

Enquête INTENSIIA : enquête de pratiques auprès des diabétologues libéraux français sur l'intensification de l'insulinothérapie des patients diabétiques de type 2

A survey on French private diabetologists' practices for insulin intensification in type 2 diabetic patients: The INTENSIIA survey

P. Monguillon¹, J.-F. Gautier²,
A. Fontbonne³

¹ Clinique Pasteur, Service de diabétologie et d'endocrinologie, CHU de Brest, Brest.

² Service de diabétologie et d'endocrinologie, Hôpital Saint-Louis, AP-HP, Paris.

³ UMR 204-Nutripass, Institut de recherche pour le développement (IRD), Montpellier.

Résumé

L'enquête INTENSIIA (Inventaire des tactiques et des nouvelles stratégies d'intensification insuliniques adaptées) est une enquête quantitative proposée aux 727 diabétologues libéraux exerçant en France métropolitaine ; 138 (19,0 %) d'entre eux ont accepté d'y participer. Elle a été réalisée, par Internet, du 11 septembre au 7 octobre 2009. Le questionnaire était destiné à explorer les pratiques d'intensification insulinique, et leurs raisons, dans trois cas de patients atteints de diabète de type 2 (DT2) : un premier cas issu directement de leur pratique actuelle, portant sur le dernier patient vu et atteint de DT2, traité par insuline basale seule, dont ils ont eu à intensifier l'insulinothérapie ; deux cas cliniques théoriques standardisés, correspondant à des situations cliniques courantes : une situation d'échec d'un schéma thérapeutique associant une injection d'insuline lente à des antidiabétiques oraux, et une situation d'échec d'un schéma associant deux injections d'insuline pré-mélangées (prémix). Pour ces deux cas cliniques, les schémas insuliniques et les pratiques éducatives lors de la mise en œuvre du nouveau traitement insulinique étaient demandées. Les résultats de l'enquête sont présentés et discutés. Ils font apparaître des différences dans les stratégies éducatives en fonction des choix réalisés par les diabétologues et leurs schémas préférentiels d'intensification de l'insulinothérapie. L'expérience personnelle semble jouer un grand rôle dans ces choix.

Mots-clés :

Diabète de type 2 – insulinothérapie – intensification thérapeutique
– pratiques cliniques – éducation thérapeutique – enquête de pratiques.

Summary

INTENSIIA (Inventaire des tactiques et des nouvelles stratégies d'intensification insuliniques adaptées) survey is a quantitative survey proposed to the 727 French private-practicing diabetologists; 138 (19.0%) participated in it. It was conducted through Internet, from September 11, to October 7, 2009. The aim of the questionnaire was to explore insulin treatment intensification practices and their rationale, based on three type 2 diabetic (T2D) patients' cases : the first one from the diabetologists' actual clinical practice, namely the last T2D patient treated with one basal (intermediate – or long-acting) insulin for whom they had intensified insulin therapy; and two theoretical standardized clinical cases of failure to control diabetes, representative of usual clinical situations: a case where the therapeutic regimen was a basal insulin injection and oral antidiabetic agents, and a case where it was two premixed insulin injections. With regard to these two latter cases, insulin regimen and educational practices when implementing insulin treatment intensification were asked. Survey results are presented and discussed. Differences in educational strategies were observed according to which insulin regimen was preferred by the diabetologist. His/her personal experience appears to play a key role in these preferences.

Key-words:

Type 2 diabetes – insulin therapy – treatment intensification – clinical practices
– therapeutic education – physician practices survey.

Correspondance :

Pascal Monguillon
17, rue Auguste-Kervén
29200 Brest
pmonguillon@wanadoo.fr

Introduction

Toutes les recommandations pour la prise en charge et le traitement du diabète de type 2 (DT2) soulignent que l'évolution de la maladie diabétique va conduire à l'instauration d'une insulinothérapie dès que les antidiabétiques oraux (ADO) ne suffisent pas à maintenir le taux d'HbA_{1c} à l'objectif. En France, les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS [1]) indiquent de considérer soit une trithérapie orale, soit l'adjonction d'insuline à la bithérapie orale, lorsque le taux d'HbA_{1c} dépasse 7 % après 6 mois ou plus de bithérapie ; dans ce dernier cas, l'adjonction d'insuline recommandée est une injection unique d'une insuline intermédiaire (NPH) ou d'un analogue lent le soir. En cas de trithérapie orale maximale bien conduite, si le taux d'HbA_{1c} reste \geq 8 %, le recours à l'insuline est nécessaire, avec dans ce cas encore, en première intention, l'adjonction d'une insuline au coucher, soit une insuline humaine intermédiaire (NPH), soit un analogue lent. En cas d'échec, une insulinothérapie intensifiée (2 à 4 injections/j) doit être mise en œuvre, sur la base d'une association d'insuline(s) intermédiaire(s) ou d'une basale lente et d'insuline(s) rapide(s) ou d'analogue(s) rapide(s) en préprandial. La place des insulines biphasiques (prémix) apparaît limitée, les recommandations de la HAS indiquant que si elles limitent le nombre d'injections, elles ne permettent pas d'adapter séparément les doses de chacune des insulines [1]. Le consensus d'experts ADA/EASD (*American diabetes association/European association for the study of diabetes*) [2], fait pour sa part une place prioritaire à l'insulinothérapie, dès l'échec de la metformine prescrite en première intention, comme alternative à une bithérapie orale associant une sulfonylurée à la metformine. Dans ce cas, l'algorithme indique de débuter par une insuline intermédiaire (NPH) au coucher ou une insuline de longue durée d'action le matin ou au coucher, avec un schéma progressivement intensifié, lorsque nécessaire par l'ajout d'insuline(s) rapide(s) sur la base du/des repas le plus hyperglycémiant(s) ; les prémix ne sont pas recommandés durant la phase d'ajustement des doses, mais peuvent être utilisés ensuite en raison de leur

aspect pratique, sans qu'il ne soit fait de *distinguo* entre les mélanges d'insuline selon leur pourcentage respectif d'insuline rapide [2]. L'algorithme récemment publié, établi conjointement par l'*American association of clinical endocrinologists* (AACE) et l'*American college of endocrinology* (ACE) [3], est proche des recommandations de la HAS, indiquant la nécessité d'instaurer une insulinothérapie en cas d'échec de la trithérapie, par ADO ou incluant un analogue du GLP-1 (*Glucagon-like peptide-1*), sauf en cas de taux d'HbA_{1c} initial $>$ 9 %, auquel cas elle peut-être considérée d'emblée, associée ou non aux ADO ; la recommandation est de débuter généralement par une insuline basale, de préférence un analogue de longue durée d'action ; toutefois les prémix sont présentés comme une alternative, en débutant par une injection lors du repas principal, habituellement le dîner aux États-Unis, puis en ajoutant une seconde injection lors du second repas le plus important, habituellement le petit-déjeuner, le rationnel est que ce schéma est plus simple (2 injections/j) qu'une insulinothérapie intensifiée à 4 injections/j et qu'il se justifie chez des patients ayant un mode de vie très stable compte tenu du risque hypoglycémique accru [3]. Malgré ces recommandations privilégiant une insulinothérapie basale progressivement intensifiée, le débat reste ouvert [4-6], d'autant que les revues et méta-analyses récentes [7, 8] concluent à un meilleur contrôle glycémique avec un schéma prémix qu'avec une insuline basale quotidienne, qui nécessitera donc le recours à une intensification basale-bolus plus complexe ; la limitation du schéma prémix reste qu'il expose à un risque hypoglycémique légèrement supérieur.

Les enquêtes de pratiques traduisent cette incertitude, avec de grandes variations dans le schéma insulinique initial selon les pays, ainsi que l'a montré l'enquête INSTIGATE (*Insulin titration – gaining an understanding of the burden of type 2 diabetes in Europe*), réalisée dans cinq pays européens, dont la France [9]. La partie française de cette enquête, réalisée en 2006 auprès de 34 diabétologues et sept médecins généralistes, portant sur 178 patients DT2 en échec d'ADO, montrait que l'insulino-

thérapie était initiée essentiellement par une insuline de longue durée d'action ou d'action intermédiaire (78,7 % des cas) ou par prémix (12,4 %), un schéma basal-bolus intervenant d'emblée dans 5,6 % des cas [10]. Cette enquête montre une évolution du schéma insulinique initial par rapport à l'enquête IDAHO 2 (*Insulin initiation in type 2 diabetic patients admitted in hospital and follow-up at 1 year*), plus ancienne (2001), réalisée auprès de 225 services hospitaliers français, portant sur 797 patients DT2 (dont 81 % en échec d'ADO), ou le schéma insulinique initial consistait en deux injections journalières de prémix dans 45 % des cas, en une insuline intermédiaire (NPH) au coucher dans 42 % des cas et en multi-injections dans 13 % des cas (incluant une insuline basale dans plus de la moitié des cas) [11]. L'enquête IDAHO 2 a évalué l'évolution du schéma insulinique à 1 an ; dans 80 % des cas, il demeurait inchangé, la plupart des changements consistaient en une augmentation du nombre d'injections chez les DT2 recevant initialement une insuline NPH seule au coucher, soit alors deux NPH, soit un schéma intensifié [11]. L'enquête INSTIGATE a évalué les changements du schéma insulinique à 6 mois post-initiation pour l'ensemble des cinq pays européens concernés, globalement celui-ci était peu modifié, hors une diminution modérée ($<$ 5 % environ) du nombre de DT2 traité par une seule insuline basale ; en France, aucun DT2 n'avait eu de modification du schéma insulinique [12]. Les modifications du schéma insulinique ont également été évaluées à 24 mois pour trois pays (Allemagne, Espagne et Grèce), montrant également une stabilité du schéma par rapport à la prescription initiale [13].

Ces deux enquêtes portaient sur des patients DT2 hospitalisés pour la mise en place de l'insulinothérapie et montraient le peu de changements du schéma insulinique initial lors du suivi, généralement effectué par les services hospitaliers. Il était donc justifié de réaliser une enquête destinée à connaître les attitudes des diabétologues libéraux français, face à l'intensification de l'insulinothérapie. C'est à cet objectif que répond l'enquête INTENSIIA (Inventaire des tactiques et des nouvelles stratégies d'intensification insuliniques adaptées).

Objectifs de l'enquête

L'objectif de l'enquête INTENSIIA était de réaliser un bilan précis et approfondi des pratiques d'intensification auprès de diabétologues libéraux français en analysant les motivations de choix de schémas d'intensification selon les profils de patients, tout en les confrontant aux pratiques éducatives de ces diabétologues libéraux.

Méthodologie de l'enquête

Il s'agit d'une enquête quantitative, réalisée par l'institut de sondage BVA Healthcare (Paris). L'ensemble des diabétologues libéraux exerçant en France métropolitaine (n = 727) a été contacté par l'envoi d'un courrier postal initial signé par le comité d'experts, ils ont ensuite été contactés par téléphone par BVA Healthcare ; 138 (19,0 %) d'entre eux ont accepté de participer.

Un questionnaire, conçu sous l'égide d'un comité de trois experts (les auteurs), a été mis en ligne sur Internet, du 11 septembre au 7 octobre 2009. Son accès était sécurisé afin d'assurer la confidentialité et l'anonymat des réponses. Ce questionnaire, d'une durée moyenne de 25 minutes, était destiné à explorer un cas clinique réel et deux cas cliniques théoriques de patients atteints de DT2.

- Le cas patient réel issu directement de la pratique actuelle de chaque diabétologue répondant à l'enquête, portant sur le dernier patient atteint de DT2, traité par insuline basale seule associée ou non à des ADO, dont il a eu à intensifier l'insulinothérapie.

- Deux cas cliniques théoriques et standardisés, conçus par le comité d'experts, correspondant à des situations cliniques courantes :

- Une situation d'échec d'un schéma thérapeutique associant une injection d'insuline lente à des ADO. Le cas clinique portait sur un homme, âgé de 65 ans, de poids stable (85 kg/1,70 m), dont le dernier taux d'HbA_{1c} était de 9,5 % sous insuline basale (analogue lent, 40 U/j, par infirmière à domicile, à 19 heures) et ADO (metformine 3 g/j + glimépiride 6 mg/j), avec une glycémie au réveil à l'objectif.

- Une situation d'échec d'un schéma associant deux injections d'insuline prémix. Le cas clinique portait sur une femme, âgée de 69 ans, de poids stable (79 kg/1,60 m), atteinte d'une rétinopathie diabétique débutante, en auto-injections depuis 10 ans, dont le taux d'HbA_{1c} était de 7,9 % depuis plus de 6 mois, sous insuline prémix ayant un ratio d'insuline rapide inférieur au pourcentage d'insuline intermédiaire (26 U le matin à 8 heures et 34 U à 19 heures) avec des glycémies capillaires (auto-surveillance) moyennes de 1,20 g/l au réveil, 0,90 g/l à midi, 2,80 g/l à 15 heures, 2,00 g/l à 19 heures et 1,80 g/l au coucher.

Pour ces deux cas cliniques, les pratiques éducatives lors de la mise en œuvre du traitement insulinaire étaient demandées.

Les réponses ont été recueillies et analysées indépendamment, de manière descriptive, par BVA Healthcare, dès la fin de l'enquête, en octobre 2009.

Résultats

Définition de l'intensification insulinaire

Elle a été définie à partir de la (ou des) réponse(s) de chaque médecin participant à la question ouverte : « *Comment définissez-vous spontanément l'intensification de l'insulinothérapie dans le dia-*

bète de type 2 ? ». Le nombre moyen de réponses par médecin est de 1,8 (plusieurs réponses étaient possibles). Même si celles-ci sont variées (figure 1), comme c'est habituellement le cas en réponse à une question ouverte, un large consensus (84 %) apparaît pour une définition correspondant à l'**augmentation du nombre d'injections d'insuline à partir d'un schéma donné**. Il faut toutefois noter que pour 10 % des spécialistes, l'intensification se définissait comme une simple augmentation des doses d'insuline.

Pratique déclarée lorsque l'insuline basale ne suffit plus à contrôler l'HbA_{1c}

La pratique habituelle des médecins participants a été évaluée à partir de la réponse à la question : « *Lorsque l'insuline basale ne suffit plus pour contrôler l'HbA_{1c} dans le diabète de type 2, que faites-vous ?* ». Trois réponses étaient présentées (« Augmentation du nombre d'autocontrôles glycémiques » ; « Contrôle spécifique de la glycémie postprandiale » ; « Augmentation du nombre d'injections d'insuline ») et leur fréquence d'utilisation devait être précisée. Les réponses à ces trois propositions et leur distribution sont présentées figure 2. Toutefois, 46 % des médecins indiquent avoir une pratique différente de ces trois propositions de réponse, en particulier près de la moitié (47 %)

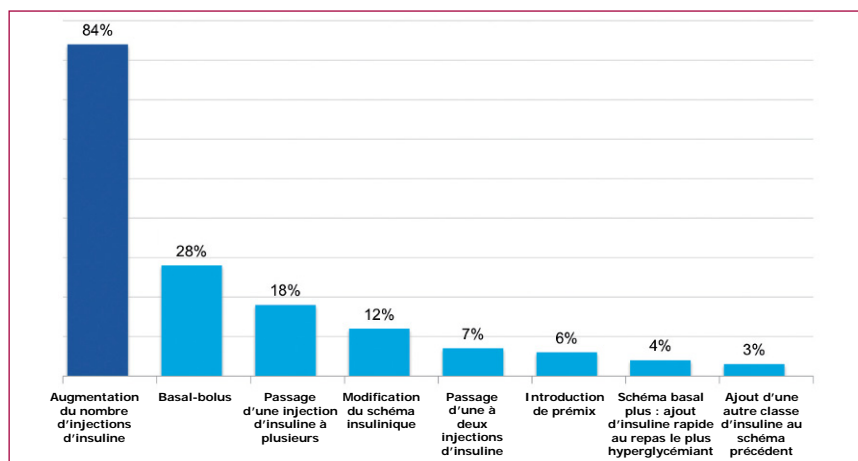


Figure 1 : Définition spontanée de l'intensification insulinaire dans le diabète de type 2, selon les diabétologues libéraux français participant à l'enquête (n = 138). Réponses à la question : « *Comment définissez-vous spontanément l'intensification de l'insulinothérapie dans le diabète de type 2 (%) ?* » (nombre moyen de citations : 1,8).

d'entre eux déclarent utiliser des anti-diabétiques oraux (47 %), renforcer les mesures hygiéno-diététiques (34 %), ajouter un analogue du GLP-1 (27 %) et/ou utiliser les insulines prémix (16 %) ou rapide (11 %).

Cas clinique réel : pratique d'intensification d'après le dernier patient intensifié

Globalement, le profil du dernier patient intensifié correspond à des patients âgés de plus de 63 ans en moyenne, obèses (indice de masse corporelle, IMC, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) pour 47 % d'entre eux, ayant une ancienneté de diabète de 17 ans en moyenne ; 61 % des patients avaient au moins une complication avérée (cardio-vasculaire dans 82 % des cas).

Chez les patients DT2 traités par une insuline basale, lorsque l'intensification insulinaire est choisie, elle se fait majoritairement avec un schéma basal-bolus \pm ADO (59 %) ou prémix (27 %) et, dans ce dernier cas, plutôt avec deux prémix ; les autres schémas (14 %) représentant une grande variété d'attitude (figure 3).

Les raisons du choix de ce schéma d'intensification, et leur classement par ordre d'importance selon les diabétologues libéraux sont présentés figure 4. Les raisons d'intensification déclarées sont largement liées au taux d'HbA_{1c}, notamment celui constaté avant l'intensification (92 %). La « vie et le style de vie » (en référence à la sédentarité ou non, à la régularité des repas, au niveau d'autonomie...) du patient sont cités dans un tiers des cas (32 %) ; il apparaît particulièrement important pour les diabétologues qui intensifient par un schéma prémix (rang moyen de 2,0 sur une hiérarchie en 3 points). Les raisons principales liées à la vie et au style de vie du patient, déclarées par les diabétologues libéraux pour le choix de l'intensification sont un patient sédentaire (83 %), autonome (ou capable de l'être) pour les injections et l'adaptation des doses d'insuline (75 %), avec des horaires de repas régulier (92 %), lorsque le choix est un schéma prémix, et plus fréquemment un patient autonome pour les injections et l'adaptation des doses d'insuline (96 %) lorsque le choix est un schéma basal-bolus, alors que le niveau d'activité physique (actif physiquement : 44 % ; sédentaire :

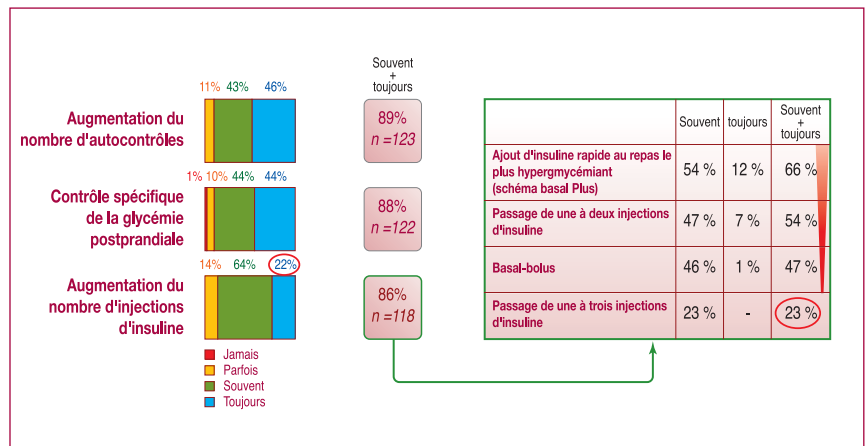


Figure 2 : Pratiques déclarées lorsque l'insuline basale ne suffit plus à contrôler l'HbA_{1c}. Réponses à la question : « Lorsque l'insuline basale ne suffit plus pour contrôler l'HbA_{1c} dans le diabète de type 2, que faites-vous ? » (n = 138 diabétologues libéraux français participants).

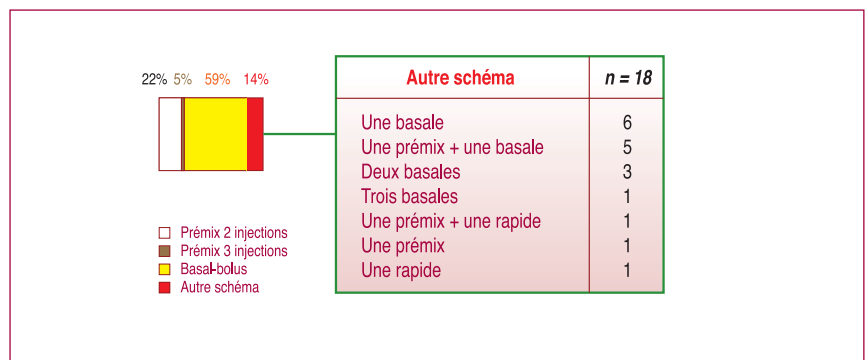


Figure 3 : Cas clinique réel : schéma d'intensification choisi pour le dernier patient intensifié par les 138 diabétologues libéraux français participant à l'enquête.

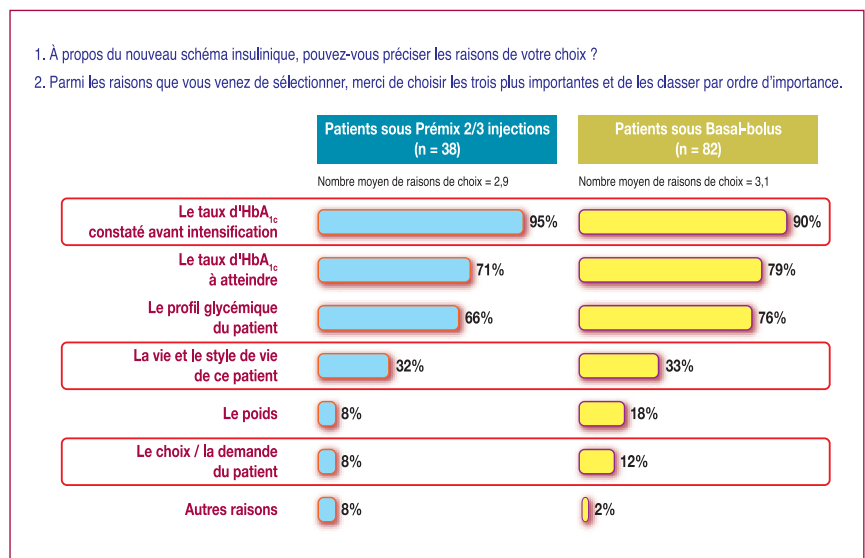


Figure 4 : Cas clinique réel : les raisons et leur ordre d'importance pour le choix du schéma d'intensification pour le dernier patient intensifié. Analyse selon le schéma d'intensification choisi (prémix : n = 38 ; basal-bolus : n = 82) (138 diabétologues libéraux français participants).

56 %) et les horaires de repas (réguliers : 56 % ; irréguliers : 44 %) influent moins sur le choix d'un schéma basal-bolus. Par contre, le schéma d'intensification est rarement choisi en prenant en compte le choix et/ou la demande du patient (12 %).

Cas clinique standardisé : échec d'insuline basale + ADO

Sur la base de ce cas clinique standardisé, le schéma insulinique choisi pour intensifier diffère quelque peu du schéma insulinique retenu en pratique réelle pour le dernier patient intensifié, il est en faveur d'un schéma prémix dans 38 % des cas [diabétologues dits « préférentiels prémix »] et basal-bolus dans 55 % des cas [diabétologues dits « préférentiels basal-bolus »] (figure 5).

Pour le choix entre les schémas insulini-ques, l'expérience personnelle semble être un facteur primordial. Pour les diabéto-logues « préférentiels basal-bolus », elle est la première raison (72 %, contre 67 % pour les « préférentiels prémix ») devant l'efficacité supposée moindre du schéma basal-bolus (43 %) et la simplicité du schéma basal-bolus (42 %). Pour les diabéto-logues « préférentiels prémix », l'expérience personnelle (habitude de prescription) est la seconde raison de choix (72 %) après la simplicité de ce schéma (79 %).

Quel que soit le choix de schéma, la décision d'un nouveau schéma insulini-que repose largement sur le niveau d'HbA_{1c} constaté avant l'intensification (« préférentiels prémix » : 94 % ; « préférentiels basal-bolus » : 91 %), l'objectif visé d'HbA_{1c} étant également un critère important (« préférentiels prémix » : 72 % ; « préférentiels basal-bolus » : 79 %), plus que le profil glycémique du patient, surtout dans le cas du choix prémix (« préférentiels prémix » : 45 % ; « préférentiels basal-bolus » : 71 %). Le poids du patient intervient assez peu dans le choix du schéma (« préférentiels prémix » : 19 % ; « préférentiels basal-bolus » : 18 %).

Les diabétologues « préférentiels pré-mix », semblent plus sensibles que ceux « préférentiels basal-bolus » à « la vie et au style de vie du patient » (30 % vs 16 %, respectivement) et à la demande du patient lui-même (17 % vs

8 %, respectivement) ; les raisons prin-cipales de choix liées à la vie et au style de vie du patient sont superposables à celles déclarées dans le cas du dernier patient intensifié : pour le choix prémix, un patient sédentaire (69 %) et ayant des horaires de repas réguliers (100 %) et, pour le choix basal-bolus, un patient autonome (75 %), actif physiquement (67 %) et ayant plutôt des horaires de repas irréguliers (33 %)

Les pratiques éducatives déclarées pour l'instauration de ce nouveau schéma insulinique montrent la place majeure de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) assurée au cabinet médical du diabéto-logue libéral, quel que soit le schéma préférentiel en 1^{er} choix (« préférentiels prémix » : 79 % des cas ; « préférentiels basal-bolus » : 87 % des cas), avec l'aide éventuelle par l'infirmière à domi-cile (« préférentiels prémix » : 38 % des cas ; « préférentiels basal-bolus » : 36 % des cas). L'hospitalisation traditionnelle étant peu citée (11 % pour chacune des deux modalités).

Cas clinique standardisé : échec de deux prémix

Sur la base de ce cas clinique stan-dardisé, près de la moitié (n = 66 ;

48 %) des diabétologues se déclarent en faveur d'un schéma prémix à trois injections, les autres choix principaux étant l'ajout d'une insuline rapide aux deux prémix (n = 33 ; 24 %) et le pas-sage à un schéma basal-bolus (n = 39 ; 26 %) (figure 6). Les raisons déclarées de ce choix témoignent de l'import-ance accordée au profil glycémique du patient (cité par 91 %, 97 % et 86 % des diabétologues pour chacune des trois modalités précédentes respec-tivement) et au taux d'HbA_{1c} (objectif d'HbA_{1c} à atteindre cité dans 67 %, 76 % et 75 % des cas, respectivement ; taux d'HbA_{1c} constaté avant l'intensi-fication cité dans 64 %, 70 % et 85 % des cas, respectivement). La vie et le style de vie du patient interviennent moins dans le choix (cité dans 14 %, 24 % et 19 % des cas pour ces trois modalités principales, respectivement), tout comme la demande du patient (citée dans 2 %, 9 % et 6 % des cas, respectivement) ou son poids corporel (cité dans 8 %, 3 % et 6 % des cas, respectivement).

En ce qui concerne les pratiques éducati-ves, et comme dans le cas clinique stan-dardisé précédent, la mise en œuvre de l'ETP est très largement assurée par les

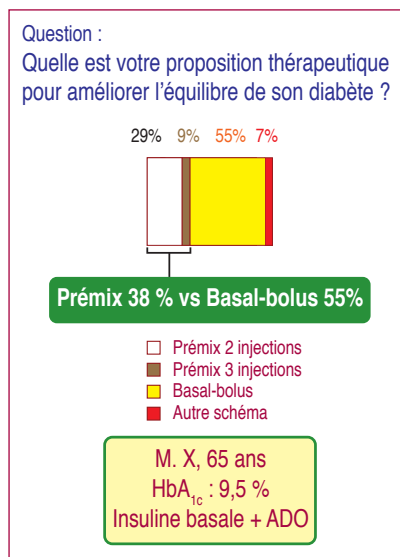


Figure 5 : Cas clinique standardisé : échec d'une insuline basale + antidiabétiques oraux. Réponse à la question : « Quelle est votre proposition thérapeutique pour améliorer l'équilibre de son diabète ? »

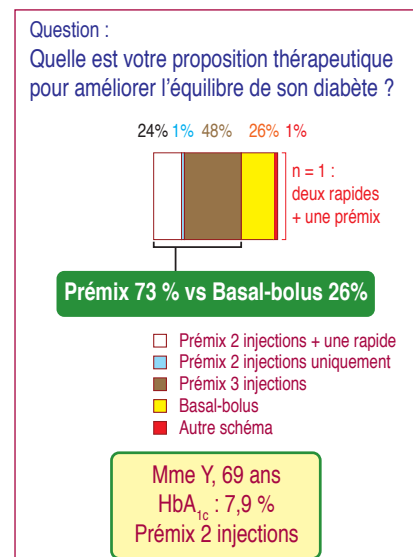


Figure 6 : Cas clinique standardisé : échec de deux insulines prémix. Réponse à la question : « Quelle est votre proposition thérapeutique pour améliorer l'équilibre de son diabète ? »

diabétologues libéraux au cabinet médical (déclarée dans 94 %, 97 % et 86 % des cas pour les schémas choisis prémix à trois injections, l'ajout d'une insuline rapide aux deux prémix et passage au schéma basal-bolus, respectivement), plutôt qu'en hospitalisation traditionnelle ou de jour (déclarées respectivement dans 11 %, 3 % et 28 % des cas pour ces trois schémas choisis). Le recours à une infirmière pour l'éducation n'est cité que dans moins d'un tiers des cas (déclaré respectivement dans 11 %, 27 % et 31 % des cas pour ces trois schémas). Toutefois, le recours à une hospitalisation pour mettre en place le schéma d'intensification semble au moins deux fois plus fréquent en cas de choix d'un schéma basal-bolus par rapport à un schéma à trois prémix ; ce constat est valable qu'il s'agisse d'une hospitalisation traditionnelle (17 % vs 6 %, respectivement) ou d'une hospitalisation de jour (11 % vs 5 %, respectivement).

Méthodes et conseils délivrés lors des séances d'éducation des patients

Lors de la mise en place d'un schéma basal-bolus

L'ETP délivrée par les diabétologues libéraux lors de la mise en place d'un schéma basal-bolus – chez un patient dont les connaissances sur l'insuline basale sont acquises – destinée à l'éduquer à l'usage de l'insuline rapide, a été évaluée par les réponses à différentes propositions. Ces propositions et la répartition des réponses sont présentées *tableau I*.

Lors de la mise en place d'un schéma basal-bolus, les diabétologues libéraux éduquent leurs patients à varier leurs doses d'insuline rapide selon différents critères, difficiles à hiérarchiser compte tenu des pourcentages de réponses très proches. Les glycémies postprandiales (74 %), l'activité physique programmée (70 %), une adaptation en fonction des repas (61 %) apparaissent comme les thèmes principaux, mais suivis d'assez près par l'adaptation en fonction des glycémies qui précèdent l'injection suivante (51 %) et l'adaptation selon la glycémie immédiate (46 %). Un algorithme est utilisé « la plupart du temps » par 30 % des répondants. Enfin, il faut noter que 22 % des diabétologues libéraux interro-

gés conseillent à leurs patients d'utiliser des doses fixes d'insuline rapide avec la consigne de baisser la dose en cas d'hypoglycémie.

Les réponses aux différentes propositions ont également été analysées en tenant compte du choix préférentiel de schéma d'intensification prémix ou basal-bolus, initialement indiqué par chaque diabétologue, ceci afin de rechercher des différences possibles selon les habitudes et/ou préférences des prescripteurs. L'analyse des réponses (données non présentées) montre que les diabétologues éduquent les patients à l'adaptation de l'insuline rapide de la même manière, qu'ils soient « préférentiels basal-bolus » ou « préférentiels prémix ».

Lors de la mise en place d'un schéma prémix en deux ou trois injections

L'ETP délivrée par les diabétologues libéraux lors de la mise en place d'un schéma prémix à deux ou trois injections, chez un patient dont les connaissances sur l'adaptation de l'insuline basale (lente) est acquise, a également été évaluée par les réponses à différentes propositions. Ces propositions et la répartition des réponses, selon le choix préférentiel initial de schéma d'intensification prémix ou basal-bolus, sont présentées *tableau II*.

Pour la mise en place des schémas prémix, il apparaît une différence entre les diabétologues selon qu'ils sont « préférentiels basal-bolus » ou « préférentiels prémix » : les « préférentiels prémix » privilégient nettement le message éducatif « Adapter les doses en fonction de la glycémie précédant l'injection suivante » (85 %, vs 62 % pour l'item suivant « Tenir compte de l'activité physique programmée »).

Sur le critère d'adaptation des doses d'insuline, les diabétologues « préférentiels basal-bolus » éduquent différemment leurs patients sous prémix par rapport aux diabétologues « préférentiels prémix », alors que ces derniers (à 85 %) indiquent éduquer « la plupart du temps » les patients à adapter les doses d'insuline en fonction des glycémies (résultats glycémiques des jours précédents) qui précèdent l'injection suivante, les diabétologues « préférentiels basal-bolus » répondent, à 57 % seulement « la plupart du temps » et à 28 % « de temps en temps ». De même, il apparaît une différence pour le conseil donné aux patients sous prémix de pratiquer des doses fixes avec la consigne de baisser la dose en cas d'hypoglycémie, indiqué être donné « la plupart du temps » par 40 % des diabétologues « préférentiels prémix » vs par 28 % des diabétologues « préférentiels basal-bolus » (données non présentées).

Tableau I : Éducation thérapeutique du patient délivrée par les diabétologues libéraux lors de la mise en place d'un schéma basal-bolus.

Question : Lorsque vous mettez en place un schéma basal-bolus, et en considérant que l'adaptation de l'insuline lente est acquise, vous éduquez votre patient à l'insuline rapide (choix multiples). Pour chacune des propositions correspondant à votre pratique, éduquez-vous vos patients de cette façon :

	Jamais ou presque jamais	De temps en temps	La plupart du temps
Tenir compte des glycémies postprandiales	3 %	23 %	74 %
Tenir compte de l'activité physique programmée	5 %	25 %	70 %
Tenir compte du contenu des repas	9 %	30 %	61 %
Adapter les doses d'insuline rapide en fonction des glycémies qui précèdent l'injection suivante (résultats des jours précédents)	26 %	23 %	51 %
Adapter les doses d'insuline rapide en fonction de la glycémie du moment avant l'injection	17 %	36 %	46 %
Suivre un algorithme que vous lui remettez (le patient lit la dose d'insuline sur un tableau en correspondance de la glycémie du moment avant l'injection)	36 %	34 %	30 %
Réaliser des doses fixes d'insuline rapide et en cas d'hypoglycémie, baisser la dose d'insuline qui précède l'événement	47 %	30 %	22 %

Tableau II : Éducation thérapeutique du patient délivrée par les diabétologues libéraux lors de la mise en place d'un schéma prémix à deux ou trois injections ; répartition des réponses selon le 1^{er} choix initial de schéma d'intensification prémix (« préférentiels prémix ») ou basal-bolus (« préférentiels basal-bolus »).

Question : Lorsque vous mettez en place un schéma basal-bolus, et en considérant que l'adaptation de l'insuline lente est acquise, vous éduquez votre patient à l'insuline rapide (choix multiples). Pour chacune des propositions correspondant à votre pratique, éduquez-vous vos patients de cette façon :

	Jamais ou presque jamais		De temps en temps		La plupart du temps	
	Préférentiels Prémix	Préférentiels basal-bolus	Préférentiels Prémix	Préférentiels basal-bolus	Préférentiels Prémix	Préférentiels basal-bolus
Adapter les doses d'insuline en fonction des glycémies qui précèdent l'injection suivante (résultats de jours précédents)	6 %	16 %	9 %	28 %	85 %	57 %
Tenir compte de l'activité physique programmée	6 %	9 %	32 %	38 %	62 %	53 %
Tenir compte des glycémies postprandiales	17 %	20 %	38 %	32 %	45 %	49 %
Tenir compte du contenu des repas	25 %	25 %	36 %	37 %	40 %	38 %
Réaliser des doses fixes et en cas d'hypoglycémie, baisser la dose d'insuline qui précède l'événement	28 %	28 %	32 %	45 %	40 %	28 %
Varié sa dose d'insuline en fonction de la glycémie du moment avant l'injection	43 %	32 %	36 %	41 %	21 %	28 %
<i>Diabétologues libéraux (n = 138)</i>	53	76	53	76	53	76

Discussion

Dans l'enquête INTENSIIA, il apparaît indéniablement une préférence des diabétologues libéraux pour un schéma basal-bolus au stade d'échec de l'insuline basale associée à différents ADO chez les patients DT2. Ceci est en conformité avec la notion habituelle de *gold standard* généralement accordée à ce schéma. Cette impression générale de *gold standard* vient d'être encore plus renforcée par les résultats de suivi à 1 an de l'étude 4-T (*Treating to target in type 2 diabetes*) [14] et surtout de son extension à 3 ans [15], concluant à la supériorité du schéma basal-bolus, plus particulièrement en termes de moindre prise de poids et d'hypoglycémie par comparaison aux autres schémas testés dans cette étude. Pour mémoire, l'étude 4-T initiale [14] portait sur la comparaison à 1 an de trois schémas insuliniques différents (basal avec une, ou deux si nécessaire, injections d'analogue de l'insuline basale [Levemir®] ; prandial avec trois injections d'analogue de l'insuline rapide [NovoRapid®] ; biphasique avec deux injections d'insuline prémix ayant un ratio d'insuline rapide inférieur au pourcentage d'insuline intermédiaire [NovoMix® 30]), schémas initiés, après

randomisation, chez 708 DT2 insuffisamment contrôlés (HbA_{1c} : 7,0-10,0 %) par des ADO (metformine et sulfonyles) à la dose maximale tolérée. Il faut toutefois noter que, dans cette étude, le schéma utilisant deux insulines prémix à 30 % d'insuline rapide était assez rigide, la seule évolution possible de ce schéma étant le rajout d'une insuline rapide le midi, ce qui excluait notamment des schémas à trois prémix plus enrichies en insuline rapides (*High Mix* : prémix comportant un ratio d'insuline rapide égal ou supérieur au pourcentage d'insuline intermédiaire). On peut aussi noter que la poursuite des sulfonyles antérieurement prescrites, handicape plus les schémas prémix, moins flexibles que le schéma basal-bolus, en ce qui concerne le risque hypoglycémique. Néanmoins, les conclusions de l'étude 4-T sont conformes aux recommandations récentes du consensus d'experts ADA/EASD [2].

En dehors de l'étude 4-T, on ne dispose que de très peu d'études au stade de l'intensification d'une insulinothérapie initiale, en particulier portant sur la comparaison schéma basal-bolus et schéma prémix [7, 8]. D'autre part, les comparaisons de schémas insuliniques dans le diabète de type 2 sont très sujettes

à discussion, notamment concernant le maintien ou non des ADO : d'une certaine façon, il est logique de comparer des schémas utilisant les mêmes ADO, mais cette rigueur de comparaison crée des situations totalement artificielles, aboutissant à des schémas qui sont rarement proposés en pratique diabétologique quotidienne : par exemple trois insulines rapide sans insuline basale (« schéma prandial ») ou bien des prémix associés à des sulfamides hypoglycémiantes ; on est aussi tenté de penser que le dessin méthodologique utilisé dans des études promues par l'industrie pharmaceutique est conçu en fonction des conclusions que l'on souhaite obtenir [6].

À ce stade de la discussion, on est donc en droit de se demander s'il faut réellement une alternative à ce schéma de référence qu'est le basal-bolus, ou en d'autres termes, du point de vue du patient, est-ce que d'autres schémas insuliniques sont capables de mieux faire en fonction des problèmes particuliers posés par certains patients ?

Plusieurs arguments donnent envie de répondre « *Oui, peut-être* » à cette question :

- les patients n'ont pas tous le même niveau « d'éducabilité » et ce paramètre est rarement pris en compte dans les discussions ;
- l'acceptation d'une ou deux injections supplémentaires d'insuline n'est pas anodine, du moins pour certains patients, même si une progression de type « basal progressif » est proposée [16], car à plus ou moins long terme, le patient devra bien réaliser un minimum de quatre injections avec un schéma basal-bolus ;
- on peut faire aussi bien avec deux ou trois prémix, en particulier dans les phases précoces de l'insulino-requérance [7], même si ceci n'est probablement pas vrai pour tous les patients DT2. En tout cas, pourquoi ne pas essayer chez ceux qui souhaitent privilégier un faible nombre d'injections et de contrôles glycémiques ?

– on parle rarement dans les études des patients utilisant mal leurs insulines, voire qui omettent certaines injections [17, 18], puisque ceux participant aux essais cliniques sont soigneusement sélectionnés, particulièrement bien suivis et encadrés, au-delà de ce que le système général de soins permet, en général, dans la vie réelle, c'est-à-dire hors des études de recherche clinique [19].

Faut-il utiliser des insulines prémix au stade de l'initiation de l'insulinothérapie ?

Cette question trouve sa réponse dans les recommandations françaises de la HAS de 2006 [1] qui recommandent clairement l'utilisation d'une insuline basale seule en complément des ADO en cas d'échec de ceux-ci seuls. Néanmoins, ce schéma ne représente qu'une étape dans la stratégie d'intensification, et les travaux de Louis Monnier et Claude Colette [20] sont en faveur de l'ajout d'emblée d'un analogue rapide de l'insuline plutôt que d'augmenter l'insuline basale à des doses très élevées (ce qui peut contribuer à la prise de poids du DT2, généralement en surpoids ou obèse) lorsque le taux d'HbA_{1c} initial est supérieur à 9 %, ce qui en fait est fréquemment constaté dans la pratique, comme par exemple dans l'étude IDAHO 2 [11] et ce, en raison de l'inertie clinique bien connue face à la nécessité de l'initiation de l'insulinothérapie [21].

Même si une telle approche ne correspond pas aux recommandations françaises en vigueur, il existe un rationnel éducatif et économique, souligné par certains auteurs anglo-saxons et nord-américains, pour débiter des schémas prémix qui font mieux en terme de contrôle glycémique (taux d'HbA_{1c}) que le schéma basal seul (avec ou sans ADO associés), comme l'ont montré plusieurs études [14, 15, 22, 23], avec l'idée d'évoluer naturellement vers un schéma prémix à trois injections, de type *High Mix*, notamment en cas de besoin d'un contrôle renforcé de la glycémie post-prandiale [24], plutôt qu'avec un schéma basal-bolus si on initie l'insulinothérapie par une insuline basale seule. Cette tendance a été exactement celle observée dans l'enquête INTENSIIA, puisque les prescripteurs ont opté majoritairement

pour un schéma à trois prémix lorsque le schéma initial proposé comportait deux prémix, et pour un schéma basal-bolus lorsque l'insulinothérapie initiale consistait en une insuline basale seule. Dans l'observatoire INSTIGATE, en 2006, le coût médian mensuel observé au 6^e mois après initiation de l'insuline était supérieur dans le groupe basal-bolus vs le groupe prémix (888 € vs 663 €, respectivement), alors qu'il était comparable entre schémas prémix et basal seul (663 € vs 668 €) [25]. Il est intéressant de noter que dans la partie française de cette étude, les patients ont été hospitalisés beaucoup plus pour l'initiation de l'insuline que dans l'ensemble des autres pays européens (Allemagne, Espagne, Grande-Bretagne et Grèce) participants (50,0 % vs 14,1 %, respectivement) [10] et que, en France, près de 80 % (78,7 %) des patients ont été initialement mis sous insuline basale vs 12,4 % sous prémix. Cette fréquence importante d'hospitalisation pour initiation de l'insulinothérapie en France avait déjà été soulignée par l'étude IDAHO 2 [11], toutefois réalisée en 2001, puisqu'elle concernait 704 des 797 patients DT2 de l'étude, avec une durée moyenne d'hospitalisation de 8 ± 5 jours, alors que seuls 93 patients avaient bénéficié d'une initiation de l'insuline en hôpital de jour. Il semble s'agir plus d'un problème d'habitudes des prescripteurs et de structures de soins, puisque dans d'autres pays européens, les hospitalisations pour initiation de l'insulinothérapie sont moins nombreuses, alors que les schémas insuliniques prescrits sont au moins aussi complexes, ainsi que l'a montré l'observatoire INSTIGATE [10] ; de ce point de vue, il faut souligner le faible taux d'hospitalisation traditionnelle pour intensification de l'insulinothérapie déclaré par les diabétologues libéraux dans le cadre de l'enquête INTENSIIA (dans 6 à 17 % des cas, selon le schéma insulinique) et dans ce cas, plutôt lors de la mise en œuvre d'un schéma basal-bolus.

À propos des limites d'utilisation des insulines prémix, Michael Roden, dans un éditorial publié en octobre 2009 par le *New England Journal of Medicine* [26] lors de la publication de l'extension à 3 ans de l'étude 4-T [15], suggère que la moindre efficacité des schémas pré-

mix chez certains patients DT2 était sans doute due au faible pourcentage d'insuline rapide dans les schémas à deux injections utilisés (généralement ayant un ratio d'insuline rapide inférieur au pourcentage d'insuline intermédiaire) à en juger par les ratios insuline lente/insuline rapide des schémas basal-bolus utilisés, d'où l'intérêt des insulines prémix *High Mix* chez ce type de patient.

Pour ce qui concerne l'adaptation des schémas et des doses, l'insulinothérapie doit être personnalisée selon certains critères, ainsi que le soulignent Mooradian *et al.* [5]. Ces auteurs, proposant une approche rationnelle pour l'initiation de l'insulinothérapie chez le patient DT2, indiquent que les doses d'insuline rapide doivent être ajustées selon la sensibilité à l'insuline des patients et le contenu glucidique des repas ; ils proposent d'éduquer le patient à varier ses doses d'insuline selon un calcul estimant son ratio d'insuline par gramme de glucides (*total insuline/total carbohydrates*). Une autre formule permet de calculer la dose corrective de la glycémie pré-prandiale au-delà de 1 g/l ; après calcul, les auteurs soulignent la part importante qui est due à la variabilité individuelle... Mais est-on bien sûr que la plupart de nos patients diabétiques de type 2 sont prêts à réaliser ce type de calculs ?

Dans un éditorial de *Diabetes Care*, Mayer B. Davidson relègue les insulines prémélangées à la seule situation où les patients ne sont pas capables d'ajuster correctement les doses d'insuline rapide et d'insuline lente [4].

Il serait finalement assez logique de comparer la mise en œuvre d'un schéma avec deux insulines prémix à celle d'un schéma basal-bolus directement, ou au moins à un schéma « basal progressif » (plutôt que la comparaison au basal seul) instaurant d'emblée une injection d'insuline rapide avant le repas le plus hyperglycémiant [16, 20]. Ce dernier schéma représente une voie d'entrée plus souple vers une intensification progressive aboutissant à un schéma basal-bolus complet, sans l'imposer d'emblée, mais qui devra évoluer d'autant plus vite vers un authentique basal-bolus à quatre injections (et l'autosurveillance glycémique qu'il requiert) que le taux d'HbA_{1c} de départ est élevé. Ceci est d'ailleurs

cohérent avec les résultats de l'étude IDAHO 2, dans laquelle il est observé que la réduction du taux d'HbA_{1c} à un an est proportionnelle à la dose totale d'insuline et au nombre d'injections [11]. En d'autres termes, il existe une fourchette optimale d'HbA_{1c} pour chaque schéma d'injection. Ceci pourrait constituer un socle initial de décision, à nuancer secondairement par la capacité éducative du patient. Cette notion « d'éducabilité du patient » intègre différents éléments dont la capacité de compréhension et d'adaptation des doses, mais aussi la mémoire, car au fil du temps les patients oublient bien souvent la manière d'adapter les doses d'insuline, un point qui ne peut être pris en compte dans les différentes études cliniques ; on sait également qu'un biais habituel des études cliniques est lié à l'effet *coaching* indéniable d'une prise en charge renforcée comportant beaucoup plus de visites présentielle et téléphoniques que dans la pratique courante. À l'échelle de la vraie vie, cette notion d'éducabilité du patient devrait certainement être un critère prioritaire de choix des cliniciens, puisqu'au quotidien, c'est bien le patient seul qui décide du nombre d'automesures de glycémie capillaire et de la nécessité de varier ou pas ses doses d'insuline. Si le diagnostic éducatif du patient concerné ne permet pas d'envisager (du moins d'emblée) facilement les contraintes d'un schéma insulinaire complexe, pourquoi ne pas essayer un schéma à deux prémix, qui pourra, s'il s'avère insuffisant, évoluer vers un schéma à trois prémix grâce aux mélanges comportant un pourcentage d'insuline rapide supérieur à celui de l'insuline intermédiaire. Ce dernier schéma reste moins contraignant en nombre d'injections et de contrôles glycémiques requis qu'un schéma basal-bolus car, comme l'enquête INTENSIIA l'a montré, les diabétologues peuvent plus facilement centrer leur action éducative sur un seul critère avec les insulines prémix ; un tel schéma prémix est aussi plus facile à enseigner de façon graduée que le schéma basal-bolus. L'éducation thérapeutique peut se limiter, pour les patients les moins éduqués, à l'injection d'insuline (sans l'adaptation) ; les doses sont dans ce cas fixées par l'infirmière qui ne passe qu'une seule fois par jour, puisque

la consigne majeure est « d'adapter les doses d'insuline en fonction de la glycémie qui précède l'injection suivante » et les doses d'insuline peuvent donc être anticipées sur 24 heures. L'avantage de cet adage est de fonctionner dans tous les schémas de prémix. Les patients plus éduqués pourront appliquer cette règle eux-mêmes, sans l'aide d'une infirmière ; les plus actifs et/ou ceux qui souhaitent varier leurs repas pourront tenir compte de l'activité physique et du contenu glucidique des repas et apporter une correction à la dose d'insuline prévue.

Il s'agit donc de comparer ce mode d'éducation à celui imposé par la mise en place d'un schéma basal-bolus. Dans notre enquête, il ressort le poids relativement proche de chaque item éducatif (*tableau 1*) pour l'éducation des patients au schéma basal-bolus ; on est tenté d'en conclure que chaque item est aussi important et qu'il faut donc que les patients intègrent ces différentes manières de raisonner en plus des contraintes que cela suppose ; en effet, si on peut admettre que la durée d'action des insulines prémix comportant de forts pourcentages d'insuline rapide permet de fixer comme repère d'efficacité la glycémie 4 à 7 heures après l'injection, ce raisonnement paraît inapplicable aux insulines rapides, et qui plus est aux analogues rapides de l'insuline ; il est donc souhaitable de réaliser des glycémies postprandiales pour le suivi et l'adaptation des doses dans les schémas basal-bolus, or les diabétologues constatent qu'elles sont difficiles à obtenir des patients !

Les patients qui acceptent de telles contraintes et qui sont capables de manier les différents critères de variations des doses d'insuline rapide ont tout intérêt à adopter un schéma basal-bolus. Le choix de ce schéma relève donc d'une véritable enquête éducative avec ces patients avant d'en décider. En outre, il est intéressant de noter que si les diabétologues de notre enquête ont accordé la même place à tous les critères d'adaptation dans les schémas basal-bolus (quelle que soit leur préférence, schéma prémix ou basal-bolus), ils sont tout de même 30 % à demander à leurs patients de réaliser des doses en fonction d'un algorithme (*tableau*

d'adaptation des doses) qui ne tient compte que d'un seul paramètre, la glycémie pratiquée immédiatement avant le repas ; ces tableaux sont la plupart du temps réalisés avant la sortie de l'hospitalisation, c'est-à-dire hors du contexte d'activité habituelle des patients – dont ils ne tiennent pas compte –, et avec des repas standardisés qui ne correspondent pas aux habitudes du patient. S'agit-il vraiment ici d'éducation thérapeutique ? Est-on bien sûr que ces patients bénéficiant d'un schéma dit « optimisé » – mais en fait sous-utilisé – ne seraient pas mieux équilibrés avec un schéma prémix qui correspondrait mieux à leur degré d'acceptabilité et leur capacité à utiliser le schéma insulinaire sur un seul critère ?

Du point de vue du prescripteur, les raisons orientant les choix de schéma par les diabétologues dans l'enquête INTENSIIA apparaissent assez superposables à celles notées dans l'étude de Grant *et al.* [27] aux États-Unis, dès lors que l'on admet que, parmi les trois critères principaux, le « niveau d'HbA_{1c} visé » par les diabétologues français équivaut aux facteurs de comorbidité retenus par les diabétologues américains ; les deux autres facteurs « HbA_{1c} de départ » et « profil glycémique » sont retenus comme majeurs pour les diabétologues français et américains. En revanche, les critères « adhésion du patient » (60 % des diabétologues américains interrogés) et « motivation du patient » (67 % des diabétologues américains interrogés), sont typiquement nord-américains, car seulement 33 % des diabétologues français interrogés ont accordé une importance au critère « vie et mode de vie du patient », même si ces items ne sont pas tout à fait superposables.

Note des auteurs

Les résultats de l'enquête INTENSIIA (Inventaire des tactiques et des nouvelles stratégies d'intensification insulinaires adaptées) ont été présentés sous forme de communications affichées lors du congrès Santé – Éducation du groupe Diabète éducation de langue française (DELF) à Paris en février 2010 et lors du congrès francophone annuel de la Société francophone de diabétologie (SFD) à Lille en mars 2010 [Monguillon P, *et al.* Diabetes Metab 2010;36(Special issue 1):A41, Abstract P7].

Les points essentiels

- À l'étape de l'intensification de l'insulinothérapie, les facteurs de choix privilégiés par les diabétologues sont les mêmes quels que soient les schémas choisis : taux d'HbA_{1c} de départ, objectif d'HbA_{1c} visé, profil glycémique (par ordre d'importance décroissant).
- Au-delà de ces critères de choix primordiaux, les diabétologues privilégiant les schémas prémix semblent accorder plus d'importance au style de vie et à la vie du patient que les diabétologues privilégiant les schémas basal-bolus.
- Les diabétologues semblent influencés par le schéma initial instauré au moment de l'introduction de l'insuline : évolution majoritaire vers un basal-bolus à partir d'un schéma combinant insuline basale lente + antidiabétiques oraux, évolution vers trois prémix à partir d'un échec de deux prémix.
- Les modes d'éducation à l'insulinothérapie intensifiée varient selon les diabétologues, en particulier pour l'éducation thérapeutique aux insulines prémix. Les diabétologues privilégiant les schémas prémix semblent éduquer leurs patients à ce type de schémas de manière plus graduelle, en centrant l'éducation sur des items considérés comme prioritaires.

Conclusion

L'enquête INTENSIIA (Inventaire des tactiques et des nouvelles stratégies d'intensification insuliniennes adaptées) a permis de mettre en évidence un certain nombre de points concernant nos prescriptions insuliniennes au stade de l'intensification chez le patient diabétique de type 2 :

- le schéma d'intensification est largement orienté par le schéma insulinique initial ;
- la plus grande importance est accordée à des critères de choix médicaux, tels que le taux d'HbA_{1c} de départ et le taux d'HbA_{1c} visé, largement devant des critères centrés sur le patient lui-même ;
- le critère « habitude du praticien » intervient certainement, et avec une place de choix, dans les décisions prises par le prescripteur ;
- le *gold standard* que constitue le schéma basal-bolus peut être largement sous-utilisé lorsque des algorithmes rudimentaires en constituent le mode d'adaptation (30 % des cas dans notre enquête).

En fonction de ces différents constats, nous proposons une approche centrée sur le patient, mais tenant compte des réalités, en particulier de l'importance du niveau d'HbA_{1c} de départ. Jusqu'à 2 % au-dessus de l'objectif d'HbA_{1c} visé, l'ajout d'un analogue lent de l'insuline aux antidiabétiques oraux semble faire peu de doute ; en revanche, au-delà de 2 % d'HbA_{1c} à gagner, les schémas insuliniens à deux ou trois prémix pourraient constituer une alternative intéressante au schéma basal-bolus, en particulier chez des patients désireux de limiter le nombre d'injections et de glycémies capillaires et chez les patients chez qui l'on pense qu'une éducation thérapeutique multicritère à l'insuline n'est pas souhaitable ou est trop complexe. Finalement, nous proposons une stratégie d'intensification assez proche de celle qui se profile pour les antidiabétiques oraux, c'est-à-dire une stratégie évolutive, centrée sur le patient et personnalisée ; il est possible que l'on ne soit pas non plus très loin des critères recommandés pour l'éducation thérapeutique.

Il reste bien entendu à réaliser des études cliniques suffisamment longues, visant à comparer les différentes stratégies d'intensification de l'insulinothérapie dans le diabète de type 2 et prenant en compte les paramètres éducatifs des patients, les schémas thérapeutiques utilisés et les coûts afférents, incluant les coûts de la dépendance et ceux de l'éducation thérapeutique.

Financement de l'étude

L'enquête INTENSIIA (Inventaire des tactiques et des nouvelles stratégies d'intensification insuliniennes adaptées) a été entièrement financée par le laboratoire Novo-Nordisk. Celui-ci n'est pas intervenu dans la conception des cas cliniques théoriques et standardisés, librement conçus par le comité d'experts (les auteurs de cet article), ni dans le recueil et l'analyse des données de l'enquête, assurés par un organisme extérieur indépendant (BVA Healthcare).

Conflits d'intérêt

Les auteurs de cet article sont les membres du Comité d'experts de l'enquête INTENSIIA ; à ce titre, ils déclarent avoir perçu des honoraires du laboratoire Novo-Nordisk.

- **Pascal Monguillon** déclare avoir participé à des essais cliniques, à des « boards » de consultants et à des réunions scientifiques en tant qu'intervenant, et avoir perçu des honoraires pour cela, des firmes pharmaceutiques Lilly-France, Novo Nordisk et Sanofi-aventis.

- **Jean-François Gautier** déclare avoir participé à des essais cliniques, à des « boards » d'experts et à des réunions scientifiques en tant qu'intervenant, et avoir perçu des honoraires pour cela, des firmes pharmaceutiques suivantes : Alliance Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca, Lilly-France, Merck Sharp & Dohme Chibret, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-aventis et Servier.

- **Annick Fontbonne** déclare ne pas avoir d'autre conflit d'intérêt en rapport avec le contenu de cet article.

Références

- [1] AFSSAPS-HAS. Recommandation Professionnelle. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation). Novembre 2006. Recommandation de Bonne Pratique (Synthèse, Recommandation et Argumentaire). *Diabetes Metab* 2007;33(1-cahier 2):1S1-1S105. www.has-sante.fr
- [2] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203 & *Diabetologia* 2009;52:17-30.
- [3] Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. AACE/ACE Consensus Statement. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: An algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540-59.
- [4] Davidson MB. Starting insulin therapy in type 2 diabetic patients: Does it really matter how? *Diabetes Care* 2005;28:494-5.

- [5] Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative review: A rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med* 2006;145:125-34.
- [6] Halbron M, Jacqueminet S, Sachon C, et al. Insulin therapy for type 2 diabetes: Premixed or basal-prandial? *Diabetes Metab* 2007;33:316-20.
- [7] Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, et al. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 2009;52:1990-2000.
- [8] van Avendonk MJP, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: What is the evidence? *Diabetes Obes Metab* 2009;11:415-32.
- [9] Timlin L, Cleall S, Benroubi M, et al. INSTIGATE Study: Differences in initial insulin regimens initiated in patients with type 2 diabetes in 5 European countries. *Diabetologia* 2007;50(Suppl.1):S427 [Abstract PS1032].
- [10] Charles MA, Tchorny-Lessenot S, Pentel J, et al. Insulin titration; Gaining an understanding of the burden of type 2 diabetes in Europe (INSTIGATE): Number of French patients admitted in hospitals at time of insulin initiation. *Diabetologia* 2007;50(Suppl.1):S146 [Abstract PS336].
- [11] Raccach D, Hanaire-Broutin H, Sert-Langeron C, et al. Insulin initiation in type 2 diabetic patients: Admitted in hospital in France and follow-up at 1 year. The "IDAHO 2" study. *Diabetes Metab* 2006;32:244-50.
- [12] Simpson A, Nicolay C, Goday A, et al. Clinical and patient reported outcomes in 5 European countries at 6 months following insulin initiation. *Diabetologia* 2008;51(Suppl.1):S70 [Abstract OP154].
- [13] Liebl A, Jones S, Benroubi M, et al. Clinical outcomes at 24 months following insulin initiation in Europe: Data from the INSTIGATE study. *Diabetologia* 2009;52(Suppl.1):S379 [Abstract PS964].
- [14] Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-30.
- [15] Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
- [16] Raccach D, Bretzel RG, Owens D, et al. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough – what next? *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:257-64.
- [17] Cramer JA, Pugh MJ. The influence of insulin use on glycemic control: How well do adults follow prescriptions for insulin? *Diabetes Care* 2005;28:78-83.
- [18] Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, et al. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care* 2010;33:240-5.
- [19] Tuerk PW, Mueller M, Egede LE. Estimating physician effects on glycemic control in the treatment of diabetes: Methods, effects sizes, and implications for treatment policy. *Diabetes Care* 2008;31:869-73.
- [20] Monnier L, Colette C. Addition of rapid-acting insulin to basal insulin therapy in type 2 diabetes: Indications and modalities. *Diabetes Metab* 2006;32:7-13.
- [21] Shah BR, Hux JE, Laupacis A, et al. Clinical inertia in response to inadequate glycemic control: Do specialists differ from primary care physicians? *Diabetes Care* 2005;28:600-6.
- [22] Raskin P, Allen E, Hollander P, et al; INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: A comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005;28:260-5.
- [23] Janka HU, Plewe G, Riddle MC, et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:254-9.
- [24] Smith H, Simpson A, Tynan A, et al. Cost and resource use associated with different insulin regimens initiated in 5 European countries in the 6 months following initiation of insulin. *Diabetologia* 2008;51(Suppl.1):S443-S444 [Abstract PS1090].
- [25] Christiansen JS, Liebl A, Davidson JA, et al. Mid- and high-ratio premix insulin analogues: Potential treatment options for patients with type 2 diabetes in need of greater postprandial blood glucose control. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:105-14.
- [26] Roden M. Optimal insulin treatment in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1801-3.
- [27] Grant RW, Wexler DJ, Watson AJ, et al. How doctors choose medications to treat type 2 diabetes: A national survey of specialists and academic generalists. *Diabetes Care* 2007;30:1448-53.