



# Instauration d'une insulinothérapie chez le patient diabétique de type 2 en médecine générale : comparaison de l'étude belge InsuStar avec quelques études françaises et internationales

*Initiating and intensifying insulin therapy in general practice: InsuStar, an observational Belgian prospective study in type 2 diabetes*

## A.-J. Scheen

Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques, Département de médecine, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

## Résumé

Débuter une insulinothérapie est souvent considéré comme une étape délicate en médecine générale, ce qui conduit à un retard dans l'instauration du traitement insulinique. Nous comparons les résultats de l'étude observationnelle belge InsuStar avec ceux de plusieurs études françaises et de quelques études internationales. Dans la plupart de ces études, le passage à l'insuline n'est proposé que lorsque le taux moyen d'hémoglobine glyquée ( $HbA_{1c}$ ) avoisine la valeur de 9 % (75 mmol/mol). Le passage à l'insuline, le plus souvent en faisant appel à une insuline basale (NPH, ou glargin), s'accompagne d'une diminution du taux d' $HbA_{1c}$  de l'ordre de 1,5 %, mais environ un tiers seulement des patients atteignent une valeur cible d' $HbA_{1c} < 7\%$  (53 mmol/mol), ce qui laisse la place pour une intensification du traitement. Le risque d'hypoglycémie est faible, et l'acceptation générale des patients est bonne. Ces résultats doivent inciter les médecins généralistes à débuter plus tôt l'insulinothérapie chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés sous traitement oral.

**Mots-clés :** Diabète de type 2 – inertie clinique – insuline glargin – insulinothérapie – médecine générale.

## Summary

*Initiating insulin therapy is often considered as a challenge in general practice, thus leading to a delay in the shift to insulin. We compare the results of the observational prospective Belgian study InsuStar with those of several French and international studies. In most studies, initiating insulin therapy is proposed in patients with glycated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) around 9% (75 mmol/mol). The initiation of insulin therapy, in most cases using basal insulin (NPH, or glargin), is associated with a mean  $HbA_{1c}$  reduction of about 1.5%, but only around one third of the patients reach a target  $HbA_{1c}$  level  $< 7\%$  (53 mmol/mol), which should promote further intensification of treatment. The risk of hypoglycemia is low, and patient's acceptance of insulin injection is usually good. These results should encourage general practitioners to initiate insulin therapy at an earlier stage in patients with insufficiently controlled type 2 diabetes on oral agents.*

**Key-words:** Type 2 diabetes - clinical inertia - insulin glargin - insulin therapy - general practitioner.

## Correspondance

### André J. Scheen

Service de diabétologie, nutrition et maladies métaboliques  
Département de Médecine  
C.H.U. Sart Tilman  
B-4000 Liège - Belgique  
andre.scheen@chu.ulg.ac.be

## Introduction

• Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie complexe, évolutive au cours du temps, caractérisée par une perte progressive de la fonction de la cellule  $\beta$ -pancréatique. Ce constat exige des ajustements thérapeutiques progressifs pour finalement aboutir, dans bien des cas, à une insulinothérapie [1]. Les modalités de celle-ci peuvent être diverses [2], même si c'est l'instauration d'une insuline basale qui est privilégiée en première intention dans les recommandations internationales [1]. L'expérience de terrain révèle qu'il existe une grande inertie clinique, et que le passage à l'insuline est très souvent retardé pour de multiples raisons inhérentes au patient, mais aussi au médecin [3-5]. Pourtant, de nombreux essais cliniques ont montré les bénéfices d'une initiation précoce de l'insulinothérapie chez le patient avec un DT2 imparfaitement équilibré sous traitement oral [6]. Dans la vie réelle, l'insulinothérapie dans la prise en charge d'un patient DT2 représente certainement une opportunité, même si elle doit également faire face à des défis [7, 8].

• Dans cet article, nous résumons, d'abord, les résultats de l'étude belge InsuStar, qui a analysé l'expérience d'une instauration (ou d'une optimisation) d'une insulinothérapie par des médecins généralistes (MG) dans le but d'améliorer le contrôle glycémique de patients DT2. Cette étude a été présentée lors du congrès de la Société francophone du diabète (SFD) Bordeaux-2015, en mars 2015 [9], et ses principaux résultats publiés récemment dans la *Revue Médicale de Liège* [10]. Ensuite, nous comparerons les résultats de cet essai InsuStar avec ceux rapportés dans une série d'études du même type réalisées en France et au niveau international. Enfin, nous tirerons quelques conclusions générales quant à l'inertie thérapeutique et au retard à débuter une insulinothérapie basale.

## Étude InsuStar

• InsuStar (réalisée avec le soutien inconditionnel de Sanofi) est une étude

observationnelle belge, prospective, réalisée en 2011-2013 auprès de 150 MG qui ont recruté 523 patients DT2 chez lesquels une adaptation du traitement s'avérait nécessaire, suite à un contrôle glycémique insuffisant et/ou la survenue d'hypoglycémies [10]. Selon l'avis du médecin, par ailleurs libre de ses choix thérapeutiques, un passage à l'insuline ou une modification du schéma insulinaire en cours était décidé. L'évaluation clinique et biologique a été faite avant, et après un suivi de  $6 \pm 1$  mois. Les traitements antidiabétiques à l'entrée dans l'étude et en cours d'essai ont été soigneusement inventoriés.

• L'objectif principal de l'essai était un critère d'efficacité, à savoir la réduction du taux d'hémoglobine glyquée ( $\text{HbA}_{1c}$ ), plus particulièrement la proportion de patients atteignant comme objectif un taux d' $\text{HbA}_{1c} < 7\%$  (53 mmol/mol). Les objectifs secondaires étaient principalement des critères de sécurité, avec la survenue de manifestations indésirables, en particulier les épisodes d'hypoglycémie.

Les appréciations des MG quant à la gestion de l'insulinothérapie ont été également récoltées à la fin de l'étude.

• Les caractéristiques démographiques, cliniques, et biologiques, des patients à l'inclusion ont été présentées dans un article précédent [10]. Il est à noter qu'un peu plus de la moitié des patients enrôlés n'étaient pas sous insuline au préalable et étaient traités, le plus souvent, par une bithérapie orale comprenant de la

metformine, pour la plupart, plus un insulinoscrétagogue (sulfamide hypoglycémiante, repaglinide, ou inhibiteur de la dipeptidyl peptidase IV [« gliptine »]). Un peu moins de la moitié recevaient déjà une insulinothérapie, dont une insuline basale pour plus de 50 % ( principalement l'insuline *neutral protamine Hagedorn* [NPH]) et des insulines pré-mélangées pour environ 45 % d'entre eux ; la plupart des patients sous insuline bénéficiaient également d'un traitement par antidiabétique oral (ADO) dont, à nouveau, principalement la metformine.

• À la fin de l'étude, 336 dossiers complets ont pu être analysés, dont 174 patients n'avaient pas d'insuline avant l'inclusion, et 162 étaient déjà traités par insuline (41 insuline seule, et 121 insuline + ADO). Nous résumons ici, principalement, les résultats chez les patients sans insuline à l'entrée dans l'étude, et nous invitons le lecteur intéressé à consulter la publication de la *Revue Médicale de Liège* pour l'autre versant de l'étude (ajustement d'une insulinothérapie déjà en cours) [10].

• L'instauration d'une insulinothérapie a été décidée majoritairement pour contrôle glycémique jugé insuffisant (96,3 %). Le traitement a consisté, dans l'immense majorité des cas, à instaurer un traitement comprenant une insuline basale, l'insuline NPH (42,9 %) ou l'insuline glargin (53,7 %).

Les résultats concernant les critères d'efficacité sont résumés dans le tableau I. À l'inclusion, les valeurs

**Tableau I. Critères d'efficacité de l'insulinothérapie (instauration chez les patients sans insuline, optimisation chez les patients déjà sous insuline) concernant l'amélioration du contrôle glycémique.**

| Patients  | Inclusion*      | 6 mois*               | p       |
|---|-----------------|-----------------------|---------|
| <b>Tous les patients (n = 336)</b>              |                 |                       |         |
| - $\text{HbA}_{1c}$ (%)                         | $8,77 \pm 1,39$ | $7,51 \pm 0,97$       | < 0,001 |
| - Delta $\text{HbA}_{1c}$ (%)                   |                 | -1,27 [-1,43 à -1,11] | < 0,001 |
| - Patients avec $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ (%)     | 5,9             | 28,2 [23,3 à 33,5]    | < 0,001 |
| <b>• Patients déjà sous insuline (n = 162)</b>  |                 |                       |         |
| - $\text{HbA}_{1c}$ (%)                         | $8,48 \pm 1,31$ | $7,65 \pm 1,06$       | < 0,001 |
| - Delta $\text{HbA}_{1c}$ (%)                   |                 | -0,82 [-1,05 à -0,59] | < 0,001 |
| - Patients avec $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ (%)     | 10,8            | 24,0 [17,4 à 31,6]    | < 0,001 |
| <b>• Patients sans insuline avant (n = 174)</b> |                 |                       |         |
| - $\text{HbA}_{1c}$ (%)                         | $9,03 \pm 1,41$ | $7,39 \pm 0,87$       | < 0,001 |
| - Delta $\text{HbA}_{1c}$ (%)                   |                 | -1,64 [-1,86 à -1,43] | < 0,001 |
| - Patients avec $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ (%)     | 1,8             | 32,1 [25,0 à 39,9]    | < 0,001 |

\*Données présentées sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type [intervalles de confiance à 95 %].

Delta : différence entre la valeur finale et la valeur initiale.

moyennes d'HbA<sub>1c</sub> sont plus élevées chez les patients sans insuline que chez les patients déjà traités par insuline (9,03 % versus 8,48 %, respectivement). Dans les deux groupes, la proportion de patients avec un taux < 7 % était très faible à l'entrée dans l'étude (1,8 % et 10,8 %, respectivement). À 6 mois, la diminution des taux d'HbA<sub>1c</sub> a été plus importante dans le groupe sans insuline au départ (de 9,03 à 7,39 %) que dans le groupe déjà traité par insuline (de 8,48 à 7,65 %). La proportion de patients atteignant la valeur cible d'HbA<sub>1c</sub> < 7 % a augmenté très significativement au bout du suivi de 6 mois, en particulier chez les patients insulino-naïfs à l'inclusion (de 1,8 % à 32,1 %) (*tableau 1*).

- Cette amélioration du contrôle glycémique a été obtenue avec un faible risque d'hypoglycémies dans les 6 mois de suivi, que ces hypoglycémies soient de tout type ou objectivées par une glycémie < 50 mg/dl, ou encore, survenues pendant la période nocturne. Il n'y a pas eu d'hypoglycémie sévère, nécessitant l'aide d'une tierce personne. Une opinion globalement positive des MG vis-à-vis de l'insulinothérapie a été rapportée par ailleurs [10].

### Comparaison avec des études observationnelles françaises

- Le taux élevé d'HbA<sub>1c</sub> à l'entrée dans l'étude InsuStar chez les patients non traités par insuline (9,03 %, en moyenne) est retrouvé dans diverses études observationnelles françaises, avec des valeurs proches ou dépassant le seuil de 9 % avant le passage à l'insuline : 9,2 % dans l'étude ADHOC [11], 8,9 % dans l'étude LIGHT [12], 9,5 % dans la cohorte française de l'étude européenne INSTIGATE (pour *INSulin Titration; GAining an understanding of the burden of Type 2 diabetes in Europe*) [13, 14], 9,0 % dans le groupe sous tri-ou quadrithérapie orale de l'étude DIAttitude [15].
- Diverses études se sont attachées à analyser les facteurs déterminant un passage à l'insuline précoce plutôt que tardif. Il apparaît, dans une cohorte française, que la présence de complications

microangiopathiques (*hazard ratio [HR]* d'une initiation précoce *versus* tardive = 2,7 [intervalles de confiance à 95 %, IC 95 % : 1,4-3,8]) et, dans une moindre mesure, coronariennes (HR = 1,5 [IC 95 % : 1,2-2,0]) sont deux éléments qui incitent le médecin à proposer un passage à l'insuline plus rapidement [16]. Le jeune âge du patient et un haut niveau socio-économique sont d'autres déterminants orientant vers un passage à l'insuline plus précoce [17]. Cependant, une sous-analyse de la cohorte française de l'étude LIGHT en fonction de l'âge des patients DT2 a montré un niveau d'HbA<sub>1c</sub> comparable (moyenne de 8,8 %) lors de l'initiation de l'insulinothérapie chez les patients âgés de 70 ans et plus (moyenne : 75,7 années) et chez les patients plus jeunes (moyenne : 58,6 années) [18]. L'enquête française DIAttitude, réalisée en médecine générale, a bien mis en évidence un retard à l'intensification du traitement du patient DT2, d'au moins 6 à 12 mois, délai d'autant plus important que le patient est âgé et que le taux d'HbA<sub>1c</sub> n'est pas trop éloigné de 7 à 8 % [19]. Les raisons invoquées par les MG pour ne pas intensifier le traitement pharmacologique étaient multiples : privilégier le renforcement des mesures hygiéno-diététiques (20 %), décision repoussée à la prochaine visite (11 %), diminution de l'HbA<sub>1c</sub> depuis la visite précédente (7 %, quoique non confirmée par les données disponibles dans 58 % des cas), priorité médicale autre que le diabète (6 %), et raison liée au patient (3 %) [15].

- Dans une enquête nationale ayant analysé les facteurs déterminant l'initiation de l'insuline chez le patient DT2 en France, il apparaît que le passage précoce à l'insuline a environ 10 fois plus de chance d'être opéré par un spécialiste endocrino-diabétologue que par un MG [17]. Pourtant, l'insulinothérapie peut très bien être instaurée avec succès en médecine générale. Ainsi, deux études ont comparé les résultats obtenus en médecine générale et en médecine spécialisée (endocrino-diabétologues).
  - dans l'étude ADHOC [11], la réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> a été sensiblement comparable chez les patients chez qui

l'insulinothérapie a été initiée en médecine générale (de 9,20 à 7,76 %) ou en médecine spécialisée (de 9,2 à 7,9 %) ;

- des résultats analogues ont été rapportés dans l'étude LIGHT [12], avec une réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> de 8,6 à 7,4 % chez les patients recrutés en médecine générale, et de 9,2 à 7,8 % chez les patients suivis par des endocrino-diabétologues.

- La valeur élevée d'HbA<sub>1c</sub> à l'inclusion explique, en grande partie, pourquoi moins d'un tiers des patients insulino-naïfs de l'étude InsuStar atteignent la valeur cible < 7 % (53 mmol/mol) à 6 mois. Ces résultats sont assez comparables à ceux de l'étude française ADHOC, dans laquelle environ 20 % des patients (qu'ils soient suivis par des MG ou des spécialistes) atteignaient les objectifs en termes de contrôle glycémique, en partant d'un taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> de 9,2 % [11]. Il paraît logique que, plus on est loin de la cible, plus il est difficile de l'atteindre. Plus le passage à l'insuline est tardif, plus le succès reposera sur une intensification suffisante de l'insulinothérapie, à vrai dire imparfaitement opérée en pratique clinique (cf. ci-après « Discussion générale »).

### Comparaison avec des études observationnelles internationales

- Des valeurs élevées d'HbA<sub>1c</sub>, proches ou généralement supérieures à 9 %, ont également été rapportées dans d'autres études observationnelles internationales : 8,82 % dans l'étude PREDICTIVE (pour *Predictable Results and Experience in Diabetes through Intensification and Control to Target: an International Variability Evaluation*) [20], 9,5 % dans l'étude A,chieve [21], 9,4 % dans l'étude IMPROVE™ [22], 9,6 % dans une étude rétrospective anglaise basée sur une base de données du *Health Improvement Network* [23], 9,6 % dans l'étude européenne INSTIGATE [14], 9,5 % dans l'étude internationale CREDIT (pour *Cardiovascular Risk Evaluation in people with type 2 Diabetes on Insulin Therapy*) [24], 9,2 % dans une étude

coréenne [25], et entre 9,4 et 10,5 % dans les différents pays asiatiques ayant participé au *First basal INSulin Evaluation (FINE)-Asia Registry* [26]. Seule, une étude allemande a rapporté une valeur plus basse, de 8,5 % [27]. Il est à noter que ces valeurs sont fort proches de celles rapportées à l'entrée de 15 essais cliniques du programme « *treat-to-target* », réalisés pour tester l'efficacité de l'insuline glargin, à savoir une moyenne de  $8,8 \pm 1,1$  % chez 2 837 patients DT2 sous ADO avant le passage à l'insuline [28]. Dans une cohorte allemande et une cohorte anglaise, comme dans la cohorte française déjà mentionnée, le passage à l'insuline est effectué de façon significativement plus fréquente chez les patients DT2 avec

des complications de microangiopathie ou de coronaropathie [16].

• La diminution d' $\text{HbA}_{1c}$  de  $-1,64$  % chez les patients nouvellement passés à l'insuline dans l'étude InsuStar est assez comparable à celle rapportée dans l'enquête européenne INSTIGATE, en particulier lorsque le schéma insulinothérapie reposait essentiellement sur une insuline basale [14], et dans d'autres cohortes (réduction entre -1 et -2 %, le plus souvent) (*tableau I*). La proportion de patients atteignant une valeur cible d' $\text{HbA}_{1c} < 7$  % varie de 30 à 35 % selon les études (44,5 % dans une étude coréenne) (*tableau II*). Cette variabilité peut s'expliquer par des différences dans les taux d' $\text{HbA}_{1c}$  à l'inclusion, le type de traitement antidiabétique

oral, les modalités d'intensification de l'insulinothérapie, et la durée du suivi. Si l'on prend une valeur cible encore plus stricte ( $< 6,5$  %), seulement 7 % des patients atteignent cet objectif dans une étude allemande, une année après l'initiation de l'insulinothérapie [29]. Par contre, dans une autre étude réalisée aux États-Unis, dans laquelle la valeur cible est relevée à  $< 8$  % compte tenu de l'âge plus avancé de l'échantillon considéré, environ deux tiers des patients atteignent l'objectif [30] (*tableau II*). Il a été rapporté dans l'étude internationale CREDIT que le niveau de départ de l' $\text{HbA}_{1c}$  est le meilleur marqueur pronostique de succès du traitement, ce qui plaide pour une instauration relativement précoce de l'insulinothérapie chez les

**Tableau II.** Comparaison des résultats d'hémoglobine glyquée ( $\text{HbA}_{1c}$ ) de l'étude InsuStar avec ceux d'autres études observationnelles françaises et internationales du même type, avant et après le passage à l'insuline.

| Études [Réf.]                                 | Pays                                       | Patients (n) | Taux initial d' $\text{HbA}_{1c}$ (%) | Suivi (mois) | Patients (n) | Diminution du taux d' $\text{HbA}_{1c}$ (%) | Patients avec $\text{HbA}_{1c} < 7$ % (%) |
|---|--|--------------|---------------------------------------|--------------|--------------|---|---|
| <b>Étude InsuStar [10]</b>                    | Belgique                                   |              |                                       |              |              |   |   |
| – Patients insuline-naïfs                     |  | 174          | $9,03 \pm 1,41$                       | 6            | 174          | -1,64                                       | 32,1                                      |
| <b>Études françaises</b>                      |  |              |                                       |              |              |   |   |
| – ADHOC [11]                                  | France                                     | 1 874        | $9,2 \pm 1,4$                         | 40           | 1 874        | $-1,37 \pm \text{ND}$                       | 21,5                                      |
| – LIGHT [12]                                  | France                                     | 2 541        | $8,90 \pm 1,29$                       | 3            | 1 371        | $-1,3 \pm \text{ND}$                        | 19,0                                      |
| – LIGHT [18]                                  | France                                     |              |                                       |              |              |   |   |
| < 70 ans                                      |  | 1 283        | $8,8 \pm 1,2$                         | 3            | 1 283        | $-1,2 \pm \text{ND}$                        | 21,0                                      |
| ≥ 70 ans                                      |  | 519          | $8,8 \pm 1,2$                         | 3            | 519          | $-1,3 \pm \text{ND}$                        | 13,0                                      |
| – INSTIGATE France [13, 14]                   | France                                     | 177          | $9,5 \pm 1,9$                         | 6            | 152          | $-1,77 \pm 1,99$                            | 26,3                                      |
| <b>Études internationales</b>                 |  |              |                                       |              |              |   |   |
| – PREDICTIVE [20]                             | Europe                                     | 1 263        | $8,82 \pm 1,50$                       | 3            | 1 263        | $-1,25 \pm 1,25$                            | 30,0                                      |
| – A,chieve study [21]                         | Internationale (hors Europe et États-Unis) | 44 872       | $9,5 \pm 1,7$                         | 6            | 30 369       | $-2,2 \pm 1,7$                              | 31,8                                      |
| – UK Health Improvement Network database [23] | Royaume-Uni                                | 4 045        | $9,6 \pm 2,0$                         | > 6          | 2 881        | $-1,27 \pm 2,02$                            | 17,3                                      |
| – GOLD [27]                                   | Allemagne                                  | 1 262        | $8,50 \pm 0,98$                       | 5            | 1 210        | $-1,15 \pm 0,91$                            | 31,5                                      |
| – CREDIT [24]                                 | Internationale                             | 2 999        | $9,5 \pm 2,0$                         | 48           | 2 272        | $-2,0 \pm 2,2$                              | 34,0 (*)                                  |
| – INSTIGATE [14]                              | Européenne                                 | 1 051        | $9,6 \pm 1,8$                         | 6            | 1 051        | $-2,03 \pm 1,87$                            | 33,2                                      |
| – Kim et al, 2015 [25]                        | Corée                                      | 8 636        | $9,2 \pm 1,4$                         | 6            | 8 636        | $-1,8 \pm \text{ND}$                        | 44,5                                      |
| – Levin et al, 2015 [32]                      | États-Unis                                 |              |                                       |              |              |   |   |
| 1 ADO   |  | 450          | $9,3 \pm 2,3$                         | 12           | 450          | $-1,7 \pm 5,1$                              | 38,2                                      |
| 2 ADOs  |  | 738          | $9,2 \pm 2,0$                         | 12           | 738          | $-1,0 \pm 3,0$                              | 26,7                                      |
| ≥ 3 ADOs                                      |  | 642          | $9,1 \pm 1,8$                         | 12           | 642          | $-0,9 \pm 3,2$                              | 19,6                                      |
| – Bhattacharya et al, 2015 [30]               | États-Unis                                 |              |                                       |              |              |   |   |
| 1 ADO   |  | 1 075        | $8,7 \pm 2,0$                         | 12           | 1 075        | $-0,9 \pm 3,7$                              | 64,2 (**)                                 |
| 2 ADOs  |  | 2 020        | $8,6 \pm 1,7$                         | 12           | 2 020        | $-0,7 \pm 2,4$                              | 62,2 (**)                                 |
| ≥ 3 ADOs                                      |  | 933          | $8,6 \pm 1,5$                         | 12           | 933          | $-0,5 \pm 3,6$                              | 59,4 (**)                                 |

Données présentées sous forme de moyenne  $\pm$  déviation-standard.

(\*) sous insuline basale.

(\*\*)  $< 8$  % au lieu de  $< 7$  % compte tenu d'une population âgée.

ADO(s) : agent antidiabétique oral ; ND : non disponible.

INSTIGATE : INSulin Titration; GAining an understanding of the burden of Type 2 diabetes in Europe ; PREDICTIVE : Predictable Results and Experience in Diabetes through Intensification and Control to Target: an International Variability Evaluation ; CREDIT : Cardiovascular Risk Evaluation in people with type 2 Diabetes on Insulin Therapy.

patients DT2 [31]. Deux études américaines ont analysé la diminution des taux d'HbA<sub>1c</sub> et le pourcentage de patients atteignant la valeur cible, 12 mois après l'initiation de l'insulinothérapie en fonction de la complexité du traitement oral à l'inclusion [30, 32]. Dans les deux cas, la réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> et la proportion de patients atteignant les valeurs cibles ont été plus importantes chez les patients traités par un seul ADO, intermédiaires chez les patients traités par deux ADOs et les moins marquées chez les patients déjà traités par au moins trois ADOs (*tableau II*). Ces résultats sont en accord avec les résultats des essais cliniques interventionnels du programme « *treat-to-target* » [33].

• L'étude InsuStar a été relativement courte, puisqu'elle n'a duré que 6 mois, en accord avec la plupart des études publiées (de 3 à 12 mois) (*tableau II*). D'autres études ont montré que les bénéfices de l'insulinothérapie chez le patient DT2 pouvaient se maintenir beaucoup plus longtemps, comme lors d'un suivi de 4 années dans l'étude internationale CREDIT récemment publiée [24]. Cependant, la persistance d'un bon contrôle nécessitait une augmentation des doses d'insuline (de 20,2 à 45,8 UI/jour) et, globalement, seulement 55 % des patients ont été maintenus sous leur régime d'insuline initial, pourcentage dépendant du schéma utilisé au départ (52 % chez les patients débutant avec une insuline basale) [24]. Dans l'étude INSTIGATE, un suivi prolongé de 24 mois a montré que 76,1 % des patients n'avaient pas modifié leur schéma insulinaire par rapport à l'initiation du traitement, malgré l'évolution de la maladie et l'épuisement progressif de la fonction de la cellule  $\beta$ -pancréatique [34]. Ainsi, on retrouve chez les patients insulino-traités le même défaut d'intensification [35] que celui rapporté dans l'étude française DIAttitude avant le passage à l'insuline [15, 19]. Comme rapporté par ailleurs [10], dans l'étude InsuStar, l'optimisation du traitement chez les patients DT2 déjà sous insuline a, pour une part prépondérante, consisté dans le remplacement de l'insuline NPH par de l'insuline glargin, dont le meilleur profil pharmacocinétique

permet une amélioration du contrôle glycémique sans accroître, ou même en diminuant, le risque de manifestations hypoglycémiques, en particulier durant la période nocturne [36].

## Discussion générale

- La valeur élevée d'HbA<sub>1c</sub> au moment de la décision du passage à l'insuline, rapportée dans pratiquement toutes les études observationnelles, a sans doute plusieurs explications dont, sans aucun doute, ce qu'il est convenu d'appeler, une inertie clinique de la part des soignants, et une certaine réticence vis-à-vis des injections d'insuline de la part des patients. Ainsi, l'étude transnationale *Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs* (DAWN) a confirmé une résistance au passage à l'insuline, à la fois chez les patients et chez les praticiens [37]. Ainsi, l'enquête française DIAttitude, réalisée en médecine générale, a bien mis en évidence un retard à l'intensification du traitement du patient DT2, d'au moins 6 à 12 mois [19]. La problématique de l'inertie thérapeutique est particulièrement marquée dans une maladie chronique asymptomatique comme le DT2, et s'explique par de multiples raisons discutées par ailleurs [3-5, 37].

- Si le passage à l'insuline permet d'améliorer sensiblement les taux d'HbA<sub>1c</sub>, avec des diminutions de l'ordre de -1,5 %, le pourcentage de patients qui atteignent l'objectif d'un taux d'HbA<sub>1c</sub> < 7 % ne dépasse généralement pas les 35 % (*tableau II*). Un taux élevé d'HbA<sub>1c</sub> témoigne d'une maladie relativement évoluée pour laquelle les traitements pharmacologiques proposés s'avèrent moins performants, notamment en raison d'une fonction  $\beta$ -insulaire défaillante. Ceci explique sans doute pourquoi, dans l'étude InsuStar, l'objectif a été plus difficile à atteindre chez les patients déjà sous insuline que chez ceux sans insuline au départ, alors que le taux d'HbA<sub>1c</sub> à l'inclusion était pourtant plus bas (*tableau I*). Certes, il est admis maintenant que la cible de 7 % doit être modulée en fonction des caractéristiques individuelles des patients, et qu'une valeur plus élevée peut être considérée comme acceptable chez les patients plus « fragiles » [1]. C'est ce qui explique, sans doute, le plus faible pourcentage (13 %) de patients âgés atteignant une cible d'HbA<sub>1c</sub> < 7 % par comparaison à la proportion (21 %) de patients plus jeunes atteignant la même cible dans la cohorte française de l'étude LIGHT, 3 mois après l'instauration d'une insulinothérapie (*tableau II*) [18]. La notion

## Les points essentiels

- Le passage à l'insuline des patients diabétiques de type 2 est trop souvent retardé en médecine générale, malgré un contrôle glycémique insuffisant sous traitement oral.
- Dans les différentes enquêtes analysées, le taux moyen d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) des patients diabétiques de type 2 passés à l'insuline est généralement supérieur à 9 % (75 mmol/mol).
- Cette inertie clinique s'explique par des réticences venant des médecins, plutôt que des patients eux-mêmes, avec, à l'avant-plan, la crainte des hypoglycémies.
- L'étude InsuStar, comme d'autres études, montre que le passage à l'insuline avec l'ajout d'une insuline basale (*neutral protamine Hagedorn* [NPH], ou mieux, afin de réduire les hypoglycémies, insuline glargin) peut se faire aisément et sans risque notable.
- Le passage à l'insuline entraîne une réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> de -1,5 % en moyenne, d'autant plus importante que le passage se fait précocement.
- Seulement un tiers des patients atteignent la cible d'HbA<sub>1c</sub> < 7 % (53 mmol/mol) dans les différentes études analysées, ce qui laisse la place à une optimisation de l'insulinothérapie.
- Des stratégies doivent être mises en place pour faciliter l'instauration et, peut-être encore davantage, l'intensification de l'insulinothérapie en médecine générale.

d'inertie thérapeutique mérite donc d'être nuancée dans ce contexte et relativisée par rapport à un certain bon sens clinique [38].

- Dans l'enquête multinationale *Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study* [39], deux facteurs paraissaient jouer un rôle limitant : le manque d'observance de la part des patients, et la peur d'engendrer des hypoglycémies de la part des médecins. Les hypoglycémies liées à l'insulinothérapie sont un sujet d'inquiétude de la part des patients diabétiques (ce qui peut contribuer au manque d'observance) et des médecins (ce qui contribue à retarder le passage à l'insuline, mais aussi l'intensification du traitement par insuline si nécessaire). Même si le risque hypoglycémique est plus aigu dans le diabète de type 1, il existe également dans le DT2, comme montré récemment dans une étude française [40] et dans une étude belge [41]. Néanmoins, plusieurs essais cliniques [36] et études observationnelles [42] ont bien montré que le risque d'hypoglycémie est faible lors du passage à l'insuline avec une insuline basale de type glargin, en accord avec ce qui a été observé dans l'étude InsuStar [10]. Même chez les sujets âgés, l'incidence des hypoglycémies est relativement faible après l'instauration d'un analogue de l'insuline à action basale, et non différente de celle enregistrée chez les patients plus jeunes, comme rapporté dans la cohorte française de l'étude LIGHT [18]. Le médecin croit souvent que le frein au passage à l'insuline vient du patient. Les enquêtes montrent, cependant, que c'est loin d'être toujours le cas [17]. Dans la cohorte française de l'étude DAWN2™, environ deux tiers des patients DT2 non insulino-traités accepteraient de débuter une insulinothérapie si celle-ci était prescrite, tandis que la moitié des médecins préféreraient postposer l'instauration du traitement insulinique [43]. Les raisons invoquées par les médecins peuvent être multiples, comme analysé dans l'étude DIAttitude [15].
- Si l'étude InsuStar démontre que l'instauration d'une insulinothérapie en médecine générale est bien acceptée à la fois par les praticiens et par les patients, elle montre également que les

patients sous insuline ne sont qu'imparfaitement contrôlés [10]. Dans une vaste enquête basée sur les données du *Health Improvement Network* au Royaume-Uni, il apparaît que les patients déjà sous insuline ( $n = 4\,474$ ) ont le taux d' $\text{HbA}_{1c}$  le plus élevé ( $8,71 \pm 1,19\%$ ), taux qui a pu cependant être réduit de 1,05 % grâce à une intensification du traitement (avec 46 % des patients atteignant une valeur  $< 7,5\%$ ) [44]. La prise en charge est donc largement perfectible, mais requiert une intensification de l'insulinothérapie, pas toujours facile à mettre en œuvre en médecine générale [35]. Dans une autre étude observationnelle récente, menée également au Royaume-Uni ( $n = 11\,696$ ), un long délai (médiane de 3,7 années) a été objectivé avant qu'une intensification d'un traitement comprenant uniquement une insuline basale soit réalisée chez des patients DT2 avec un taux d' $\text{HbA}_{1c} > 7,5\%$  [45]. Une optimisation de la prise en charge du patient DT2 nécessite probablement une meilleure coordination entre MG et médecins spécialistes, avec l'aide d'infirmiers ou infirmières spécialisés en diabétologie jouant le rôle d'interface, comme cela a été démontré dans une étude pilote en Belgique [46], ainsi que dans d'autres pays [47]. Le guide de parcours de soins du DT2 de l'adulte proposé par la Haute Autorité de Santé (HAS) en France, plaide pour une prise en charge intégrée et coordonnée [48].

#### Remerciements

L'auteur remercie le Professeur Chantal Mathieu (KU Leuven) et le Docteur Frank Nobels (Aalst)

pour l'aide apportée dans la planification et l'analyse des résultats de l'étude InsuStar, les médecins généralistes qui ont collecté les informations requises, les patients qui ont accepté de participer à cette étude observationnelle, la firme DICE (Bruxelles) pour l'analyse statistique indépendante des données, et la firme Sanofi pour son support inconditionnel à la réalisation de cette étude.

#### Financement

L'étude InsuStar a été intégralement financée par Sanofi.

#### Déclaration d'intérêt

L'auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt en lien direct avec cet article. Il déclare avoir reçu des honoraires, à titre personnel ou institutionnel, comme orateur, conseiller scientifique et/ou investigator clinician de la part des firmes suivantes : AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda.

#### Références

- [1] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015;58:429-42.
- [2] Charbonnel B, Penfornis A, Varroud-Vial M, et al. Insulin therapy for diabetes mellitus: treatment regimens and associated costs. *Diabetes Metab* 2012;38:156-63.
- [3] Philips JC, Scheen AJ. Inertie clinique dans la prise en charge du patient diabétique de type 2 : quelles solutions proposer ? *Rev Med Liège* 2010;65:318-25.

#### Conclusion

- Dans l'étude belge InsuStar réalisée en médecine générale, l'instauration et l'optimisation de l'insulinothérapie chez des patients DT2 entraînent une amélioration importante du contrôle glycémique, avec peu d'épisodes hypoglycémiques, et une impression globalement positive de la part des MG. Dans la plupart des cas, le traitement s'est fondé sur l'utilisation de l'insuline glargin. Ces résultats sont en accord avec ceux d'autres études françaises et internationales. Ils devraient inciter les MG à débuter plus tôt l'insulinothérapie, et à l'optimiser si nécessaire. L'obtention d'un bon contrôle glycémique reste un défi chez le patient DT2, surtout dans les stades tardifs de prise en charge. De nouvelles approches innovantes doivent sans doute être mises en pratique dans le futur pour encore accroître la qualité des soins et mieux contrôler le diabète. La mise en place de réseaux multidisciplinaires impliquant MG, paramédicaux, et spécialistes endocrino-diabétologues, devrait contribuer à améliorer progressivement la situation rencontrée sur le terrain.

- [4] Avignon A, Attali C, Sultan A, et al. Clinical inertia: viewpoints of general practitioners and diabetologists. *Diabetes Metab* 2012;38(Suppl.3):S53-8.
- [5] Aujoülat I, Jacquemin P, Rietzschel E, et al. Factors associated with clinical inertia: an integrative review. *Adv Med Educ Pract* 2014;5:141-7.
- [6] Hanefeld M. Use of insulin in type 2 diabetes: what we learned from recent clinical trials on the benefits of early insulin initiation. *Diabetes Metab* 2014;40:391-9.
- [7] Home P, Riddle M, Cefalu WT, et al. Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? *Diabetes Care* 2014;37:1499-508.
- [8] Ng CJ, Lai PS, Lee YK, et al. Barriers and facilitators to starting insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2015;69:1050-70.
- [9] Nobels F, Mathieu C, Scheen AJ. Instauration et optimisation d'une insulinothérapie dans le diabète de type 2 (DT2) en médecine générale : résultats d'une étude observationnelle nationale belge. *Diabetes Metab* 2015;41(Suppl 1):A120 [Abstract P342].
- [10] Scheen AJ, Mathieu C, Nobels F. Instauration et optimisation d'une insulinothérapie en médecine générale : InsuStar, une étude observationnelle prospective belge dans le diabète de type 2. *Rev Med Liège* 2015;70:423-31.
- [11] Penfornis A, San-Galli F, Cimino L, Huet D. Current insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of the ADHOC survey in France. *Diabetes Metab* 2011;37:440-5.
- [12] Vergès B, Brun JM, Tawil C, et al. Strategies for insulin initiation: insights from the French LIGHT observational study. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28:97-105.
- [13] Charles MA, Chartier F, Bonnard C, et al. Instauration de l'insulinothérapie chez les diabétiques de type 2 en France : données de l'étude INSTIGATE. Médecine des maladies Métaboliques 2011;5:189-98.
- [14] Liebl A, Jones S, Benroubi M, et al. Clinical outcomes after insulin initiation in patients with type 2 diabetes: 6-month data from the INSTIGATE observational study in five European countries. *Curr Med Res Opin* 2011;27:887-95.
- [15] Halimi S, Balkau B, Attali C, et al. Therapeutic management of orally treated type 2 diabetic patients, by French general practitioners in 2010: the DIAttitude Study. *Diabetes Metab* 2012;38(Suppl.3):S36-46.
- [16] Kostev K, Rathmann W. Influence of macro- and microvascular comorbidity on time to insulin initiation in type 2 diabetes patients: a retrospective database analysis in Germany, France, and UK. *Prim Care Diabetes* 2013;7:167-71.
- [17] Reach G, Le Pautremat V, Gupta S. Determinants and consequences of insulin initiation for type 2 diabetes in France: analysis of the National Health and Wellness Survey. *Patient Prefer Adherence* 2013;7:1007-23.
- [18] Kerlan V, Vergès B, Tawil C, et al. Insulin initiation in elderly patients with type 2 diabetes in France: a subpopulation of the LIGHT study. *Curr Med Res Opin* 2012;28:503-11.
- [19] Balkau B, Bouëe S, Avignon A, et al. Type 2 diabetes treatment intensification in general practice in France in 2008-2009: the DIAttitude Study. *Diabetes Metab* 2012;38(Suppl.3):S29-35.
- [20] Meneghini LF, Dornhorst A, Sreenan S; PREDICTIVE Study Group. Once-daily insulin detemir in a cohort of insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a sub-analysis from the PREDICTIVE study. *Curr Med Res Opin* 2009;25:1029-35.
- [21] Home P, El Naggar N, Khamsheh M, et al. An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the A,chieve study. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:352-63.
- [22] Valensi P, Benroubi M, Borzi V, et al; IMPROVE Study Group Expert Panel. The IMPROVE study--a multinational, observational study in type 2 diabetes: baseline characteristics from eight national cohorts. *Int J Clin Pract* 2008;62:1809-19.
- [23] Blak BT, Smith HT, Hards M, et al. A retrospective database study of insulin initiation in patients with Type 2 diabetes in UK primary care. *Diabet Med* 2012;29:e191-8.
- [24] Home PD, Dain MP, Freemantle N, et al. Four-year evolution of insulin regimens, glycaemic control, hypoglycaemia and body weight after starting insulin therapy in type 2 diabetes across three continents. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;108:350-9.
- [25] Kim SS, Kim IJ, Kim YK, et al. Insulin initiation in insulin-naïve Korean type 2 diabetic patients inadequately controlled on oral antidiabetic drugs in real-world practice: the Modality of Insulin Treatment Evaluation Study. *Diabetes Metab J* 2015;39:481-8.
- [26] Ji L, Tsai ST, Lin J, Bhamhani S. National variations in comorbidities, glycosylated hemoglobin reduction, and insulin dosage in Asian patients with type 2 diabetes: the FINE-Asia Registry. *Diabetes Ther* 2015 Oct 14 [Epub ahead of print].
- [27] Seufert J, Pegelow K, Bramlage P. Efficacy and safety of insulin glargine added to a fixed-dose combination of metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: results of the GOLD observational study. *Vasc Health Risk Manag* 2013;9:711-7.
- [28] Owens DR, Traylor L, Dain MP, Landgraf W. Efficacy and safety of basal insulin glargine 12 and 24 weeks after initiation in persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of data from treatment arms of 15 treat-to-target randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;106:264-74.
- [29] Kostev K, Dippel FW, Rathmann W. Glycemic control after initiating basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes: a primary care database analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015;8:45-8.
- [30] Bhattacharya R, Zhou S, Wei W, et al. A real-world study of the effect of timing of insulin initiation on outcomes in older Medicare beneficiaries with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:893-901.
- [31] Balkau B, Calvi-Gries F, Freemantle N, et al. Predictors of HbA<sub>1c</sub> over 4 years in people with type 2 diabetes starting insulin therapies: The CREDIT study. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;108:432-40.
- [32] Levin P, Zhou S, Durden E, et al. Clinical and economic outcomes associated with the timing of initiation of basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus previously treated with oral anti-diabetes drugs. *Clin Ther* 2016; 38:110-21.
- [33] Fonseca V, Gill J, Zhou R, Leahy J. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:814-22.
- [34] Liebl A, Jones S, Goday A, et al. Clinical outcomes after insulin initiation in patients with type 2 diabetes: 24-month results from INSTIGATE. *Diabetes Ther* 2012;3:9.
- [35] Polinski JM, Connolly JG, Curtis BH, et al. Patterns and trends in insulin intensification among patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Prim Care Diabetes* 2014;8:101-9.
- [36] Home PD, Fritsche A, Schinzel S, Massi-Benedetti M. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:772-9.
- [37] Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al; International DAWN Advisory Board. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 2005;28:2673-9.
- [38] Aujoülat I, Jacquemin P, Hermans MP, et al. Clinical inertia in general practice, a matter of debate: a qualitative study with 114 general practitioners in Belgium. *BMC Fam Pract* 2015;16:13.
- [39] Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med* 2012;29:682-9.
- [40] Cariou B, Fontaine P, Eschwège E, et al. Frequency and predictors of confirmed hypoglycaemia in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus patients in a real-life setting: results from the DIALOG study. *Diabetes Metab* 2015;41:116-25.
- [41] Peene B, D'Hooge D, Vandebrouck T, Mathieu C. Patient-reported frequency, awareness and patient-physician communication of hypoglycaemia in Belgium. *Acta Clin Belg* 2014;69:439-45.
- [42] Xie L, Wei W, Pan C, Baser O. Real-world rates, predictors, and associated costs of hypoglycemia among patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin glargine: results of a pooled analysis of six retrospective observational studies. *J Med Econ* 2013;16:1137-45.
- [43] Reach G, Consoli SM, Halimi S, et al. The multinational second Diabetes, Attitudes, Wishes and Needs study: results of the French survey. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:289-97.
- [44] Bennett H, McEwan P, Bergenheim K, Gordon J. Assessment of unmet clinical need in type 2 diabetic patients on conventional therapy in the UK. *Diabetes Ther* 2014;5:567-78.
- [45] Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, et al. Clinical inertia in intensifying therapy among people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2016;18:401-9.
- [46] Sunaert P, Willems S, Feyen L, et al. Engaging GPs in insulin therapy initiation: a qualitative study evaluating a support program in the Belgian context. *BMC Fam Pract* 2014;15:144.
- [47] Manski-Nankervis JA, Blackberry I, Young D, et al. Relational coordination amongst health professionals involved in insulin initiation for people with type 2 diabetes in general practice: an exploratory survey. *BMC Health Serv Res* 2014;14:515.
- [48] Haute Autorité de Santé (HAS). Guide parcours de soins. Diabète de type 2 de l'adulte. Saint-Denis La Plaine, France: Haute Autorité de Santé; mars 2014. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide\\_pds\\_diabete\\_t\\_3\\_web.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf)