

# INSTAURATION ET OPTIMISATION D'UNE INSULINOTHÉRAPIE EN MÉDECINE GÉNÉRALE : InsuStar, une étude observationnelle prospective belge dans le diabète de type 2

A.J. SCHEEN (1), C. MATHIEU (2), F. NOBELS (3)

**RÉSUMÉ :** Le fait de débiter/gérer une insulinothérapie est souvent considéré comme une étape délicate en médecine générale. L'étude observationnelle belge InsuStar a été réalisée en 2011-2013 auprès de 150 médecins généralistes représentatifs, invités à débiter/optimiser une insulinothérapie, si nécessaire, chez 523 patients diabétiques de type 2 (âge moyen: 65,5 années; HbA<sub>1c</sub> moyenne : 8,8 %). L'instauration d'une insulinothérapie (glargine chez > 50 %) a été décidée pour contrôle glycémique jugé insuffisant (96 %) et l'optimisation de l'insulinothérapie (remplacement de l'insuline NPH ou des insulines prémixées par la glargine avec éventuellement ajout d'un analogue ultra-rapide) visait à améliorer le contrôle glycémique (58 %), éviter des hypoglycémies (17 %) ou les deux (17 %). Après un suivi de 6 ± 1 mois, le taux d'HbA<sub>1c</sub> a diminué de 8,79 % à 7,52 % (-1,27 %; intervalle de confiance à 95% : -1,43,-1,11; p<0,001). Au total, 27,6 % des patients ont atteint une valeur d' HbA<sub>1c</sub> < 7% versus 5,9 % à l'inclusion (p<0,001), avec peu d'hypoglycémies chez les patients et un haut taux de confiance vis-à-vis de l'insulinothérapie chez les médecins. Ces résultats doivent inciter les médecins généralistes à débiter plus tôt l'insulinothérapie et à l'optimiser si nécessaire chez les patients diabétiques de type 2 insuffisamment contrôlés.

**MOTS-CLÉS :** Diabète de type 2 - Insuline glargine - Insulinothérapie - Médecine générale

INITIATING AND INTENSIFYING INSULIN THERAPY IN GENERAL PRACTICE:  
INSUSTAR, AN OBSERVATIONAL BELGIAN PROSPECTIVE STUDY  
IN TYPE 2 DIABETES

**SUMMARY :** Initiating or intensifying insulin therapy is often considered as a challenge in general practice. The observational prospective Belgian study InsuStar was performed in 2011-2013 among 150 representative general practitioners, who were invited to initiate or intensify insulin therapy when necessary in 523 patients with type 2 diabetes (mean age : 65.5 years; mean HbA<sub>1c</sub> : 8.8 %). The initiation of insulin therapy (glargine in > 50 %) was justified by insufficient glycaemic control (96 %) and its intensification (replacement of insulin NPH or premixed insulins by insulin glargine, eventually with the addition of a short-acting insulin analogue) aimed at improving glucose control (58 %), avoiding hypoglycaemia (17 %) or both (17 %). After a follow up of 6 ± 1 months, HbA<sub>1c</sub> level decreased from 8.79% to 7.52% (-1.27 %; 95 % confidence interval : -1.43,-1.11; p<0.001). Overall 27.6 % of patients reached an HbA<sub>1c</sub> < 7% versus 5.9 % at inclusion (p<0.001), with rather few hypoglycaemia and a high physician confidence level regarding insulin therapy. These results should encourage general practitioners to initiate insulin therapy at an earlier stage and to intensify it when necessary in patients with insufficiently controlled type 2 diabetes.

**KEYWORDS :** General practitioner - Insulin glargine - Insulin therapy - Type 2 diabetes

## INTRODUCTION

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie complexe sur le plan étiopathogénique. Il résulte d'une interaction entre un terrain génétique de prédisposition et un environnement inadapté, fait d'une alimentation trop riche et d'une sédentarité excessive, les deux conduisant à l'obésité (1). Sur le plan physiopathologique, il combine principalement un déficit insulinosécrétoire et une insulino-résistance, en proportion variable selon les patients (2). Il est aussi associé à d'autres anomalies, dont une hyperglucagonémie et un déficit de la fonction incrétine, ainsi qu'à divers facteurs de risque cardiovasculaire en relation avec l'obésité abdominale et l'insulino-résistance (hypertension artérielle, dyslipidémie). D'un point de vue clinique, il s'agit d'une maladie évolutive

au cours du temps, avec détérioration progressive du contrôle glycémique, essentiellement expliqué par un effondrement, quasi inéluctable, de la fonction insulinosécrétoire (1, 2). Cette particularité exige un ajustement progressif du traitement pharmacologique, passant d'une monothérapie (metformine le plus souvent) à une bi- ou tri-thérapie orale, puis à un traitement injectable (agoniste des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1 ou GLP-1, insuline) (3, 4). 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 et au système de soins (5-9). L'insulinothérapie dans le DT2 représente certainement une opportunité, même si elle doit également faire face à des défis (10, 11).

La démarche de débiter/optimiser une insulinothérapie est souvent considérée comme une étape difficile à gérer en médecine générale (12). Il y a de nombreuses années déjà, l'étude DREAM «Diabetes Reinforcement of Adequate Management» avait été planifiée

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège.

(2) Service d'Endocrinologie, UZ Gasthuisberg, Leuven

(3) Service d'Endocrino-Diabétologie, Onze-Lieve-Vrouw, Aalst.

pour faciliter ce passage à l'insuline via une meilleure collaboration entre médecins généralistes et médecins spécialistes dans la région liégeoise (13, 14). D'autres initiatives ont été menées ensuite en Flandre, dans les régions d'Alost et de Louvain (15, 16). Ces expériences ont conduit à la mise sur pied en Belgique du système des «trajets de soins» (contrat entre le patient DT2, le médecin généraliste et l'endocrinologue) (15, 17), en amont du système déjà validé de la «convention auto-gestion du diabète» (ce dernier étant réservé aux hôpitaux et aux patients traités par au moins deux injections d'insuline) (18, 19).

Nous rapportons les résultats de l'étude InsuStar qui a analysé l'expérience d'une instauration ou d'une optimisation d'une insulinothérapie par des médecins généralistes dans le but d'améliorer le contrôle glycémique de patients DT2. Cette étude a été présentée lors du dernier congrès de la Société Francophone du Diabète en mars 2015 (20).

## PATIENTS ET MÉTHODES

InsuStar est une étude observationnelle belge, prospective, réalisée en 2011-2013 auprès de 150 médecins généralistes représentatifs (intéressés par le traitement du diabète de type 2 et faisant partie des trois régions du pays). Ils ont été invités à débiter/optimiser une insulinothérapie si nécessaire chez 523 patients DT2. Cette étude a été réalisée avec le soutien incondicional de Sanofi. Les patients sélectionnés devaient avoir un DT2, être âgés d'au moins 18 ans, être traités par antidiabétiques oraux (ADO) et/ou par un agoniste des récepteurs du GLP-1 et/ou par n'importe quel type d'insuline. Chez ceux-ci, une adaptation du traitement s'avérait nécessaire, suite à un contrôle glycémique insuffisant et/ou la survenue d'hypoglycémies. Selon l'avis du médecin, par ailleurs libre de ses choix thérapeutiques, un passage à l'insuline ou une modification du schéma insulinique 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 ( $HbA_{1c}$ ), plus particulièrement la proportion de patients atteignant la cible d'un taux d' $HbA_{1c} < 7\%$ . Les objectifs secondaires étaient principalement des critères de sécurité, avec la survenue de manifesta-

tions indésirables, en particulier les épisodes d'hypoglycémie (biologique  $< 50$  mg/dl, symptomatique, nocturne/diurne, sévère). Les appréciations des médecins généralistes quant à la gestion de l'insulinothérapie ont été également récoltées à la fin de l'étude.

Le protocole de l'étude a été accepté par le comité d'éthique de la Onze-Lieve-Vrouw Ziekenhuis à Aalst, Belgique. Les patients inclus dans l'étude ont donné leur consentement écrit après avoir reçu les informations requises.

## RÉSULTATS

La figure 1 illustre les différents groupes de patients depuis l'ensemble de la cohorte recrutée à la phase initiale ( $n = 523$ ) jusqu'au sous-groupe avec données complètes analysables à la phase finale de l'étude ( $n = 336$ ).

Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau I. Globalement, elles sont comparables chez les patients de la cohorte initiale et chez les patients pour lesquels les données complètes en fin d'étude ont permis l'analyse statistique pour le critère

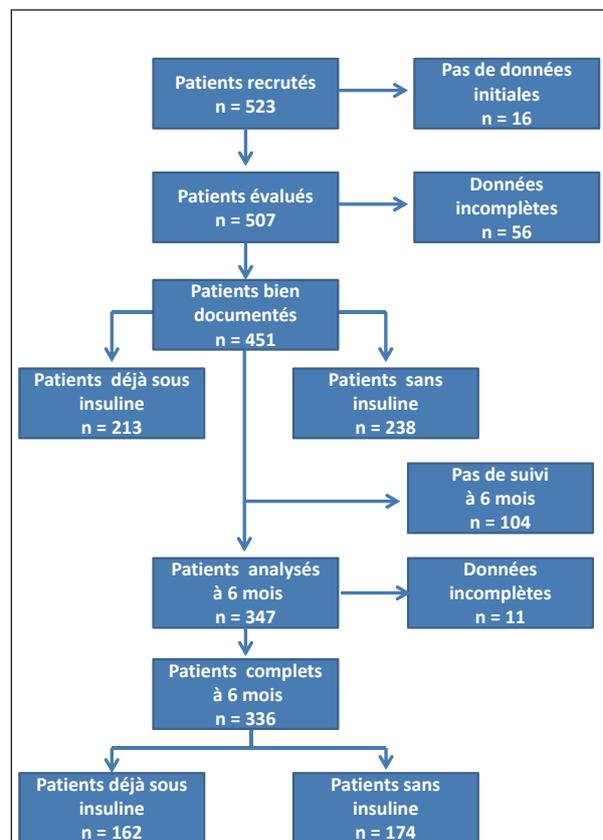


Figure 1. Disposition des patients dans l'étude InsuStar.

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES ET BIOLOGIQUES DES PATIENTS DE L'ÉTUDE INSUSTAR  
 (RÉSULTATS EXPRIMÉS PAR LA MOYENNE ± DÉVIATION STANDARD).

Caractéristiques	Ensemble n = 507	Final n = 347
Age (années)	65,5 ± 12,8	65,2 ± 12,5
Femmes/hommes (%)	47,3/52,7	48,4/51,6
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	30,4 ± 6,0	30,3 ± 5,9
Durée du DT2 (% patients)		
< 5 ans	25,1	23,4
5-10 ans	42,5	41,6
10-20 ans	25,3	26,6
> 20 ans	7,2	8,4
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,84 ± 1,42	8,79 ± 1,40
Proportion (%) des patients avec		
HbA <sub>1c</sub> < 7 %	5,4	5,9
HbA <sub>1c</sub> 7-7,5 %	6,0	6,2
HbA <sub>1c</sub> > 7,5 %	88,6	88,0
Glycémie à jeun (mg/dl)	189 ± 60	189 ± 60
Pression artérielle (mm Hg)		
Systolique	135 ± 13	136 ± 14
Diastolique	79 ± 9	80 ± 9
Cholestérol total (mg/dl)	179 ± 43	177 ± 43
Cholestérol HDL (mg/dl)	48 ± 17	49 ± 18
Triglycérides (mg/dl)	164 ± 75	161 ± 72
Débit de filtration glomérulaire (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	74,8 ± 28,5	76,0 ± 28,5
Tabagisme		
Actif	14,7	15,1
Ancien	30,1	27,7
Jamais	55,2	57,2
Complications macroangiopathiques (% patients)		
Coronaires	20,7	21,1
Cérébrovasculaires	11,6	11,4
Périphériques	14,8	15,5
Complications microangiopathiques (% patients)		
Rétinopathie		
Tout type	16,3	18,9
Laser / Trouble vision	2,4 / 7,2	2,6 / 8,5
Néphropathie		
Créatininémie élevée	20,9	17,9
Microalbuminurie > 30 mg/l	25,4	29,2
Neuropathie (% patients)		
Microfilament anormal	24,6	23,2
Dys/paresthésies	16,3	15,2
Nombre de complications micro- ou macroangiopathiques (% patients)		
0	38,6	39,5
1-2	39,0	39,8
3 ou plus	22,5	20,8

d'évaluation principal. La durée de diabète était relativement élevée pour la plupart des patients (plus de 5 années dans trois-quarts des cas). Ces patients présentaient déjà un taux élevé de complications macroangiopathiques (environ 20 % avec une histoire d'insuffisance coronaire) ou microangiopathiques (15 à 20 % avec une rétinopathie, 20 à 25 % avec des stigmates de néphropathie) (Tableau I). Il n'y avait pas de relation significative entre ces complications et

le taux actuel d'HbA<sub>1c</sub>, mais bien avec la durée connue du diabète.

Les caractéristiques des traitements antidiabétiques utilisés sont également comparables dans la cohorte initiale et la cohorte finale (Tableau II). 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

TABLEAU II. CARACTÉRISTIQUES DES TRAITEMENTS DES PATIENTS À L'ENTRÉE DANS L'ÉTUDE INSUSTAR.

Traitements	Population	
	Recrutée n = 507	Analysée n = 347
ADOs (% patients)	85,2	86,0
Seuls	46,2	44,6
+ GLP-1 RA	5,7	6,1
+ Insuline	32,2	34,7
+ Insuline + GLP-1 RA	1,1	0,6
Types d'ADO (% patients sous ADO)	86,0	88,7
Metformine	31,5	33,5
Sulfamides	7,2	7,8
Répaglinide	13,8	14,5
Gliptines	1,6	0,6
Autres		
Insuline (% patients)	46,4	47,2
Seule	13,1	12,0
+ ADO	32,2	34,7
+ ADO + GLP-1 RA	1,1	0,6
Types d'insuline (% patients sous insuline)		
NPH	37,1	38,3
Glargine	12,2	12,3
Prémixées	44,0	42,6
Rapides	14,1	16,0
GLP-1 RAs (% patients)	6,8	6,7
ADO : antidiabétique oral GLP-1 RA : agoniste des récepteurs du Glucagon-Like Peptide-1		

insulinosécrétagogue (sulfamide, répaglinide ou gliptine). Un peu moins de la moitié recevaient déjà une insulinothérapie, dont une insuline basale pour plus de 50 % (principalement l'insuline NPH) et des insulines prémixées pour environ 45 % d'entre eux; la plupart des patients sous insuline bénéficiaient également d'un traitement par antidiabétique oral, dont, à nouveau, principalement la metformine. Au moment de cette étude, peu de patients recevaient un agoniste des récepteurs du GLP-1.

A 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). Parmi ces 336 patients, 162 ont été inclus dans un trajet de soins, 67 étaient déjà dans un programme de convention autogestion du diabète et 87 ont été suivis indépendamment de ces deux systèmes de prise en charge. Les patients qui n'ont pu être analysés sont sortis de l'étude pour des raisons diverses indépendantes du traitement proposé.

L'instauration d'une insulinothérapie a été décidée pour contrôle glycémique jugé insuffisant (96,3 %). Quant à l'optimisation de l'insulinothérapie, elle a été décidée pour contrôle glycémique estimé insuffisant (57,9 %), survenue d'hypoglycémies (17,2 %) ou les deux (17,2 %). Chez les patients sans insuline à l'inclusion, 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 glargine (53,7 %). Chez les patients déjà sous insuline au départ, les modifications thérapeutiques ont consisté dans le passage de l'insuline NPH à de l'insuline glargine ou dans le remplacement des insulines prémixées par une insuline basale (le plus souvent la glargine) et l'ajout d'un analogue prandial à action rapide (Tableau III).

Les résultats concernant les critères d'efficacité sont résumés dans le tableau IV. A l'inclusion, les valeurs d'HbA<sub>1c</sub> et de glycémie à jeun sont plus élevées chez les patients sans insuline (HbA<sub>1c</sub> moyenne : 9,03 %) que chez les patients déjà traités par insuline (HbA<sub>1c</sub> moyenne : 8,48 %). Dans les deux groupes, la proportion de patients avec un taux < 7 % était très faible (1,8 % et 10,8 %, respectivement). A 6 mois, le taux moyen d'HbA<sub>1c</sub> a diminué de 8,79 % à 7,52 % et la glycémie à jeun de 1,89 à 1,34 g/l pour l'ensemble des patients avec des données

TABLEAU III. CARACTÉRISTIQUES DE L'INSULINOThÉRAPIE APRÈS INSTAURATION OU OPTIMISATION DU TRAITEMENT INSULINIQUE (SUIVI À 6 MOIS).

Catégories de patients	Nombre d'insulines utilisées	Types d'insuline chez patients avec 1 seule insuline
Pas d'insuline avant (n = 238)	Pas d'insuline : 1,7 % 1 seule insuline : 97,1 % 2 insulines : 1,3 %	Glargine : 53,7 % NPH : 42,9 % Prémixée : 1,7 %
Déjà sous insuline (n = 213)	Pas d'insuline : 1,4 % 1 seule insuline : 85,4 % 2 insulines : 13,1 %	Glargine : 89,6 % NPH : 2,7 % Prémixée : 3,8 %
Ensemble des patients (n = 451)	Pas d'insuline : 1,6 % 1 seule insuline : 91,6 % 2 insulines : 6,9 %	Glargine : 69,5 % NPH : 25,4 % Prémixée : 2,7 %

TABLEAU IV. 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. MOYENNE ± ÉCART-TYPE [INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 %].

Patients	Inclusion	6 mois	Valeur P
<b>Tous les patients (n = 336)</b>			
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,77 ± 1,39	7,51 ± 0,97	< 0,001
Delta HbA <sub>1c</sub> (%)		-1,27 [-1,43 à -1,11]	< 0,001
Patients avec HbA <sub>1c</sub> < 7% (%)	5,9	28,2 [23,3 à 33,5]	< 0,001
Glycémie à jeun (GAJ, mg/dl)	189 ± 59	134 ± 41	< 0,001
Delta GAJ (mg/dl)		-54 [-62 à -47]	< 0,001
Patients avec GAJ < 130 mg/dl (%)	12,8	52,4	< 0,001
<b>Patients déjà sous insuline (n = 162)</b>			
HbA <sub>1c</sub> (%)	8,48 ± 1,31	7,65 ± 1,06	< 0,001
Delta HbA <sub>1c</sub> (%)		-0,82 [-1,05 à -0,59]	< 0,001
Patients avec HbA <sub>1c</sub> < 7% (%)	10,8	24,0 [17,4 à 31,6]	< 0,001
Glycémie à jeun (GAJ, mg/dl)	177 ± 56	138 ± 45	< 0,001
Delta GAJ (mg/dl)		-39 [-49 à -29]	< 0,001
Patients avec GAJ < 130 mg/dl (%)	18,2	49,7	< 0,001
<b>Patients sans insuline avant (n = 174)</b>			
HbA <sub>1c</sub> (%)	9,03 ± 1,41	7,39 ± 0,87	< 0,001
Delta HbA <sub>1c</sub> (%)		-1,64 [-1,86 à -1,43]	< 0,001
Patients avec HbA <sub>1c</sub> < 7% (%)	1,8	32,1 [25,0 à 39,9]	< 0,001
Glycémie à jeun (GAJ, mg/dl)	199 ± 61	130 ± 36	< 0,001
Delta GAJ (mg/dl)		-68 [-78 à -57]	< 0,001
Patients avec GAJ < 130 mg/dl (%)	7,9	54,9	< 0,001

GAJ : glycémie à jeun. Delta : différence entre la valeur finale et la valeur initiale.

complètes. Les diminutions ont été un peu moins importantes dans le groupe déjà traité par insuline que dans le groupe sans insuline au départ. Néanmoins, chez tous les patients et dans les deux sous-groupes avec et sans insuline à l'inclusion, 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 (Tableau IV). C'était plus particulièrement le cas chez les patients non traités par insuline avant l'entrée dans l'étude, où un tiers environ a atteint l'objectif au bout des 6 mois de suivi.

Cette amélioration du contrôle glycémique a été obtenue avec un faible risque d'hypoglycémies, 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. Il n'y a pas eu de différence en ce qui concerne l'incidence des hypoglycémies parmi les patients chez lesquels l'insulinothérapie a été instaurée et parmi ceux déjà sous insuline, chez lesquels

l'insulinothérapie a été ajustée ou intensifiée. Par contre, il y a eu quatre fois moins d'hypoglycémies chez les patients traités par glargine seule par comparaison à ceux traités par tout type d'insuline (Tableau V).

Les médecins interrogés ont globalement rapporté une impression positive en ce qui concerne cette instauration/intensification de l'insulinothérapie: familiarité avec l'insuline

TABLEAU V. SURVENUE D'HYPOLYCEMIÉS AU COURS DES 6 MOIS DE SUIVI SELON LES TYPES DE TRAITEMENT

Type d'hypoglycémies	Tout type	< 50 mg/dl	Nocturnes
Tous les patients	11,1 %	5,0 %	3,1 %
Déjà sous insuline avant	10,2 %	5,2 %	2,6 %
Pas d'insuline avant	12,0 %	4,8 %	3,6 %
Tout type d'insuline à 6 mois	11,1 %	5,0 %	3,6 %
Uniquement glargine à 6 mois	2,7 %	0,0 %	0,0 %

(94 %), facilité d'ajuster l'insulinothérapie (80 %), absence de crainte des hypoglycémies (85 %). Il n'y avait pas de différence évidente dans cette appréciation selon que les patients étaient déjà sous insuline préalablement ou non.

## DISCUSSION

InsuStar est une étude observationnelle, avec les limitations inhérentes bien connues à ce type d'étude. Bien qu'il s'agisse d'une étude prospective, la récolte des données a été incomplète et les résultats à 6 mois n'ont pu être disponibles chez un nombre non négligeable de patients. Néanmoins, les caractéristiques de la population recrutée initialement et celles de la population finalement analysée sont comparables, ce qui est rassurant en termes de validité des résultats présentés (Tableau I et Tableau II). Rappelons qu'il s'agit d'une population hétérogène puisqu'un peu moins de la moitié des patients recevaient déjà une insulinothérapie alors que plus de 50 % étaient toujours sous ADOs, généralement en bithérapie. Pour tous ces patients, le médecin généraliste avait une bonne raison de modifier le traitement, le plus souvent parce que le contrôle glycémique était jugé insuffisant, plus rarement, chez les patients déjà sous insuline, pour éviter des hypoglycémies. InsuStar apporte plusieurs informations intéressantes pour la pratique clinique.

Les patients recrutés correspondent typiquement à une population DT2 suivie en médecine générale. A un âge moyen de 65 ans, ils ont déjà une assez longue durée de DT2 connue, puisque seulement un quart d'entre eux ont été diagnostiqués depuis moins de 5 ans et environ un tiers depuis plus de 10 ans. Compte tenu de l'histoire naturelle du DT2 caractérisée par un épuisement fonctionnel progressif de la cellule bêta (1, 2), il n'est pas étonnant que beaucoup de ces patients soient arrivés au stade de l'insulinorequérance. Dans l'étude InsuStar, beaucoup d'entre eux avaient déjà des complications de micro- ou macro-angiopathie à l'entrée dans l'étude et il existe une corrélation entre la durée du diabète et la survenue de ces complications. Celles-ci s'expliquent par une exposition chronique prolongée (et sans doute souvent méconnue ou négligée) à une hyperglycémie plus ou moins prononcée. Il a été montré, dans d'autres études, que l'apparition de complications diabétiques, microangiopathiques surtout, était un facteur important motivant le médecin à débuter une insulinothérapie (21).

Alors que les autres facteurs de risque paraissent relativement bien maîtrisés (pression artérielle bien contrôlée, profil lipidique acceptable en moyenne, tabagisme actif relativement limité) (Tableau I), le contrôle glycémique restait le plus souvent insuffisant. L'étude interventionnelle danoise STENO-2 a montré que, parmi les différentes cibles à atteindre lors d'une prise en charge globale du patient DT2, c'est l'abaissement du taux d'HbA<sub>1c</sub> qui est le plus difficile à obtenir et maintenir au long cours, même dans un centre spécialisé (22). Le taux d'HbA<sub>1c</sub> à l'entrée dans l'étude InsuStar approchait, en moyenne, le seuil de 9 %, soit une valeur comparable à celle des patients à l'entrée de l'étude STENO-2 (22). Le taux était plus élevé chez les patients non traités par insuline (9,03 %) que chez ceux déjà sous insuline (8,48 %). Cette valeur, relativement élevée, est retrouvée dans beaucoup d'autres études observationnelles avec des valeurs dépassant le seuil de 9 % avant le passage à l'insuline : 9,6 % dans l'étude européenne INSTIGATE (23), 9,3 % dans l'étude internationale CREDIT (24), 9,2 % dans l'étude française ADHOC (25), 9,0 % dans le groupe sous tri-ou quadrithérapie orale de l'étude française DIAttitude (26). Cette valeur élevée d'HbA<sub>1c</sub> a sans doute deux explications : tout d'abord, la physiopathologie complexe du diabète de type 2 et les limites des traitements hygiéno-diététiques (manque d'observance) et pharmacologiques (efficacité imparfaite, risque de manifestations indésirables, défaut d'adhésion); ensuite, une certaine inertie clinique de la part des soignants, particulièrement marquée dans une maladie chronique asymptomatique comme le DT2 et qui s'explique par de multiples raisons discutées par ailleurs (5-9). Par exemple, 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 (7).

La valeur élevée d'HbA<sub>1c</sub> à l'inclusion explique, en grande partie, pourquoi seulement un quart des patients de l'étude InsuStar atteignent la valeur cible < 7 % 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 généralistes 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 % (25). Il a, en effet, été rapporté dans l'étude internationale CREDIT que le niveau de départ de l'HbA<sub>1c</sub> est le meilleur marqueur pronostique de succès du traitement chez les

patients DT2 (24). Il paraît logique que plus on est loin de la cible, plus il est difficile de l'atteindre. Par ailleurs, 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 bêta-insulaire défaillante. Ceci explique sans doute pourquoi 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. 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» (3, 4). La notion d'inertie thérapeutique mérite donc d'être nuancée dans ce contexte (27). Cependant, il apparaît qu'il reste une place pour poursuivre l'intensification de l'insulinothérapie chez les patients recrutés dans l'étude InsuStar. Ces résultats sont en accord avec ceux de l'enquête multinationale «Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study» (28). Dans cette dernière étude, 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 (voir plus loin).

Quoi qu'il en soit, l'étude InsuStar montre que l'instauration d'une insulinothérapie chez les patients mal contrôlés sous ADOs ou son optimisation chez les patients déjà traités par insuline permet de réduire substantiellement le taux d'HbA<sub>1c</sub>. Le passage à l'insuline a privilégié l'ajout d'une insuline basale (NPH ou glargine) au traitement par ADOs en cours. Cette stratégie est en accord avec celle mise en avant dans le «position statement» publié conjointement par l'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) en 2012 (3) et actualisé en 2015 (4). La diminution globale moyenne de 1,27 % du taux d'HbA<sub>1c</sub> au bout de 6 mois de traitement insulinaire (- 1,64 % chez les patients nouvellement passés à l'insuline) est assez comparable à celle rapportée dans l'enquête européenne INSTIGATE, en particulier lorsque le schéma insulinaire reposait essentiellement sur une insuline basale (23). L'optimisation du traitement chez les patients DT2 déjà sous insuline a, pour une part importante, consisté dans le remplacement de l'insuline NPH par de l'insuline glargine, dont le meilleur profil pharmacocinétique permet une amélioration du

contrôle glycémique sans accroître, ou même en diminuant, le risque de manifestations hypoglycémiques (29). Une méta-analyse des études comparatives directes entre les deux insulines basales a montré que les hypoglycémies nocturnes étaient réduites d'environ 50 % avec l'insuline glargine par comparaison à l'insuline NPH (30). Une autre approche a été l'abandon des insulines prémixées au profit d'un schéma basal (glargine) plus un ou plusieurs bolus d'insuline rapide (généralement un analogue à action prandiale ultra-rapide), une stratégie qui peut s'avérer plus performante (23). Dans l'étude ATLANTIC réalisée en Belgique et aux Pays-Bas, le passage d'un traitement par deux injections d'insuline prémixée à un schéma comprenant de l'insuline glargine plus des bolus d'insuline rapide à action prandiale, chez des patients DT2 imparfaitement équilibrés, a permis d'améliorer le contrôle glycémique sans augmenter l'incidence des hypoglycémies et sans prise de poids (31). L'étude InsuStar a été relativement courte puisqu'elle n'a duré que 6 mois. 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 une étude internationale récente (32).

Les hypoglycémies liées à l'insulinothérapie sont un sujet d'inquiétude de la part des patients diabétiques et des médecins. Comme déjà dit, l'enquête multinationale «Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study» a montré que la peur d'engendrer des hypoglycémies constituait le principal frein des médecins à intensifier le traitement insulinaire (28). Même si le risque hypoglycémique est plus aigu dans le diabète de type 1, il existe également dans le diabète de type 2, comme montré récemment dans une étude française (33) et dans une étude belge (34). 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 (35). L'enquête auprès des médecins généralistes dans l'étude InsuStar a montré un taux global de satisfaction avec, finalement, un sentiment d'être relativement à l'aise dans la gestion de l'insulinothérapie et une peur limitée vis-à-vis des hypoglycémies.

Depuis quelques années, après les études pilotes dans les régions de Liège (13, 14), de Louvain et d'Alost (15, 16), des efforts ont été faits en Belgique pour améliorer la prise en charge des patients DT2 par les médecins de pre-

mière ligne en développant une prise en charge partagée («shared care») mieux structurée (36). Il a été rapporté récemment que l'intégration d'un patient DT2 dans le système des trajets de soins permettait d'améliorer sa prise en charge et d'intensifier les traitements proposés en cas d'objectifs non atteints (37, 38). Néanmoins, l'obtention d'un bon contrôle glycémique reste un défi chez le patient diabétique, en général, et chez le patient diabétique de type 2, en particulier, 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 combinaison d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 et d'une insulinothérapie pourrait contribuer à améliorer le contrôle métabolique, tout en limitant le risque d'hypoglycémie et la prise de poids (39). L'insuline glargine, concentrée à 300 U/ml, bientôt commercialisée sous le nom de Toujeo<sup>®</sup>, donne encore moins d'hypoglycémies que l'insuline glargine concentrée à 100 U/ml, en raison d'un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique plus plat, plus prolongé et plus reproductible (40). Par ailleurs, il est probable que l'apport de la télémédecine devrait améliorer la prise en charge des patients DT2 suivis en première ligne dans les prochaines années (41). Enfin, les réseaux multidisciplinaires impliquant généralistes, paramédicaux et spécialistes, comme développés dans le système des trajets de soins, sont appelés, avec l'expérience de terrain, à devenir de plus en plus performants (36, 37).

## 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 médecins. Dans la plupart des cas, le traitement s'est fondé sur l'utilisation de l'insuline glargine. Ces résultats devraient inciter les médecins généralistes à débiter plus tôt l'insulinothérapie et à l'optimiser si nécessaire. Le système des trajets de soins mis en place en Belgique depuis quelques années est sensé faciliter ce processus, même s'il reste insuffisamment et imparfaitement exploité dans la pratique.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les médecins généralistes qui ont collecté les informations requises, les patients qui ont accepté de participer à InsuStar, 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.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Paquot N.— Le diabète de type 2 : voyage au coeur d'une maladie complexe. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 326-331.
2. Fery F, Paquot N.— Etiopathogénie et physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 361-368.
3. Scheen AJ, Mathieu C.— Recommandations 2012 en diabétologie. Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 : une approche centrée sur le patient. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 623-631.
4. Scheen AJ, Paquot N.— Actualisation 2015 des recommandations américaines et européennes pour le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 122-128.
5. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al.— Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care*, 2005, **28**, 2673-2679.
6. 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**, 318-325.
7. Balkau B, Bouée 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.
8. Avignon A, Attali C, Sultan A, et al.— Clinical inertia: viewpoints of general practitioners and diabetologists. *Diabetes Metab*, 2012, **38** (Suppl 3), S53-58.
9. Aujoulat I, Jacquemin P, Rietzschel E, et al.— Factors associated with clinical inertia: an integrative review. *Adv Med Educ Pract*, 2014, **5**, 141-147.
10. Philips JC, Radermecker RP.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 1. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 322-328.
11. Home P, Riddle M, Cefalu WT, et al.— Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? *Diabetes Care*, 2014, **37**, 1499-1508.
12. 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.
13. Scheen AJ.— Comment je traite... un patient diabétique de type 2 : le projet «DREAM» pour une meilleure collaboration médecin généraliste-médecin spécialiste. Diabetes Reinforcement of Adequate Management. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 58-62.
14. Scheen AJ, Bruwier G, Schmitt H.— Optimisation de la prise en charge du patient diabétique de type 2 : résultats de l'étude «DREAM» en médecine générale. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 139-146.

15. Sunaert P, Bastiaens H, Nobels F, et al.— Effectiveness of the introduction of a Chronic Care Model-based program for type 2 diabetes in Belgium. *BMC Health Serv Res*, 2010, **10**, 207.
16. Borgermans L, Goderis G, Van Den Broeke C, et al.— Interdisciplinary diabetes care teams operating on the interface between primary and specialty care are associated with improved outcomes of care: findings from the Leuven Diabetes Project. *BMC Health Serv Res*, 2009, **9**, 179.
17. Sunaert P, Bastiaens H, Feyen L, et al.— Implementation of a program for type 2 diabetes based on the Chronic Care Model in a hospital-centered health care system: «the Belgian experience». *BMC Health Serv Res*, 2009, **9**, 152.
18. Nobels F, Scheen AJ.— Le rôle des centres de convention du diabète en Belgique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 619-623.
19. Debacker N, Nobels F, Vandenberghe H, et al.— Organization of a quality-assurance project in all Belgian multidisciplinary diabetes centres treating insulin-treated diabetes patients: 5 years' experience. *Diabet Med*, 2008, **25**, 179-185.
20. 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, P342.
21. 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**, 167-171.
22. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al.— Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*, 2003, **348**, 383-393.
23. 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**, 887-895.
24. 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**, 432-440.
25. Penformis A, San-Galli F, Cimino L, et al.— Current insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of the ADHOC survey in France. *Diabetes Metab*, 2011, **37**, 440-445.
26. 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.
27. Aujoulat 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.
28. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, et al.— Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*, 2012, **29**, 682-689.
29. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, et al.— Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 2003, **63**, 1743-1778.
30. Home PD, Fritsche A, Schinzel S, et al.— 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**, 772-779.
31. Mathieu C, Storms F, Tits J, et al.— Switching from premixed insulin to basal-bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: the ATLANTIC study. *Acta Clin Belg*, 2013, **68**, 28-33.
32. 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**, 350-359.
33. Cariou B, Fontaine P, Eschwege 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**, 116-125.
34. Peene B, D'Hooge D, Vandebrouck T, et al.— Patient-reported frequency, awareness and patient-physician communication of hypoglycaemia in Belgium. *Acta Clin Belg*, 2014, **69**, 439-445.
35. 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 Adher*, 2013, **7**, 1007-1023.
36. Goderis G, Borgermans L, Heyrman J, et al.— Type 2 diabetes in primary care in Belgium: need for structured shared care. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2009, **117**, 367-372.
37. Goderis G, Van Casteren V, Declercq E, et al.— Care trajectories are associated with quality improvement in the treatment of patients with uncontrolled type 2 diabetes: A registry based cohort study. *Prim Care Diabetes*, 2015, Feb 20. pii: S1751-9918(15)00009-1. doi: 10.1016/j.pcd.2015.01.008. [Epub ahead of print].
38. Van Casteren VF, Bossuyt NH, Moreels SJ, et al.— Does the Belgian diabetes type 2 care trajectory improve quality of care for diabetes patients? *Arch Public Health*, 2015, **73**, 31.
39. Scheen AJ.— Le lixisépatide (Lyxumia®) : nouvel agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 à action préférentiellement post-prandiale. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 102-109.
40. Sutton G, Minguet J, Ferrero C, et al.— U300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin Biol Ther*, 2014, **14**, 1849-1860.
41. Larsen ME, Turner J, Farmer A, et al.— Telemedicine-supported insulin optimisation in primary care. *J Telemed Telecare*, 2010, **16**, 433-440.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. André Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.  
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be