

# Insulinisation du patient diabétique de type 2 non contrôlé sous anti-diabétiques oraux



**Pr Slimane KHALFA<sup>1</sup>,  
Dr Samira ABROUK<sup>2</sup>**

(1) Professeur en médecine interne  
Clinique de diabétologie,  
Ain-Naâdja, Alger Algérie

(2) Institut national de Santé Publique

## Résumé

La prise en charge des patients diabétiques de type 2 (DT2) vise à obtenir le plus vite possible puis à maintenir à long terme un taux d'HbA1c inférieur à 7 % [1,2]. Cette étude observationnelle, conduite en Algérie, se proposait de vérifier dans quelle mesure cet objectif était atteint chez des patients DT2, non équilibrés par les antidiabétiques oraux, nouvellement traités par une insuline basale, et suivis en pratique courante sur une période de 6 mois.

Entre octobre 2011 et juin 2013, 183 investigateurs (55 diabétologues/endocrinologues, 67 généralistes et 61 internistes) ont recruté 1.629 patients majoritairement de sexe féminin (66,7%) dont la quasi-totalité (95,1%) avait une couverture sociale. L'âge moyen était de  $58,2 \pm 10,2$  ans, l'IMC moyen de  $28,4 \pm 5,0$  Kg /m<sup>2</sup>. 75% des patients étaient en surpoids.

L'ancienneté du diabète était en moyenne de  $9,2 \pm 5,7$  ans, trois patients sur quatre avaient des antécédents familiaux de diabète, plus de la moitié étaient des hypertendus connus. Une dyslipidémie et/ou au moins une complication vasculaire liée au diabète étaient présentes chez près de la moitié des patients (46,5% et 43,5% respectivement). Avant l'inclusion dans l'étude, l'ensemble des patients était traité par metformine (à la dose moyenne de  $2,14 \pm 0,5$  g/jour) associée dans 88% des cas à un sulfamide. Le taux moyen d'HbA1c était de  $9,3\% \pm 1,5\%$  et plus de la moitié des patients avaient un taux supérieur à 9%. La glycémie à jeun était en moyenne de  $2,07 \pm 0,64$  g/l. Plus de neuf patients sur dix avaient une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,30 g/l. Tous les patients de l'étude ont initié une insulinothérapie basale en poursuivant dans la quasi totalité des cas leur traitement oral. 98% des patients ont été traités par un analogue lent de l'insuline humaine (glargine ou detemir) à la dose moyenne de  $0,15 \pm 0,05$  UI/Kg/Jour. Cette dose a été augmentée au cours du suivi :  $0,27 \pm 0,12$  UI/Kg/jour à 3 mois et  $0,33 \pm 0,16$  UI/Kg/jour à 6 mois.

Les patients ayant une glycémie capillaire à jeun  $< 1,30$  g/l et un HbA1c  $\geq 7\%$  ont bénéficié d'une intensification du traitement par une insuline rapide dans 16,8% des cas à 3 mois et dans 25,5% des cas à 6 mois.

L'évaluation du pourcentage de patients dont le taux d'HbA1c à six mois était inférieur à 7% représentait l'objectif principal de l'étude. Ce pourcentage est de 22,5% (IC à 95% : 0.203-0.247).

Le taux moyen d'HbA1c était de  $8,1\% \pm 1,5$  à 3 mois et de  $7,9\% \pm 1,4$  à six mois. Par rapport à sa valeur initiale ( $9,3\% \pm 1,5$ ), ce taux a diminué significativement au cours du premier trimestre de traitement ( $-1,2 \pm 1,6\%$ ,  $P < 10^{-6}$ ) puis de manière moins accentuée après le troisième mois. Le pourcentage de patients dont la glycémie veineuse à jeun est  $< 1,30$  g/l est passé de 7,9% à l'inclusion à 40,3% à 3 mois et 49,8% à 6 mois. La glycémie à jeun capillaire a diminué significativement entre l'inclusion et le 6<sup>ème</sup> mois passant de  $2,083 \pm 0,666$  g/l à  $1,293 \pm 0,426$  g/l ( $p < 10^{-6}$ ). 401 patients (soit 24,6% de la population) ont rapporté la survenue d'au moins un épisode d'hypoglycémie sur l'ensemble du suivi.

Les résultats relativement modestes obtenus dans cette étude sont à la fois liés à l'inertie thérapeutique (titration inadaptée de la dose d'insuline basale, recours insuffisant à l'intensification par des insulines prandiales) et aux caractéristiques des patients (âge, ancienneté du diabète, insuffisance d'éducation thérapeutique).

Cette nouvelle étude sur les pratiques courantes devrait sensibiliser d'avantage les praticiens à mieux se conformer aux recommandations internationales, à initier l'insuline plus précocement, avec un niveau plus bas de l'HbA1c et à intensifier le traitement à toutes les étapes de la prise en charge. D'autres actions, en direction des patients, doivent être aussi envisagées avec, en particulier, une optimisation de l'éducation thérapeutique.

## Abstract

The objective of type 2 diabetes (T2D) management is to quickly obtain and maintain permanent HbA1c < 7% [1,2]. This observational study conducted in Algeria, intended to check how this goal was achieved in T2D patients uncontrolled on oral antidiabetic agents, newly treated with basal insulin and monitored in clinical practice during a 6-month period.

Between October 2011 and June 2013, 1,629 patients predominantly female (66,7%) were enrolled by 183 investigators (55 diabetologists /endocrinologists, 67 GPs and 61 internists). Almost all patients (95,1%) were covered by a health insurance. The mean age was  $58,2 \pm 10,2$  years, the mean BMI  $28,4 \pm 5,0$  kg/m<sup>2</sup>. 75% of population was overweight.

The mean duration of diabetes was  $9,2 \pm 5,7$  years. Three out of four patients had a family history of diabetes, more than half were known as hypertensive. Dyslipidemia and/or at least one diabetes-related cardiovascular complication were present in almost half of patients (46,5% and 43,5% respectively).

Before their inclusion in the study, all patients were treated by metformin (mean dose  $2,14 \pm 0,5$  g/day) associated in 88% of cases with a sulfonamide. The mean HbA1c was  $9,3\% \pm 1,5\%$  and more than half of the patients had a rate > 9%. Mean fasting glucose was  $2,07 \pm 0,64$  g / l. More than 90% patients had a fasting glucose  $\geq 1,30$  g / L. All patients in the study initiated basal insulin therapy with continuation in almost all cases of their oral treatment. 98% of patients were treated with a human long acting analog insulin (glargine or detemir) with a mean dose of  $0,15 \pm 0,05$  IU / kg / day). This

dose was increased during follow-up:  $0,27 \pm 0,12$  IU/kg/day at M3 and  $0,33 \pm 0,16$  IU/kg/day at M6. Patients with capillary fasting blood glucose <1,30 g/L and HbA1c  $\geq 7\%$  received an intensified treatment with prandial insulin in 16,8% of cases at M3 and 25,5% at M6.

The percentage of patients with HbA1c < 7% at six months (main criteria of the study) was 22,5% (95% IC à 95% : 0.203-0.247).

The mean HbA1c was  $8,1 \pm 1,5\%$  at 3 months and  $7,9\% \pm 1,4$  at six months. Compared to baseline ( $9,3 \pm 1,5\%$ ), the decrease in HbA1c is significant in the first three months of treatment ( $-1,2 \pm 1,6\%$ ,  $P < 10^{-6}$ ) and less pronounced after the third month.

The percentage of patients with fasting plasma glucose <1,30 g/l increased from 7,9% at baseline to 40,3% at 3 months and 49,8% at 6 months. Capillary blood fasting glucose decreased significantly between baseline and 6th month from  $2,083 \pm 0,666$  g / d. to  $129,3 \pm 42,6$  mg / dl ( $p < 10^{-6}$ ). 401 patients (24,6%) reported at least one episode of hypoglycemia during the follow-up.

The relatively poor results obtained from this study are both related to the physicians inertia (basal insulin dose inadequate titration, increased by prandial insulin insufficient use...) and patient characteristics (age, diabetes duration, inadequate therapeutic education).

This new study on current practices should more sensitize practitioners to a better compliance with international recommendations, to initiate basal insulin earlier at a lower HbA1c and treatment intensification at all stages of management. Other actions towards patients should also be planned, particularly, the optimization of diabetes education.

## Introduction :

**L**a prise en charge des diabétiques de type 2 (DT2) est basée sur le principe du "treat to target" qui vise à obtenir le plus précocement possible puis à maintenir à long terme un taux d'HbA1c inférieur à 7 % [1-2]. Le diabète de type 2 est en effet une maladie évolutive associant une insulino-résistance et un déficit sécrétoire des cellules  $\beta$  pancréatiques. Ce déficit précède l'apparition des premières altérations glycémiques et s'accroît au cours de la maladie [4] sous les effets essentiellement de l'apoptose, mais aussi de l'hyperglycémie chronique et de l'augmentation des acides gras libres (gluco-lipototoxicité) [8]. Il importe donc, lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints sous traitement oral bien conduit, d'initier le plus précocement une insulinothérapie (en association ou non avec les ADO) afin d'obtenir un contrôle efficace, de préserver les cellules  $\beta$  pancréatiques et de réduire à long terme les risques de complications micro-vasculaires [2, 9, 10].

Les études observationnelles menées en pratique courante

montrent malheureusement que ces recommandations sont en décalage avec la pratique courante : l'instauration de l'insulinothérapie y est souvent retardée et les traitements oraux maintenus malgré un contrôle insuffisant de l'équilibre glycémique (en moyenne 5 ans avec une HbA1c > 8%, et 10 ans avec une HbA1c > 7%) [11, 12].

Il paraît donc indispensable que le praticien prenne en compte la cinétique évolutive de la maladie et envisage précocement dans la prise en charge de son patient le passage à l'insulinothérapie afin que ce dernier comprenne cette évolution naturelle et ne perçoive pas les altérations du contrôle glycémique sous ADO comme un échec personnel et surtout une aggravation de sa maladie [13, 14].

L'algorithme proposé par le récent consensus de l'ADA-EASD concernant l'initiation et l'ajustement des thérapeutiques antidiabétiques DT2 [2] a pour objectif d'aider soignants et patients dans leur démarche afin d'obtenir un contrôle métabolique.

bolique optimal susceptible de réduire la morbi-mortalité.

Cette étude avait pour objectif d'observer les modalités d'application de cet algorithme et de décrire son bénéfice en termes de contrôle de la glycémie.

## Méthode :

Cette étude, conduite en Algérie, est une étude observationnelle longitudinale dans laquelle des patients ont été suivis sur une période de 6 mois.

### Population :

Pour être inclus, les patients devaient présenter un diabète de type 2 connu depuis au moins un an, traité par metformine (seule ou associée à un sulfamide aux doses maximales tolérées), non contrôlés par ce traitement (dosage d'HbA1c datant de moins de 3 mois  $\geq 7\%$ ) et initiés à un schéma basal (insuline humaine ou analogue) prescrit en toute indépendance par leurs médecins traitants en pratique médicale courante. Ne pouvaient être inclus les femmes enceintes, les patients devant être traités par une insuline pré-mélangée, les patients incapables de pratiquer l'auto-surveillance glycémique ou l'ajustement des doses d'insuline, les patients traités par corticoïde ou tout autre médicament réputé hyper ou hypoglycémiant.

### Objectifs :

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer, à six mois, la proportion de patients ayant atteint l'objectif glycémique (défini par un taux d'HbA1c  $< 7\%$ ). Les objectifs secondaires étaient de décrire l'évolution de l'HbA1c et de la glycémie à jeun déterminée par l'auto surveillance glycémique, l'évolution des doses d'insuline basale administrées et d'évaluer la fréquence des épisodes d'hypoglycémie.

### Méthodes d'évaluation :

Les caractéristiques des patients, l'évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire et la description des caractéristiques du diabète (ancienneté, complications et traitements), les modalités d'initiation de l'insuline basale (dose initiale, modalités de titration) ont été recueillies à l'inclusion. Les taux de glycémie à jeun et d'HbA1c, le poids et le périmètre abdominal ont été évalués à chaque consultation. Les ajustements thérapeutiques (titrations et motifs de changements pour les antidiabétiques oraux ou l'insuline) les modalités de l'auto surveillance, les événements hypoglycémiques, et la survenue d'éventuelles complications ont été rapportés au 3<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> mois.

### Méthodes statistiques

L'analyse descriptive des variables quantitatives comporte les valeurs extrêmes, la moyenne, la médiane, l'écart type et les quartiles. L'analyse descriptive des variables qualitatives comporte le pourcentage de chaque modalité avec son intervalle de confiance à 95%.

Le lien entre 2 variables qualitatives a été recherché à l'aide du test du  $\chi^2$ . La comparaison de 2 moyennes a été réalisée avec le test de Student ou le test de Wilcoxon (en cas de non respect des hypothèses des tests paramétriques). La comparaison de

plusieurs moyennes été réalisée par le test ANOVA ou le test de Kruskal et Wallis (en cas de non respect des hypothèses des tests paramétriques).

Le recrutement de 2.000 patients a été jugé nécessaire pour obtenir des données statistiquement pertinentes. Le calcul du nombre de sujets nécessaires est basé sur l'intervalle de confiance du pourcentage de patients ayant atteint l'objectif glycémique au terme des six mois de suivi, avec l'hypothèse d'un pourcentage voisin de 20% (estimé à partir des résultats de l'étude IDMPS) [17] avec une précision de  $\pm 2\%$ .

Le recrutement a été conduit par 200 praticiens généralistes, internistes, diabétologues, des secteurs public et privé exerçant dans différentes régions du pays ont été choisis par tirage au sort. Chaque médecin devait inclure les 10 premiers patients de sa consultation correspondant à l'ensemble des critères de sélection.

## Résultats :

### Caractéristiques de la population

Entre le 6 octobre 2011 et le 30 juin 2013, 1.629 patients répondants aux critères d'éligibilité ont été recrutés dans cette étude par 183 investigateurs (55 diabétologues/endocrinologues, 67 généralistes et 61 internistes).

La population incluse, majoritairement féminine (66,7%) est âgée en moyenne de  $58,2 \pm 10,2$  ans et présente un poids moyen de  $76 \pm 13,8$  kg.

L'indice de masse corporelle est en moyenne de  $28 \pm 5$  Kg /m<sup>2</sup> de surface corporelle. 663 patients (41,3%) sont en surpoids (IMC  $\geq 25$  et  $< 30$ ), 543 (33,8%) sont obèses (IMC  $\geq 30$ ) (figure 1).

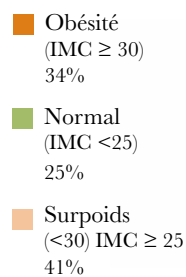


Figure 1 : répartition des patients en fonction de l'IMC

Le périmètre abdominal (PA) est en moyenne de  $97,9 \text{ cm} \pm 11,7$  chez les hommes et de  $100,5 \text{ cm} \pm 12,4$  chez les femmes. L'obésité abdominale conformément aux critères ATP III (périmètre abdominal  $> 102$  cm chez l'homme et  $> 88$  cm chez la femme) est plus fréquente chez les femmes (84,1% des cas) que chez les hommes (29,6% des cas).

### Caractéristiques du diabète

L'ancienneté du diabète est en moyenne de  $9,2 \pm 5,7$  ans. Trois patients sur quatre (1.222) ont des antécédents familiaux de diabète.

La totalité des patients a un taux d'HbA1c  $\geq 7\%$  (critère

d'inclusion). Le taux moyen d'HbA1c était de 9,3% ± 1,5 (tableau 1).

| HbA1c (%)       | N (%)        |
|-----------------|--------------|
| HbA1c < 7%      | 0 (0.0%)     |
| 7% ≤ HbA1c < 8% | 265 (16.4%)  |
| 8% ≤ HbA1c < 9% | 517 (31.9%)  |
| HbA1c ≥ 9%      | 837 (51.7%)  |
| Total           | 1.629 (100%) |

La glycémie à jeun capillaire reportée pour 57% des patients (n=936) était en moyenne de 2,08 ± 0,66 g/L. La glycémie à jeun veineuse a été précisée chez 788 patients (30%) était en moyenne de 2,07 ± 0,64 g/L. Plus de neuf patients sur dix avaient une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,30 g/L.

Les complications chroniques liées au diabète et répertoriées à l'inclusion sont décrites dans le tableau 2.

921 patients (56,5%) n'ont aucune complication vasculaire, 578 patients (35,5%) ont une micro angiopathie, 33 patients (2,0%) une macro angiopathie. 97 patients (6,0%) ont à la fois des complications micro et macro vasculaires.

| Complication                 | N* (%)      |
|------------------------------|-------------|
| Rétinopathie                 | 328 (20,3%) |
| Neuropathie                  | 436 (26,9%) |
| Protéinurie                  | 192 (11,9%) |
| Insuffisance rénale          | 12 (0,7%)   |
| Pied diabétique              | 20 (1,2%)   |
| Amputation                   | 11 (0,7%)   |
| Angor                        | 58 (3,6%)   |
| Infarctus du myocarde        | 21 (1,3%)   |
| Insuffisance cardiaque       | 14 (0,9%)   |
| Accident Vasculaire Cérébral | 26 (1,6%)   |
| Artériopathie périphérique   | 42 (2,6%)   |

(\*) Nombre de patients avec des complications chroniques identifiées avant la visite d'inclusion. Un même patient peut présenter plusieurs complications à la fois

La majorité des patients présentaient d'autres facteurs de risque cardiovasculaire associés au diabète : 981 patients (60,8%) étaient des hypertendus connus. Selon les données de l'examen clinique réalisé à l'inclusion 30% seulement d'entre eux bénéficiaient d'un contrôle de leur pression artérielle (PAS < 140 et PAD < 80 mmHg). A l'inverse, 44% des patients considérés comme normotendus avaient une PAS ≥ 140 ou une PAD ≥ 80 mmHg. 80 patients (5,0%) étaient des fumeurs, 746 patients (46,2%)

présentaient une dyslipidémie

### Description de la prise en charge

#### • Traitement précédant l'inclusion

A l'inclusion, l'ensemble des patients était traité par metformine (à la dose quotidienne moyenne de 2143,3 ± 513,4 mg), administrée seule (12% des cas) ou associée depuis 78,0 ± 62,1 mois en moyenne au Glimépiride (58% des cas), Glibenclamide (21%) ou à un autre sulfamide (10% des cas).

Parmi les patients inclus dans l'étude, 431 patients (26,6%) ont bénéficié d'une éducation thérapeutique dispensée dans 59% des cas par un éducateur dans une formation de groupe. Cette formation a généralement comporté moins de cinq séances. Dans un tiers des cas, elle s'est limitée à une seule séance.

#### • Traitement instauré à la visite d'inclusion

Un traitement par insuline a été instauré chez tous les patients de l'étude à la dose moyenne de 11,4 ± 3,9UI par jour (soit en moyenne 0,15 ± 0,05 UI/Kg/Jour). 86 % d'entre eux ont été traités par l'insuline glargine (tableau 3).

| Traitement | N (%)        | Dose moyenne | Dose moyenne / Kg/J |
|------------|--------------|--------------|---------------------|
| Glargine   | 1397 (85,8%) | 11,4 ± 3,7   | 0,15 ± 0,05         |
| Detemir    | 199 (12,2%)  | 11,1 ± 4,7   | 0,15 ± 0,06         |
| NPH        | 23 (1,4%)    | 13,2 ± 4,9   | 0,18 ± 0,08         |
| Autres     | 10 (0,6%)    | 24,0 ± 5,6   | 0,33 ± 0,13         |
| Total      | 1.629 (100%) | 11,4 ± 3,9   | 0,15 ± 0,05         |

L'insuline se présentait dans 96,5% des cas sous forme de stylo jetable, l'injection était préconisée, dans 90% des cas au coucher. Le schéma de titration recommandé était de 2 UI / tous les 3 jours dans 80% des cas.

Parallèlement à l'insulinothérapie, la quasi totalité des patients (1.622/1.629) ont poursuivi leur traitement oral par metformine (à la dose quotidienne moyenne de 2.171 ± 517 mg) administrée seule (28% des cas) ou associée à un sulfamide (67% des cas) ou à un autre ADO (5% des cas).

Par rapport à l'inclusion, le pourcentage de patients traités par metformine seule est passé de 12 à 28% et le traitement par sulfamide a été interrompu chez 21% des patients.

#### • Evolution du traitement par insuline :

Les doses quotidiennes d'insuline basale ont globalement augmenté au cours du suivi : le nombre d'unités par kg est passé en moyenne de 0,15 ± 0,05 à JO à 0,27 ± 0,12 à 3 mois et à 0,33 ± 0,16 à 6 mois. Cette augmentation a été plus faible entre le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois (0,06 U/Kg/J en moyenne) et n'a concerné que 62% des patients.

L'insuline basale a été maintenue à la dose initiale pour 30,5%

des patients et diminuée pour 7,5%.

Les ajustements de l'insulinothérapie réalisés par l'investigateur après l'évaluation à 3 mois et 6 mois sont reportés dans le tableau 4.

| Tableau 4. Modification de l'insulinothérapie basale par l'investigateur | 3 mois      | 6 mois      |
|--|-------------|-------------|
| Poursuite de l'insuline basale sans changement                           | 446 (30,8%) | 585 (42,5%) |
| Ajustement de l'insuline basale (dose et/ou nombre d'injections)         | 956 (66,0%) | 785 (57,1%) |
| Adjonction d'une insuline rapide   | 212 (14,6)  | 313 (22,8%) |

• **Évolution des traitements antidiabétiques oraux**

Les ajustements du traitement antidiabétique n'ont concerné qu'une minorité de patients :

Des modifications de dose ont été prescrites à 241 patients (16,6%) à 3 mois et 130 patients (7,0%) à 6 mois .

Un antidiabétique oral a été rajouté au traitement de 163 patients (11,3%) à 3 mois et 72 patients (8,0%) à 6 mois. A l'inverse, 21 patients ont interrompu le traitement par ADO à six mois.

• **Auto surveillance de la glycémie et éducation thérapeutique**

Au cours du premier trimestre de suivi, 94% des patients ont réalisé une auto surveillance de leur glycémie capillaire (en moyenne 5,8 ± 2,5 mesures par semaine) et 75 % ont ajusté eux-mêmes leur dose d'insuline. 23% ont bénéficié d'une éducation thérapeutique.

Au cours du deuxième trimestre 92.5% des patients ont réalisé une auto surveillance mais le pourcentage de patients ajustant leur dose d'insuline n'était plus que de 66%. 20% des sujets ont bénéficié au cours de cette période d'une éducation thérapeutique.

Six patients sur dix ont mesuré leur glycémie post prandiale au cours du suivi au rythme moyen de 5,8 contrôles par semaine.

**Évolution de l'HbA1c - Analyse du critère principal**

Le taux moyen d'HbA1c (9,3 ± 1,5 % à l'inclusion) a évolué au cours du suivi : 8,1 ± 1,4 % à trois mois et 7,9 ± 1,3 % à six mois. Cette amélioration, significative au cours du premier trimestre de traitement (-1,2 ± 1,6 %. P<10-6), s'est poursuivie après le troisième mois avec une pente moins accentuée (figure 1).

Les résultats de l'analyse qualitative sont reportés dans la figure 2. L'évaluation du pourcentage de patients dont le taux d'HbA1c à six mois est inférieur à 7% représentait l'objectif principal de l'étude. Ce pourcentage est de 22,5% (IC à 95% : 0.203-0.247). Il était de 16,7% à trois mois.

Figure 1 : Évolution HbA1c : analyse quantitative

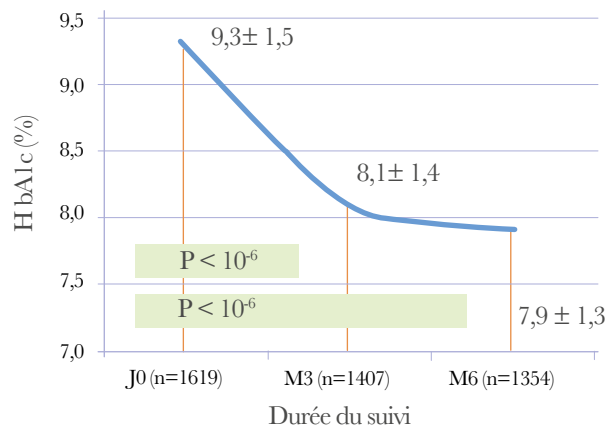
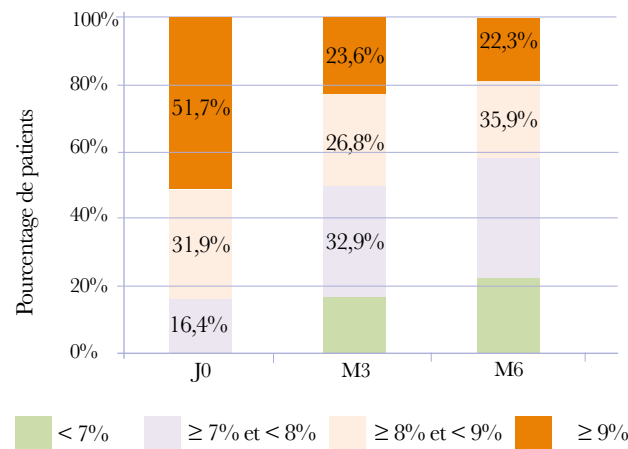


Figure 2 : Évolution HbA1c : analyse qualitative



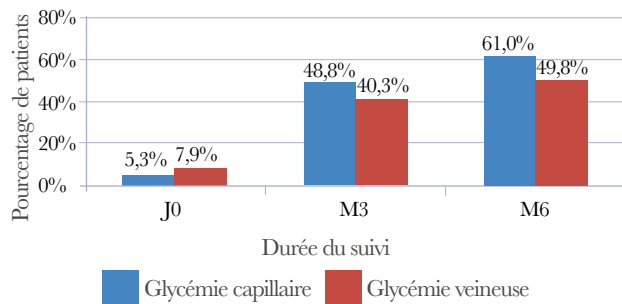
**Évolution de la glycémie**

Les dosages de la glycémie à jeun confirment l'évolution favorable de l'équilibre glycémique. Entre l'inclusion et le 6ème mois, la glycémie capillaire moyenne diminue significativement passant de 2,083 ± 0,666 g/l à 1,293 ± 0,426 g/l soit une baisse de -38% (p<10-6) (tableau 5).

| Tableau 5. Évolution de la glycémie moyenne | Prélèvement capillaire | Prélèvement veineux  |
|---|------------------------|----------------------|
| J0  | 208,3 ± 66,6 (n=936)   | 207,4 ± 63,6 (n=788) |
| 3 mois                                      | 137,1 ± 41,5 (n=1.327) | 146,6 ± 48,4 (n=954) |
| 6 mois                                      | 129,2 ± 42,6 (n=1.242) | 140,3 ± 49,1 (n=923) |

Parallèlement, le pourcentage de patients dont la glycémie à jeun veineuse ou capillaire est < 1,30 g/l augmenté au cours du suivi : 7,9% à l'inclusion à 40,3% à 3 mois et 49,8% à 6 mois pour la glycémie veineuse ; 5,3% à l'inclusion à 48,8% à 3 mois et 61,0% à 6 mois pour la glycémie capillaire (figure 3).

Figure 3: Pourcentage de patients avec glycémie à jeun < 130 mg/dl



457 patients (28,0%) à 3 mois et 506 patients (31,0%) à 6 mois présentaient une glycémie à jeun < 1,30 g/l associée à un taux d' HbA1c ≥ 7%.

### Évolution pondérale

L'indice de masse corporelle et le périmètre abdominal ont augmenté durant la période de suivi (tableau 6).

Tableau 6.

| Évolution pondérale | IMC (kg/cm <sup>2</sup> ) | Périmètre abdominal (cm) |
|---------------------|---------------------------|--------------------------|
| J0                  | 28,4 ± 5,0 (n=1.605)      | 99,7 ± 12,3 (n=1.524)    |
| 3 mois              | 28,9 ± 5,2 (n=1.401)      | 101,2 ± 14,8 (n=1.351)   |
| 6 mois              | 29,2 ± 5,1 (n=1.335)      | 101,4 ± 13,9 (n=1.305)   |

Lorsqu'on se limite aux 1.270 sujets qui disposent de l'information sur le tour de taille à l'inclusion, à V2 et à V3, il existe une différence significative entre les périmètres moyens (p < 10<sup>-3</sup>) avec une tendance à l'augmentation avec le temps. L'augmentation de poids était modérée avec une augmentation moyenne de l'IMC de 0,8 kg / m<sup>2</sup> sur les six mois de suivi (28,4 ± 5 kg/ m<sup>2</sup> à 29,2 ± 5,1 kg/ m<sup>2</sup>).

### Hypoglycémies

401 patients (soit 24,6% de la population) ont rapporté la survenue d'au moins un épisode d'hypoglycémie sur l'ensemble du suivi. Rappelant que toute GAJ < 0,60 g/l était considérée comme une hypoglycémie ; et une hypoglycémie sévère toute GAJ < 0,30 g/l nécessitant l'intervention d'une tierce personne.

Les épisodes d'hypoglycémie (tous types) ont été rapportés par 19,2% des patients pendant les trois premiers mois après l'initiation de l'insuline avec une moyenne de 3,8 ± 3,7.

Entre le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois, ces épisodes ont été rapportés par 17,1%

des patients, avec une moyenne de 2,7 ± 2,1 épisodes.

La survenue d'au moins une hypoglycémie sévère a été rapportée par 21 patients au cours du premier trimestre et par 15 patients entre le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois. Trois patients au cours des trois premiers mois et deux patients entre le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois ont été hospitalisés à la suite d'une hypoglycémie.

### Complications

Les complications survenues au cours des six mois de suivi sont présentées dans le tableau 7.

- Des complications micro-angiopathiques (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) sont apparues chez 368 patients entre l'inclusion et le 3<sup>ème</sup> mois et chez 265 patients entre le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois de suivi
- Des complications macro vasculaires (infarctus, angor, insuffisance cardiaque, AVC, artérite) sont apparues chez 29 patients entre l'inclusion et le 3<sup>ème</sup> mois et 37 patients entre le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois.
- Des complications à la fois micro et macro angiopathiques sont apparues chez 63 patients au cours des trois premiers mois et chez 44 patients entre le 3<sup>ème</sup> et 6<sup>ème</sup> mois de suivi.

| Tableau 7.                      | Entre inclusion et 3 <sup>ème</sup> mois | Entre 3 <sup>ème</sup> et 6 <sup>ème</sup> mois |
|---------------------------------|--|---|
| Complications                   |  |   |
| Rétinopathie                    | 180 (12,4%)                              | 157 (11,4%)                                     |
| Neuropathie                     | 238 (16,4%)                              | 202 (14,7%)                                     |
| Protéinurie                     | 101 (7,0%)                               | 84 (6,1%)                                       |
| Dialyse                         | 32 (2,2%)                                | 16 (1,2%)                                       |
| Ulcère du pied                  | 35 (2,4%)                                | 19 (1,4%)                                       |
| Amputation                      | 33 (2,3%)                                | 24 (1,7%)                                       |
| Angor                           | 48 (3,3%)                                | 33 (2,4%)                                       |
| Infarctus du myocarde           | 38 (2,6%)                                | 20 (1,5%)                                       |
| Insuffisance cardiaque          | 33 (2,3%)                                | 16 (1,2%)                                       |
| Accident vasculaire cérébral    | 39 (2,7%)                                | 25 (1,8%)                                       |
| Artérite des membres inférieurs | 54 (3,7%)                                | 42 (3,1%)                                       |

## Discussion

Cette étude avait pour but de décrire la prise en charge de patients diabétiques de type 2 insulino-naïfs, non équilibrés par les antidiabétiques oraux, nouvellement traités par une insuline basale.

Elle porte sur un échantillon de 1.629 patients présentant les caractéristiques habituellement retrouvées chez les diabétiques de type 2 en échec aux ADO [15-17] : population âgée de 58 ans en moyenne dont le diabète est connu depuis neuf ans avec une forte proportion de sujets en surpoids et/ou hypertendus.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le contrôle glycémique défini par un taux d'HbA1c < 7%. Selon cette définition, seuls 16,7% des patients trois mois après l'initiation de l'insuline basale et 22,5% des patients six mois après (IC [20,3%; 24,7%]) ont atteint l'objectif fixé d'une HbA1c < 7% malgré une baisse significative de l'HbA1c de 1,2% ( $p < 10^{-6}$ ) 3 mois après et de 1,4% après 6 mois ( $p < 10^{-6}$ ).

Ces résultats sont concordants avec ceux de l'étude IDMPS [17] et du Hong Kong Diabetes Registry [18] (environ 20% de patients répondent à un an à l'objectif glycémique). Ils sont par contre très inférieurs aux résultats d'autres études comparables comme l'étude PANORAMA [19] où le pourcentage de patients ayant obtenu un taux d'HbA1c < 7% avoisine les 40%.

Plusieurs arguments peuvent expliquer les pourcentages relativement modestes de cette étude :

**1.** Les valeurs très élevées à l'inclusion aussi bien de l'HbA1c (en moyenne  $9,3\% \pm 1,5\%$ ) que de la glycémie à jeun (en moyenne  $207,4 \pm 63,6$  mg / dl). Des niveaux équivalents sont retrouvés dans la plupart des études observationnelles portant sur l'intensification du traitement oral par l'initiation d'une insulinothérapie en conditions réelles (20-22).

**2.** L'insuffisance d'ajustement de la dose d'insuline basale, particulièrement entre le 3ème et le 6ème mois où la dose moyenne d'insuline passe de  $22,0 \pm 10,8$  UI/jour ( $0,27 \pm 0,12$  UI/kg) à 3 mois à seulement  $25,9 \pm 12,0$  UI/jour ( $0,33 \pm 0,16$ ) à 6 mois soit une augmentation moyenne faible de  $3,58 \pm 5,63$  UI. Ces doses ne semblent pas refléter les besoins en insuline des patients qui devraient être plus importants puisque l'objectif glycémique à jeun en fin d'étude n'est pas atteint par environ 40 à 60 % des patients.

Cette insuffisance de la titration doit être interprétée en fonction du contexte algérien. On doit tenir compte de la dépendance du patient d'une tierce personne. En effet, près du tiers (32,1%) des patients n'ajustaient pas eux-mêmes les doses d'insuline, probablement du fait de l'âge (26,9% étaient des personnes âgées de plus de 65 ans) et certainement du niveau socio culturel. Ce paramètre n'a pas été analysé dans cette étude, mais selon une récente enquête réalisée en Algérie sur des diabétiques de type 2, 30% des patients ont un niveau d'instruction qui dépasse le primaire et 38% sont illettrés [23].

Cette insuffisance de titration a eu pour conséquence un ralentissement de l'amélioration du taux moyen de HbA1c (-13% entre J0 et 3 mois, -2,5% entre 3 mois et 6 mois) qui s'est traduite par une stagnation du pourcentage de patients ayant une glycémie veineuse à jeun inférieure à 1,30 g / L (40,3% à 3 mois et 49,8% à 6 mois). Cette phase de titration est difficile à mettre en œuvre car elle nécessite une disponibilité et un accompagnement par les professionnels de la santé ainsi que le recours aux Nouvelles Technologies de l'Information et de la Communication (NTIC), ce qui est loin d'être le cas dans notre pays.

**3.** Le recours insuffisant à l'intensification par des insulines prandiales chez les patients dont la glycémie à jeun est normalisée mais

dont l'HbA1c reste au dessus de l'objectif. 457 patients à M3 et 506 à M6 avaient une glycémie capillaire à jeun < 1,30 g/l et un HbA1c  $\geq 7\%$  et auraient dû bénéficier d'une intensification par une insuline rapide qui n'a été prescrite qu'à 77 patients à M3 (16,8% des cas) et 129 patients à M6 (25,5% des cas).

**4.** La qualité de l'auto surveillance glycémique : plus de neuf patients sur dix ont dit pratiquer un autocontrôle de leur glycémie avec une assiduité variable (en moyenne  $5,5 \pm 2,5$  contrôles par semaine) mais une fois sur deux environ cette surveillance ne comportait pas d'analyse post prandiale et n'avait une fois sur quatre aucun impact thérapeutique, les patients n'ajustant pas leurs doses d'insuline. Cette inertie explique que dans cette étude, la pratique d'une auto-surveillance glycémique ne soit pas corrélée à un meilleur contrôle de la glycémie capillaire.

L'auto surveillance glycémique est reconnue comme indispensable chez le diabétique de type 2 traité par insuline mais doit, pour être efficace, être débutée précocement, dès que le diabète devient plus difficile à contrôler; et en tout cas, avant un éventuel recours à l'insuline [22,24].

**5.** L'observance des traitements n'a pas été évaluée dans cette étude mais a probablement influencé le résultat de la prise en charge. Les résistances psychologiques des diabétiques de type 2 vis à vis de l'insuline, largement documentées [25-27], ne peuvent être surmontées que par une éducation thérapeutique visant à restituer au patient une intelligibilité de sa maladie [28-31]. La maîtrise des gestes techniques, la lutte active contre la sédentarité, le respect des règles diététiques, l'adaptation du cadre et du mode de vie à la maladie, constituent également des étapes essentielles de cette éducation. En Algérie, pays dans lequel la prévalence du diabète ne cesse d'augmenter; l'éducation sanitaire des patients diabétiques reste encore à développer [32]. Cette situation pourrait expliquer la réticence des prescripteurs à faire évoluer les schémas thérapeutiques de l'insuline d'une partie au moins de la population traitée.

Bien que le critère absolu d'une HbA1c < à 7% n'ait été atteint qu'une fois sur cinq, l'insulinothérapie a induit une diminution globale très significative de ce marqueur, ce qui représente un bénéfice clinique incontestable. Selon l'étude UKPDS [5], une réduction de 1% de l'HbA1c s'accompagne en effet d'une diminution de 30% du risque relatif de complication micro-vasculaire (néphropathie, rétinopathie, neuropathie), de 18% du risque d'infarctus et de 25% du risque de mortalité liée au diabète.

Cette amélioration est également visible sur le nombre de patients dont le taux d'HbA1c est inférieur à 8% (16,4% à J0 et 58,4 % à 6 mois). Les recommandations actuelles qui préconisent d'individualiser le contrôle glycémique selon le profil du patient considèrent qu'un taux inférieur à 8% est acceptable en cas d'antécédent cardiovasculaire ou chez les personnes âgées fragiles.

La tolérance du traitement est bonne dans l'ensemble.

- Les hypoglycémies, tous types confondus, ont été rapportées par 19,2% des patients pendant les trois premiers mois après l'initiation

de l'insuline avec une moyenne de  $3,8 \pm 3,7$  épisodes et un peu moins entre le 3<sup>ème</sup> et le 6<sup>ème</sup> mois par 17,1% avec une moyenne de  $2,5 \pm 2,1$  épisodes. Cette prévalence est comparable à celle rapportée par RIDDLE qui est de 13,9% dans l'étude 3T [33] mais reste très inférieure à celle de KARL [34] dans une revue de 11 études portant sur 2.251 diabétiques où 52% des patients ont présenté une hypoglycémie symptomatique et 17% une hypoglycémie confirmée inférieure à 0,5 g/l mais avec une dose moyenne d'insuline plus importante que dans notre étude.

- Quant au gain pondéral, il reste modéré avec une augmentation du BMI moyen de 0,8 kg/m<sup>2</sup> en 6 mois, passant de  $28,4 \pm 5,0$  kg/m<sup>2</sup> à l'inclusion à  $29,2 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup> au 6<sup>ème</sup> mois.

## Conclusion

Cette étude observationnelle multicentrique, portant sur un nombre appréciable de patients, a mis en relief des résultats insuffisants en terme d'atteinte de l'objectif glycémique HbA1c < 7% chez des diabétiques de type 2 en échec aux antidiabétiques oraux et initiés à une insuline basale. Plusieurs facteurs, liés à la prise en charge comme l'inertie thérapeutique, mais aussi à certaines caractéristiques des patients comme l'âge, l'insuffisance d'éducation thérapeutique et probablement l'illettrisme, concourent à ces faibles résultats.

Cette nouvelle étude sur les pratiques courantes devraient sensibiliser d'avantage les praticiens à mieux se conformer aux recommandations internationales, à intensifier le traitement à toutes les étapes de la prise en charge d'un DT2 et à initier plus précocement l'insulinothérapie, à des niveaux plus faibles de l'HbA1c.

D'autres actions, en direction des patients, doivent être aussi envisagées, telles que l'optimisation de l'éducation thérapeutique, centrée sur la technique de l'injection d'insuline et surtout sur l'autocontrôle glycémique afin d'amener le patient à être autonome dans l'adaptation de ses doses d'insuline, clef de la réussite de l'initiation d'une insuline basale d'un DT2.

### Responsable de l'étude et contributions des auteurs :

L'étude IPAD Insulinisation du Patient diabétique de type 2 non contrôlé sous anti-diabétiques oraux est un registre épidémiologique réalisé avec le soutien du laboratoire Sanofi.

Pr Khalfâ Slimane professeur en médecine interne coordonnateur de l'étude et Dr Samira ABROUK, docteur en biostatistique, déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt avec l'étude IPAD.

### Remerciements :

A tous les investigateurs qui ont participé à cette étude ; médecins spécialistes et médecins généralistes exerçants dans les différentes régions d'Algérie.

Les auteurs reconnaissent l'écriture et l'assistance d'édition dans le développement de cet article par Mr Pierre CHIARELLI (médical writer à la compagnie PC conseil France) et Mme Lynda LAKHDARI (medical product manager Sanofi Algérie).

## Références

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014 ; 37(suppl 1) : S1
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* June 2012 vol. 35 ; n° 6 : 1364-1379
3. Haute Autorité de Santé Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations pour la pratique clinique. Janvier 2013.
4. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes in the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977-86
5. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837-53
6. *BMJ*. 2011 Nov 24 ; 343 : d6898 Hemmingsen B1, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011 Nov 24;343 : d 6898
7. Moghissi E, King AB. Individualizing Insulin Therapy in the Management of Type 2 Diabetes. *Am J Med*. 2014 Oct ; 127(10 Suppl) : S3-S10.
8. Mathis D, Vence L, Benoist C. Beta-Cell death during progression to diabetes. *Nature* 2001 ; 414 : 792-8.
9. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003 ; 52 : 102-10.
10. Heise T, Sawicki PT. Does insulin preserve beta-cell function in type 2 diabetes ? *J Intern Med* 2002 ; 251 : 283-5.
11. Chan JC, Gagliardino JJ, Baik SH, Chantelot JM, Ferreira SR, Hancu N, Ilkova H, Ramachandran A, Aschner P, IDMPS Investigators. Multifaceted determinants for achieving glycaemic control: the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *Diabetes Care*. 2009 Feb ; 32(2) : 227-33.
12. Brown JB, The Burden of Treatment Failure in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 1535-1540
13. Vinik A. Advancing therapy in type 2 diabetes mellitus with early comprehensive progression from oral agents to insulin therapy. *Clin Ther*. 2007 ; 29 Spec No : 1236-53.
14. Urquhart BS. Standards of care and the burden of treatment failure in type 2 diabetes. *JAAPA*. 2007 Oct;Suppl Initiating Insulin:3-8.
15. P. Ricordeau, A. Weill, N. Vallier, R. Bourel, P. Fender, H. Allemand L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine *Diabetes & Metabolism* Vol 26, N° SUP 6 - septembre 2000 pp. 11-24
16. Institut National de Santé Publique. Projet TAHINA (Transition épidémiologique et impact sur la santé en Afrique du Nord), enquête nationale de santé 2005 (Contrat N° ICA3-C-T-2002-10011). 2005
17. Baik S.H. Results of the International Diabetes Management Practices Study (IDMPS), year 2: baseline characteristics and treatment regimens in patients with type 2 diabetes P 0326, EASD Amsterdam 2007 *Diabetologia* (2007) 50:[Suppl1] S142
18. Tong PC, Ko GT, So WY, Chiang SC, Yang X, Kong AP, Ozaki R, Ma RC, Cockram CS, Chow CC, Chan JC. Use of anti-diabetic drugs and glycaemic control in type 2 diabetes-(The Hong Kong Diabetes Registry. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Dec ; 82(3) : 346-52.
19. De Pablos-Velasco P1, Parhofer KG, Bradley C, Eschwège E, Gönder-Frederick L, Maheux P, Wood I, Simon D. The PANORAMA pan-European survey: glycaemic control and treatment patterns in patients with type 2 diabetes *Diabetologia*, Vol. 53, No. Supplement 1, 09.2010

20. N Freemantle, B Balkau, N Danchin, E Wang, M Marre, G Vespasiani, R Kawamori, and PD Home ; factors influencing initial choice of insulin therapy in a large international non-interventional study of people with type 2 diabetes *Diabetes Obes Metab.* Oct 2012 ; 14(10) : 901–909.
21. Cook MN, Girman CJ, Stein PP, Alexander CM, Holman RR. Glycemic control continues to deteriorate after sulfonylureas are added to metformin among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 May ; 28(5) : 995-1000.
22. K. Khunti, T. Damci, L. Meneghini, C. Y. Pan, J-F. Yale and on behalf of the SOLVE Study Group Study of Once Daily Levemir (SOLVE™): insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice *Diabetes, Obesity and Metabolism* volume 14 issue 7 pages 654-661, July 2012
23. Boudiba A. Lakhdari L., Abrouk S. Etude descriptive de la prise en charge des patients diabétiques de type 2 non équilibrés sous insulines analogues lentes *Médecine + n°29*
24. Varroud-Vial M, Riveline JP, Charpentier G Autosurveillance glycémique : quelle place dans le diabète de type 2 ? *La Revue Du Praticien - Médecine Générale.* Tome 18. N° 674/675 Du 20 Décembre 2004
25. Grimaldi A. Sachon C. Auto-surveillance glycémique au cours du diabète de type 2 : pour qui et pour quoi faire ? Quelles preuves ? *Diabetes Metab* 2003 ; 29 : 2S42-2S46.
26. Blackburn DF, Swidrovich J, Lemstra M. Non-adherence in type 2 diabetes: practical considerations for interpreting the literature. *Patient preference and adherence* 2013 ;7:183-9
27. Farsaei S, Radfar M, Heydari Z, Abbasi F, Qorbani M. Insulin adherence in patients with diabetes: Risk factors for injection omission. *Prim Care Diabetes.* 2014 Apr 7.
28. Snoek F. Résistance psychologique à l'insuline. *Diabetes Voice* 2001;46(3) : 26-8.
29. Al-Rasheedi AA. The Role of Educational Level in Glycemic Control among Patients with Type II Diabetes Mellitus. *Int J Health Sci (Qassim).* 2014 Apr;3(2) : 177-87.
30. Egede LE, Osborn CY. Role of motivation in the relationship between depression, self-care, and glycemic control in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Educ.* 2010 Mar-Apr;36(2) : 276-83.
31. Cosansu GI, Erdogan S. Influence of psychosocial factors on self-care behaviors and glycemic control in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. *J Transcult Nurs.* 2014 Jan;25(1):51-9.
32. Aissa Boudiba, Safia Mimouni-Zerguini Améliorer la prévention et les soins du diabète en Algérie *Diabetes Voice* Juin 2008 | Volume 53 | Numéro 2
33. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target Trial :Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients *Diabetes Care* 26 : 3080–3086, 2003
34. Karl DM, Gill J, Zhou R, Riddle MC. Clinical predictors of risk of hypoglycaemia during addition and titration of insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Jul;15(7) : 622-8.