

L'intensification de l'insulinothérapie en médecine familiale – Viser la simplicité

Stewart B. Harris M.D. MPH FCFP FACPM

Professeur de médecine familiale

Chaire pour le contrôle du diabète de l'Association canadienne du diabète

Chaire d'études en médecine familiale Ian McWhinney

Schulich School of Medicine & Dentistry

Université Western

London (Ontario) Canada

Financement et déclarations du conférencier

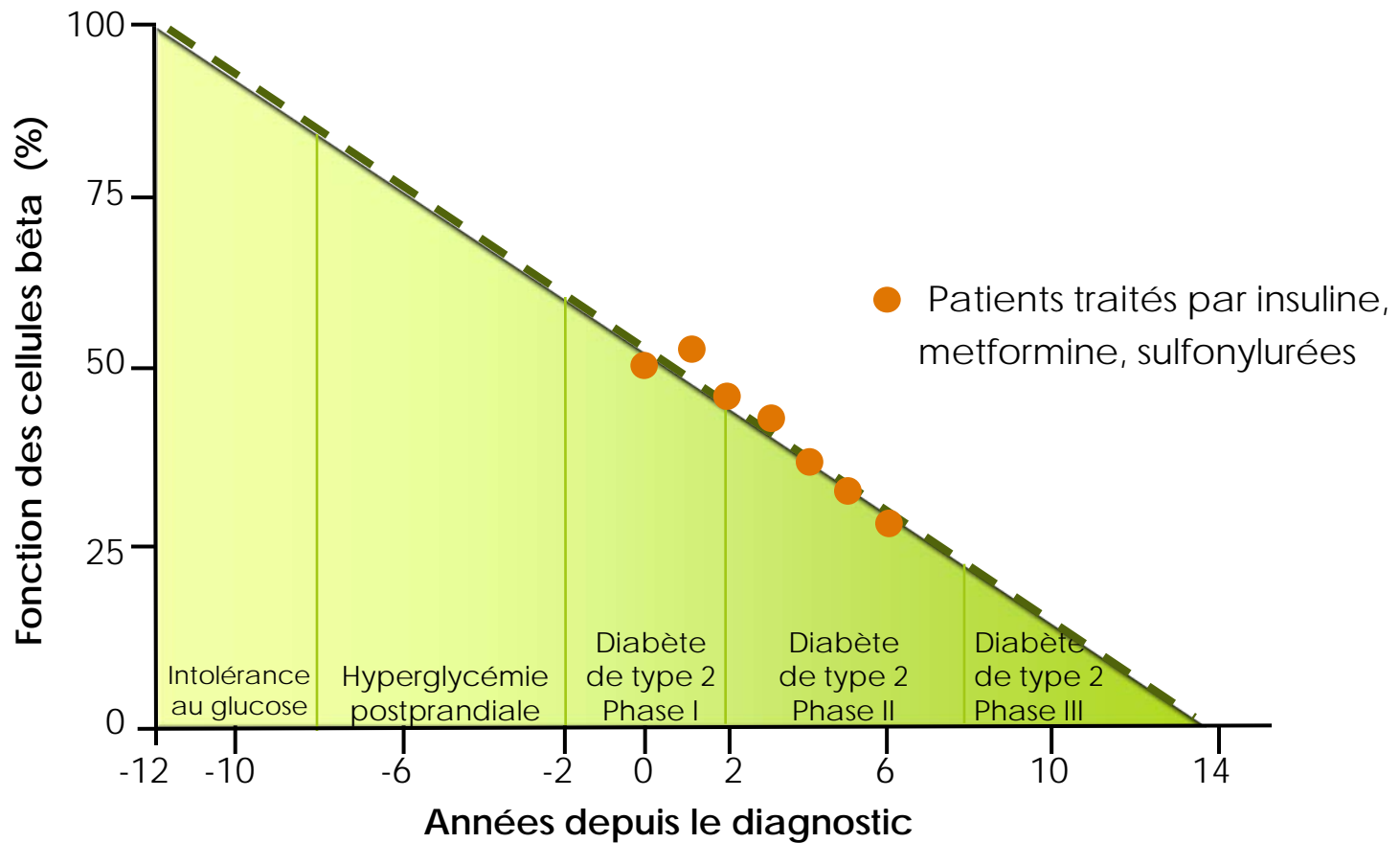
- Cet essai était commandité par Sanofi Canada.
- Dr S. B. Harris déclare avoir reçu :
 - des honoraires de consultant et de membre des comités consultatifs de Sanofi, Lilly, Novo Nordisk, Janssen, Merck, Takeda, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb et AstraZeneca;
 - des honoraires de conférencier de la part de Sanofi, Novo Nordisk, Lilly, Astra Zeneca et Merck.
 - Il déclare également que son institution a reçu un financement pour la recherche et des activités éducatives de la part de Sanofi, Merck et Novo Nordisk.

Objectifs

- Comprendre l'inertie clinique en ce qui concerne l'insulinothérapie en médecine familiale.
- Examiner les résultats d'une stratégie basale plus (essai START).

L'inertie clinique dans le traitement du diabète de type 2 au Canada

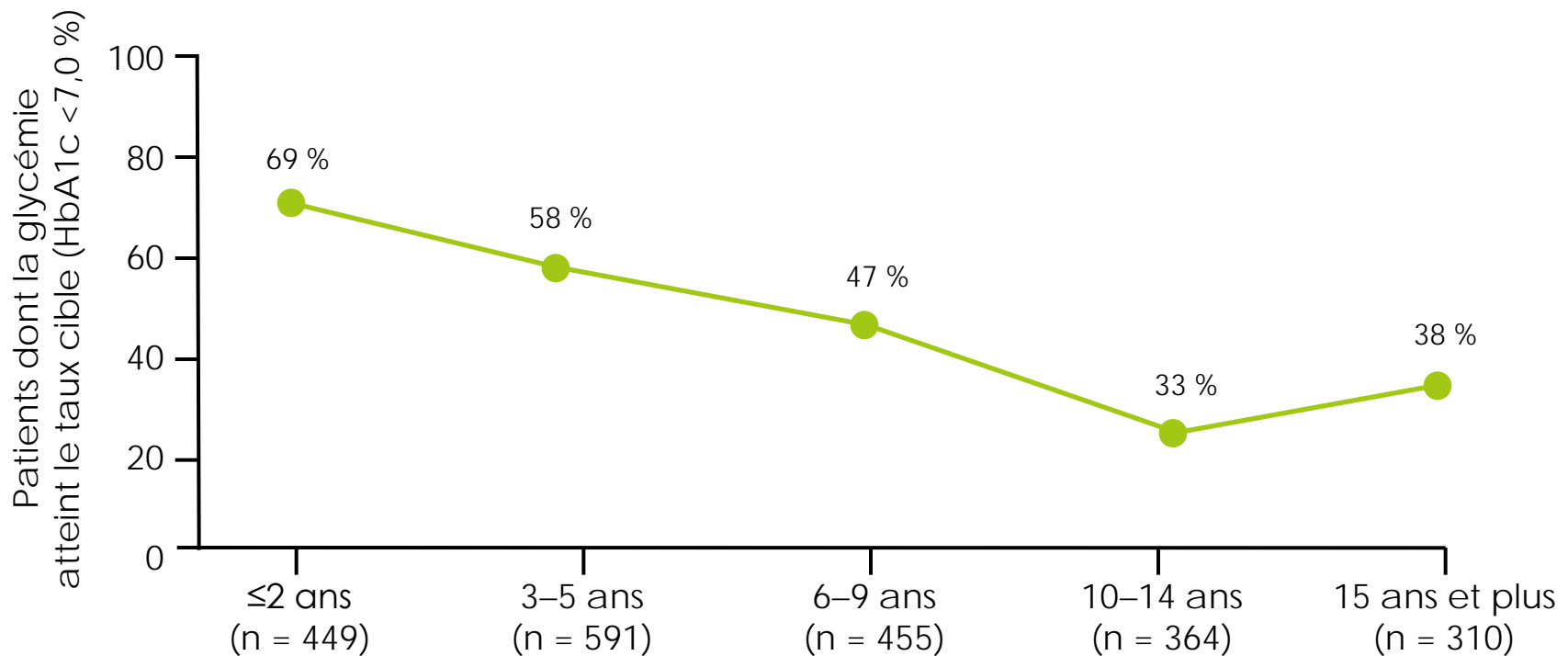
Le diabète de type 2 est une maladie progressive



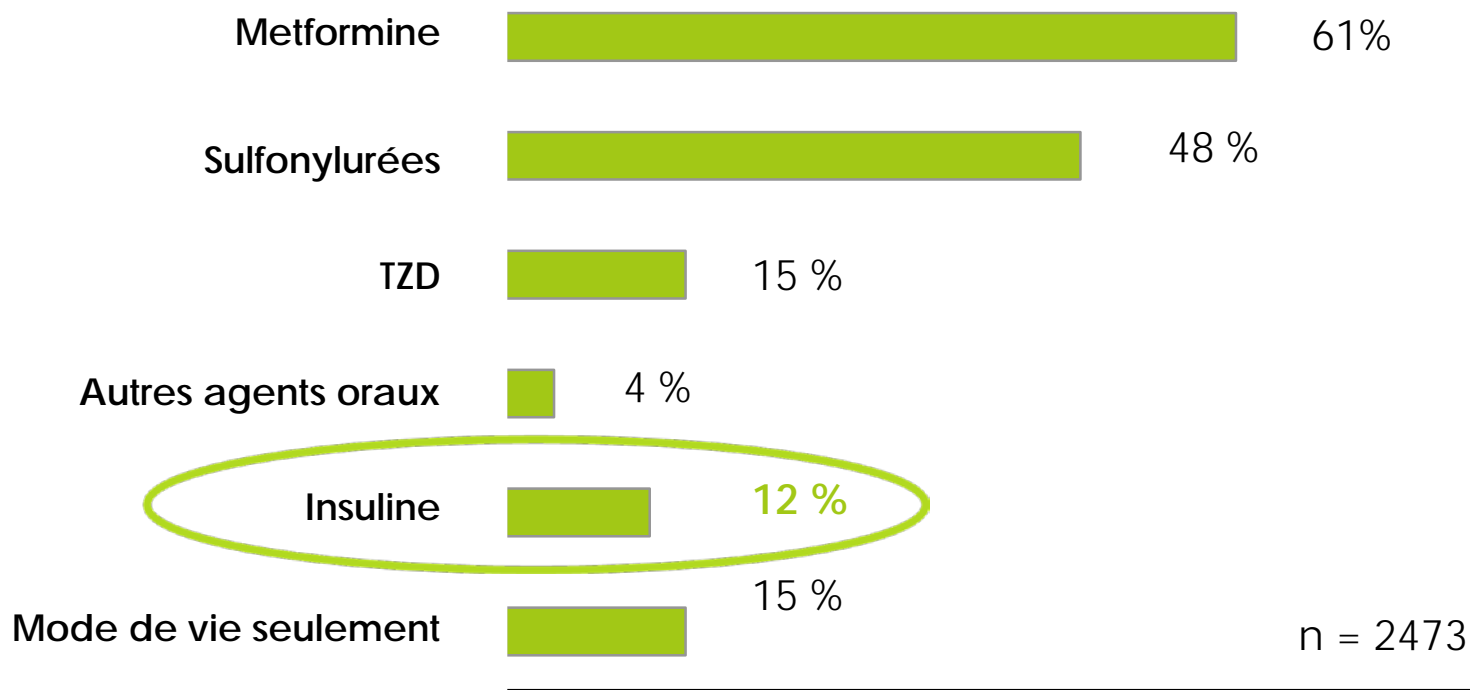
Étude UKPDS (*The United Kingdom Prospective Diabetes Study*)

Le contrôle de la glycémie diminue avec la durée du diabète de type 2

- Seulement 38 % des patients atteints de diabète de type 2 depuis 15 ans et plus contrôlent bien leur glycémie.



La sous-utilisation de l'insulinothérapie en 2005



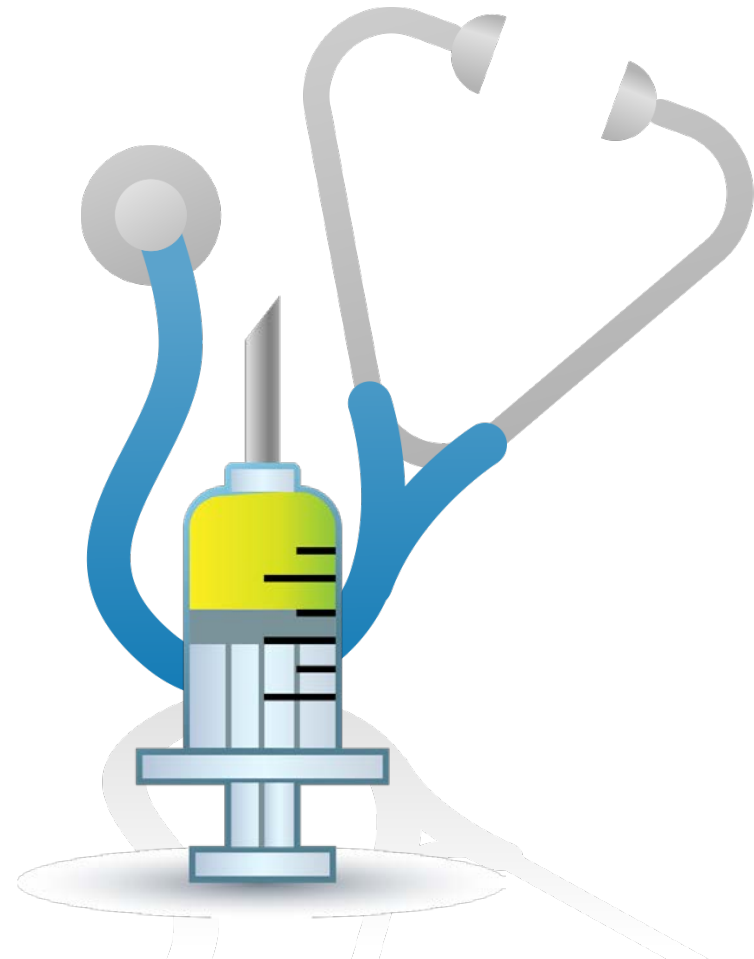
Traitements pour le diabète (% des utilisateurs)

La sous-utilisation de l'insulinothérapie en 2011

- Dans une cohorte canadienne de 2 335 patients atteints de diabète de type 2 dont :
 - l'âge moyen était de 62,9 ans;
 - la durée moyenne du diabète était de 10,6 ans;
 - la prévalence de complications ou de maladies concomitantes était forte.
- **20 % de ces patients indiquaient qu'ils recevaient une insulinothérapie**

L'intensification de l'insulinothérapie doit pouvoir être effectuée dans un contexte de soins primaires

- **Les médecins de famille** doivent accepter la responsabilité d'intensifier l'insulinothérapie de leurs patients.
- Cette intensification du traitement **est effectuée actuellement de manière médiocre** – l'insulinothérapie est amorcée trop tardivement et elle n'est pas assez vigoureuse.
- Il est **nécessaire d'avoir des méthodes simplifiées** qui sont efficaces, sûres et réalisables.



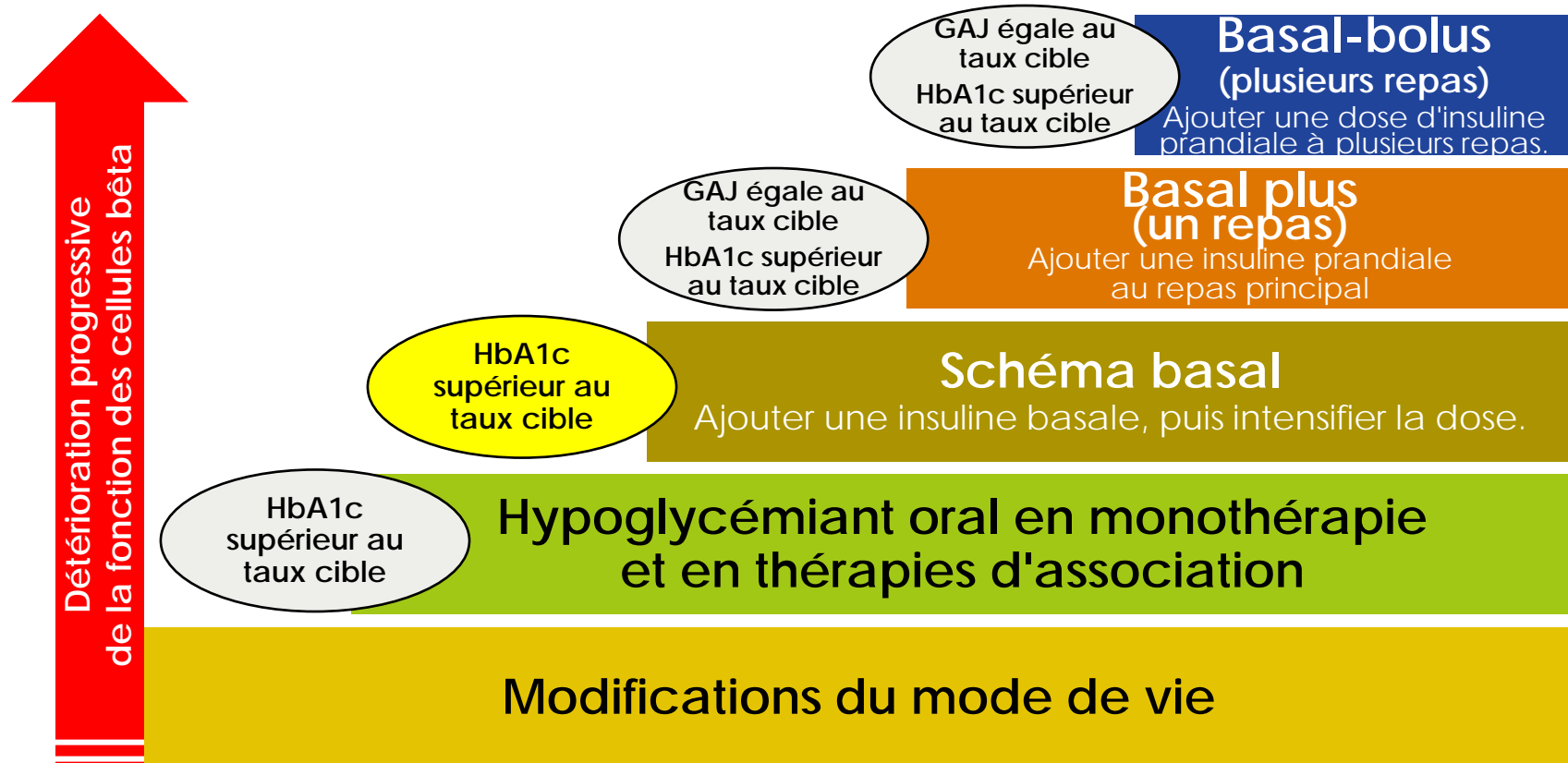
Méthodes d'intensification par étape du traitement

Une maladie évolutive nécessite un traitement évolutif

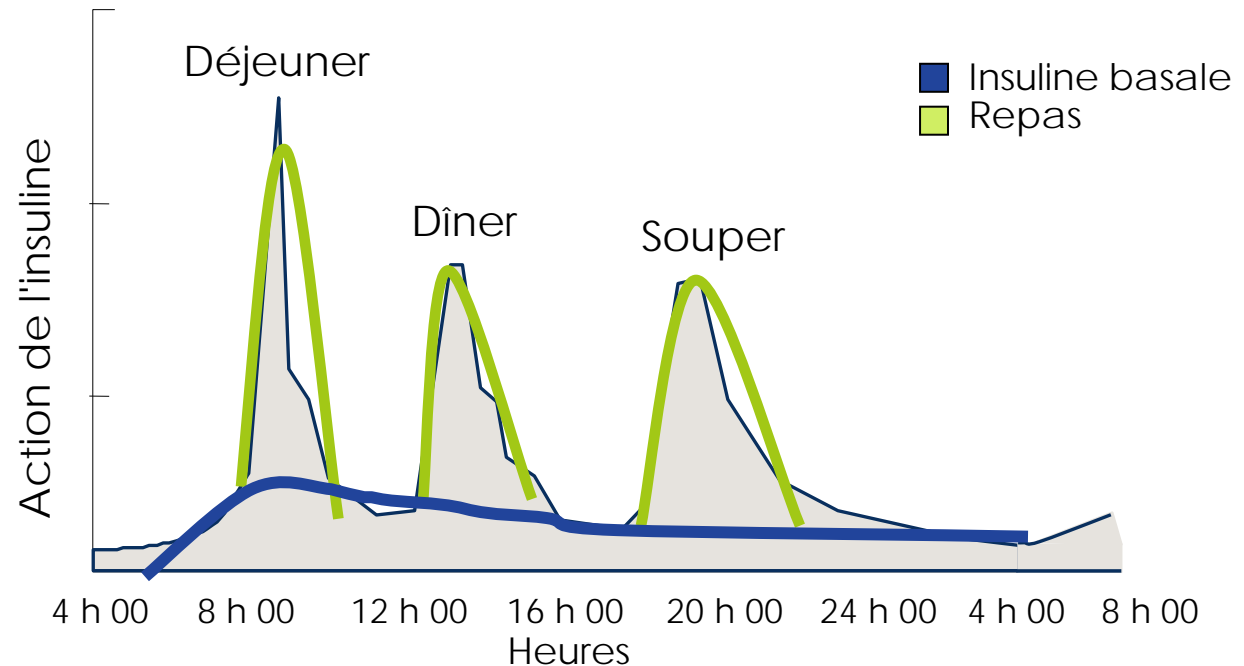
- Des analogues de l'insuline basale sont souvent ajoutés aux antidiabétiques oraux (ADO).
- Avec le temps, l'insuline basale peut ne plus suffire à assurer un contrôle optimal de la glycémie.
- Les facteurs suivants indiquent la nécessité d'ajouter une insuline prandiale (bolus) :
 - le taux d'HbA1c demeure supérieur au taux cible malgré une GAJ acceptable avec l'insuline basale (ce qui indique une hausse de la glycémie postprandiale);
 - l'impossibilité d'intensifier davantage l'insulinothérapie basale en raison d'épisodes d'hypoglycémie nocturne.

Viser la simplicité

- une méthode de traitement par étape

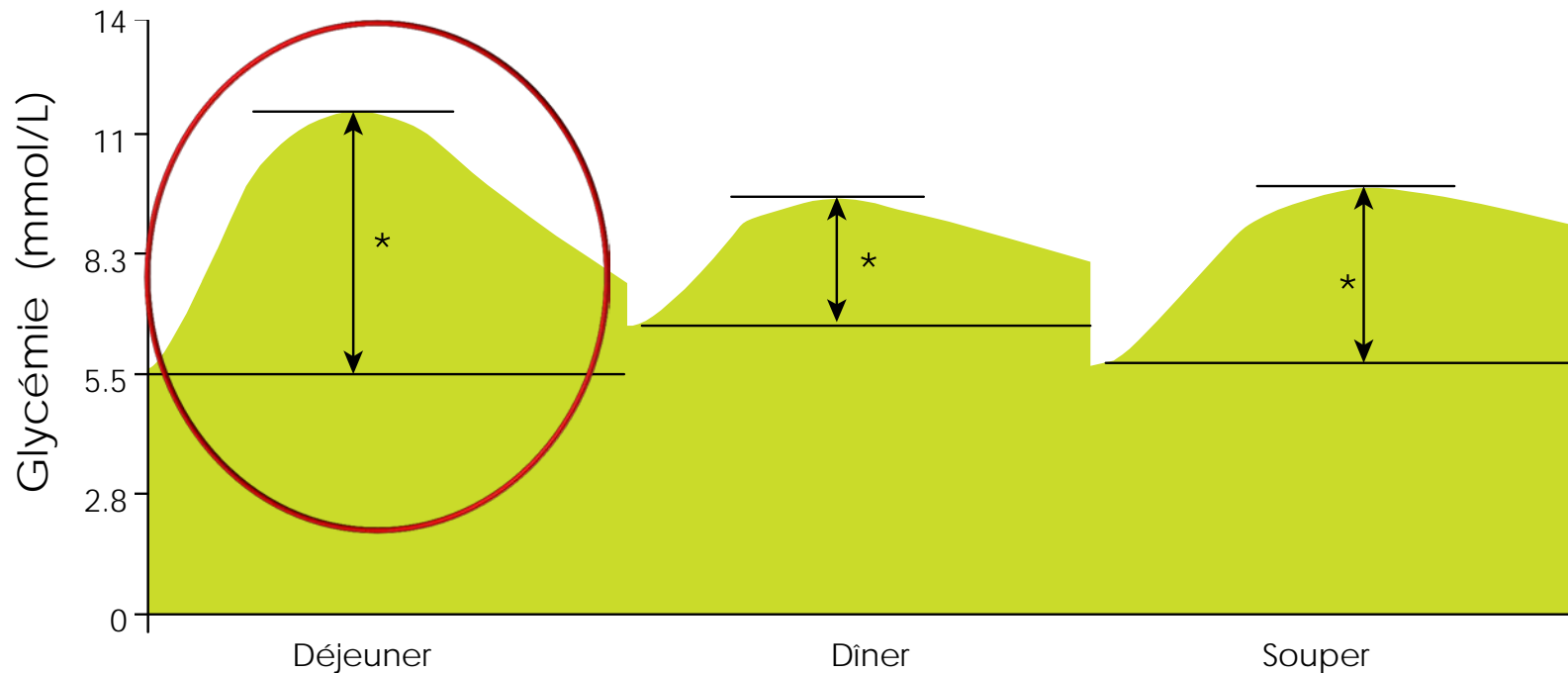


Les analogues de l'insuline sont ceux qui se comparent le plus au profil de l'insuline physiologique



- ✓ L'utilisation d'une analogue de l'insuline à action prolongée (détémir, glargine) peut être envisagée comme solution alternative à une insuline à action intermédiaire, comme l'insuline basale.
- ✓ On devrait envisager l'emploi d'une analogue de l'insuline à action rapide au lieu d'une insuline régulière.

Le déjeuner est le repas où l'amplitude de l'excursion glycémique est la plus importante de la journée



- Pour une consommation de glucides identique, l'amplitude de l'excursion glycémique était deux fois plus importante au déjeuner et 66 % (deux tiers) plus importante au souper qu'au dîner¹.
- Lorsque les patients ont une consommation uniforme de glucides tout au long de la journée (70 g par repas), l'amplitude de leur excursion glycémique est beaucoup plus importante au déjeuner qu'au dîner ou au souper².
- Cette amplitude peut être due au « phénomène de l'aube ».

*excursion glycémique maximale

1. D'après Franc, S. et coll. *Diabetes Care*. 2010;33:1913-18.

2. Pearce, K.L. et coll. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:638-44.

Justification de l'essai START

- Puisque les médecins de famille traitent la grande majorité des patients atteints de diabète de type 2, ils **doivent** donc apprendre à intensifier l'insulinothérapie de leurs patients.
- Les médecins de famille citent fréquemment leur propre crainte d'induire l'hypoglycémie et leurs contraintes de temps comme obstacles à l'intensification de l'insuline¹.
- Les stratégies d'ajout progressif d'une insuline prandiale (bolus) à l'insuline basale sont de plus en plus acceptées. Cependant, la meilleure procédure à suivre est incertaine.
- Un algorithme d'administration de l'insuline prandiale géré par le patient peut-il être aussi efficace que celui de l'insuline basale?
- Essai **START** : Un algorithme d'intensification de l'insulinothérapie géré par le patient peut-il permettre un contrôle de la glycémie comparable à un algorithme d'intensification de l'insuline prandiale géré par le médecin?

1. Harris, S.B. et coll. ADA 68th Scientific Sessions, San Francisco, CA, June 6-10, 2008. Abstract 455-P.



Does a Patient-Managed Insulin Intensification Strategy With Insulin Glargine and Insulin Glulisine Provide Similar Glycemic Control as a Physician-Managed Strategy? Results of the START (Self-Titration With Apidra to Reach Target) Study

A Randomized Noninferiority Trial

OBJECTIVE

Diabetes self-management is universally regarded as a foundation of diabetes care. We determined whether comparable glycemic control could be achieved by self-titration versus physician titration of a once-daily bolus insulin dose in patients with type 2 diabetes who are unable to achieve optimal glycemia control with a basal insulin.

*Stewart B. Harris,¹ Jean-François Yale,²
Lori Berard,³ John Stewart,⁴
Babak Abbaszadeh,⁴ Susan Webster-
Bogaert,¹ and Hertzel C. Gerstein⁵*

Plan de l'essai START

Patients âgés ≥ 30 ans, atteints de diabète de type 2, recevant :
- insuline glargine, NPH, détémir \pm ADO et ayant un taux d'HbA1c $>7,0\%$;
ou
- 2 ou 3 ADO et ayant un taux d'HbA1c $\geq 7,8\%$

Suivi de patients ayant un taux d'HbA1c $>7,0\%$ et ne répondant pas aux critères de randomisation.

glulisine (matin) + glargine;
gérée par le médecin

glargine \pm ADO¹
(intensification en fonction de la GAJ)

R^{2,3}

glulisine (matin) + glargine;
gérée par le patient

1^{re} visite
(sem. 0)

2^e visite
(sem. 12)

3^e visite
(sem. 24)

4^e visite
(sem. 36)

Simple auto-intensification de l'insuline glulisine visant une glycémie postprandiale 2 h après le déjeuner de 5,0 à 8,0 mmol/L fondée sur une surveillance et un algorithme d'intensification établis.

¹ Interrompre : TZD, DPP-IV, GLP-1.

² Si le taux d'HbA1c $>7,0\%$ et que le patient a subi ≥ 1 épisode d'hypoglycémie nocturne confirmé **ou** que sa GAJ $\leq 6,0$ (selon au moins 2 mesures de la glycémie au cours de la semaine précédente).

³ Interrompre la sulfonylurée en présence d'hypoglycémie diurne.

Protocole de la phase préalable

- L'insuline basale des patients était remplacée par une injection par jour d'insuline glargine administrée le soir.
 - Dose initiale lors du remplacement :
 - même dose que l'insuline NPH 1 fois par jour ou réduction de 20 % de la dose totale d'insuline NPH 2 fois par jour ;
 - réduction de 30 % de la dose d'insuline détémir.
 - Intensification de la dose :
 - Ajout de 1 U/jour jusqu'à ce que le patient atteigne une GAJ \leq 5,5 mmol/L.
- Les ADO demeuraient les mêmes (les TZD et les inhibiteurs de la DPP-IV étaient interrompus).
- Dose initiale d'insuline glargine pour les patients n'ayant jamais reçu d'insuline : 10 U

Intervention – tous les patients

- Après la randomisation, tous les patients :
 - continuaient de recevoir leur dose fixe d'insuline glargine
 - et ajoutaient une injection d'insuline glulisine avant le déjeuner;
 - prenaient leur déjeuner habituel;
 - n'avaient pas à tenir un journal alimentaire.

Justification de l'ajout de l'insuline glulisine au déjeuner

- **Maximiser la sécurité du patient** en réduisant le risque d'hypoglycémie nocturne.
- Élargir une **pratique courante**. Plusieurs patients qui reçoivent une insuline basale ont l'habitude de mesurer leur glycémie le matin. L'ajout d'un algorithme d'intensification de l'insulinothérapie par une insuline prandiale au déjeuner exige du patient **une seule mesure supplémentaire de sa glycémie** un peu plus tard le matin même.
- **Commodité** pour le patient de pouvoir s'administrer cette injection supplémentaire à la maison.
- L'optimisation du taux de glycémie plus tôt dans la journée peut contribuer au bon contrôle de la glycémie **pendant tout le reste de la journée**.
- Pourrait faciliter la poursuite de l'intensification de l'insulinothérapie à d'autres repas plus tard dans le cours du traitement.

Paramètre primaire

- Atteinte d'un **taux d'HbA1c ≤ 7 % sans épisodes d'hypoglycémie sévère** 24 semaines après la randomisation.
 - Épisodes d'hypoglycémie sévère définis comme suit :
 - épisodes ayant nécessité une assistance avec GAJ $< 2,0$ mmol/L ou ayant répondu à un traitement;
- Réalisation d'un test de non-infériorité
 - Si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) était de **-5,0 % et plus**, le groupe d'intensification gérée par le patient était jugé non inférieur au groupe d'intensification gérée par le médecin.

Essai START - Résultats

Caractéristiques des patients

Caractéristiques des patients*	Groupe d'intensification gérée par le patient (n = 154)	Groupe d'intensification gérée par le médecin (n = 162)	Valeur p
Âge, années, moyen (ET)	60,4 (10,0)	60,2 (9,8)	0,72
Durée du diabète, années, moyenne (ET)	12,1 (8,0)	12,2 (8,6)	0,86
Taux d'HbA1c, moyen (ET)	8,2 (0,8)	8,3 (1,3)	0,86
IMC, kg/m ² , moyen (ET)	34,1 (7,2)	34,3 (7,9)	0,74
Patients présentant des complications associées au diabète lors de l'évaluation, n (%)	47 (30,5)	57 (35,2)	0,38

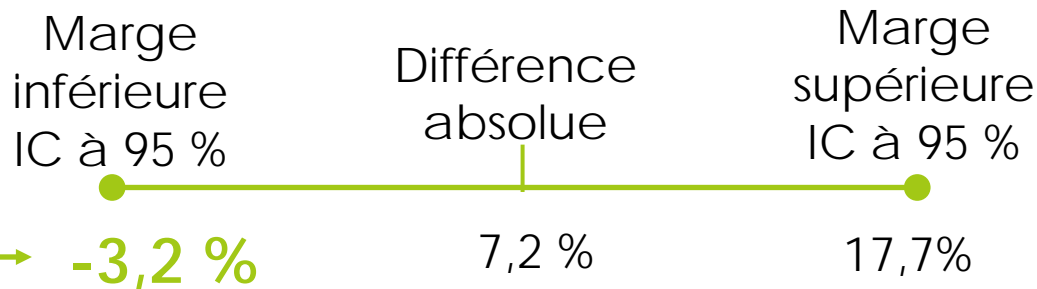
* Lors de la randomisation

Paramètre primaire

- Paramètre primaire double : Atteinte d'un **taux d'HbA1c ≤ 7 % sans épisodes d'hypoglycémie sévère.**
- Après un suivi moyen de 159,4 jours (ET 36,2), le paramètre primaire était réalisé par :
 - **28,4 % des sujets du groupe d'intensification gérée par le patient;**
 - **21,2 % des sujets du groupe d'intensification gérée par le médecin.**

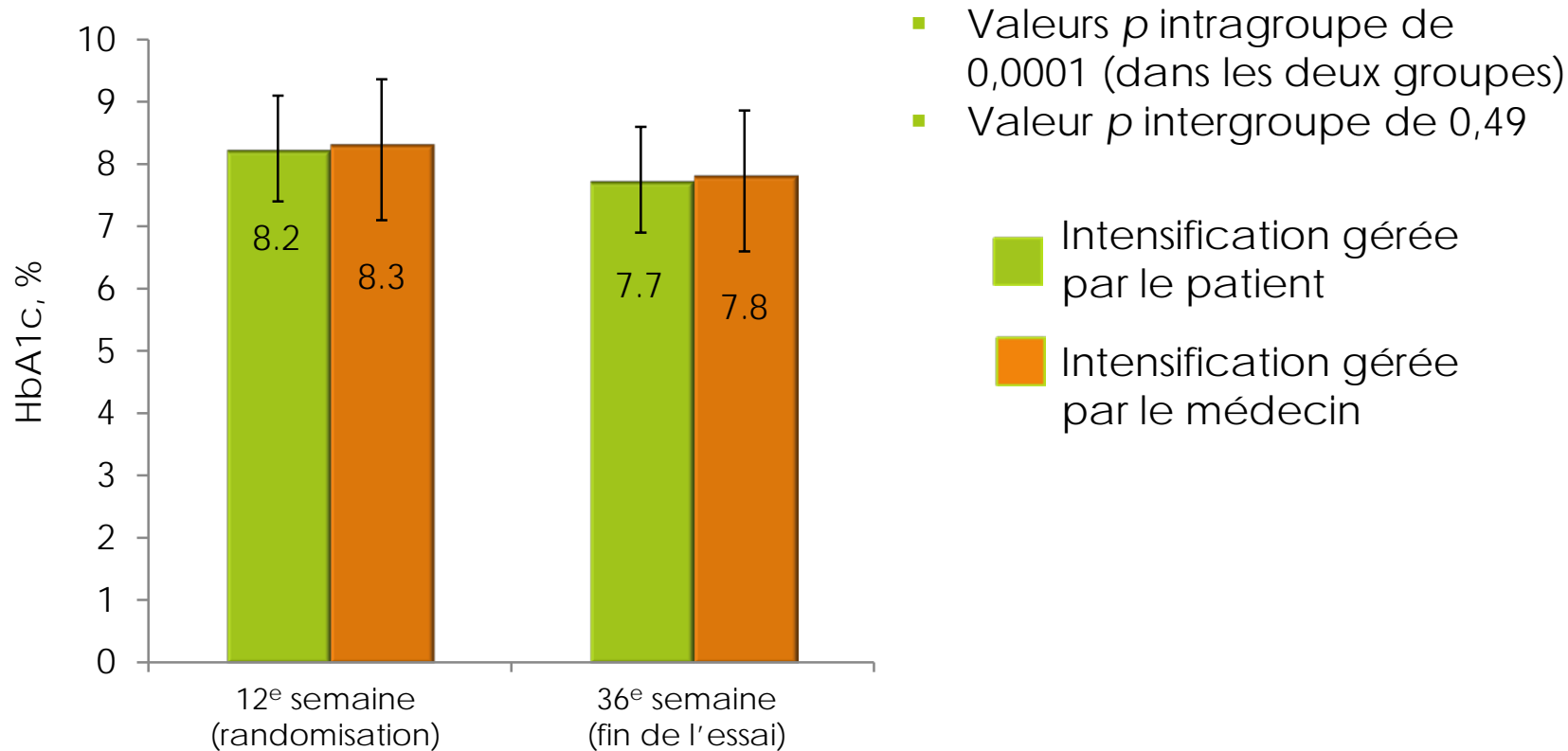
Les critères de non-infériorité* correspondaient à la définition.

*Si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) était de **-5,0 % et plus.**

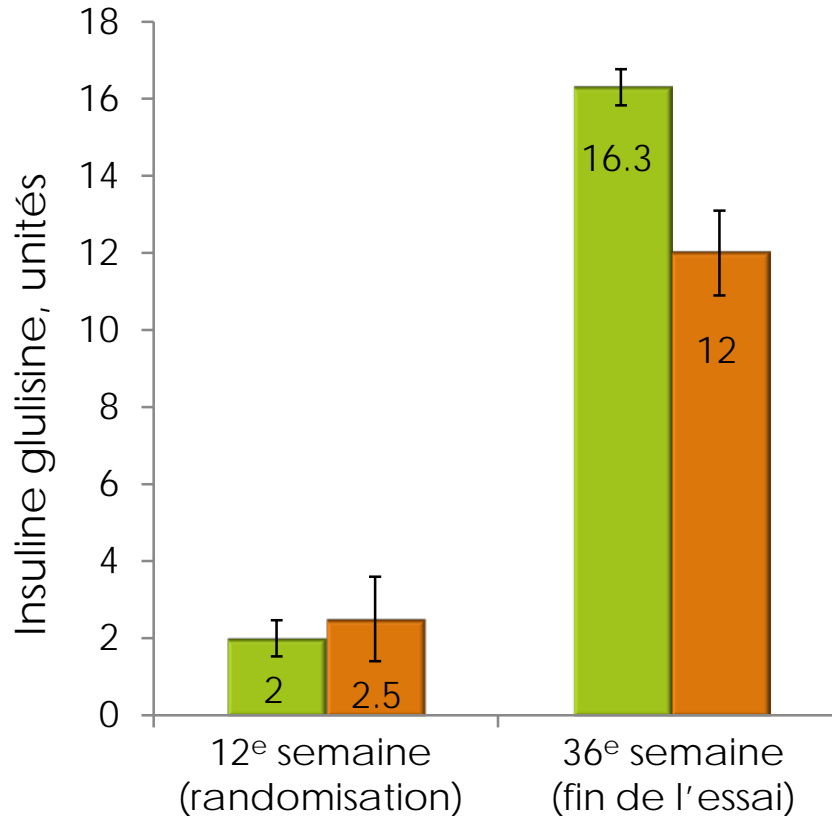


Paramètre secondaire – taux d'HbA1c

- **Le taux d'HbA1c a diminué** de manière significative dans les **deux** groupes.
- Aucune différence significative n'a été observée **entre** les deux groupes



Paramètre secondaire – dose d'insuline glulisine



- L'augmentation de cette dose était significativement **plus élevée** à la fin de l'essai dans le groupe d'intensification gérée par le **patient**.
- Différence moyenne ajustée de 5,6 unités (ET de 1,77) (IC à 95 % de 2,1 à 9,1, $p = 0,0018$)

- Intensification gérée par le patient
- Intensification gérée par le médecin

Paramètre secondaire – hypoglycémie

Patients ayant subi au moins 1 épisode d'hypoglycémie symptomatique

	Intensification gérée par le patient (N = 154)	Intensification gérée par le médecin (N = 162)	IC à 95 %	Valeur p
Tout épisode d'hypoglycémie	67,5 %	61,1%	-17,0 à 4,1	0,23
- Taux d'épisodes annualisé*	13,2	13,0	0,76 à 1,28	0,93
Tout épisode confirmé	63,6%	58,6%	-15,7 à 5,7	0,36
- Taux d'épisodes annualisé*	11,1	10,4	0,71 à 1,28	0,65
Tout épisode <3,1 mmol/L	33,8%	30,9%	-13,2 à 7,4	0,58
- Taux d'épisodes annualisé*	2,9	2,3	0,52 à 1,26	0,34
Tout épisode d'hypo nocturne	26,0%	28,4%	-7,4 à 12,2	0,63
- Taux d'épisodes annualisé*	3,5	2,9	0,58 à 1,15	0,25
Tout épisode d'hypo sévère	1,9%	1,9%	-3,1 à 2,9	0,95
- Taux d'épisodes annualisé*	1,3	1,7	0,32 à 5,62	0,69

La majorité des épisodes sont survenus entre 6 h et midi :
 Groupe d'intensification gérée par le patient : 58,3 %;
 Groupe d'intensification gérée par le médecin : 62,7 %.

* N par personne par année

Paramètre secondaire – hypoglycémie

Taux annualisés des épisodes d'hypoglycémie* de l'ensemble des patients

	Intensification gérée par le patient (N = 154)	Intensification gérée par le médecin (N = 162)	IC à 95 %	Valeur <i>p</i>
Épisodes d'hypoglycémie	8,9	8,1	0,62 à 1,32	0,61
Épisodes confirmés	7,1	6,2	0,60 à 1,29	0,51
Épisodes <3,1 mmol/L	1,4	3,6	0,45 à 1,25	0,27
Épisodes d'hypo nocturne	0,9	0,8	0,53 à 1,58	0,75
Épisodes d'hypo sévère	0,02	0,03	0,24 à 9,32	0,68

* N par personne par année

Paramètres secondaires – hypoglycémie, poids, satisfaction du traitement

Hypoglycémie

- On n'a observé aucune différence entre les groupes en ce qui concerne la proportion de patients ayant subi au moins un épisode d'hypoglycémie.
- La majorité des épisodes d'hypoglycémie sont survenus entre 6 h et midi.

Poids

- **Augmentation significative du poids corporel moyen** dans les deux groupes
- L'analyse intergroupe a révélé une augmentation significativement plus importante dans le groupe d'intensification gérée par le patient. Différence moyenne corrigée de 0,87 kg.

Satisfaction

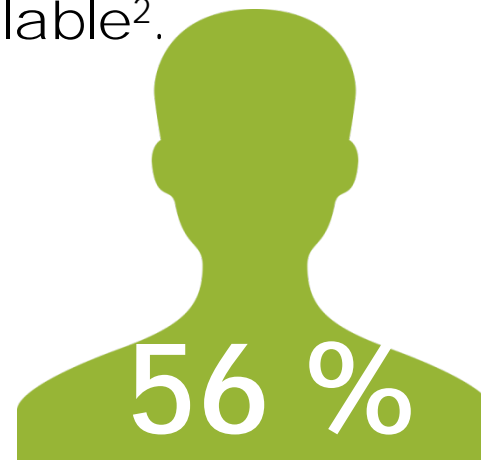
- À la fin du traitement, les patients accordaient la cote « **élevé** » (sur 18) à **leur taux de satisfaction**.
- À la fin de l'essai, la majorité des médecins (61 %) indiquaient **un degré de confiance très élevé** en ce qui concerne l'amorce et l'intensification de l'insulinothérapie.

Conclusions de l'essai START – Qu'avons-nous appris dans cet essai mené dans un contexte de vie réelle?

- L'essai START a démontré qu'un **algorithme d'intensification par une insuline prandiale gérée par le patient est efficace** (non inférieure à l'intensification gérée par le médecin) dans un contexte de soins primaires.
- L'emploi d'une méthode d'intensification au **déjeuner** est efficace.
- Les **patients** qui avaient la responsabilité de gérer l'intensification de leur insulinothérapie **intensifiaient leur insuline glulisine plus vigoureusement** que ne le faisaient les médecins des patients du groupe d'intensification gérée par les médecins.

De nombreux patients de soins primaires ont besoin d'une insuline prandiale

- **Essai INSIGHT : 50 % des patients** n'avaient pas atteint le taux cible, même après l'optimisation du traitement par une insuline basale¹.
- **Essai START: 56 % des patients** (315 des 561 patients) à qui on avait prescrit une insuline basale **ont eu besoin d'une intensification par une insuline prandiale** après les 12 semaines de la phase préalable².

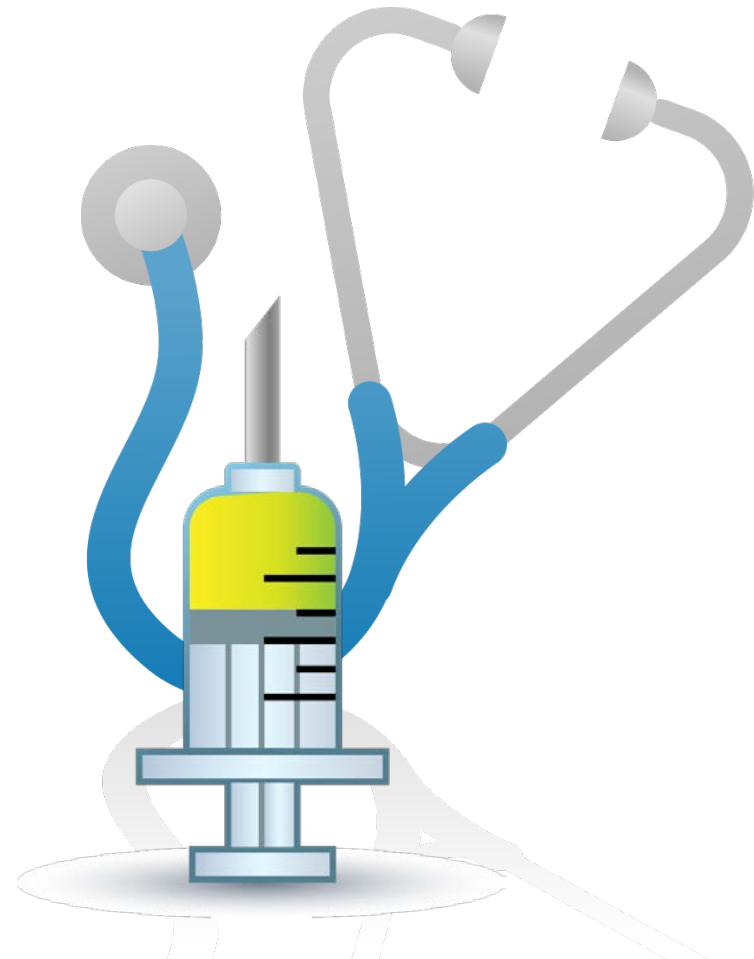


1. Gerstein, H.C. et coll. *Diabet Med.* 2006;23:736-42.

2. Harris, S.B. et coll. *Diabetes Care.* 2014;37:604-10.

L'intensification de l'insulinothérapie est un processus dynamique

- Seulement 21 % et 28 % des patients de cet essai ont obtenu un contrôle optimal de leur glycémie **sans** épisodes d'hypoglycémie sévère.
- Ce fait souligne le **besoin d'une intensification continue**
 - c.-à-d. l'ajout d'une dose d'insuline prandiale à d'autres repas peut s'avérer nécessaire.



Résumé et conclusions

- L'essai START a démontré qu'un **simple algorithme d'insulinothérapie basale plus géré par le patient était aussi sûr et efficace qu'un algorithme géré par le médecin.**
- Ce fait renforce la **faisabilité** de l'utilisation d'algorithmes gérés par les patients dans un contexte de soins primaires.
- C'est un **moyen simple** d'intensifier l'insulinothérapie lors de l'échec d'une thérapie par l'insuline basale.
- C'est une stratégie utile pour les médecins de famille qui traitent la vaste majorité des patients atteints de diabète de type 2.
- L'essai START propose une stratégie potentielle pour atténuer l'inertie clinique en matière d'intensification de l'insulinothérapie dans le contexte des soins primaires.