

Insuline glargine en conditions réelles d'utilisation en France

Étude observationnelle menée sur une large population de patients diabétiques de type 1 et de type 2

Insulin glargine in real use conditions in France

Observational study conducted on a large population of patients with type 1 and type 2 diabetes

**B. Charbonnel¹, E. Eschwège²,
G. Charpentier³, B. Vialettes⁴,
G. Chabrier⁵, D. Pouchain⁶, S. Suissa⁷,
J. Massol⁸, M. Lièvre⁹**

¹Service d'endocrinologie,
Hôpital Hôtel-Dieu, Nantes.

²Unité 258, Inserm, Villejuif.

³Service d'endocrinologie,
Centre hospitalier Sud Francilien,
Corbeil-Essonnes.

⁴Service d'endocrinologie,
Hôpital de la Timone, Marseille.

⁵Endocrinologue, libéral, Strasbourg.

⁶Médecine générale, libéral, Vincennes.

⁷Epidémiologiste, biostatisticien, Montréal,
Canada.

⁸Besançon.

⁹Service de pharmacologie clinique,
Faculté de médecine RTH Laënnec, Lyon.

Résumé

Suite à la demande de la Direction Générale de la Santé, une étude a été mise en place afin d'évaluer les modalités d'utilisation de l'insuline glargine chez des patients diabétiques en conditions de pratique réelle en France, de décrire le niveau de contrôle glycémique obtenu et l'incidence des hypoglycémies observées. Il s'agissait d'une étude prospective, observationnelle, multicentrique, nationale de suivi sur un an d'une cohorte de patients diabétiques de type 1 (DT1) et de type 2 (DT2) traités depuis au moins un mois avec de l'insuline glargine et suivis pendant un an par des médecins généralistes, diabétologues et pédiatres. L'analyse porte sur 1 707 patients, dont 609 patients DT1 et 1 097 patients DT2 (et un patient avec un diabète non déterminé). L'âge moyen des patients était de $42,0 \pm 19,4$ ans pour les DT1 et de $67,0 \pm 11,9$ ans pour les DT2, 642 (58,5 %) patients étaient âgés de 65 ans et plus et 325 (29,6 %) de 75 ans et plus. L'ancienneté moyenne du diabète était respectivement de $15,8 \pm 12,5$ et $14,0 \pm 8,8$ ans. Parmi les patients DT2, 57 % étaient naïfs d'insuline avant l'initiation de l'insuline glargine (DT2-IN) et 43 % étaient déjà traités par une insuline (DT2-IT). La raison de l'initiation de l'insuline glargine était principalement un mauvais contrôle de la glycémie. L'utilisation de l'insuline glargine a conduit à une augmentation importante de l'utilisation du schéma thérapeutique basal-bolus chez les DT1 et DT2-IT, respectivement de 32 % à 84,7 % et de 8,4 % à 38,8 % et à une diminution du nombre d'antidiabétiques oraux associés chez les DT2-IN, ainsi que chez les patients âgés de plus de 65 ans. La dose moyenne d'insuline glargine à l'inclusion était de 24,2 U/j chez les DT1, de 31,6 U/j chez les DT2-IT et de 23,6 U/j chez les DT2-IN. Au cours du suivi, cette dose est restée stable pour les DT1, et a augmenté chez les DT2 (atteignant 35 U/j pour les DT2-IT et 29,7 U/j pour les DT2-IN). La proportion de patients atteignant les objectifs glycémiques ($HbA_{1c} < 7\%$) a augmenté de 17,2 % à 29,5 % (DT1), de 19,9 % à 33,4 % (DT2-IT) et de 13,9 % à 39,1 % (DT2-IN). La prise de poids moyenne, quant à elle, était de 0,6-0,7 kg pour les DT2 et 0,8 kg pour les DT1. L'incidence des hypoglycémies sévères pour 100 patients-années était de 127 pour les DT1, de 11 pour les DT2. Pour 85,7 % des patients, aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été décrit durant le suivi. Des résultats similaires ont été obtenus chez les 642 patients DT2 âgés de plus de 65 ans.

En conclusion, les résultats de cette étude en vie réelle ont montré un profil d'utilisation de l'insuline glargine en France conforme au bon usage et aux recommandations de prise en charge du patient diabétique conjointes de la HAS et de l'AFSSAPS en vigueur. Le contrôle glycémique, initialement amélioré suite à l'instauration de l'insuline glargine, s'est maintenu pendant le suivi à 12 mois. Une augmentation du nombre de patients atteignant l'objectif d' $HbA_{1c} < 7\%$ a été observée, sans augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères, et avec une prise de poids mineure. Ces résultats, obtenus en conditions de pratique réelle, corroborent ceux retrouvés dans les essais

Correspondance :

Bernard Charbonnel

Service d'endocrinologie
Hôpital Hôtel-Dieu
Place Alexis-Ricordeau
44093 Nantes cedex 1
bernard.charbonnel@wanadoo.fr

cliniques et apportent un complément solide aux études d'évaluation du rapport bénéfice/risque.

Mots-clés : Diabète de type 1 – diabète de type 2 – insuline glargine – étude observationnelle – conditions réelles d'utilisation – France.

Summary

Following the request of the Directorate General of Health, a study was set up to assess conditions of use of insulin glargine in patients with diabetes in terms of actual practice in France, to describe the level of glycaemic control and incidence of hypoglycaemia observed. This was a prospective, observational, multicenter, national monitoring over one year of a cohort of patients with type 1 diabetes (T1D) and type 2 diabetes (T2D) treated for at least a month with insulin glargine and followed for one year by general practitioners, diabetologists and pediatricians. The analysis focuses on 1707 patients, 609 patients with T1D and 1097 with T2D patients (type of diabetes was not specified for one patient). The average age of patients was 42.0 ± 19.4 years for T1D and 67.0 ± 11.9 years for T2D, 642 (58.5%) patients were aged 65 and older and 325 (29.6 %) aged 75 and over. The average duration of diabetes was respectively 15.8 ± 12.5 and 14.0 ± 8.8 years. Among patients with T2D, 57% were insulin naive before initiation of insulin glargine (T2D-IN) and 43% were already treated with insulin (T2D-IT). The reason for insulin glargine initiation was mainly poor glycaemic control. The use of insulin glargine led to a significant increase in the use of the regimen basal-bolus in T1D and T2D-IT, from 32.0% to 84.7% and from 8.4% to 38.8% respectively and a decrease in the number of oral antidiabetic agents in T2D-IN, and patients aged over 65 years. The average dose of insulin glargine at baseline was 24.2 U/day in T1D, 31.6 U/day in T2D-IT and 23.6 U/day in T2D-IN. During follow-up, this dose was stable for T1D and increased in T2D (up to 35 U/day for T2D-IT and 29.7 U/day for T2D-IN). The proportion of patients achieving glycaemic goal ($HbA_{1c} < 7\%$) increased from 17.2% to 29.5% (T1D) from 19.9% to 33.4% (T2D-IT) and from 13.9% to 39.1% (T2D-IN). Weight gain, meanwhile, was 0.6-0.7kg for T2D and 0.8kg for T1D. The incidence of severe hypoglycemia per 100 patient-years was 127 for T1D, 11 for T2D. For 85.7% of patients, no episode of severe hypoglycemia has been reported during follow-up. Similar results were obtained in 642 patients with T2D aged over 65 years.

In conclusion, the results of this study in real life condition showed a usage profile of insulin glargine in France conforms to joint HAS and AFSSAPS good use and recommendations for management of diabetic patient. Glycaemic control improved initially following the introduction of insulin glargine and was maintained during the 12-month follow-up. An increasing number of patients reaching $HbA_{1c} < 7\%$ target was observed, with no increase in severe hypoglycemia, and a minor weight gain. These results, obtained with insulin glargine in real practice conditions, corroborate those found in clinical trials and provide a strong complement to studies evaluating the benefit/risk ratio.

Key-words: Type 1 diabetes – type 2 diabetes – insulin glargine – observational study – real practice conditions – France.

Introduction

Le diabète représente aujourd'hui un problème majeur de santé publique, ayant de lourdes répercussions socio-économiques [1-6]. Lors de la mise sur le marché d'une nouvelle alternative thérapeutique, il est important d'évaluer les conditions de son utilisation en vie réelle et de mettre en perspective les caractéristiques des patients traités avec les recommandations de prise en charge thérapeutique en vigueur.

Premier analogue lent de l'insuline humaine, l'insuline glargine (Lantus®) a reçu son Autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en 2000 [7] et a été mise sur le marché en 2003. L'insuline glargine est caractérisée par une longue durée d'action sur 24 heures, présentant une

cinétique régulière sans pic et permettant une seule administration par jour [8]. Elle est indiquée pour le traitement du diabète sucré de l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans, nécessitant un traitement par insuline, incluant les patients de type 1 (DT1) et de type 2 (DT2) [8].

Nous rapportons ici les résultats d'une étude prospective observationnelle demandée par la Direction Générale de la Santé [7] sur les conditions de prescription et d'utilisation de l'insuline glargine dans la pratique médicale réelle ainsi que les caractéristiques de la population traitée, le niveau de contrôle glycémique et l'incidence des hypoglycémies sévères, chez des patients DT1 et DT2 traités. De plus, un contingent de personnes âgées reflétant la distribution de l'insulinothérapie selon les tranches d'âge, a été évalué.

Patients et méthodes

Cette étude prospective, observationnelle, multicentrique française, comporte la constitution et le suivi pendant 1 an d'une cohorte de patients DT1 et DT2 traités depuis au moins un mois par l'insuline glargine et recrutés par des médecins généralistes (MG), diabétologues ou pédiatres. Elle a été menée sous l'égide d'un comité scientifique indépendant, comprenant neuf experts cliniciens et épidémiologistes, qui a rédigé le protocole d'étude. La conduite de l'étude a, quant à elle, été assurée par la société EZUS Lyon.

Sélection des centres

Des MG et des médecins spécialistes libéraux ou hospitaliers ont été tirés au sort. Les effectifs de médecins observateurs nécessaires pour réaliser l'étude étaient de 1 000 MG, 130 diabétologues et 20 pédiatres diabétologues.

Critères d'inclusion et de non-inclusion

Les patients ayant un DT1 ou DT2, traités par l'insuline glargine depuis au moins un mois lors de la visite d'inclusion et acceptant un suivi sur une durée d'un an étaient inclus consécutivement quel que soit le motif de la consultation. S'agissant d'une étude observationnelle, un consentement éclairé par écrit n'était pas requis. Le seul critère de non-

inclusion était le refus par les patients du traitement informatique automatique des données personnelles les concernant.

Objectifs principaux et secondaires

L'objectif principal était de décrire le niveau du contrôle glycémique des patients traités par l'insuline glargine et l'incidence des hypoglycémies observées pendant la durée du suivi en condition de pratique réelle.

La description des caractéristiques des patients traités et les motifs d'initiation de l'insuline glargine, de la relation entre le niveau de contrôle glycémique et le taux d'hypoglycémie sévères, des modalités d'utilisation de l'insuline glargine et de la stratégie de prise en charge du diabète avant et depuis la mise sous insuline glargine, faisaient partie des objectifs secondaires.

Nombre de patients à inclure

En estimant que 15 à 20 % des patients auraient un taux d'HbA_{1c} < 7 % à la fin du suivi et qu'environ 5 % des patients auraient au moins une hypoglycémie sévère au cours du suivi, 1 537 patients devaient être inclus pour déterminer un pourcentage de 20 % avec une précision de 2 %, pour un risque α consenti de 5 % (donc pour un intervalle de confiance à 95 %).

Schéma de l'étude

Le schéma de l'étude choisi ne comprend pas de groupe contrôle (figure 1). Les résultats observés ne sont donc pas comparés. Il est rapporté ici une analyse descriptive et non comparative avec tests statistiques.

Définitions

- Les taux d'HbA_{1c} ont été corrigés sur la limite supérieure de la normale du laboratoire (LSN), en prenant 6,0 % comme valeur de référence : HbA_{1c} corrigée (cHbA_{1c}) = (HbA_{1c} mesurée / LSN) x 6.
- Les hypoglycémies sévères étaient définies comme les hypoglycémies avec trouble de la conscience ayant rendu nécessaire l'intervention d'une tierce personne et,
 - une glycémie inférieure à 0,5 g/l, (hypoglycémie sévère documentée),
 - ou,

– une récupération rapide après ingestion de sucre, injection intraveineuse de glucose ou administration de glucagon. Elles étaient considérées comme ayant un critère de gravité si elles avaient entraîné le décès, l'hospitalisation, la prolongation de l'hospitalisation ou avaient présenté une menace vitale.

- L'incidence populationnelle des hypoglycémies a été définie pour 100 patients-années de suivi en faisant l'hypothèse d'un risque constant au cours du suivi.

Résultats

Recrutement

Entre octobre 2004 et juin 2006, 634 médecins (531 MG, 89 diabétologues et 14 pédiatres) ont inclus 1 738 patients (53,7 % ont été inclus par les MG, 46,3 % par les spécialistes). Trente et un patients ont été exclus de l'analyse statistique, car ils étaient traités par l'insuline glargine depuis moins d'un mois avant l'inclusion (figure 2). L'analyse porte donc

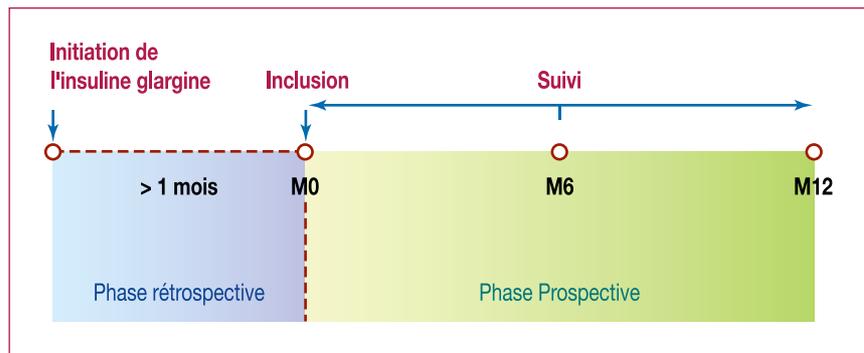


Figure 1 : Schéma de l'étude.

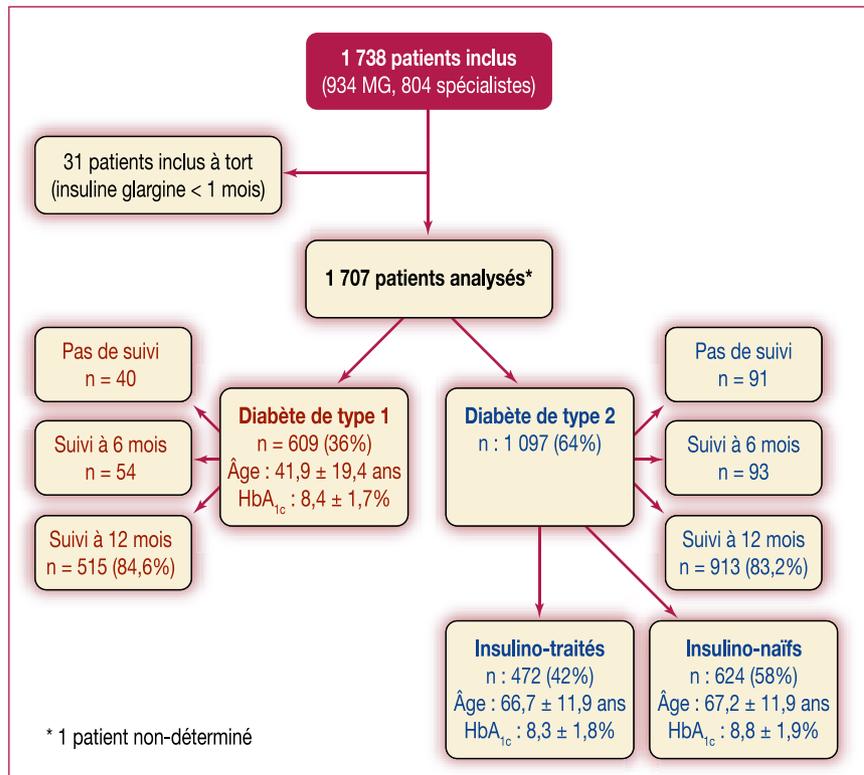


Figure 2 : Recrutement et suivi des patients et sous groupes considérés pour l'analyse.

sur 1 707 patients. Les données de suivi à 6 mois (M6) et/ou 12 mois (M12) sont disponibles pour 1 576 patients (92,3 %), avec une durée moyenne de suivi de 11,8 + 2,4 mois. L'inclusion dans l'étude a eu lieu en moyenne 8,7 + 5,7 mois après l'initiation de l'insuline glargine.

Caractéristiques des patients

Parmi les 1 707 patients inclus dans l'analyse, 609 (35,7 %) étaient DT1, 1 097 (64,3 %) DT2 et un patient avait un diabète de type non déterminé. Parmi les 1 097 patients DT2, 624 (57 %) étaient naïfs d'insuline (DT2-IN) au moment de l'initiation de l'insuline glargine et 472 (43 %) étaient préalablement traités par insuline (DT2-IT), la situation d'un patient n'était pas connue. Le *tableau I* présente les principales caractéristiques des patients à l'inclusion.

La distribution de l'âge à l'inclusion est présentée *tableau II*. Comme attendu, les enfants (< 16 ans) n'étaient représentés que parmi les patients DT1 (10,2 %), et

les patients de plus de 65 ans étaient plus nombreux parmi les DT2 (58,5 %) que parmi les DT1 (13,9 %). Par rapport aux patients qui ont été inclus par les spécialistes, les patients inclus par les MG étaient plus âgés (51,9 ± 17,0 vs 37,1 ± 18,6 ans pour les DT1 ; 68,3 ± 12,1 vs 64,4 ± 11,0 ans pour les DT2) et présentaient plus de complications micro- et macrovasculaires (14,1 % vs 6,1 % pour les DT1 ; 27,1 % vs 19,4 % pour les DT2). L'ancienneté du diabète pour les DT1 était de 15,8 ± 12,5 ans, et de 14 ± 8,8 ans pour les DT2. Près de 35 % des DT2 étaient obèses (indice de masse corporelle, IMC > 30 kg/m²).

Modalités de prescription et stratégie thérapeutique

Le délai entre l'initiation de l'insuline glargine et l'inclusion dans l'étude pour les DT1 était de 10,4 ± 6,2 mois, pour les DT2 préalablement insulino-traités de 9,3 ± 5,5 mois et pour les DT2 insulino-naïfs de 6,6 ± 4,8 mois.

Patients DT1

À l'initiation du traitement par l'insuline glargine, 91,8 % des DT1 recevaient déjà de l'insuline. Le traitement antérieur comprenait diverses insulines : intermédiaire humaine (49,3 %), analogue rapide (48,7 %), rapide humaine (26,2 %), pré-mélangée humaine (19,9 %), pré-mélangée biphasique (19,4 %), lente humaine (14,0 %) ou autre (1,9 %). Cinquante DT1 ne recevaient pas d'insuline avant la mise sous insuline glargine, dont 31 ont été inclus par des MG.

Avant l'initiation de l'insuline glargine, l'insuline était utilisée en trois injections hors basal-bolus (33,6 %), en basal-bolus (32,3 %), en injections matin et soir hors basal-bolus (15,9 %), ou selon un schéma non précisé (18,3 %). Ainsi, avant la mise sous insuline glargine, 56,3 % des patients avaient recours à au moins trois injections par jour. La dose totale moyenne d'insuline (avant l'initiation de l'insuline glargine) était 45,8 ± 21,9 U/j (médiane = 44,0 U/j).

Les principales raisons d'initiation de l'insuline glargine étaient le plus souvent un contrôle glycémique insuffisant (51,3 %), l'optimisation du schéma thérapeutique (27,8 %), des hypoglycémies (12,8 %). À l'inclusion dans l'étude, la dose d'insuline glargine était de 24,2 ± 11,3 U/j (médiane : 22,0 U/j). Une insuline rapide (un analogue majoritairement) était associée à l'insuline glargine chez 90 % des patients. L'utilisation de l'insuline glargine s'est accompagnée d'une augmentation du nombre d'injections quotidiennes, avec plus de quatre injections chez 77,0 % des patients et du recours au schéma basal-bolus chez 84,7 % à la fin du suivi alors qu'il était de 32,0 % à l'initiation de l'insuline glargine (*figure 3*). Le schéma thérapeutique a peu varié au cours de l'année de suivi (*figure 3*), sans changement de la dose quotidienne d'insuline glargine. Treize patients (2,3 %) sont passés sous pompe à insuline et 50 (8,8 %) ont arrêté l'insuline glargine au cours du suivi.

Patients DT2 déjà traités par insuline (DT2-IT)

Avant l'initiation de l'insuline glargine, ces 472 patients utilisaient diverses insulines : intermédiaire humaine (49,7 %), analogue rapide (19,5 %), pré-mélangée biphasique

Tableau I : Principales caractéristiques des sujets en fonction du type de diabète à l'inclusion (DT1 : diabète de type 1 ; DT2-IN : diabète de type 2 naïfs d'insuline ; DT2-IT : diabète de type 2 traités par insuline).

	DT1 (n = 609)	DT2-IN (n = 472)	DT2-IT (n = 624)
Âge (ans)	41,9 (19,4)	67,2 (11,9)	66,7 (11,9)
Sexe masculin %	51,7	51,3	53,4
IMC (kg/m ²)	23,9 (4,1)	29,4 (5,4)	29,6 (5,7)
IMC > 30 kg/m ² (%)	7,4	38,8	41,1
Durée du diabète (ans)	15,8 (12,5)	12,2 (8,1)	16,4 (9,0)
Microangiopathie (%)	34,5	42,2	53,0
Macroangiopathie (%)	13,3	41,7	40,9
Micro- et macroangiopathie (%)	8,7	21,8	28,0

Les valeurs sont exprimées en pourcentage, ou en moyenne (écart-type).
IMC : indice de masse corporelle.

Tableau II : Distribution de l'âge des sujets selon le type de diabète (DT1 : diabète de type 1 ; DT2 : diabète de type 2).

Âge, exprimé en année	DT1 (n = 609)	DT2 (n = 1 095)
< 16[62 (10,2)	0 (0,0)
[16-35[160 (26,3)	7 (0,6)
[35-55[201 (33,0)	153 (13,9)
[55-75[156 (25,6)	610 (55,6)
≥ 75	30 (4,9)	325 (29,6)

Les valeurs sont exprimées en nombre de sujets (%).

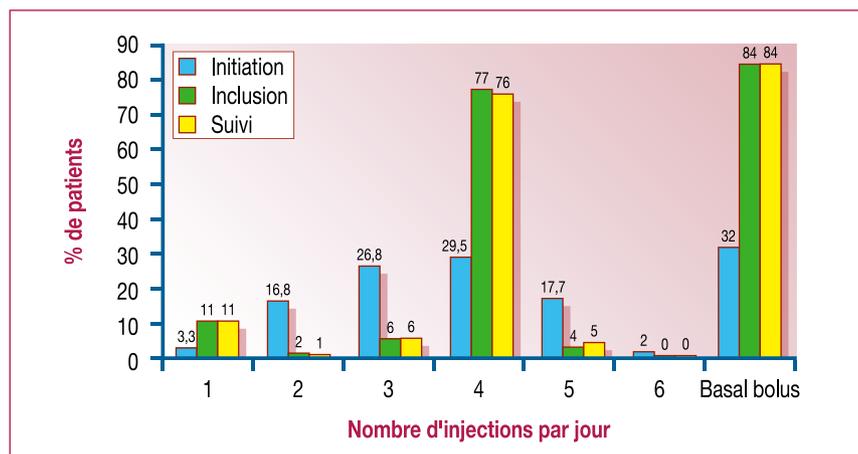


Figure 3 : Évolution des schémas thérapeutiques entre l'initiation et le suivi chez les diabétiques de type 1 (DT1) : nombre d'injections quotidiennes d'insuline et utilisation du schéma basal-bolus (n = 559 à l'initiation ; n = 609 à l'inclusion ; n = 569 à la dernière visite de suivi).

(17,3 %), prémélangée humaine (16,6 %), lente humaine (13,5 %), rapide humaine (11,1 %) et autre (1,8 %). Les patients suivaient un schéma à deux injections ou plus dans 70 % des cas ; 4,7 % des DT2-IT étaient traités par une pompe à insuline ; 8,4 % étaient sous schéma basal-bolus. La dose totale moyenne d'insuline était de $40,9 \pm 31,3$ U/j (médiane = 34,0 U/j). Parmi ces patients, 63,6 % recevaient au moins un antidiabétique oral (ADO). Parmi ceux-ci, 49,3 % en recevaient un, 39,7 % en recevaient deux, 10,0 % en recevaient trois et 1,0 % en recevaient quatre. La metformine était l'ADO le plus souvent utilisé (68,7 %), puis les sulfonurées (58,0 %), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (18,0 %), les glinides (13,0 %) et les thiazolidinediones (0,7 %).

Les motifs principaux de mise sous insuline glargine étaient un contrôle glycémique insuffisant (59,8 %), l'optimisation du schéma thérapeutique (25,6 %) et des hypoglycémies sous insuline (9,5 %).

La dose d'insuline glargine chez les patients DT2-IT était à l'inclusion de $31,6 \pm 20,1$ U/j (médiane : 28,0 U/j). Une insuline rapide était associée à l'insuline glargine pour 43 % des patients (un analogue majoritairement) et le schéma basal-bolus était utilisé par 38,8 % des patients. Le nombre d'injections quotidiennes d'insuline était d'au moins quatre chez 35,4 % des patients, et d'une pour 54,2 % des patients. On a observé au cours du suivi une augmentation de la dose moyenne d'insuline totale, de 47,4

$\pm 37,6$ U/j à $53,4 \pm 42,0$ U/j, mais la dose quotidienne moyenne d'insuline glargine est restée stable ($31,6 \pm 20,1$ U/j à $35 \pm 22,5$ U/j).

L'initiation de l'insuline glargine a été suivie d'une augmentation du nombre d'injections d'insuline et du recours au schéma basal-bolus de 8,5 % à 40,9 %. Dans le même temps, on constate une diminution du nombre moyen d'ADO utilisés, notamment chez les patients prenant plus d'un ADO par jour. Deux patients sont passés sous pompe à insuline et 44 patients ont arrêté le traitement par insuline glargine au cours du suivi.

Patients DT2 naïfs d'insuline (DT2-IN)

Avant l'initiation de l'insuline glargine, 610 patients (97,8 %) recevaient au moins un ADO (78,7 % recevaient deux ou trois ADO). Les sulfonurées étaient les ADOs les plus utilisés (83,1 %), puis la metformine (72,5 %), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (28,0 %), les glinides (13,0 %) et les thiazolidinediones (7,7 %). Quatorze patients (2,2 %) n'étaient pas traités par ADO au moment de l'initiation de l'insuline glargine. Il s'agissait principalement des personnes âgées (âge moyen : $72,6 \pm 15,4$ ans) présentant des complications micro- ou macrovasculaires et un diabète de diagnostic relativement récent (1,6 année en moyenne).

Les principales raisons d'initiation de l'insuline glargine étaient l'échec des ADO à la posologie maximale tolérée (54,5 %

des cas) et un contrôle glycémique insuffisant (37,1 %). La dose d'insuline glargine était, à son initiation, de $14,7 \pm 8,1$ U/j. Une insuline rapide était associée à l'insuline glargine pour 6,4 % des patients. Le schéma basal-bolus était utilisé par 5,1 % des patients ; 92,3 % recevaient une seule injection quotidienne d'insuline.

Les doses d'insuline totale et d'insuline glargine ont augmenté, passant respectivement, entre l'inclusion et la dernière visite de suivi, de $25,1 \pm 15,6$ U/j à $33,1 \pm 20,8$ U/j et de $23,6 \pm 13,3$ U/j à $29,7 \pm 16,1$ U/j. Le pourcentage de patients utilisant de l'insuline rapide a augmenté de 6,4 % à 11,8 % pendant la période de suivi. L'utilisation de l'insuline glargine s'est accompagnée d'une diminution importante du nombre d'ADO associé, la proportion de patients utilisant au moins deux ADO passant de 78,7 % à 40,5 % (figure 4).

Soixante patients ont arrêté le traitement par insuline glargine et 16 n'étaient plus du tout traités par insuline à la dernière visite.

Enfin, il est à noter que la quasi-totalité des patients (plus de 98 %) recevaient l'insuline glargine en une injection par jour et ce, quel que soit le type de diabète.

Évolution du contrôle glycémique

Dans tous les groupes de l'étude, l'initiation de l'insuline glargine s'est accompagnée d'une diminution du taux d'HbA_{1c} et d'une augmentation du pourcentage de patients atteignant l'objectif d'HbA_{1c} < 7 % (tableau III).

Pour les DT1, il y a eu une amélioration de l'équilibre glycémique entre l'initiation de l'insuline glargine et l'inclusion dans l'étude, avec un taux d'HbA_{1c} moyen passant de 8,4 % à 7,8 %, puis un maintien de cet équilibre pendant le suivi à 7,7 %. Le nombre de patients à l'objectif d'HbA_{1c} < 7 % est passé de 17,0 % à 29,5 %, entre l'initiation de l'insuline glargine et la dernière visite de suivi.

Pour les patients DT2-IN, le taux d'HbA_{1c} moyen s'est amélioré également entre l'initiation de l'insuline glargine et l'inclusion dans l'étude (8,8 % à 7,8 %), pour atteindre 7,5 % lors du suivi. Le pourcentage de patients avec un taux d'HbA_{1c} < 7 % a augmenté

fortement. Il est passé de 13,9 % à l'initiation, à 29,8 % à l'inclusion et a augmenté à 39,1 % lors du suivi (tableau III). L'amélioration du contrôle glycémique était plus marquée chez les patients ayant à l'initiation de l'insuline glargine les valeurs les plus élevées d'HbA_{1c}.

Pour les patients DT2-IT, le taux d'HbA_{1c} moyen diminuait de 8,3 % à l'initiation de l'insuline glargine à 7,8 % à l'inclusion, et à 7,5 % lors de la fin du suivi. La proportion de patients avec un taux d'HbA_{1c} < 7 % a crû fortement, passant de 19,9 % à l'initiation à 27,3 % à l'inclusion, et atteignant

33,4 % lors du suivi. Chez les patients DT2-IT préalablement traités par insuline NPH, l'initiation de l'insuline glargine a permis une baisse additionnelle du taux d'HbA_{1c} de 0,8 %, avec une augmentation de la proportion des patients contrôlés (HbA_{1c} < 7 %) passant d'un patient sur cinq à un patient sur trois.

Tolérance

L'amélioration du contrôle glycémique des patients DT1 et DT2 n'a pas été accompagnée par une augmentation de la fréquence des hypoglycémies sévères entre l'inclusion et le suivi. 85,7 % des 1

576 patients suivis pendant l'étude n'ont pas présenté d'épisodes d'hypoglycémies sévères ; 87 patients DT1 (14,3 % de la population DT1 de l'étude) et 48 patients DT2 (4,8 % de la population DT2 de l'étude) ont présenté au moins un épisode. Au total, il y a eu 720 épisodes d'hypoglycémies rapportés comme sévères chez les 87 patients DT1, dont 443 documentés et sept (1 %) avec critère de gravité, et 110 épisodes chez les 48 patients DT2, dont 67 documentés et six (5,5 %) avec critère de gravité.

L'incidence des hypoglycémies sévères (pour 100 patients-années) est restée faible (tableau IV). Ces épisodes sont surtout le fait de quelques patients : 2 % des patients DT1 ont rapporté 70 % des épisodes d'hypoglycémie sévère (un patient DT1 en a déclaré 84), et 1 % des patients DT2 en ont rapporté 50 %.

Par ailleurs, au cours du suivi, 2 953 épisodes d'hypoglycémies symptomatiques ont été déclarés par 307 patients DT2 (30,5 %), soit un taux d'incidence de 3,01 par patient-année. Chez les patients DT1, au cours du suivi, alors que le pourcentage de patients ayant atteint l'objectif d'HbA_{1c} augmentait, le nombre d'hypoglycémies rapportées comme « sévère » est resté stable : 0,6 ± 3,6 durant la période J0-M6 et 0,6 ± 4,4 durant la période M6-M12. Chez les patients DT2, ce nombre est passé de 0,04 ± 0,41 à 0,07 ± 0,57.

Par ailleurs, il ne semble pas y avoir de relation entre la fréquence des hypoglycémies sévères et l'équilibre glycémique, quel que soit le type de diabète. Enfin, l'incidence des hypoglycémies sévères n'a pas augmenté avec l'amélioration du contrôle glycémique (tableau V).

La prise de poids n'a pas été supérieure à 0,8 kg pour 85,7 % des patients.

Trente et un décès sont survenus au cours du suivi. Aucun n'a été considéré par le médecin observateur comme lié au traitement. Aucun décès rapporté n'a été consécutif à une hypoglycémie. Seize épisodes d'acidocétose requérant une hospitalisation, chez 10 patients DT1, et deux épisodes chez deux patients DT2 ont été rapportés pendant le suivi.

Au cours de l'étude, les motifs d'arrêt du traitement par Lantus® des 154 patients (9,0 %) étaient une glycémie mal équilibrée pour 98 patients (64,0 %), la

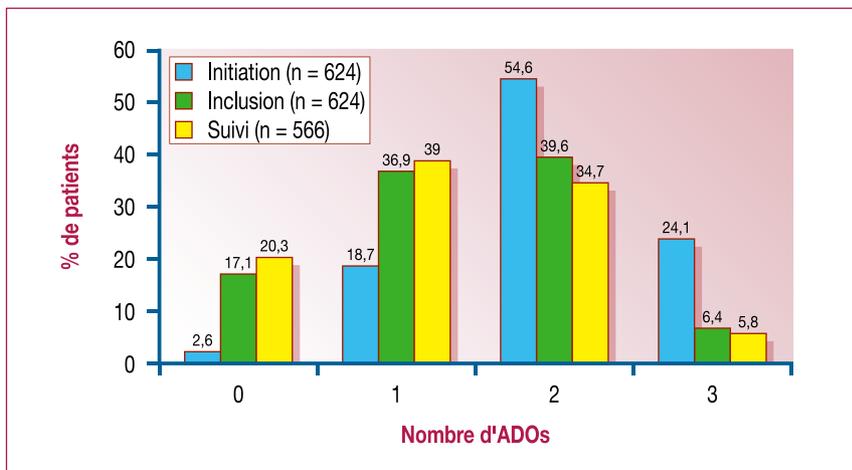


Figure 4 : Évolution de l'utilisation des antidiabétiques oraux (ADO) au cours du temps chez les diabétiques de type 2 insulino-traités (DT2-IN).

Tableau III : HbA_{1c} corrigée et pourcentage de sujets atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7,0 % aux différents temps de mesure et en fonction du type de diabète (DT1 : diabète de type 1 ; DT2-IN : diabète de type 2 naïfs d'insuline ; DT2-IT : diabète de type 2 traités par insuline).

	À l'initiation de l'insuline glargine (n = 609)	À l'inclusion (n = 609)	À la dernière visite de suivi (n = 569)
DT1			
HbA _{1c} (%)	8,4 ± 1,7	7,8 ± 1,4	7,7 ± 1,5
% patients avec un taux d'HbA _{1c} < 7,0 %	17,2 [14,2-20,2]	24,5 [21,1-27,9]	29,5 [25,8-33,2]
DT2-IT			
HbA _{1c} (%)	8,3 ± 1,8	7,8 ± 1,6	7,5 ± 1,5
% patients avec un taux d'HbA _{1c} < 7,0 %	19,9 [16,3-23,5]	27,3 [23,3-31,3]	33,4 [29,0-37,8]
DT2-IN			
HbA _{1c} (%)	8,8 ± 1,9	7,8 ± 1,6	7,4 ± 1,4
% patients avec un taux d'HbA _{1c} < 7,0 %	13,9 [11,2-16,6]	29,8 [26,2-33,4]	39,1 [35,1-43,1]

L'HbA_{1c} corrigée est présentée en moyenne ± écart type.

L'intervalle de confiance à 95 % du pourcentage de sujets atteignant un taux d'HbA_{1c} < 7,0 % est donné entre crochets.

décision du patient (17,5 %), une insulinothérapie non nécessaire (12,3 %), un nombre important d'hypoglycémies et de complications du diabète (11,0 %) et des effets indésirables (9,7 %). Au moment de cet arrêt, survenu en moyenne 15,5 ± 7,0 mois après l'initiation du traitement, la dose de l'insuline glargine était de 27,4 ± 17,4 U/j.

Résultats de la sous-population de patients DT2 âgés de plus de 65 ans

Dans le groupe de patients DT2 inclus dans la cohorte globale (n = 1 097), 29 % (n = 317) avaient entre 65 et 74 ans et 30 % (n = 325) avaient 75 ans et plus. Cette analyse a porté sur ces 642 patients DT2 âgés, dont 43 % (n = 273) DT2-IT et 57 % (n = 369) DT2-IN. Parmi les patients âgés de 75 ans et plus, 128 étaient DT2-IT et 197 DT2-IN. Chaque tranche d'âge, [65-75] ans, et 75 ans et plus, a été comparée de manière descriptive aux patients plus jeunes (< 65 ans ; n = 455).

Chez les patients âgés, le diabète était plus ancien et la fréquence des complications micro- et/ou macrovasculaires plus élevée que chez les patients plus jeunes. Concernant le groupe des 75 ans et plus, le taux d'HbA_{1c} a diminué, entre l'initiation de Lantus® et la fin du suivi, de 8,2 % à 7,3 % chez les DT2-IT et la proportion de patients DT2-IT ayant un taux d'HbA_{1c} < 7 % est passée de 21,9 % à

37 %. Pour les DT2-IN, le taux d'HbA_{1c} moyen a diminué de 1,2 % (passant de 8,6 à 7,4 %) et la proportion de patients ayant un taux d'HbA_{1c} < 7 % a augmenté de 18,3 % à 38,4 %. La dose moyenne de l'insuline glargine, administrée en une injection/jour, était de 0,4 ± 0,2 U/kg (DT2-IT) et 0,3 ± 0,2 U/kg (DT2-IN) à la fin du suivi.

L'initiation de l'insuline glargine s'est accompagnée d'une diminution du nombre d'ADOs, particulièrement chez les patients de 75 ans et plus. Deux tiers des patients sous ADO lors de l'initiation de l'insuline glargine n'en recevaient plus qu'un en fin d'étude, et la metformine était prescrite chez 37,8 % des patients.

L'amélioration de l'équilibre glycémique s'est faite sans augmentation des hypoglycémies sévères, en particulier chez les patients > 75 ans, avec un pourcentage de patients contrôlés par l'insuline glargine et une fréquence de survenue d'épisodes d'hypoglycémies sévères comparables à ceux des patients plus jeunes. Pendant le suivi, le nombre de patients ayant eu au moins une hypoglycémie rapportée comme sévère était de 4,1 % chez les 75 ans et plus. Le nombre de ces épisodes était très faible (0,057 épisode/patient au cours de l'étude). L'arrêt de l'insuline glargine en cours d'étude (12 %) n'était pas lié à des hypoglycémies, mais majoritairement à un équilibre glycémique insatisfaisant.

Discussion

L'objectif général du traitement du diabète est la prévention des complications de micro- et de macroangiopathie grâce à un bon équilibre glycémique, défini par l'obtention d'un taux d'HbA_{1c} < 6,5 % [9] ou < 7,5 % [10]. Les résultats de notre étude ont montré un profil d'utilisation de l'insuline glargine en vie réelle, en France, conforme au bon usage [8], avec la quasi-totalité des patients ne recevant qu'une injection par jour et une intensification du traitement chez les patients DT1 et DT2-IT, lorsque l'insulinothérapie fractionnée est recommandée. La raison principale d'initiation à l'insuline glargine chez les patients déjà traités par insuline, était un contrôle glycémique mauvais ou insuffisant (51 % et 60 % des patients DT1 et DT2-IT respectivement), suivi par l'optimisation du schéma thérapeutique (28 % et 26 % des patients DT1 et DT2-IT respectivement) et les hypoglycémies (13,0 % et 9,5 % des patients DT1 et DT2-IT respectivement). Chez ces patients précédemment traités par insuline, l'initiation à l'insuline glargine s'est accompagnée :

- d'une diminution du taux moyen d'HbA_{1c} de 8,4 % à 7,8 % chez les patients DT1, et de 8,3 % à 7,8 % chez les patients DT2-IT. Cette diminution s'est maintenue pendant le suivi d'environ 1 an, avec même une augmentation du nombre de patients atteignant l'objectif d'HbA_{1c} < 7 % ;
- de l'utilisation du schéma basal-bolus, considérée comme le « gold standard » [10, 11], qui est passée de 32 % à 85 % chez les patients DT1 et de 8,5 % à 41 % chez les patients DT2-IT, sans augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères, et avec une prise de poids mineure.

Tableau IV : Incidence populationnelle des hypoglycémies sévères (pour 100 patients-années).

Incidence populationnelle	Hypoglycémies sévères	Dont hypoglycémies sévères documentées
Diabète de type 1	127	Dont 0,79 documentées
Diabète de type 2	11	Dont 0,066 documentées

Tableau V : Distribution de la fréquence des hypoglycémies rapportées comme sévères en fonction du niveau de contrôle glycémique (taux d'HbA_{1c}).

Type de diabète	Inclusion		Période J0-M6		Visite M6		Période M6-M12	
	HbA _{1c} avant l'inclusion (%)	Patient avec HbA _{1c} < 7 % n (%)	Nombre d'épisodes d'hypoglycémies rapportés comme sévères	HbA _{1c} à M6 (%)	Patient avec HbA _{1c} < 7 % n (%)	Nombre d'épisodes d'hypoglycémies rapportés comme sévères		
Type 1	7,8 ± 1,4	127 (25,1 %)	0,6 ± 3,6	7,7 ± 1,6	164 (32,5 %)	0,6 ± 4,4		
Type 2	7,8 ± 1,6	269 (29,9 %)	0,04 ± 0,41	7,5 ± 1,5	317 (35,3 %)	0,07 ± 0,57		

Chez les patients DT2-IN, les principales raisons d'initiation de l'insuline glargine étaient l'échec des ADO à la posologie maximale tolérée (54,5 % des cas) et un contrôle glycémique insuffisant (37 %). Bien que l'étude ait débuté en 2004, l'initiation de l'insulinothérapie semble s'être faite dans des conditions proches des recommandations conjointes de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) et de la Haute autorité de santé (HAS) 2006 [9]. En effet, 78,7 % de ces patients recevaient alors deux ou trois ADO ; sept patients étaient sous thiazolidinedione à l'inclusion (données non fournies), une association devant rester exceptionnelle, mais non contre-indiquée. Le profil des 14 patients DT2-IN ne recevant aucun ADO à l'initiation de l'insuline est celui de patients âgés, au diabète d'emblée évolué ou rapidement évolutif. Leur traitement d'emblée par l'insuline est en accord avec les recommandations Afssaps-HAS de 2006 [9]. Par ailleurs, le taux moyen d'HbA_{1c} chez les DT2-IN à l'instauration de l'insuline glargine était de 8,8 %, un quart des patients recevant au moins trois ADO ayant un taux d'HbA_{1c} > 10 % à l'initiation, alors que les recommandations 2006 situent le seuil de passage à l'insuline à 8 % chez ces patients. Le profil des patients à l'initiation de l'insulinothérapie par insuline glargine était donc en ligne avec le profil attendu en regard des recommandations 2006. La proportion de patients DT2-IN atteignant les objectifs glycémiques (HbA_{1c} < 7 %) a augmenté de 13,9 % à 39,1 %, sans augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères, ni prise de poids importante.

Les résultats du contrôle glycémique des patients DT1 et DT2 dans notre étude ont confirmé ceux observés lors des nombreuses études cliniques conduites avec l'insuline glargine [12]. Cependant, ils doivent être interprétés avec une certaine prudence, le fait d'être inclus dans une étude d'observation ayant pu pousser les investigateurs à contrôler plus étroitement l'équilibre glycémique de leurs patients. Or, force est de constater que l'amélioration du contrôle glycémique est comparable à celle observée dans les études cliniques [12]. De plus, la posologie d'insuline chez les patients

DT1 est restée pratiquement inchangée entre l'initiation (alors que le médecin ne savait pas qu'il participerait à une étude) et la fin du suivi. L'augmentation de la dose d'insuline constatée chez les patients DT2 reflète la détérioration continue de l'équilibre glycémique chez ce type de patient, bien mise en évidence par l'étude UKPDS (*United Kingdom prospective study*) [13] montrant une augmentation modeste, mais régulière, de la dose d'insuline du groupe insulinothérapie au cours de l'étude, d'environ 2 unités par an [14]. Il faut par ailleurs remarquer que l'utilisation d'ADO a eu tendance à diminuer au cours de notre étude.

Les données ayant permis l'enregistrement de l'insuline glargine en Europe (et aux États-Unis) sont issues d'essais thérapeutiques randomisés contrôlés, qui permettent une évaluation non biaisée du rapport bénéfice/risque, mais qui sont menés dans des conditions qui diffèrent de la pratique quotidienne de la médecine. Certaines catégories de patients sont peu représentées dans ces essais randomisés, et pourtant recevront le médicament une fois celui-ci commercialisé. C'est le cas notamment des patients âgés, dont on sait qu'ils représentent une proportion importante de la population diabétique (23 % des diabétiques traités en France ont 75 ans et plus selon Entred 2001 [15]). Les études en vie réelle permettent d'estimer le rapport bénéfice/risque chez ces sous-populations dans lesquelles ce rapport est inconnu. Ainsi, dans notre sous-population des patients DT2 âgés de 75 ans ou plus, dont l'effectif permettait une analyse descriptive spécifique, l'initiation de l'insuline glargine a permis d'obtenir un niveau de contrôle glycémique comparable à celui de la population plus jeune, avec une réduction concomitante du nombre d'ADO associés : à la dernière visite de suivi, les deux tiers des patients n'en recevaient plus qu'un seul. Le pourcentage de patients DT2 contrôlés âgés de 75 ans et plus était comparable à celui obtenu chez des patients plus jeunes, tout comme la fréquence de survenue d'épisodes d'hypoglycémie sévères. Comme toutes les études d'observation demandées par la HAS à la suite du premier enregistrement d'un nouveau

médicament, cette étude était destinée à renseigner sur les modalités d'utilisation de l'insuline glargine en conditions réelles d'utilisation. Un suivi d'un an de l'équilibre glycémique et des hypoglycémies était en outre destiné à vérifier l'adéquation de ce qui est observé en pratique à ce qui était attendu, c'est-à-dire la « transposabilité » des données cliniques en vie réelle, sans pour autant prétendre à une réévaluation de l'efficacité et de la sécurité du produit, déjà démontrées dans le dossier d'AMM. Cette « transposabilité » a été prise en compte lors de la réévaluation quinquennale de Lantus® par la Commission de la Transparence de la HAS [7].

Pour atteindre ses objectifs, une étude observationnelle comme celle-ci doit se prémunir des biais de sélection et de confusion par modification des habitudes de prescription des investigateurs. Plusieurs mesures mises en œuvre par le protocole ont agi dans ce sens :

- L'absence d'implication du promoteur dans le recrutement des médecins observateurs ;
- Le tirage au sort des médecins observateurs ;
- L'inclusion de patients déjà traités par insuline glargine depuis un mois ou plus exclusivement.

Il est impossible d'exclure totalement un biais de sélection des médecins observateurs. En effet, 59 % des médecins tirés au sort ont finalement inclus au moins un patient. Ce rendement est habituel dans ce type d'étude et on ne peut exclure que les médecins actifs, c'est-à-dire ayant inclus au moins un patient, soient aussi ceux qui respectent le mieux les recommandations de bonnes pratiques et le résumé des caractéristiques des produits.

L'étude n'imposait pas de contrainte particulière aux patients en termes de fréquence de visites et d'examen complémentaires, mais la fréquence des visites spontanées a permis un recueil satisfaisant des données 6 et/ou 12 mois après l'inclusion. On aurait pu craindre un grand nombre de perdus de vue, mais cela n'a pas été observé, puisque 92,3 % des patients ont été suivis au moins 6 mois.

Les données ont subi un contrôle de qualité rigoureux, en particulier en ce qui

concerne le type de diabète. Quelques doutes subsistent cependant pour un petit nombre de patients dont le statut de DT1 a été confirmé par l'investigateur, alors que tout semble indiquer qu'il s'agit d'un DT2. Une confusion de certains médecins non spécialistes entre insulino-dépendant et insulino-requérant pourrait expliquer quelques-unes de ces cas. Cependant, la fréquence de ces cas est compatible avec la prévalence du DT1 à marche lente (*Latent autoimmune diabetes in adults*, LADA) [16-18]. Enfin, on ne peut pas exclure une influence du contexte de l'étude sur la détermination de la raison de l'initiation de l'insuline glargine, recueillie rétrospectivement (biais de mesure). De même, un biais de mesure de l'équilibre glycémique avant initiation de l'insuline glargine n'est pas à exclure.

Malgré un nombre d'investigateurs actifs moins grand que prévu, l'objectif de recrutement des patients a été largement dépassé au cours de cette étude et a permis d'obtenir des sous-populations de taille suffisante pour permettre des estimations précises. Les caractéristiques des patients inclus appellent peu de commentaires, étant conformes à ce qu'on pouvait attendre. À l'instauration de l'insuline glargine, l'âge moyen des patients DT2 était de 67 ans, et l'ancienneté de diabète de 14 ans. On note en particulier la présence de patients DT2 âgés (642 [58,5 %] avaient plus de 65 ans et 325 [29,6 %] avaient plus de 75 ans). La distribution des âges est conforme à celle déterminée dans ces trois sous-populations, en 1999, par Ricordeau et al [2]. On ne retrouve cependant pas le nombre élevé de femmes constaté par cette étude chez les DT2 insulino-traités, ce qui pourrait être le reflet d'un changement de pratiques. Parmi les DT2, les patients déjà traités par insuline se distinguaient de ceux qui étaient naïfs d'insuline par une plus longue durée de diabète (en moyenne, 16,4 vs 12,2 années) et une plus grande prévalence de complications microvasculaires (53 % vs 42 %).

En termes de proportion de patients avec un taux d'HbA_{1c} < 7 %, les résultats de la présente étude sont comparables à ceux de l'étude Entred (Échantillon natio-

nal témoin représentatif des personnes diabétiques), réalisée en France entre 2001 et 2003, et qui a rapporté que plus d'un quart des patients diabétiques traités avait un taux d'HbA_{1c} optimal (< 6,5 %) [19]. Dans l'étude transversale DISCO (*Diabetes therapeutic strategies and complications*), réalisée en France en 2002, 15 % des enfants et 26 % des adultes DT1 avaient un taux d'HbA_{1c} < 7 % [1]. Dans Entred 2001 [20], les DT2 montraient un meilleur contrôle (42 % avec HbA_{1c} < 7 %) que celui constaté dans cette étude. En revanche, à la fin du suivi, le contrôle des patients sous insuline glargine était presque identique (36,6 % avec HbA_{1c} < 7 %) à celui constaté dans Entred. Il faut remarquer que seuls 17,4 % des DT2 étaient trai-

tés par insuline dans Entred 2001 [20] et représentaient donc une population au diabète moins évolué que dans la présente étude. Dans notre étude, les résultats suggèrent que les patients étaient insuffisamment contrôlés avant l'initiation du traitement par insuline glargine et que ce mauvais contrôle a été une importante raison du changement de traitement.

L'incidence populationnelle des hypoglycémies sévères chez les patients DT1 peut paraître élevée (127 % patients-années, *tableau IV*) en comparaison aux données de l'étude DCCT (*Diabetes control and complications trial*) [21] (groupe insulinothérapie standard : 19 % patients-années ; groupe insulinothérapie intensive :

Les points essentiels

- Cette étude en vie réelle a évalué les modalités d'utilisation de l'insuline glargine et défini le niveau de contrôle glycémique obtenu et l'incidence des hypoglycémies chez 1 707 patients diabétiques (un tiers de type 1 [DT1] et deux tiers de type 2 [DT2]), avec un contingent de 642 patients DT2 âgés de 65 ans et plus et 325 âgés de plus de 75 ans. Les patients étaient traités depuis au moins un mois avec de l'insuline glargine et suivis pendant un an par des médecins généralistes, diabétologues et pédiatres.
- Les résultats de cette étude en vie réelle ont montré un profil d'utilisation de l'insuline glargine, en France, conforme au bon usage et aux recommandations conjointes en vigueur de prise en charge du patient diabétique de la HAS et de l'Afssaps.
- L'âge moyen des patients DT1 était de 41,9 ans et de 67,0 ans pour les patients DT2, qui avaient une ancienneté du diabète de 14 ans. À l'initiation du traitement par l'insuline glargine, 38,3 % des patients DT2 avaient un taux d'HbA_{1c} > 9 % ; 25,5 % un taux compris entre 8 et 9 % ; 18,7 % un taux compris entre 7 et 8 %, et 17,5 % un taux < 7 %. À l'initiation du traitement par l'insuline glargine, 54,0 % des patients DT1 avaient un taux d'HbA_{1c} > 8 % ; 12,3 % un taux compris entre 7,5 et 8 % ; 9,9 % un taux compris entre 7 et 7,5 % et 17,2 % un taux < 7 %.
- Le contrôle glycémique, initialement amélioré suite à l'instauration de l'insuline glargine, s'est maintenu pendant le suivi à 12 mois, avec une amélioration additionnelle pour les patients DT2 préalablement insulino-traités avant l'instauration de l'insuline glargine. Pour l'ensemble des patients, l'amélioration est d'autant plus marquée que le niveau d'HbA_{1c} était plus élevé à l'instauration de l'insuline glargine.
- Une augmentation du nombre de patients atteignant l'objectif d'HbA_{1c} (< 7 %) a été observée, sans augmentation du nombre d'hypoglycémies sévères, et avec une prise de poids mineure. Le pourcentage de patients DT2 contrôlés âgés de 75 ans et plus, était comparable à celui obtenu chez les patients plus jeunes, tout comme la fréquence de survenue d'épisodes d'hypoglycémie sévère.
- L'instauration de l'insuline glargine s'est accompagnée d'une réduction du nombre d'antidiabétiques oraux co-prescrits, en particulier chez les plus de 75 ans, comme dans la population DT2 générale de l'étude.
- Ces résultats, obtenus en conditions de pratique réelle, corroborent le rapport bénéfice/risque identifié dans les essais cliniques. Ils permettent également de connaître l'apport de l'insuline glargine, en particulier chez les patients avec un taux d'HbA_{1c} élevé et chez les personnes diabétiques âgées.

62 % patients-années). Les schémas d'insulinothérapie utilisés dans la présente étude s'apparentent plus à l'insulinothérapie intensive qu'à l'insulinothérapie standard. Cependant, la gravité de ces hypoglycémies était beaucoup plus grande que dans notre étude. Les hospitalisations pour hypoglycémie ont eu une fréquence de 21 % patients-années et des comas ou des convulsions sont survenus avec une fréquence de 10,9 % patients-années. Compte tenu des différences de gravité des hypoglycémies déclarées, la fréquence observée dans notre étude chez les DT1 est de l'ordre de ce qui pouvait être attendu. Elle est beaucoup plus faible en ce qui concerne les hypoglycémies ayant un réel caractère de gravité (entraînant une hospitalisation, un coma ou des convulsions), même en faisant l'hypothèse que les cas non documentés correspondent à cette dernière définition. Il faut par ailleurs remarquer que l'incidence des hypoglycémies sévères est restée stable pendant tout le suivi chez les peu de patients qui en présentaient, malgré l'amélioration du contrôle glycémique. Pour le DT2, l'étude UKPDS [14], rapporte que 2,3 % des patients ont eu au moins une hypoglycémie sévère et que 36,5 % ont eu au moins une hypoglycémie correspondant approximativement à la définition des hypoglycémies symptomatiques dans la présente étude. La proportion de patients présentant des hypoglycémies observées dans la présente étude chez les patients DT2 est bien conforme à ce qui était attendu.

Conclusion

Le profil d'utilisation de l'insuline glargine en vie réelle, en France, est conforme à son bon usage [8], notamment avec son utilisation en une injection par jour. Elle a été suivie d'une intensification du traitement chez les patients DT1 et DT2-IT, lorsque l'insulinothérapie fractionnée est recommandée. Par ailleurs, l'initiation de l'insuline glargine a été suivie d'une amélioration du contrôle glycémique, qui s'est maintenue pendant le suivi sur environ un an, avec même une augmentation du nombre de patients atteignant l'objectif d' $HbA_{1c} < 7\%$. La tolérance au traitement était conforme à ce qui pouvait être attendu, avec un faible nombre d'hypoglycémies présentant un caractère de sévérité. Les résultats de cette étude observationnelle corroborent ceux retrouvés dans les essais cliniques et apportent une confirmation du bon rapport bénéfice/risque de l'insuline glargine utilisée en conditions de pratique réelle.

Conflits d'intérêt

Cette étude a été financée par sanofi-aventis France. En tant que membres du Comité Scientifique, tous les auteurs déclarent avoir reçu des honoraires pour la coordination de cette étude.

Bernard Charbonnel a reçu des honoraires pour ses activités de consultant, réunions de conseils consultatifs, communications orales et frais de voyage et/ou hébergement des firmes pharmaceutiques AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Merck-Sharpe Dohme-Chibret, Novartis, Novo Nordisk, Roche, sanofi-aventis, Takeda.

Références

- [1] Lièvre M, Marre M, Robert JJ, et al; Diabetes therapeutic Strategies and COmplications (DISCO) investigators. Cross-sectional study of care, socio-economic status and complications in young French patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2005;31:41-6.
- [2] Ricordeau P, Weill A, Vallier N, et al. L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine. *Diabetes Metab* 2000;26(Suppl.6):11-24.
- [3] Detournay B, Cros S, Charbonnel B, et al. Managing type 2 diabetes in France: the ECODIA survey. *Diabetes Metab* 2000;26:363-9.
- [4] Kusnik-Joinville O, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Diabète traité en France en 2007 : un taux de prévalence proche de 4 % et des disparités géographiques croissants. *Bull Épidémiol Hebd (BEH)* 2008;43:409-13. www.invs.sante.fr/diabete
- [5] Kusnik-Joinville O, Weill A, Salanave B, et al. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2005 ? *Prat Organ Soins* 2007;38:1-12.
- [6] Varroud-Vial M, Guerci B, Attali C, et al. Prise en charge du diabète en France: des progrès certains. *Reseaux Diabete* 2007;31:4-9.
- [7] Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la Transparence. Lantus (avis du 21 janvier 2009).
- [8] Résumé des caractéristiques produit LANTUS. www.emea.europa.eu, (2009).
- [9] AFSSAPS-HAS. Recommandation Professionnelle. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Actualisation). Novembre 2006. Recommandation de Bonne Pratique (Synthèse et Recommandations). *Diabetes Metab* 2007;33:1S1-1S105. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_459270/traitement-medicamenteux-du-diabete-de-type-2.
- [10] Haute Autorité de Santé (HAS). Guide ALD - Prise en charge du diabète de type 1 chez l'adulte; référentiel, mai 2006. HAS - JUillet 2007.
- [11] Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative review: a rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med* 2006;145:125-34.
- [12] Goykhman S, Drincic A, Desmangles JC, Rendell M. Insulin Glargine: a review 8 years after its introduction. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:705-18.
- [13] Turner RC, Holman RR. Lessons from UK prospective diabetes study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28(Suppl):S151-7.
- [14] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53 [Erratum in: *Lancet* 1999;354:602].
- [15] Névanen S, Tambekou J, Fosse S, et al. Caractéristiques et état de santé des personnes diabétiques âgées et leur prise en charge médicale, étude Entred 2001. *Bull Épidémiol Hebd (BEH)* 2005;12-13:51-2.
- [16] Davies H, Brophy S, Fielding A, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in South Wales: incidence and characterization. *Diabet Med* 2008;25:1354-7.
- [17] Katulanda P, Shine B, Katulanda GW, et al. Diabetes mellitus among young adults in Sri Lanka--role of GAD antibodies in classification and treatment: the Sri Lanka Young Diabetes study. *Diabetologia* 2008;51:1368-74.
- [18] Römkens TE, Kusters GC, Netea MG, Netten PM. Prevalence and clinical characteristics of insulin-treated, anti-GAD-positive, type 2 diabetic subjects in an outpatient clinical department of a Dutch teaching hospital. *Neth J Med* 2006;64:114-8.
- [19] Romon I, Fosse S, Weill A, et al. Prévalence des complications macrovasculaires et niveau de risque vasculaire des diabétiques en France, étude Entred 2001. *Bull Épidémiol Hebd (BEH)* 2005;12-13:46-8.
- [20] Fagot-Campagna A, Fosse S, Roudier R, et al; Comité scientifique d'Entred. Caractéristiques, risque vasculaire et complications chez les personnes diabétiques en France métropolitaine : d'importantes évolutions entre Entred 2001 et Entred 2007. *Bull Épidémiol Hebd (BEH)* 2009;42-43:464-9.
- [21] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.