Variabilité glycémique inter journalière en auto-mesure et risque d'hypoglycémie chez les adultes DT1 et DT2 - Poster N°P065

Auteurs : B. Guerci[1], TS. Bailey[2], A. Bhargava[3], JH DeVries[4], G. Gerety[5], J. Gumprecht[6], W. Lane[7], CH Wysham[8], BA Bak[9], E. Hachmann-Nielsen[9], A. Philis-Tsimikas[10]

[1]CHU Nancy, France ; [2]AMCR Institute, CA, Etats-Unis ; [3]Iowa Diabetes and Endocrinology Research Center, IA, Etats-Unis ; [4]University of Amsterdam, Amsterdam,CA, Pays-Bas ; [5]Albany Medical Center, NY, Etats-Unis ; [6]Medical University of Silesia, Zabrze,Pologne ; [7]Mountain Diabetes and Endocrine Center,Asheville, NC, Etats-Unis ; [8]Rockwood Clinic, WA,Etats-Unis ; [9]Novo Nordisk A/S, Søborg, Danemark ; [10]Scripps Whittier Diabetes Institute, CA, Etats-Unis

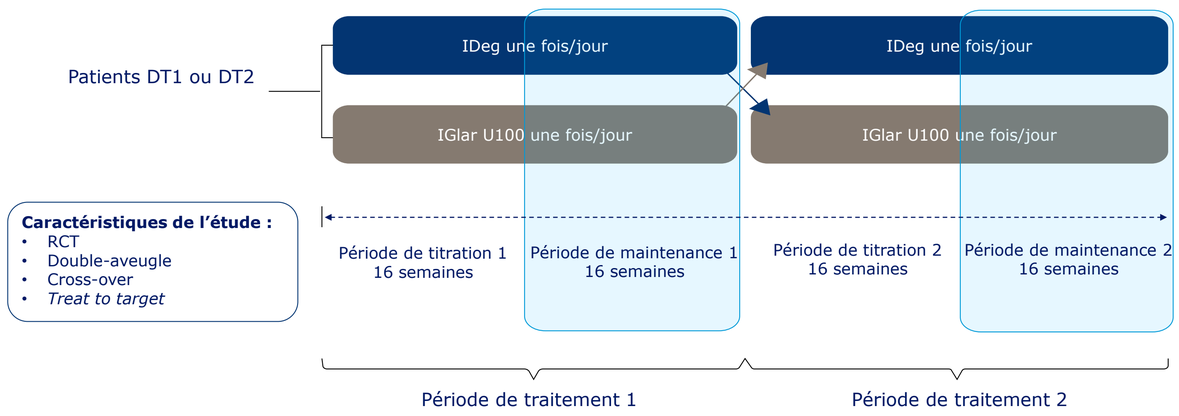
Introduction

- La relation entre la variabilité glycémique et le risque d'hypoglycémie n'a jusqu'à présent pas été bien établie.
- Les hypoglycémies ont pourtant un impact négatif sur la santé des patients et leur qualité de vie[1], et représente un souci majeur à la fois pour les patients et les cliniciens[2].
- La variabilité inter journalière peut être évaluée par la variation de la glycémie à différents points sur plusieurs jours : mesure de la variabilité glycémique.
- Cette analyse *post hoc* a été réalisée afin d'évaluer la corrélation entre la variabilité glycémique inter journalière de la glycémie à jeun (GAJ) en auto-mesure et la survenue d'hypoglycémies chez des diabétiques de type 1 ou 2.

Méthodes

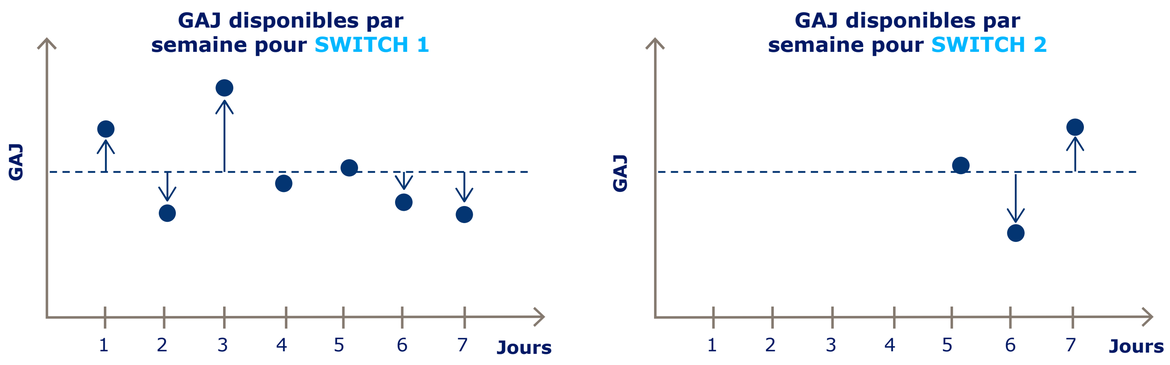
- Une analyse *post hoc* a été réalisée afin d'évaluer la corrélation entre la variabilité glycémique inter journalière de la GAJ en auto-mesure et la survenue d'hypoglycémies dans deux études menées en cross-over et double aveugle, d'une durée de 64 semaines, de type « treat to traget » comparant l'insuline degludec (IDeg) et l'insuline glargine (IGlar) U100 1x/j chez des adultes DT1 (SWITCH 1[NCT02034513], n=501) ou DT2 insulinotraités (SWITCH 2[NCT02030600], n=721).
- Le schéma des études SWITCH 1 et SWITCH 2 est détaillé dans la figure 1. Dans les 2 études, la période de traitement de 64 semaines comportait deux périodes de traitement de 32 semaines, chacune versus comparateur d'insuline basale. Chaque période de traitement comprenait une période de titration de 16 semaines (S1-16 et S32-48) suivie par une période de maintenance de 16 semaines (S16-32 et S48-64). Les valeurs de la GAJ en automesure de cette analyse *post hoc* sont issues des deux périodes de 16 semaines de maintenance pour les deux traitements (S16-32 et S48-64) des deux études (figure 1). Les données ont été poolées pour les deux bras de traitement mais analysées de façon séparée chez les diabétiques de type 1 et 2.
- Une illustration schématique du recueil des données pour la variabilité inter journalière des GAJ est présentée en figure 2.
- Pour les diabétiques de type 1, les mesures de la GAJ en automesure ont été utilisées pour la titration hebdomadaire de l'insuline basale et du contrôle glycémique journalier. Chez les diabétiques de type 2, les mesures des 3 dernières GAJ servaient à la titration hebdomadaire de l'insuline basale. Au total, 7 mesures de la GAJ sont disponibles pour les patients DT1 (3 pour les patients DT2).
- Les valeurs disponibles de la GAJ pour chaque semaine des 16 semaines de période de maintenance ont été analysées avec une transformation logarithmique hebdomadaire (déviation standard - DS) pour chaque patient et association de traitement. La variabilité inter journalière était définie comme la moyenne géométrique de ces valeurs avec classement en tertiles bas, moyens et élevés. Cette méthode a déjà été utilisée dans une étude antérieure[3].
- Le nombre d'événements hypoglycémiques a été analyse selon le modèle primaire pré-spécifié[4,5], prenant en compte la GAJ comme un facteur additionnel.
- Les épisodes hypoglycémiques étaient définis de la façon suivante :
  - Globales symptomatiques : hypoglycémie sévère ou symptomatique confirmée (<3,1 mmol/L [56 mg/dL]).
  - Nocturnes symptomatiques: hypoglycémie sévère ou symptomatique confirmée (<3,1 mmol/L [56 mg/dL]) survenant entre 00:01 et 05:59 h (incluant ces deux valeurs).
  - Sévères : événements hypoglycémiques nécessitant l'intervention d'un tiers (définition de l'ADA[6]) et confirmés par un comité indépendant d'adjudication.

Figure 1 : schéma des études SWITCH 1 et SWITCH 2



Dans SWITCH 1, IAsp était administrée 2 à 4 fois par jour dans le cadre d'un schéma basal-bolus. Dans SWITCH 2, tous les ADO administrés avant l'étude (metformine, i-DPP4, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, thiazolidinediones et i-SGLT2) ont été poursuivis à la même dose au cours de l'étude.

Figure 2 : illustration schématique du recueil des données pour la variabilité inter journalière des GAJ dans les études SWITCH 1 et SWITCH 2



La variabilité glycémique inter journalière était calculé sur les valeurs de la GAJ pour les diabétiques de type 1 et 2.

Résultats

- Les caractéristiques des patients à l'inclusion dans les études SWITCH 1 et 2 sont détaillées dans le tableau 1.
- La variabilité glycémique inter journalière en auto-mesure est un facteur significativement prédictif de survenue d'hypoglycémies symptomatiques et nocturnes chez les diabétiques de type 1 ou 2 (tableau 2, figures 3 et 4).
- Chez les diabétiques de type 1, une association significative a été également retrouvée pour les hypoglycémies sévères. Pour les diabétiques de type 1, la différence n'est pas significative entre les différents tertiles, vraisemblablement en raison du faible nombre d'événements hypoglycémiques sévères rapportés (tableau 2, figures 3 et 4).

Tableau 1 : caractéristiques des patients à l'inclusion dans les études SWITCH 1 et 2

Caractéristiques	SWITCH 1	SWITCH 2
n (%)	501 (100)	720 (100)
Hommes, n (%)	269 (53,7)	382 (53,1)
Pays de résidence, n (%)		
États-Unis	458 (91,4)	720 (100)
Pologne	43 (8,6)	0 (0)
Origine ethnique, n (%)		
Caucasiens	462 (92,2)	578 (80,3)
Afro-américains	32 (6,4)	106 (14,7)
Asiatique	2 (0,4)	22 (3,1)
Autres	5 (1)	14 (1,9)
Hispaniques ou latino-américains, n (%)	51 (10,2)	262 (36,4)
Âge, années	45,9 (14,2)	61,4 (10,5)
Poids, kg	80,5 (17,4)	91,7 (19,5)
IMC, kg/m²	27,5 (4,8)	32,2 (5,6)
Durée du diabète, années	23,4 (13,4)	14,1 (8,1)
HbA1c, %	7,6 (1,0)	7,6 (1,1)
GAJ, mg/dL	169,8 (79,6)	137,0 (52,6)

* 1 patient a été exclus en raison d'un livret non signé
Les données présentées sont des moyennes (DS), excepté indication contraire

Figure 2 : nombre d'événements hypoglycémiques selon les tertiles de variabilité glycémique (bas, moyens et élevés) chez les diabétiques de type 1 – SWITCH 1

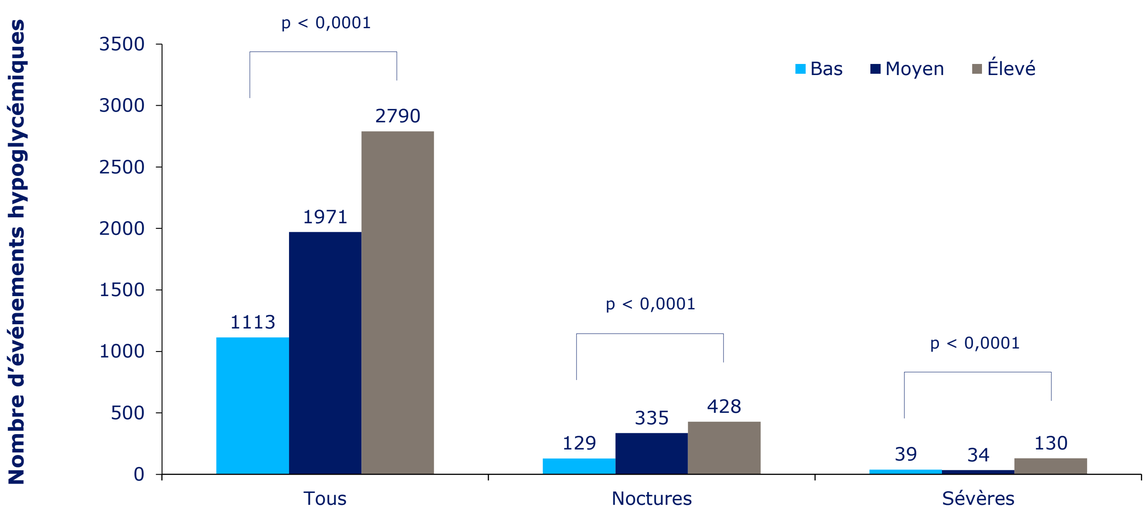


Figure 3 : nombre d'événements hypoglycémiques selon les tertiles de variabilité glycémique (bas, moyens et élevés) chez les diabétiques de type 2 – SWITCH 2

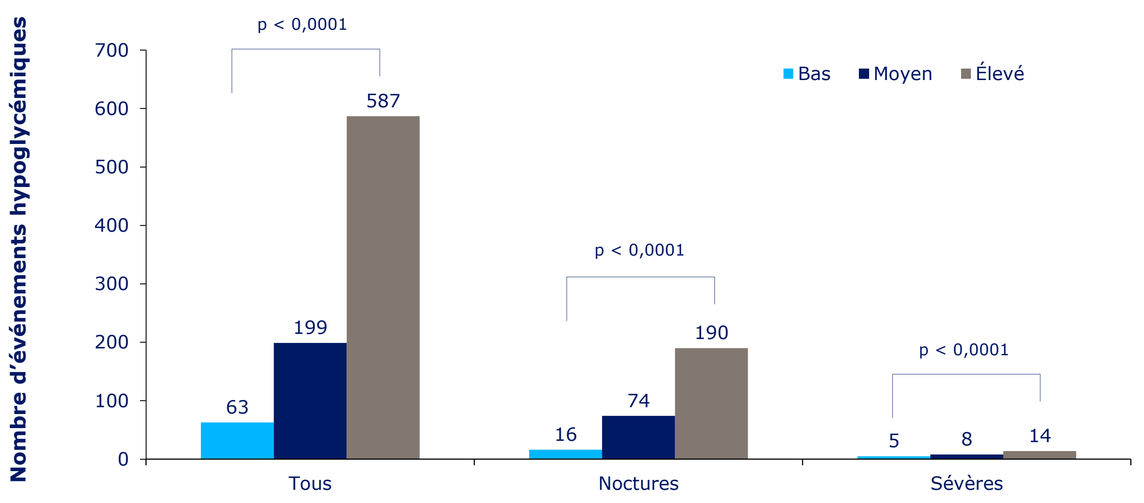


Tableau 2 : impact de la variabilité inter journalière de la GAJ selon les tertiles bas, moyens et élevés

Hypoglycémies	Tertiles de variabilité	SWITCH 1		SWITCH 2	
		Estimation [IC_{95}]	p	Estimation [IC_{95}]	p
Toutes	Bas	0,71 [0,62 ; 0,81]	p < 0,0001	0,32 [0,23 ; 0,45]	p < 0,0001
	Moyen	Référence		Référence	
	Élevé	1,17 [1,05 ; 1,29]		2,25 [1,81 ; 2,81]	
Nocturnes	Bas	0,40 [0,30 ; 0,54]	p < 0,0001	0,27 [0,15 ; 0,48]	p < 0,0001
	Moyen	Référence		Référence	
	Élevé	1,31 [1,04 ; 1,64]		2,15 [1,55 ; 2,98]	
Sévères	Bas	1,16 [0,68 ; 1,98]	p < 0,0001	0,74 [0,23 ; 2,35]	p = 0,1835
	Moyen	Référence		Référence	
	Élevé	2,52 [1,60 ; 3,96]		1,85 [0,74 ; 4,61]	

Références bibliographiques

1. Smith-Palmer et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105:273–84.
2. Fidler et al. *J Med Econ* 2011;14:646–55.
3. Crenier et al. *Diabetes Care* 2013;36:2148–53.
4. Lane et al. *Diabetes* 2016;65(Suppl 1A):LB23.
5. Wysham et al. *Diabetes* 2016;65(Suppl 1A):LB24.
6. Seaquist et al. *Diabetes Care* 2013;36:1384–95.

Conclusions :

- La variabilité glycémique inter journalière des GAJ est associée à un risque significativement plus important d'hypoglycémies symptomatiques et d'hypoglycémies nocturnes symptomatiques chez les diabétiques de type 1 et 2. Une association significative a également été mise en évidence pour les hypoglycémies sévères chez les diabétiques de type 1.
- Le choix d'un traitement permettant de réduire la variabilité glycémique inter journalière est à même de contribuer à réduire le risque d'hypoglycémies.

Société Francophone d'Endocrinologie, 12-15 septembre 2018, Nancy, France – N°P065

Cette analyse des études SWITCH 1 et 2 (NCT02034513 et NCT02030600) était sponsorisée par Novo Nordisk.