

Instauration d'une insulinothérapie dans le diabète de type 2 à partir des données ENTRED 2001-2003

N. Jourdan-Da Silva¹ ; S. Fosse¹ ; E. Eschwège² ; D. Simon^{2,3,4} ; A. Weill⁵ ; A. Penfornis^{4,6} ; M. Varroud-Vial⁴ ; A. Fagot-Campagna¹ ; pour le comité scientifique d'Entred.

¹Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice ; ²Institut national de la santé et de la recherche médicale, U780, hôpital Paul Brousse, Villejuif ; ³Service de diabétologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ; ⁴Ancred, Association nationale des réseaux diabète, Montgeron ; ⁵CnamTS, Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés, Paris ; ⁶Service de diabétologie, Centre hospitalier universitaire, Besançon

Objectifs d'Entred, Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques

- Description, évaluation et surveillance de la santé des personnes diabétiques traitées, des modalités et des résultats de leur prise en charge.
- Évaluation des réseaux diabète par comparaison des patients suivis dans le cadre des réseaux diabète à ceux suivis en pratique usuelle.

Objectifs de la présente analyse

- Étudier les caractéristiques des diabétiques de type 2 (DT2) en fonction de l'existence d'un traitement par insuline en France métropolitaine de 2001 à 2003.
- Estimer le taux d'initiation de l'insulinothérapie sur 27 mois.
- Rechercher les déterminants de cette insulinothérapie.

Méthodes

- Tirage au sort pour Entred de 10 000 personnes de 18 ans et plus :
 - affiliées au régime général des travailleurs salariés
 - remboursées d'une prescription d'anti-diabétique oral et/ou d'insuline au cours du dernier trimestre 2001.
- Délivrances d'antidiabétiques oraux ou d'insuline, issues des données de remboursements de l'Assurance maladie pour les années 2001-2002-2003.
- Autoquestionnaire portant sur l'année 2001 et questionnaire adressé aux médecins des répondants.
- Après exclusion de 13 femmes enceintes et sélection des DT2, la présente analyse a concerné 2 537 personnes traitées par ADO avant le 4^e trimestre 2001 et ayant répondu à l'enquête par auto-questionnaire.
- Cas incident = patient avec au moins 1 délivrance d'insuline apparaissant entre le début du 4^e trimestre 2001 et la fin de l'année 2003.
- Statistiques : pourcentages bruts, régression logistique multivariée avec Odds Ratio (OR) avec plusieurs niveaux d'ajustement.

Résultats

- Caractéristiques générales des 2 537 personnes DT2 remboursées d'ADO seuls pendant le dernier trimestre 2001 :
 - Age moyen de 65 ans,
 - Diabète de plus de 10 ans pour la moitié d'entre eux,
 - IMC moyen de 29 kg/m² pour les hommes et 30 kg/m² pour les femmes,
 - 11 % remboursés d'au moins 1 consultation chez un endocrinologue en 2001,
 - 7 % déclarent au moins 1 hypoglycémie sévère et 2 % au moins 3 hypoglycémies sévères,
 - 13 % ont bénéficié d'un traitement par photocoagulation rétinienne au laser,
 - 6 % déclarent un mal perforant plantaire,
 - 16 % déclarent avoir eu un infarctus du myocarde ou être atteint d'angor.
- Au cours des 27 mois de suivi, une délivrance d'insuline a été instaurée chez 219 personnes initialement traitées par antidiabétiques oraux seuls, soit un taux d'instauration de l'insulinothérapie de 9 % sur 27 mois ou 4 % par an.

Tableau 1. Analyse univariée des caractéristiques des patients et du diabète en fonction de l'instauration d'une insulinothérapie

		Insuline N=219 (9 %)	ADO N=2 318 (91 %)	P*
Age (%)	< 55 ans	18	19	0,9
	55-75 ans	65	63	
	> 75 ans	17	18	
Hommes (%)		56	54	0,6
IMC hommes (%)	< 25 kg/m ²	29	19	0,03
	25-29kg/m ²	40	48	
	≥ 30 kg/m ²	31	33	
IMC femmes (%)	< 25 kg/m ²	18	25	0,25
	25-29 kg/m ²	37	45	
	≥ 30 kg/m ²	45	41	
Durée diabète (%)	< 5 ans	20	32	<10-4
	5-10 ans	15	22	
	10-15 ans	40	29	
	>15 ans	25	17	
Laser (%)		18	12	9*10-3
Mal perforant plantaire (%)		12	6	<10-4
Complications cardiovasculaires (%)		25	15	10-4

*Test du chi-deux

- Les personnes chez lesquelles une insulinothérapie va être débutée dans les 27 mois, par rapport à celles restant sous traitement par ADO, ont :
 - un diabète plus ancien,
 - plus souvent des complications microvasculaires et macrovasculaires diagnostiquées,
 - Aucune différence d'âge ou de sexe entre les 2 groupes de patients,
 - Chez les hommes seuls, un IMC < 25 kg/m² est plus fréquent chez ceux qui vont être traités par insuline.

Tableau 2. Analyse univariée de la prise en charge médicale et de l'éducation du patient en fonction de l'instauration d'une insulinothérapie

En 2001	Insuline N=219	ADO N=2 318	P*
1 ADO (%)	24	58	<10-4
2 ADO (%)	54	37	
3-4 ADO (%)	22	7	
≥ 1 visite à domicile généraliste (%)	54	41	2*10-4
≥ 1 consultation endocrinologie (%)	19	10	<10-4
Posséder un lecteur glycémique (%)	79	44	<10-4
Consultation diététique (%)	35	18	<10-4

*Test du chi-deux

Les personnes chez lesquelles une insulinothérapie va être débutée :

- sont traitées plus souvent par au moins 2 ADO, ce qui respecte l'escalade thérapeutique recommandée. Toutefois 1/4 d'entre elles étaient initialement traitées par un seul ADO,
- ont plus souvent une visite à domicile du médecin généraliste (plus dépendantes bien que d'âge égal ?),
- ont plus souvent une consultation chez un endocrinologue,
- possèdent plus souvent un lecteur glycémique, peut-être parce qu'elles sont préparées au passage à l'insuline,
- ont plus souvent eu une consultation diététique, ce qui reflète une meilleure prise en charge ou la préparation au traitement par insuline.

Tableau 3. Analyse univariée des variables biologiques en fonction de l'instauration d'une insulinothérapie

	Insuline N=95	ADO N=1 069	p
HbA1c (%)			
Moyenne	8,4	7,1	<10-4*
HbA1c (%)			<10-4**
< 7%	19	52	
7-8 %	24	28	
8-10 %	41	17	
≥ 10 %	16	3	

*Test de Student

**Test du Chi-deux

Les variables biologiques provenaient des questionnaires médecins qui n'étaient disponibles que pour 1 164 personnes.

Dans ce sous-groupe, les personnes chez lesquelles une insulinothérapie va être débutée ont des niveaux d'HbA1c plus élevés que celles qui restent sous traitement par ADO seuls. Toutefois, parmi les personnes qui vont être traitées par insuline, 19 % ont une HbA1c < 7 %. Une contre-indication aux ADO est-elle à l'origine du traitement par insuline ?

Tableau 4. Fréquence d'instauration d'une insulinothérapie en fonction des recommandations de l'Afssaps

HbA1c ≥ 8 %	≥ 2 ADO	N	Fréquence d'instauration d'une insulinothérapie
Oui	Oui	171	25 %
Oui	Non	75	8 %
Non	Oui	368	7 %
Non	Non	450	2 %

L'Afssaps recommande d'instaurer une insulinothérapie chez les personnes diabétiques ayant une HbA1c ≥ 8 % et étant traitées par au moins 2 ADO : ici, 1/4 seulement des personnes concernées ont débuté une insulinothérapie dans les 27 mois.

Tableau 5. Analyse multivariée des facteurs associés à l'instauration d'une insulinothérapie

	OR	IC 95%
Antécédents cardiovasculaires	3,0	[1,5-5,8]
Polythérapie d'ADO		
2 vs 1	3,3	[1,5-7,7]
3-4 vs 1	6,4	[2,6-16,0]
≥ 1 consultation psychiatre	3,3	[1,2-9,1]
Lecteur glycémique	3,4	[1,6-6,8]
HbA1c ≥ 8 %	3,1	[1,7-5,5]

- En analyse multivariée, les facteurs associés à l'instauration d'une insulinothérapie sont :
 - des ATCD cardiovasculaires,
 - une polythérapie d'ADO,
 - une consultation chez un psychiatre,
 - posséder un lecteur glycémique,
 - avoir une HbA1c ≥ 8 %.

Résumé des résultats

- Entre 2001 et 2003, le taux annuel d'instauration d'une insulinothérapie n'était que de 4 % chez les patients diabétiques de type 2 traités initialement par ADO seuls.
- Les facteurs associés à la mise en place d'une insulinothérapie en analyse multivariée sont :
 - complications macrovasculaires,
 - valeur d'HbA1c plus élevée,
 - polythérapie d'ADO,
 - hospitalisation en 2001,
 - consultation d'un psychologue/psychiatre en 2001,
 - la disponibilité d'un lecteur glycémique.

Limites des données

• Non répondants

- La limite principale de l'étude est le faible taux de participation. Cependant, après pondération par l'inverse du taux de réponse, les estimations des complications sont similaires aux estimations brutes. Toutefois, les personnes traitées par 1 ADO ont moins souvent répondu, ce qui pourrait surestimer le taux d'insulinothérapie.

• Chevauchement de période

- Les autoquestionnaires remplis en 2002 interrogeaient sur l'année 2001, et l'instauration de l'insulinothérapie était étudiée à partir du 4^e trimestre 2001. Une personne pouvait donc répondre au questionnaire alors que le traitement par insuline venait d'être débuté.

- La définition de l'instauration de l'insulinothérapie à partir des données de délivrance englobe probablement plusieurs situations cliniquement distinctes mais difficilement séparables.

• Perdus de vue

- Certains patients ont peut être été hospitalisés ou pris en charge par d'autres régimes que l'Assurance Maladie ou vivent à l'étranger, et sont peut-être traités par insuline, ou décédés, ce qui sous-estimerait encore le taux de mise à l'insuline.

- Des modèles logistiques ont été préférés à des modèles de données censurées car la première délivrance d'insuline en pharmacie libérale représentait une approximation de la date réelle d'initiation de l'insulinothérapie.

Discussion des résultats

- Taux d'insulinothérapie faible (4 % par an), avec une définition pourtant "large" de l'insulinothérapie (une seule délivrance).
- Retard à l'initiation de l'insuline : seuls 1/4 des personnes traitées par au moins 2 ADO et ayant une HbA1c ≥ 8 % débutent une insulinothérapie comme il est recommandé. En France, sur la base de 200 000 DT2 traités par au moins 2 ADO et ayant une HbA1c ≥ 8 % (estimations ENTRED), 50 000 personnes auraient bénéficié d'un traitement par insuline.
- Les résultats de l'analyse multivariée :
 - Reflète de l'histoire naturelle de la prise en charge avec une évolution vers l'insulinopénie ;
 - Les complications microvasculaires ne sont pas retrouvées associées à la mise à l'insuline. Est-ce le fait de l'utilisation d'indicateurs imprécis (défaut de diagnostic) ou bien existe-t-il une réelle insuffisance thérapeutique dans la prise en charge des complications microvasculaires ?
 - Les complications macrovasculaires sont associées à la mise à l'insuline alors que l'intérêt de l'insuline n'a pas été démontré pour la prévention de ce type de complications ;
 - La consultation d'un psychologue ou psychiatre peut refléter un état de santé fragile, la peur du patient ou bien la préparation par le médecin au passage à l'insuline ;
 - La possession d'un lecteur glycémique reflète probablement la préparation au passage à l'insuline, ou un diabète difficilement contrôlable. Toutefois, un chevauchement de période n'est pas à exclure ;
 - L'hospitalisation en 2001 peut refléter des pathologies sous-jacentes, ou la découverte de complications qui mène à l'instauration de l'insulinothérapie, ou encore, une insulinothérapie programmée pour éducation thérapeutique.

Conclusion/Perspectives

- Ces données reflètent l'histoire naturelle du diabète de type 2 évoluant vers l'insulinopénie et nécessitant une intensification du traitement.
- L'initiation d'une insulinothérapie dans le DT2 est davantage liée à l'existence de complications macrovasculaires que microvasculaires.
- Les difficultés de l'instauration d'une insulinothérapie, ainsi que les réticences des patients et des médecins sont probablement la cause du taux faible d'instauration de l'insuline.
- L'introduction récente de nouvelles insulines a toutefois probablement modifié cet état des lieux.