



Retard à l'insulinothérapie chez les diabétiques de type 2

Delay of insulin therapy in type 2 diabetics

Kawthar El Arbi¹, Chadia Zouaoui², Asma Zargni¹, Ghada Merdani², Amel Jaïdane², Haroun Ouertani²

1- Hôpital Militaire de Tunis/Faculté de médecine de Monastir

2- Hôpital Militaire de Tunis/ Faculté de Médecine de Tunis

RÉSUMÉ

Le diabète de type 2 est une maladie évolutive. L'insuline figure précocement dans l'algorithme d'intensification thérapeutique, mais reste prescrite en dernier recours. Ce retard est fréquent mais sa durée a été peu étudiée dans la population tunisienne. Il s'agissait d'une étude rétrospective, transversale portant sur 140 patients. Ont été inclus les diabétiques de type 2 sous antidiabétiques oraux dont au minimum un sulfamide à dose optimale, hospitalisés pour insulinothérapie pendant la période allant du 1er Janvier 2014 au 31 Décembre 2015. Le retard à l'insulinothérapie a été défini par la succession de deux valeurs d'HbA1c $\geq 8\%$ à au moins 3 mois d'intervalle. Sa durée, en mois, calculée chez 90 patients, correspond à celle écoulée entre T0 où l'HbA1c $\geq 8\%$ et l'instant T1 à l'initiation de l'insuline.

Notre Population comportait 74 femmes et 66 hommes avec un âge moyen de $58,2 \pm 11,7$ ans. L'hypertension et la dyslipidémie concernaient respectivement 53,6% et 62,2% des patients. À l'initiation, l'ancienneté moyenne du diabète était de $10,3 \pm 6,1$ an; la glycémie à jeun et l'HbA1c moyennes étaient respectivement de $11,9 \pm 3,6$ mmol/l et $11,3 \pm 2\%$. Le retard à l'insulinothérapie concernait tous les patients. Sa durée moyenne était de 39 ± 29 mois avec des extrêmes de 6 mois à 10 ans. L'HbA1c moyenne a significativement augmenté passant de $10 \pm 1,5\%$ à $11,2 \pm 2\%$ ($p < 10^{-3}$). Un passage au-delà de trois ans était associé à l'ancienneté du diabète ($p = 0,03$) et à la dyslipidémie ($p = 0,04$). L'insulinothérapie est tardive même en centre spécialisé. Cette inertie thérapeutique est universelle. Ses causes devraient être mieux étudiées pour être mieux maîtrisées.

Mot clé : Diabète type 2, retard à l'insulinothérapie, inertie thérapeutique

SUMMARY

Type 2 diabetes (T2DM) is a progressive disease. Insulin appears early in the therapeutic intensification algorithm, but is still a last resort. This delay is frequent but its duration has been little studied in the Tunisian population. The main objective of this study was to identify and evaluate, in a specialized center, the delay in insulin therapy in type 2 diabetics.

This was a retrospective, cross-sectional study of 140 patients. DT2 were included as oral antidiabetic agents, including at least one optimal dose sulfonamide, hospitalized for insulin therapy between January 1, 2014 and December 31, 2015. The delay in insulin therapy was defined by the succession of two HbA1c values $\geq 8\%$ at least 3 months apart. Its duration, in months, calculated in 90 patients, corresponds to that passed between T0 where HbA1c $\geq 8\%$ and T1 at the insulin initiation.

Our population was 74 women and 66 men, mean age 58.2 ± 11.7 years. The average duration of diabetes was 10.3 ± 6.1 years; mean fasting glucose and HbA1c were 11.9 ± 3.6 mmol / l and $11.3 \pm 2\%$, respectively. The delay in insulin therapy concerned all patients. Its average duration was 39 ± 29 months with extremes of 6 months to 10 years. Mean HbA1c increased significantly from $10 \pm 1.5\%$ to $11.2 \pm 2\%$ between T0 and T1 ($p < 10^{-3}$). A shift to insulin beyond three years was associated with the duration of diabetes ($p = 0.03$) and dyslipidemia ($p = 0.04$).

Insulin therapy is late even in a specialized center. This therapeutic inertia is universal. Its causes should be better studied to be better mastered.

Keywords: Diabetes type 2, delay in insulin therapy, therapeutic inertia.

Correspondance

Kawthar El Arbi

Hôpital Militaire de Tunis/Faculté de médecine de Monastir

E-mail : kawtharelربی@gmail.com

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 représente un problème majeur de santé publique lourd en matière d'économie de santé vu le taux de morbi-mortalité qu'il engendre. En Tunisie, sa prévalence a été estimée à 15,1% en 2014 ; par conséquent, notre pays occupe la quatrième place par rapport aux pays du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord (1). De nos jours, l'arsenal thérapeutique antidiabétique s'est élargi. L'insuline figure précocement dans les algorithmes d'ajustement thérapeutique dans les différentes recommandations internationales. Pourtant, elle représente souvent le traitement de dernier recours. Le pourcentage de patients insulinés varie d'un pays à l'autre : seuls 20% en France, 38% en Australie, 32% au Royaume-Uni et 40% en Allemagne (2). Le retard à l'insulinothérapie constitue une des manifestations de l'inertie thérapeutique, concept émergent dans le monde mais peu étudié à l'échelle nationale.

L'objectif principal de ce travail était d'identifier et d'évaluer, dans un centre spécialisé, le retard à l'insulinothérapie chez des diabétiques de type 2 (DT2) déséquilibrés sous dose optimale d'antidiabétiques oraux (ADO).

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, transversale et descriptive réalisée au service d'endocrinologie de l'Hôpital Militaire Principal d'Instruction de Tunis.

La consultation des dossiers médicaux a permis de recruter 140 patients DT2 (66 hommes et 74 femmes) âgés de plus de 25 ans, suivis à notre consultation, traités par une dose optimale d'ADO et hospitalisés pour passage à l'insuline entre le 1^{er} Janvier 2014 et le 31 Décembre 2015.

Un patient a été considéré sous dose optimale d'ADO si son traitement comprenait au minimum un sulfamide à dose optimale soit 15 mg de glibenclamide ou 4 mg de glimépiride ou 120 mg de gliclazide.

Les critères de non-inclusion étaient les diabètes secondaires, le diabète de type 1 lent, le diabète non typé, l'insulinothérapie transitoire ou ambulatoire et les DT2 hypothyroïdiens.

Les patients insulinés en ambulatoire étaient minoritaires et répondaient à un autre profil de patient ; leur inclusion aurait pu de ce fait être à l'origine d'un biais de sélection.

Le retard à l'initiation de l'insuline a été défini par l'existence de deux valeurs successives d'hémoglobine glyquée (HbA1c) $\geq 8\%$ à au moins 3 mois d'intervalle. Ce

retard, mesuré en mois, a été calculé chez 90 patients (44 hommes et 46 femmes). Il représente la durée écoulée entre l'instant T_0 où l'HbA1C était supérieure ou égale à 8% et l'instant T1 à l'initiation de l'insuline.

Afin de réaliser une étude analytique, les quatre-vingt-dix patients ont été répartis en deux groupes par rapport à la médiane du retard :

- Groupe 1 (G1) : dont le délai est inférieur à la médiane (>3 ans)
- Groupe 2 (G2) : dont le délai est supérieur ou égal à la médiane (≥ 3 ans)

L'insuline a été initiée selon une des trois modalités suivantes:

Bed time (une injection d'insuline intermédiaire NPH au coucher associée au traitement ADO antérieur inchangé ou allégé)

Le schéma associant une injection d'insuline analogue lent au coucher et sulfamide hypoglycémiant le matin a été également considéré comme bed time Basal (deux injections d'insuline intermédiaire NPH matin et soir ou une à deux injections d'insuline analogue lent) basal/bolus (schéma basal associé à des boli pré-prandiaux ou insuline pré-mixée)

L'étude statistique a été réalisée avec la version 24.0 du logiciel SPSS. Le test Chi-deux de Pearson et le test T de Student sur échantillons indépendants ont été utilisés pour la comparaison respective des variables qualitatives et quantitatives. Le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

RÉSULTATS

Caractéristiques générales de la population étudiée

La population étudiée était à prédominance féminine avec un sexe ratio à 0,89. L'âge moyen était $58,2 \pm 11,7$ ans avec des extrêmes allant de 30 à 89 ans. Le poids moyen était de $77,4 \pm 15,4$ Kg avec des extrêmes allant de 45 à 118 kg. L'indice de masse corporelle moyen était de $29 \pm 5,7$ Kg/m² significativement plus élevé ($p < 10^{-3}$) chez les femmes. L'hypertension artérielle concernait 53,6% des cas. Le pourcentage de patients dyslipidémiques traités par hypolipémiant atteignait les 62,1%.

Caractéristiques du diabète

L'ancienneté moyenne du diabète à l'initiation était de $10,3 \pm 6,1$ ans. Celle-ci était de 5 à 10 ans dans 53,6% des cas, de 10 à 20 ans dans 33,6% des cas et supérieure

à 20 ans dans 12,8% des cas. Les sulfamides prescrits à dose optimale étaient le Glimépiride (57,2%), le Gliclazide (30,7%) et le Glibenclamide (12,1%).

La glycémie à jeun et l'HbA1c moyenne étaient, à l'initiation de l'insulinothérapie, respectivement de $11,9 \pm 3,6$ mmol/l et $11,3 \pm 2\%$.

Concernant les complications chroniques microangiopathiques, 40,7% de nos patients présentaient une néphropathie diabétique dont 20% avaient une insuffisance rénale chronique modérée à sévère. Une rétinopathie diabétique (RD) était présente dans 13% des cas dont 47,4% de RD non proliférante minime et 36,8% de RD proliférante. Une neuropathie diabétique périphérique a été objectivée chez 50,7% des sujets.

Pour les complications macroangiopathiques, une insuffisance coronarienne a été objectivée chez 20% des patients avec une atteinte significativement plus élevée chez les hommes (66,7% vs 33,3% ; $p = 0,024$). Huit patients avaient des antécédents d'accident vasculaire cérébral et huit autres avaient une artérite oblitérante des membres inférieurs.

Un tiers de la population présentait une complication métabolique ou infectieuse à l'initiation de l'insuline dont on cite principalement: la décompensation cétosique (44%), l'infection urinaire (35%) et la gangrène du pied (10%).

Retard au passage à l'insuline

Tous les DT2 hospitalisés pour passage à l'insuline pendant la durée de notre étude présentaient un retard à l'insulinothérapie. La durée moyenne du retard était de 39 ± 29 mois avec des extrêmes allant de 6 mois à 10 ans et une médiane de 36 mois soit 3 ans.

L'HbA1c moyenne a significativement augmenté entre l'instant T0 et T1 aussi bien dans le groupe étudié qu'au niveau des sous-groupes G1 et G2 (Tab.1).

Facteurs associés au délai du retard

Les paramètres comparés entre G1 et G2 sont résumés dans le tableau 2 (Tab.2). Les différences étaient significatives pour l'ancienneté du diabète et la prévalence de la dyslipidémie avec respectivement $p = 0,006$ et $p = 0,04$.

Tableau 1. Comparaison entre HbA1c moyenne à l'initiation et au passage supposé à l'insuline

HbA1C (%)	Patients (n)	Initiation	Passage supposé	p
Moyenne \pm ET	90	$11,2 \pm 2$	$10 \pm 1,5$	$<10^{-3}$
Min-max	90	8,5-19,3	8,5-16,1	
Moyenne G1 \pm ET	43	$11,4 \pm 2,2$	$9,9 \pm 1,2$	0,003
Moyenne G2 \pm ET	47	$11,1 \pm 1,7$	$10 \pm 1,8$	0,002

ET : écart-type

Tableau 2. Facteurs associés au délai du retard

Paramètres	G1	G2	p
	Retard < 3ans	Retard \geq 3 ans	
Sexe			0,09
Hommes (n=44)	17	27	
Femmes (n=46)	26	20	
Age moyen (ans)	$57,2 \pm 12,9$	$57,8 \pm 11,4$	0,8
Index masse corporelle (Kg/m ²)	$29,8 \pm 5,7$	$28,5 \pm 6$	0,3
Dyslipidémie (n)	24	34	0,04*
Ancienneté du diabète (ans)	8 ± 5	12 ± 7	0,006*
Glycémie à jeun (mmol/L)	$12,1 \pm 3$	$11,8 \pm 4,3$	0,7
HbA1C au passage supposé à l'insuline (%)	$9,9 \pm 1,2$	$10 \pm 1,8$	0,6
HbA1C à l'admission (%)	$11,4 \pm 2,2$	$11,1 \pm 1,7$	0,5
Néphropathie (n)	12	17	0,4
Rétinopathie (n)	6	10	0,8
Neuropathie (n)	19	25	0,4
Coronaropathie (n)	6	12	0,1
Complications aiguës (n)	10	6	0,2

n : nombre de patients

*p significatif

Modalités du passage à l'insuline

Nos patients diabétiques ont été initiés à l'insuline selon un schéma bedtime dans 45% des cas, basal dans 42% des cas et basal-bolus dans 13% des cas. Parmi ces derniers, 39% soit 7 patients prenaient de l'insuline pré-mixée. Les insulines humaines et analogues ont été prescrites à part égale. La dose moyenne d'initiation tout schéma confondu était de $0,26 \pm 0,2$ UI/Kg/J ; celle de sortie était de $0,4 \pm 0,3$ UI/Kg/J sans différence statistiquement significative entre G1 et G2.

Tableau 3. Ancienneté moyenne du DT2 et taux moyen d'HbA1c à l'initiation de l'insuline selon certaines études internationales

Auteurs	Année	Pays	Structure	Ancienneté (années)	HbA1c (%)
Rubino [6]	2007	Royaume Uni	Première ligne	>5	-
Grimaldi [7]	2010	France	Première ligne	9,9	8,9
Harris [8]	2010	Canada	Première ligne	9,2	9,5
Mast [9]	2016	Pays-Bas	Première ligne	2,2	8,5
Kim SG [10]	2017	Corée du Sud	Centre spécialisé	7,9	9,7
Notre série	2017	Tunisie	Centre spécialisé	10	11,3

DISCUSSION

L'inertie thérapeutique concerne souvent les pathologies chroniques. En diabétologie, ce terme signifie l'absence d'intensification du traitement chez un diabétique dont l'équilibre glycémique l'exigerait selon les recommandations en vigueur. Cette inertie est d'autant plus marquée que l'intensification thérapeutique implique un passage à l'insuline : « le cauchemar des diabétiques ». Toutefois, les responsabilités sont partagées entre soignants-soignés et les réticences à l'insulinothérapie sont multifactorielles et existent des deux côtés.

Notre étude a permis de mettre en évidence cette inertie thérapeutique en révélant le retard flagrant en matière d'insulinothérapie chez les DT2 même en centre spécialisé. Il s'agit toutefois d'une étude monocentrique réalisée sur un échantillon de taille réduite et les causes de cette inertie n'ont pas été analysées.

Ce retard n'est pas propre aux diabétiques tunisiens puisqu'il est décrit à l'échelle mondiale. Ainsi, l'étude de Hosomura et al a révélé que 29,9% des DT2 nécessitant une insulinothérapie l'ont refusée (3). Dans l'étude DiabCare Algérie, 31,5% des patients diabétiques avec une HbA1c \geq 8% étaient encore sous ADO (4). L'étude de Bhattacharya et al a rapporté, que seuls 20% des patients ont été insulinés après trithérapie (5).

Le passage à l'insuline s'est fait en moyenne après 10 ans d'évolution, à des niveaux élevés de glycémie à jeun et d'HbA1c, parmi les plus élevés de la littérature tels

que résumés dans le tableau 3 (6, 7, 8, 9, 10). Une étude publiée plus récemment, menée dans la région de MENA (Meadle East and North Africa) et incluant 4 pays (Egypte, Algérie, Arabie Saoudite, Emirats arabes unis) a montré que l'insuline a été initiée après une durée moyenne de 8,9 ans à un niveau moyen d'HbA1c de 9,9% bien que 68,3% des patients aient été sous deux ADO et plus (11).

La présence d'une complication aiguë évolutive métabolique ou infectieuse, ou l'existence d'une insuffisance rénale à l'admission dans un tiers des cas témoignait de l'intensité du déséquilibre glycémique et du degré d'insulinopénie : conséquences du retard à l'insulinothérapie, et a donc rendu urgente son instauration.

Par ailleurs, nos patients diabétiques initiés à l'insuline présentaient en particulier, par rapport aux données des différentes séries, une prévalence nettement plus élevée de néphropathie et de forme grave de RD (6, 9, 12, 13).

Malgré la forte prévalence du retard, sa durée moyenne estimée à 3 ans dans notre série se rapproche de la littérature. En effet, des délais de passage à l'insuline de 4 à 6 ans ont été retrouvés pour près de 50% des populations étudiées dans les séries de Rubino, de Kim SG et de Parchman (6, 10, 14). D'après l'étude de Zografu et al, les patients passaient une moyenne de 25 (0-163) mois avec une HbA1c $>$ 8% et de 10 (0-135) mois avec une HbA1c $>$ 10% avant le passage à l'insuline (15).

Ce retard s'est soldé par une altération de l'équilibre glycémique avec une augmentation significative de l'HbA1c (3, 16).

Selon notre étude, le délai du retard était associé à l'ancienneté du diabète et à la présence d'une dyslipidémie sous traitement.

Il semblerait que, dans notre série, les niveaux glycémiques tolérés aient été plus hauts chez les sujets dont l'évolution du diabète était plus longue pour des raisons non spécifiées mais certainement partagées : temps alloué au patient à la consultation, rythme des consultations, formation du médecin, peur de l'aiguille, de la douleur, de l'hypoglycémie... L'étude de Kim SG a montré, au contraire, que le retard était associé à une durée d'évolution plus courte (10). Quant à la série de Mast, elle a montré qu'une longue durée d'évolution du diabète était associée à une insulinothérapie précoce (9).

Deux hypothèses pourraient expliquer le pourcentage élevé de patients sous hypolipémiant dans le G2. D'une part, l'apparition de la dyslipidémie pourrait être

secondaire à l'aggravation du déséquilibre du diabète suite au retard de l'insulinothérapie. D'autre part, le syndrome métabolique serait à l'origine d'un retard volontaire de la part du médecin à l'initiation de l'insuline par peur de la prise pondérale et de l'aggravation de l'insulinorésistance. Dans l'étude italienne de Gentile et al, une triglycéridémie $\geq 1,5$ g/l et un taux de HDL cholestérol bas ($<0,4$ g/l chez l'homme et $<0,5$ g/l chez la femme) ont été identifiés comme facteurs indépendants significativement associés au passage à l'insuline, alors qu'un taux de LDL cholestérol ≥ 1 g/l et la prise d'un traitement hypolipémiant ont été associés à un risque moindre de passage à l'insuline (17). Parmi les nombreux autres facteurs prédictifs d'un passage à l'insuline rapportés dans la littérature, on cite le taux d'HbA1c, l'existence d'une rétinopathie diabétique ou d'une néphropathie (insuffisance rénale ou présence d'une micro/macroalbuminurie), l'existence d'une cardiopathie récemment diagnostiquée (insuffisance cardiaque ou infarctus du myocarde), le traitement ADO en particulier les sulfamides (13, 14, 17).

Concernant les modalités de l'insulinothérapie, le choix du schéma thérapeutique reposait principalement sur les résultats du cycle glycémique réalisé à l'admission. Mais la priorité a été donnée aux schémas recommandés par l'American Diabetes Association (ADA) à savoir le bed time et le basal (18). La prescription de l'insuline analogue ou humaine tenait compte du profil glycémique certes, mais également du statut civil ou militaire, de l'existence ou non d'une couverture sociale, et de la disponibilité du produit dans la structure hospitalière.

CONCLUSION

Notre étude a permis de mettre en évidence le retard flagrant à l'insulinothérapie dans une population de diabétiques tunisiens au sein d'un centre spécialisé. Cette inertie thérapeutique implique la révision de nos conduites et l'identification des facteurs spécifiques faisant obstacle à l'insulinothérapie précoce dans notre population.

Aucun conflit d'intérêt

RÉFÉRENCES

1. Ben Romdhane H, Ben Ali S, Aissi W, Traissac P, Aounallah-Skhiri H, Bougatef S, et al. Prevalence of diabetes in Northern African countries : the case of Tunisia. *BMC Public Health* 2014;14(1):86.

2. Halimi S. Perspectives pour améliorer la prise en charge du patient diabétique de type 2 sous insuline. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2015;9(3):3S34-3S42.
3. Hosomura N, Malmasi S, Timerman D, Lei VJ, Zhang H, Chang L, et al. Decline of insulin therapy and delays in insulin initiation in people with uncontrolled diabetes mellitus. *Diabet Med* 2017;34(11):1599-602.
4. Belhadj M. Inertie thérapeutique. 16ème congrès national de la Société Algérienne de Diabétologie, 2014 Novembre, Oran, Algérie. Alger : Société Algérienne de Diabétologie SADIAB, 2014. Disponible sur : https://sadiab-dz.com/site/details_even.php?code_even=16C2014 (consulté le 01/11/2019)
5. Bhattacharya R, Zhou S, Wei W, Ajmera M, Sambamoorthi U. 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(5):893-901.
6. Rubino A, McQuay L J, Gough SC, Kvasz M, Tennis P. Delayed initiation of subcutaneous insulin therapy after failure of oral glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: A population-based analysis in the UK. *Diabet Med* 2007;24(12):1412-8.
7. Grimaldi A. Étude EDITH. Mise en place de l'insulinothérapie chez le patient diabétique du type 2 (DT2) en médecine générale. Caractéristiques des patients à l'inclusion et modalités de prescription. *Diabetes Metab* 2010;36:A74.
8. Harris SB, Kapor J, Lank CN, Willan AR, Houston T. Clinical inertia in patients with T2DM requiring insulin in family practice. *Can Fam Physician* 2010;56(12):418-24.
9. Mast R, Danielle Jansen AP, Walraven I, Rauh SP, Van der Heijden AA, Heine RJ, et al. Time to insulin initiation and long term effects of initiating insulin in people with type 2 diabetes mellitus: The Hoorn Diabetes Care System Cohort Study. *Eur J Endocrinol* 2016;174(5) :563-71.
10. Kim SG, Kim NH, Ku BJ, Shon HS, Kim DM, Park TS, et al. Delay of insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oral hypoglycemic agents (analysis of patient and physician related actors): A prospective observational DIPP-FACTOR study in Korea. *J Diabetes Investig* 2017;8(3):346-53.
11. Jabbar A, Abdallah K, Hassoun A, Malek R, Senyucel C, Spaepen E, et al. Patterns and trends in insulin initiation and intensification among patients with Type 2 diabetes mellitus in the Middle East and North Africa region. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;149:18-26.
12. Blak BT, Smith HT, Hards M, Maguire A, Gimeno V. A retrospective database study of insulin initiation in patients with Type 2 diabetes in UK primary care. *Diabet Med* 2012;29(8):191-8.
13. 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(2):167-71.

14. Parchman ML, Wang CP. Initiation of insulin among veterans with type 2 diabetes and sustained elevation of A1c. Prim care diabetes 2012;6(1):19-25.
15. Zografu I, Strachan MWJ, McKnight J. Delay in starting insulin after failure of other treatments in patients with type 2 diabetes mellitus. Hippokratia 2014;18(4):306-9.
16. Nichols GA, Koo YH, Shah SN. Delay of insulin addition to oral combination therapy despite inadequate glycemic control. J Gen Intern Med 2007;22(4):453-8.
18. Gentile S, Strollo F, Viazzi F, Russo G, Piscitelli P, Ceriello A, et al. Five-Year Predictors of Insulin Initiation in People with Type 2 Diabetes under Real-Life Conditions. J Diabetes Res 2018; 2018:7153087.
19. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018;41(suppl1):S73-S85.