE clinical guideline 87; September 2010. www.nice.org.uk

[13] NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Diabetes type 2 -liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. NICE technology appraisal determination, guideline 203. October 2010. www.nice.org.uk

[14] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.

[15] Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, et al. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:239-44.

[16] Smith RJ, Nathan DM, Arslanian SA, et al. Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1566-74.

[17] DiStefano JK, Watanabe RM. Pharmacogenetics of anti-diabetes drugs. *Pharmaceuticals (Bâle)* 2010;3:2610-46.

[18] Li WX, Gou JF, Tian JH, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Ther Res* 2010;71:211-38.

[19] Brodows RG, Qu Y, Johns D, et al. Quantifying the effect of exenatide and insulin glargine on postprandial glucose excursions in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1395-7.

[20] McCall AL, Cox DJ, Brodows R, et al. Reduced daily risk of glycemic variability: comparison of exenatide with insulin glargine. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:339-44.

[21] Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W, et al. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1073-84 [Erratum in: *Lancet* 2008;372:718].

[22] Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.

[23] Blicklé JF, Hancu N, Piletic M, et al. Insulin glargine provides greater improvements in glycaemic control vs. intensifying lifestyle management for people with type 2 diabetes treated with OADs and 7-8% A1c levels. The TULIP study. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:379-86.

[24] NHS. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Liraglutide for the treatment

of type 2 diabetes. Single Technology Appraisal (STA) submission. 2009;10.5 Appendix 5: Additional outcomes from the Clinical Data. www.nice.org.uk

[25] Thong KY, Jose B, Blann AD, et al. Response at 3 months to insulin dose decisions made at exenatide initiation in the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) nationwide exenatide audit. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:e87-91.

[26] Thong KY, Ryder REJ, Jose B, et al.; ABCD Nationwide Exenatide Audit Contributors. Response at 3 months to insulin dose decisions made at exenatide initiation in the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) nationwide exenatide audit. *Diabetologia* 2010;53(Suppl.1):S38 [Abstract OP74].

[27] Health Care Service Corporation (HCSC). GLP-1 Receptor agonists (Byetta®/Victoza®) Step Therapy Criteria. BlueCross BlueShield of Illinois 2009; Prime Therapeutics LLC. www.bcbsil.com/.

[28] 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 [Erratum in: *Lancet* 1999;354:602].

[29] Kahn SE. Clinical review 135. The importance of β -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4047-58.

[30] Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 2003;26:881-5.

[31] Monnier L, Colette C, Dunseath GJ, Owens DR. The loss of postprandial glycemic control precedes stepwise deterioration of fasting with worsening diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:263-9.

[32] Scherthaner G, Guerci B, Gallwitz B, et al. Impact of postprandial and fasting glucose concentrations on HbA_{1c} in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2010;36:389-94.

[33] Dailey G, Admane K, Mercier F, Owens D. Relationship of insulin dose, A1c lowering, and weight in type 2 diabetes: comparing insulin glargine and insulin detemir. *Diabetes Technol Ther* 2010;12:1019-27.

[34] American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2007. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(suppl.1):S4-S41.

[35] Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540-59 [Erratum in: *Endocr Pract* 2009;15:768-70].