

HUG: Hôpital cantonal de Genève

mardi 18 Jul 2023

Denosumab et diabète

Prof. Serge Ferrari

[L'étude du jour](#), récemment publiée du BMJ, démontre un impact positif du dénosumab chez les personnes diabétiques.

Le dénosumab est un anticorps monoclonal contre le RANK-Ligand, une cytokine proche du TNF, responsable de la résorption osseuse. Ce traitement est utilisé contre l'ostéoporose et les complications osseuses de certains cancers depuis plus de 10 ans.

Comment cela pourrait influencer le diabète?

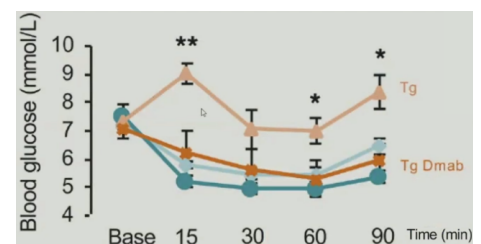
RANKL active l'ostéoclaste qui produit du Dpp4, un peptidase qui dégrade GLP 1, une incrétine qui stimule la production d'insuline par le pancréas. Denosumab diminue donc la production d'insuline de façon très indirecte.

Plusieurs études montrent aussi que RANKL a un effet direct sur les cellules β , diminuant leur multiplication, ainsi que sur les cellules du foie en diminuant leur sensibilité à l'insuline.

Au niveau du muscle, il provoque aussi une inhibition de la sensibilité à l'insuline.

[Une étude](#) de l'orateur montre les effets du RANKL et de ses inhibiteurs au niveau du muscle chez des souris.

Des souris sont modifiées pour surproduire du RANKL humain. Leur glycémie est alors très élevée. Traitées par denosumab, leurs données se normalisent.



On observe également une diminution de l'absorption de glucose par le muscle chez les souris hyper-RANKL, ce qui se normalise également sous équivalent de denosumab.

Le RANKL a donc un effet antagoniste sur les récepteurs à l'insuline.

Cela fait un moment que des études montrent des indications de l'effet diabète-protecteur du denosumab. L'extension de l'étude FREEDOM, princeps pour le dénosumab, reprend les patients diabétiques pour confirmer son efficacité contre les fractures vertébrales dans cette population.

Napoli et al, reprend l'analyse de données de ces patients: la moitié prennent des antidiabétiques oraux au début de l'étude. A 3 ans, chez les patients sans antidiabétiques oraux, il y a une baisse significative de 10% de la glycémie à jeun vs placebo.

Une petite étude interventionnelle compare le denosumab et un biphosphonate...seuls ceux traités au denosumab montrent un effet sur la glycémie...l'effet du denosumab n'est donc pas uniquement dû à l'effet osseux.

L'étude du jour est une grande étude observationnelle sur une base de données anglaise.

La méthodologie compare les utilisateurs de biphosphonates aux patients qui initient le denosumab (même après des biphosphonates) avec un ratio 5:1. (propensity score matching, modified new user design)

Issue primaire: incidence de diabète de type 2

A 5 ans de l'initiation du denosumab, l'étude montre une incidence du diabète qui est de 1% plus faible que chez les patients sous biphosphonates, lorsque l'on prend comme définition les codes diagnostic.

En prenant des définitions alternatives (basée sur les introductions de traitement,...), l'incidence diminue de 30%...

L'analyse de sensibilité montre que l'avantage du denosumab est présent chez les patients qui ont déjà un prédiabète à l'introduction, et non pas chez les patients qui n'ont pas de résistance à l'insuline.

Conclusion

- Denosumab; traitement de l'ostéoporose et des atteintes osseuses des cancers
- Efficace chez les patients diabétiques pour la prévention des fractures vertébrales
- Effet secondaire potentiellement favorable sur le glycémie des patients pré-diabétiques
- Cela n'en fait pas un traitement pour le diabète

Questions

- Effet sur le poids?
- A priori non, plutôt à terme après régulation de la sensibilité à l'insuline.
- Ce n'est pas un traitement à instaurer de suite, à discuter?
- Oui. Il reste des doutes sur l'avantage d'inhiber la résorption osseuse alors que celle-ci est déjà diminuée chez les diabétiques, et l'avantage pour les os périphériques est mis en doute. Idéalement, consulter en maladies osseuses.



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch