



**HAL**  
open science

# Diabète de type II et sujets de plus de 65 ans non institutionnalisés : prise en charge par les médecins généralistes en conditions de vie réelle - Suivi de cohorte

Sophie Bucher

## ► To cite this version:

Sophie Bucher. Diabète de type II et sujets de plus de 65 ans non institutionnalisés : prise en charge par les médecins généralistes en conditions de vie réelle - Suivi de cohorte. Endocrinologie et métabolisme. Université Paris Saclay (COMUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLS111 . tel-01842146

**HAL Id: tel-01842146**

**<https://theses.hal.science/tel-01842146>**

Submitted on 18 Jul 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Diabète de type II et sujets de plus de 65 ans non institutionnalisés : prise en charge par les médecins généralistes en conditions de vie réelle - Suivi de cohorte

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay  
préparée à l'Université Paris Sud

École doctorale n°570 Santé Publique  
Spécialité de doctorat : Épidémiologie

Thèse présentée et soutenue au Kremlin-Bicêtre, le 17 mai 2018,

**Sophie BUCHER**

## Composition du Jury :

Joël Ankri PU-PH, Université Versailles Saint Quentin (INSERM, U1168)	Président
Maryse Lapeyre-Mestre MCU-PH, Université Toulouse 3 (Université Paul Sabatier), (UMR Inserm-UT3 1027)	Rapporteur
Laurent Letrilliant PU de médecine générale, Université Claude Bernard Lyon 1 (HESPER (EA 7425))	Rapporteur
Antoine Pariente PU-PH, Université de Bordeaux (INSERM U1219)	Examineur
Virginie Ringa Chargée de recherche, CESP (INSERM 1018)	Directrice de thèse
Laurent Becquemont PU-PH, Université Paris Sud (INSERM UMR-1178, CESP)	Co-Directeur de thèse

## PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

### Publications

Bucher S, Bauduceau B, Benattar-Zibi L, Bertin P, Berrut G, Corruble E, Danchin N, Delespierre T, Derumeaux G, Doucet J, Falissard B, Forette F, Hanon O, Ourabah R, Pasquier F, Piedvache C, Pinget M, Ringa V, Becquemont L; representing the S.AGES Investigators. Primary care management of non-institutionalized elderly diabetic patients: The S.AGES cohort - Baseline data. *Prim Care Diabetes*. *Prim Care Diabetes*. 2015 Aug;9(4):267-74

Bucher S, Panjo H, Al-Salameh A, Bauduceau B, Benattar-Zibi L, Bertin P, Berrut G, Corruble C, Danchin N, Derumeaux G, Doucet J, Falissard B, Forette F, Hanon O, Ourabah R, Pasquier F, Piedvache C, Pinget M, Becquemont L, Ringa V. Relation between achieved personalized glycaemic target and monitoring of clinical events in elderly diabetic patients. *Diabetes Metab*. 2017 Feb;43(1):59-68. doi: 10.1016/j.diabet.2016.05.008.

Bucher S, Al-Salameh A, Panjo H, Becquemont L, Ringa V; S.AGES investigators. Looking younger, dying later: General practitioners' intuitive clinical impression predicts mortality. *Prev Med*. 2018 Feb 21;111:28-34. doi: 10.1016/j.ypmed.2018.02.022. [Epub ahead of print]

### Communications orales en congrès

Age physiologique ou âge apparent estimé par le médecin traitant et risque de décès chez les sujets âgés, Congrès CNGE, Novembre 2016, Grenoble

Atteinte de la cible thérapeutique personnalisée et la survenue d'événements cliniques chez des patients âgés diabétiques, Congrès CNGE, Novembre 2016, Grenoble

### Communications affichées en congrès

Prise en charge du diabète de type 2 en soins ambulatoires des sujets de plus de 65 ans : cohorte S.AGES. Données à l'inclusion, Congrès de médecine générale, Avril 2014, Paris

Relation entre la cible thérapeutique personnalisée et survenue d'événements cliniques chez les sujets âgés diabétiques, Colloque Données de santé en vie réelle, Juin 2016, Paris

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier très sincèrement Virginie Ringa et Laurent Becquemont pour leur direction à deux voix, pour leur engagement et leur investissement dans ce travail.

Je suis particulièrement reconnaissante au Pr Rissane Ourabah pour avoir eu confiance en moi. Merci de m'avoir fait rencontrer le Pr Laurent Becquemont et la cohorte S. AGES sans qui ce travail n'aurait pas eu lieu.

Je remercie tous les membres de mon jury qui ont accepté d'examiner mon travail.

Sans tous les citer, je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont apporté leur aide et leur soutien au cours de ce travail notamment Laurent Rigal, Henri Panjo, Abdallah Al-Salameh, Frédérique Noël, Raphaëlle Delpech et Cécilia Saldanha-Gomes.

Je suis très reconnaissante à Isabelle Pendola-Luchel et Guy Luchel pour avoir accueilli mes projets professionnels avec compréhension et bienveillance et pour m'avoir permis de les concilier avec la vie du cabinet médical. Collaborer avec vous est un enrichissement de tous les jours, je vous dois beaucoup.

Merci à mes parents même s'ils ne voulaient pas être remerciés (il paraîtrait qu'ils n'ont rien fait !), à mes frères, à mes amis et à Magali pour ses précieux conseils.

Merci à Christophe et à mes deux adorables zigotos, Baptiste et Augustin, sans vous la vie serait moins belle.

A mes grands-parents, Joséphine, Jean, Marie-Louise et Albert, à qui j'ai beaucoup pensé durant ce travail, pour tout l'amour que vous m'avez porté, pour tous ces merveilleux souvenirs d'enfance. Mémé Canne, tu t'es éteinte peu avant que ce travail ne s'achève mais ta fierté aura été ma plus belle récompense.

## TABLE DES MATIÈRES

I.	INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	12
I.1.	Vieillesse de la population .....	12
I.2.	Diabète de type 2.....	14
I.2.a.	Epidémiologie et complications .....	16
I.2.b.	Traitements.....	17
-	Objectif du traitement.....	17
-	Les biguanides .....	18
-	Les sulfamides hypoglycémiantes et les glinides .....	19
-	Les inhibiteurs de l'αglucosidase .....	19
-	Les thiazolidinediones ou glitazones.....	19
-	Les incrétines GLP1 et les inhibiteurs des DDP4 (Dipeptidyl Peptidase 4 inhibiteurs).....	19
-	Les insulines et analogues .....	20
I.2.c.	Recommandations de prise en charge du diabète de type 2 .....	20
I.3.	Sujets âgés et diabète.....	25
I.3.a.	Spécificités du diabète chez les sujets âgés .....	25
I.3.b.	Spécificités du traitement des sujets âgés diabétiques.....	27
I.4.	Objectifs .....	28
I.4.a.	Analyse des caractéristiques des médecins et des patients de la cohorte S. AGES et comparaison des caractéristiques des sujets diabétiques de la sous-cohorte S. AGES à celles des diabétiques inclus dans d'autres études internationales .....	28
I.4.b.	Atteinte de la cible thérapeutique en fonction de l'état de santé et survenue d'événement clinique majeur .....	29
I.4.c.	Age physiologique ou âge apparent estimé par le médecin traitant et risque de décès chez les sujets âgés.....	29
II.	PROTOCOLE GÉNÉRAL.....	36
II.1.	Choix des pathologies d'inclusion.....	36
II.1.a.	Le diabète de type 2.....	36
II.1.b.	Les douleurs chroniques .....	36
II.1.c.	La fibrillation auriculaire.....	37
II.2.	Objectifs de la cohorte S. AGES .....	37
II.2.a.	Recrutement et caractéristiques des médecins.....	38
II.2.b.	Inclusion et données des patients.....	38
II.3.	Calcul du nombre de sujets nécessaires.....	44
III.	CARACTÉRISTIQUES DES MÉDECINS ET DES PATIENTS DE LA COHORTE S. AGES ET DES 3 SOUS-COHORTES, ET COMPARAISON DE LA SOUS-COHORTE DIABÈTE AUX AUTRES	

ÉTUDES SUR LA PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE DES SUJETS AGÉS.....	45
III.1. Introduction .....	45
III.2. Patients et méthodes .....	46
III.2.a. Variables d'intérêt .....	46
III.2.b. Analyse statistique.....	47
III.3. Résultats .....	48
III.3.a. Caractéristiques des médecins .....	48
III.3.b. Caractéristiques des patients de la cohorte S. AGES et comparaison aux données d'autres études concernant des sujets âgés non institutionnalisés.....	51
III.3.c. Caractéristiques des patients de la sous-cohorte diabète S. AGES et comparaison à celles des patients d'autres études portant sur le diabète des sujets âgés .....	58
III.4. Discussion.....	69
III.4.a. Les médecins de S. AGES .....	69
III.4.b. Les patients de la cohorte S. AGES.....	70
III.4.c. Forces et limites.....	73
IV. ATTEINTE DE LA CIBLE THÉRAPEUTIQUE PERSONNALISÉE ET SURVENUE D'ÉVÉNEMENTS CLINIQUES MAJEURS CHEZ LES PATIENTS AGÉS DIABÉTIQUES .....	75
IV.1. Introduction .....	75
IV.2. Population et méthodes.....	76
IV.2.a. Données collectées .....	76
IV.2.b. Critères de jugement et variables d'ajustement.....	78
IV.2.c. Analyse statistique.....	78
- Caractéristiques des patients à l'inclusion .....	78
- Comparaison des caractéristiques des patients avec des données manquantes pour l'événement clinique majeur et/ou la cible thérapeutique.....	79
- Survenue d'événements cliniques en fonction de l'atteinte ou non de la cible thérapeutique .....	79
IV.3. Résultats .....	80
IV.3.a. Caractéristiques des patients à l'inclusion.....	80
IV.3.b. Comparaison des caractéristiques des patients avec des données manquantes pour l'événement clinique et/ou cible thérapeutique .....	88
IV.3.c. Survenue d'événements cliniques en fonction de l'atteinte ou non de la cible thérapeutique.....	94
IV.4. Discussion.....	97
IV.4.a. Résultats principaux .....	97
- Des résultats non attendus mais en accord avec ceux des essais cliniques.....	97
- Le bénéfice d'une stratégie intensive à long terme .....	98
IV.4.b. Limites.....	100
- Sélection des médecins et des patients .....	100

- Puissance et choix du critère de jugement .....	101
- Données manquantes .....	102
IV.5. Conclusion.....	103
V. AGE PHYSIOLOGIQUE ESTIMÉ PAR LE MÉDECIN GÉNÉRALSITE ET RISQUE DE DÉCÈS CHEZ LES SUJETS AGÉS .....	105
V.1. Introduction .....	105
V.2. Population et méthodes.....	108
V.2.a. Variable d'intérêt .....	108
V.2.b. Stratégie d'analyse .....	109
V.3. Résultats .....	111
V.3.a. Association entre les caractéristiques des patients à l'inclusion et l'âge physiologique, stratifiée sur le niveau d'études des patients .....	120
V.3.b. Association entre l'âge physiologique à l'inclusion et la mortalité toutes causes confondues après 3 ans de suivi.....	122
V.4. Discussion.....	124
V.4.a. Résultats principaux .....	124
V.4.b. Comparaison avec la littérature .....	124
V.4.c. Forces et limites.....	130
V.5. Conclusion.....	131
VI. DISCUSSION GENERALE.....	132
VI.1. Caractéristiques des médecins et des patients de S. AGES, biais de recrutement.....	132
VI.2. La prise en charge des sujets âgés diabétiques .....	132
VI.2.a. Des essais cliniques à la vie réelle, apport de S. AGES en pharmacoépidémiologie .....	133
VI.2.b. Pharmacoépidémiologie .....	134
VI.3. S. AGES et pharmacoépidémiologie.....	139
VI.3.a. S. AGES, une étude de pharmacoépidémiologie.....	139
VI.3.b. Les apports de S. AGES sur la prise en charge des sujets âgés .....	141
VI.3.c. L'âge physiologique, un outil dans l'application des recommandations de prise en charge des sujets âgés en vie réelle .....	142
VI.4. Conclusion.....	148
VII. REFERENCES .....	150
VIII. ANNEXES .....	159

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 : Équivalence entre l'HbA1C en % et la glycémie plasmatique moyenne en g/l	18
Tableau I.2: Caractéristiques des 4 essais cliniques utilisés pour l'élaboration des recommandations de prise en charge du diabète	30
Tableau II.1 : Antécédents et comorbidités recueillis à l'inclusion	42
Tableau II.2 : Synthèse des données recueillies à l'inclusion et au cours du suivi	44
Tableau III.1 : Caractéristiques des médecins investigateurs de la cohorte S. AGES	48
Tableau III.2 : Caractéristiques des médecins hommes et femmes investigateurs de la cohorte S.AGES	49
Tableau III.3 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans la cohorte S. AGES	52
Tableau III.4 : Caractéristiques à l'inclusion des sujets âgés de plus de 65 ans non institutionnalisés inclus dans les études de cohortes : 3 Cités, Assistanzia Socio-Sanitaria, CCHSA, Living Arrangement Transitions	55
Tableau III.5 : Caractéristiques des patients de la sous-cohorte diabète, N=983	59
Tableau III.6: Antécédents et traitement à l'inclusion des patients de la sous-cohorte diabète – N=983	61
Tableau III.7 : Caractéristiques des patients à l'inclusion des études S. AGES, GERODIAB, ENTRED et Diabetes and Aging Study	65
Tableau IV.1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion en fonction de l'atteinte de la cible thérapeutique – Analyse bivariée	83
Tableau IV.2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion en fonction de la survenue d'au moins un événement clinique majeur en 3 ans de suivi – Analyse bivariée	86
Tableau IV.3 : Caractéristiques des patients à l'inclusion en fonction de l'existence de données manquantes pour les événements cliniques majeurs et/ou l'atteinte de la cible thérapeutique – Analyse bivariée	89
Tableau IV.4 : Caractéristiques des patients à l'inclusion en fonction des données manquantes pour l'HbA1c à l'inclusion et pour la survenue d'au moins 1 événement clinique sur 3 ans – Analyse bivariée	91
Tableau IV.5: Survenue d'événements cliniques en fonction de l'atteinte ou non de la cible thérapeutique – Modèle multivarié	94
Tableau IV.6: Survenue d'événements cliniques en fonction de l'atteinte ou non de la cible thérapeutique – Modèle multivarié stratifié sur l'état de santé	95
Tableau V.1 : Caractéristiques des patients des 3 sous-cohortes à l'inclusion (N=3427)	113
Tableau V.2 : Association entre les caractéristiques des patients et des médecins à l'inclusion et l'âge physiologique : inférieur/ égal (référence) et supérieur/égal (référence) – Modèle mixte ajusté sur l'âge	115



Tableau V.3 : Association entre les caractéristiques des patients à l'inclusion et l'âge physiologique : supérieur/ égal (référence) – Modèle mixte multivarié ajusté sur l'âge et stratifié sur le niveau d'études	120
Tableau V.4 : Association entre les caractéristiques des patients à l'inclusion et l'âge physiologique : inférieur/ égal (référence) – Modèle mixte ajusté sur l'âge et stratifié sur le niveau d'études	121
Tableau V.5 : Survenue du décès et âge physiologique – Modèle de Cox multivarié (N=3039 patients – 271 décès)	122
Tableau V.6 : Description de scores de fragilité	125
Tableau VI.1 : Caractéristiques de la sous cohorte SA.GES diabète comparés à celles des 4 essais cliniques utilisés pour établir les recommandations	139

## LISTES DES FIGURES

Figure I.1 : Régulation de la glycémie par l'insuline et le glucagon	15
Figure III.1 : Répartition des médecins investigateurs en fonction du nombre de patients inclus	50
Figure III.2 : Répartition des médecins investigateurs hommes en fonction du nombre de patients inclus	50
Figure III.3 : Répartition des médecins investigateurs femmes en fonction du nombre de patients inclus	51
Figure III.4 : Répartition des patients en fonction de leur stratégie thérapeutique et leur HbA1c	60
Figure III.5 : Répartition des complications macrovasculaires et microvasculaires dans les différentes études	68
Figure IV.1 : Déroulé de l'étude dans le temps	80
Figure IV.2 : Répartition des patients par événement au cours du temps	81
Figure IV.3 : Distribution de l'HbA1c en fonction de l'état de santé	93
Figure V.1 : Diagramme de flux des patients	111
Figure V.2 : Analyse de l'association entre les caractéristiques des patients à l'inclusion et l'âge physiologique : inférieur/égal (référence) et supérieur/égal (référence) – Modèle mixte multivarié ajusté sur l'âge	118
Figure VI.1 : La vie du médicament	134
Figure VI.2 : Proportion de personnes diabétiques traitées pharmacologiquement ayant bénéficié des examens de suivi recommandés, France entière, 2001, 2007 et 2013	143
Figure VI.3 : Objectifs d'HbA1c selon le profil du patient	146

## LISTE DES ABBREVIATIONS

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group
ADA	Association Américaine du Diabète
ADL	Activities of Daily Living
ADO	Antidiabétique oral
ADVANCE	Action in diabetes and vascular disease : PreterAx and DiamicroN modified release Controlled Evaluation trial
AFSSAPS	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AIT	Accident ischémique transitoire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AOMI	Artérite oblitérante des membres inférieurs
AP	Age physiologique
APA	Allocation personnalisée d'autonomie
AVC	Accident vasculaire cérébral
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CNAMTS	Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CPK-EPI	Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration
CSHA	Canadian Study of Health and Aging
DCI	Dénomination commune internationale
DDP4	Dipeptidyl Peptidase 4 inhibiteurs
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DREES	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
EHPAD	Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
ENTRED	Échantillon National Témoin Représentatif des personnes diabétiques
FA	Fibrillation auriculaire
FNORS	Fédération Nationale des Observatoires Régionaux de Santé
GIP	Peptide insulinothèque dépendant du glucose
GDS	Geriatric depression scale
GLP-1	Glucagon-like peptide-1
HAS	Haute Autorité de santé
HTA	Hypertension artérielle
HPST	Hôpital, Patients, Santé et Territoires

IADL	Instrumental Activities of Daily Living
IC	Insuffisance cardiaque
IDM	Infarctus du myocarde
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	Indice de masse corporelle
MDRD	Modification of diet in renal disease
MMSE	Mini Mental State Examination
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORS	Observatoires régionaux de santé
PAD	Pression artérielle diastolique
PAS	Pression artérielle systolique
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
RSI	Régime social des indépendants
SEGA	Short Emergency Geriatric Assessment
SNIRAM	Système National Interrégimes de l'Assurance Maladie
UKPSD	United Kingdom Prospective Diabetes Study
URCAM	Union régionale des Caisses d'Assurance maladie
URML	Union régionale des Médecins libéraux
VADT	Veteran Affairs Diabetes Trials

## I. INTRODUCTION GÉNÉRALE

Dans cette partie, nous aborderons tout d'abord la question du vieillissement de la population en France et de ses conséquences sur les pathologies chroniques, puis celle de la prise en charge médicale des sujets âgés. Dans un second temps, nous ferons le point sur les enjeux médicaux liés au diabète de type 2, notamment chez les sujets âgés. Dans la suite du texte, seul le diabète de type 2 sera considéré.

### I.1. Vieillessement de la population

En France, comme dans les autres pays développés, on assiste au vieillissement de la population. Les sujets de plus de 65 ans représentaient 15,8 % de la population en 2000, 16,6 % en 2010 et devraient atteindre les 20 % en 2020. De plus, l'espérance de vie augmentant, la proportion des plus de 75 ans est en très nette augmentation. Les plus de 75 ans représentent actuellement environ la moitié des sujets âgés et cette proportion devrait atteindre 60 % en 2050 contre 53 % entre 2010. Ils étaient environ 7 millions en 2000, 9 millions en 2013 et ils seront un peu plus de 16 millions en 2050 (Blanpain and Buisson, 2016).

Ces changements démographiques ont pour conséquence, entre autres, une augmentation des prévalences des pathologies chroniques (Parker et al.,2014 ; Prince et al.,2015) ; les sujets âgés atteints de plusieurs pathologies sont de plus en plus nombreux, et la multimorbidité, définie comme la coexistence de plusieurs pathologies chroniques, est de plus en plus fréquente. Dans une étude menée au Québec où le recueil de données était réalisé par des médecins généralistes, les sujets âgés de plus de 65 ans avaient en moyenne 6 pathologies chroniques (Fortin et al.,2005).

Sur le plan économique, plus d'un tiers des dépenses liées aux médicaments le sont pour les personnes polypathologiques de plus de 65 ans ou les personnes de plus de 75 ans (Cour des comptes,2003). La prise en charge médicale de ces personnes nécessite de trouver un équilibre entre le bénéfice et le risque des traitements. En effet, une méta-analyse a mis en évidence que la probabilité d'être hospitalisé pour un effet indésirable lié au médicament était quatre fois plus importante chez les sujets âgés de plus de 65 ans que chez les sujets jeunes (16,6 % versus 4,1 %) (Beijer and de Blaey, 2002). Le risque iatrogénique chez les personnes âgées est augmenté par les caractéristiques médicales des sujets eux-mêmes, notamment l'insuffisance rénale, la dénutrition, la démence ou les troubles de la perception, et par la polymédication. L'ajout d'une spécialité pharmaceutique augmente le risque d'effet indésirable de 12 à 18 % (Calderón-Larragna et al,2012).

Comme nous le montrerons plus loin, le diabète est une pathologie fréquente chez les sujets âgés. Les recommandations de prise en charge du diabète, que ce soit en France, en Europe ou aux États-Unis, se fondent sur 4 essais cliniques (1998a ;1998b ; ACCORD Study Group et al.,2007 ;ADVANCE Collaborative Group et al.,2008 ;Abraira et al.,2002) et sur des recommandations d'experts (Inzucchi et al.,2012 ; HAS,2013). Ces essais cliniques seront détaillés mais d'ores et déjà nous pouvons dire qu'ils ont été conduits dans des populations différentes de celles que prennent en charge au quotidien les médecins généralistes. Or, le rôle du médecin généraliste dans la prise en charge des diabétiques âgés est essentiel. Le médecin généraliste est le médecin de premier recours ; de plus par sa position de médecin traitant, il doit coordonner la prise en charge médicale et paramédicale de son patient (Loi HSPT,2009). Ce rôle est d'autant plus important lorsque les sujets sont atteints de polyopathologies chroniques, et donc d'autant plus important chez les sujets âgés. Le médecin généraliste est aussi le plus sollicité par cette population âgée qui a moins souvent recours aux spécialistes que les plus jeunes. Ainsi, 90 % des sujets âgés de plus 60 ans consultent au moins une fois un omnipraticien au cours de l'année (HAS,2013). Il est également le médecin qui prescrit le plus et reste souvent démuni face aux difficultés de prise en charge des sujets âgés.

C'est pourquoi notre travail s'intéresse à la prise en charge des sujets âgés par les médecins généralistes, dans le cadre particulier, qui n'est pas celui des essais cliniques, des conditions de vie réelle, c'est-à-dire sans intervenir sur les pratiques des médecins et indirectement sur le comportement des patients. En effet, dans les essais cliniques, non seulement le choix des traitements n'est pas laissé aux médecins, mais l'observance par les patients est également contrôlée. En vie réelle, les médecins sont libres de leur prescription et les patients plus libres de prendre ou non les traitements prescrits.

L'étude S. AGES, financée par l'industrie pharmaceutique (SANOFI), avait pour but d'étudier la prise en charge de sujets âgés, non institutionnalisés, par des médecins généralistes en conditions de vie réelle (Becquemont et al.,2013). Trois pathologies ont été prises en compte du fait de leur prévalence chez les sujets âgés et de leurs conséquences en termes de complications et de coût : le diabète de type 2, la fibrillation auriculaire et les douleurs chroniques.

Ce travail a porté principalement sur le diabète.

## I.2. Diabète de type 2

### *Un peu d'histoire*

Dans le manuscrit égyptien Ebers datant de 1500 avant Jésus-Christ, le diabète est déjà décrit. Le sucre ne sera dosé qu'en 1815 par Chevreul. Il faut attendre 1869 et Paul Langerhans pour la description des îlots endocrines du pancréas. En 1880, Lancereaux a précisé la différence entre le diabète maigre d'évolution mortelle ou diabète de type 1 et le diabète pléthorique (type 2 actuel). Mais c'est un siècle plus tard que sera mise en lumière l'insulinorésistance.

### *Définition*

Le diabète se définit par une hyperglycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/l à deux reprises, ou une hyperglycémie supérieure ou égale à 2g/l et des signes cliniques d'hyperglycémie (Young, 2016). Le diabète de type 2 est largement majoritaire puisqu'il représente 92 % des diabètes traités.

### *Physiopathologie*

Le taux de glucose est maintenu par l'insuline sécrétée par le pancréas (cellules  $\beta$  de Langerhans). Pour réguler la glycémie, l'insuline permet la consommation du glucose par les muscles et les adipocytes, la diminution de production de glucose par le foie et le stockage par le foie et les muscles (figure I.1).

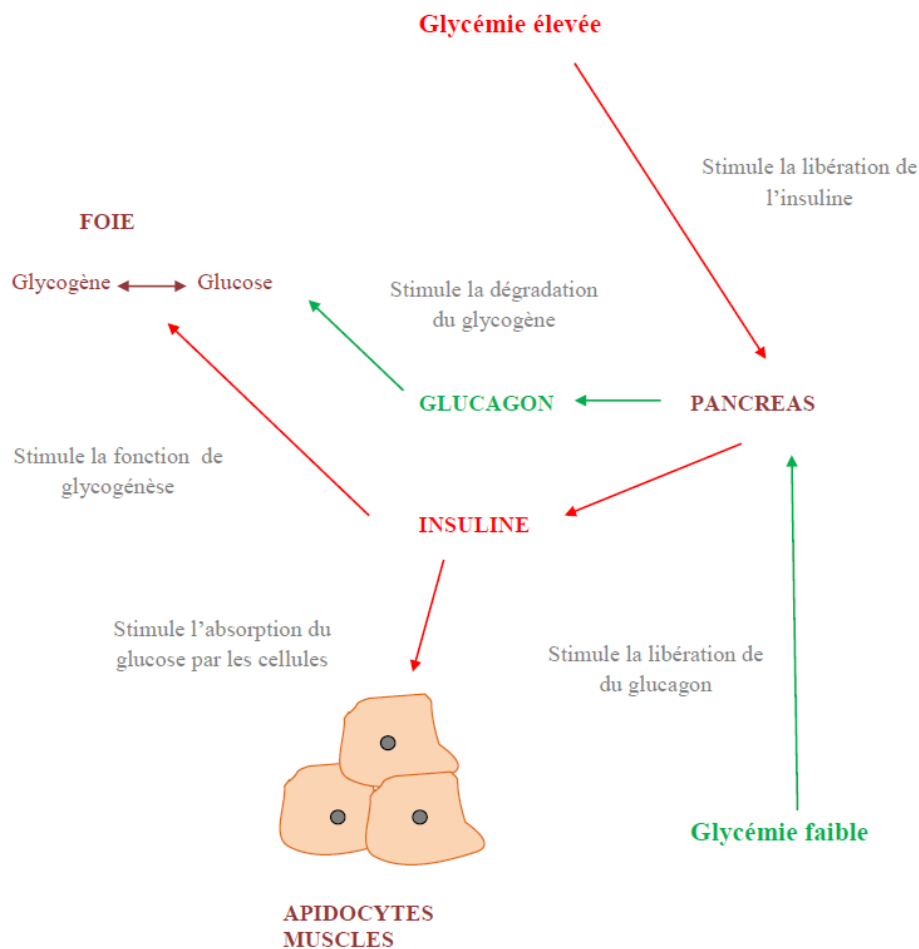


Figure I.1 : Régulation de la glycémie par l'insuline et le glucagon

Les mécanismes amenant à un diabète de type 2 sont l'insulinorésistance et l'insulinopénie.

1) L'insulinorésistance est l'incapacité de l'insuline à obtenir une réponse optimum au niveau des organes cible. L'insulinorésistance peut être hépatique et périphérique (adipocytes et muscles).

Les facteurs de risque de l'insulinorésistance sont génétiques. Lorsque qu'un apparenté du 1<sup>er</sup> degré est diabétique, le sujet a un risque de 10 à 30 % de présenter un diabète, ce risque passe à 30-60 % lorsque les deux parents sont diabétiques.

L'insulinorésistance est favorisée par l'obésité androïde, la sédentarité et l'âge.

2) Il existe une insulinopénie relative : l'insuline est insuffisamment produite devant les taux de glycémie. Elle est présente dès le début de la maladie, elle est évolutive et mène à l'insulinoréquerance.



### *1.2.a.Épidémiologie et complications*

Du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation de la fréquence de l'obésité, le diabète est assimilé à une épidémie (OMS,2010). En effet, même s'il ne s'agit pas d'une pathologie transmissible, l'accroissement du nombre de cas de diabète l'apparente à une épidémie (littéralement « qui circule dans le peuple »). L'OMS, dès 2008, incluait le diabète dans le Plan d'Action pour la Stratégie mondiale de lutte contre les maladies non transmissibles.

En 2009, 4,4 % de la population française était traitée pharmacologiquement pour un diabète ; cette prévalence augmentait avec l'âge pour atteindre 14,2 % pour la tranche d'âge des 65-74 ans. Au total, le nombre de diabétiques de type 2 traités était estimé à 2,7 millions en 2009 (Fagot-Campagna et al.,2010). Cette estimation de la prévalence en France se situe dans la moyenne des chiffres européens. Le vieillissement de la population et l'augmentation de la fréquence de l'obésité laissent prévoir une augmentation du nombre de sujets diabétiques, notamment chez les personnes de plus de 65 ans, qui est déjà observée. L'augmentation du taux de prévalence entre 2006 et 2009 a été estimée en moyenne à +6 %, mais cette augmentation a diminué entre 2010-2013 : + 2,4 % par an (Mandereau-Bruno et al.,2014). L'OMS estime actuellement à environ 422 millions le nombre de diabétiques dans le monde. Ce chiffre a pratiquement doublé depuis 1980 (OMS,2016). L'essentiel de l'augmentation du nombre de diabétiques se produira dans les années à venir dans les pays en développement du fait de l'accroissement démographique, du vieillissement de la population, de l'augmentation de l'obésité et de la sédentarité. Dans les pays développés, la plupart des diabétiques seront âgés de 65 ans et plus.

Le diabète entraîne des complications, notamment micro et macrovasculaires. Les diabétiques sont sujets à développer au premier plan des atteintes microvasculaires : rétinopathie, néphropathie. Ensuite viennent les atteintes macrovasculaires, responsables de l'augmentation de décès par coronaropathie et accident vasculaire cérébral et de l'augmentation de la prévalence de l'insuffisance cardiaque. Annuellement en France près de 8 000 patients diabétiques sont amputés, plus de 12 000 sont hospitalisés pour infarctus du myocarde, et près de 4 000 nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale sont diagnostiqués chez les diabétiques. En 2006, 32000 décès (6,1 % de l'ensemble des décès) étaient liés au diabète, mais ce chiffre est probablement sous-estimé. Dans 60 % des certificats de décès de sujets diabétiques une cause cardio-vasculaire était mentionnée, sans le diabète ne soit identifié comme la cause du décès. Les complications du diabète sont plus fréquentes chez les sujets âgés et continuent à augmenter avec l'âge. De plus, le début de

la maladie étant insidieux, le diabète est diagnostiqué après des années d'évolution. En 2006, dans la tranche d'âge 18-74 ans, une personne sur cinq n'était pas diagnostiquée (Fagot-Campagna et al.,2010).

**En résumé**, le diabète de type 2 est une pathologie des sujets âgés fréquente dont la prévalence continue d'augmenter, qui entraîne des complications graves et un risque accru de décès.

### *1.2.b.Traitements*

#### - Objectif du traitement

Le traitement du diabète a pour but à terme de réduire la morbi-mortalité, en l'occurrence d'éviter la survenue de complications du diabète et d'éviter le décès, mais l'efficacité n'est pas évaluée sur des critères cliniques. Le traitement est considéré comme efficace si le contrôle glycémique est correct, et le critère d'efficacité des traitements anti-diabétiques est biologique : il repose sur le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), qui est le reflet de la glycémie sur les 3 mois précédents. Le contrôle glycémique correct est défini par la valeur de l'HbA1c, appelée aussi cible du traitement ; cette cible est personnalisée, c'est-à-dire adaptée au patient, comme nous le verrons plus loin.

#### *L'hémoglobine glyquée ou HbA1c*

Le glucose se fixe de manière irréversible sur l'hémoglobine des globules rouges. Les globules rouges ont une durée de vie de 120 jours. L'hémoglobine glyquée (hémoglobine ayant fixé le glucose) est donc le reflet de la glycémie sur les 3 mois passés. Les sujets non diabétiques fixent peu le glucose sur l'hémoglobine, les taux d'HbA1c sont entre 4 et 6 %.

A partir de l'HbA1c, la glycémie plasmatique moyenne peut-être estimée. La glycémie plasmatique moyenne n'est pas accessible car cela demanderait d'avoir des mesures continues de la glycémie.

Le tableau I.1 suivant donne une équivalence entre l'hémoglobine glyquée et la glycémie moyenne (Rohlfing et al., 2002).

Tableau I.1 : Équivalence entre l'HbA1C en % et la glycémie plasmatique moyenne en g/l.

HbA1c	Glycémie plasmatique moyenne en g/l
4	0,65
5	1,00
6	1,35
7	1,70
8	2,05
9	2,40
10	2,75
11	3,10
12	3,45

Le traitement de première intention est la prise en charge des facteurs de risque du diabète modifiables par des règles hygiéno-diététiques. En cas d'échec ou de contrôle insuffisant de la glycémie, les traitements anti-diabétiques oraux sont ensuite utilisés et enfin, en dernier recours, l'insulinothérapie (apport exogène d'insuline) est mise en place.

- Les biguanides

En 1926, la synthaline est isolée par trois chercheurs allemands : Franck, Nothmann et Wagner. Il s'agit d'un produit voisin de la naphthaline, utilisé comme produit antimitoses et dont on connaissait l'effet hypoglycémiant. Le synthaline est abandonnée devant sa toxicité. Il faudra attendre 1957 pour que Ungar, Freedman et Shapiro, trois américains, isolent la phenformine, la metformine et la butformine. En France, Jean Sterne montre que la metformine est le biguanide avec le meilleur rapport bénéfice/risque. Le phenformine est retirée du marché en raison de la fréquence des complications acido-cétosiques.

La Metformine est la seule représentante des biguanides. Elle augmente la sensibilité hépatique et musculaire à l'insuline et donc réduit la production hépatique de glucose par le foie et augmente la captation et l'utilisation du glucose par les muscles. Elle diminue également l'absorption intestinale des sucres alimentaires.

- Les sulfamides hypoglycémisants et les glinides

La découverte des sulfamides hypoglycémisants a eu lieu en 1942. A Montpellier sévit une épidémie de typhoïde, Marcel Jambon fait le constat, en travaillant sur les sulfamides anti-infectieux, que certains patients traités par ces substances font des hypoglycémies. Auguste Loubatières mettra en évidence l'action des sulfamides sur le métabolisme du glucose.

Les sulfamides hypoglycémisants stimulent la libération de l'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. La réponse de ces cellules au stimulus physiologique du glucose est augmentée par les sulfamides hypoglycémisants. L'effet de l'insuline au niveau des tissus périphériques (muscles et adipocytes) est amélioré et le glucose sanguin est moins capté par le foie. Les glinides stimulent l'insulinosécrétion.

- Les inhibiteurs de l' $\alpha$ glucosidase

Les inhibiteurs de l' $\alpha$ glucosidase diminuent l'absorption intestinale des sucres complexes.

- Les thiazolidinediones ou glitazones

Ils limitent l'insulinorésistance au niveau des cellules du muscle squelettique, des adipocytes et du foie. Ces molécules ont été retirées du marché entre 2010 et 2011 en France du fait d'un surrisque cardiovasculaire sans preuve de réduction de la morbidité pour le Rosiglitazone et une association avec le cancer de la vessie pour la Pioglitazone.

- Les incrétines GLP1 et les inhibiteurs des DPP4 (Dipeptidyl Peptidase 4 inhibiteurs)

Après la prise alimentaire sont sécrétées les incrétines, ou hormones GLP-1 et GIP, au niveau de l'intestin. Le GLP-1 stimule la libération de l'insuline en fonction du glucose, bloque la production de glucose par le foie et ralentit la vidange gastrique. L'activité du GLP-1 est inhibée par l'enzyme DPP-4. Les analogues du GLP-1 sont des traitements par voie injectable. Les inhibiteurs des DPP4 sont eux des traitements oraux.

- Les insulines et analogues

L'insuline a été utilisée expérimentalement chez l'homme pour la première fois le 11 janvier 1922. Frederick Grant Banting et John James Rickard Macleod reçoivent en 1923 le prix Nobel pour la découverte de l'insuline, prix qu'ils partagent avec Charles Best et James Bertram Collip.

Tous les traitements par insuline ont en commun de devoir se faire par injection sous-cutanée ou par système de pompe.

Il existe plusieurs formes d'insuline. Les insulines rapides agissent en 15 à 30 minutes et leur action dure 6 heures environ. Ces insulines sont identiques à celle produite par le pancréas in vivo. Cette insuline a été modifiée pour avoir une action encore plus rapide mais moins longue. Il s'agit des analogues de l'insuline rapide. Pour avoir une durée d'action plus longue, des cristaux de Protamine ont été ajoutés à l'insuline. Suite à l'injection en sous-cutanée, l'insuline se diffuse progressivement. Il s'agit de l'insuline NPH. Son action est maximale à la sixième heure puis l'action décroît progressivement entre la 6<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> heure.

Enfin, il existe des analogues d'insuline lente qui agissent de façon plus constante dans les 12 heures après l'injection et dont l'effet décroît progressivement entre la 12<sup>ème</sup> et la 24<sup>ème</sup> heure.

Chez les diabétiques de type 2, en cas d'échec des traitements oraux et d'initiation de traitements par insuline, c'est l'insuline NPH qui est recommandée en première intention, sauf si le risque d'hypoglycémies nocturnes est important. En effet, l'un des principaux effets secondaires de l'insuline est l'hypoglycémie.

### *1.2.c. Recommandations de prise en charge du diabète de type 2*

Les recommandations de prise en charge du diabète de type 2, qu'il s'agisse des recommandations américaines, européennes ou françaises, reposent sur 4 principaux essais cliniques existants et sur des avis d'experts. Seules les recommandations de prise en charge du diabète concernant les sujets âgés seront discutées dans ce paragraphe. Nous détaillerons certaines caractéristiques des essais cliniques pris en compte dans ces recommandations.

Ces quatre essais cliniques randomisés ont cherché à comparer l'effet d'un traitement médicamenteux intensif à celui d'un traitement médicamenteux standard sur la mortalité en lien

avec le diabète, sur la survenue d'événements macrovasculaires ou microvasculaires et la survenue d'hypoglycémies. Le critère utilisé pour juger l'efficacité du traitement était l'HbA1c, considérée comme un critère intermédiaire de morbi-mortalité. L'hypothèse sur laquelle repose ce choix est que les complications du diabète sont dues à l'hyperglycémie. Si les chiffres glycémiques se normalisent, le risque de survenue de complications diminue. L'HbA1C étant le reflet de la glycémie, si l'HbA1c est basse, alors les chiffres de glycémie le sont également. Les patients du bras traitement médicamenteux intensif avaient un objectif de glycémie à jeun ou d'HbA1c plus bas que ceux du traitement médicamenteux standard.

Les caractéristiques de chaque essai sont présentées dans le tableau I.2.

- L'étude UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study (1998a;1998b)

Entre 1977 et 1997, 5102 patients nouvellement diagnostiqués diabétiques de type 2 ont été inclus dans cette étude. L'objectif était d'évaluer les bénéfices et les risques du traitement médicamenteux intensif du diabète de type 2. Parmi ces 5102 patients âgés de 25 à 65 ans, 4209 ont été randomisés : les 2505 patients de poids normal dans le bras intensif (insuline ou sulfamides) ou dans le bras conventionnel (avec régime) ; les 1704 patients en surpoids ou obèses ont été randomisés entre traitement médicamenteux conventionnel (411 patients), traitement médicamenteux intensif sans Metformine (951 patients) et traitement médicamenteux intensif avec Metformine (342 patients). Au total, 3867 patients de poids normal, obèses ou en surpoids étaient sous traitement intensif ou conventionnel et n'étaient pas traités par Metformine et constituaient les patients participant à l'UKPDS33 ; 1704 patients obèses ou en surpoids randomisés en 3 bras constituaient les patients participant à l'UKPDS34.

Pour les 3867 randomisés entre traitement médicamenteux conventionnel et traitement médicamenteux intensif (sans traitement par Metformine), le suivi médian a été de 10 ans. Au bout de ces 10 années, l'hémoglobine glyquée médiane était de 7 % (6,2% - 8,2 %) dans le bras intensif et de 7,9 % (6,9 % - 8,8) ( $p < 0,001$ ) dans le bras conventionnel. Le traitement médicamenteux intensif ne présentait pas de bénéfice en termes de complications macrovasculaires ; par contre il diminuait le risque de complications microvasculaires (tableau 1.2).

Pour le sous-groupe des 1704 patients en surpoids ou obèses, au bout des 10 ans de suivi, l'hémoglobine glyquée moyenne était de 7,4 % dans le groupe traité par Metformine et de 8,0 % dans le groupe traitement médicamenteux conventionnel. L'hémoglobine glyquée médiane était similaire dans le groupe sous traitement intensif associé à la Metformine et dans le groupe traité par

traitement intensif sans association à la Metformine. Les patients traités par Metformine comparés aux patients sous traitement conventionnel avaient aussi des risques de décès, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde significativement moins élevés. Les patients traités par Metformine comparés aux patients sous traitement intensif sans Metformine avaient des risques de décès, d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus de myocarde significativement moins élevés. Cette diminution de risque était associée à moins d'hypoglycémies.

A la fin de l'essai, 3277 sur les 4209 patients ont pu être suivis pendant 10 ans dans le cadre d'une étude observationnelle. Alors que la différence d'HbA1c observée entre les deux groupes s'était effacée, une diminution du risque d'infarctus et de survenue de complications microvasculaires a été observée dans le bras intensif. Le bénéfice du traitement par Metformine observé chez les patients en surpoids ou obèses durant l'essai était conservé au bout de 10 ans (Holman et al., 2008).

- ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group)  
(ACCORD Study Group et al., 2007)

Dans l'essai ACCORD conduit aux États-Unis et au Canada, 10 251 diabétiques de type 2 ont été inclus et randomisés, soit dans le bras traitement médicamenteux intensif avec un objectif d'HbA1c inférieur à 6 % soit dans le bras traitement médicamenteux standard avec un objectif d'HbA1c entre 7 % et 7,9 %. A l'inclusion, l'âge moyen était de  $62 \pm 6,8$  ans, l'HbA1c médiane était de 8,1 % et le diabète évoluait en moyenne depuis 10 ans. Un plus d'un tiers des patients (35 %) avaient eu dans leurs antécédents un événement cardiovasculaire (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group et al., 2008).

Après un an de suivi, l'HbA1c était à 6,4 % dans le bras traitement médicamenteux intensif contre 7,5 % dans le bras traitement standard. L'essai a été arrêté prématurément devant un nombre de décès plus important pour les patients recevant le traitement médicamenteux intensif (HR= 1.22 [1.01 – 1.46],  $p=0.04$ ), sans bénéfice sur les événements cardiovasculaires majeurs. Les hypoglycémies nécessitant l'intervention d'un tiers et la prise de poids de plus de 10 kg étaient plus fréquentes dans le bras traitement médicamenteux intensif ( $p<0,001$ ).

Une étude en sous-groupes a été réalisée sur les patients de moins de 65 ans et sur ceux de 65 ans ou plus (Miller et al., 2014). A l'inclusion, les sujets de plus de 65 ans avaient un diabète évoluant depuis plus longtemps, la médiane était à 10 ans versus 9 ans pour les sujets de moins de 65 ans, mais l'HbA1c à l'inclusion était similaire dans les 2 groupes.

A la fin de la période de suivi, l'HbA1c était similaire dans les deux groupes dans le bras traitement intensif ; par contre l'HbA1c était plus basse (7,5 % versus 7,6 %) chez les sujets âgés de plus 65

ans dans le bras traitement standard. Chez les personnes de moins de 65 ans, le risque de mortalité toutes causes et de mortalité cardiovasculaire était similaire dans les deux bras ; ce risque était augmenté dans le bras traitement médicamenteux intensif ( $p = 0,03$ ) (tableau I.2). Les sujets de plus de 65 ans ont présenté plus d'hypoglycémies sévères au cours de l'étude que les moins de 65 ans quel que soit le traitement.

- ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) (ADVANCE Collaborative Group et al., 2008)

L'essai ADVANCE a été conduit dans 20 pays (Asie, Australie, Nouvelle-Zélande, Europe et Amérique du Nord), 11 140 patients diabétiques de type 2 ont été inclus. Il s'agissait d'un essai avec un plan factoriel, les patients étaient randomisés pour le traitement de l'hypertension artérielle avec traitement associant un inhibiteur de l'enzyme de conversion et inhibiteur calcique ou placebo, puis pour le traitement du diabète : traitement médicamenteux intensif ou conventionnel. Les patients sous traitement intensif pour le diabète pouvaient recevoir soit un traitement hypertensif ou placebo et de même pour les patients sous traitement conventionnel. L'objectif était d'étudier l'effet du contrôle intensif de la glycémie et/ou de la pression artérielle sur la survenue d'événements cardiovasculaires.

A l'inclusion les patients devaient être âgés de plus 55 ans, le diagnostic devait avoir été fait après l'âge de 30 ans, ils devaient avoir un antécédent de pathologies macrovasculaires ou microvasculaires majeures (microalbuminurie, atteinte oculaire) ou être à risque cardiovasculaire. Aucun critère d'HbA1c n'était retenu. A l'inclusion, la moyenne d'âge était de  $66 \pm 6$  ans, l'HbA1c était de 7,5 % et le diabète évoluait depuis 8 ans en moyenne. Un tiers des patients avaient un antécédent de complication macrovasculaire majeure.

Après un suivi médian de 5 ans, l'HbA1c était égale à 6,5 % dans le bras traitement médicamenteux intensif versus 7,3 % dans le bras traitement standard. Dans le bras traitement intensif, une diminution du risque de survenue de complications rénales (diminution relative de 21 %,  $p < 0,001$ ) a été observée, mais aucun bénéfice n'est apparu sur les complications oculaires ou macrovasculaires.

Par contre les patients ayant bénéficié du traitement antihypertenseur et du traitement intensif de la glycémie avaient un risque diminué d'apparition ou d'aggravation de néphropathie comparés aux patients sous placebo pour l'hypertension et traitement conventionnel du diabète (HR = 0,96 [0,50 – 0,88],  $p = 0,005$ ).



Une étude post-essai a été réalisée avec un suivi d'un peu moins de 10 ans en médiane (Zoungas et al., 2014), qui a montré que le bénéfice du contrôle de la tension artérielle s'atténuait mais persistait jusqu'à la fin du suivi. Par contre, il n'a été observé de bénéfice du contrôle strict de la glycémie ni sur la mortalité toutes causes ni sur la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs.

- VADT (Veteran Affairs Diabete Trials) (Duckworth et al.,2009)

L'essai a inclus 1791 patients vétérans en Amérique du Nord. A l'inclusion, la moyenne d'âge était de 60 ans, l'hémoglobine glyquée était à 9,4 % en moyenne, le diabète évoluait depuis 11,5 ans en moyenne et 40 % des patients avaient un antécédent de pathologie cardiovasculaire. Les patients ont été randomisés en deux bras ; traitement standard ou traitement médicamenteux intensif. Au bout de 6 ans de suivi, l'hémoglobine glyquée était à 8,4 % en moyenne dans le bras traitement standard et 6,9 % dans le bras traitement intensif. Les risques de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs ou de décès n'étaient pas différents entre les deux bras. Le traitement intensif n'avait pas de bénéfice sur les complications microvasculaires.

A la fin de l'essai VADT, une analyse réalisée après 10 ans de suivi a montré dans le groupe initialement sous thérapie intensive une diminution du risque de survenue d'événement cardiovasculaire, sans diminution du risque de mortalité cardiovasculaire ni de mortalité toutes causes confondues (Hayward et al.,2015).

**En résumé**, ces 4 essais avaient comme objectif commun d'estimer le bénéfice d'un traitement médicamenteux intensif du diabète, et pour 3 d'entre eux les patients ont été suivis après la fin de l'essai. La Metformine est le seul traitement qui s'est révélé efficace sur la durée prévue de l'essai, à savoir dans UKPDS 34 où elle n'était utilisée que par les sujets obèses ou en surpoids. Parmi les 3 essais qui ont inclus un suivi des patients, alors que les différences d'HbA1c observées entre les groupes de traitement à la fin des essais s'étaient effacées au cours du suivi, un bénéfice a été observé sur les événements cardiovasculaires chez les patients traités de manière intensive. Cette observation d'une divergence de résultats en termes d'efficacité selon qu'on considère un critère clinique ou biologique comme l'HbA1c pose la question du choix du critère intermédiaire. Les résultats des essais cliniques suggèrent que des cibles HbA1c proches de la normale devraient être la norme pour les patients plus jeunes avec un diabète de type 2 relativement récent et pas ou peu de complications micro ou macrovasculaires, alors que des cibles un peu plus élevées devraient être envisagées chez les patients âgés atteints d'un diabète de type 2 évoluant de longue date et présentant des antécédents ou des facteurs de risque cardiovasculaires (Ismail-Beigi et al.,2011).

Les recommandations américaines et européennes vont dans le sens de personnaliser la cible d'HbA1c en tenant compte notamment de la motivation du patient, du risque d'hypoglycémies ou d'autres effets indésirables, de la durée du diabète, de l'espérance de vie du patient, de ses comorbidités, de ses complications cardiovasculaires et de ses ressources économiques et sociales (Inzucchi et al.,2012).

Ces essais concernaient des patients plutôt jeunes, entre 53 ans (pour UKPDS) et 66 ans (pour ADANCE) de moyenne d'âge. De plus, ACCORD, ADVANCE et VADT ont inclus des diabétiques à haut risque vasculaire c'est-à-dire ayant des antécédents macrovasculaires. Ainsi les patients inclus dans tous ces essais ne sont représentatifs ni de la population diabétique générale ni de la population des sujets âgés diabétiques.

Malgré les questions posées par ces essais, leurs résultats ont été utilisés pour l'élaboration des recommandations de prise en charge émises par la HAS en France, ainsi que pour l'élaboration des recommandations européennes ou américaines (Inzucchi et al.,2012 ;HAS,2013).

### **I.3.Sujets âgés et diabète**

Comme nous l'avons vu, le diabète est une pathologie du sujet âgé dont la prévalence et les complications augmentent avec l'âge.

#### *I.3.a.Spécificités du diabète chez les sujets âgés*

L'une des spécificités des sujets âgés diabétiques est qu'ils sont soumis de façon plus importante aux complications du diabète, aux complications sans rapport avec le diabète liées à l'âge (démence, chutes, insuffisance cardiaque, dépression) et aux complications iatrogéniques.

Les complications du diabète sont plus fréquentes chez les sujets âgés. En France, dans l'étude ENTRED 2007, 16,7 % des patients diabétiques avaient un antécédent d'angor ou d'infarctus du myocarde (Pornet at al.,2011). Ce chiffre était de 20,7 % pour les plus de 65 ans et atteignait 26,3 % pour les plus de 80 ans. Les antécédents d'accident vasculaire concernaient 6,6 % des plus de 65 ans et 9,3 % des plus de 80 ans. Ce même constat est fait pour les complications microvasculaires, dont la fréquence a été estimée à partir des traitements. Environ 16,6 % des patients diabétiques de moins de 65 ans ont bénéficié en 2007 d'un traitement ophtalmologique par laser contre 21,8 % des patients chez les plus de 65 ans (Pornet et al.,2011).

Une méta-analyse publiée en 2005 a retrouvé chez les diabétiques, par rapport aux non diabétiques, une augmentation du risque de déclin cognitif (estimé à partir du score MMSE) et du risque de

développer une démence (OR=1,2 [1,05 – 1,4]) (Cukierman et al.,2005). La survenue de troubles cognitifs chez les diabétiques est probablement d'origine multifactorielle. Les comorbidités associées au diabète comme l'hypertension artérielle et les complications vasculaires sont des facteurs de survenue de démence, notamment vasculaire. Le vieillissement du cerveau le rendrait plus vulnérable aux hyperglycémies (Biessels et al.,2008). Une étude publiée en 2009 sur 16 667 sujets de plus de 65 ans suivis pendant 27 ans montrait une augmentation du risque de démence chez les patients diabétiques ayant des antécédents d'hypoglycémie sévère ayant nécessité une hospitalisation, avec un gradient de risque selon le nombre d'épisodes d'hypoglycémies (Whitmer et al.,2009).

Les chutes sont des événements très fréquents chez les sujets âgés : environ 30 % des plus de 65 ans chuteront dans l'année et l'incidence des chutes augmente avec l'âge jusqu'à atteindre 50 % pour les plus de 80 ans (Tinetti and Williams, 1997). Les conséquences des chutes peuvent être graves : fractures, hospitalisations, perte d'autonomie ou décès. De nombreuses études ont été réalisées sur ce sujet, notamment chez les sujets diabétiques : chez eux, le risque est accru lorsque le diabète est mal équilibré et qu'il existe des complications. Les mécanismes de ces chutes semblent intriqués avec les risques liés aux traitements du diabète, notamment le risque d'hypoglycémie. Les complications du diabète sont aussi pourvoyeuses de chutes, en particulier les déficits sensoriels (atteinte oculaire, neuropathie) et les complications vasculaires (par exemple les artérites oblitérantes des membres inférieurs qui réduisent le périmètre de marche, les séquelles d'accident vasculaire cérébral). Enfin, les traitements des comorbidités peuvent être également impliqués, par exemple les traitements anti-hypertenseurs avec leur risque d'hypotension orthostatique.

L'insuffisance cardiaque (IC) est une pathologie fréquente chez les sujets âgés. Sa prévalence dans la population adulte générale est égale à 2,3 %. Cette prévalence augmente avec l'âge, elle est estimée à 0,3 % entre 18 et 45 ans pour atteindre 16,3 % pour les personnes de 85 ans ou plus (Gabet et al.,2014). Les diabétiques sont plus à risque de développer une IC. La prévalence de l'IC chez les sujets diabétiques est évaluée entre 25 et 30 % (Cohen-Solal and Logeart, 2007 ; Cohen-Solal et al., 2008). Dans la cohorte de Framingham, les sujets diabétiques masculins avaient deux fois plus de risque de développer une IC que les hommes non diabétiques et ce risque était cinq fois plus important chez les femmes diabétiques que chez les femmes non diabétiques (Mahmood et al.,2014).

L'incidence de l'IC augmente avec le niveau d'HbA1c (Stratton et al.,2000). Le développement de l'insuffisance cardiaque est lié à la maladie coronaire, complication du diabète, mais aussi au développement de cardiopathie diabétique (Cohen-Solal et al., 2007).

### *1.3.b. Spécificités du traitement des sujets âgés diabétiques*

En France, des recommandations datant de 2013 préconisent d'adapter l'objectif glycémique à l'état de santé du sujet âgé : plus les personnes sont en bonne santé et ont une espérance de vie longue, plus l'équilibre doit être strict (HAS 2013). Des recommandations similaires ont été émises en Europe et aux Etats Unis (Inzucchi et al.,2012). Ces recommandations incitent à adapter la cible d'HbA1c, et par conséquent le traitement, à l'état de santé des personnes selon les critères suivants pour les plus de 75 ans :

1. les personnes âgées dites « vigoureuses » et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante peuvent bénéficier des mêmes cibles que les plus jeunes, donc une HbA1c inférieure à 7 % ;
2. pour les personnes âgées dites « fragiles », une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8 % est recommandée ;
3. pour les personnes âgées dites « malades », la priorité est d'éviter les complications aiguës dues à l'hyperglycémie (déshydratation, coma hyperosmolaire) et les hypoglycémies ; des glycémies capillaires préprandiales comprises entre 1 et 2 g/l et/ou un taux d'HbA1c inférieur à 9 % sont recommandées.

Selon les recommandations de la HAS, les personnes « vigoureuses » sont définies comme des sujets âgés en bon état de santé, indépendants et bien intégrés socialement. Elles sont autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel et sont assimilables aux adultes plus jeunes. Les personnes dites « fragiles » ont un état de santé intermédiaire et sont à risque de basculer dans la catégorie des malades. Elles sont décrites comme une population vulnérable, avec des limitations fonctionnelles motrices et cognitives et une baisse des capacités d'adaptation. Cette définition se rapproche de la définition de la fragilité. Les personnes dites « malades » sont définies comme dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social.

Les recommandations émises par l'ADA (Association Américaine du Diabète) préconisent aussi que les sujets âgés sans trouble cognitif et dont l'espérance de vie est satisfaisante doivent avoir les mêmes objectifs d'HbA1c que les sujets jeunes (Inzucchi et al.,2012). De même, le groupe francophone de « Diabéto-gériatrie » préconise qu'à partir de 65 ans l'objectif d'HbA1c doit être entre 6,5 et 7,5 % chez les sujets en bonne santé, et entre 7,5 et 8,5 % pour les sujets fragiles (Alfediam,2008).

Il faut souligner que si les cibles d'HbA1c évoluent en fonction de l'état de santé des sujets âgés, les stratégies médicamenteuses restent les mêmes. La Metformine est le traitement de première

intention. Si le diabète est insuffisamment contrôlé, une bithérapie avec Metformine et un sulfamide hypoglycémiant est recommandée, l'insuline arrivant en cas d'échec de la bi ou de la trithérapie. Mais cette stratégie médicamenteuse doit tenir compte des spécificités du sujet âgé dont la fonction rénale et le risque iatrogéniques, qui est dans le diabète en premier lieu représenté par les hypoglycémies ; les risques d'interaction médicamenteuse sont également plus élevés chez les personnes âgées polypathologiques.

Les médecins généralistes ont un rôle important dans la prise en charge des personnes âgées. Selon le Code de la santé publique (article L4130-1), parmi les missions du médecin généraliste de premier recours sont mentionnées l'orientation des patients dans le système de soins et le secteur médicosocial, l'application des protocoles et des recommandations pour le suivi des maladies chroniques de manière personnalisée, et enfin la coordination des soins. Selon les données de la DREES (Labarthe et al., 2004), les sujets âgés de plus de 70 ans représentent 9 % de la patientèle des médecins généralistes (proportion dans la population générale), mais plus d'un quart (28 %) de leur activité, visites ou consultations, sont consacrées aux sujets de plus 70 ans. Le médecin généraliste est le médecin de premier recours et de plus, par sa connaissance du patient, de son mode de vie, de son entourage, il a probablement une approche plus holistique des sujets âgés que d'autres professionnels de santé.

#### **I.4.Objectifs**

Nous venons de montrer que le diabète est fréquent et potentiellement grave chez les sujets âgés. Il est compliqué à traiter et le premier acteur de sa prise en charge est le médecin généraliste. A l'heure actuelle, les données sur la prise en charge du diabète sont essentiellement issues d'essais cliniques ayant inclus des patients peu représentatifs de la population âgée.

Les recommandations issues de ces essais cliniques n'ont pas été évaluées. Notre objectif général était d'étudier la prise en charge de sujets diabétiques de plus de 65 ans, non institutionnalisés, par leur médecin généraliste en conditions de vie réelle, et en particulier d'analyser le bénéfice d'un contrôle strict de la glycémie repéré par le dosage de l'HbA1c sur la survenue d'événements cliniques majeurs.

Cet objectif sera décliné en 3 objectifs spécifiques, décrits brièvement ici.

##### *I.4.a.Analyse des caractéristiques des médecins et des patients de la cohorte S. AGES et comparaison des caractéristiques des sujets diabétiques de la sous-cohorte S. AGES à celles des diabétiques inclus dans d'autres études internationales*

Ce premier objectif visait à décrire les caractéristiques des médecins puis les caractéristiques des

patients de la cohorte S. AGES, et pour les patients de la sous-cohorte diabète de les comparer aux caractéristiques de sujets âgés diabétiques issus d'autres études internationales. L'objectif était d'identifier les biais de recrutement et de sélection existant dans la cohorte S. AGES.

*I.4.b. Atteinte de la cible thérapeutique en fonction de l'état de santé et survenue d'événement clinique majeur*

L'objectif était ici d'étudier, en conditions de vie réelles chez des patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 65 ans, l'association entre une cible thérapeutique personnalisée recommandée par la HAS atteinte (ou non) et la survenue d'événements cliniques majeurs, et ainsi de contribuer à l'évaluation de l'impact des recommandations de prise en charge du diabète chez les sujets âgés en fonction de leur état de santé avec une étude observationnelle.

*I.4.c. Age physiologique ou âge apparent estimé par le médecin traitant et risque de décès chez les sujets âgés*

Dans l'étude S. AGES, les médecins devaient estimer l'âge physiologique de leurs patients, c'est-à-dire l'écart entre leur âge apparent par rapport à leur âge chronologique (âge réel). Les patients pouvaient être classés en 3 catégories : âge physiologique supérieur à l'âge chronologique (faire plus vieux), âge physiologique inférieur à l'âge chronologique (faire plus jeunes) ou âge physiologique égal à l'âge chronologique (faire son âge). L'objectif a été, dans un premier temps, d'analyser parmi les patients de S. AGES les caractéristiques des patients et des médecins associées avec la classification de l'âge physiologique, puis d'estimer l'association entre l'âge physiologique et la mortalité toutes causes durant les 3 ans de suivi.

Tableau I.2: Caractéristiques des 4 essais cliniques utilisés pour l'élaboration des recommandations de prise en charge du diabète

Étude	UKPDS 33	UKPDS 34
Année	1977-1991	1977-1991
Pays	Royaume-Uni	Royaume-Uni
Objectif	Comparer les effets d'un contrôle de la glycémie par traitement intensif (sulfamides ou insuline) soit traitement conventionnel sur le risque de complications macro ou micro vasculaires	Étudier les avantages et les inconvénients d'un contrôle intensif de la glycémie par Metformine 1. Metformine vs traitement conventionnel 2. Metformine vs traitement intensif par sulfamides ou insuline
Objectif du traitement		Traitement conventionnel GAJ < 15 mmol/l Traitement intensif GAJ < 6 mmol/l
Sujets	3867 sujets	1704 patients  753 sujets dans le bras Metformine 951 sujets dans le bras traitement intensif par sulfamides ou insuline 411 dans le bras traitement conventionnel
Critères d'inclusion	Patients de 25-65 ans Patients nouvellement diagnostiqués diabétiques de type 2	Patients de 25-65 ans Patients nouvellement diagnostiqués diabétiques de type 2 Surpoids (IMC > 120 % de la normale)
Critères d'exclusion		Cétonurie > 3mmol/l Créatininémie > 175 µmol/l IDM dans l'année précédente Angor ou insuffisance cardiaque Plus de 1 évènement vasculaire majeur Rétinopathie HTA maligne Trouble endocrinien non corrigé Travail excluant recours à l'insuline Pathologie concomitante avec pronostic vital et ou traitement Mauvaise compréhension Réticence à participer

Critères de jugement

**Événement clinique en rapport avec le diabète**

Mort subite  
 Décès par hypo ou hyperglycémie  
 Infarctus du myocarde, Angor  
 Insuffisance cardiaque  
 AVC  
 Insuffisance rénale  
 Amputation  
 Hémorragie du vitré, photocoagulation rétinienne, cécité,  
 cataracte opérée

**Décès en rapport avec le diabète**

Décès par IDM, AVC, AOMI, insuffisance rénale, hyper ou  
 hypoglycémies  
 Mort subite

**Mortalité toutes causes**

Caractéristiques	Moyenne d'âge : 54±8 ans 61 % d'hommes	Moyenne d'âge : 53±8 ans 46 % d'hommes
Résultats	Médiane de suivi : 10 ans	Comparaison Metformine / traitement conventionnel
	HbA1c médiane	Événement clinique composite
	Traitement intensif : 7 %	RR = 0,68 (0,53-0,87) p=0,002
	Traitement conventionnel : 7,9 %	Décès en rapport avec le diabète
	Comparaison traitement intensif vs conventionnel	RR = 0,58 (0,37-0,91) p=0,017
	Événement clinique composite	Mortalité toutes causes
	RR = 0,88 (0,79-0,99) p=0,029	RR = 0,64 (0,45-0,91) p=0,011
	IDM fatal ou non	Comparaison Metformine/ traitement intensif (sulfamides ou insuline)
	RR = 0,84 (0,71-1,00) p=0,052	Événement clinique composite p=0,0034
	AVC fatal ou non	Décès toutes causes p=0,021
	RR = 1,11 (0,81-1,51) p=0,52	AVC p=0,032
	Mortalité liée au diabète	
	RR = 0,90 (0,73-1,11) p=0,36	
	Mortalité toutes causes	
	RR = 0,54 (0,80-1,10) p=0,44	
	Augmentation du risque d'hypoglycémie avec le traitement intensif (p<0,001)	
	Taux d'hypoglycémies majeures/an	
	Traitement conventionnel 0,7 %	
	Traitement intensif :	
	- Chlopranamide 1,0 %	
	- Glibenclamide 1,4 %	
	- Insuline 1,8 %	



Tableau I.2 : Caractéristiques des 4 essais cliniques utilisés pour l'élaboration des recommandations de prise en charge du diabète (suite)

Étude	ACCORD	ACCORD Older versus Younger
Année	2001-2008	2001-2008
Pays	États-Unis et Canada	États-Unis
Objectif	Étudier la survenue d'événements cardiovasculaires en fonction du traitement intensif ou standard du diabète de type 2	Comparer l'effet du traitement intensif et standard sur la survenue d'événements cardiovasculaires, de décès et d'effets indésirables stratifié sur l'âge
Objectif du traitement	Traitement intensif < 6 % Traitement conventionnel entre 7 et 7,9 %	
Sujets	10 251 patients	6776 de moins de 65 ans 3475 de plus de 65 ans
Critères d'inclusion	Avoir un diabète de type 2 HbA1c $\geq$ 7,5 % Avoir entre 40 et 79 ans et avoir une atteinte cardio-vasculaire Ou avoir entre 55 et 79 ans et avoir une athérosclérose ou albuminémie ou hypertrophie ventriculaire gauche ou 2 FDR cardiovasculaire (dyslipidémie, HTA, tabagisme ou obésité)	
Critères d'exclusion	Hypoglycémies sévères récentes ou fréquentes IMC $\geq$ 45 kg/m <sup>2</sup> Créatininémie > 133 $\mu$ mol/l Refus autosurveillance glycémie et/ou injection insuline Autres pathologies sévères	
Critère de jugement	<b>Principal (composite)</b> IDM non mortel AVC non mortel Décès par cause cardiovasculaire  <b>Secondaire (composite)</b> IDM mortel ou non Hospitalisation pour insuffisance cardiaque Arythmie Revascularisation artérielle AVC mortel ou non Mort subite Décès par cause cardiovasculaire  <b>Secondaire</b> Mortalité toutes causes	
	<b>Mesures</b> : complications microvasculaires, hypoglycémie, cognition, qualité de vie	

Etude	ACCORD	ADVANCE
Caractéristiques	Moyenne d'âge : 62,2 ans 38 % de femmes	25 % de femmes pour les plus de 65 ans 40 % de femmes pour les moins de 65 ans
Résultats	Médiane de suivi : 3,5 ans  HbA1c médiane Traitement standard : 7,5 % Traitement intensif : 6,4 %  Critère principal (traitement intensif vs standard) HR = 0,90 (0,78-1,04) p=0,16 Mortalité toutes causes HR= 1,22 (1,01-1,46) p=0,04  Hypoglycémies et prise de poids plus importante dans le bras traitement intensif (p<0,001)  Proportion d'hypoglycémies avec assistance médicale 10,5 % traitement intensif vs 3,5 % traitement conventionnel Proportion d'hypoglycémies sans nécessité d'assistance médicale 16,2 % traitement intensif vs 5,1% traitement conventionnel	HbA1c médiane ≈ 6,4 % dans les bras traitement intensif quel que soit l'âge  ≈ 7,5 % dans le bras standard et moins de 65 ans ≈ 7,6 % dans le bras standard et plus de 65 ans  Risque de mortalité cardiovasculaire augmenté dans le groupe de moins de 65 ans pour le traitement intensif HR=1,71 (1,17-2,50) p=0,03 Pas de différence pour les plus de 65 ans  Plus d'hypoglycémies sévères chez les sujets de plus de 65 ans  Taux par an d'hypoglycémies Plus de 65 ans 4,45 % traitement intensif vs 1,36 % traitement standard Moins de 65 ans 2,45 % traitement intensif vs 0,80 % traitement standard

Tableau I.2 : Caractéristiques des 4 essais cliniques utilisés pour l'élaboration des recommandations de prise en charge du diabète (suite et fin)

Étude	ADVANCE	VADT
Année	2001-2003	2000-2008
Pays	Asie, Australie, Europe, Amérique du Nord	États-Unis
Objectif	Étudier la survenue d'événements cardiovasculaires en fonction du traitement intensif ou standard du diabète de type 2	Comparer l'effet du traitement intensif et standard sur la survenue d'événements cardiovasculaires
Objectif du traitement	Traitement intensif $\leq 6,5$ % Traitement standard HbA1c en fonction recommandations pays	
Sujets	11 140 patients	1791 patients
Critères d'inclusion	Diabète de type 2 Diagnostiqué après 30 ans Avoir plus de 55 ans Avoir un antécédent d'événement cardio-vasculaire majeur ou atteinte microvasculaire ou au moins 1 autre FDR CV	Hommes ou femmes vétérans de 41 ans ou plus Non répondeurs à dose maximale d'ADO ou insuline - HbA1c $\geq 7,5$ % en moyenne - HbA1c $\geq 8,3$ % une fois
Critères d'exclusion	Contre-indication à l'un des traitements de l'étude Indication à l'insuline	Angor Insuffisance cardiaque de stade III ou IV AVC, IDM, revascularisation dans les 6 mois Gangrène IMC $\geq 40$ Hémoglobinopathie  Créatininémie $> 1,6$ mg/dl ALAT $> 3N$ Bilirubine $> 1,9$ mmol/l Neuropathie Diabète de type 1 Grossesse Psychose, dépendance à l'alcool Vivre seul ou absence de personne ressource Pas d'adhérence Décès probable dans les 7 ans Autre essai

Étude	ADVANCE	VADT
Critère de jugement	<p><b>Principal (composite)</b></p> <p>1. Atteinte macrovasculaire Décès par cause cardiovasculaire IDM ou AVC non mortel</p> <p>2. Atteinte microvasculaire Néphropathie (macroalbuminémie, doublement créatininémie, décès par insuffisance rénale) Rétinopathie</p> <p>3. Les deux</p> <p><b>Secondaire (composite)</b></p> <p>Décès toutes causes ou cause cardiovasculaire Événement coronaire majeur Événement cérébrovasculaire majeur Insuffisance cardiaque AOMI Néphropathie Rétinopathie Microalbuminémie Altération des fonctions cognitives Hospitalisation &gt; 24 heures Hypoglycémies (&lt; 0,5 g/l ou symptomatique)</p>	<p><b>Principal : au moins 1 événement cardiovasculaire</b></p> <p>IDM AVC Décès par cause cardiovasculaire Apparition ou aggravation IC Revascularisation Amputation Atteinte coronaire</p> <p><b>Secondaire</b></p> <p>Apparition ou aggravation angor AIT Claudication Ischémie de MI Atteinte microvasculaire</p> <p><b>Hypoglycémie</b></p>
Caractéristiques	Moyenne d'âge : 66±6 ans 42 % de femmes	Moyenne d'âge : 60,4±9 ans 3% de femmes
Résultats	<p>Médiane de suivi : 5 ans</p> <p>HbA1c moyenne Traitement standard : 7,3 % Traitement intensif : 6,5 %</p> <p>Critère principal (traitement intensif vs standard) HR = 0,90 (0,82-0,98) p=0,01 Atteinte microvasculaire HR= 0,86 (0,77-0,97) p=0,01 Réduction incidence néphropathie, pas d'effet rétinopathie Atteinte macrovasculaire HR = 0,94 (0,84-1,06) p=0,32</p> <p>Hypoglycémies sévères HR = 1,86 (1,42-2,40) p&lt;0,001</p>	<p>Médiane de suivi = 5,6 ans</p> <p>HbA1c moyenne Traitement standard : 8,4 % Traitement intensif : 6,9 %</p> <p>Critère principal (traitement intensif vs standard) Événement cardiovasculaire HR = 0,88 (0,74-1,05) p = 0,14 Décès HR = 1,07 (0,81 – 1,42) p = 0,62</p> <p>Augmentation des hypoglycémies avec le traitement intensif (p &lt; 0,001)</p>

## II. PROTOCOLE GÉNÉRAL

L'étude S. AGES (sujets âgés) est une étude de cohorte multicentrique non interventionnelle qui a été menée en France métropolitaine de 2009 à 2014. La cohorte se subdivisait en trois sous-cohortes en fonction de la pathologie pour laquelle le sujet était inclus :

- diabète de type 2 ;
- fibrillation auriculaire ;
- douleurs chroniques.

### II.1.Choix des pathologies d'inclusion

#### *II.1.a. Le diabète de type 2*

Le diabète de type 2 est une pathologie du sujet âgé assimilée à une épidémie (Selvin et al., 2006), car même s'il ne s'agit pas d'une maladie transmissible, elle correspond au sens étymologique au terme d'épidémie, « qui circule dans le peuple ». Pour un individu donné, les complications du diabète augmentent au cours du temps et sont loin d'être négligeables en termes de soins : traitements médicamenteux, recours aux médecins généralistes et à des spécialistes ou à des auxiliaires médicaux, atteinte de la qualité de vie et augmentation des dépenses de santé. En 2004, le diabète était la seconde pathologie dans les demandes d'affections de longue durée. Selon les données de la Caisse Nationale Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, le montant des remboursements de consommations médicales versés aux diabétiques s'élevait à 5,7 milliards d'euros en 2000 ; les dépenses de santé d'un sujet diabétique étaient 1,7 fois plus importantes que celles d'un sujet « moyen » de la population générale. A noter que la moitié des dépenses étaient engendrées par seulement 10 % des diabétiques (DGS 2005).

#### *II.1.b. Les douleurs chroniques*

Les douleurs et l'amélioration de leur prise en charge ont fait l'objet de plusieurs recommandations ou de priorités dans les plans santé, dont le dernier dans les années 2006-2010 (Ministère de la Santé et des Solidarités, 2006). Elles sont un motif courant de consultations. On estime que les douleurs chroniques touchent sept patients sur dix de plus de 75 ans et presque huit patients sur dix des plus de 85 ans (Moulias et al.,2004). Les douleurs chroniques augmentent avec l'âge et ont des répercussions sur l'autonomie et la qualité de vie, elles sont associées à une augmentation de la morbidité, notamment la dénutrition et la dépression.

### *II.1.c. La fibrillation auriculaire*

La fibrillation auriculaire (FA) est également une pathologie du sujet âgé. A partir d'études de cohortes communautaires menées aux États-Unis et en Europe, il a été montré que cette affection touche moins de 1% des individus âgés de 50 à 59 ans, mais sa prévalence est de l'ordre de 10 % entre 80 et 84 ans pour atteindre entre 11 à 18 % à partir de 85 ans (Fuster et al., 2001; Lévy et al., 1999). La fibrillation auriculaire est plus fréquente chez les hommes, mais l'espérance de vie des femmes étant plus longue, le nombre de cas est similaire dans les deux sexes. Son principal risque est la survenue d'accident vasculaire cérébral qui peut entraîner des séquelles avec un risque de perte d'autonomie, de dépression, de démence et de décès. Les anticoagulants oraux sont l'un des traitements de la FA. Leur principal risque est hémorragique, ce qui peut rendre leur prescription délicate.

Ces 3 pathologies ont été retenues comme critères d'inclusion dans la cohorte S. AGES, car elles ont en commun d'être de plus en plus fréquentes avec l'âge et d'avoir de lourdes conséquences. En outre, leur prise en charge nécessite une bonne évaluation de la balance bénéfices – risques des traitements, par exemple le risque d'hypoglycémie avec les traitements du diabète ou le risque hémorragique avec les anticoagulants dans la fibrillation auriculaire.

## **II.2.Objectifs de la cohorte S. AGES**

L'objectif principal de S. AGES était de décrire la prise en charge médicamenteuse en soins primaires de patients non institutionnalisés de plus de 65 ans.

Les objectifs secondaires communs aux trois sous-cohortes étaient :

- d'estimer le coût associé à la prise en charge médicale et paramédicale,
- d'analyser l'impact de plusieurs facteurs sur les modalités de prise en charge : les fonctions cognitives, l'autonomie, la fonction rénale, etc... ,
- de décrire la survenue d'événements cliniques majeurs, d'hospitalisations et de décès et d'analyser les facteurs associés à leur survenue.

Pour la sous-cohorte diabète, l'objectif spécifique principal était de décrire la prise en charge médicamenteuse des patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 65 ans.

Les objectifs secondaires spécifiques à cette sous-cohorte étaient :

- de décrire l'évolution de l'HbA1c, de la glycémie à jeun et du pourcentage de patients répondants en fonction des différents schémas thérapeutiques utilisés,
- d'analyser la survenue d'événements cliniques majeurs, des hospitalisations et des décès,
- d'analyser la tolérance des différents schémas thérapeutiques utilisés en termes de survenue

d'hypoglycémies,

- de décrire les modalités de suivi et de prise en charge médicale et paramédicale des patients et leurs conséquences économiques,
- de décrire les attitudes de prise en charge en fonction de l'état cognitif et des troubles de la perception et de la mobilité,
- d'analyser les prescriptions médicamenteuses au regard de la fonction rénale.

Les patients étaient suivis pendant 3 ans avec une visite obligatoire tous les 6 mois qui pouvait être faite à l'occasion d'une visite ou d'une consultation prévue dans le cadre du suivi habituel du patient, qui n'était pas convoqué spécifiquement pour cette visite.

### *II.2.a. Recrutement et caractéristiques des médecins*

Les médecins généralistes prenant en charge régulièrement des sujets âgés de plus de 65 ans ont été identifiés à partir de la base ICOMED. Les médecins ainsi identifiés ont été tirés au sort avec une stratification géographique pour assurer la représentativité par région (selon les données de la DRESS). Au total, 51179 médecins ont été contactés.

Les médecins acceptant de participer à l'étude étaient affectés par tirage au sort à l'une des 3 sous-cohortes ; ils devaient inclure de 3 à 10 patients avec un ratio de 1/3 de patients de moins de 75 ans et 2/3 de 75 ans et plus.

Les caractéristiques des médecins recueillies étaient :

- l'âge et le sexe,
- le département d'exercice, le lieu d'exercice (rural, semi-rural ou urbain), le mode (individuel, groupe) et le secteur d'exercice (secteur 1 ou 2) et le nombre d'années d'exercice.

Les médecins étaient informés du début des inclusions par fax, par courriel ou téléphone. Si le médecin ne travaillait pas ce jour-là, il débutait le recrutement des patients à partir du moment où il reprenait ses consultations.

Les inclusions ont débuté le 23 avril 2009, le 29 mai 2009 et le 3 juin 2009 pour les sous-cohortes diabète, fibrillation auriculaire et douleurs chroniques respectivement. Initialement, la période d'inclusion devait être d'un an. Elle a été étendue pour une année de plus et s'est terminée le 30 juin 2011.

### *II.2.b. Inclusion et données des patients*

Les patients étaient inclus exclusivement par les médecins généralistes.

Les critères d'inclusion des patients étaient :

- homme ou femme ;
- âgé de 65 ans ou plus ;

- résidant en France métropolitaine ;
- atteint soit de diabète de type 2, soit de fibrillation auriculaire, soit de douleurs chroniques ;
- affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime ;
- acceptant de participer à l'étude et ayant signé le formulaire de consentement.

Étaient exclus les patients présentant au moins une de ces caractéristiques :

- patient dans l'impossibilité de donner son consentement ;
- patient ne pouvant pas faire l'objet d'un suivi après l'inclusion ;
- patient participant à un essai clinique ;
- patient présentant une pathologie mettant en jeu le pronostic vital à court terme.

Les patients devaient vivre à domicile ou en foyer logement, les personnes vivant en EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) étaient exclues.

Les patients de la sous-cohorte diabète devaient recevoir un traitement anti-diabétique oral et/ou de l'insuline pour être inclus.

Les patients de la sous-cohorte fibrillation auriculaire devaient avoir présenté dans les 12 mois précédent l'inclusion une FA constatée sur un électrocardiogramme ou un enregistrement Holter. Étaient exclus les patients ayant eu un épisode de FA transitoire en rapport avec une autre pathologie : thyrotoxicose, consommation excessive d'alcool, myocardite, péricardite, phase aiguë d'infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, troubles métaboliques ou électrocution.

Les patients de la sous-cohorte douleurs chroniques devaient avoir des douleurs chroniques définies comme des douleurs quotidiennes évoluant depuis au moins 3 mois et ayant nécessité une prise en charge médicale.

Lors de la visite d'inclusion, le médecin donnait au patient une information complète sur l'étude, ses modalités de suivi et ses contraintes : les prélèvements sanguins et d'urine à réaliser dans le même laboratoire pour un même patient, les évaluations des fonctions cognitives, de l'état thymique, les visites semestrielles. Le médecin remettait une note d'information au patient. Si le patient acceptait de participer à l'étude il complétait et signait le formulaire de consentement.

Pour les patients ayant accepté de participer, le médecin remplissait le questionnaire médical d'inclusion en se basant sur l'interrogatoire, l'examen clinique et le recueil de données biologiques si elles étaient disponibles dans le dossier médical. Le médecin remettait au patient une ordonnance pour réaliser dans les 10 jours un dosage biologique par son laboratoire d'analyses médicales habituel pour les données biologiques obligatoires. Le médecin devait programmer la visite de suivi lors de cette consultation. Le médecin devait être le médecin qui suivait le patient inclus.

Les données étaient recueillies via un cahier d'observation électronique. Si le recueil de données



avait lieu en visite, un support papier était fourni au médecin. Ce document était conservé par le médecin dans le dossier médical du patient après la saisie informatique des données.

Ont été renseignés à l'inclusion pour tous les patients, quelle que soit leur sous-cohorte :

- les caractéristiques socio-démographiques : l'âge (date de naissance), le sexe, le niveau d'études (primaire, brevet, baccalauréat ou études supérieures), l'activité professionnelle (en cours, cessation ou jamais d'activité), la catégorie socioprofessionnelle, le statut matrimonial (célibataire, vit en couple ou veuf(ve)) ;
- les habitudes de vie : le tabagisme (jamais, arrêt de plus d'un an, arrêt de moins d'un an, actuel), le nombre de paquets-années, la consommation d'alcool (oui, non et si oui le nombre de verres par jour) ;
- le lieu de vie (seul à domicile, en compagnie à domicile ou en foyer logement), la pratique de la conduite automobile (oui, non);
- les caractéristiques gériatriques : les fonctions cognitives évaluées par le score MMSE (Mini-mental State Examination) (Marc et al.,2008), l'autonomie évaluée par le score IADL (Instrumental Activities of Daily Living) (Barbenger-Gateau et al.,1993) et ADL (Activities of Daily Living) (Katz et al.,1963), les troubles de l'humeur évalués par le score GDS (Geriatric Depression Scale) (Folstein et al.,1975), des antécédents d'épisode dépressif ou un épisode dépressif actuel caractérisé ou une ou des tentatives de suicide ;
- la prise en charge médicale, paramédicale et sociale : bénéficiaire ALD (affection longue durée), bénéficiaire de l'APA (Aide aux Personnes Agées), bénéficiaire d'une mutuelle, hospitalisation à domicile, aide à domicile et fréquence de passage, passage et fréquence d'un infirmier à domicile, suivi de kinésithérapie et fréquence, soins de pédicurie et fréquence ;
- les antécédents et les comorbidités (le détail du recueil est résumé dans le tableau II.1) ;
- l'examen clinique : le poids, la taille, le périmètre abdominal, la tension artérielle assise et debout, la fréquence cardiaque, le rythme cardiaque, les vaccinations (anti-grippale dans les 12 derniers mois et anti-pneumococcique dans les 3 à 5 dernières années), l'âge physiologique. L'âge physiologique correspond à l'estimation par le médecin de l'écart entre l'âge apparent du patient et son âge réel (chronologique) ; le patient peut ainsi faire plus jeune, plus vieux ou faire son âge.
- les données biologiques : la clairance de la créatinine (obligatoire) calculée par la formule MDRD (Levey et al.,1999), le taux d'hémoglobine, le HDL cholestérol, le LDL cholestérol et l'albuminurie (ces 4 dernières données si disponibles dans le dossier) et l'HbA1c (pour la sous-cohorte diabète),
- pour chaque traitement étaient demandés : la DCI (dénomination commune internationale), le dosage, l'indication, le nombre d'unités de prise par jour, le nombre de prises par jour, ainsi que

les informations sur la temporalité du traitement : traitement en cours ou dates de début et de fin.

Pour les patients de la sous-cohorte diabète, des caractéristiques spécifiques étaient renseignées :

1. l'historique de la prise en charge du diabète de type 2 : l'année du diagnostic, la date de premier traitement antidiabétique oral (ADO), la date de passage éventuel au traitement injectable ;
2. les complications liées au diabète : infectieuses (oui/non), rénales (protéinurie, insuffisance rénale, dialyse), oculaires (glaucome, cataracte, rétinopathie diabétique, cécité), artérielles (oui/non), existence d'une neuropathie diabétique, pied diabétique (mal perforant plantaire, amputation) ;
3. l'utilisation d'un appareil d'automesure de la glycémie capillaire (oui/non) et le rythme d'utilisation ;
4. le bilan biologique initial : l'HbA1c (obligatoire), et si disponible : macro-protéinurie, micro-albuminurie.

Comme nous l'avons vu plus haut, une visite semestrielle par le médecin qui avait inclus le patient était prévue sur la période des 3 ans de suivi (tableau II.2). Lors de ces visites étaient renseignés :

- les événements cliniques : décès, hospitalisations, apparition ou aggravation de comorbidités ;
- les modifications des caractéristiques sociodémographiques et gériatriques (MMSE, GDS, IADL, ADL) ;
- les données de l'examen clinique ;
- et les modifications de traitement.

Les dosages biologiques obligatoires réalisés dans le laboratoire d'analyses médicales habituel du patient étaient demandés pour les visites à un an, deux ans et trois ans. Les informations concernant les hospitalisations étaient la cause, l'établissement, le service concerné et la durée totale d'hospitalisation en jours. Pour les décès, la cause présumée, le motif en clair et la date du décès devaient être colligés.

A chaque visite tous les 6 mois, le médecin devait noter l'apparition d'une nouvelle pathologie ou l'aggravation d'une pathologie connue. L'apparition et/ou l'évolution des complications spécifiques de la pathologie d'inclusion (diabète, FA ou douleurs) devait aussi être notée. Si le patient ne se présentait pas à la visite, la cause devait être renseignée : décès, déménagement, hospitalisation de longue durée, institutionnalisation, retrait de consentement ou inconnue, ou cause inconnue.

Tableau II.1 : Antécédents et comorbidités recueillis à l'inclusion

Système cardiovasculaire	Maladie artérielle	<b>Antécédents coronaires</b> Angor stable Angor instable/ IDM sans onde Q IDM avec onde Q Angioplastie (stent – pontage coronaire) <b>Antécédents cérébrovasculaires</b> AIT AVC (ischémique, hémorragique, non connu) Sténose carotidienne > 70% Revascularisation carotidienne <b>Autres</b> AOMI Amputation d'un membre Revascularisation périphérique Anévrisme de l'aorte abdominale Chirurgie ou endoprothèse abdominale
	Maladie thrombo-embolique veineuse	Thrombose veineuse profonde Embolie pulmonaire
	Fibrillation auriculaire	
	Autres troubles du rythme	Ventriculaire Torsade de pointe
	Hypertension artérielle	
	Insuffisance cardiaque	Classification fonctionnelle NYHA (New York Heart Association NYHA) (Hurst et al., 1999)
	Maladie valvulaire opérée	
	Pace maker	
	Défibrillateur	
	Hémorragie ayant nécessité une hospitalisation	Localisation cérébrale
Localisation digestive		
Autres localisations		
Système nerveux central	Troubles cognitifs modérés hors démence	
	Maladie de Parkinson	
		Motrices Langage/compréhension
	Séquelles d'AVC	

Endocrinologie - Métabolisme	Dyslipidémie Hyperthyroïdie Hypothyroïdie Diabète de type 2	Diurne Nocturne Perte de conscience
Chutes / Appareil locomoteur	Chutes au cours des 12 derniers mois Arthrose symptomatique Prothèse totale de hanche / de genou Fractures / tassements vertébraux Ostéoporose Maladies rhumatismales inflammatoires	Nombre Localisation
Douleurs chroniques		
Cancer	Localisation  Statut de la maladie	Sein Prostate Colon Poumon Autre Guérison Rémission En évolution
Appareil digestif	Epigastralgies Ulcère Cytolyse hépatique Cirrhose présumée ou avérée Pancréatite aiguë	Terminé / en cours Terminé / en cours Terminé / en cours Origine alcoolique ou non
Insuffisance rénale connue		
Appareil pulmonaire	Pneumonie communautaire Pneumopathie interstitielle Fibrose pulmonaire BPCO Syndrome d'apnée du sommeil	Terminé / en cours Terminé / en cours  Traitement par ventilation en pression positive continue

Tableau II.2 : Synthèse des données recueillies à l'inclusion et au cours du suivi\*

Caractéristiques	Inclusion	M6	M12	M18	M24	M30	M36
Sociodémographiques	X						
Habitudes de vie	X	X	X	X	X	X	X
Données gériatriques	X	X	X	X	X	X	X
Prise en charge paramédicale	X	X	X	X	X	X	X
Antécédents et comorbidités	X	X	X	X	X	X	X
Examen clinique	X	X	X	X	X	X	X
Clairance de la créatinine	X		X		X		X
Traitement	X	X	X	X	X	X	X
Événements cliniques majeurs							
Hospitalisations		X	X	X	X	X	X
Décès							
<b>Pour la sous-cohorte diabète</b>							
Ancienneté du diabète	X						
Complications du diabète	X						
Evolution du diabète		X	X	X	X	X	X
HbA1C	X		X		X		X
Macro ou micro albuminurie*	X						

\* si disponible

### II.3. Calcul du nombre de sujets nécessaires

Le nombre de sujets nécessaires dans chaque sous-cohorte a été calculé pour, d'une part, être en mesure de fournir une description précise des thérapeutiques (prévalence de 5 % avec une précision absolue de 1%) et, d'autre part, avoir la puissance statistique suffisante pour les analyses en estimant un taux d'événements cliniques majeurs au cours des 3 ans de suivi entre 10 et 13 % selon la sous-cohorte. Le nombre de sujets inclus devait être suffisant pour qu'un facteur associé avec une fréquence d'au moins 10 % avec un risque alpha de 5 % et une puissance de 90 %, soit identifié. Selon ces hypothèses, 2000, 2000 et 1800 patients devaient être inclus dans les sous-cohortes diabète, douleur chronique et fibrillation auriculaire respectivement.

Les patients sortis d'étude ou non évaluables n'ont pas été remplacés.

Les analyses statistiques correspondant à chaque partie du travail seront présentées ultérieurement.

Ces analyses ont été effectuées avec le logiciel SAS 9.3 puis 9.4.

### III. CARACTÉRISTIQUES DES MÉDECINS ET DES PATIENTS DE LA COHORTE S. AGES ET DES 3 SOUS-COHORTES, ET COMPARAISON DE LA SOUS-COHORTE DIABÈTE AUX AUTRES ÉTUDES SUR LA PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE DES SUJETS AGÉS

#### III.1. Introduction

Comme nous l'avons exposé plus haut, les sujets âgés sont de plus en plus nombreux en France et dans le reste du monde. Ce vieillissement de la population entraîne non seulement une augmentation de la fréquence des pathologies chroniques mais aussi, compte tenu de l'espérance de vie, une augmentation de la durée de leur suivi.

L'objectif général de S. AGES est d'étudier la prise en charge des sujets de 65 ans non institutionnalisés en conditions de vie réelle. En effet, dans cette cohorte, les patients sont suivis par leur médecin généraliste. L'étude ne demandait aucune modification de prise en charge, le médecin restant libre de ses prescriptions.

Dès le début de l'étude s'est posé la question du faible taux de participation des médecins. On sait aussi que les médecins généralistes acceptant de participer à des études se distinguent le plus souvent par un âge plus jeune, un intérêt pour la recherche, une implication dans la formation (Page et al., 2011; Supper et al., 2011). Cette même question de la sélection s'est aussi posée pour le recrutement des patients. Il existe un lien entre la position sociale et le sexe et le fait d'accepter de participer à une étude (Gayet-Ageron et al., 2011; Strandhagen et al., 2010). Ce sont plus souvent des femmes, et des personnes de catégorie sociale moyenne ou supérieure qui sont volontaires pour participer à des enquêtes. La relation médecin-patient peut influencer la participation d'un patient à une étude. En effet, un patient « satisfait » de son médecin aurait plus de facilité à accepter de participer à une étude proposée par ce médecin qu'un patient peu satisfait (Agoritsas et al., 2011).

De plus, dans l'étude S. AGES, la participation à l'étude était proposée aux patients pendant une consultation ordinaire avec une contrainte de temps liée à la durée de la consultation, connue comme un frein à l'inclusion (Spaar et al., 2009) ce qui a pu influencer le recrutement.

Pour caractériser au mieux notre population et explorer les biais de recrutement possibles, l'objectif de ce chapitre est de décrire les caractéristiques des médecins et des patients de la cohorte S. AGES à l'inclusion.

De façon spécifique, il s'agissait :

- d'étudier les caractéristiques des médecins de S.AGES recueillies à l'inclusion et de les comparer à celles des médecins généralistes de métropole. Des différences entre les médecins des

trois sous cohortes ont aussi été recherchées ;

- de décrire les caractéristiques des patients de la cohorte et de chaque sous-cohorte à l'inclusion. Il a été recherché si les patients différaient d'une sous-cohorte à une autre. Les caractéristiques des patients de S. AGES ont été comparées à celles de participants à d'autres études portant sur des sujets âgés non institutionnalisés. Et enfin, pour la sous-cohorte diabète, elles ont été comparées à celles des participants à d'autres études concernant des sujets diabétiques âgés.

### **III.2. Patients et méthodes**

L'étude S. AGES, constituée comme décrit plus haut de 3 sous-cohortes, est une étude multicentrique menée en France métropolitaine. Le recrutement des patients des 3 sous-cohortes a débuté de manière concomitante avec un recueil d'informations communes. Toutes les informations décrites dans le protocole d'inclusion n'ont pas été utilisées dans notre travail.

#### *III.2.a. Variables d'intérêt*

Les caractéristiques des médecins sélectionnées pour décrire la cohorte S.AGES ont été les suivantes : le sexe, l'âge, le lieu, le type et la durée d'exercice, le nombre de patients inclus ainsi que la répartition géographique.

Les caractéristiques des patients utilisées ont été :

- le sexe, l'âge, le niveau d'études, le statut marital, le lieu de vie ;
- le tabagisme, la consommation d'alcool journalière ;
- le score MMSE, le score GDS, les scores ADL et IADL, le fait d'avoir recours à des aides à domicile ;
- les antécédents ou comorbidités suivantes : HTA, cancer, insuffisance cardiaque, dyslipidémie, hypo ou hyperthyroïdie, fibrillation auriculaire, douleur chronique ;
- l'IMC et la clairance de la créatinine.

Pour les patients de la sous-cohorte diabète, les variables suivantes ont été aussi analysées :

- le recours à un(e) infirmier(e) à domicile ou à un kinésithérapeute,
- les chiffres de pression artérielle diastolique et systolique,
- le nombre de médicaments par jour,
- les caractéristiques du diabète : durée du diabète, complications, contrôle glycémique évalué par l'HbA1c, traitements antidiabétiques prescrits et traitements cardiovasculaires associés.

### *III.2.b. Analyse statistique*

Les variables qualitatives et ordinales ont été décrites par les effectifs et les pourcentages.

Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne, avec écart-type et médiane.

Les caractéristiques des médecins ont été décrites pour toute la cohorte puis par sous-cohorte. Les caractéristiques des médecins hommes et des médecins femmes ont été comparées sur l'âge, la durée d'exercice, la sous-cohorte d'inclusion, le mode d'exercice, le secteur.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont présentées pour toute la cohorte et pour chaque sous-cohorte. Les caractéristiques des patients pour l'ensemble de la cohorte S. AGES ont été comparées à celles de sujets inclus dans d'autres études portant sur les sujets âgés non institutionnalisés. Ces études ont été recherchées sur Pubmed avec les mots-clés : « elderly or older, community-dwelling or non institutionalized, cohort » dans le titre ou le résumé. La recherche s'est limitée aux articles parus à partir de 2000 en langue anglaise. Les données recherchées dans ces articles, ont été :

- l'année et le pays d'étude ;
- le type d'étude ;
- le nombre de patients inclus ;
- les caractéristiques des patients : âge, sexe, niveau d'études, mode de vie, statut marital, autonomie, fonctions cognitives, antécédents et comorbidités et nombre de traitements.

Les caractéristiques des patients de la sous-cohorte diabète ont été comparées à celles des patients d'autres études portant sur des sujets âgés diabétiques. Ces études ont été recherchées sur Pubmed avec les mots-clés « elderly or older, diabetes » dans le titre ou le résumé. La recherche a été limitée aux articles parus à partir de 2000 jusqu'en 2014 en langue anglaise. Les essais cliniques étaient exclus. Les articles ont été sélectionnés sur leur titre et/ou résumé. Les données recherchées dans ces articles, ont été :

- l'année et le pays d'étude ;
- le type d'étude ;
- le nombre de patients inclus ;
- les caractéristiques des patients : âge, sexe, niveau d'études, tabagisme,
- les caractéristiques du diabète : durée d'évolution, équilibre glycémique, complications, traitements.



### III.3. Résultats

#### III.3.a. Caractéristiques des médecins

Huit cent vingt-deux médecins ont accepté de participer à S. AGES et 760 ont effectivement inclus des patients : 260 pour la sous-cohorte douleur chronique, 213 pour la sous-cohorte diabète (DT2) et 287 pour la sous-cohorte fibrillation auriculaire (FA). L'âge moyen des 760 médecins était de  $50 \pm 7$  ans. Ils étaient installés depuis  $20 \pm 8$  ans en moyenne. Plus d'un médecin sur 10 (92,6 %) exerçait en secteur 1, appliquant les tarifs de la convention de l'Assurance Maladie. La répartition géographique des médecins est portée en annexe III.1.

Les caractéristiques des médecins sont présentées dans le tableau 3.1 par sous-cohorte. La comparaison entre les caractéristiques des médecins hommes et des médecins femmes est présentée dans le tableau III.2.

Tableau III.1 : Caractéristiques des médecins investigateurs de la cohorte S. AGES

	Tous	Cohorte douleur chronique	Cohorte diabète	Cohorte fibrillation auriculaire
Effectif	760	260	213	287
Hommes N (%)	624 (82)	210 (81)	170 (80)	244 (85)
Exercice urbain N (%)	381 (50)	140 (54)	114 (53)	127 (44)
Exercice seul N (%)	355 (47)	132 (51)	88 (41)	135 (47)
Age moyen (ans) $\pm$ DS	$50 \pm 7$	$50 \pm 6$	$50 \pm 7$	$50 \pm 7$
Durée d'exercice (ans) $\pm$ DS	$20 \pm 8$	$20 \pm 8$	$20 \pm 8$	$20 \pm 8$
Nombre d'inclusions $\pm$ DS	$4.5 \pm 3.1$	$5.3 \pm 3.4$	$4.6 \pm 3.0$	$3.7 \pm 2.7$

Tableau III.2 : Caractéristiques des médecins hommes et femmes investigateurs de la cohorte S.AGES

	Hommes N=624	Femmes N=136	
	Effectif (%)		p
Age < 50 ans	252 (40,4)	76 (55,9)	< 0,001
Age ≥ 50 ans	372 (59,6)	60 (44,1)	
Durée d'exercice < 20 ans	236 (37,8)	78 (57,3)	< 0,001
Durée d'exercice ≥ 20 ans	388 (62,2)	58 (42,6)	
Sous-cohorte			
Diabète	170 (27,2)	43 (31,6)	0,25
Douleur chronique	210 (33,6)	50 (36,7)	
Fibrillation auriculaire	244 (39,1)	43 (31,6)	
Mode d'exercice			
Seul(e)	296 (47,4)	59 (43,4)	0,39
En groupe	328 (52,6)	77 (56,6)	
Secteur 1	579 (92,8)	125 (92,9)	0,72
Secteur 2	45 (7,2)	11 (8,1)	
			p
	Moyenne ± DS Médiane (Q1-Q3)		
Age en années	50,3 ± 6,6 51 (47 - 55)	47,6 ± 6,9 48 (44 - 52)	< 0,001
Durée d'exercice en années	20,7 ± 7,7 22 (16 -26,5)	17,1 ± 7,5 18 (12 - 22,5)	< 0,001

Les médecins ont inclus en moyenne  $4,5 \pm 3,1$  patients (figure III.1). Les médecins hommes ont inclus plus de patients que leurs collègues femmes ( $4,7 \pm 3,1$  patients et les médecins femmes  $3,7 \pm 2,8$  patients ( $p < 0,001$ )) (figures III.2 et III.3).

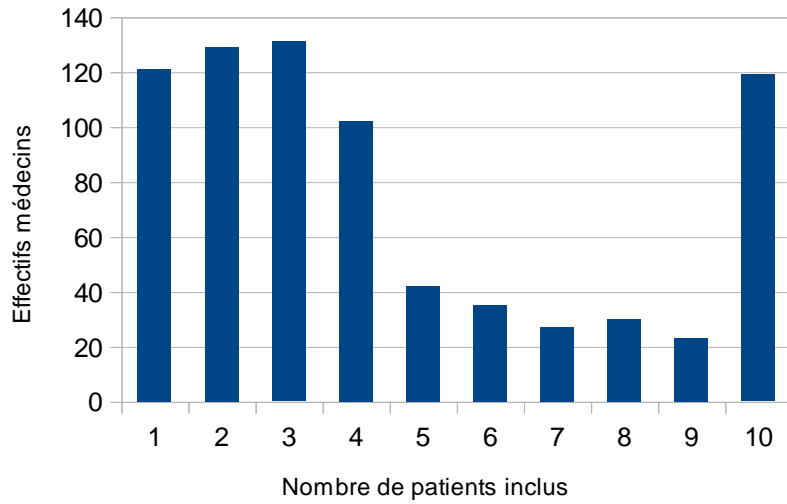


Figure III.1 : Répartition des médecins investigateurs en fonction du nombre de patients inclus

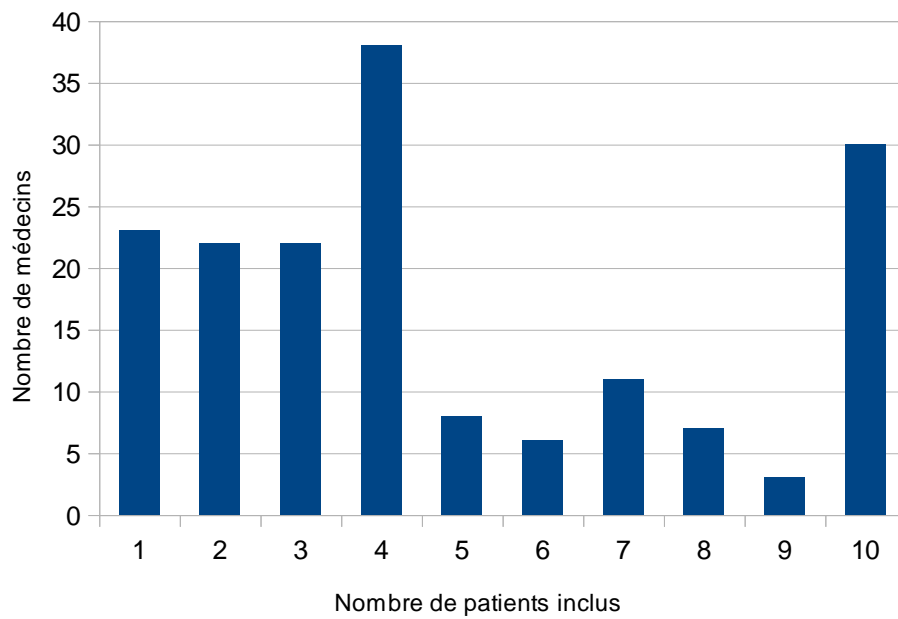


Figure III.2 : Répartition des médecins investigateurs hommes en fonction du nombre de patients inclus

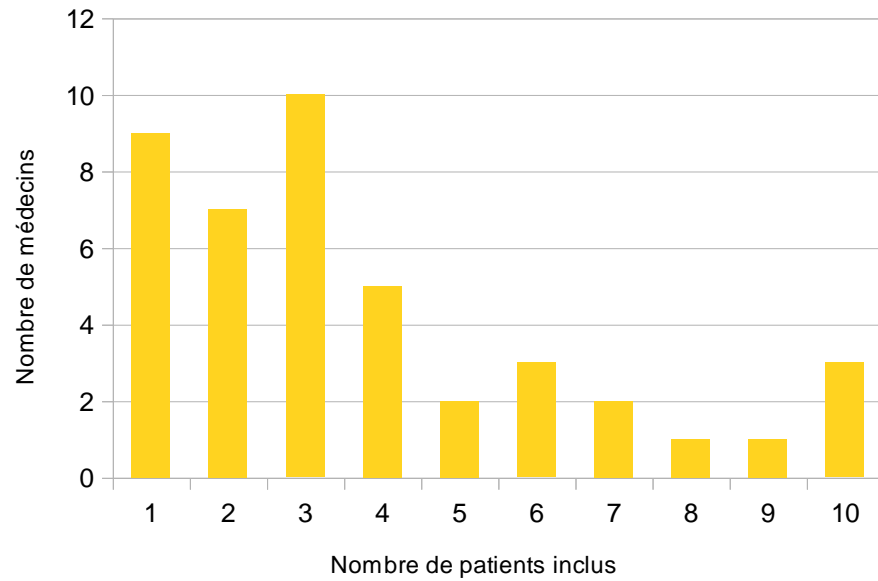


Figure III.3 : Répartition des médecins investigateurs femmes en fonction du nombre de patients inclus

*III.3.b. Caractéristiques des patients de la cohorte S. AGES et comparaison aux données d'autres études concernant des sujets âgés non institutionnalisés.*

Au total, 3434 patients ont été inclus, dont 1200 avaient entre 65 et 75 ans et 2234 avaient plus de 75 ans. Plus de la moitié des patients étaient des femmes (56,5 %) et la moyenne d'âge était de 77,6 ± 6,2 ans.

Le tableau III.3 présente les caractéristiques des patients à l'inclusion pour l'ensemble de la cohorte et pour chaque sous-cohorte.

Tableau III.3 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans la cohorte S. AGES

	Tous N= 3434	Sous-cohorte douleur chronique N=1379	Sous-cohorte diabète N=983	Sous-cohorte fibrillation auriculaire N=1072
<b>Age</b>				
Plus de 75 ans N (%)	2234 (65,0)	931 (67,5)	596 (60,3)	707 (65,9)
Age moyen (années) ± DS	78 ± 6	78 ± 6	77 ± 6	78 ± 6
<b>Sexe</b>				
Hommes N (%)	1489 (43,4)	391 (28,0)	517 (53,0)	581 (54,0)
<b>Niveau d'études</b>				
Baccalauréat ou plus N (%)	662 (19,6)	274 (20,0)	161 (17,0)	227 (22,0)
<b>Statut marital N (%)</b>				
Célibataire	276 (8,1)	131 (9,5)	69 (7,0)	76 (7,0)
En couple	1974 (57,7)	684 (49,7)	618 (63,0)	672 (62,0)
Veuf(ve)	1174 (34,3)	560 (40,7)	292 (30,0)	322 (30,0)
<b>Mode de vie N (%)</b>				
Vit seul(e)	1216 (35,0)	590 (43,0)	306 (31,0)	320 (30,0)
Vit en compagnie à domicile	2156 (63,0)	761 (55,0)	663 (68,0)	732 (68,0)
Foyer logement	57 (2,0)	26 (2,0)	12 (1,0)	19 (2,0)
<b>Aides à domicile N (%)</b>	610 (18,1)	306 (22,6)	123 (12)	181 (17)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) N (%)</b>				
<19	41 (1,2)	22 (1,7)	4 (0,4)	15 (1,5)
[19-25]	938 (28,5)	453 (34,4)	196 (21)	289 (28)
[25-35]	2025 (61,6)	746 (56,6)	643 (68)	636 (62)
>35	284 (8,6)	96 (7,3)	101 (11)	87 (8,5)
<b>Fumeur N (%)</b>	110 (3,2)	49 (3,6)	37 (4,0)	24 (2,3)
<b>Consommation d'alcool</b>				
quotidienne N (%)	877 (25,8)	264 (19,2)	290 (30,0)	323 (30,0)
Nombre de verres moyen ± DS (extrêmes)	2±1 (1 à 10)	2±1 (1 à 8)	2±1 (1 à 8)	2±1 (1 à 10)
<b>Autonomie</b>				
Score ADL N (%)				
Normal = 6	2777 (81,3)	1042 (75,8)	835 (85,6)	900 (84,3)
< 6	640 (18,7)	333 (24,2)	140 (14,4)	167 (15,7)
Score IADL N (%)				
Normal = 4	2532 (74,2)	954 (69,4)	785 (81,0)	793 (74,0)
IADL [2-3]	701 (20,6)	352 (25,6)	146 (15,0)	206 (19,0)
IADL [0-1]	175 (5,1)	69 (5,0)	41 (4,2)	65 (6,1)

	Tous N= 3434	Sous-cohorte douleur chronique N=1379	Sous-cohorte diabète N=983	Sous-cohorte fibrillation auriculaire N=1072
<b>Fonctions cognitives</b>				
Score MMSE (moyen) ± DS	27,4 ± 2,8	27,3 ± 2,7	27,5 ± 2,6	27,5 ± 2,9
Score MMSE N (%)				
MMSE ≥ 27	1878 (69,9)	719 (67,7)	551 (70,4)	608 (72,2)
MMSE < 27	809 (30,1)	343 (32,3)	232 (29,6)	234 (27,8)
<b>Score GDS N (%)</b>				
GDS < 5 (Pas de trouble dépressif)	1608 (61,2)	578 (53,1)	518 (67,1)	512 (66,6)
GDS [5-10] (Dépression possible)	837 (31,8)	411 (37,7)	204 (26,4)	222 (29,0)
GDS > 10 (Dépression très probable)	184 (7,0)	100 (9,2)	50 (6,5)	34 (4,4)
<b>Débit de filtration glomérulaire (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (CKD-EPI)</b>				
Stade I ≥ 90				
Stade II [60-90[	168 (6,3)	70 (6,4)	56 (7,8)	42 (4,8)
Stade III [30-60[	1550 (57,9)	638 (58,5)	417 (58)	495 (57)
Stade IV [15-30[	911 (34)	369 (33,9)	223 (31)	319 (37)
Stade V <15	43 (1,6)	13 (1,2)	19 (2,6)	11 (1,3)
	5 (0,2)	0	4 (0,6)	1 (0,1)
<b>Antécédents et comorbidités N (%)</b>				
Cancer	449 (13)	157 (11)	134 (14)	158 (15)
HTA	2397 (70,1)	889 (65,4)	788 (81)	720 (67)
Insuffisance cardiaque	433 (12,7)	139 (10,1)	112 (11,5)	182 (17)
Dyslipidémie	1539 (45,0)	537 (39,1)	610 (62,5)	392 (37)
Fibrillation auriculaire	1287 (37,6)	121 (8,8)	94 (9,7)	1072 (100)
Diabète de type 2	1395 (40,7)	216 (15,7)	983 (100)	196 (18)
Douleurs chroniques	2145 (62,6)	1379 (100)	388 (39,6)	378 (35,0)

L'âge moyen des patients des 3 sous-cohortes était similaire. Les femmes étaient surreprésentées avec plus de veuf (ves) et davantage de personnes vivant seules dans la sous-cohorte douleur chronique.

Dans la sous-cohorte douleur chronique, 88 % des patients avaient des douleurs mécaniques. Pour plus d'un quart les douleurs étaient permanentes, et 30 % des douleurs permanentes étaient associées à des crises douloureuses paroxystiques. Les douleurs étaient principalement localisées au niveau des membres inférieurs (78 %) et du rachis (70 %). Les deux pathologies principales étaient l'arthrose et les douleurs lombaires communes. A l'inclusion, 33 % des patients étaient traités par antalgiques de palier 1, 29 % par antalgiques de palier 2 et 3 % par antalgiques de palier 3 ; 22 % des patients ne prenaient pas de traitement antalgique.

Pour les patients de la sous-cohorte fibrillation auriculaire, la FA évoluait depuis  $4,7 \pm 5,7$  ans, et 12

% des patients avaient un antécédent d'accident vasculaire cérébral. Environ 1 % avaient eu un événement hémorragique et 77 % étaient sous anticoagulants oraux.

Le tableau III.4 présente les données de quatre cohortes retrouvées sur Pubmed : une canadienne, une italienne, une finlandaise et une française.

**L'étude des 3 Cités** a été conduite en France en 2001 (3C Study Group, 2003). Le recrutement s'est fait par courrier postal. Tous les sujets de plus de 65 ans vivant à domicile, inscrits sur les listes électorales et vivant sur les métropoles de Bordeaux, de Dijon ou de Montpellier ou leurs banlieues ont été invités à participer à la cohorte. L'objectif des 3 Cités était d'évaluer le risque de démence et de troubles cognitifs attribuable aux facteurs de risque vasculaires. Les données démographiques, le niveau d'étude et les revenus étaient recueillis soit par questionnaire soit par des psychologues ou des infirmières ; les antécédents et les comorbidités étaient renseignés par questionnaire également. Les tests cognitifs étaient réalisés par des neurologues ou dans des centres de santé. Les médecins généralistes étaient contactés si le participant déclarait la survenue d'un événement cardiovasculaire au cours du suivi.

**L'étude Assistenza-socio-Sanitaria** est une étude italienne menée en 2003 ((Mazzaglia et al., 2007). Son objectif était de développer et de valider un modèle prédictif de décès et d'hospitalisation chez les sujets de plus de 65 ans non institutionnalisés. Les patients ont été inclus par 98 médecins généralistes sur la ville de Florence.

**L'étude CCHSA (Canadian Community Health Survey-Healthy Aging)** a inclus 30 865 sujets de plus de 45 ans (Sibley et al., 2014) . Dans cette enquête de santé conduite par Statistics Canada, les sujets étaient tirés au sort parmi la population vivant dans 3 régions du Canada pour constituer des échantillons représentatifs de la population. Parmi ces sujets, 16 357 avaient plus de 65 ans et les données recueillies ont été utilisées pour déterminer la prévalence des chutes et de la multimorbidité (définie par 2 pathologies chroniques ou plus), pour étudier l'association entre le nombre de chutes et le nombre de pathologies chroniques et l'association entre certaines pathologies chroniques et le risque de chutes.

La cohorte finlandaise **Living Arrangement Transitions** a inclus 250 787 sujets de plus de 65 ans vivant à domicile tirés au sort soit un échantillon de 40 % de la population finlandaise de cette tranche d'âge (Martikainen et al., 2008). L'objectif était d'étudier l'effet des facteurs socio-économiques chez les hommes et les femmes sur les changements de mode de vie (à domicile seul/e ou avec un partenaire, institutionnalisation) et sur le décès. Les données étaient issues des bases de données suivantes : National Research and Development Centre for Welfare and Health, Social Insurance Institution, Finnish tax administration et Statistics Finland.

Tableau III.4 : Caractéristiques à l'inclusion des sujets âgés de plus de 65 ans non institutionnalisés inclus dans les études de cohortes : 3 Cités, Assistanzia Socio-Sanitaria, CCHSA, Living Arrangement Transitions

	S. AGES	3C Study			The Assistanzia Socio-Sanitaria		Canadian Community Health Survey – Healthy Aging	Living arrangement transitions
Année d'études	2009-2011	2001-2002			2003		2008-2009	1997-2002
Pays	France	France Bordeaux, Dijon, Montpellier			Italie Florence		Canada	Finlande
Recrutement	Médecin généraliste	Contact par lettre de sujets inscrits sur les listes électorales			98 médecins généralistes		Enquête de santé : sondage transversal sur la population canadienne	Échantillon de 40% de la population tiré au sort
Taux participation (%)		37					74,4	
Nombre de sujets	3434	9294			5445		16 357 de plus de 65 ans	250 787 de plus de 65 ans
		Bordeaux	Dijon	Montpellier	Développement	Validation		
Femmes (%)	56,6	2104	4931	2259	2740	2926	54,9	59,4
<b>Age</b>		Bordeaux	Dijon	Montpellier				
Age (moyen ± DS)	78 ± 6	74,7 ± 5,1	74,6 ± 5,8	73,3 ± 5,7	75,3 ± 7,2	75,1 ± 7,2	-	-
Catégorie (%)	< 75 ans	27,8	51,3	53	63,8	52,8	55,2	62,7
	75-84 ans	58,0	45,2	39,9	321,1	36,1	34,1	33,6
	≥ 85 ans	14,2	3,5	7,1	5,1	11,1	10,6	11,2
<b>Statut marital</b>								
Marié ou en couple	57,7	56,5	57	65 ,8			63,2	
Veuf(ve)	34,	28,7	28,2	21,1			-	
<b>Mode de vie</b>								
Seul(e)	35				17,1	17,4	29,3	43,8
En compagnie	65						64 ,8	56,2



	S. AGES	3C Study		The Assistenza Socio-Sanitaria		Canadian Community Health Survey – Healthy Aging	Living arrangement transitions
<b>Niveau d'étude</b>							
Baccalauréat ou plus (%)	19,6	16,5	17	23,5			10,7
<b>Autonomie</b>							
Aide à domicile	18,1				2,8		
Score ADL = 6 (normal)	81,3				92,5		
Score IADL = 4 (normal)	74,2				86,1	77,4	
<b>Score MMSE</b>							
Moyen ± DS	27,4 ± 2,8		27,2 ± 2,3				
MMSE ≥ 28 (%)							
Femmes	63		55				
Hommes	58		53				
<b>Fumeur/se</b>							
	3,2		6				
<b>Consommation alcool</b>							
Consommation quotidienne (%)	25,8		71				
Nombre de verres moyen ± DS (extrêmes)	2±1 (1 à 10)						
<b>Antécédents et comorbidités (%)</b>							
Cancer	13	-	-	-		5,5	4,5
Dépression traitée	8,72	19,1	22,1	21,9		5,1	9
IDM	15,6	5	3,4	3,4		-	-
AVC	2,9	2,5	3,4	2,4		4,2	2
HTA	70,1	46,1	42,2	36,7		50,2	-
IC	12,7	-	-	-		22,6	-

Dyslipidémie	45,0	33,9	34,8	29,1		-	-
FA	37,6	-	-	-		-	-
Diabète de type 2	40,7	8,6	7,9	8,2		17,2	-
Douleurs chroniques	62,6	-	-	-		-	-
Maladie de Parkinson	1,32	1,2	1,2	1,1		0,8	1,7
Hypothyroïdie	10,4	3,4	3,8	4,3		-	-
<b>Nombre de médicaments ≥ 5 par jour (%)</b>	41,3				79,3	79,3	85

Comparés aux participants des autres études, les patients de S. AGES étaient plus âgés, avec notamment une grande proportion de plus de 85 ans. Les proportions de femmes étaient similaires, entre 55 % pour Canadian Community Health survey, 61 % pour l'étude 3C et 59 % dans la cohorte finlandaise. Les patient(e)s veuf(ves) semblent plus nombreux dans S. AGES (34 % contre 28,7 %, la proportion la plus importante sur la ville de Bordeaux pour l'étude 3C) et parallèlement, la proportion de sujets mariés est moins importante, 57,7 % contre 63.2 % pour l'étude canadienne et 65,8 % pour la ville de Montpellier pour l'étude 3C. La proportion de sujets vivant seuls dans S. AGES était moins importante que pour les sujets de l'étude finlandaise Living arrangement transitions, mais dans cette cohorte finlandaise les femmes étaient plus nombreuses à vivre seules que les hommes (73 % pour les femmes versus 58 % pour les hommes).

Le niveau d'études était cohérent avec celui retrouvé dans l'étude 3C, mais plus élevé que dans la cohorte finlandaise.

Sur le plan des habitudes vie, les patients de S. AGES étaient moins souvent fumeurs (3,2 % contre 6 % dans l'étude 3C) et déclaraient moins de consommation d'alcool quotidienne (25,8 % contre 71 % dans l'étude 3C) ; cependant le nombre de verres moyen par semaine était du même ordre : 2 dans S. AGES contre 1,4 verres chez les hommes et 0,7 verres chez les femmes de l'étude 3C.

Nous pouvons souligner que les patients de l'étude 3C étaient moins souvent hypertendus (42 %, comme les patients de cohorte canadienne) que les patients de S. AGES.

### *III.3.c. Caractéristiques des patients de la sous-cohorte diabète S. AGES et comparaison à celles des patients d'autres études portant sur le diabète des sujets âgés*

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients de la sous-cohorte diabète sont présentées dans le tableau III.5.

Le diabète évoluait depuis  $11,3 \pm 8,3$  ans en moyenne. L'HbA1c moyenne était de  $6,9 \pm 1$  % à l'inclusion.

Tableau III.5: Caractéristiques des patients de la sous-cohorte diabète à l'inclusion, N=983

	Moyenne $\pm$ DS	Médiane (Interquartile Q1–Q3)	Données manquantes N (%)
Poids (kg)	77.5 $\pm$ 15	76.0 (68–86)	13 (1)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28.9 $\pm$ 4.9	28.2 (25.4–31.5)	39 (4)
Tour de taille (cm)	102.0 $\pm$ 13	102.0 (94–110)	223 (23)
Ancienneté du diabète (années)	11.3 $\pm$ 8.7	9.5 (5–15)	12 (1)
PAS assis (mmHg)	135.2 $\pm$ 11.9	135.0 (130–140)	7 (1)
PAS debout (mmHg)	134.4 $\pm$ 11.7	130.0 (130–140)	102 (10)
PAD assis (mmHg)	76.4 $\pm$ 7.6	80.0 (70–80)	7 (1)
PAD debout (mmHg)	76.9 $\pm$ 7.5	80.0 (70–80)	102 (10)
Pouls (min <sup>-1</sup> )	71.6 $\pm$ 8.7	72.0 (67–76)	17 (2)
HbA1c (%)	6.9 $\pm$ 1	6.7 (6.3–6.7)	46 (5)
Débit de filtration glomérulaire			
MDRD(mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	69 $\pm$ 21	68 (55–81)	264 (27)
CKD-EPI (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	67 $\pm$ 18	68 (55–82)	264 (27)
HDL (g/l)	0.5 $\pm$ 0.2	0.5 (0.4–0.6)	234 (24)
LDL (g/l)	1.0 $\pm$ 0.3	1.0 (0.81–1.2)	238 (24)

Le tableau III.6 décrit les complications micro et macrovasculaires ainsi que les antécédents principaux des patients de la cohorte diabète. Dans l'année précédant l'inclusion, 18 patients (2 %) ont eu au moins un épisode d'hypoglycémie sévère (glycémie <0,6 g/l nécessitant une aide extérieure).

Parmi les patients ayant un antécédent de pathologie coronarienne, un angor stable était observé chez 10,8 % ; 30,5 % ont eu au moins un infarctus du myocarde (avec un sus-décalage ST/ onde Q). Parmi les 45 patients ayant eu un accident vasculaire cérébral, 23 ont eu un accident transitoire. Aucun patient n'avait d'insuffisance cardiaque de stade IV alors que 29 %, 54% et 18 % des patients avaient une insuffisance cardiaque de stade I, II et III respectivement.

Parmi les 134 patients atteints de cancer, 88 % étaient en rémission. Chez les femmes, le cancer du sein était majoritaire avec 77 % des cas, et chez les hommes 78 % avaient ou avaient eu un cancer de la prostate.

Soixante-sept patients (7 %) avaient une BPCO et 39 (4 %) souffraient d'une apnée du sommeil.

En moyenne, les patients prenaient 6  $\pm$  3 médicaments différents par jour ; 69 patients (7 %) prenaient seulement 1 médicament, mais 106 (11 %) en prenaient 10 ou plus par jour.

La Metformine était le premier traitement du diabète (61,7 %), suivie par les sulfamides (39,8 %) et

l'insuline (18,3 %). Concernant la stratégie de traitement, 44 % des patients étaient sous monothérapie orale, 36 % sous combinaison orale, 12 % sous traitement oral associé à l'insuline. Au total, 18,6 % étaient sous insuline seule ou en combinaison. Lorsque les patients étaient traités uniquement par antidiabétiques oraux, la Metformine était prescrite dans 57 % des cas et des sulfamides dans 29 % des cas. L'autosurveillance glycémique était pratiquée par la moitié des patients (48 %).

Parmi les personnes sous monothérapie antidiabétique par voie orale, 78 % avaient une HbA1c inférieure à 7 %. Cette proportion passait à 59 % pour les patients sous association d'ADO et à 23 % pour les patients traités par association insuline et ADO (figure III.4).

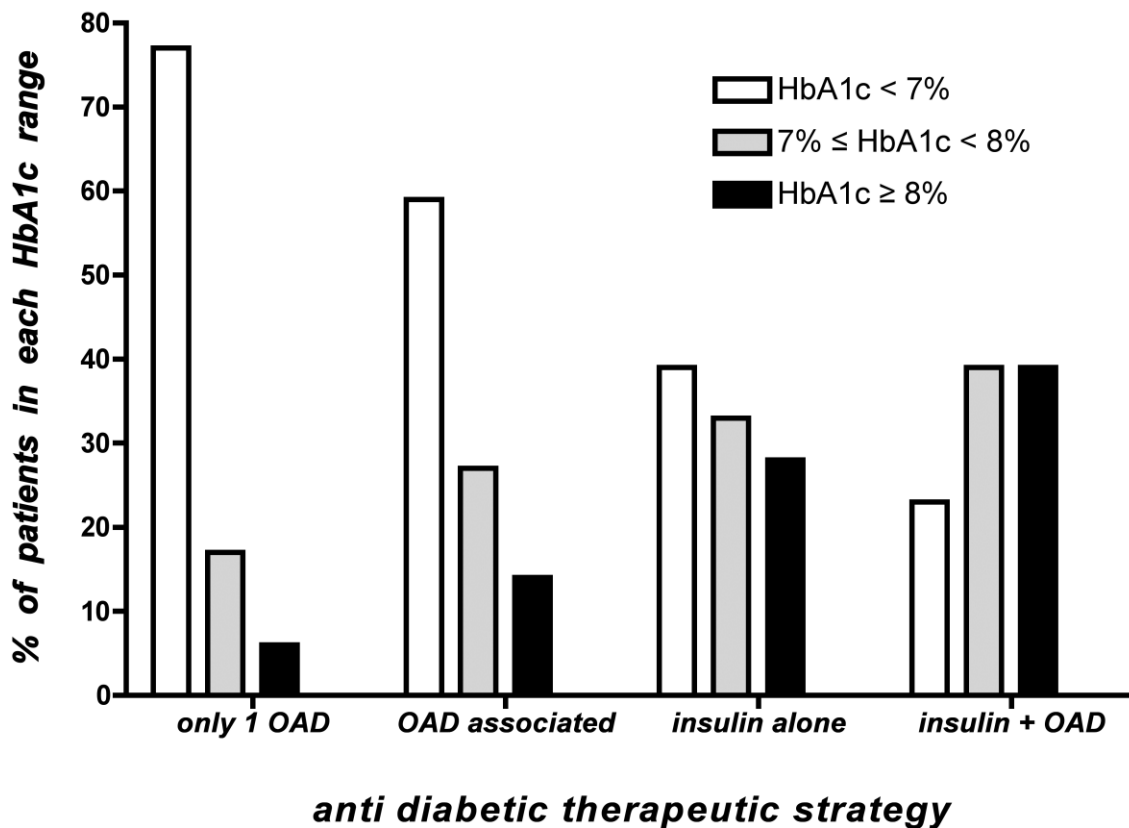


Figure III.4 : Répartition des patients en fonction de leur stratégie thérapeutique et leur HbA1c

Tableau III.6: Antécédents et traitement à l'inclusion des patients de la sous-cohorte diabète – N=983

Antécédents	Effectifs (%)
<b>Complications du diabète</b>	
Maladie artérielle	185 (19,0)
Événement coronaire	102 (10,5)
Accident vasculaire	45 (4,7)
AOMI	70 (7,2)
Infection	26 (2,7)
Protéinurie	193 (19,7)
Débit de filtration glomérulaire (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) MDRD	
Stage I $\geq$ 90	106 (14,8)
Stage II [60–90]	377 (52,4)
Stage III [30–60]	214 (29,8)
Stage IV [15–30]	19 (2,6)
Stage V [0–15]	3 (0,4)
Dialyse	3 (0,3)
Complications oculaires	141 (14,6)
Cataracte	92 (9,5)
Rétinopathie ou cécité	52 (5,4)
Neuropathie périphérique	69 (7,1)
Mal perforant/ amputation	12 (1,2)
<b>Comorbidités</b>	
Pathologie thrombo-embolique	61 (6,3)
Hypertension artérielle	880 (90,0)
Fibrillation auriculaire	94 (9,6)
Insuffisance cardiaque	112 (11,5)
Dyslipidémie	610 (62,5)
Chutes	62 (6,3)
Pathologies ostéoarticulaires*	437 (45,2)
Cancer	134 (13,7)
Pathologies pulmonaires <sup>§</sup>	100 (10,2)
Antécédent de depression	176 (18,0)

Antécédents	Effectifs (%)
<b>Traitement anti-diabétique à l'inclusion</b>	
Antidiabétiques oraux	
Metformine et biguanides	607 (61,7)
Sulfamides hypoglycémiants	391 (39,8)
Glinides	108 (11,0)
Thiazolidinedione	104 (10,8)
Inhibiteur de l'Alpha-glucosidase	70 (7,1)
Inhibiteur du dipeptidyl peptidase-4	81 (8,2)
GLP-1 analogues (Exenatide, Liraglutide)	14 (1,4)
Insuline	180 (18,3)
<b>Traitements cardiovasculaires</b>	
Beta-bloquants	316 (32,2)
Inhibiteurs calciques	245 (24,9)
Diurétiques	214 (21,8)
IEC et sartans	635 (64,6)
Statines	450 (45,8)
Fibrates	62 (6,3)
Anticoagulants oraux	108 (11,0)
Anti-plaquettaires	355 (36,1)

\*Arthrose symptomatique, prothèses de genou ou de hanche, ostéoporose, rhumatisme inflammatoire ou fracture vertébrale

\$Apnée du sommeil, BPCO, fibrose pulmonaire

GLP1=Glucagon-Like Peptide-1 agonist

IEC = Inhibiteur de l'enzyme de conversion

Dans la sous-cohorte diabète la majorité des patients avait un diabète équilibré à l'inclusion. La complication la plus fréquente était macrovasculaire, représentée par la maladie artérielle (19 % des patients), puis venaient ensuite les complications oculaires (14,6 %). L'hypertension artérielle était la pathologie associée la plus fréquente avec 90 % des patients hypertendus. Le premier traitement du diabète prescrit était la Metformine. Les traitements associés les plus fréquents étaient les hypocholestérolémiantes de la famille des statines (45,8 %) et les antihypertenseurs de la famille IEC/sartans (64,8 %).

Le tableau III.7 synthétise les données des 4 études retrouvées sur le diabète de type 2.

**La cohorte GERODIAB** (Doucet et al., 2012) a été mise en place en France en 2009. Son objectif

était d'évaluer le lien entre le contrôle glycémique et la morbi-mortalité de diabétiques de plus de 70 ans. Les patients inclus étaient des diabétiques de type 2, quel que soit leur traitement (avec au moins deux ans entre le diagnostic et le recours à l'insuline pour les patients sous insuline), diagnostiqués depuis au moins 1 an, autonomes (autonomie définie par un score ADL  $\geq 3$ ), pouvant être suivis sur 5 ans et acceptant de participer à l'étude. Étaient exclus les patients diabétiques de type 1 ou avec un diabète secondaire, ceux avec un score ADL  $<3$ , ceux avec une pathologie aiguë ou refusant de participer. Les patients étaient inclus dans 56 centres investigateurs métropolitains par des médecins de second recours, gériatres ou endocrinologues. Les données étaient collectées par les médecins.

**L'étude ENTRED** réalisée en 2007 (Échantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques) (Pornet et al., 2011) avait pour objectif d'approfondir les connaissances sur l'état de santé des personnes diabétiques en France, leur prise en charge médicale, leur qualité de vie, les besoins en démarches éducatives et le coût du diabète. Il s'agissait d'une étude transversale. Parmi les diabétiques de type 2 de plus de 18 ans assurés sociaux CNAMTS ou RSI (Régime Social des Indépendants), c'est-à-dire ayant eu au moins 3 remboursements d'antidiabétiques oraux et/ou d'insuline au cours des 12 derniers mois, environ 10 000 sujets ont été tirés au sort pour obtenir un échantillon représentatif. Au total 9721 diabétiques ont été ainsi inclus, dont 4723 de 65 ans ou plus. Les données de l'étude ENTRED étaient issues de plusieurs sources :

1. la consommation de soins issue des données des caisses d'assurance maladie (CNAMTS ou RSI) ;
2. les hospitalisations de 2006 à 2009 pour les personnes ayant accepté de participer ;
3. une enquête téléphonique brève par les médecins conseils auprès des sujets diabétiques ayant accepté de participer ;
4. une enquête postale détaillée auprès des personnes ayant accepté de participer, à laquelle 2101 patients ont répondu ;
5. une enquête postale réalisée auprès des médecins des personnes diabétiques ayant répondu au questionnaire postal et transmis les coordonnées de leur médecin : 1170 médecins ont répondu soit 68 % des médecins contactés.

**L'étude The Diabetes and Aging Study** (Huang et al., 2011) est une étude américaine utilisant les bases de données du Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry. L'objectif était d'étudier l'association entre le taux d'HbA1c, la survenue de complications et la mortalité sur un suivi de 3 ans.

Depuis 1993, le Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry a constitué une base de



données servant pour des études épidémiologiques. Les données sont issues des pharmacies, des laboratoires d'analyses, des consultations médicales, des services d'urgences et des hospitalisations et regroupent des données médicales, biologiques et de traitements.

Étaient inclus des patients diabétiques de type 2 âgés de 60 ans ou plus. Les patients diabétiques de type 1 ou avec un diabète indéterminé, ceux avec une insuffisance rénale terminale ou sans HbA1c durant l'année précédente étaient exclus.

S. AGES est la seule étude présentée où le recrutement des patients était exclusivement fait par des médecins généralistes. GERODIAB avait un nombre similaire de patients mais le recrutement était fait en centre hospitalier par des diabétologues et des gériatres, médecins de second recours.

The Diabetes and Aging Study comprenait un plus grand nombre de sujets plus jeunes dont les caractéristiques n'étaient pas issues de questionnaires mais provenaient de différentes bases de données médicales, biologiques, de traitements et d'hospitalisations.

ENTRED est aussi une étude réalisée à partir de bases de données, celles de remboursement de la CNAMTS, qui a porté sur un échantillon initial tiré au sort représentatif de la population diabétique. Cette base de données ne donne pas accès aux données médicales, et ces informations ont été recueillies par enquête postale mais pour seulement une partie des patients inclus initialement.

Tableau III.7 : Caractéristiques des patients à l'inclusion des études S. AGES, GERODIAB, ENTRED et Diabetes and Aging Study

	S. AGES	GERODIAB	ENTRED	Diabetes and Aging Study
Année de publication	2009–2011	2009–2010	2007	2004
Pays	France	France	France	EU (Californie)
Recrutement	Médecins generalists	Endocrinologues ou gériatres	Données issues de la CNAMTS ou RSA	Base de données
Source des données	Questionnaire médecins	Questionnaire médecins	Questionnaire médecins et patients	Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry
Nombre de sujets	983	987	1,766 983	71,092
Femmes (%)	47	52,1	45	47,4
<b>Age</b>				
Age en année (moy +-ET)	76,7 ± 5.9	77 ± 5.0		71 ± 7,4
Catégories				
< 75 ans (%)	29,5	34,8		
Entre 75 et 80 ans (%)	40	36,7		
> 80 ans (%)	30,5	28,5		14,6
Diplôme supérieur (%)	17	12,7	10	
<b>Durée du diabète (année)</b>				
Moyenne en années +-ET	11,3 ± 8,3	18±10,8		8.3
Catégories (%)				
< 5 ans	24,7	10,6	20	43
Entre 5 et 10 ans	28,5	14,2	20	24,1
Entre 10 et 19 ans	32,6	37,2	32	23,2
> 20 ans	14,2	38,0	28	9,7

Tabagisme sévère ou actif (%)	30	35,8		
HbA1c %	6,9	7,5	7,1	7
IMC Moyenne (kg/m <sup>2</sup> )	29	30		
>30 (%)	34,8	48,5	34,9	
DFG MDRD <60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> (%)	32,8	37,3		34,8
<b>Stratégie de traitement (%)</b>				
1 ADO	44,8	39,3	40	
> 1 ADO	36,5		34	
ADO + insuline	12	28,90	10	
Insuline	6,7	25,40	10	
<b>Traitement (%)</b>				
Insuline	18,3	57,50	20	17,50
Metformine et biguanides	61,70	48,80	54	37,70
Sulfamides	39,80	28,60	52	50,60
Repaglinide	11,00	14,60	8	0,10
Thiazolidinedione	10,60	7,30	10	9,30
Alpha-glucosidase inhibiteurs	7,10	5,00	9	0,70
Dipeptidyl peptidase-4 inhibiteurs	8,2	10		
Hypoglycémies sévères	1,8(dans les 12 derniers mois)	3,3% (dans les 6 derniers mois)		

Dans GERODIAB, les patients avaient un âge similaire à ceux de S. AGES mais étaient plus âgés que ceux de The Diabetes and the Aging study ; la durée d'évolution du diabète dans GERODIAB était plus longue que dans les trois autres études. Le diabète des patients de GERODIAB était moins bien contrôlé. Les patients de The Diabetes and the Aging study étaient plus jeunes avec un diabète évoluant depuis moins longtemps et qui était mieux contrôlé que ceux des études françaises.

En termes de traitement, environ 40 % des patients étaient sous monothérapie orale dans les cohortes françaises. La Metformine était utilisée pour 39 % à 54 % des patients. Dans la cohorte GERODIAB, six patients sur 10 étaient traités par insuline, cette proportion était entre 17,5 % et 20 % dans les autres études.

Les complications à l'inclusion sont présentées dans la figure III.5.

Les patients de GERODIAB avaient une proportion nettement plus importante de complications macrovasculaires, événements coronaires, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral que ceux des autres études. La proportion d'événements coronaires dans S. AGES était deux fois moins importante que dans ENTRED ; par contre la proportion d'AVC était similaire dans les études S. AGES et Diabetes and the Aging study.

La proportion de patients insuffisants rénaux (complications microvasculaires) était proche pour GERODIAB (37 %), S. AGES (33 %) et the Diabetes and Aging study (35 %).

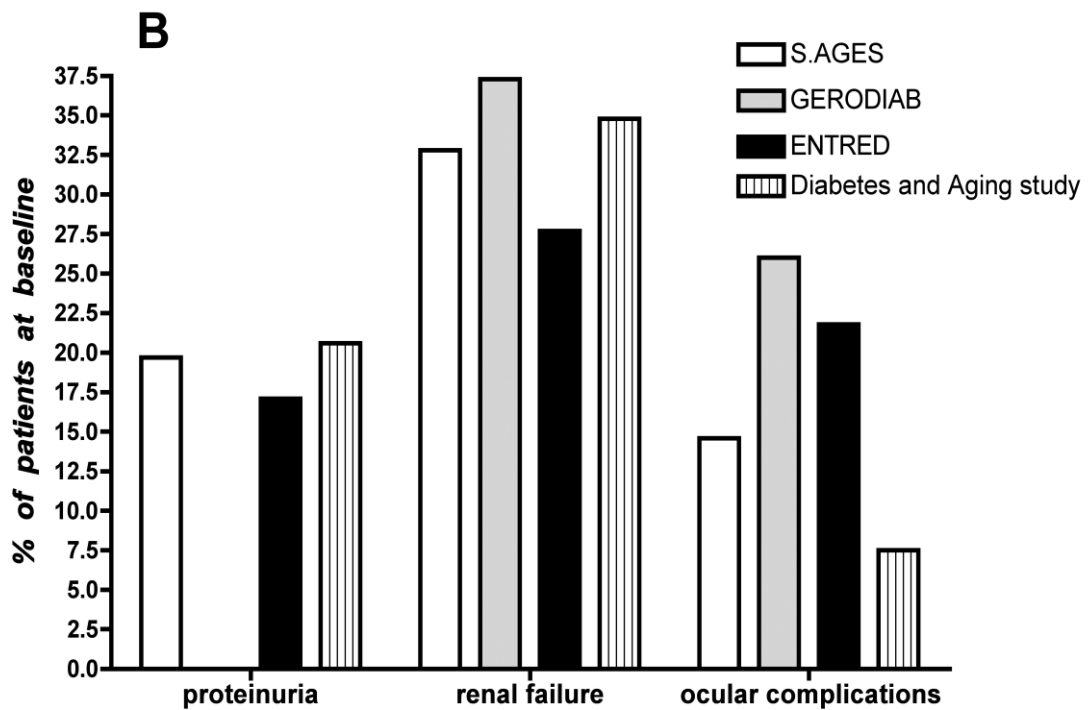
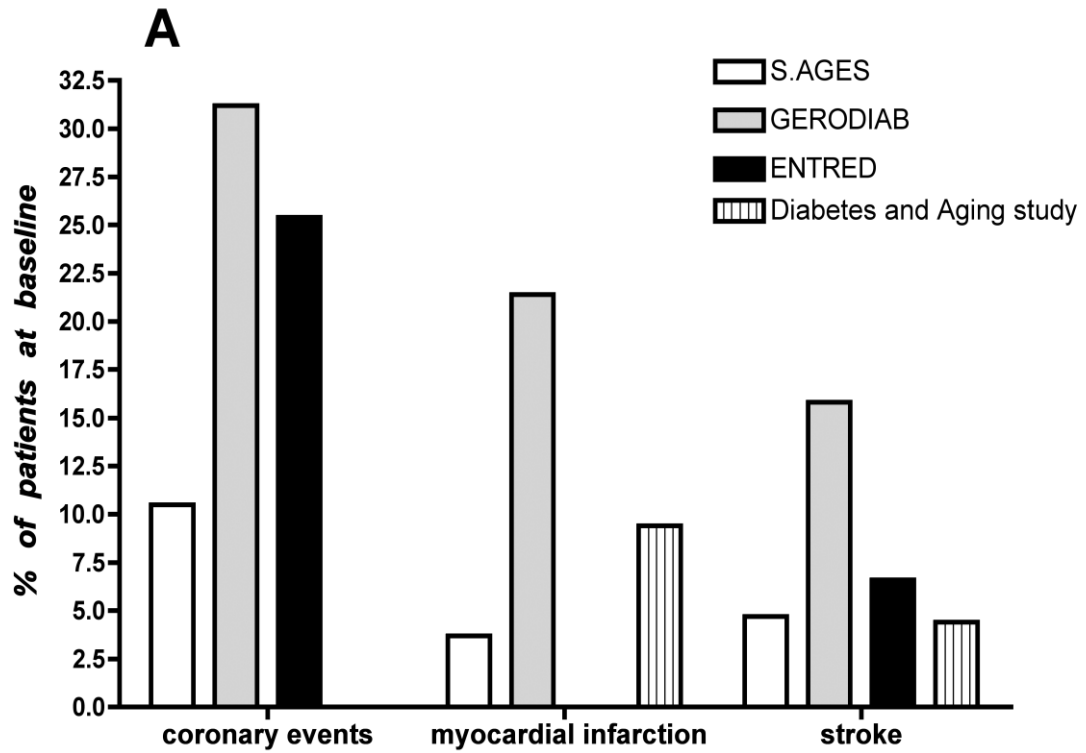


Figure III.5 : Répartition des complications macrovasculaires et microvasculaires dans les différentes études

### **III.4. Discussion**

#### *III.4.a. Les médecins de S. AGES*

L'objectif de l'étude S. AGES était de décrire et d'analyser la prise en charge de sujets âgés de plus de 65 ans non institutionnalisés suivis en médecine générale, ayant une fibrillation auriculaire, des douleurs chroniques ou un diabète de type 2.

Au total, 3434 patients ont été inclus par 760 médecins.

- Comparaison aux médecins généralistes français

Globalement dans SAGES, ce sont surtout des médecins hommes qui ont accepté de participer au recrutement des patients. Les médecins hommes représentaient 82 % des médecins recrutés. Les femmes médecins étaient sous-représentées, mais cette proportion n'est pas très éloignée de celle des femmes médecins généralistes en 2009 en France, égale à 25 % (CNOM, 2009). Les médecins de S. AGES étaient un peu plus jeunes que les médecins généralistes français, la moyenne d'âge était de 50 ans et de 51 ans pour les médecins de S. AGES et pour les médecins généralistes français respectivement. Leur répartition géographique en revanche est proche de celle des médecins généralistes en France (la carte est présentée en annexe III.2).

La proportion de médecins exerçant en secteur 1 (pratiquant donc les tarifs fixés par convention avec l'Assurance maladie) était de 92,6 %, similaire à celle retrouvée dans le Baromètre santé Médecins Généralistes de 2009 (INPES 2009), avec près de neuf médecins sur dix (89,2 %) exerçant en secteur 1.

Parmi les médecins de S. AGES, 53 % exerçaient en groupe, proportion similaire à celle retrouvée dans les données du Baromètre Santé médecin généralistes 2009, avec une répartition entre cabinet de groupe et cabinet individuel de 52,0 % et 48,0 % respectivement.

La moyenne d'âge et la durée d'exercice moyenne étaient similaires pour les médecins des 3 sous-cohortes. Les médecins de la sous-cohorte douleurs chroniques ont inclus en moyenne plus de patients que ceux de la sous-cohorte diabète ou de la sous-cohorte fibrillation auriculaire. Une des explications est que le nombre de patients inclus reflète la prévalence des pathologies : les douleurs chroniques sont plus prévalentes que le diabète, qui est lui-même plus fréquent que la fibrillation auriculaire.

- Comparaison des caractéristiques des médecins de la cohorte S. AGES en fonction de leur sexe

Les médecins femmes étaient significativement plus jeunes (âge moyen  $47,6 \pm 6,9$  ans pour les femmes versus  $50,3 \pm 6,6$  pour les hommes,  $p < 0,001$ ), avec une durée d'exercice plus courte ( $17,1 \pm 7,5$  pour les femmes versus  $20,7 \pm 7,7$  ans pour les hommes,  $p < 0,001$ ), ce qui est cohérent avec les chiffres nationaux. Il n'existait pas de différence significative entre les médecins femmes et hommes en termes de secteur d'exercice, de mode d'exercice (seul(e) ou en groupe), de sous-cohorte. Les femmes ont moins inclus de patients que les médecins hommes.

#### *III.4.b. Les patients de la cohorte S. AGES*

- Patient de S. AGES

Nous avons comparé nos données concernant les patients à l'inclusion à celles des sujets d'autres cohortes de sujets âgés. Il est en effet important de savoir si « nos » patients se distinguent en termes d'âge, de sexe, de mode de vie, d'autonomie et de fonctions cognitives de patients d'autres études pour identifier les biais de recrutement dans S. AGES.

Les sujets de S. AGES étaient plus âgés, ce qui s'explique par les conditions d'inclusion puisque les médecins devaient inclure un ratio de 1/3 de patients âgés de moins de 75 ans pour 2/3 de plus de 75 ans ; l'objectif était de recruter une population plus âgée et souvent moins incluse dans les études.

La proportion de femmes était similaire dans toutes les études. La proportion de sujets veufs (ves) était un peu moins importante que celle observée dans l'étude 3C, mais la proportion de sujets vivant seuls dans S. AGES était nettement plus importante que celle de la cohorte italienne. L'une des explications peut être l'âge des participants, car plus la population est âgée, plus la proportion de sujets veufs (ves) est importante.

Le score MMSE moyen des patients de S. AGES était proche de celui de l'étude 3C, la proportion de patients avec un score MMSE entre 28 et 30 était de 59 % chez les patients de S. AGES ; cette proportion était plus faible dans l'étude 3C, 55 % des hommes et 53 % des femmes ont un MMSE entre 28 et 30. Les patients de S. AGES étaient très peu atteints de troubles cognitifs.

L'autonomie des patients de S. AGES était proche de celles des patients de la cohorte canadienne.

Dans S. AGES comme dans 3C, les patients avaient un niveau d'études supérieur à celui des personnes de la même tranche d'âge en population générale. Pour une personne âgée de 95 ans en 2009 (début de recrutement de S. AGES) donc née en 1914, on considère qu'elle a obtenu son baccalauréat à 18 ans, donc entre 1931 et 1932 ; un sujet de 65 ans, avec le même raisonnement, aura obtenu son baccalauréat entre 1961 et 1962. Le pourcentage d'étudiants ayant obtenu leur

baccalauréat dans ces générations était de 2,5% en 1931 et de 11,7 % en 1961 (Ministère de l'éducation nationale, 2007). Le biais de recrutement lié au fait que les sujets de niveau d'études élevés participent plus aux études a également été constaté dans d'autres cohortes incluant des sujets plus jeunes comme dans les cohortes GAZEL ou CONSTANCES (Goldberg et al., 2017; Tran et al., 1994; Zins et al., 2015).

Il est difficile de comparer les pathologies des patients de S. AGES à celles des participants aux autres cohortes, les patients de S. AGES étant recrutés précisément pour des pathologies. En outre les données médicales des patients de S. AGES ont été renseignées par les médecins généralistes et non sur les déclarations des participants comme dans l'étude 3C.

En résumé, les patients de la cohorte S. AGES étaient plus âgés que les participants aux autres cohortes, probablement du fait du ratio de recrutement imposé aux médecins, et leur niveau d'études était plus élevé que celui de la population générale de même âge. Les patients de la cohorte S. AGES avaient peu de troubles cognitifs.

#### - Les sous-cohortes : la particularité de la sous-cohorte douleur

Les caractéristiques à l'inclusion des patients des sous-cohortes diabète et FA étaient très proches. En revanche, les patients de la sous-cohorte douleur chronique étaient plus souvent des femmes, ce qui explique probablement que les veuves soient plus représentées ainsi que les sujets vivant seuls, les femmes ayant une espérance de vie plus longue. Dans la cohorte finlandaise, la proportion des sujets vivant avec un partenaire à domicile était de 77 % chez les hommes contre 42 % chez les femmes (Martikainen et al., 2008). Dans la sous-cohorte douleurs chroniques, la proportion de sujets autonomes était moins importante que dans celles des deux autres sous-cohortes, ce qui peut s'expliquer par la pathologie d'inclusion : l'une des premières conséquences des douleurs est sa répercussion sur les actes de la vie courante (Bertin et al., 2013).

#### - La sous-cohorte diabète (S. AGES diabète)

Le diabète des patients de cette sous-cohorte était bien équilibré, la plupart des patients étaient autonomes et présentaient peu de troubles cognitifs, ce qui peut s'expliquer par les critères d'inclusion : les patients n'étaient pas institutionnalisés, devaient être en mesure de comprendre les tenants et aboutissants de l'étude et de donner leur consentement ; de plus, leur pronostic ne devait pas être engagé. Trois études françaises et une étude nord-américaine portant sur les diabétiques âgés ont été retrouvées dans Pubmed, et les caractéristiques des patients de S.AGES diabète ont été comparées à celles des participants à ces études.

A l'inclusion, par rapport aux autres études, les patients de GERODIAB avaient un diabète plus grave, d'évolution plus longue et moins bien équilibré (HbA1c), avec plus de complications



macrovasculaires et microvasculaires, à l'exception de l'insuffisance rénale (définie par un DFG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Ces différences peuvent être liées au recrutement : les patients de GERODIAB étaient recrutés par des médecins spécialistes de second recours, donc amenés à traiter des patients plus gravement atteints que ceux qui sont pris en charge par les médecins généralistes.

Pour les patients âgés de plus de 65 ans d'ENTRED, la durée d'évolution du diabète était plus longue que celle des patients de S.AGES diabète. Le contrôle du diabète était similaire à celui de S.AGES diabète. Les proportions de complications microvasculaires, neuropathie, insuffisance rénale et protéinurie, étaient similaires dans ENTRED et S.AGES diabète : environ deux patients sur 10. Pour les complications macrovasculaires, les patients de S.AGES diabète avaient moins de complications coronaires alors que les proportions d'événements cérébro-vasculaires étaient similaires dans les 2 études.

Les patients de The Diabetes and Aging Study étaient plus jeunes que ceux de S.AGES diabète, et leur diabète était aussi bien contrôlé. Pourtant, ils ont présenté de nombreuses complications, avec des proportions d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde et de protéinurie similaires à celles observées dans S.AGES diabète à l'inclusion. Nous aurions pu attendre plus de complications, notamment cardio-vasculaires, chez les patients de S.AGES.

En résumé, les différentes études réalisées chez des patients diabétiques âgés non institutionnalisés montrent que les complications augmentent avec l'âge et la durée d'évolution de la maladie, comme récemment observé dans le suivi de la cohorte The Diabetes and Aging Study.

Dans les trois cohortes françaises, la proportion de patients traités avec une monothérapie orale était similaire. Le traitement oral de première ligne du diabète était la Metformine, utilisée seule ou en combinaison. La proportion de patients traités par sulfamides était plus élevée chez les patients d'ENTRED. Le pourcentage de patients traités par l'insuline était beaucoup plus grand dans GERODIAB par rapport à S.AGES diabète et ENTRED. Cela pourrait expliquer la différence observée entre S.AGES diabète et GERODIAB dans la fréquence de survenue d'hypoglycémie sévère. Dans l'étude The Diabetes and Aging Study, le pourcentage de patients traités par insuline était similaire, mais les sulfamides, et non la Metformine, était le traitement de première intention. L'évolution au cours de la dernière décennie des lignes directrices des recommandations sur la gestion du diabète, qu'elles soient nationales, européennes ou nord-américaines, le temps nécessaire à l'introduction ces recommandations dans la pratique clinique et les divergences entre les pays pourraient être à l'origine des différentes utilisations des sulfamides dans les cohortes. Le choix de la thérapie antidiabétique semble principalement suivre les directives internationales récentes avec l'usage des anti-diabétiques oraux en mono ou en association en premier recours puis l'utilisation de l'insuline.

### *III.4.c. Forces et limites*

Peu de médecins ont accepté de participer à S.AGES : 760 ont participé alors que le nombre attendu au début de l'étude était de 2700 médecins. Ils diffèrent peu sur les caractéristiques d'âge, de sexe, de secteur ou de répartition géographique des médecins généralistes de Métropole, mais il est possible que ces médecins soient différents sur d'autres caractéristiques que celles-là, et en particulier aient des pratiques différentes, les médecins participant aux études étant par exemple plus impliqués dans la formation (Supper et al., 2011). On sait que les médecins plus impliqués dans la formation sont également plus adhérents aux recommandations de bonne pratique (Guerville et al., 2009).

Par ailleurs, il existe un biais de sélection des patients, lié probablement en partie au recrutement de patients non institutionnalisés sans déficience cognitive, capables de comprendre les objectifs de l'étude et de signer le formulaire de consentement éclairé. Par conséquent, le protocole d'étude n'a pas donné à tous les patients l'opportunité de participer à l'étude. Et comme le montrent les résultats, les personnes avec un plus haut niveau d'étude ont plus participé que les autres.

La sélection des patients s'est aussi probablement faite dans l'étude S. AGES diabète sur certaines caractéristiques liées à la pathologie elle-même. Les patients inclus semblent avoir un faible taux de complications diabétiques et, sur le critère d'HbA1c, leur diabète semble être extrêmement bien géré. L'inclusion par les médecins généralistes peut avoir conduit à la sélection de patients atteints d'un diabète moins grave que celui de patients suivis par des spécialistes (endocrinologues ou gériatres) ou en milieu hospitalier comme dans la cohorte GERODIAB. En outre, une sélection supplémentaire a pu avoir eu lieu : les médecins ont peut-être plus souvent proposé l'étude à leurs patients diabétiques plus équilibrés ou plus observants.

Cependant, au total, les caractéristiques des patients de S.AGES diabète sont assez proches de celles de diabétiques âgés inclus dans d'autres cohortes européennes et nord-américaines.

Il est probable que les patients de S.AGES diabète soient le reflet de patients diabétiques âgés atteints d'un diabète peu grave, que ceux de GERODIAB soient des patients âgés diabétiques avec un diabète plus sévère, et qu'ENTRED porte sur l'échantillon le plus représentatif puisque les données sont dérivées des bases de données de remboursement (ce qui est à rapprocher de bases de données issues de registre comme dans l'étude The Diabetes and Aging Study).

S.AGES est l'une des rares cohortes permettant d'étudier la prise en charge médicale et paramédicale en vie réelle de patients âgés ayant des affections communes telles que le diabète. Les conditions de vie réelle permettent d'accéder à des données non disponibles dans les essais cliniques. De plus, cette étude a comme cadre les soins primaires avec un recrutement par des

médecins généralistes, qui sont la spécialité médicale prenant en charge les patients âgés en premier recours.

Ce travail a été publié dans Primary Care Diabetes

#### IV. ATTEINTE DE LA CIBLE THÉRAPEUTIQUE PERSONNALISÉE ET SURVENUE D'ÉVÉNEMENTS CLINIQUES MAJEURS CHEZ LES PATIENTS AGÉS DIABÉTIQUES

Contribution à l'évaluation de l'impact des recommandations de prise en charge du diabète chez les sujets âgés en fonction de leur état de santé.

##### IV.1. Introduction

Comme nous l'avons vu, la prévalence du diabète est en augmentation dans le monde, en grande partie du fait de l'augmentation de l'obésité et du vieillissement de la population (Huang et al., 2009; Wild et al., 2004). Aux États-Unis, sa prévalence est estimée à 15 % chez les sujets de plus de 65 ans (Selvin et al., 2006). En France comme dans le reste de l'Europe, les prévalences estimées sont similaires : 14 % chez les sujets de 65 ans pour atteindre 25 % chez les plus de 75 ans (Pornet et al., 2011; Shaw et al., 2010). Les coûts liés à sa prise en charge sont aussi en augmentation (Nathan et al., 2015). Malgré sa prévalence élevée dans les pays du Nord et le risque cardiovasculaire qu'il fait encourir (Stratton et al., 2000), la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 ne repose que sur quelques essais randomisés (Control Group et al., 2009; Ma et al., 2009) dans lesquels la population d'étude n'est pas représentative des patients âgés diabétiques. Les populations de ces essais sont en effet des sujets plus jeunes, soit avec un diabète de découverte récente ou un diabète plus évolué mais à haut risque vasculaire. Pourtant les sujets âgés diabétiques sont davantage exposés non seulement aux complications cardiovasculaires mais à la iatrogénicité médicamenteuse (Laroche et al., 2007; Pornet et al., 2011). Récemment, la balance bénéfico-risque des traitements anti diabétiques oraux a été remise en cause, notamment chez les personnes âgées (Matthews and Tsapas, 2008). En conséquence, les recommandations de l'American Diabetes Association et de l'European Association for the Study of Diabetes se sont assouplies pour aller dans le sens d'une personnalisation du traitement et de l'objectif de l'équilibre glycémique (Inzucchi et al., 2012). Chez les sujets âgés, ces recommandations varient en fonction de l'état de santé du patient : plus son espérance de vie est longue, plus l'équilibre glycémique doit être strict. En France la Haute autorité de Santé a émis en janvier 2013 de nouvelles recommandations (HAS,2013), à l'attention notamment des médecins généralistes, professionnels de santé en première ligne pour la prise en charge du diabète dans ce pays comme ailleurs. L'HAS recommande d'avoir une cible d'HbA1c inférieure à 7 % pour les patients « vigoureux », inférieure à 8 % pour les patients « fragiles » et inférieure à 9 % pour les patients « malades ». Les recommandations se sont essentiellement fondées sur des avis d'experts. En effet, il existe peu études cliniques réalisées sur le traitement du diabète utilisant comme critère d'efficacité des critères de morbi-mortalité, et peu d'études comparent les différentes stratégies médicamenteuses entre elles. Depuis 2013, la prise en charge du

diabète repose sur ces nouvelles recommandations, mais, jusqu'à ce jour, l'impact de ces recommandations sur la survenue d'événements cliniques majeurs n'a pas été évalué.

Notre hypothèse était que les patients équilibrés, c'est-à-dire atteignant la cible thérapeutique définie selon leur état de santé, ont un risque diminué de survenue d'événement clinique et que cette diminution peut être observée dans les 3 groupes de patients : très malades, malades, en bon état de santé. Ces groupes correspondent à la classification de l'HAS : « malades », « fragiles » et « vigoureux » respectivement.

L'objectif de ce travail était de contribuer à évaluer l'impact des recommandations de l'HAS concernant la prise en charge du sujet âgé diabétiques, et donc d'étudier en conditions de vie réelle chez des patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 65 ans la survenue d'événements cliniques majeurs selon l'atteinte ou non de la cible thérapeutique personnalisée recommandée.

## **IV.2. Population et méthodes**

S. AGES est une étude de cohorte prospective multicentrique non interventionnelle menée en France décrite précédemment, dont l'objectif était de décrire la prise en charge médicale et paramédicale de sujets de plus de 65 ans en conditions de vie réelle. Pour ce travail, seuls les patients de la sous-cohorte diabète ont été considérés. Pour rappel, ont été inclus par des médecins généralistes des hommes et des femmes de 65 ans ou plus, résidant en France métropolitaine, ayant un diabète de type 2 traité, affiliés à un régime de sécurité sociale, acceptant de participer à l'étude et ayant signé le formulaire de consentement. Ont été exclus les patients ayant au moins une des caractéristiques suivantes : patient résidant en EHPAD (établissement pour personnes âgées dépendantes) au moment de l'inclusion, patient dans l'impossibilité de donner son consentement, ne pouvant pas faire l'objet d'un suivi après l'inclusion, participant à un essai thérapeutique, ou présentant une maladie mettant en jeu le pronostic vital à court terme. Le suivi prévu était de 3 ans, avec une visite obligatoire tous les 6 mois par le médecin généraliste ayant inclus le patient.

### *IV.2.a. Données collectées*

A la visite d'inclusion, les caractéristiques renseignées par les médecins et sélectionnées pour l'analyse étaient :

- les caractéristiques démographiques : sexe, âge, lieu de vie (seul à domicile, en compagnie au domicile ou foyer logement), statut marital ;
- le tabagisme ;
- l'état cognitif (score MMSE), l'état thymique (score GDS) et l'autonomie (score ADL et IADL) ;

- l'indice de masse corporelle ;
- les antécédents et les pathologies concomitantes : maladie artérielle, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire, hypertension artérielle, cancer, insuffisance rénale (définie par un débit de filtration glomérulaire  $\leq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> par la formule MDRD), chutes, complications liées au diabète (complications oculaires, pied diabétique, neuropathie, complications infectieuses) ;
- les traitements ;
- les caractéristiques du diabète : ancienneté, HbA1c, traitement du diabète.

Lors des visites de suivi les médecins renseignaient toutes ces mêmes données en y ajoutant les événements cliniques, les hospitalisations et les décès survenus depuis la visite précédente.

Dans un premier temps, l'état de santé de chaque patient a été défini par un score (adapté du score *SEGA Short Emergency Geriatric Assessment* (Schoevaerdt et al., 2004) incluant les variables suivantes, cotées en 3 catégories de 0 à 2 :

- l'âge : moins de 75 ans, de 75 à 85 ans et plus de 85 ans ;
- le nombre journalier de médicaments : 3 ou moins, de 4 à 5 ou plus de 6 médicaments ;
- le mode de vie : à domicile sans aide extérieure, à domicile avec des aides extérieures ou foyer logement ;
- l'humeur évaluée par le médecin : pas de dépression, antécédent de dépression ou état dépressif actuel ;
- les fonctions cognitives : normales (MMSE supérieur ou égal à 27), peu altérées (MMSE entre 10 et 27) ou altérées (MMSE moins de 10) ;
- la survenue de chute dans les 6 mois précédents : pas de chute, 1 chute unique ou plus de 2 chutes ;
- le nombre de pathologies : aucune, 1 à 3 pathologies, et plus de 3 ;
- l'état nutritionnel : IMC entre 20 et 25 kg/m<sup>2</sup>, entre 25 et 40, IMC inférieur à 20 kg/m<sup>2</sup> ou supérieur à 40 ;
- le score IADL : indépendance, nécessité d'une aide partielle, incapacité ;
- la marche : autonome, nécessité d'un soutien, incapacité ;
- la continence : autonome, incontinence occasionnelle, incontinence permanente ;
- la capacité à s'alimenter : autonome, nécessité d'une aide partielle, dépendance ;

Les pathologies sélectionnées pour calculer le nombre de maladies étaient : fibrillation auriculaire, maladie artérielle, maladie thrombotique veineuse, hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, pace maker ou défibrillateur, pathologies du système nerveux, dysthyroïdie, pathologies de l'appareil locomoteur, cancer, cirrhose, insuffisance rénale chronique, pathologie de l'appareil pulmonaire. Le diabète a été compté comme une pathologie pour tous les patients.

A partir de ces données, la somme des différents items a été calculée et les patients ont été classés en 3 groupes : bon état de santé si le score était inférieur à 7, malade si le score était entre 7 et 9 et très malade si le score était supérieur ou égal à 10.

Dans un second temps, la variable explicative principale, c'est-à-dire l'atteinte de la cible thérapeutique, a été définie en s'appuyant sur les recommandations de l'HAS et le score de santé défini précédemment. La cible thérapeutique a été considérée atteinte si l'HbA1c était inférieure à 7 % pour les sujets en bon état de santé, à 8 % pour les patients malades et à 9 % pour les patients très malades. Pour l'analyse statistique, la référence a été définie par la catégorie « cible thérapeutique atteinte ».

#### *IV.2.b. Critères de jugement et variables d'ajustement*

La variable expliquée, c'est-à-dire la survenue d'un événement clinique majeur au cours des 3 ans de suivi, était un critère composite comprenant la survenue d'un événement artériel majeur (atteinte coronaire et/ou accidents neuro-vasculaires et/ou revascularisation artérielle), ou une hospitalisation, ou le décès toutes causes confondues.

Les 3 critères de jugement secondaires étaient la survenue d'un événement artériel majeur, une hospitalisation toutes causes confondues et le décès toutes causes confondues au cours des 3 ans de suivi.

Ont été retenues comme variables d'ajustement le sexe du patient, sa consommation de tabac, l'existence d'un traitement par Metformine (retenu en tant que traitement ayant une efficacité en termes de morbi-mortalité) (1999a), d'un traitement par insuline (Budnitz et al., 2011) et les caractéristiques des participants significativement associées ( $p < 0.05$ ) à la survenue d'événement clinique majeur en analyse bivariée mais n'entrant pas dans la définition du score de santé.

#### *IV.2.c. Analyse statistique*

##### *- Caractéristiques des patients à l'inclusion*

Dans un premier temps, les caractéristiques des patients à l'inclusion ont été comparées en fonction de l'atteinte (ou non) de la cible thérapeutique, et en fonction de la survenue d'au moins un événement clinique majeur en 3 ans, par des analyses bivariées (test du chi-deux ou de Student en fonction des conditions d'application). L'HbA1c moyenne entre les 3 groupes de score de santé a été comparée à l'inclusion en analyse bivariée.

- Comparaison des caractéristiques des patients avec des données manquantes pour l'événement clinique majeur et/ou la cible thérapeutique

Les caractéristiques des patients pour lesquels il y avait des données manquantes pour les variables cible thérapeutique et/ou événements cliniques ont été comparées en bivarié (test du chi-deux ou de Student en fonction des conditions d'application) à celles des patients sans données manquantes. Les caractéristiques considérées étaient les suivantes : sexe, âge, autonomie (score ADL et IADL), cognition (score MMSE), humeur (score GDS), IMC, antécédents et comorbidités, caractéristiques du diabète (ancienneté, HbA1c, traitement du diabète).

Puis les caractéristiques des patients pour lesquels seul l'événement clinique majeur n'était pas renseigné à 1 an de suivi ont été comparées à celles des patients sans données manquantes. Les variables utilisées étaient les mêmes que celles de l'analyse précédente.

Enfin le même type d'analyse a été faite pour les patients pour lesquels l'HbA1c n'était pas renseignée à l'inclusion.

- Survenue d'événements cliniques en fonction de l'atteinte ou non de la cible thérapeutique

L'analyse a pris en compte les 3 périodes avec des mesures répétées pour un même patient. La figure IV.1 illustre le déroulé dans le temps de l'étude. L'atteinte de la cible thérapeutique a été définie à l'inclusion, à 1 an puis à 2 ans de suivi. La survenue d'événement clinique majeur était renseignée à 1 an, 2 ans et 3 ans de suivi.

Pour tenir compte de la corrélation entre les mesures répétées de chaque patient, nous avons utilisé des modèles logistiques mixtes à intercept aléatoire, modèles permettant d'estimer la probabilité de survenue d'au moins un événement clinique majeur. Ces modèles ont été ajustés sur les variables déjà citées : le sexe du patient, son tabagisme, l'existence d'un traitement par Metformine, celles issues de l'analyse et liées à la survenue d'au moins d'un événement clinique majeur : l'existence d'un traitement par insuline, l'ancienneté du diabète, et le temps.



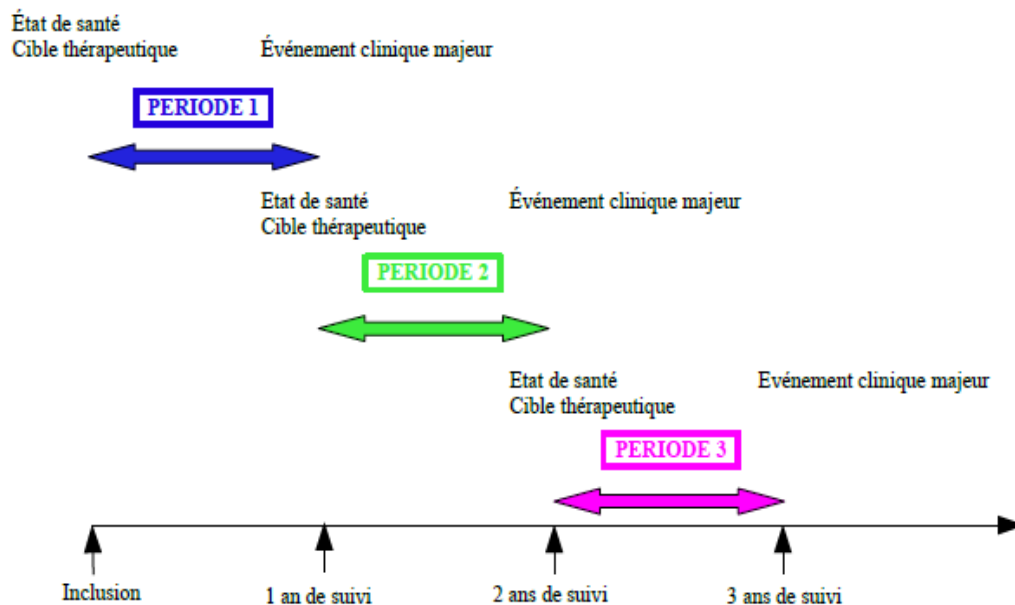


Figure IV.1 : Déroulé de l'étude dans le temps

Après cette analyse globale, c'est-à-dire considérant l'ensemble des patients, une analyse stratifiée sur l'état de santé a été réalisée pour estimer l'association entre la survenue d'événements cliniques majeurs et l'atteinte ou non de la cible thérapeutique dans chacun des deux groupes suivants : les patients en bon état de santé et les patients malades (regroupant les patients malades et très malades). Des modèles mixtes de régression logistique ont été aussi utilisés.

Les résultats de ces analyses ont été présentés par des odds ratio avec des intervalles de confiance à 95%. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.4. Pour ces analyses, le risque  $\alpha$  choisi était à 5%.

### IV.3. Résultats

#### IV.3.a. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 983 patients ont été inclus par 213 médecins généralistes d'avril 2009 à juin 2011. La figure IV.2 représente la répartition des patients de la cohorte par événement au cours du temps.

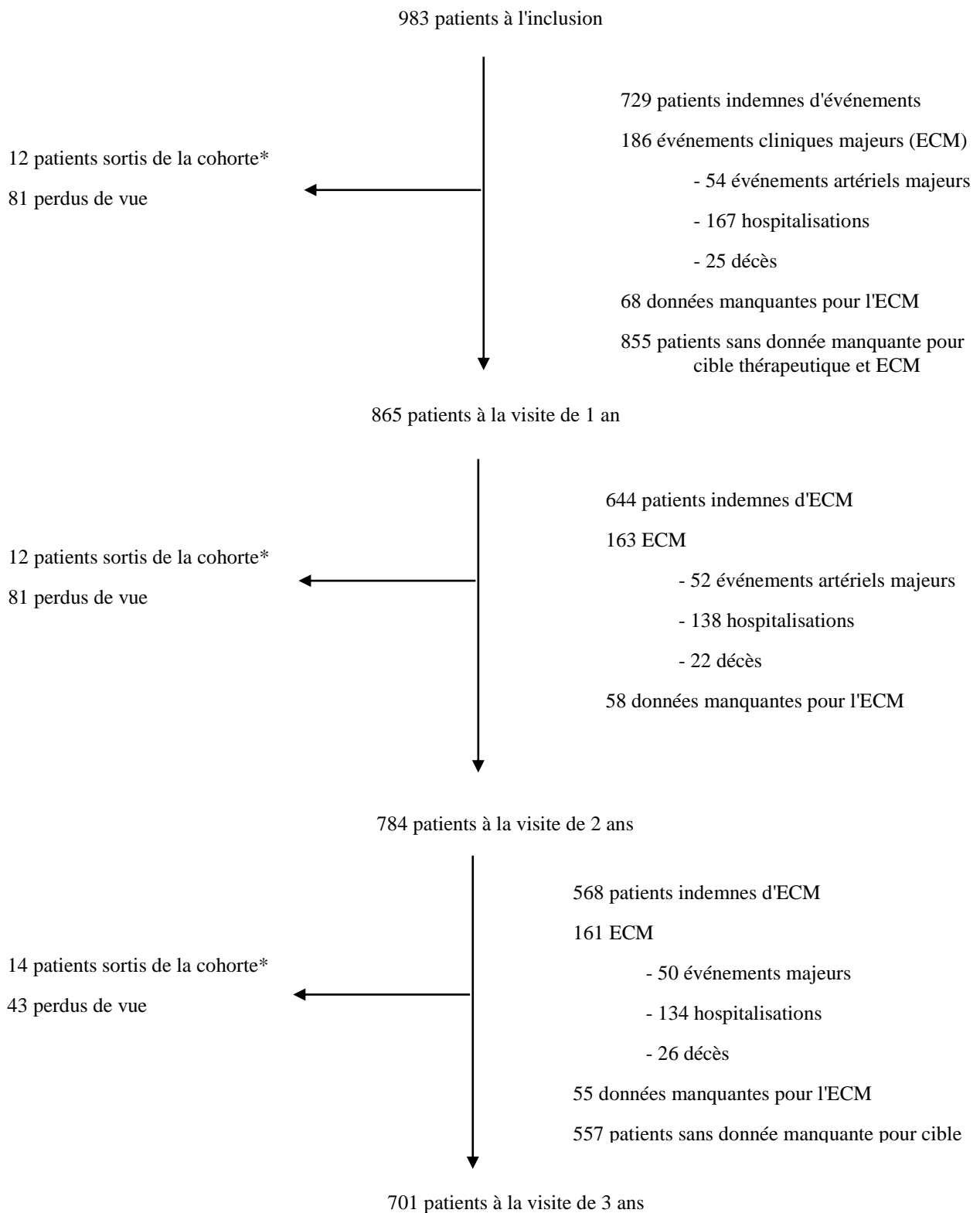


Figure IV.2 : Répartition des patients par événement au cours du temps

\* Patients sortis vivants de la cohorte : déménagement, retrait de consentement, passage en EHPAD ou hospitalisation de longue durée

Pour 747 patients parmi les 983, les informations sur l'atteinte de la cible thérapeutique et la survenue d'au moins un événement clinique au cours des 3 ans de suivi étaient disponibles à l'inclusion (tableau IV.1). L'analyse a porté sur ces 747 patients de 76,9 ans ( $\pm 5,7$  ans) dont 45,2 % étaient des femmes. Leur diabète évoluait depuis  $11,1 \pm 8,3$  ans et leur hémoglobine glyquée était de  $6,9 \pm 1,0$  %.

Pour la majorité (76,8 %) soit 551 patients, la cible thérapeutique était atteinte avec une HbA1c moyenne de  $6,5 \pm 0,6$  % ; chez 196 patients (26,2 %) la cible thérapeutique n'était pas atteinte avec une HbA1C de  $8,1 \pm 1,1$  % en moyenne. Les patients dans la cible thérapeutique étaient plus âgés que les autres,  $77,2 \pm 5,7$  ans versus  $76,0 \pm 5,7$  ans ( $p=0,011$ ) et étaient moins souvent en bon état de santé (65.5 % versus 85.3 % chez les patients n'atteignant pas leur cible thérapeutique,  $p < 0.001$ ). Les patients n'étant pas dans la cible thérapeutique avaient un diabète plus ancien, des complications oculaires et des neuropathies plus fréquentes ( $p=0.05$  et  $p=0.002$  respectivement). Lorsque la cible thérapeutique n'était pas atteinte, les patients étaient plus souvent traités par insuline ( $p < 0.001$ ).

Tableau IV.1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion en fonction de l'atteinte de la cible thérapeutique – Analyse bivariée

Caractéristiques	Cible atteinte N=551 (Effectif) (%)	Cible non atteinte N=196	p
<b>Sexe</b>			
Homme	(291) 52.8	(118) 60.2	0.07
Femme	(260) 47.2	(78) 39.8	
<b>Statut marital</b>			
Célibataire	(40) 7.3	(9) 4.6	0.07
Vit en couple	(336) 61.0	(137) 69.9	
Veuf (ve)	(175) 31.7	(50) 25.5	
<b>Lieu de vie<sup>a</sup></b>			
Seul à domicile	(173) 31.4	(54) 27.6	0.06
En compagnie à domicile	(365) 66.4	(142) 72.4	
En foyer logement	(12) 1.2	(0) 0.0	
<b>Tabagisme<sup>b</sup></b>			
Non fumeur	(374) 68.1	(136) 69.4	0.74
Fumeur	(175) 31.9	(60) 30.6	
<b>IMC<sup>c</sup></b>			
≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	(101) 18.8	(53) 27.9	0.025
Entre 25 et 35 kg/m <sup>2</sup>	(376) 70.0	(115) 60.5	
> 35 kg/m <sup>2</sup>	(60) 11.2	(22) 11.6	
<b>Autonomie</b>			
Score ADL <sup>d</sup>			
Normal	(455) 83.3	(178) 99.8	0.01
Score < 6	(91) 16.7	(18) 9.2	
Score IADL <sup>e</sup>			
IADL = 4 (score normal)	(437) 79.7	(167) 85.2	0.17
IADL [2-3]	(83) 15.1	(24) 12.2	
IADL [1-0]	(28) 5.1	(5) 2.6	
<b>Score de santé*</b>			
Bon état de santé	(345) 65.5	(163) 85.3	<0.001
Malade	(135) 25.6	(25) 13.1	
Très malade	(47) 8.9	(3) 1.6	
<b>Fonctions cognitives<sup>f</sup></b>			
MMSE ≥ 27	(334) 62.9	(124) 66.3	0.40
MMSE < 27	(197) 37.1	(63) 33.7	
<b>Evaluation de l'humeur<sup>g</sup></b>			
Pas de dépression	(285) 64.9	(104) 68.9	0.35
Dépression possible	(124) 28.3	(34) 22.5	
Dépression très probable	(30) 6.8	(13) 8.6	

Caractéristiques	Cible atteinte N=551 (Effectif) (%)	Cible non atteinte N=196	p
<b>Antécédents et comorbidités</b>			
Maladie artérielle <sup>h</sup>	(105) 19.2	(37) 18.8	0.93
Insuffisance cardiaque <sup>i</sup>	(64) 11.9	(20) 10.3	0.55
Fibrillation auriculaire <sup>j</sup>	(46) 8.4	(22) 11.2	0.24
Hypertension artérielle <sup>k</sup>	(460) 83.9	(158) 80.6	0.29
Cancer <sup>l</sup>	(91) 16.6	(24) 12.2	0.15
Débit de filtration glomérulaire ≤ 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (MDRD) <sup>0m</sup>	(146) 33.9	(50) 34.0	0.97
Chute <sup>n</sup>	(45) 8.2	(4) 2.1	0.003
Complications du diabète <sup>o</sup>	(192) 35.2	(79) 40.5	0.18
Complications oculaires <sup>p</sup>	(77) 14.2	(39) 20.2	0.05
Pied diabétique <sup>q</sup>	(7) 1.3	(0) 0.0	-
Neuropathie diabétique <sup>r</sup>	(27) 5.0	(22) 11.4	0.002
Complications infectieuses <sup>s</sup>	(13) 2.4	(3) 1.6	0.48
<b>Traitement</b>			
Stratégie de traitement <sup>t</sup>			
ADO seul ou association	(471) 86.9	(129) 67.2	< 0.001
Insuline ± ADO	(71) 13.1	(63) 32.8	
Traitement par Metformine	(308) 55.9	(109) 55.6	0.95
Nombre de médicaments <sup>u</sup>			
Inférieur à 6 par jour	(331) 61.1	(115) 59.9	0.77
Supérieur à 6 par jour	(211) 38.9	(77) 40.1	
	Moyenne (médiane)		p
	Médiane (Q1 -Q3)		
Ancienneté du diabète (année) <sup>v</sup>	10.3 ± 7.8 8.6 (4.3 – 14.1)	13.4 ± 9.2 11.1 (7.3 – 17.1)	< 0.001
Nombre de pathologies <sup>w</sup>	3.4 ± 1.4 3 (2 - 4)	3.2 ± 1.5 3 (2 - 4)	0.045

Données manquantes : a(1); b(2);c(20);d(5);e(3); f(2); g(157); h(3); i(15), j(3);k(3); l(1);m(169);n(7);o(6); p(13);q(13);r(14);s(14);t(13);u(13);v(4);w(38)

Parmi les 29 patients qui n’avaient pas de score de santé renseigné, 5 avaient une HbA1c > 9% donc une cible thérapeutique non atteinte, et 24 avaient une HbA1c < 7% donc une cible thérapeutique atteinte, indépendamment de leur état de santé.

Chez 356 parmi les 747 patients (47,6 %) au moins un événement clinique majeur est survenu au cours des 3 ans de suivi. Ces patients étaient à l'inclusion plus âgés que ceux indemnes d'événement (77,6 ± 6,0 ans versus 76,3 ± 5,6 ans, p=0,0015) et étaient plus souvent des hommes. Ils avaient plus de comorbidités et de complications du diabète, leur diabète était plus ancien et ils étaient plus souvent sous insuline que les patients indemnes d'événement clinique majeur (tableau IV.2).

Tableau IV.2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion en fonction de la survenue d'au moins un événement clinique majeur en 3 ans de suivi – Analyse bivariée

Caractéristiques	Au moins 1 événement majeur N=356	Pas d'événement majeur N=391	p
	(Effectif ) Pourcentage		
<b>Cible thérapeutique</b>			
Atteinte	(272) 76.4	(279) 71.4	0.11
Non atteinte	(84) 23.6	(112) 28.6	
<b>Sexe</b>			
Homme	(207) 58.1	(202) 51.6	0.07
Femme	(149) 41.8	(189) 48.3	
<b>Statut marital</b>			
Célibataire	(29) 8.1	(20) 5.1	0.24
Vit en couple	(228) 61.8	(253) 64.7	
Veuf (ve)	(107) 30.1	(118) 30.2	
<b>Lieu de vie<sup>a</sup></b>			
Seul à domicile	(103) 29.0	(124) 31.7	0.04
En compagnie à domicile	(242) 68.2	(265) 67.7	
En foyer logement	(10) 2.8	(2) 0.5	
<b>Tabagisme<sup>b</sup></b>			
Non fumeur	(235) 66.4	(275) 70.3	0.24
Fumeur	(119) 33.6	(116) 29.7	
<b>IMC<sup>c</sup></b>			
Inférieur ou égal à 25	(78) 22.5	(76) 22.5	0.08
Entre 25 et 35	(221) 63.9	(270) 70.8	
Supérieur à 35	(47) 13.6	(35) 13.6	
<b>Autonomie</b>			
Score ADL <sup>d</sup>			
Normal score =6	(283) 80.2	(350) 90.0	<0.0001
Score IADL <sup>e</sup>			
Score normal=4	(267) 75.4	(337) 86.4	0.0004
IADL <6 et >2	(64) 18.1	(43) 11.0	
IADL ≥ 2	(23) 6.5	(10) 2.5	
<b>Score de santé</b>			
Bon état de santé	(209) 61.1	(299) 79.5	<0.001
Malade	(99) 28.9	(61) 16.2	
Très malade	(34) 9.9	(16) 4.3	
<b>Fonctions cognitives<sup>f</sup></b>			
MMSE ≥ 27	(212) 61.5	(246) 65.9	0.21
MMSE < 27	(133) 38.5	(127) 34.1	
<b>Evaluation de l'humeur (score GDS)<sup>g</sup></b>			
Aucune dépression	(176) 62.6	(213) 68.9	0.19
Dépression possible	(80) 28.5	(78) 25.2	
Dépression très probable	(25) 8.9	(18) 5.8	

Caractéristiques	Au moins 1 événement majeur	Pas d'événement majeur	p
	N=356 (Effectif ) Pourcentage	N=391	
<b>Antécédent et comorbidités</b>			
Maladie artérielle <sup>h</sup>	(86) 24.4	(56) 14.3	0.0005
Insuffisance cardiaque <sup>i</sup>	(55) 15.8	(29) 7.5	0.00040.0
Fibrillation auriculaire <sup>j</sup>	(51) 13.5	(24) 5.9	03
Hypertension artérielle <sup>k</sup>	(305) 86.4	(313) 80.1	0.02
Cancer <sup>l</sup>	(74) 20.8	(41) 10.5	<0.0001
Débit de filtration glomérulaire ≤ 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (MDRD) <sup>m</sup>	(109) 38.8	(87) 29.3	0.016
Chute <sup>n</sup>	(27) 7.7	(22) 5.7	0.28
Complications du diabète <sup>o</sup>	(157) 44.6	(114) 29.3	<0.001
Complications oculaires <sup>p</sup>	(66) 18.9	(50) 12.9	0.026
Pied diabétique <sup>q</sup>	(5) 1.4	(2) 0.5	-
Neuropathie diabétique <sup>r</sup>	(32) 9.2	(17) 4.4	0.009
Complications infectieuses <sup>s</sup>	(12) 3.7	(4) 1.0	0.024
<b>Traitement</b>			
Stratégie <sup>t</sup>			
ADO seul ou associé	(273) 78.2	(327) 84.9	
Insuline ± ADO	(76) 21.8	(58) 15.1	0.02
Traitement par biguanides	(179) 50.2	(238) 60.8	0.004
Nombre de médicaments <sup>u</sup>	(191) 51.9	(265) 68.8	
Inférieur à 6	(168) 48.1	(120) 31.2	<0.001
Supérieur ou égal à 6			
	Moyenne ± écart type Médiane (Q1 – Q3)		
<b>Ancienneté du diabète (en années)<sup>v</sup></b>	11.9 ± 8.8 10.4 (5.0 – 17.0)	10.4 ± 7.8 9.0 (4.8 – 13.7)	0.01
<b>Hémoglobine glyquée</b>	7.0 ± 1.1 6.7 (6.3 – 7.5)	6.9 ± 1.0 6.7 (6.2 – 7.3)	0.11
<b>Nombre de pathologies<sup>w</sup></b>	3.8 ± 1.6 4 (3 - 5)	3.0 ± 1.2 3 (2 - 4)	<0.001

Données manquantes : a(1); b(2);c(20);d(5);e(3); f(2); g(157); h(3); i(15), j(3);k(3); l(1);m(169);n(7);o(6); p(13);q(13);r(14);s(14);t(13);u(13);v(4);w(38)



Parmi les patients dans la cible thérapeutique, 49,4 % ont eu au moins un événement clinique majeur au cours des 3 ans, versus 42,9 % pour les patients n'ayant pas atteint la cible thérapeutique ( $p=0,11$ ). La majorité des hospitalisations (68,2 %) était rapportée par les médecins à la survenue ou à l'aggravation d'une pathologie concomitante, et 8,1 % à une aggravation du diabète. Sur les 3 ans de suivi, 7 patients ont eu un épisode d'hypoglycémie sévère rapporté.

#### *IV.3.b. Comparaison des caractéristiques des patients avec des données manquantes pour l'événement clinique et/ou cible thérapeutique*

Les 236 patients pour lesquels la cible thérapeutique et/ou la survenue d'événement clinique n'ont pas été renseignées étaient plus souvent des femmes (54,2 % versus 45,2 % chez les patients sans donnée manquante,  $p=0,016$ ), étaient plus jeunes ( $76,0 \pm 6,3$  ans en moyenne versus  $76,9 \pm 5,7$  pour les patients sans donnée manquante,  $p=0,04$ ), présentaient moins souvent d'hypertension artérielle (73,9 % versus 83,1 %,  $p=0,002$ ), et étaient moins souvent atteints de cancer (8,1 % versus 15,4 %  $p=0,05$ ) que les patients sans donnée manquante sur ces variables. L'analyse n'a pas retrouvé de différence sur l'ancienneté, les comorbidités, les complications et les traitements du diabète (tableau IV.3).

Les patients pour lesquels seuls les événements cliniques majeurs n'étaient pas renseignés étaient plus souvent des femmes (53,9 % versus 45,8 % pour les patients sans donnée manquante,  $p=0,044$ ), étaient plus jeunes ( $75,3 \pm 6,1$  ans en moyenne versus  $78,0 \pm 5$ , pour les patients sans donnée manquante,  $p<0,001$ ), présentaient moins de pathologies ( $3,0 \pm 1,4$  versus  $3,4 \pm 1,5$ ), étaient moins souvent hypertendus (74,1% versus 82,5%,  $p = 0,008$ ), et moins souvent atteints de cancer (7,8% versus 15,1%,  $p=0.008$ ) que les patients pour lesquels la survenue d'événement clinique était renseignée. Il n'y avait aucune différence significative sur les caractéristiques du diabète (tableau IV.4)

La seule différence observée entre les patients n'ayant pas l'HbA1c renseignée à l'inclusion comparés aux patients pour lesquels elle était renseignée était l'hypertension artérielle : ils étaient moins souvent hypertendus (68,9 % versus 81,5 %,  $p = 0,03$ )

Tableau IV.3 : Caractéristiques des patients à l'inclusion en fonction de l'existence de données manquantes pour les événements cliniques majeurs et/ou l'atteinte de la cible thérapeutique – Analyse bivariée

Caractéristiques	Événement clinique et atteinte de la cible thérapeutique renseignées N=747	Événement et/ou atteinte de la cible thérapeutique non renseignée(s) N=236	p
	(Effectif) (%)		
<b>Sexe</b>			
Homme	(409) 54.7	(108) 45.8	0.016
Femme	(338) 45.2	(128) 54.2	
<b>Statut marital</b>			
Célibataire	(49) 6.5	(20) 8.6	0.55
Vit en couple	(473) 63.3	(145) 62.5	
Veuf (ve)	(225) 30.1	(67) 28.9	
<b>Lieu de vie</b>			
Seul à domicile	(227) 30.4	(79) 33.6	0.11
En compagnie à domicile	(507) 68.0	(156) 66.4	
En foyer logement	(12) 1.6	(0) 0.0	
<b>Tabagisme</b>			
Non fumeur	(510) 68.5	(169) 73.8	0.12
Fumeur	(235) 31.5	(60) 26.2	
<b>IMC</b>			
IMC ≤ 25 kg/m <sup>2</sup>	(154) 21.2	(46) 21.2	0.56
IMC entre 25 et 35 kg/m <sup>2</sup>	(491) 67.5	(152) 70.0	
IMC > 35 kg/m <sup>2</sup>	(82) 11.3	(19) 8.8	
<b>Autonomie</b>			
Score ADL <sup>0</sup>			
Normal	(633) 85.3	(202) 86.7	0.60
Score < 6	(109) 14.7	(31) 13.3	
Score IADL <sup>0</sup>			
IADL = 4 (score normal)	(604) 81.2	(181) 79.4	0.52
IADL [2-3]	(107) 14.4	(39) 17.1	
IADL [1-0]	(33) 4.4	(8) 3.5	
<b>Fonctions cognitives</b>			
MMSE ≥ 27	(458) 63.8	(134) 61.7	0.58
MMSE < 27	(260) 36.2	(83) 38.3	
<b>Evaluation de l'humeur</b>			
Pas de dépression	(389) 65.9	(129) 70.9	0.20
Dépression possible	(158) 26.8	(46) 25.3	
Dépression très probable	(43) 7.3	(7) 3.8	

Caractéristiques	Événement clinique et atteinte de la cible thérapeutique renseignées N=747  (Effectif) (%)	Événement et/ou atteinte de la cible thérapeutique non renseignée(s) N=236	p
<b>Antécédents et comorbidités</b>			
Maladie artérielle	(142) 19.1	(43) 18.7	0.90
Insuffisance cardiaque	(84) 11.5	(28) 12.4	0.70
Fibrillation auriculaire	(58) 9.1	(26) 11.3	0.33
Cancer	(115) 15.4	(19) 8.1	0.005
Hypertension artérielle	(618) 83.1	(170) 73.9	0.002
Débit de filtration glomérulaire ≥ 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> (MDRD)	(96) 33.9	(40) 28.4	0.21
Chute	(49) 6.6	(13) 5.6	0.46
Complications du diabète	(271) 36.6	(77) 33.9	0.0
Complications oculaires	(115) 15.8	(25) 11.1	0.08
Pied diabétique	(7) 1.0	(5) 2.2	-
Neuropathie diabétique	(49) 6.7	(20) 8.9	0.26
Complications infectieuses	(16) 2.2	(10) 4.4	0.07
<b>Traitement</b>			
Stratégie de traitement			
ADO seul ou association	(600) 81.7	(186) 80.2	0.60
Insuline ± ADO	(134) 18.2	(46) 19.8	
Traitement par Metformine	(417) 55.8	(125) 54.0	0.44
Nombre de médicaments			
Inférieur à 6 par jour	(446) 60.8	(150) 64.7	0.29
Supérieur à 6 par jour	(288) 39.2	(82) 35.3	
	Moyenne (médiane)		p
	Médiane (Q1 -Q3)		
<b>Ancienneté du diabète (année)</b>	11.8 ± 9.8 9.5 (5.3 – 16.1)	11.1 ± 8.3 9.6 (5.0– 14.9)	0.31
<b>Nombre de pathologies</b>	3.4 ± 1.4 3 (2 – 4)	3.1± 1.5 3 (2 – 4)	0.03
<b>Hémoglobine glyquée (%)</b>	6.9 ± 1.0 6.7 (6.2– 7.4)	7.0 ± 0.9 6.9 (6.4 – 7.5)	0.10

Tableau IV.4 : Caractéristiques des patients à l'inclusion en fonction des données manquantes pour l'HbA1c à l'inclusion et pour la survenue d'au moins 1 événement clinique sur 3 ans – Analyse bivariée

	HbA1c		Au moins 1 événement clinique majeur		p
	Renseignée (N=927)	Non renseignée (N=46)	Renseigné (N=788)	Non renseigné (N=195)	
	Effectif (%)		Effectif (%)		p
<b>Sexe</b>					
Hommes	494 (52.7)	23 (50.0)	427 (54.2)	90 (46.1)	0.044
Femme	443 (47.3)	23 (50.0)	361 (45.8)	105 (53.9)	
<b>Statut matrimonial</b>					
Célibataire	66 (7.1)	3 (6.8)	50 (6.4)	19 (9.9)	0.19
Vit en couple	588 (62.9)	30 (68.2)	497 (63.1)	121 (63.0)	
Veuf(ve)	281 (30.0)	11 (25.0)	240 (30.5)	52 (27.1)	
<b>Lieu de vie</b>					
Seul à domicile	292 (31.2)	14 (30.4)	243 (30.9)	63 (32.5)	0.66
En compagnie à domicile ou FL	643 (68.8)	32 (69.6)	544 (69.1)	131 (67.5)	
<b>IMC en kg/m<sup>2</sup></b>					
Inférieur à 25	192 (21.2)	8 (20.0)	159 (20.8)	41 (22.7)	0.34
Entre 25 et 35	614 (67.9)	29 (72.5)	517 (67.8)	126 (69.6)	
Supérieur à 35	98 (10.8)	3 (7.5)	87 (11.4)	14 (7.7)	
<b>Fumeur</b>	280 (30.1)	15 (34.9)	248 (31.6)	47 (24.9)	0.07
<b>Autonomie</b>					
<i>Score ADL</i>					
Score ADL = 6 (normal)	796 (85.7)	39 (84.8)	663 (84.8)	172 (89.1)	0.12
Score ADL <6	133 (14.3)	7 (15.2)	119 (15.2)	21 (10.9)	
<i>Score IADL</i>					
Score IADL=4	753 (81.3)	32 (65.6)	630 (80.5)	155 (82.0)	0.49
Score IADL [2-3]	135 (14.6)	11 (23.9)	117 (14.9)	29 (15.3)	
Score IADL [0-2]	38 (4.1)	3 (6.5)	36 (4.6)	5 (2.7)	

<b>Cognition</b>	582 (63.1)	30 (68.2)	0.56	479 (63.6)	113 (62.1)	0.70
Score MMSE $\geq$ 27	329 (36.9)	14 (31.8)		274 (36.4)	69 (37.9)	
Score MMSE < 27						
<b>Evaluation de l'humeur</b>						
Aucune	499 (67.2)	19 (65.5)	0.98	409 (66.0)	109 (71.7)	0.24
Dépression possible	196 (26.4)	8 (27.6)		167 (26.9)	37(24.3)	
Dépression très probable	48 (6.5)	2 (6.9)		44 (7.1)	6 (4.0)	
<b>Antécédents et comorbidités</b>						
Hypertension artérielle	757 (81.5)	31 (68.9)	0.03	648 (82.5)	140 (74.1)	0.008
Maladie artérielle	174 (18.7)	11 (24.4)	0.34	153 (19.5)	32 (16.9)	0.42
Insuffisance cardiaque	103 (11.3)	9 (20.0)	0.07	93 (12.1)	19 (10.2)	0.46
Fibrillation auriculaire	86 (9.3)	8 (17.8)	0.06	75 (9.5)	19 (10.0)	0.83
Cancer	128 (13.7)	6 (13.3)	0.94	119 (15.1)	15 (7.8)	0.008
Insuffisance rénale	100 (10.9)	9 (20.0)	0.06	93 (12.0)	16 (8.6)	0.18
Chute	58 (6.3)	4 (9.1)	0.45	51 (6.5)	11 (5.8)	0.7
<b>Complications du diabète</b>						
Neuropathie diabétique	64 (7.0)	5 (11.3)	-	53 (6.9)	16 (8.6)	0.42
Pied diabétique	10 (1.1)	2 (4.6)	-	8 (1.0)	4 (2.1)	-
Complications infectieuses	22 (2.4)	4 (8.9)	-	20 (2.6)	6 (3.2)	0.64
Complications oculaires	135 (14.7)	6 (13.6)	0.83	121 (15.7)	20 (10.7)	0.08
<b>Traitement</b>						
Insuline	168 (18.2)	12 (26.7)	0.16	151 (19.5)	29 (15.0)	0.15
Metformine	520 (55.5)	22 (47.8)	0.30	432 (54.8)	110 (56.4)	0.69
Nombre de médicaments <6 par jour	569 (61.8)	27 (60.0)	0.81	469 (60.7)	127 (65.8)	0.19



#### IV.3.c. Survenue d'événements cliniques en fonction de l'atteinte ou non de la cible thérapeutique

L'atteinte de la cible thérapeutique et la survenue d'événement clinique majeur ont pu être déterminées pour 855 (87,0 %) des 983 patients pour la première année, pour 631 (73,0 %) des 865 patients vus à la seconde visite pour la seconde année et pour 557 (71,0 %) des 784 patients vus à la troisième visite pour la troisième année. Le modèle logistique mixte n'a pas retrouvé de différence de risque de survenue d'événement clinique majeur entre les deux groupes, cible thérapeutique non atteinte ou atteinte (OR=0,95 [0,69- 1,31], p=0,76) (tableau IV.5). Aucune différence n'a été mise en évidence non plus pour les critères de jugement secondaires : OR = 0,88 [0,40- 1,94], p=0,75 pour les décès, OR=1,14 [0,71- 1,83], p=0,59 pour les événements artériels, et OR= 0,84 [0,60 - 1,18], p=0.32 pour les hospitalisations.

Il existait une différence significative en analyse bivariée pour l'HbA1c moyenne à l'inclusion entre les 3 groupes bon état de santé, malades ou très malades :  $6,85 \pm 0,93$  ;  $7,11 \pm 1,17$  et  $7,20 \pm 1,04$  respectivement (p<0,001) (figure IV.3).

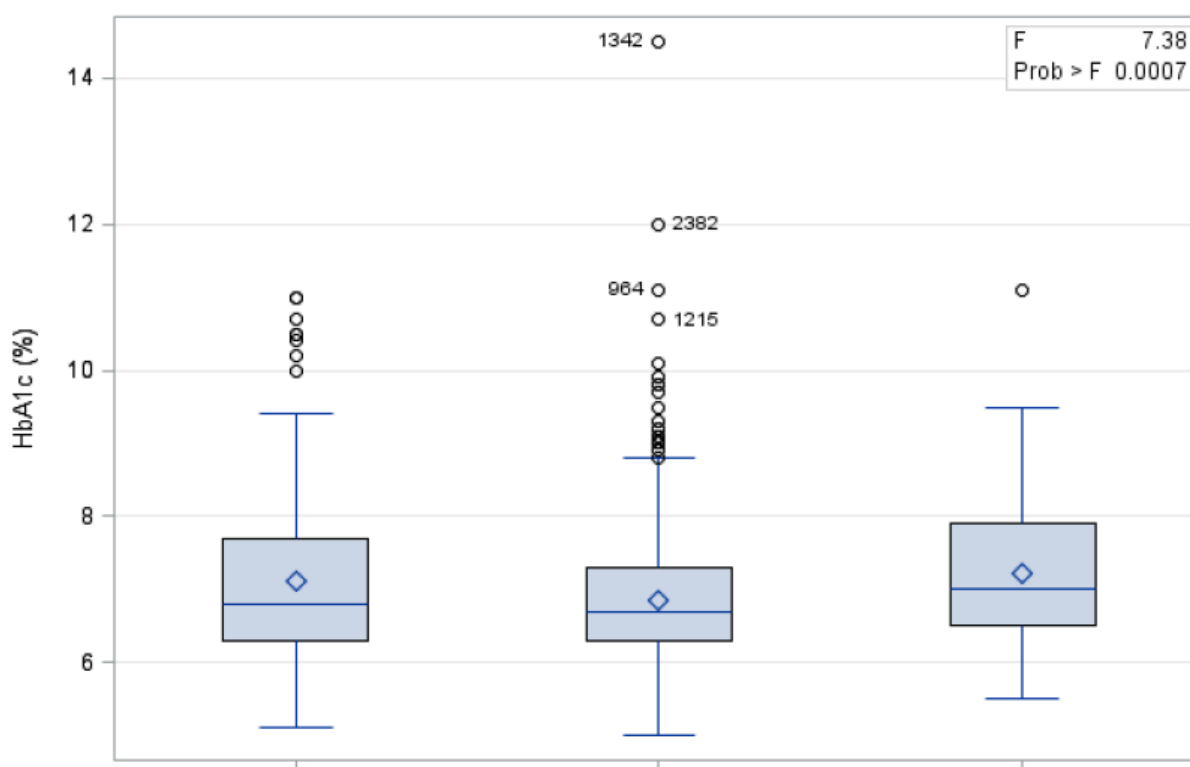


Figure IV.3 : Distribution de l'HbA1c en fonction de l'état de santé

L'analyse stratifiée sur l'état de santé n'a pas montré non plus de différence de risque de survenue d'événement clinique entre les deux groupes cible non atteinte ou atteinte (OR = 1,36 [0,72-2,58], p=0,33 pour les patients malades ou très malades, OR = 1,19 [0,78 - 1,80], p = 0,41 pour les patients en bon état de santé) (tableau IV.6).

Tableau IV.5: Survenue d'événements cliniques en fonction de l'atteinte ou non de la cible thérapeutique – Modèle multivarié\*

	<b>Odds ratio</b>	<b>Intervalle de confiance(95%)</b>	<b>p</b>	<b>N (observations)</b>
<b>Evénement clinique majeur</b>				
Cible thérapeutique atteinte vs non atteinte*	0.95	0.69 – 1.31	0.76	N= 2001 observations 407 événements
<b>Evénement artériel majeur</b>				
Cible thérapeutique atteinte vs non atteinte*	1.14	0.71 – 1.83	0.59	N = 1980 observations 121 événements
<b>Hospitalisations</b>				
Cible thérapeutique atteinte vs non atteinte*	0.84	0.60 – 1.18	0.32	N= 2019 observations 353 événements
<b>Décès</b>				
Cible thérapeutique atteinte vs non atteinte*	0.88	0.40 – 1.94	0.75	N =2022 observations 55 événements

\* Modèle mixte de régression logistique ajusté sur le temps, le sexe, le tabagisme, le traitement par Metformine et Insuline et la durée du diabète



Tableau IV.6: Survenue d'événements cliniques en fonction de l'atteinte ou non de la cible thérapeutique – Modèle multivarié stratifié sur l'état de santé

	<b>Mauvais ou très mauvais état de santé</b>			<b>Bon état de santé</b>		
	Odds ratio Intervalle de confiance (95%)	P	N (observations)	Odds ratio Intervalle de confiance (95%)	p	N (observations)
	<b>Événement clinique majeur</b>					
Cible thérapeutique atteinte vs non atteinte*	1.36 [0.72 – 2.58]	0.33	N= 523 159 événements	1.19 [0.78 – 1.80]	0.41	N=1367 220 événements
	<b>Événement artériel majeur</b>					
Cible thérapeutique atteinte vs non atteinte*	2.13 [0.91 -4.97]	0.08	N = 512 61 événements	1.45 [0.82 – 2.65]	0.21	N=1360 54 événements
	<b>Hospitalisations</b>					
Cible thérapeutique atteinte vs non atteinte*	1.09 [0.54 – 2.23]	0.80	N= 524 133 événements	1.04 [0.68 – 1.61]	0.84	N=1187 196 événements
	<b>Décès</b>					
Cible thérapeutique atteinte vs non atteinte*	2.16 [0.98 -4.78]	0.06	N =525 36 événements	2.29 [0.71 – 7.41]	0.16	N=1369 14 décès

\* Modèle mixte de régression logistique ajusté sur le temps, le sexe, le tabagisme, le traitement par Metformine et Insuline et la durée du diabète

## IV.4. Discussion

### IV.4.a. Résultats principaux

Notre objectif était de contribuer à évaluer l'impact des recommandations de l'HAS concernant la prise en charge des sujets âgés diabétiques, et donc d'étudier en conditions de vie réelle chez des patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 65 ans la survenue d'événements cliniques majeurs en fonction de l'atteinte de la cible thérapeutique personnalisée recommandée.

L'analyse sur 3 ans de plus de 700 patients diabétiques n'a pas montré d'augmentation de risque d'événements cliniques majeurs, d'hospitalisation toutes causes confondues, d'événement artériel majeur ou de décès toutes causes confondues chez les patients pour lesquels la cible thérapeutique n'était pas atteinte.

- Des résultats non attendus mais en accord avec ceux des essais cliniques

Notre hypothèse de départ était que les patients équilibrés, c'est-à-dire atteignant la cible thérapeutique définie selon leur état de santé, ont un risque diminué de survenue d'événement clinique majeur et que cette diminution peut être observée dans tous les groupes de patients, très malades, malades, en bon état de santé.

Nos résultats ne sont pas en accord avec cette hypothèse mais sont cohérents avec les résultats d'essais évaluant les effets d'un traitement médicamenteux intensif sur la mortalité et les comorbidités cardiovasculaires. Les trois principaux essais cliniques décrits en introduction, *Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)*, *Action in Diabetes and Vascular Disease : Preterax ans Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE)* et *Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)*, ont étudié la survenue d'événements cardiovasculaires en fonction de l'objectif d'HbA1c chez des patients à haut risque vasculaire (ACCORD Study Group et al., 2007; ADVANCE Collaborative Group et al., 2008; Duckworth et al., 2009). Les stratégies de traitement étaient soit une stratégie standard, soit une stratégie intensive qui cherchait à obtenir l'HbA1c la plus basse possible. Dans aucun de ces trois essais thérapeutiques il n'a été observé de diminution significative du risque de survenue d'événements cardiovasculaires dans le groupe avec une stratégie intensive de traitement à la fin de l'essai. Pour l'étude ADVANCE, le risque d'atteinte cardiovasculaire dans le groupe traitement médicamenteux intensif versus conventionnel était comparable (HR= 0,94 [0,84 – 1,06], p = 0,32), de même que dans l'étude VADT (risque d'événement cardiovasculaire dans le groupe traitement médicamenteux intensif versus conventionnel HR = 0,88 [0,74 – 1,05], p= 0,14). L'étude ACCORD a été arrêtée prématurément du fait de l'augmentation significative de décès dans le bras de thérapie intensive comparée au bras de la thérapie standard. Une analyse en sous-groupe a montré qu'il n'y avait pas d'effet de la thérapie intensive sur les événements cardiovasculaires ni sur les décès toutes causes chez les sujets de plus

de 65 ans. L'essai UKPDS cherchait à évaluer la stratégie thérapeutique intensive sur la survenue de complications macro et micro vasculaires (1998a ; 1998b). Chez les patients randomisés en traitement médicamenteux conventionnel ou intensif, le risque de survenue d'IDM ou d'AVC, fatal ou non, n'était pas diminué dans le groupe traitement médicamenteux intensif : RR = 0,84 (0,71 – 1,00), p = 0,052 et RR = 1,11 (0,81 – 1,51), p = 0,52 respectivement. Dans les 4 essais cliniques et dans l'étude en sous-groupe d'ACCORD, la survenue d'hypoglycémies sévères était plus fréquente avec la stratégie de traitement médicamenteux intensive (tableau I.2).

Les patients de S. AGES étaient plus âgés et n'étaient pas à haut risque vasculaire comme ceux des essais ADVANCE, VADT et ACCORD. Toutefois la valeur de l'HbA1c du groupe « cible thérapeutique atteinte » de S. AGES était proche de celle des bras traitements médicamenteux intensifs des essais cliniques cités (6,5±0,6 % en moyenne dans S. AGES), et le niveau d'HbA1c du groupe « cible thérapeutique non atteinte » était proche du niveau obtenu dans les bras de traitement standard de ces essais (8,1±1,1 % en moyenne dans S. AGES). Si le groupe « cible thérapeutique atteinte » dans notre analyse est considéré comme équivalent au groupe « traitement intensif » des essais, et le groupe « cible thérapeutique non atteinte » comme équivalent au groupe « traitement standard », nos résultats vont dans le même sens que ceux des essais.

Au final, une stratégie intensive avec une atteinte d'une cible HbA1c basse ne semble pas apporter de bénéfice sur la survenue d'événements cardiovasculaires ni sur celle des décès sur la période des essais cliniques UKPDS, ADVANCE et VADT. De plus, la stratégie intensive a été délétère dans l'essai ACCORD avec une augmentation de la mortalité pour les patients randomisés dans ce bras.

#### - Le bénéfice d'une stratégie intensive à long terme

Dans les essais UKPDS, ADVANCE et VADT, les patients ont été suivis après la fin de l'essai clinique par leur médecin habituel et la prise en charge était laissée libre au choix du médecin. A la fin de ces suivis, qui ont duré 10 ans en moyenne, des effets bénéfiques sur les maladies cardiovasculaires ont été retrouvés chez les patients appartenant initialement au groupe de traitement intensif alors même que les valeurs de l'HbA1c étaient similaires à la fin de la période de suivi, que les patients aient été dans les bras intensifs ou standard. Ce bénéfice a été observé quel que soit les taux d'HbA1c à la fin de la période de suivi.

Il est possible qu'un traitement intensif ait un bénéfice à moyen ou long terme plutôt qu'au début de la maladie. Si on considère qu'un traitement intensif en début de maladie peut avoir des bénéfices à long terme indépendamment du taux d'HbA1c, il est difficile d'extrapoler cette observation à notre population de patients âgés. Les patients de S. AGES étaient plus âgés que ceux des essais cliniques et donc leur espérance de vie est moins longue et leur durée de suivi probablement moins longue que celles de patients des essais cliniques.

Dans l'étude Diabetes and Aging study (Hunag et al., 2010) décrite précédemment, les risques de survenue d'événements cardiovasculaires et de décès étaient analysés en fonction des taux d'HbA1c, en plusieurs catégories : < 6 % ; 6-6,9 % ; 7-7,9 %, 8-8,9 % ; 9-9,9 % ; 10-10,9 % et  $\geq$  11 %. La durée de suivi était de 3,1 ans en moyenne. Le risque de complication augmentait avec les taux d'HbA1c. Comparativement aux patients avec une HbA1c inférieure à 6 %, le risque de complications cardiovasculaires augmentait, avec par exemple HR = 1,12 [1,05-1,19] pour les patients avec une HbA1c entre 6 et 6,9% et HR = 1,46 [1,35 – 1,59] pour une HbA1c entre 8 et 8,9 %. En revanche, la courbe de mortalité en fonction du taux d'HbA1c avait une forme de U. Le risque de décès était diminué pour les patients ayant des HbA1c entre 6 % et 8,9 % comparés à ceux avec une HbA1c inférieure à 6 % (HR = 0,83 [0,76 – 0,90] pour une HbA1c entre 7 et 7,9 %) et augmentait pour les patients avec des HbA1c supérieures aux égales à 11%. Les auteurs de l'étude insistaient en conclusion sur le risque de décès augmenté lorsque les taux d'HbA1c étaient trop bas.

Une étude récente a inclus, à partir du National Diabetes Register, 435 369 patients suédois diabétiques traités médicalement ou sous régime (Tancredi et al., 2015). Pour chaque sujet diabétique, 5 patients contrôles issus de la population générale suédoise étaient sélectionnés avec appariement sur l'âge, le sexe et la région géographique. La durée moyenne de suivi était de 4,6 ans. Les sujets diabétiques avaient un risque de décès plus important que les sujets non diabétiques. Cependant l'augmentation de risque de décès diminuait avec l'âge. Pour les patients diabétiques avec une HbA1c entre 7 % et 7,8 %, le risque de décès comparé aux patients non diabétiques était augmenté (HR = 1,03 [1,02 – 1,05]) pour les sujets de plus de 75 ans, mais le risque était plus élevé pour les sujets diabétiques de moins de 55 ans (HR = 2,00 [1,77 – 2,27]). Si, par contre, on considère les patients diabétiques avec une HbA1c  $\geq$  9,7 %, le risque de décès retrouvé pour les sujets de plus de 75 ans et les patients de moins de 55 ans étaient respectivement HR = 1,55 [1,47 – 1,63] et HR = 4,23 [3,56 – 5,02]. En conclusion, les patients diabétiques avaient un risque accru de décès comparés à la population générale mais avec de grandes variations, notamment en fonction de l'âge. L'excès de risque avait tendance à disparaître avec l'âge.

Nous avons discuté la possibilité qu'une stratégie intensive du diabète ait un bénéfice indépendamment de la valeur de l'HbA1c. Les deux dernières études laissent penser que dans la population âgée, définir une cible d'HbA1c pertinente n'est pas si aisé ; avec un risque possible d'excès de mortalité lorsque l'HbA1c est trop basse, un risque d'hypoglycémie plus important avec les traitements intensifs et un excès de mortalité chez les sujets diabétiques comparés aux sujets non diabétiques qui aurait tendance à diminuer plus les sujets âgés sont âgés.

Dans S. AGES, nous n'avons pas étudié la survenue d'événements cliniques en fonction de l'HbA1c. Par contre, les cibles d'HbA1c étaient différentes en fonction de l'état de santé : plus le patient était en bon état de santé, plus l'objectif d'HbA1c était bas. Les HbA1c moyennes étaient significativement différentes entre les 3 groupes de patients, la moyenne était plus élevée pour les

patients très malades, et plus basse pour les patients en bon état de santé. Une analyse stratifiée sur l'état de santé a été faite. Les résultats étaient similaires dans les deux groupes : bon état de santé, malades/très malades. Dans une population âgée hétérogène en termes d'état de santé, notre étude n'a pas en évidence de bénéfice à atteindre la cible thérapeutique même pour les patients en bon état de santé.

#### *IV.4.b. Limites*

##### - Sélection des médecins et des patients

Les limites de la cohorte S. AGES diabète ont déjà été discutées. Parmi les médecins sollicités, très peu ont accepté de participer et les médecins hommes étaient surreprésentés par rapport au sex ratio national (Becqumont et al.,2013). Cependant leur répartition géographique et leur âge étaient similaires à ceux des médecins en France.

Il existe également dans cette cohorte un biais de recrutement des patients, qui présentaient à l'inclusion un état de santé plutôt bon, la plupart étant autonomes, avec peu de troubles cognitifs et un diabète bien contrôlé (Bucher et al,2015). La comparaison des caractéristiques des patients de la cohorte S. AGES diabète avec celles des patients d'autres études (première partie de ce travail) a montré que les patients de S. AGES diabète avait effectivement un diabète mieux équilibré et moins souvent compliqué que celui des patients suivis en milieu hospitalier (GERODIAB) et que celui des patients de plus de 65 ans d'ENTRED.

L'étude a débuté en 2009 avant les nouvelles recommandations de 2013, et s'est achevée après leur mise en place. Dans les recommandations sur le traitement médicamenteux du diabète de type 2 de la HAS de novembre 2006, les sujets âgés étaient déjà distingués en plusieurs catégories (HAS, 2006). Selon ces recommandations, les patients très âgés ou en fin de vie devaient bénéficier d'une insulinothérapie de confort ; pour les patients âgés polypathologiques c'est-à-dire souvent dénutris, peu ou pas autonomes et à risque iatrogène élevé, l'objectif d'HbA1c était inférieure à 8 % et l'insulinothérapie devait être préférée aux traitements antidiabétiques oraux ; enfin, les patients âgés « ayant bien vieilli » devaient être traités comme des sujets jeunes. Pour cette dernière catégorie, les résultats des essais cliniques cités plus haut ont été extrapolés aux sujets âgés ayant « bien vieilli ». La différence entre les recommandations de 2006 et celles de 2013 est de considérer en 2013 que les sujets âgés sont une population hétérogène et que le traitement doit être personnalisé. Cependant, même si l'étude S. AGES a débuté avant 2013, à l'inclusion dans S. AGES diabète il existait bien une différence significative entre l'HbA1c dans les groupes « état de santé » des patients : plus les sujets étaient malades, plus l'HbA1c était élevée. Si l'on prend en compte le fait que les patients de S. AGES n'étaient pas en fin de vie et étaient des sujets ayant plutôt « bien vieilli », nos résultats suggèrent que les médecins devaient déjà, avant la parution des recommandations de 2013, avoir une stratégie de traitement moins stricte avec les patients en moins

bon état de santé.

- Puissance et choix du critère de jugement

Il est possible que notre travail n'ait pas permis de mettre en évidence un surrisque de survenue d'événement clinique majeur chez les patients chez qui la cible thérapeutique n'était pas atteinte. En effet, les résultats non significatifs obtenus pourraient être dus à un manque de puissance. Nous discuterons aussi le choix de nos critères de jugement qui était en partie différents de ceux des essais cliniques auxquels nous avons comparé nos résultats. Le critère de jugement nous a également amené à travailler sur des événements fréquents.

Comme nous l'avons expliqué dans la première partie, le nombre de patients inclus n'était pas celui attendu au début de l'étude. De plus S. AGES était une étude de cohorte et donc un certain nombre de patients perdus de vue, ainsi que des patients pour lesquels des données étaient manquantes, n'ont pas pu être inclus dans les analyses. Nous présenterons le travail réalisé sur les données manquantes par la suite.

Un calcul de puissance post-hoc basé sur la simulation pour la modélisation de modèles mixtes a été réalisé (Kontopantelis,2016). La puissance estimée de notre analyse était de 75 % pour détecter une réduction de risque de 13,3 % sur la survenue du critère composite « événement clinique majeur »; ceci correspond à 57 % d'événements cliniques majeurs dans le groupe avec cible thérapeutique non atteinte et 49,4 % dans le groupe avec cible thérapeutique atteinte. Dans l'étude, les pourcentages observés étaient de 49,7 % et 42,9 % dans les groupes cible thérapeutique atteinte et non atteinte respectivement. La réduction de risque relatif que nous avons estimée était proche de celle retrouvée dans les essais cliniques ACCORD et ADVANCE. L'essai ADVANCE a été construit pour pouvoir mettre en évidence une réduction de risque relatif de 16 % avec une puissance de 90 %; ACCORD pour pouvoir mettre en évidence une réduction de risque relatif de 15 % avec une puissance de 89 %.

Si l'on prend en compte le calcul de puissance post-hoc et si l'on considère les réductions de risque relatif choisies pour le calcul du nombre de sujets nécessaires dans les essais cliniques, nous pouvons ainsi estimer que notre étude observationnelle avait la puissance suffisante pour détecter une réduction de risque de l'ordre de 13 % de survenue d'événements clinique entre les groupes cible thérapeutique atteinte et non atteinte.

Le critère de jugement utilisé dans notre travail, composite (événement artériel majeur, hospitalisation et décès), était différent de ceux utilisés dans les essais. Nous avons fait le choix de retenir les hospitalisations toutes causes. Les hospitalisations n'étaient pas dans les critères de essais cliniques (l'UKDPS et ADVANCE ont utilisé comme critère de jugement les complications micro

et macrovasculaires du diabète, ACCORD et VADT les complications macrovasculaires). Trois raisons ont motivé ce choix :

- du fait de la nature observationnelle de l'étude, déterminer la cause exacte de l'hospitalisation était difficile ;
- en vie réelle, les hospitalisations ont souvent des causes multiples ;
- pour les sujets âgés toute hospitalisation peut avoir des conséquences graves avec un risque de perte d'autonomie.

#### - Données manquantes

Pour évaluer l'état de santé des patients nous avons utilisé un score développé en clinique aux urgences pour évaluer le profil gériatrique des personnes âgées et leur risque de perte d'autonomie (Schoevaerdt et al., 2004). Comme nous l'exposerons, il existe différents scores de fragilité. Le score SEGA a été retenu car il est possible de le calculer avec les données disponibles dans S. AGES. Ce score avait 12 items mais tous n'étaient pas été renseignés. De même, l'hémoglobine glyquée utilisée comme reflet de l'équilibre glycémique n'a pas été renseignée pour tous les patients. Le recueil des événements cliniques n'a pas non plus été exhaustif car soit le médecin avait oublié de renseigner cette information, soit il n'en avait pas connaissance.

Pour ne pas exclure trop de sujets pour cause de données manquantes, deux moyens ont été employés.

Le premier a été le reclassement pour le score de santé des patients chez qui des items du score étaient manquants.

Ce reclassement a nécessité 4 étapes :

- étape 1 : calcul d'un score de santé incomplet avec les items renseignés = score partiel
- étape 2 : calcul du nombre d'items manquants et du nombre de points maximum qui aurait pu être intégré dans le score si l'item avait été renseigné, sachant qu'un item cote pour 2 points maximum (pour 1 item manquant 2 points maximum pouvaient être ajoutés au score partiel, pour 2 items 4 points, pour 3 items 6 points).
- étape 3 : addition au score partiel observé du nombre de points maximum rapportés par les items manquants.
- étape 4 : classification du patient selon le tableau suivant :

Nombre d'items manquants	Nombre maximum de points manquants		Classification du patient
$\geq 1$	-	Score partiel $\geq 10$	Très mauvais état de santé
1	2	$(2* + \text{score partiel}) = 9$	Mauvais état de santé
1	2	$(2* + \text{score partiel}) < 7$	Bon état de santé
2	4	$(4* + \text{score partiel}) < 7$	Bon état de santé
3	6	$(6* + \text{score partiel}) < 7$	Bon état de santé

\*Ce chiffre correspond au nombre d'items manquants multiplié par le nombre de points maximum à ajouter au score partiel.

Le deuxième moyen s'applique aux patients pour lesquels le score de santé ne pouvait être calculé, mais pour qui l'HbA1c permettait de définir si la cible thérapeutique était atteinte ou non.

En effet,

- si l'HbA1c était  $\leq$  à 7 % alors quel que soit l'état de santé la cible thérapeutique était atteinte ;
- Si l'HbA1c était  $>$  à 9 % alors quel que soit l'état de santé la cible thérapeutique n'était pas atteinte.

Par contre, ces patients n'ont pu être inclus dans l'analyse stratifiée sur l'état de santé.

Une imputation des données a été discutée. Pour définir la cible thérapeutique, il aurait fallu imputer les données manquantes pour le score de santé ainsi que pour l'HbA1c. Il a été décidé que les événements cliniques majeurs ne devaient pas être imputés. Les patients avec des données manquantes sur l'hémoglobine glyquée, les événements cliniques majeurs et l'hémoglobine glyquée et/ou l'événement clinique majeur ont été comparés à ceux sans donnée manquante pour évaluer le biais sur les résultats. Les caractéristiques du diabète (durée d'évolution, traitement ou complications connues à l'inclusion) n'étaient pas différentes. Les patients avec des données manquantes étaient plus souvent des femmes, étaient plus souvent des patients jeunes, moins souvent hypertendus et moins souvent atteints de cancer.

Il est probable que ces patients avec des données manquantes soient moins à risque d'événements cliniques majeurs, et que la proportion d'événements cliniques majeurs ait été majorée en ne les incluant pas.

#### **IV.5. Conclusion**

Sur 3 ans de suivi, nos résultats n'ont pas montré pas de différence de risque de survenue d'événement clinique majeur entre les patients atteignant la cible thérapeutique et ceux ne l'atteignant pas. Le bénéfice d'une stratégie intensive n'a pas non plus été montré dans les essais cliniques existants, cependant ce type de stratégie intensive pourrait avoir un bénéfice clinique à long terme après 15 à 17 ans de suivi. Nos résultats nécessitent d'être confirmés et sont aussi à



confronter au fait que le risque de décès ne soit pas si lié à l'équilibre ou non du diabète chez les sujets âgés. Cependant, ils nous amènent à envisager de diminuer l'agressivité du traitement, c'est-à-dire définir une cible d'HbA1c plus élevée sans pour autant augmenter le risque de survenue de complications, même chez les sujets âgés en bon état de santé.

Ce travail a été publié dans Diabetes and Metabolism.

## V. AGE PHYSIOLOGIQUE ESTIMÉ PAR LE MÉDECIN GÉNÉRAL SITE ET RISQUE DE DÉCÈS CHEZ LES SUJETS AGÉS

Est-ce que « faire plus âgé » augmente le risque de mortalité ?

### V.1. Introduction

La prise en charge des pathologies chroniques, souvent plusieurs, qui affectent les sujets âgés, nécessite de trouver un équilibre entre le bénéfice et le risque des traitements. Ce risque est lié à leur iatrogénie, à la polymédication et à la physiologie du sujet âgé, en particulier l'altération de la fonction rénale, qui nécessite une adaptation des thérapeutiques (Mangoni et al., 2004).

Nous avons vu que le diabète est un exemple de pathologie chronique dont la prévalence et les complications augmentent avec l'âge, et les recommandations qui concernent sa prise en charge vont dans le sens d'une adaptation du traitement à l'état de santé du sujet âgé. Cependant, il est parfois difficile pour les médecins généralistes d'évaluer en routine l'état de santé de leurs patients, même s'il existe de nombreuses échelles disponibles dans la littérature dont les évaluations gériatriques, les échelles de qualité de vie et les scores de fragilité. Ces scores de fragilité sont des marqueurs de risque de chutes, d'hospitalisations ou de décès.

#### La fragilité

Elle a été définie en 2011 par la Société française de gériatrie et de gérontologie comme « un syndrome clinique. Il reflète une diminution des capacités physiologiques de réserve qui altère les mécanismes d'adaptation au stress. Son expression clinique est modulée par les comorbidités et des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et comportementaux ». Deux modèles de fragilité prédominent : le phénotype de fragilité ou fragilité physique évaluée par le score de Fried (Fried et al., 2001) et le modèle de cumul de déficits développé par Rockwood (Rockwood et al., 2005).

#### Le phénotype de fragilité ou fragilité physique

L'apparition de la fragilité serait liée à trois déterminants : la sarcopénie, le dérèglement neuroendocrinien et la dysfonction immunitaire.

Selon le score de Fried, cinq critères permettent de définir la fragilité (Annexe V.1) : l'amaigrissement, la faiblesse ou la fatigue ou la symptomatologie dépressive, la sédentarité, la lenteur de vitesse de marche et la faible force de préhension.

Le score de Fried a été construit à partir de l'étude CHS (*Cardiovascular Health Study*) sur 5317

sujets âgés de 65 ans ou plus suivis entre 4 et 7 ans. Dans cette étude, les sujets fragiles avaient un risque plus élevé de décès, de chute, d'aggravation de la dépendance et d'hospitalisations avec HR = 1.63 [1.27 – 2.08]. HR = 1.23 [1.50 – 2.21]. HR = 1.79 [1.47 – 2.17] et HR = 1.27 [1.11 – 1.46] respectivement comparés aux sujets robustes ; il est à noter que les personnes ayant une maladie de Parkinson, un antécédent d'accident vasculaire cérébral, une altération des fonctions cognitives ou un syndrome dépressif avaient été exclus.

Les limites de ce score sont de ne pas tenir compte du statut cognitif, ainsi que sa faisabilité en pratique de ville, qui est difficile.

### **Modèle du déficit cumulé**

Ce modèle a été développé à partir de l'étude CSHA (Canadian Study of Health and Aging), cohorte de 2305 sujets suivis durant 5 ans. Le score de fragilité est défini comme une accumulation de déficits. Les items retenus pour la construction du « CHSA frailty index » sont présentés en annexe V.2.

Les déficits retenus pour le calcul sont des symptômes, des signes, des maladies, des incapacités ou des anomalies biologiques.

Searle a ensuite proposé pour les index de fragilité qu'au minimum 20 déficits soient pris en compte (Searle et al., 2006). Le nombre de déficits rapporté au nombre d'items définit un score de fragilité. Le score de fragilité est donc continu entre 0 et 1. En l'absence de déficit, le sujet est robuste. Plus le score de fragilité est élevé plus le sujet est à risque d'être vulnérable aux événements cliniques.

En ambulatoire, ces échelles de fragilité sont difficiles à utiliser en pratique car elles comprennent plusieurs dizaines d'items ou des explorations cliniques spécifiques. Les échelles de fragilité validées restent essentiellement du domaine de la recherche clinique ou du domaine hospitalier.

Dans S. AGES, à l'inclusion, les médecins généralistes devaient estimer l'écart entre l'âge apparent de chaque patient et son âge chronologique. Les patients pouvaient être classés en 3 catégories : faire plus âgé, faire plus jeune et faire son âge. Dans la vie de tous les jours, dire d'une personne qu'elle fait plus jeune sous-entend qu'elle est en bonne santé et réciproquement, faire plus âgé sous-entendrait être en moins bonne santé. En extrapolant le sens commun de cette expression aux pratiques des médecins généralistes, estimer l'écart entre l'âge apparent et l'âge chronologique serait pour eux un moyen d'exprimer leur impression clinique sur l'état de santé de leurs patients, impression basée sur leur connaissance du patient et leur expérience. S'il est vrai que la durée de consultation des médecins généralistes est limitée (Le Fur, 2009), ils suivent habituellement leurs

patients sur plusieurs années, ce qui leur permet d'en avoir une connaissance globale et précise.

Notre hypothèse est que l'écart entre l'âge apparent et l'âge chronologique peut être considéré comme un marqueur de l'état de santé : les patients qui font plus âgés seraient en moins bon état de santé que ceux qui font leur âge ou plus jeune, et auraient un risque de survenue de décès plus élevé.

Notre objectif était tout d'abord d'analyser, parmi les sujets âgés de S. AGES, donc consultant en médecine générale, les caractéristiques des patients associés à l'écart entre l'âge apparent et l'âge chronologique en tenant compte des caractéristiques des médecins généralistes, puis d'estimer l'association entre cet écart et la mortalité toutes causes confondues pendant les 3 ans de suivi.

## V.2. Population et méthodes

Au total, 760 médecins généralistes ont été randomisés dans l'une des trois sous-cohortes de S. AGES. Les patients ont été recrutés par les médecins généralistes dans toute la France métropolitaine. L'inclusion des patients a débuté en juin 2009 et s'est terminée en septembre 2011. Les patients revenaient consulter leur médecin généraliste tous les 6 mois (visites de suivi planifiées) pendant une période de 3 ans. Pour cette analyse, les patients des 3 sous-cohortes, cohorte douleurs chroniques (N = 1379), cohorte diabète de type 2 (N = 983) et cohorte fibrillation auriculaire (N= 1072) ont été pris en compte, soit 3434 patients non institutionnalisés âgés de 65 ans et plus.

### V.2.a. Variable d'intérêt

A l'inclusion, les médecins généralistes devaient donner une estimation de l'écart entre l'âge apparent de chaque patient et son âge chronologique en répondant à la question : « Selon vous, l'âge physiologique de votre patient est : inférieur, égal ou supérieur à son âge chronologique ». Cet écart sera appelé dans la suite du texte âge physiologique (AP). Les patients pouvaient être ainsi classés en 3 catégories : AP supérieur à l'âge chronologique (faire plus âgé), AP inférieur à l'âge chronologique (faire plus jeune) et AP superposable à l'âge chronologique (faire son âge).

A la visite d'inclusion, comme nous l'avons déjà précisé, les médecins renseignaient les caractéristiques des patients suivantes :

- caractéristiques socio-démographiques : âge, sexe, niveau d'études (primaire, brevet, baccalauréat et études supérieures) et le lieu de vie (seul à domicile/ en compagnie à domicile ou foyer logement) ;
- caractéristiques gériatriques : autonomie évaluée par les score ADL et IADL, le statut cognitif évalué par le MMSE, l'humeur évaluée par le score GDS et l'état nutritionnel évalué par l' index de masse corporelle ;
- tabagisme, consommation d'alcool ;
- antécédents et comorbidités ;
- Nombre de médicaments par jour.

Les caractéristiques des médecins généralistes collectées étaient le sexe, l'âge (moins ou plus de 50 ans), la durée d'exercice (moins ou plus de 20 ans), le lieu d'exercice (rural, semi-rural ou urbain) et le mode d'exercice (en groupe ou individuel).

Au cours du suivi, les décès étaient renseignés par les médecins généralistes tous les 6 mois.

### *V.2.b. Stratégie d'analyse*

Les caractéristiques des patients et des médecins généralistes ont été décrites à l'inclusion.

L'analyse s'est déroulée en deux temps :

- l'étude de l'association entre l'âge physiologique et les caractéristiques des médecins et des patients ;
- l'analyse de l'association entre l'AP à l'inclusion et la mortalité au cours des 3 ans de suivi.

#### **Association entre l'âge physiologique et les caractéristiques des médecins et des patients**

L'âge physiologique est divisé en trois catégories, et une première analyse de régression logistique multinomiale a été faite. Mais les médecins recrutant plusieurs patients, notre analyse devait prendre en compte la non indépendance des patients d'un même médecin (effet grappe). Pour tenir compte de l'effet médecin, le modèle logistique mixte a été choisi. Cependant, l'analyse de variables multinomiales avec les modèles logistiques mixtes n'est pas accessible avec les logiciels existants.

Dans l'analyse présentée, l'AP, variable à expliquer, a été divisée en deux sous-variables :

- AP inférieur à l'âge chronologique (faire plus jeune), la référence étant faire son âge ;
- AP supérieur à l'âge chronologique (faire plus âgé(e)), la référence étant aussi faire son âge.

Des modèles logistiques mixtes à intercept aléatoire ajustés sur l'âge ont été utilisés pour tenir compte de l'effet grappe : une grappe est le sous-groupe formé par un généraliste (premier niveau) s'occupant de plusieurs patients (deuxième niveau).

Après la description des caractéristiques des patients et des médecins, l'association entre l'AP et chaque variable explicative a été évaluée dans un modèle logistique mixte univarié ajusté sur l'âge en continu.

Nous avons ensuite construit plusieurs modèles multivariés intégrant les caractéristiques des patients : le premier modèle incluait les caractéristiques sociales et démographiques, le deuxième modèle comportait les caractéristiques gériatriques, le troisième modèle incluait les antécédents médicaux et les comorbidités et le dernier modèle le nombre de médicaments. Les variables associées avec  $p$  inférieur à 0,05 ont été entrées dans un modèle multivarié final ajusté sur l'âge en continu.

Les résultats de ces analyses sont présentés sous forme d'odds ratio avec leurs intervalles de confiance à 95%.

Le même schéma d'analyse a été conduit pour estimer l'association entre un AP supérieur à l'âge chronologique et un AP égal à l'âge chronologique.

### **Association entre les caractéristiques des patients à l'inclusion et l'âge physiologique, stratifiée sur le niveau d'études**

On connaît l'existence d'inégalités sociales de santé en France : les sujets de niveau socio-économique élevé sont en meilleure santé et ont une espérance de vie plus longue que les sujets avec un niveau socio-économique plus bas, avec un gradient social pour l'espérance de vie (Blanpain,2001 ; Blanpain,2016). Nos résultats ont montré une différence d'AP selon le niveau d'études, les patients les plus diplômés ayant plus de chance de faire plus jeunes.

Pour explorer si l'association entre faire plus âgé d'une part et faire plus jeune d'autre part et les caractéristiques des patients et des médecins était différente en fonction de la position sociale, estimée ici par niveau scolaire, une analyse stratifiée sur le niveau d'études a été réalisée.

### **Association entre l'âge physiologique à l'inclusion et la mortalité toutes causes confondues après 3 ans de suivi**

Des analyses de survie ont été conduites en utilisant des modèles de Cox univariés puis multivariés. L'âge physiologique était la variable explicative principale, en 3 catégories : AP supérieur (faire plus âgé), égal (faire son âge) et AP inférieur (faire plus jeune). Faire plus jeune était la catégorie de référence dans cette analyse. Les variables d'ajustement sont issues de la littérature (Lee et al., 2006) : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle, l'autonomie, le tabagisme actif, et comme pathologies l'insuffisance cardiaque, le diabète de type 2, les pathologies pulmonaires et le cancer. L'âge a été considéré comme une variable continue en années. L'indice de masse corporelle est une variable binaire : surpoids ou obésité versus poids normal. L'autonomie a été évaluée avec le score IADL en 3 catégories : autonomie normale (score égal à 4), score entre 2 et 3 et score entre 0 et 1. Le tabagisme était en 2 catégories : actif versus non. Les variables insuffisance cardiaque, diabète de type 2, et pathologies pulmonaires (variable composite regroupant BPCO, fibrose pulmonaire) étaient en deux catégories, oui versus non. Le cancer actif (les patients déclarés guéri étaient classés en non) était en 2 catégories, oui ou non.

Les résultats de cette analyse sont présentés sous forme de hazards ratio avec des intervalles de confiance à 95%.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.4.

### V.3. Résultats

Parmi les 760 médecins généralistes qui ont accepté de participer à l'étude S. AGES, 624 (82 %) étaient des hommes ; 260 médecins ont participé à la sous-cohorte douleurs chroniques, 213 à la sous-cohorte diabète de type 2 et 287 à la sous-cohorte fibrillation auriculaire. Ils avaient  $50 \pm 7$  ans de moyenne d'âge et une durée moyenne d'exercice de  $20 \pm 8$  ans.

Ces médecins généralistes ont inclus 3434 patients, avec en moyenne  $4,5 \pm 3,1$  patients inclus par médecin. Les médecins hommes ont inclus  $4,7 \pm 3,1$  patients et les médecins femmes  $3,7 \pm 2,8$  patients ( $p < 0,001$ ).

La figure V.1 représente le diagramme de flux des patients de la cohorte S. AGES. Le diagramme de flux pour chaque sous cohorte est porté en annexe V.3 (sous-cohorte diabète), V.4 (sous-cohorte fibrillation auriculaire) et V.5 (sous-cohorte douleurs chroniques).



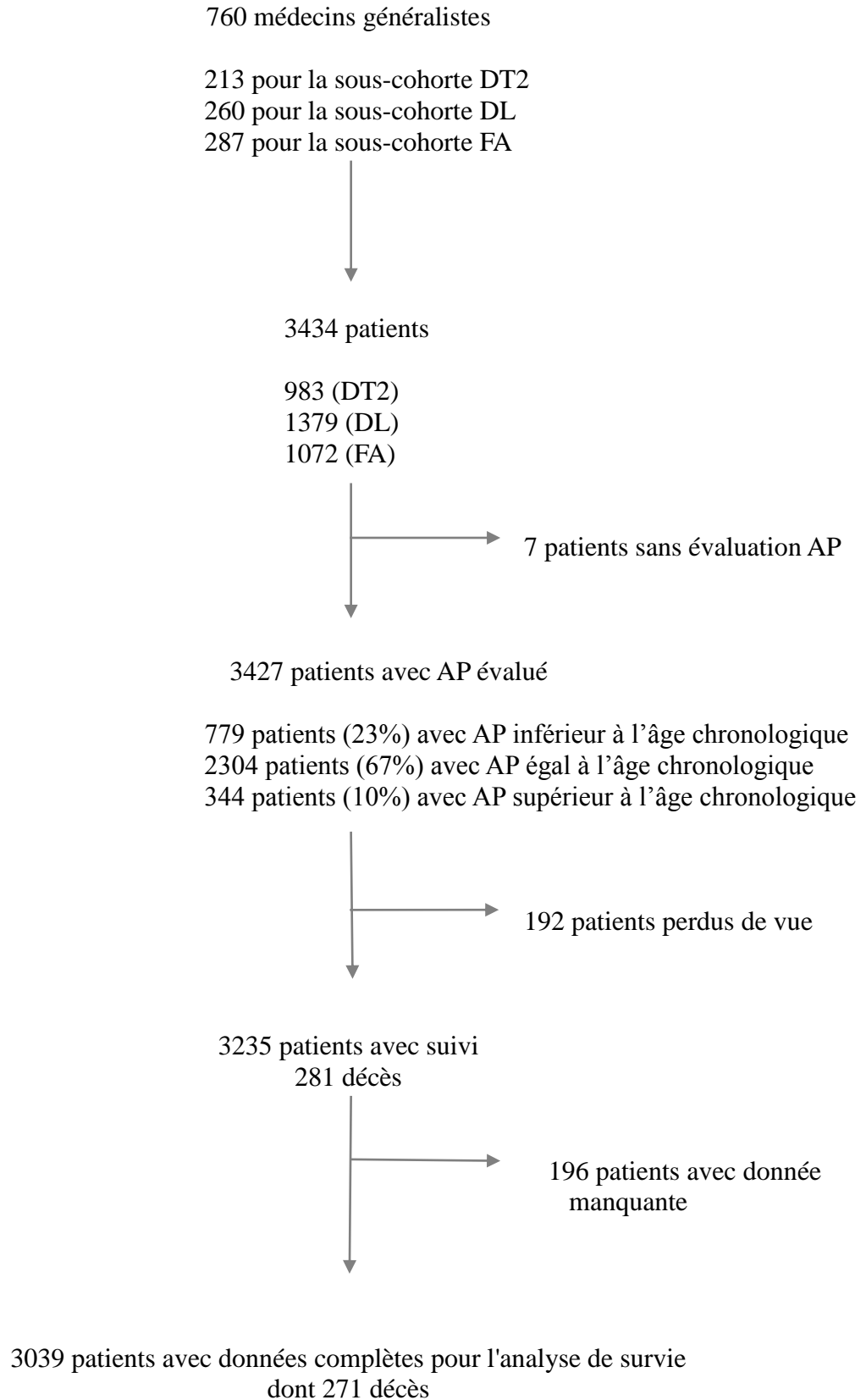


Figure V.1 : Diagramme de flux des patients

L'âge physiologique a pu être déterminé pour 3427 patients : 779 avaient un âge physiologique inférieur à leur âge chronologique (23 %), 2304 un âge physiologique égal (67 %) et 334 un âge physiologique supérieur (10 %). Parmi les patients de moins de 75 ans, 14 % avaient un âge physiologique supérieur contre 8,5 % pour les plus de 75 ans. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont décrites dans le tableau V.1. L'âge moyen des patients était de  $77,6 \pm 6,2$  ans. La majorité était en compagnie à domicile ou en foyer logement (64,5 %), et autonome : 81,3 % des patients avaient un score ADL normal. Environ un tiers prenaient plus de 6 médicaments par jour.

Tableau V.1 : Caractéristiques des patients des 3 sous-cohortes à l'inclusion (N=3427)

Caractéristiques	Total N (%)
<b>Caractéristiques sociodémographiques</b>	
Homme	1486 (43,4)
<i>Niveau d'études</i>	
Primaire – brevet	2713 (80,4)
Baccalauréat – études supérieures	1488 (44,1)
<i>Lieu de vie</i>	
En compagnie à domicile ou foyer logement	2208 (64,5)
Seul à domicile	1214 (35,5)
<b>Caractéristiques gériatriques</b>	
<i>Autonomie</i>	
Score ADL normal	2771 (81,3)
Score IADL normal	2526 (74,2)
<i>Fonction cognitive</i>	
MMSE $\geq$ 27	1989 (62,5)
<i>Évaluation de l'humeur (score GDS)</i>	
Pas de dépression	1817 (53,0)
Dépression possible ou très probable	802 (23,4)
Donnée non renseignée	808 (23,6)
<b>Habitudes de vie</b>	
Consommation alcool	876 (25,8)
Fumeur/se	868 (25,5)
<b>Obésité (IMC <math>\geq</math> 30 kg/m<sup>2</sup>)</b>	985 (30,0)
<b>Antécédents et comorbidités</b>	
Maladie artérielle	652 (19,1)
Hypertension artérielle	2769 (80,9)
Insuffisance cardiaque	431 (12,7)
Fibrillation auriculaire	1283 (37,5)
Diabète de type 2	1392 (40,7)
Cancer	447 (13,1)
Pathologies pulmonaires	392 (11,5)
Pathologies locomotrices	1989 (58,6)
Chutes dans les 12 derniers mois	382 (11,2)
<b>Nombre de médicaments</b>	
< 6 par jour	2304 (67,2)
$\geq$ 6 par jour	1123 (32,8)

## **Association entre les caractéristiques des patients et des médecins à l'inclusion et l'âge physiologique**

Aucune des caractéristiques des médecins (âge, sexe, durée d'exercice) n'était associée à l'estimation de l'âge physiologique, qu'il soit supérieur ou inférieur à l'âge chronologique (tableau V.2).

Les patients avec une insuffisance cardiaque ainsi que les obèses avaient un risque plus élevé de faire plus âgé (figure V.2).

La probabilité de faire plus jeune était plus grande pour les patients de niveau scolaire élevé (baccalauréat ou plus), elle était aussi plus importante en l'absence d'antécédent de maladie artérielle ou d'hypertension artérielle et pour les patients prenant moins de 6 médicaments par jour.

L'autonomie (score IADL) et l'état dépressif des patients étaient associés à l'estimation de l'AP, qu'il soit inférieur ou supérieur à l'âge chronologique.

Plus l'autonomie était dégradée plus le risque de faire âgé était grand, avec un gradient selon le score IADL (OR= 2,43 [1,68 – 3,52] pour un score IADL entre 2 et 3 et OR = 5,04 [2,96 – 8,61] pour un score IADL entre 0 et 1 par rapport à un score IADL normal). Les patients ayant une dépression possible ou probable étaient également plus à risque de faire plus âgé (OR = 1,57 [1,37 – 2,20]) que les non dépressifs.

De façon symétrique, les patients avec une moins bonne autonomie et les patients dépressifs avaient moins de chance de faire plus jeunes que leur âge chronologique.

Tableau V.2 : Association entre les caractéristiques des patients et des médecins à l'inclusion et l'âge physiologique : inférieur/ égal (référence) et supérieur/égal (référence) – Modèle mixte ajusté sur l'âge

	Analyse âge physiologique inférieur				Analyse âge physiologique supérieur		
	Age égal N= 2304	Age inférieur N=779	OR (IC à 95%)	p	Age égal N=2304	Age supérieur N=344	OR (IC à 95%)
<b>Caractéristiques socio-démographiques</b>							
<i>Sexe</i>	995 (74,9)	334 (25,1)	1	0,87	995 (86,4)	157 (13,6)	1
Homme	1309 (74,6)	445 (25,4)	0,87 (0,71-1,07)		1309 (87,5)	187 (12,5)	0,93 (0,72-1,20)
Femme							
<i>Niveau d'études</i>							
Primaire -brevet	1863 (76,2)	581 (23,8)	1	<0,001	1863 (87,4)	269 (12,6)	1
Baccalauréat et plus	403 (68,2)	188 (31,8)	1,83 (1,41-2,36)		403 (85,2)	70 (14,8)	1,19 (0,88-1,61)
<i>Lieu de vie</i>							
Seul à domicile	821 (73,2)	301 (26,8)	1	0,07	821 (73,2)	252 (14,6)	1
En compagnie à domicile ou foyer logement	1480 (75,6)	476 (24,3)	0,84 (0,70-1,01)		1480 (75,6)	92 (10,1)	1,43 (1,08-1,90)
<b>Caractéristiques gériatriques</b>							
<i>Autonomie</i>							
Score ADL							
Score ADL = 6	1897 (74,3)	657 (25,7)	1	0,004	1897 (89,7)	217 (10,3)	1
Score < 6	394 (76,8)	119 (23,2)	0,66 (0,50-0,88)		394 (75,8)	126 (24,2)	3,74 (2,79-5,02)
Score IADL							
Score normal =4	1703(73,0)	631 (27,0)	1		1703(89,9)	192 (10,1)	1
Score IADL [2-3]	479 (80,1)	119 (19,9)	0,38 (0,22-0,66)	0,006	479 (81,9)	106 (18,1)	2,89 (2,08-4,01)
Score IADL [0-1]	105 (80,8)	25 (19,2)	0,38 (0,28-0,51)	<0,001	105 (70,5)	44 (29,5)	6,20 (3,91-9,84)
<i>Fonctions cognitives</i>							
Score MMSE ≥27	1320 (72,5)	501 (27,5)	1	<0,001	1320 (89,1)	162 (10,9)	1
Score MMSE <27	807 (77,1)	239 (22,9)	0,61 (0,49-0,76)		807 (84,0)	148 (16,0)	1,60 (1,22-2,09)
<i>Evaluation de l'humeur (score GDS)</i>							
Pas de dépression	1220 (72,6)	461 (27,4)	1		1220 (90,0)	136 (10,0)	1

Dépression possible ou très probable	552 (80,1)	137 (19,9)	0,60 (0,47-0,78)	<0,001	552 (82,3)	119 (17,7)	2,16 (1,60-2,92)
Donnée non renseignée	532 (74,6)	181 (25,4)	0,89 (0,68-1,17)	0,41	532 (74,6)	89 (14,3)	1,56 (1,13-2,16)
<i>Statut nutritionnel</i>							
Pas d'obésité	901 (73,4)	327 (26,6)	1	0,20	901 (90,6)	94 (9,4)	1
Obésité (IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> )	1306 (75,4)	425 (24,6)	0,88 (0,73-1,07)		1306 (84,9)	233 (15,1)	1,77 (1,34-2,29)
<i>Tabagisme</i>							
Non fumeur	1705 (74,1)	597 (25,9)	1	0,56	1705 (87,8)	236 (12,2)	1
Fumeur	587 (76,8)	177 (23,2)	0,93 (0,74-1,18)		587 (85)	104 (15,0)	1,25 (0,94-1,66)
<i>Consommation alcool</i>							
Non	1708 (75,4)	557 (24,6)	1	0,12	1708 (87,5)	244 (12,5)	1
Oui	568 (72,7)	213 (27,3)	1,22 (0,95-1,58)		568 (85,8)	94 (14,2)	1,10 (0,82-1,46)
<b>Antécédent</b>							
<i>Maladie artérielle</i>							
Non	1856 (73,9)	656 (26,1)	1	0,003	1856 (88,2)	249 (11,8)	1
Oui	438 (78,5)	120 (15,5)	0,61 (0,47-0,80)		438 (82,3)	94 (17,7)	1,65(1,22-2,22)
<i>Cancer</i>							
Non	1995 (74,6)	678 (25,4)	1	0,45	1995 (86,9)	301 (13,1)	1
Oui	306 (75,7)	98 (24,3)	0,90(0,67-1,20)		306 (87,7)	43 (12,3)	0,94 (0,64-1,38)
<i>Insuffisance cardiaque</i>							
Non	2012 (74,6)	684 (25,4)	1	0,03	2012 (87,6)	267 (12,4)	1
Oui	271 (75,9)	86 (24,1)	0,71 (0,52-0,96)		271 (78,6)	74 (21,4)	2,45 (1,79-3,33)
<i>Fibrillation auriculaire</i>							
Non	1444 (74,6)	492 (64,2)	1	0,41	1444 (87,8)	199 (12,1)	1
Oui	854 (75,0)	284 (35,8)	0,90 (0,71-1,15)		854 (85,5)	145 (14,5)	1,31 (1,00-1,72)
<i>Hypertension artérielle</i>							
Non	401 (68,8)	182 (31,2)	1	<0,001	401 (85,3)	69 (14,7)	1
Oui	1900 (76,2)	594 (23,8)	0,58 (0,46-0,74)		1900 (87,4)	275 (12,6)	0,86 (0,63-1,19)
<i>Pathologies respiratoires</i>							
Non	2041 (74,2)	709 (25,8)	1	0,02	2041 (88,1)	277 (11,9)	1
Oui	260 (79,7)	66 (20,3)	0,66 (0,47-0,93)		260 (79,8)	66 (20,2)	1,85 (1,33-2,56)
<i>Diabète</i>							
Non	1341 (58,4)	499 (64,2)	1	0,03	1341 (87,8)	187 (12,2)	1
Oui	957 (41,6)	278 (35,8)	0,77 (0,62-0,97)		957 (85,9)	157 (14,1)	1,21 (0,92-1,60)

<i>Pathologies locomotrices</i>							
Non	1352 (75,9)	430 (24,1)	1	0,003	1352 (86,7)	207 (13,3)	1
Oui	939 (73,6)	333 (26,2)	0,66 (0,53-0,83)		939 (87,8)	131 (12,2)	1,14 (0,87-1,50)
<i>Chutes dans les 12 mois <math>\geq 2</math></i>							
Non	2037 (77,9)	700 (25,6)	1	0,009	2037 (87,5)	290 (12,5)	1
Oui	257 (73,8)	73 (22,9)	0,56 (0,40-0,79)		257 (83,2)	52 (16,8)	1,62 (1,12-2,36)
<b>Nombre de médicaments par jour</b>							
<6 par jour	1542 (73,6)	552 (26,4)	1	0,003	1542 (87,9)	210 (12,1)	1
$\geq 6$ par jour	762 (77,0)	227 (23,0)	0,66 (0,52-0,82)		762 (85,3)	134 (14,7)	1,38 (1,06-1,80)
<b>Caractéristiques du médecin</b>							
<i>Sexe</i>							
Homme	1972 (74,7)	668 (25,3)	1		1972 (87,6)	280 (12,4)	1
Femme	332 (74,9)	111 (25,1)	3.1. (0,72-1,44)	0,95	332 (83,3)	64 (16,2)	1,41 (0,98-2,02)
<i>Age</i>							
<50 ans	967 (74,7)	327 (25,3)	1		967 (85,7)	161 (14,3)	1
$\geq 50$ ans	1337 (74,7)	452 (25,3)	3.2. (0,79-1,34)	0,82	1337 (88,0)	183 (12,0)	0,81 (0,61-1,08)
<i>Durée d'exercice</i>							
< 20 ans	935 (76,7)	284 (23,3)	1		935 (85,4)	160 (14,6)	1
$\geq 20$ ans	1369 (73,4)	495 (26,6)	1,26 (0,97-1,63)	0,09	1369 (89,9)	184 (10,1)	0,77 (0,58-1,01)

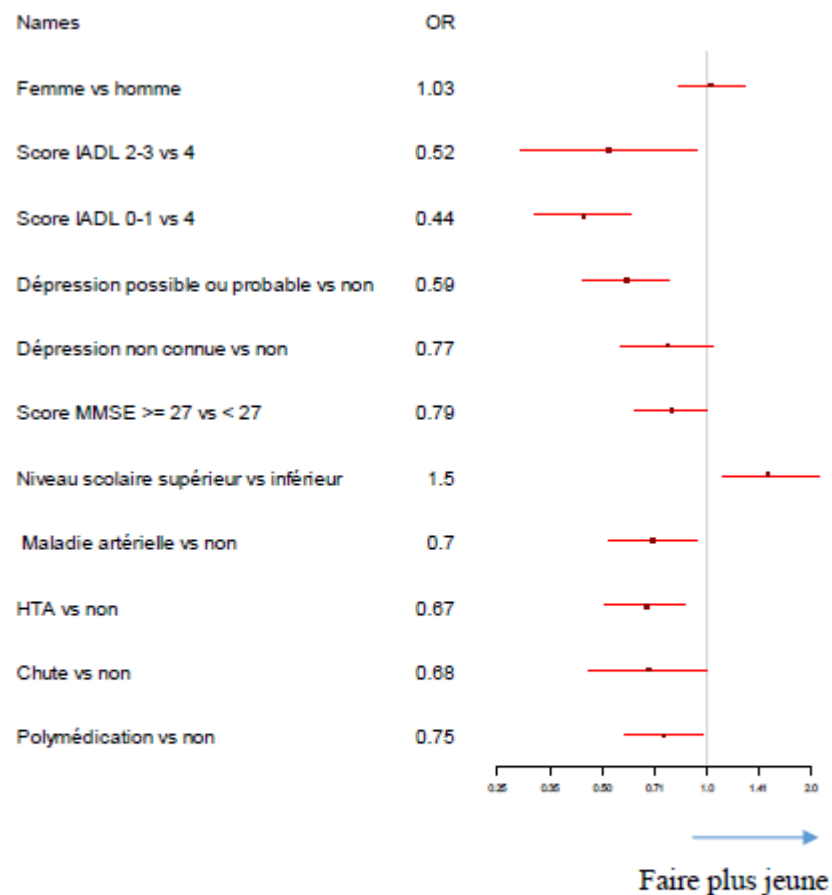


Figure V.2 A : AP inférieur / égal (référence)

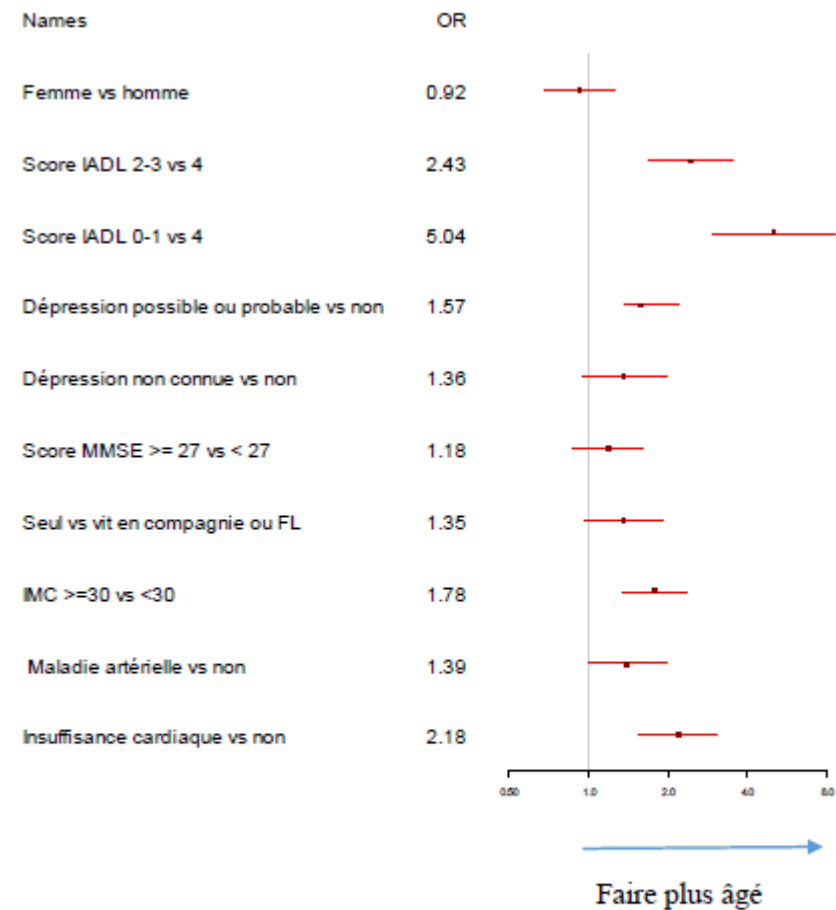


Figure V.2 B : AP supérieur / égal (référence)

Figure V.2 : Analyse de l'association entre les caractéristiques des patients à l'inclusion et l'âge physiologique : inférieur/égal (référence) et supérieur/égal (référence) – Modèle mixte multivarié ajusté sur l'âge



*V.3.a. Association entre les caractéristiques des patients à l'inclusion et l'âge physiologique, stratifiée sur le niveau d'études des patients*

Les résultats de l'analyse stratifiée sur le niveau scolaire sont présentés en tableaux V.3 et V.4. Seuls les modèles finaux avec les variables associées à l'estimation de l'AP sont présentés.

Le risque de faire plus âgé quand l'autonomie était dégradée apparaissait plus grand chez les patients ayant un niveau scolaire primaire ou un brevet par rapport à ceux ayant un diplôme égal ou supérieur au baccalauréat (OR = 2,93 (1,95-4,41) pour un score IADL entre 2 et 3 chez les moins diplômés versus 1,01 (1,48-3,83) chez les plus diplômés, et OR = 5,89 (3,23-10,75) pour un score IADL entre 0 et 1 chez les moins diplômés versus 2,91(0,38-2,68) chez les plus diplômés). Chez les sujets les moins diplômés, l'association entre l'autonomie dégradée et le risque de faire plus âgé est plus forte que chez les plus diplômés.

La « chance » de faire plus jeune lorsque l'autonomie était dégradée avec un score IADL entre 2 et 3 était proche quel que soit le niveau d'études (OR =0,41 (0,29-0,58) chez les moins diplômés versus OR = 0,44 (0,29-0,58) chez les plus diplômés). En revanche, la « chance » de faire plus jeune lorsque l'autonomie était très dégradée (score IADL entre 0 et 1) était moins important chez les moins diplômés (OR = 0,52 (0,27-0,97) chez les moins diplômés que chez les plus diplômés OR = 0,28 (0,10-0,79).

L'interaction entre le niveau scolaire et le score IADL n'était pas significative ni pour l'âge physiologique inférieur/ âge physiologique égal (référence) (p=0,39), ni pour l'âge physiologique supérieur/âge physiologique égale (référence) (p=0,3).

Le sexe des patients n'était pas associé à l'âge physiologique dans les modèles stratifiés.

Tableau V.3: Association entre les caractéristiques des patients à l'inclusion et l'âge physiologique : supérieur/ égal (référence) – Modèle mixte ajusté sur l'âge et stratifié sur le niveau d'études

	Niveau primaire/brevet N= 1869 OR (IC 95 %)		Niveau baccalauréat et plus N=473 OR (IC 95%)	
<b>Caractéristiques sociodémographiques</b>				
<i>Sexe</i>	1		1	
Masculin	0,99 (0,69 – 1,42)	0,95	0,99 (0,70-1,46)	0,95
Féminin				
<i>Lieu de vie</i>				
Seul	1		1	
Compagnie ou FL	1,43 (0,98-2,08)	0,06	1,12 (0,53-2,37)	0,75
<b>Caractéristiques gériatriques</b>				
<i>Score IADL</i>				
Score = 4 (normal)	1		1	
Score [2-3]	2,93 (1,95-4,41)	<0,001	1,01 (1,48-3,83)	0,29
Score [0-1]	5,89(3,23-10,75)		2,91(0,38-2,68)	
<i>Évaluation de l'humeur (score GDS)</i>				
Aucune	1		1	
Non connue	1,38 (0,87-2,03)	0,04	1,68 (0,80-2,79)	0,34
Possible ou très probable	1,63 (1,11-2,42)		1,48(0,67-3,81)	
<i>Score MMSE</i>				
≥ 27	1		1	
<27	1,32 (0,94-1,87)	0,11	1,18 (0,52-2,66)	0,69
<b>Antécédents ou comorbidités</b>				
<i>Maladie artérielle</i>				
Non	1		1	
Oui	1,27 (0,85-1,92)	0,23	2,71 (1,28-5,74)	0,01
<i>Insuffisance cardiaque</i>				
Non	1		1	
Oui	2,44 (1,64-3,64)	<0,001	1,36 (0,57-3,24)	0,49
<i>Obésité</i>				
Non	1		1	
Oui	1,96 (1,42-2,71)	<0,001	1,59 (0,78-3,25)	0,20

Tableau V.4 : Association entre les caractéristiques des patients à l'inclusion et l'âge physiologique : inférieur/ égal (référence) – Modèle mixte multivarié ajusté sur l'âge et stratifié sur le niveau d'études

	Niveau primaire /brevet N= 2245 OR (IC 95 %)		Niveau baccalauréat et plus N=543 OR (IC 95 %)	
<b>Caractéristiques socio-démographiques</b>				
<i>Sexe</i>	1		1	
Hommes	1,21 (0,94-1,57)	0,13	0,65 (0,40-1,07)	0,65
Femmes				
<b>Caractéristiques gériatriques</b>				
<i>Score IADL</i>				
Score = 4 (normal)	1		1	
Score [2-3]	0,41 (0,29-0,58)	<0,001	0,44 (0,29-0,58)	0,002
Score [0-1]	0,52 (0,27-0,97)		0,28 (0,10-0,79)	
<i>Évaluation de l'humeur (score GDS)</i>				
Pas de dépression	1		1	
Données manquantes	0,79 (0,56-1,12)	0,006	0,76 (0,42-1,38)	0,60
Possible ou très probable	0,58 (0,41-0,81)		0,82 (0,45-1,47)	
<i>Score MMSE</i>				
≥ 27	1		1	
<27	0,80 (0,62-1,05)	0,11	0,52 (0,26-1,05)	0,07
<b>Antécédents et comorbidités</b>				
<i>Maladie artérielle</i>				
Non	1		1	
Oui	0,66 (0,47-0,91)	0,016	1,10 (0,58-2,08)	0,76
<i>HTA</i>				
Non	1		1	
Oui	0,75 (0,55-1,03)	0,07	0,41 (0,24-0,70)	0,001
<i>Chute</i>				
Non	1		1	
Oui	0,78 (0,51-1,18)	0,24	0,38 (0,14-1,07)	0,07
<b>Nombre de médicaments par jour</b>				
< 6	1		1	
≥ 6	0,73 (0,55-0,97)	0,03	0,80 (0,42-1,52)	0,49

*V.3.b. Association entre l'âge physiologique à l'inclusion et la mortalité toutes causes confondues après 3 ans de suivi*

Après 3 ans de suivi, 271 patients, sur les 3039 pour lesquels toutes les données nécessaires au modèle de survie étaient disponibles, étaient décédés (8,4 %). Parmi les patients paraissant plus jeunes, 7,5 % étaient décédés (53 sur 703 patients) ; ils étaient 8,7 % parmi ceux faisant leur âge (177 sur 2038) et 13,8 % parmi ceux faisant plus âgés (41 sur 298 patients). Ont été exclus de

l'analyse de survie 165 patients vus uniquement à la visite d'inclusion.

Le risque de décès était plus important pour les sujets faisant leur âge ou plus âgés que chez ceux paraissant plus jeunes : HR= 1,27 [0,93–1,73] pour les patients qui faisaient leur âge comparés à ceux faisant plus jeunes, HR = 1,79 [1,16–2,76] pour les patients faisant plus âgés, avec un test de linéarité significatif (p=0,008) (tableau V.5) : plus le patient faisait âgé, plus le risque de mortalité était important.

Tableau V.5 : Survenue du décès et âge physiologique – Modèle de Cox multivarié (N=3039 patients – 271 décès)

	HR	IC	p
<b>Age physiologique</b>			
AP inférieur à l'âge chronologique	1		
AP égal	1,27	(0,93-1,73)	0,03
AP supérieur	1,79	(1,16-2,76)	
<b>Sexe</b>			
Homme	1		
Femme	0,64	(0,48-0,87)	0,01
<b>Score IADL</b>			
Score IADL normal	1		
Score entre 2-3	1,58	(1,17-2,12)	0,001
Score entre 0-1	1,92	(1,29-2,88)	
<b>Index de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
IMC <25	1		
IMC > 25	0,96	(0,73-1,25)	0,76
<b>Tabagisme</b>			
Non fumeur	1		
Fumeur	1,32	(0,99-1,77)	0,06
<b>Antécédents et comorbidités</b>			
Pas de cancer actif	1		
Cancer actif	1,83	(0,99-3,38)	0,055
Absence d'insuffisance cardiaque	1		
Insuffisance cardiaque	1,86	(1,40-2,47)	<0,001
Absence de pathologies pulmonaires	1		
Pathologie pulmonaire	1,18	(0,85-1,65)	0,33
Absence de diabète	1		
Diabète	1,02	(0,80-1,31)	0,86

## V.4. Discussion

### V.4.a. Résultats principaux

Nos objectifs étaient dans un premier temps d'analyser les caractéristiques des patients et des médecins généralistes qui peuvent jouer sur l'estimation de l'âge physiologique, c'est-à-dire sur l'écart entre l'âge apparent et l'âge chronologique tel que perçu par le médecin généraliste ; puis d'estimer si cet âge physiologique était prédictif de la mortalité toutes causes confondues au bout de 3 ans de suivi.

Les patients peu diplômés, les patients déprimés et les patients les moins autonomes étaient plus susceptibles de paraître plus âgés. Plus les patients paraissaient âgés, plus leur risque de décès augmentait, et ce de façon linéaire : les patients qui faisaient plus que leur âge avait un risque de mortalité plus élevé que ceux faisant leur âge, eux-mêmes ayant un risque de mortalité plus élevé que ceux faisant plus jeune.

### V.4.b. Comparaison avec la littérature

Nos résultats montrent que la dégradation de l'autonomie et la dépression sont associées à l'impression clinique intuitive qu'ont les médecins généralistes de l'état de santé de leurs patients. Aucune de ces caractéristiques ne fait partie du premier score de fragilité historique de Fried (Fried et al. 2001), mais l'autonomie est incluse dans de nombreuses échelles de fragilité validées (Jones et al., 2004; McCusker et al., 2001; Ravaglia et al., 2008; Rockwood et al., 2005; Rolfson et al., 2006, 2006; Schoevaerdt et al., 2004)). Le tableau V.6 décrit les scores de fragilité extraits de revues de la littérature retrouvés sur Pubmed avec les mots-clés : « review, frailty » de 2011 à 2017.

De même, les troubles de l'humeur sont inclus dans plusieurs échelles (Jones et al., 2004; Rockwood et al., 2005; Rolfson et al., 2006, 2006; Schoevaerdt et al., 2004) et notamment dans un score reprenant les critères de Fried en complétant de critère cognitif et de l'humeur (Rothman et al., 2008)

Plusieurs comorbidités étaient associées à l'âge physiologique estimé par les médecins : l'insuffisance cardiaque et l'obésité avec le fait de faire plus âgé, et l'absence de maladie vasculaire et d'hypertension avec le fait de faire plus jeune. Ces maladies sont également incluses dans le modèle de déficit cumulé (Rockwood et al., 2005), qui considère les comorbidités, ainsi que dans certains scores, le Frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment (Jones et al., 2005), the Frailty Index (Searle et al., 2008), et le score SEGA. Nous n'avons trouvé aucune

association entre l'âge physiologique et la maladie pulmonaire chronique, le diabète, ou le cancer. Néanmoins, notre cohorte comprenait peu de fumeurs actuels ou anciens et peu de patients ayant des antécédents de BPCO (Becquemont et al.,2013) ; les patients atteints de diabète étaient pour la plupart bien contrôlés (Bucher et al. 2015) et presque tous les patients atteints de cancer étaient en rémission, ce qui peut expliquer cette absence d'association.

Les caractéristiques socio-économiques, comme le niveau d'éducation, sont inclus dans peu d'échelles de fragilité validées (Carriere et al, 2005). Enfin, la dernière caractéristique du patient que nous avons trouvée associée à l'âge physiologique était la polymédication (prendre 6 médicaments ou plus par jour), qui est l'un des éléments utilisés dans les évaluations des services d'urgence (McCusker et al., 2001, Schoevarfts et al., 2004) et dans d'autres scores (Ravaglia et al,2008 ; Rolfson et al.,2006).

Ainsi, toutes les caractéristiques associées dans notre étude à l'évaluation de l'écart entre l'âge apparent et l'âge chronologique sont incluses dans les scores de fragilité précédemment validés. En outre, comme nous le discutons plus loin, il est probable que l'évaluation de cet écart capture des informations plus larges que la fragilité, en particulier sur le bien-être physique, émotionnel et social.

Tableau V.6 : Description de scores de fragilité

Score	Population	Variables ou items utilisés
Score de Fried (Fried et al, 2001)	Nombre de sujets Pays Age moyen Femmes (%) Durée du suivi	5317 sujets de plus de 65 ans 5 critères de Fried (annexe V.1) De 4-7 ans
Study of Osteoporotic Fractures (SOF) (Ensrud et al.,2008)	Nombre de sujets Pays Age moyen Durée de suivi (moyenne)	6701 femmes Perte de poids involontaire >5% Énergie : « est ce que vous êtes plein d'énergie ? » 9,6 ± 3,3 ans Impossibilité de se lever d'une chaise 5 fois (sans les bras)
Critères de Gill (Rothman et al., 2008)	Nombre de sujets Pays Age moyen Femmes (%) Durée de suivi	754 sujets ≥ 70 ans Etats-Unis 78 ± 5 ans 64,8 7,5 ans Critères de Fried + Critère cognitif (MMS < 24) + Dépression (CESD à ≥ 16)
Frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment (FI-CGA) (Jones et al., 2004)	Nombre de sujets Pays Age moyen Femmes (%)	3736 sujets Canada - 38,30 <b>10 domaines</b> Cognition Humeur Communication (vue, audition, parole) Déplacement Équilibre Continence urinaire Continence fécale État nutritionnel Score IADL et ADL Ressources sociales Comorbidités

CHSA frailty index (Rockwood et al., 2005)	Nombre de sujets	2305 patients	Accumulation de déficit (annexe V.2)
	Pays	Canada	
	Age moyen	80,3 ± 5,9 ans pour les robustes 88,1 ± 7,1 ans pour les très fragiles	
	Femmes (%)	62	
Frailty index (Searle et al., 2008)	Nombre de sujets	754	Accumulation de déficit (annexe V.6)
	Pays	Etats Unis	
	Etendue de l'âge	72 à 98 ans	
	Femmes (%)	64,8	
	Durée de suivi	18 mois	
	Age moyen	80,4 ± 6,8 ans	
	Femmes (%)	53	
Vitesse de marche (Studenski et al., 2011)	Nombre de sujets	34485	Vitesse de marche prédit la mortalité  À l'âge de 75 ans, la survie à 10 ans diminuait avec l'augmentation de la vitesse de marche de 19% à 87% chez les hommes et de 35% à 91% chez les femmes.
	Pays	Etats-Unis 9 cohortes de sujets âgés	
	Age moyen	73,5 ± 5,9 ans	
	Femmes (%)	59,6	



SEGA (Schoevaerds et al.,2004)	Grille élaborée à partir de données de la littérature, d'avis d'experts et de données de la cohorte DECLIC		Age Provenance Nombre de médicaments Maladies associées Humeur Perception de sa santé Chute dans les 6 derniers mois Nutrition AIVQ Mobilité Continence Mobilité Fonctions cognitives
	Cohorte DECLIC à 3 mois après admission à l'hôpital		
	Nombre de sujets	600 de plus de 70 ans	
	Pays	Belgique	
CARRIERE (Carriere et al.,2005)	Nombre de sujets	545 sujets > 75 ans	Age
	Pays	France	Vitesse de marche
	Age (médián)	79 (76-81)	Levée de chaise
	Femme	100 %	Perception de sa santé
			Peur de tomber
			Appui monopodal
			IMC
			Force musculaire
			Activité physique
			Niveau scolaire
RAVAGLIA (Ravaglia et al.,2008)	Nombre de sujets	1007 sujets > 65 ans	Age > 80 ans
	Pays	Italie	Sexe
	Age	74,7 ± 7,1 ans	Inactivité physique
	Femme	55,4 %	3 ou plus médicaments par jour
			Déficit sensoriel
			Circonférence abdominale
			Score IDAL
			Vitesse de marche et équilibre
			Être pessimiste sur sa santé

Identification of Senior at Risk (McClusket et al.,2001)	Nombre de sujets	1673 patients $\geq$ 65 ans	<b>Auto-questionnaire à 6 questions</b>
	Pays	Canada - Québec	Aide à domicile avant l'admission aux urgences
	Age	49% entre 65 et 74 ans	Augmentation des aides depuis le début de la pathologie conduisant le patient aux urgences
	Femmes (%)	56,4%	Hospitalisation récente de plus de 1 nuit dans les 6 mois précédents
			Déficit visuel
			Troubles de la mémoire dans la vie quotidienne
			Polymédication (>3 médicaments par jour)

Nos résultats montrent que l'estimation des médecins généralistes de l'âge physiologique de leurs patients est significativement associée au risque de décès ultérieur des patients. Ce risque de décès toutes causes augmente linéairement plus les patients font âgés. Cette observation doit être rapprochée d'autres résultats qui montrent que les échelles de fragilité peuvent identifier les patients à haut risque de mortalité. Bien que les estimations de l'âge physiologique par les médecins généralistes soient une évaluation subjective de l'état de santé, elles reposent sur une connaissance approfondie des patients, de leurs antécédents médicaux et de leur environnement géographique, familial et social. L'importance du jugement clinique pour prédire le risque de décès a été soulignée dans un travail qui a comparé le pronostic de 10 échelles de fragilité en soins primaires, dont le jugement clinique, « clinical judgment ». Le jugement clinique était « mesuré » par le médecin généraliste sur la question « would you consider this patient to be frail, if frailty is defined as a loss of resources in several domains of functioning (...) increasing the risk of adverse outcomes ? » (Sutorius et al., 2016). La réponse à cette question était en oui/non. Le jugement clinique était l'échelle la plus performante pour la prédiction du décès sur six ans de suivi, un résultat qui va dans le même sens que le nôtre.

Les caractéristiques des généralistes que nous avons étudiées, en particulier le sexe, l'âge et la durée de la pratique, n'étaient pas associées à l'estimation de l'âge physiologique. Néanmoins, d'autres caractéristiques des médecins non testées ici peuvent influencer leurs estimations et leurs classifications de l'âge physiologique, comme la proportion de sujets âgés dans leur patientèle ou le nombre d'années depuis lequel ils suivent leurs patients.

#### *V.4.c. Forces et limites*

Les limites de la cohorte S. AGES ont déjà été discutées (Becquemont et al., 2013) (§ III.4)

L'un des points forts de cette étude est qu'elle a eu lieu dans des conditions de vie réelles, avec une estimation de l'état de santé faites par des médecins généralistes qui suivaient les patients dans la durée et qui les connaissaient bien. Comme nous l'avons déjà mentionné, les caractéristiques du patient associées à l'estimation de l'âge physiologique sont celles que l'on retrouvait dans les échelles de fragilité, ce qui suggère que les médecins généralistes intègrent d'eux-mêmes les caractéristiques de leurs patients pour estimer leur état de santé global. Presque tous les généralistes (99,7%) ont répondu à la question sur l'âge physiologique, ce qui suggère que cette estimation est facile à faire de façon routinière pendant la consultation. Nos résultats appuient notre hypothèse selon laquelle l'âge physiologique peut être un outil d'évaluation de l'état de santé en soins primaires. Le fait que les généralistes de S. AGES soient expérimentés et connaissent bien leurs

patients limite la généralisation et la reproductibilité de nos résultats. Des médecins plus jeunes auraient peut-être une moins bonne connaissance du patient et acquis moins d'expérience clinique.

L'évaluation de l'état de santé des patients âgés est une question importante dans leur prise en charge. Les médecins généralistes sont confrontés, d'une part, à une multitude d'échelles complexes et chronophages pour cette évaluation et, d'autre part, à un nombre accru de patients âgés qui ont besoin d'une telle évaluation. Une estimation rapide et facile de l'état de santé est donc fortement nécessaire en soins primaires. Nos résultats suggèrent que faire plus jeune que son âge, c'est-à-dire présenter un écart défavorable entre l'âge apparent et l'âge chronologique, peut être considéré comme un marqueur fiable de l'état de santé.

Les impressions cliniques des médecins généralistes, fondées sur une connaissance approfondie de leurs patients, semblent pertinentes pour identifier leurs patients les plus fragiles. Cette évaluation pourrait être utilisée comme un outil pour identifier les patients à risque plus élevé (ceux qui semblent plus vieux que leur âge réel) pour lesquels une évaluation détaillée de l'état de santé et de la fragilité devrait être effectuée. Nos résultats soulignent ainsi l'importance des médecins généralistes et de leur vision holistique dans les soins aux personnes âgées.

## **V.5. Conclusion**

Évaluer l'état de santé des personnes âgées est un enjeu important du suivi de leur prise en charge. En soins primaires, les médecins généralistes sont confrontés d'une part à la multiplicité des échelles qui permettent cette évaluation et d'autre part aux difficultés de leur réalisation. Nos résultats suggèrent que faire plus vieux que son âge peut être considéré comme un marqueur d'état de santé.

Pour les médecins généralistes, le bon sens clinique reposant sur la connaissance des patients suffirait à identifier ceux qui sont les plus à risque. Ceci plaide en faveur d'une organisation des soins des sujets âgés autour de la médecine générale et confirme l'intérêt de la vision holistique des médecins généralistes.

Ce travail a été publié dans Preventive Medicine.

## VI. DISCUSSION GENERALE

Notre travail s'est intéressé à la prise en charge du diabète de type 2 chez les sujets âgés de plus de 65 ans non institutionnalisés.

### **VI.1. Caractéristiques des médecins et des patients de S. AGES, biais de recrutement**

Dans une première partie, les caractéristiques des médecins et des patients de S. AGES ont été décrites puis comparées aux caractéristiques des médecins généralistes de métropole pour les médecins, et aux caractéristiques de participants à d'autres études de cohortes de sujets âgés, pour les patients.

Le nombre de médecins ayant accepté de participer a été moins importante que celui prévu initialement (760 médecins contre 2700 prévus). Les hommes médecins étaient surreprésentés. L'âge moyen et la répartition géographique des médecins de S. AGES était proche de celles des médecins de métropole. Ils ont inclus chacun en moyenne  $4,5 \pm 3,1$  patients.

Les patients de la cohorte SA.GES étaient plus âgés que les participants à d'autres études, ce qui s'explique par le ratio de recrutement demandé aux médecins avec 2/3 de patients de plus de 75 ans. Ils avaient un niveau d'étude plus élevé que la population générale du même âge, biais de recrutement retrouvé également dans des cohortes de sujets plus jeunes.

Les sujets de S. AGES diabète avaient un diabète plutôt bien équilibré et avec peu de complications, traité majoritairement par Metformine. A l'inclusion, le traitement était plus intensif lorsque l'HbA1c était plus élevée. Ces résultats sont cohérents avec les données retrouvées dans les autres cohortes de sujets âgés diabétiques.

### **VI.2. La prise en charge des sujets âgés diabétiques**

Dans un second temps, nous avons cherché à évaluer l'impact des nouvelles recommandations de prise en charge du diabète du sujet âgé.

Deux aspects ont été développés :

- l'impact des recommandations sur la survenue d'événements cliniques majeurs ;
- l'évaluation par les médecins généralistes de l'état de santé de leurs patients, première étape à l'application des recommandations.

### **Intérêts et limites des essais cliniques**

Les recommandations actuelles de prise en charge du diabète chez le sujet âgé reposent principalement sur 4 essais cliniques, UKPDS, VADT, ADVANCE et ACCORD, et sur des avis d'experts. Dans les essais cités, les objectifs étaient de comparer les effets d'un traitement intensif du diabète et d'un traitement conventionnel sur la survenue d'événements cardiovasculaires pour les essais ADVANCE, ACCORD et VADT, et sur la survenue de complications macro et microvasculaires pour UKPDS.

Les essais cliniques sont construits pour répondre à la question de l'efficacité d'un traitement et sont la référence dans ce domaine.

A l'échelle de la population générale qui sera celle où le traitement sera utilisé, ils ont leurs propres limites :

- le nombre de sujets inclus en moyenne dans un essai clinique est de 1500 (Montastruc et al., 2015)

Le nombre de sujets nécessaires est calculé pour mettre en évidence l'efficacité d'un traitement mais ce nombre est souvent insuffisant pour mettre en évidence des effets indésirables moins fréquents.

- les sujets sont sélectionnés.

Les femmes sont en général sous-représentées (Schmucker and Vesell, 1993).

Il a été également montré que les patients polypathologiques étaient peu inclus dans les essais. Dans une étude française sur 319 essais cliniques randomisés, 79 essais excluaient des patients ayant une pathologie chronique concomitante (Buffel du Vaure et al., 2016a) ; les pathologies chroniques retenues pour cette étude étaient : cardiopathie ischémique, HTA, IC, AVC, FA, diabète de type 2, BPCO, douleurs chroniques, dépression et démence. Parmi ces essais, 109 concernaient le diabète de type 2 et 80 % de ces essais excluaient des patients avec des pathologies concomitantes, dont 40 % les excluaient pour insuffisance cardiaque, 17 % pour hypertension artérielle et 15 % pour cardiopathie ischémique

- les sujets des essais cliniques sont plutôt jeunes, les sujets âgés sont peu représentés. Sur plus 500 essais cliniques, dans un tiers des cas les sujets âgés n'étaient pas inclus sans qu'une justification ne soit donnée pour cette non inclusion (Bugeja et al.1997). Les hypothèses avancées pour ces exclusions étaient la difficulté possible d'avoir un

consentement et la crainte d'un risque accru d'effets secondaires plus graves et/ou plus fréquents.

- les prescriptions sont contrôlées dans leur indication et leur observance et les co-prescriptions limitées.
- Les essais cliniques se déroulent sur une période limitée. Cependant, les essais cliniques cités dans le diabète ont eu un suivi post-essai.

Pour ces 4 essais cliniques cités, le nombre de sujets était plus conséquent que celui observé en moyenne avec respectivement 11 140 pour ADVANCE, 10 251 patients pour ACCORD, 3867 pour UKPDS et 1791 pour VADT.

Les patients différaient des diabétiques en population générale avec dans UKPDS des sujets nouvellement diagnostiqués. Les patients des 3 autres essais étaient à haut risque vasculaire avec un diabète déséquilibré. Les femmes étaient sous représentées avec des proportions allant de 49 % pour UKPDS33 à 3 % pour les patients de VADT, mais cet essai portait sur une population de vétérans.

Les patients âgés étaient peu représentés et même exclus de l'essai UKPDS. Dans les autres essais la moyenne d'âge s'étalait entre 60 et 66 ans, et pour ACCORD les sujets âgés de plus de 65 ans représentaient 20 % des sujets inclus.

L'étude avec le plus long suivi médian était UKPDS avec 10 ans de suivi. ACCORD et ADVANCE avaient un suivi médian entre 5 et 6 ans. Par ailleurs, VADT et ADVANCE ont prolongé leur essai clinique par des études post-essai avec un suivi de 10 ans.

En résumé, les essais cliniques sont la référence pour définir l'efficacité d'un médicament mais le patient « moyen » de l'essai clinique est issu de la population générale mais les patients des essais cliniques ne sont représentatifs des patients habituellement suivis en vie réelle.

### *VI.2.b. Pharmacoépidémiologie*

#### **Définition**

Le médicament naît du domaine de la recherche scientifique. Les molécules pouvant être actives dans une pathologie sont testées en préclinique, c'est à dire avant usage chez les hommes. Puis après, l'évaluation clinique, l'évaluation de l'usage chez l'homme se déroule en plusieurs phases. La phase 1 se fait chez des volontaires sains. La phase 2 est la phase de première administration chez

les malades avec preuve de concept et choix de la dose. La phase 3 correspond aux essais cliniques dont l'objectif est défini, sur une durée plus longue que la phase précédente, parmi des malades. Suite à la procédure d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), le médicament quitte le domaine expérimental pour être utilisé en conditions réelles. Les médicaments obtiennent une AMM pour une ou des indications et les recommandations de bonne pratique notamment pour les stratégies médicamenteuses. Lorsqu'ils sont soumis à prescription, ils le sont par des médecins, des sages-femmes ou des dentistes, délivrés par des pharmaciens puis pris par des patients. Au final les médicaments sont utilisés à l'échelle d'une population. A l'échelle de la population, le suivi des médicaments a été pendant longtemps axé sur la pharmacovigilance, c'est-à-dire la surveillance de survenue d'effets indésirables médicamenteux. Puis s'est développée la pharmacoépidémiologie pour répondre aux questions plus larges de suivi des médicaments post-AMM. Après la commercialisation du médicament, les études post-AMM visent à compléter l'évaluation du médicament (définir, caractériser ou quantifier les risques) et aussi et d'évaluer son efficacité, décrire son usage (prescription et/ou usage). Dans ces études, le médicament est prescrit en vie réelle donc dans les indications de l'AMM ou en dehors. (Tubach et al,2011).

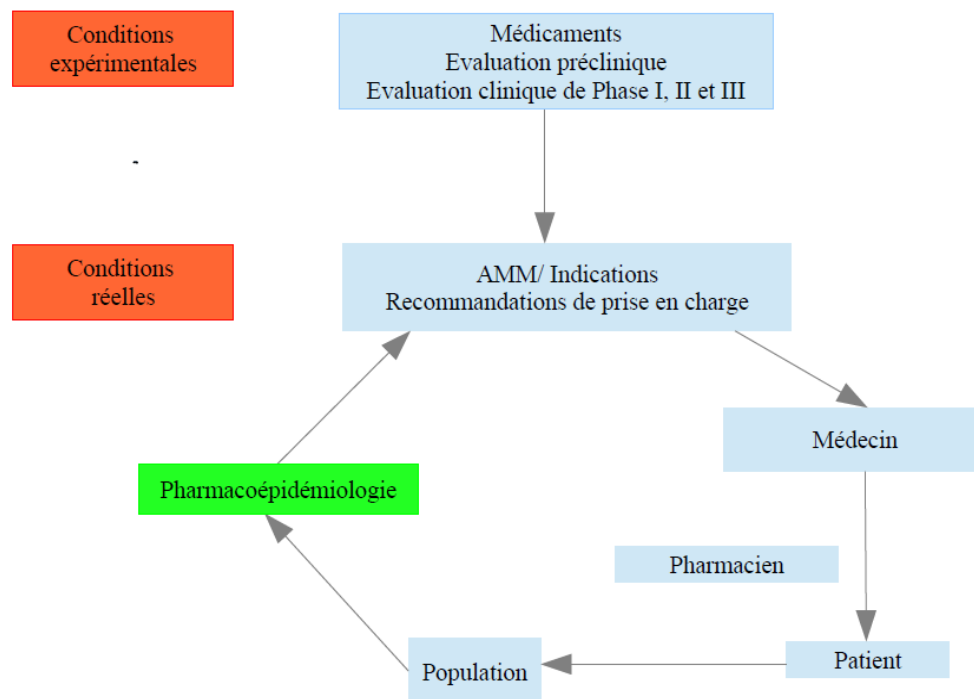


Figure VI.1 : La vie du médicament

La pharmacoépidémiologie se définit comme « l'étude en conditions réelles et sur de grandes populations, de l'usage, de l'efficacité et du risque des médicaments » (Storm Strom et al., 2012).



Elle ouvre des perspectives de recherche avec l'objectif de « bon usage » du médicament.

La pharmacoépidémiologie peut se définir aussi comme l'épidémiologie, « étude de la fréquence des pathologies et, plus généralement, de la distribution des états de santé dans les populations humaines et de leurs déterminants » (Collectif et al., 2009)) appliquée au médicament. Elle demande donc de mettre en œuvre les méthodes et le raisonnement utilisés en épidémiologie.

La pharmacoépidémiologie se base sur différents types d'études.

- Les « case reports » sont des cas rapportés de patients. Le plus souvent, le nombre de cas, ou de patients est limité mais ils peuvent être générateur d'hypothèses ou d'alertes. Ils ne permettent pas de tester des hypothèses.
- L'épidémiologie descriptive cherche à étudier la fréquence et la répartition de paramètres de santé ou de facteurs de risque dans les populations. En pharmacoépidémiologie, il s'agit d'observer une pratique sans intervenir sur le cours naturel des choses. Les travaux d'épidémiologie descriptive peuvent servir à étudier la prescription des médicaments, leur délivrance par les pharmaciens et leur usage. Leur objectif n'est pas de tester des hypothèses, par exemple la survenue d'un événement clinique sous un traitement particulier mais elles peuvent permettre d'en générer.
- Les études pragmatiques cherchent à évaluer l'intérêt d'un traitement nouveau par rapport à un traitement existant (Eschwège and Bouvenot, 1994). Contrairement aux essais cliniques, les patients inclus sont tout venant, le traitement évalué est comparé au traitement usuel. Les médecins qui incluent les patients ne sont pas des investigateurs mais les prescripteurs habituels. Dans les essais pragmatiques, il n'y a pas d'aveugle et les patients ne sont pas randomisés. L'observance, la comédication et l'automédication ne sont pas contrôlées. Les critères d'évaluation sont souvent multiples. L'intérêt est d'avoir une connaissance pratique et d'évaluer une stratégie thérapeutique.
- Les études de cohortes où un groupe de sujets de grand effectif est suivi dans le temps. Les cohortes permettent d'étudier plusieurs critères de jugement, de mesurer des expositions ou des événements inhabituels ou peu fréquents. Dans ces études, le biais de sélection cherche à être limité. Même si les populations des cohortes ne sont pas représentatives de la population générale cible, elles tendent à s'en rapprocher et le sont plus que dans les essais cliniques. Les inconvénients des études de cohorte concernent le recueil des événements qui peut être biaisé par des données manquantes, la mémorisation des événements, les sujets peuvent être perdus de vue, certains événements peuvent ne pas être renseignés ; elles ont un coût important et prennent du temps lors du recueil prospectif.

- Les études cas-témoins cherchent à étudier le lien entre la survenue d'une maladie et l'exposition à un facteur de risque. En pharmacoépidémiologie, le facteur de risque est le médicament, les cas sont les patients prenant le médicament, les témoins étant ceux qui ne le prennent pas.

Les cas-témoins nichés dans des cohortes correspondent à une fusion des deux types d'études.

- Les méta-analyses permettent de colliger les résultats de plusieurs études et d'en faire la synthèse. Le nombre de sujets est plus important et la puissance plus grande. Elles nécessitent une méthodologie rigoureuse notamment dans la sélection des études. Une de leur limite est la comparabilité des études ; une autre est le biais de sélection (biais de publication) qui est en général impossible à contrôler (les études « négatives » étant moins souvent accessibles que les études « positives »).

### **Illustration dans le diabète de type 2**

Nous chercherons à illustrer cette partie par l'exemple des glitazones dans le traitement du diabète et de leur arrêt de commercialisation en 2011.

Avant cette date, les thiazolidinediones commercialisées étaient la rosiglitazone et la pioglitazone.

La rosiglitazone était commercialisée sous les noms Avandia\* et Avandamet\* (rosiglitazone associée à la metformine). L'Avandia a obtenu l'AMM en juillet 2000 et l'Avandamet\* en octobre 2003.

Dès leur mise sur le marché, ces spécialités ne devaient pas être prescrites chez les patients insuffisants cardiaques.

En juin 2010, deux études ont mis en évidence une augmentation du risque d'infarctus du myocarde chez les malades traités par rosiglitazone (Graham et al., 2010 ; Nissen et al., 2010).

La première est une étude de cohorte rétrospective (Graham et al., 2010). Elle a porté sur 227 571 sujets de plus de 65 ans bénéficiant du Medicare aux États-Unis. Les patients avaient 74,4 ans de moyenne d'âge. Un traitement par rosiglitazone ou pioglitazone avait été initié entre juillet 2006 et juin 2009. Les patients ont été suivis durant les 3 ans suivant l'introduction des thiazolidinediones. L'étude suggère que la rosiglitazone est associée à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, AVC, insuffisance cardiaque ou décès) avec un risque attribuable de 1,68 [1,27 – 2,08] d'excès de fréquence pour 100 années-personnes de traitement avec la rosiglitazone comparativement à la pioglitazone.

La seconde était une méta-analyse portant sur les résultats de 56 essais cliniques avec au total, 19056 patients traités par rosiglitazone et 16022 sous traitement contrôle (Nissen et al., 2010). Les

résultats de cette méta-analyse ont mis en évidence une augmentation de risque d'IDM (OR, 1,28; IC 95%, 1,01-1,62; p = 0,04) chez les patients traités par rosiglitazone.

Avandia\* et Avandamet\* ont été retirés du marché en France le 09 juillet 2010.

La pioglitazone était commercialisée sous les noms Actos\* et Competact\*(pioglitazone associée à la Metformine).

L'Actos\* (pioglitazone) a été commercialisé en 2002 et Competact\* en 2006.

Plusieurs études ont suggéré qu'il existait une association possible entre pioglitazone et cancer de la vessie.

En phase préclinique, les rats mâles traités par pioglitazone ont développé plus souvent des tumeurs de la vessie que ceux non traités par pioglitazone (Takeda pharmaceuticals america,2009).

Chez l'homme, plusieurs études ont suggéré un lien entre pioglitazone et cancer de la vessie.

La première n'est pas une étude de pharmaco-épidémiologie mais un essai clinique randomisé multicentrique : PROactive. Les patients étaient traités par pioglitazone versus placebo. Dans la seconde année d'exposition, 6 patients sous pioglitazone ont déclaré un cancer de la vessie contre 3 pour les patients sous placebo (Dormandy et al.,2005 ; Domandy et al., 2009)

En 2003, une étude de pharmacovigilance a été demandée par la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis. Entre janvier 1997 et décembre 2002, 193 099 patients diabétiques de plus de 40 ans issus du Kaiser Permanente Northern California ont été inclus avec 30 1973 exposés et 162 926 non exposés. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre exposés et non exposés pour le risque de cancer de la vessie. Mais il existait un risque accru (HR = 1.4 [1.03 - 2.0]) de cancer de la vessie chez les patients ayant une exposition supérieure à 24 mois (Lewis et al.,2011).

Entre 2004 et 2009, 93 de cas de notifications spontanées de cancer de la vessie sous traitement antidiabétique ont été signalés (Piccinni et al., 2011). Toutes les notifications de cas de cancer de la vessie couplées à la prise de médicaments anti-diabétiques (31 sous pioglitazone ; 29 insuline, 25 sous sulfamides hypoglycémifiants, 8 sous exenadine et 22 autres traitements anti-diabétiques) ont été prises en compte. L'OR pour l'association entre la pioglitazone et le cancer de la vessie était de 4,30 [2,82 – 6,52]. Malgré un biais de notoriété, les résultats étaient cohérents avec une association entre pioglitazone et cancer de la vessie.

En France, le premier cas de notification spontanée date de 2007 et 15 cas avaient été notifiés en avril 2011. L'AFSSAPS a demandé en janvier 2011 à la CNAMTS d'évaluer à partir des données

disponibles l'association entre survenue de cancer de la vessie et exposition à la pioglitazone (Neumann et al.,2012).

Les données sont issues du SNIRAM (Système National Interrégimes de l'Assurance Maladie) et du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information). Ont été inclus 1 491 060 patients diabétiques âgés de 40 à 79 ans en 2006.

L'exposition à la pioglitazone a été définie comme la délivrance de pioglitazone durant 6 mois consécutifs.

Seuls les cas incidents de cancer de la vessie ont été pris en compte (les patients ayant un cancer de la vessie à l'inclusion ou déclaré dans les 6 premiers mois de suivi ont été exclus) et définis à partir du PMSI: diagnostic de cancer de vessie associé à un geste en rapport durant une même hospitalisation.

Parmi les patients inclus, 155 535 patients étaient exposés à la pioglitazone et 1 335 525 non exposés.

Les résultats ont montré une association significative entre exposition à la pioglitazone et cancer de la vessie HR = 1,22 [1,05-1,43].

La pioglitazone a été retirée du marché en juin 2011.

L'histoire des glitazones permet d'illustrer la variété des études de pharmacoépidémiologie avec l'utilisation des notifications spontanées, de méta-analyse, de cohortes, de cas témoins.

### **VI.3. S. AGES et pharmacoépidémiologie**

#### *VI.3.a. S. AGES, une étude de pharmacoépidémiologie*

L'étude S. AGES a été construite pour décrire la prise en charge médicamenteuse des sujets âgés de plus de 65 ans non institutionnalisés pour trois pathologies différentes : diabète de type 2, fibrillation auriculaire et douleurs chronique avec un objectif pharmacoépidémiologique puisqu'il s'agissait dans cette étude observationnelle de décrire la prise en charge des sujets âgés en soins primaires de sujets âgés.

Le tableau VI.1 compare les différences entre les 4 essais cliniques utilisés pour établir les recommandations et la sous cohorte S. AGES diabète.

Tableau VI.1 : Caractéristiques de la sous cohorte SA.GES diabète comparés à celles des 4 essais cliniques utilisés pour établir les recommandations

	Essais cliniques	Cohorte S.AGES
Patients	Sélectionnés Haut risque vasculaire	Tout venant
Témoins	Traitement standard	-
Médecins	Investigateurs	Investigateurs = Médecin généralistes
Protocole	Randomisé Double aveugle	Non randomisé Pas d'aveugle
Suivi	Systématique	Usuel
Observance	Contrôlée	Aléatoire
Comédication - automédication	Contrôlée	Aléatoire
Critères d'évaluation	Principal Secondaire	Multiples
Résultats attribuables	Médicament	Médicaments et/ou contexte
Intérêt	Connaissance explicative AMM	Connaissance pratique Stratégie thérapeutique

S. AGES est une étude en conditions de vie réelle ce qui représente sa première force.

Le recrutement des patients s'est déroulé en population « toute venante », à savoir les patients de médecins généralistes, âgés de plus de 65 ans. Les médecins devaient inclure un ratio de 2/3 de patients de plus de 75 ans pour construire un échantillon de sujets âgés, peu ou pas représentée dans les essais cliniques alors qu'ils représentent une grande partie des sujets diabétiques.

Les investigateurs étaient des médecins généralistes, donc les acteurs de premiers recours pour cette pathologie dans cette population âgée. Probablement s'agissait-il pas de médecins rompus aux études et aux recueils de données ; en effet, le recrutement des médecins n'est pas fait à partir de réseau de recherche en soins primaires.

L'étude S. AGES n'était pas interventionnelle, les médecins étaient libres de leur prescription. Les patients étaient également libres en termes d'automédication et d'observance.

Être investigateur pour S. AGES a pu influencer la prise en charge des patients inclus (effet interventionnel). Cependant, il n'est pas sûr que cet effet ait perduré sur les 3 ans. On peut imaginer que si cet effet a existé, il a été présent à l'inclusion et s'est amendé au cours du temps.

Le suivi prévu par le protocole était calqué sur le suivi en vie réelle. Le rythme des consultations était proche du suivi habituel. Il est en effet recommandé de faire un dosage HbA1c tous les 3 mois et dans la ROSP (Rémunération sur Objectif de Santé Publique, financée par l'Assurance Maladie en fonction d'objectifs à atteindre) il s'agit de faire un dosage tous les 2 à 3 fois par an.

Le suivi de S. AGES correspond à ces recommandations.

Cependant comme nous l'avons déjà discuté S. AGES comporte des limites des limites, en particulier, le nombre restreint de médecins ayant participé à l'étude et les biais de recrutement des patients.

Les critères d'exclusion visaient à ne pas inclure les patients dont le suivi ne pouvait pas être assuré, et ceux ne pouvant pas donner leur consentement. De fait, les patients avec des pathologies évoluées ou des troubles cognitifs n'ont pas été inclus.

### *VI.3.b. Les apports de S. AGES sur la prise en charge des sujets âgés*

Notre travail contribue à l'évaluation de l'impact des recommandations de prise en charge du diabète chez les sujets âgés en fonction de leur état de santé : nous nous sommes intéressés à la survenue d'événements cliniques majeurs en fonction de l'atteinte ou non de la cible thérapeutique chez les patients de la sous-cohorte diabète.

Nos résultats n'ont pas montré une augmentation de survenue d'événements cliniques majeurs chez les patients : décès, hospitalisations ou événements artériels majeurs si la cible d'HbA1c c'est-à-dire l'objectif du traitement était atteinte ou non.

Les limites de ce résultat ont été déjà discutées : S. AGES est une étude observationnelle dont le niveau de preuves est inférieur à celui des essais cliniques et montrer qu'il n'existe pas d'association est plus discutable qu'en montrer l'existence. Toutefois, si on le replace dans le débat sur le bénéfice attendu du traitement intensif du diabète et l'importance chez le sujet âgé de limiter la polymédication, il suggère qu'une cible d'HbA1c plus élevée serait envisageable et conduit à considérer le traitement du diabète non seulement du point de vue de l'équilibre du diabète mais aussi d'une prise en charge globale du patient.

Deux études ancillaires de S.AGES ont également contribué sur la prise en charge des sujets âgés.

La première a analysé l'association entre l'utilisation de médicaments à visée cardiovasculaire (IEC, diurétiques de l'anse et inhibiteurs calciques) et l'insuffisance rénale chronique définie par un débit de filtration glomérulaire  $\leq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Becquemont et al., 2015). Les patients des 3 sous-

cohortes ont été pris en compte, 2505 ont été inclus pour l'analyse. Le suivi a été fait sur 2 ans. L'étude a montré une diminution du débit de filtration glomérulaire. Seule l'introduction des diurétiques de l'anse était associée significativement à la survenue d'insuffisance rénale chronique OR= 1,91 [1,25 – 2,90], p=0,002.

En conclusion, la crainte d'une altération de la fonction rénale sous IEC ne devait pas être une barrière à l'usage de ces médicaments à visée cardiovasculaire chez le sujet âgé

Pour les patients de la sous cohorte S. AGES, une seconde étude s'est intéressée à la prescription des médicaments cardiovasculaires : digoxine, spironolactone et glibenclamide et metformine en fonction du débit de filtration glomérulaire (Becquemont et al.,2016). Comme nous l'avons vu dans notre travail, la metformine est l'antidiabétique oral le plus prescrit pour les patients de la sous cohorte S. AGES diabète, cependant ce traitement doit être adapté à la fonction rénale. La conclusion de l'étude était que le traitement par Metformine n'était pas adapté à la fonction rénale pour environ un quart des patients diabétiques de S. AGES ; même si aucune augmentation de risque de mortalité n'a été mise en évidence sur les 3 ans de suivi.

### *VI.3.c. L'âge physiologique, un outil dans l'application des recommandations de prise en charge des sujets âgés en vie réelle*

Notre travail comporte un apport sur les moyens d'appliquer les recommandations, notamment sur l'utilisation de l'estimation de l'état de santé des patients, première étape de l'applicabilité des recommandations de prise en charge des patients âgés.

Les recommandations de bonne pratique ont dans le domaine de la santé comme objectif « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données. Elles s'inscrivent dans un objectif d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. » (HAS, 2014)

Comme nous allons le discuter, les recommandations ont des limites dans leur application.

### **Application des recommandations par les médecins et les patients**

Il existe des freins à l'application des recommandations de bonne pratique que ce soit au niveau du médecin ou du patient

La DREES, la Fédération nationale des Observatoire Régionaux de Santé (FNORS), des Observatoires régionaux de santé (ORS), l'Union régionale des médecins libéraux (URML) et des Unions régionales des Caisses d'assurance maladie (URCAM) ont constitué un panel (panel d'observatoire des pratiques et des conditions d'exercice) de médecins généralistes sur 5 régions (Basse-Normandie, Bourgogne, Bretagne, Pays de la Loire et PACA permettant d'étudier les pratiques en médecine générale. Les médecins exerçant principalement en libéral sans mode d'exercice particulier exclusif ont été recensés à partir du répertoire ADELI. Un tirage au sort aléatoire stratifié sur le sexe, l'âge (moins de 45 ans, entre 45 et 52 ans et plus de 53 ans, le type de commune d'exercice (urbain, rural, autres) a été effectué. Ont été sollicités 4592 médecins par courrier et 1901 ont répondu. En 2009, 1 905 médecins (201 en Basse-Normandie, 276 en Bourgogne, 403 en Bretagne, 453 en Pays de la Loire et 602 en PACA) ont participé à l'étude sur l'utilisation des recommandations de bonne pratique. Six recommandations ont été sélectionnées : asthme, migraine, dépression, dyslipidémies, HTA et obésité de l'enfant et de l'adolescent (Guerville et al.,2009). Toutes les recommandations n'étaient pas connues ni appliquées de manière identique, celles concernant l'HTA et les dyslipidémies étaient les plus connues et les plus utilisées. Dans cette étude, trois profils de médecins ont été décrits : les fortement adhérents, les moyennement adhérents et les faiblement adhérents. Les fortement adhérents étaient majoritaires avec 58% des médecins. Les freins identifiés pour les moyennement adhérents étaient le nombre de recommandations, le temps nécessaire pour les consulter, les contradictions possibles entre les recommandations, le fait qu'elles ne sont pas adaptées à la médecine générale. D'autre part, les recommandations étaient compatibles avec les préférences des patients pour seulement 38,5% des médecins fortement adhérents et 27% des moyennement adhérents.

Depuis 2010, le panel national de médecins généralistes libéraux a été enrichi de trois sur-échantillons pour les régions partenaires. Au total, entre deux et trois mille médecins généralistes sont interrogés. Cette base de sondage a été constituée à partir du répertoire partagé des professionnels de santé (RPPS) et elle tient compte de l'ensemble des activités libérales du professionnel. Les médecins constituant le panel ont été sélectionnés par tirage aléatoire stratifié sur le sexe, l'âge, le niveau d'activité et le niveau de l'indicateur d'accessibilité potentielle localisé (APL) de la commune d'installation. En 2017, une étude s'est appliquée à caractériser les opinions et les pratiques des médecins généralistes pour la polymédication et les pathologies chroniques multiples (Carrier et al.,2017). L'échantillon était constitué de 1183 praticiens. Les recommandations de bonne pratique apportent une aide concrète à 76% des médecins cependant 80% estiment qu'elles sont difficiles à appliquer chez les patients multimorbides et 57% déclarent



qu'elles peuvent être en contradiction les unes avec les autres.

A l'heure actuelle, 188 recommandations sont publiées par l'HAS. Toutes les recommandations ne concernent pas la médecine générale mais une grande partie s'adresse à eux. Parmi celles-ci, 15 sont identifiées spécifiquement pour les personnes âgées, mais la prise en charge des personnes âgées fait appel à des recommandations qui ont comme champ d'application toute la population. Par exemple, les recommandations de prise en charge thérapeutique du diabète pour les sujets âgés sont nichées au cœur des recommandations pour toute la population.

L'étude ENTRED a permis de décrire la prise en charge des sujets diabétiques, ainsi que le suivi des examens recommandés dans la surveillance du diabète et à leur évolution, par exemple, de décrire les examens complémentaires. En 2015, le Bulletin d'épidémiologie hebdomadaire a publié une étude sur le suivi des examens recommandés dans la surveillance du diabète en France entre les années 2001 et 2013 (Fosse-Edorh et al.,2015). Ses données permettent d'accéder à ce qui a été fait réellement par les patients et non ce que le médecin préconise.

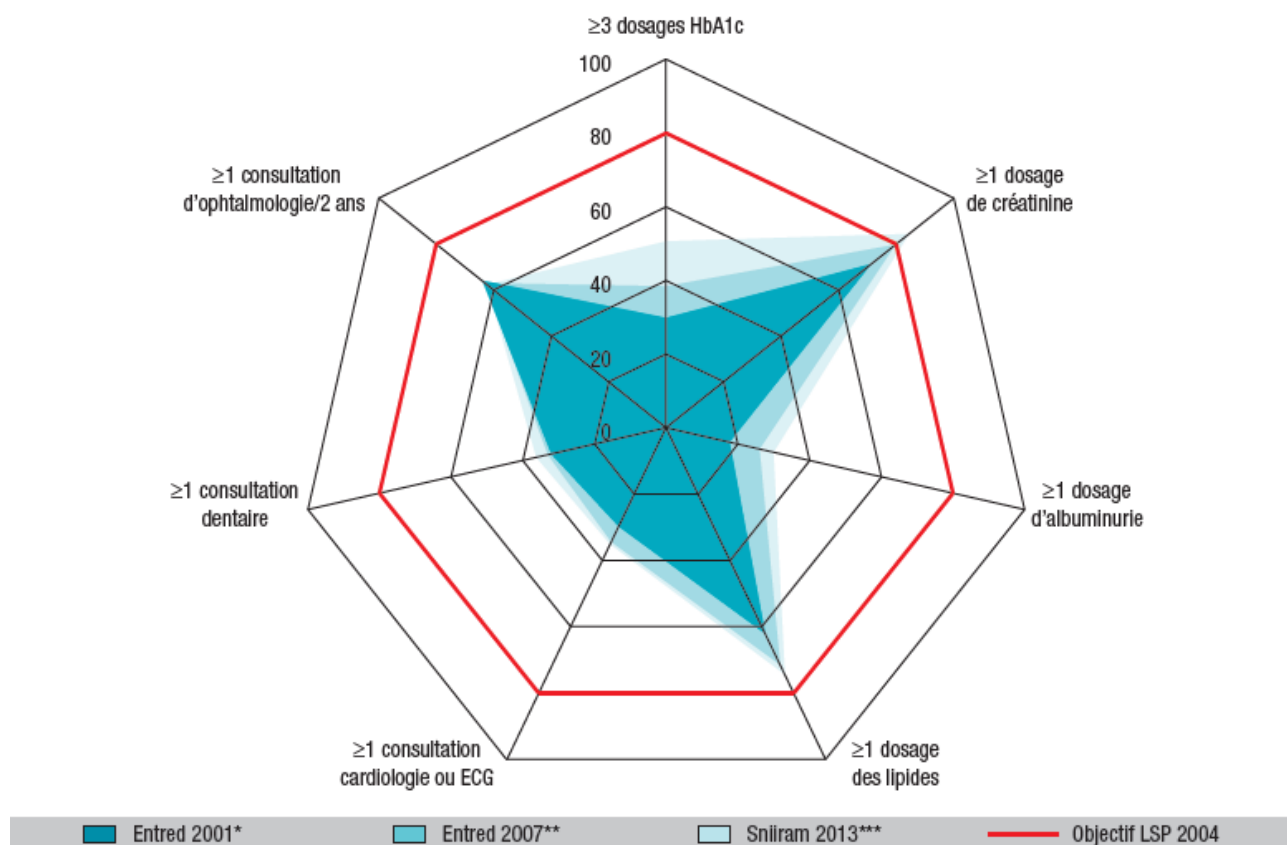


Figure VI.2 : Proportion de personnes diabétiques traitées pharmacologiquement ayant bénéficié des examens de suivi recommandés, France entière, 2001, 2007 et 2013

Source : BEH 34-35, novembre 2015

La figure VI.2 représente la proportion des diabétiques traités pharmacologiquement ayant

bénéficié des examens de suivi recommandés, en France sur les années 2001, 2007 et 2013.

Les examens de suivi recommandés sont en progression sauf pour les consultations ophtalmologiques et le suivi cardiologique mais seul le dosage de créatinine atteignait les objectifs fixés par la Loi santé publique. Dans cette étude, les résultats sont issus des données de remboursement, ce qui ne permet de distinguer ce qui a été prescrit et non réalisé de ce qui a été non prescrit. Cependant, cela illustre la difficulté à tenir des objectifs de suivi.

En 2016, une étude a décrit la charge de soins potentielle issue de l'application des recommandations de bonne pratique chez des patients multimorbides (Buffel du Vaure et al., 2016b). Six pathologies ont été retenues : l'HTA, le diabète de type 2, la cardiopathie ischémique, la BPCO, la dépression et l'arthrose du genou. Le profil type du patient a été défini par un homme de 45 à 62 ans. Pour un patient ayant 3 pathologies chroniques en suivant les recommandations, le patient prend entre 6 à 13 comprimés par jour, consulte un professionnel de santé entre 1,2 et 5,9 fois par mois, et la moyenne du temps passé en soins en fonction de la combinaison de pathologies étaient entre  $49,6 \pm 27,3$  et  $71,0 \pm 34,5$  heures. Les auteurs dans leur conclusion, insistent sur la nécessité de construire des recommandations adaptées pour les patients multimorbides et avec des objectifs réalisables pour les patients.

Les recommandations qui ont comme objectif d'être des outils pour la prise en charge des patients ne sont appliquées de manière homogène ni par les médecins ni par les patients.

Il est d'ailleurs intéressant de souligner que l'étude S. AGES a été débutée avant les nouvelles recommandations de prise en charge du diabète de 2013. Dès 2006, la prise en charge du diabète du sujet âgé de plus 75 ans devait être adaptée mais les recommandations avaient alors une classification des sujets ayant bien vieilli et des sujets soit en fin de vie ou alors en très mauvais état de santé.

Nous pouvons considérer que parmi les patients de S. AGES à l'inclusion, il n'y avait pas de patients en fin de vie et nous savons que la proportion de sujets en mauvais état de santé était peu importante. En 2011, la majorité des sujets de S. AGES devait être dans la catégorie « bien vieilli ». Cependant en analyse bivariée, il existait bien une différence d'HbA1c entre les groupes bon état de santé, malade et très malade avec un gradient, plus l'état de santé était dégradé plus l'HbA1c moyenne était élevée. Cette observation nous suggère que les médecins avaient adapté la cible d'HbA1c en fonction de l'état de santé de leurs patients avant même que les recommandations de 2013 détaillent plus les catégories de sujets âgés.

En résumé, l'application et l'applicabilité des recommandations peuvent être discutées. L'une des

difficultés d'application des recommandations de prise en charge du diabète chez le sujet âgé est l'évaluation de l'état de santé des sujets âgés pour définir leur cible thérapeutique. Les états de santé étaient définis dans les recommandations mais sans outil pour le médecin généraliste.

**L'âge physiologique, comme indicateur de l'état de santé, un outil supplémentaire dans la prise en charge des patients par les médecins généralistes**

La recommandation sur la prise en charge thérapeutique du diabète nécessitait d'évaluer l'état de santé du patient mais sans outil pratique pour la pratique de routine (figure VI.3).

## Objectifs glycémiques selon le profil du patient

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % <sup>1</sup>
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (&lt; 5 ans)</li> <li>ou avec des complications macrovasculaires évoluées</li> <li>ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (&gt; 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères</li> </ul>	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> <li>infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque</li> <li>atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal)</li> <li>atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques)</li> <li>artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique</li> <li>accident vasculaire cérébral récent (&lt; 6 mois)</li> </ul>	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A <sup>2</sup> et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

1. Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des alphaglucosidases).

2. Stades 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et 5 : < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Figure VI.3 : Objectifs d'HbA1c selon le profil du patient

Source : Fiche Mémo – Stratégie thérapeutique de l'équilibre glycémique du diabète de type 2 – HAS 2013

Dans le profil des patients âgés, les notions de fragilité et d'espérance de vie sont citées.

La fragilité est également utilisée dans l'adaptation des traitements. Les exemples le plus cités sont l'oncologie et la cardiologie. L'oncologie est un domaine où la fragilité est étudiée comme un outil pour le choix de la stratégie thérapeutique. De nombreuses recherches ont lieu dans ce domaine.

L'objectif est d'identifier la balance bénéfices-risques des traitements (Béland et al.,2013).

Nous pouvons illustrer ce propos en chirurgie cardiaque. L'étude FrailtyABC'S (Frailty Assessment Before Cardiac Surgery Study) concernait des patients de plus de 70 ans devant avoir soit un pontage coronarien ou valvulopathie. L'étude a montré que la baisse de la vitesse de marche était associée à une augmentation de la mortalité post-opératoire, à une surmorbidity importante, à un recours plus important aux soins de suite en post-opératoire et à une augmentation de la durée de séjour (OR = 3.05; IC 95% [1.23 - 7.54]). La vitesse de marche dans cette étude n'était pas corrélée à l'âge, la fraction d'éjection ventriculaire ou à d'autre score de risque utilisés en chirurgie cardiaque (Afilalo et al.,2010).

Dans ces deux domaines, le concept de fragilité est utilisé pour repérer la vulnérabilité d'un sujet à de potentiel traitement agressif, donc de repérer dans une population plutôt bien portante les sujets fragiles plus à risque de complications graves.

Nous sommes partis d'une constatation de bon sens de la vie de tous les jours, dire d'une personne qu'elle fait plus jeune sous-entend qu'elle est en bonne santé et inversement une personne faisait plus âgée serait en moins bonne santé. Les médecins de S. AGES ont été amenés à évaluer l'écart entre l'âge apparent du patient et son âge chronologique. La dépression, la perte d'autonomie, l'insuffisance cardiaque et l'obésité était associés à un risque plus élevé de faire plus âgé, alors que l'absence de dépression, une autonomie conservée et un niveau d'études élevé était associé à un risque plus élevé de faire plus jeune. Ces items sont des variables prises en compte dans les scores de fragilité. Les médecins généralistes intègrent probablement plus que ces données pour estimer l'âge physiologique en se basant sur leur connaissance holistique du patient et leur expérience. Nos résultats ont mis en évidence que l'estimation de l'âge physiologique était prédictive de la mortalité : plus les patients faisaient âgés plus le risque de décéder était grand. Cependant ce résultat reste à discuter, notamment sur la reproductibilité de cette évaluation et sur la généralisation de nos résultats, les médecins de S. AGES étaient expérimentés et évaluaient leurs patients qu'ils suivaient. Cependant, cet outil ouvre une perspective intéressante car il est simple, intégrable dans le temps d'une consultation.

#### **VI.4. Conclusion**

Notre travail a porté sur une population peu étudiée par les essais cliniques : les sujets âgés avec une proportion importante de plus de 75 ans. De plus elle a été réalisée en vie réelle ce qui a offert l'une

des premières études permettant de décrire la prise en charge des sujets âgés par les médecins généralistes. Nos résultats ouvrent deux perspectives de recherche.

La première, sur la prise en charge du diabète, les recommandations de prise en charge de 2013 n'avaient pas été évaluées. Les résultats de la cohorte S. AGES y participent. Il faudrait poursuivre ce travail pour confirmer qu'un traitement moins strict du diabète de type 2 chez les sujets âgés c'est à dire avoir une HbA1c plus élevée serait possible sans augmentation de survenue de complications et pour définir une cible thérapeutique plus adaptée à la population âgée.

Comme nous l'avons vu, les sujets âgés sont une population hétérogène avec des sujets en bon état de santé ayant bien vieilli et d'autres non. L'âge chronologique n'est pas un bon outil pour définir le traitement à adapter, il faut s'attacher à l'état de santé du sujet. Dans de nombreux domaines se sont attachées à développer des scores afin d'adapter ces traitements, en se rapprochant de la fragilité. Pour le diabète c'est l'état de santé qui est en question. Les données de S. AGES nous ont permis d'explorer l'âge physiologique ou l'écart entre l'âge chronologique et l'âge apparent du patient. Cette estimation intégrant les données biosychosociales du patient et l'expérience du médecin dans notre travail était prédictive de la mortalité à 3 ans. Si ce résultat est confirmé par d'autres études, cet outil simple et rapide pourrait permettre d'estimer en pratique courant l'état de santé des patients âgés par les médecins généralistes et d'améliorer encore la prise en charge de leurs patients

## VII. REFERENCES

- 3C Study Group (2003). Vascular factors and risk of dementia: design of the Three-City Study and baseline characteristics of the study population. *Neuroepidemiology* 22, 316–325.
- Abraira, C., Duckworth, W., McCarren, M., Emanuele, N., Arca, D., Reda, D., Henderson, W., and VA Cooperative Study of Glycemic Control and Complications in Diabetes Mellitus Type 2 (2003). Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. *J. Diabetes Complications* 17, 314–322.
- ACCORD Study Group, Buse, J.B., Bigger, J.T., Byington, R.P., Cooper, L.S., Cushman, W.C., Friedewald, W.T., Genuth, S., Gerstein, H.C., Ginsberg, H.N., et al. (2007). Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am. J. Cardiol.* 99, 21i–33i.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein, H.C., Miller, M.E., Byington, R.P., Goff, D.C., Bigger, J.T., Buse, J.B., Cushman, W.C., Genuth, S., Ismail-Beigi, F., et al. (2008). Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 358, 2545–2559.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., Neal, B., Billot, L., Woodward, M., Marre, M., Cooper, M., Glasziou, P., et al. (2008). Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 358, 2560–2572.
- ALFEDIAM (2008). Guide pour la prise en charge du sujet âgé diabétique âgé. *Médecine des maladies métaboliques*, 2, 1-55  
[https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm\\_2008\\_guide\\_diabetique\\_age.pdf](https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/mmm_2008_guide_diabetique_age.pdf)
- Afilalo, J., Eisenberg, M.J., Morin, J.-F., Bergman, H., Monette, J., Noiseux, N., Perrault, L.P., Alexander, K.P., Langlois, Y., Dendukuri, N., et al. (2010). Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56, 1668–1676.
- Agoritsas, T., Deom, M., and Perneger, T.V. (2011). Study design attributes influenced patients' willingness to participate in clinical research: a randomized vignette-based study. *J. Clin. Epidemiol.* 64, 107–115.
- Barberger-Gateau, P., Dartigues, J.F., and Letenneur, L. (1993). Four Instrumental Activities of Daily Living Score as a predictor of one-year incident dementia. *Age Ageing* 22, 457–463.
- Becquemont, L., Benattar-Zibi, L., Bertin, P., Berrut, G., Corruble, E., Danchin, N., Delespierre, T., Derumeaux, G., Falissard, B., Forette, F., et al. (2013). National observatory on the therapeutic management in ambulatory care patients aged 65 and over, with type 2 diabetes, chronic pain or atrial fibrillation. *Thérapie* 68, 265–283.
- Becquemont, L., Bauduceau, B., Benattar-Zibi, L., Berrut, G., Bertin, P., Bucher, S., Corruble, E., Danchin, N., al-Salameh, A., Derumeaux, G., et al. (2015). Association between Cardiovascular Drugs and Chronic Kidney Disease in Non-Institutionalized Elderly Patients. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 117, 137–143.
- Becquemont, L., Bauduceau, B., Benattar-Zibi, L., Al-Salameh, A., Berrut, G., Bertin, P., Bucher, S., Corruble, E., Danchin, N., Derumeaux, G., et al. (2016). Cardiovascular Drugs and Metformin

- Drug Dosage According to Renal Function in Non-Institutionalized Elderly Patients. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* *118*, 468–473.
- Beijer, H.J.M., and de Blaey, C.J. (2002). Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm. World Sci. PWS* *24*, 46–54.
- Béland, François Michel, Hervé Lautman, Albert (2013) *La fragilité des personnes âgées : définitions, controverses et perspectives d'action / sous la direction de François Béland, Hervé Michel ; préface d'Albert Lautman Presses de l'École des hautes études en santé publique*
- Bertin, P., Becquemont, L., Corruble, E., Derumeaux, G., Falissard, B., Hanon, O., Pinget, M., and Forette, F. (2013). The therapeutic management of chronic pain in ambulatory care patients aged 65 and over in France: the S.AGES Cohort. Baseline data. *J. Nutr. Health Aging* *17*, 681–686.
- Biessels, G.J., Deary, I.J., and Ryan, C.M. (2008). Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol.* *7*, 184–190.
- Blanpain, N. (2011) *L'espérance de vie s'accroît, les inégalités sociales face à la mort demeurent. Insee Première. 1372*, 1-4
- Blanpain, N. (2016) *Les hommes cadres vivent toujours 6 ans de plus que les hommes ouvriers - Insee Première. 1584*, 1-4
- Blanpain, N., and Buisson, G. (2016). *Projections de population à l'horizon 2070. Insee Première. 1619*, 1-4
- Collectif, Bouyer, J., Hémon, D., Cordier, S., and Derriennic, F. (2009). *Epidémiologie : Principes et méthodes quantitatives (Paris: Tec & Doc Lavoisier).*
- Bucher, S., Bauduceau, B., Benattar-Zibi, L., Bertin, P., Berrut, G., Corruble, E., Danchin, N., Despierre, T., Derumeaux, G., Doucet, J., et al. (2015). Primary care management of non-institutionalized elderly diabetic patients: The S.AGES cohort - Baseline data. *Prim. Care Diabetes* *9*, 267–274.
- Budnitz, D.S., Lovegrove, M.C., Shehab, N., and Richards, C.L. (2011). Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N. Engl. J. Med.* *365*, 2002–2012.
- Buffel du Vaure, C., Dechartres, A., Battin, C., Ravaud, P., and Boutron, I. (2016a). Exclusion of patients with concomitant chronic conditions in ongoing randomised controlled trials targeting 10 common chronic conditions and registered at ClinicalTrials.gov: a systematic review of registration details. *BMJ Open* *6*, e012265.
- Buffel du Vaure, C., Ravaud, P., Baron, G., Barnes, C., Gilberg, S., and Boutron, I. (2016b). Potential workload in applying clinical practice guidelines for patients with chronic conditions and multimorbidity: a systematic analysis. *BMJ Open* *6*, e010119.
- Bugeja, G., Kumar, A., and Banerjee, A.K. (1997). Exclusion of elderly people from clinical research: a descriptive study of published reports. *BMJ* *315*, 1059.
- Calderón-Larrañaga, A., Poblador-Plou, B., González-Rubio, F., Gimeno-Feliu, L.A., Abad-Díez, J.M., and Prados-Torres, A. (2012). Multimorbidity, polypharmacy, referrals, and adverse drug events: are we doing things well? *Br. J. Gen. Pract. J. R. Coll. Gen. Pract.* *62*, e821-826.
- Carrier, H., Zaytseva, A., Bocquier, A., Verger, P., Barlet, M., Chaput, H., Marbot, C., Bouvenot, G., Filippi, S., Jozancy, F., Fortin, M., Sirven, N., Verdoux, H., (2017) *Polymédication et*



pathologies chroniques multiples : opinions et pratiques des médecins généralistes, *Études et Résultats*, DREES.1039,1-8

Carrière, I., Colvez, A., Favier, F., Jeandel, C., Blain, H., and EPIDOS study group (2005). Hierarchical components of physical frailty predicted incidence of dependency in a cohort of elderly women. *J. Clin. Epidemiol.* 58, 1180–1187.

Conseil National de l'Ordre de Médecins (2009). Atlas de la démographie médicale 2009 <https://www.conseil-national.medecin.fr/article/atlas-de-la-demographie-medicale-2009-de-serieuses-menaces-sur-l-acces-aux-soins-898>

Cohen-Solal, A., and Logeart, D. (2007). [Diabetes and heart failure, a fatal association]. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* 100, 535–546.

Cohen-Solal, A., Beauvais, F., and Logeart, D. (2008). Heart failure and diabetes mellitus: epidemiology and management of an alarming association. *J. Card. Fail.* 14, 615–625.

Cour des comptes. Rapport annuel au parlement sur la sécurité sociale septembre 2003. <http://www.comptes.fr/Cour-des-ccomptes/publications/rapports/secu2003/introduction.html>

Cukierman, T., Gerstein, H.C., and Williamson, J.D. (2005). Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 48, 2460–2469.

DGS (2005). La prévention des complications du diabète – direction générale de la santé – 2005 <http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/DPdiabete2.pdf>

Dormandy, J., Bhattacharya, M., van Troostenburg de Bruyn, A.-R., and PROactive investigators (2009). Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf.* 32, 187–202.

Dormandy, J.A., Charbonnel, B., Eckland, D.J.A., Erdmann, E., Massi-Benedetti, M., Moules, I.K., Skene, A.M., Tan, M.H., Lefèbvre, P.J., Murray, G.D., et al. (2005). Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 366, 1279–1289.

Doucet, J., Le Floch, J.-P., Bauduceau, B., Verny, C., and SFD/SFGG Intergroup (2012). GERODIAB: Glycaemic control and 5-year morbidity/mortality of type 2 diabetic patients aged 70 years and older: 1. Description of the population at inclusion. *Diabetes Metab.* 38, 523–530.

Duckworth, W., Abaira, C., Moritz, T., Reda, D., Emanuele, N., Reaven, P.D., Zieve, F.J., Marks, J., Davis, S.N., Hayward, R., et al. (2009). Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 360, 129–139.

Ensrud, K.E., Ewing, S.K., Taylor, B.C., Fink, H.A., Cawthon, P.M., Stone, K.L., Hillier, T.A., Cauley, J.A., Hochberg, M.C., Rodondi, N., et al. (2008). Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch. Intern. Med.* 168, 382–389.

Eschwège, E., and Bouvenot, G. (1994). [Explanatory or pragmatic trials, the dualism]. *Rev. Med. Interne* 15, 357–361.

Fagot-Campagna, A., Romon, I., Fosse, S., Roudier, C. (2010) Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique. Institut de veille sanitaire, 1-12 <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies->

chroniques-et-traumatismes/2010/Prevalence-et-incidence-du-diabete-et-mortalite-liee-au-diabete-en-France

Folstein, M.F., Folstein, S.E., and McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189–198.

Fortin, M., Bravo, G., Hudon, C., Vanasse, A., and Lapointe, L. (2005). Prevalence of multimorbidity among adults seen in family practice. *Ann. Fam. Med.* 3, 223–228.

Fosse-Edorh, S., Mandereau-Bruno, L. (2015) Suivi des examens recommandés dans la surveillance du diabète en France, en 2013. *Bull Epidémiol Hebd.* 34-35,645-54.

[http://www.invs.sante.fr/beh/2015/34-35/2015\\_34-35\\_5.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2015/34-35/2015_34-35_5.html)

Fried, L.P., Tangen, C.M., Walston, J., Newman, A.B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W.J., Burke, G., et al. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 56, M146-156.

Fuster, V., Rydén, L.E., Asinger, R.W., Cannom, D.S., Crijns, H.J., Frye, R.L., Halperin, J.L., Kay, G.N., Klein, W.W., Lévy, S., et al. (2001). ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 104, 2118–2150.

Gabet, A., Lamarche-Vadel, A., Chin, F., Juillièrre, Y., de Peretti, C., Olié V. (2014) Mortalité due à l'insuffisance cardiaque en France, évolutions 2000-2010. *Bull Epidémiol Hebd.* 21-22:386-94. [http://www.invs.sante.fr/beh/2014/21-22/2014\\_21-22\\_3.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2014/21-22/2014_21-22_3.html)

Gayet-Ageron, A., Agoritsas, T., Schiesari, L., Kolly, V., and Perneger, T.V. (2011). Barriers to participation in a patient satisfaction survey: who are we missing? *PloS One* 6, e26852.

Goldberg, M., Carton, M., Descatha, A., Leclerc, A., Roquelaure, Y., Santin, G., Zins, M., and CONSTANCES team (2017). CONSTANCES: a general prospective population-based cohort for occupational and environmental epidemiology: cohort profile. *Occup. Environ. Med.* 74, 66–71.

Graham, D.J., Ouellet-Hellstrom, R., MaCurdy, T.E., Ali, F., Sholley, C., Worrall, C., and Kelman, J.A. (2010). Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA* 304, 411–418.

Guerville, M.A., Paraponaris, A., Régi, J.C., Vaissade, L., Ventelou, B., Verger P. (2009). Les pratiques en médecine générale : formation médicale continue, évaluation des pratiques et utilisation des recommandations de bonne pratique. *Études et Résultats, DREES*, 708, 1-8

HAS.(2006), TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DU DIABETE DE TYPE 2 (Actualisation) [http://www.formindep.org/IMG/pdf/recos\\_diabete-2006.pdf](http://www.formindep.org/IMG/pdf/recos_diabete-2006.pdf)

HAS (2005) Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa\\_synth\\_biblio\\_2006\\_08\\_28\\_\\_16\\_44\\_51\\_580.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf)

- HAS (2013) Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 Méthode « Recommandations pour la pratique clinique». Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_reco\\_diabete\\_type\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf)
- HAS (2014) Méthodes d'élaboration des recommandations de bonne pratique [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_418716/fr/methodes-d-elaboration-des-recommandations-de-bonne-pratique](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_418716/fr/methodes-d-elaboration-des-recommandations-de-bonne-pratique)
- Hayward, R.A., Reaven, P.D., Wiitala, W.L., Bahn, G.D., Reda, D.J., Ge, L., McCarren, M., Duckworth, W.C., Emanuele, N.V., and VADT Investigators (2015). Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 372, 2197–2206.
- Holman, R.R., Paul, S.K., Bethel, M.A., Matthews, D.R., and Neil, H.A.W. (2008). 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 359, 1577–1589.
- Huang, E.S., Basu, A., O'Grady, M., and Capretta, J.C. (2009). Projecting the future diabetes population size and related costs for the U.S. *Diabetes Care* 32, 2225–2229.
- Huang, E.S., Liu, J.Y., Moffet, H.H., John, P.M., and Karter, A.J. (2011). Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study. *Diabetes Care* 34, 1329–1336.
- Inzucchi, S.E., Bergenstal, R.M., Buse, J.B., Diamant, M., Ferrannini, E., Nauck, M., Peters, A.L., Tsapas, A., Wender, R., and Matthews, D.R. (2012). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 55, 1577–1596.
- INPES (2009) Baromètre santé médecins généralistes (2009). <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1343.pdf>
- Ismail-Beigi, F., Moghissi, E., Tiktin, M., Hirsch, I.B., Inzucchi, S.E., and Genuth, S. (2011). Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann. Intern. Med.* 154, 554–559.
- Jones, D., Song, X., Mitnitski, A., and Rockwood, K. (2005). Evaluation of a frailty index based on a comprehensive geriatric assessment in a population based study of elderly Canadians. *Aging Clin. Exp. Res.* 17, 465–471.
- Jones, D.M., Song, X., and Rockwood, K. (2004). Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment. *J. Am. Geriatr. Soc.* 52, 1929–1933.
- Katz, S., Ford, A.B., Moskowitz, R.W., Jackson, B.A., and Jaffe, M.W. (1963). STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *JAMA* 185, 914–919.
- Kontopantelis, E. DAS (2016). Simulation-based power calculations for mixed effects modelling: *indpower* in Stata. *J. Stat. Softw.*
- Labarthe, G. (2004). Les consultations et visites des médecins généralistes, un essai de typologie. *Etudes et résultats, DREES*, 315, 1-12
- Laroche, M.-L., Charmes, J.-P., Nouaille, Y., Picard, N., and Merle, L. (2007). Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 63, 177–186.

- Levey, A.S., Bosch, J.P., Lewis, J.B., Greene, T., Rogers, N., and Roth, D. (1999). A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 130, 461–470.
- Lévy, S., Maarek, M., Coumel, P., Guize, L., Lekieffre, J., Medvedowsky, J.L., and Sebaoun, A. (1999). Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 99, 3028–3035.
- Le Fur, P. (2009) Le temps de travail des médecins généralistes. Une synthèse des données disponibles. <http://www.irdes.fr/Publications/Qes/Qes144.pdf>
- LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires | Legifrance [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.docidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>
- Mahmood, S.S., Levy, D., Vasan, R.S., and Wang, T.J. (2014). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet Lond. Engl.* 383, 999–1008.
- Mandereau-Bruno, L., Denis, P., Fagot-Campagna, A., Fosse-Edorh, S. (2014) Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012. *Bull Epidémiol Hebd.* 30-31:493-9. [http://www.invs.sante.fr/beh/2014/30-31/2014\\_30-31\\_1.html](http://www.invs.sante.fr/beh/2014/30-31/2014_30-31_1.html)
- Mangoni, A.A., and Jackson, S.H.D. (2004). Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 57, 6–14.
- Marc, L.G., Raue, P.J., and Bruce, M.L. (2008). Screening performance of the 15-item geriatric depression scale in a diverse elderly home care population. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry* 16, 914–921.
- Martikainen, P., Nihtilä, E., and Moustgaard, H. (2008). The effects of socioeconomic status and health on transitions in living arrangements and mortality: a longitudinal analysis of elderly Finnish men and women from 1997 to 2002. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 63, S99-109.
- Matthews, D.R., and Tsapas, A. (2008). Four decades of uncertainty: landmark trials in glycaemic control and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 5, 216–218.
- Mazzaglia, G., Roti, L., Corsini, G., Colombini, A., Maciocco, G., Marchionni, N., Buiatti, E., Ferrucci, L., and Di Bari, M. (2007). Screening of older community-dwelling people at risk for death and hospitalization: the Assistenza Socio-Sanitaria in Italia project. *J. Am. Geriatr. Soc.* 55, 1955–1960.
- McCusker, J., Verdon, J., Tousignant, P., de Courval, L.P., Dendukuri, N., and Belzile, E. (2001). Rapid emergency department intervention for older people reduces risk of functional decline: results of a multicenter randomized trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* 49, 1272–1281.
- Miller, M.E., Williamson, J.D., Gerstein, H.C., Byington, R.P., Cushman, W.C., Ginsberg, H.N., Ambrosius, W.T., Lovato, L., Applegate, W.B., and ACCORD Investigators (2014). Effects of randomization to intensive glucose control on adverse events, cardiovascular disease, and mortality in older versus younger adults in the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 37, 634–643.
- Ministère de la Santé et des Solidarités( 2006)Plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur 2006-2010). <http://solidarites->

sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan\_d\_amelioration\_de\_la\_prise\_en\_charge\_de\_la\_douleur\_2006-2010\_.pdf

Ministère de l'éducation nationale (2007). Le baccalauréat 2007  
<http://cache.media.education.gouv.fr/file/47/9/5479.pdf>

Montastruc, J.-L., Sommet, A., Montastruc, F., Moulis, G., Bagheri, H., Damase-michel, C., and Lapeyre-mestre, M. (2015). [Pharmacoepidemiology: definition, methods and applications]. *Bull. Acad. Natl. Med.* 199, 263–273; discussion 273.

Moulias; S. et al. (2004). Polyalgies du sujet âgé. *Revue du rhumatisme.* 71, 462–467

Nathan, D.M. (2015). Diabetes: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* 314, 1052–1062.

Neumann, A., Weill, A., Ricordeau, P., Fagot, J.P., Alla, F., and Allemand, H. (2012). Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 55, 1953–1962.

OMS (2010) - Plan d'action 2008-2013 pour la Stratégie mondiale de lutte contre les maladies non transmissibles-2010 [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44253/1/9789242597417\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44253/1/9789242597417_fre.pdf)

OMS (2016) - Rapport mondial sur le diabète – 2016 -  
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254648/1/9789242565256-fre.pdf?ua=1>

Page, M.J., French, S.D., McKenzie, J.E., O'Connor, D.A., and Green, S.E. (2011). Recruitment difficulties in a primary care cluster randomised trial: investigating factors contributing to general practitioners' recruitment of patients. *BMC Med. Res. Methodol.* 11, 35.

Parker, L., Moran, G.M., Roberts, L.M., Calvert, M., and McCahon, D. (2014). The burden of common chronic disease on health-related quality of life in an elderly community-dwelling population in the UK. *Fam. Pract.* 31, 557–563.

Piccinni, C., Motola, D., Marchesini, G., and Poluzzi, E. (2011). Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 34, 1369–1371.

Pornet, C., Bourdel-Marchasson, I., Lecomte, P., Eschwège, E., Romon, I., Fosse, S., Assogba, F., Roudier, C., Fagot-Campagna, A., and ENTRED Scientific Committee (2011). Trends in the quality of care for elderly people with type 2 diabetes: the need for improvements in safety and quality (the 2001 and 2007 ENTRED Surveys). *Diabetes Metab.* 37, 152–161.

Prince, M.J., Wu, F., Guo, Y., Gutierrez Robledo, L.M., O'Donnell, M., Sullivan, R., and Yusuf, S. (2015). The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet Lond. Engl.* 385, 549–562.

Ravaglia, G., Forti, P., Lucicesare, A., Pisacane, N., Rietti, E., and Patterson, C. (2008). Development of an easy prognostic score for frailty outcomes in the aged. *Age Ageing* 37, 161–166.

Rockwood, K., Song, X., MacKnight, C., Bergman, H., Hogan, D.B., McDowell, I., and Mitnitski, A. (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* 173, 489–495.

Rolfson, D.B., Majumdar, S.R., Tsuyuki, R.T., Tahir, A., and Rockwood, K. (2006). Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing* 35, 526–529.

- Rothman, M.D., Leo-Summers, L., and Gill, T.M. (2008). Prognostic significance of potential frailty criteria. *J. Am. Geriatr. Soc.* 56, 2211–2216.
- Schmucker, D.L., and Vesell, E.S. (1993). Underrepresentation of women in clinical drug trials. *Clin. Pharmacol. Ther.* 54, 11–15.
- Schoevaerdt, D., Bieltloy, S., Malhomme, B., Rezette, C., Gillet, J., Vanpee, P., Cornette, C., and Swine, C. (2004). Identification précoce du profil gériatrique en salle d'urgences: présentation de la grille SEGA = early identification of the geriatric profile in the emergency department: presentation of the Short Emergency Geriatric Assessment (SEGA). *Rev Geriatr* 29, 169–178.
- Searle, S.D., Mitnitski, A., Gahbauer, E.A., Gill, T.M., and Rockwood, K. (2008). A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 8, 24.
- Selvin, E., Coresh, J., and Brancati, F.L. (2006). The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the u.s. *Diabetes Care* 29, 2415–2419.
- Shaw, J.E., Sicree, R.A., and Zimmet, P.Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 87, 4–14.
- Sibley, K.M., Voth, J., Munce, S.E., Straus, S.E., and Jaglal, S.B. (2014). Chronic disease and falls in community-dwelling Canadians over 65 years old: a population-based study exploring associations with number and pattern of chronic conditions. *BMC Geriatr.* 14, 22.
- Spaar, A., Frey, M., Turk, A., Karrer, W., and Puhan, M.A. (2009). Recruitment barriers in a randomized controlled trial from the physicians' perspective: a postal survey. *BMC Med. Res. Methodol.* 9, 14.
- Strandhagen, E., Berg, C., Lissner, L., Nunez, L., Rosengren, A., Torén, K., and Thelle, D.S. (2010). Selection bias in a population survey with registry linkage: potential effect on socioeconomic gradient in cardiovascular risk. *Eur. J. Epidemiol.* 25, 163–172.
- Stratton, I.M., Adler, A.I., Neil, H.A., Matthews, D.R., Manley, S.E., Cull, C.A., Hadden, D., Turner, R.C., and Holman, R.R. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321, 405–412.
- Strom, B.L., Kimmel, S.E., and Hennessy, S. (2012). *Pharmacoepidemiology* (Chichester (GB): Wiley-Blackwell).
- Studenski, S., Perera, S., Patel, K., Rosano, C., Faulkner, K., Inzitari, M., Brach, J., Chandler, J., Cawthon, P., Connor, E.B., et al. (2011). Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 305, 50–58.
- Supper, I., Ecochard, R., Bois, C., Paumier, F., Bez, N., and Letrilliart, L. (2011). How do French GPs consider participating in primary care research: the DRIM study. *Fam. Pract.* 28, 226–232.
- Takeda Pharmaceuticals America (2009), Inc. Actos (pioglitazone Hydrochloride) Tablets: Full Prescribing Information. <http://www.actos.com>
- Tancredi, M., Rosengren, A., Svensson, A.-M., Kosiborod, M., Pivodic, A., Gudbjörnsdóttir, S., Wedel, H., Clements, M., Dahlqvist, S., and Lind, M. (2015). Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 373, 1720–1732.
- Tinetti, M.E., and Williams, C.S. (1997). Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home. *N. Engl. J. Med.* 337, 1279–1284.

Tran, P.D., Leclerc, A., Chastang, J.F., and Goldberg, M. (1994). [Prevalence of health problems in the Gazel (EDF-GDF) cohort: regional distribution and disparities]. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 42, 285–300.

Tubach, F., Lamarque-Garnier, V., Castot, A., and participants of Round Table N° 5 of Giens XXVI (2011). Role of the post-marketing authorisation studies in drug risk surveillance: specifications and methodologies. *Therapie* 66, 355–362, 347–354.

Whitmer, R.A., Karter, A.J., Yaffe, K., Quesenberry, C.P., and Selby, J.V. (2009). Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 301, 1565–1572.

Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., and King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27, 1047–1053.

Young, J. (2016). *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques* (Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson).

Zins, M., Goldberg, M., and CONSTANCES team (2015). The French CONSTANCES population-based cohort: design, inclusion and follow-up. *Eur. J. Epidemiol.* 30, 1317–1328.

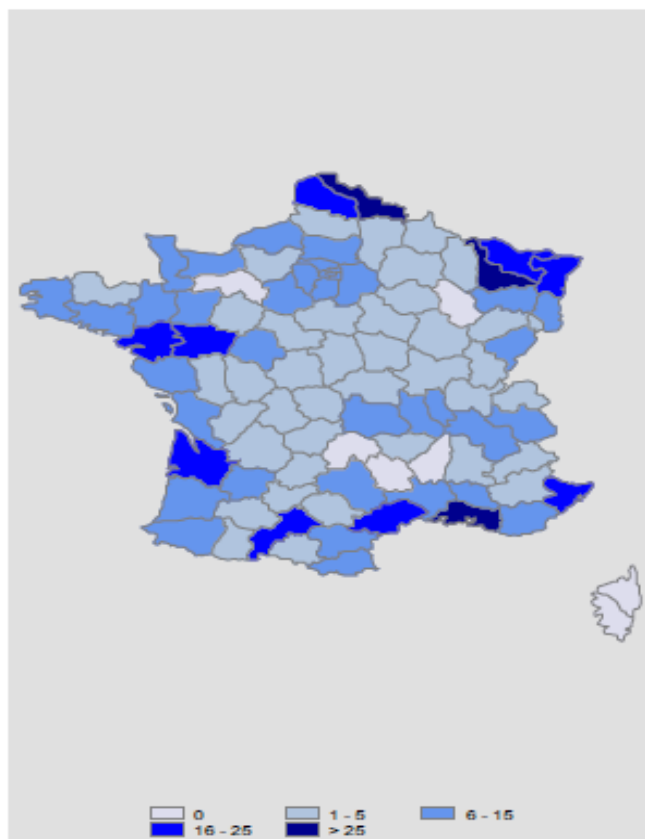
Zoungas, S., Chalmers, J., Neal, B., Billot, L., Li, Q., Hiraakawa, Y., Arima, H., Monaghan, H., Joshi, R., Colagiuri, S., et al. (2014). Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 371, 1392–1406.

(1998a). Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond. Engl.* 352, 854–865.

(1998b). Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond. Engl.* 352, 837–853.

## VIII. ANNEXES

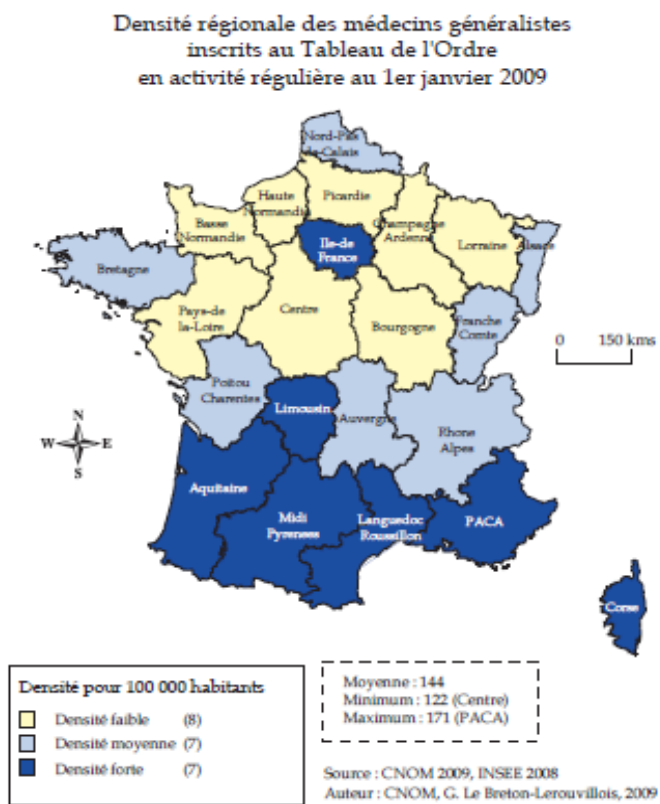
### Annexe III.1 : Répartition géographique des médecins de la cohorte S.AGES



Source : Becquemont L, Benattar-Zibi L, Bertin P, Berrut G, Corruble E, Danchin N, et al. National observatory on the therapeutic management in ambulatory care patients aged 65 and over, with type 2 diabetes, chronic pain or atrial fibrillation. *Thérapie*. 2013 Jul-Aug;68(4):265–83.

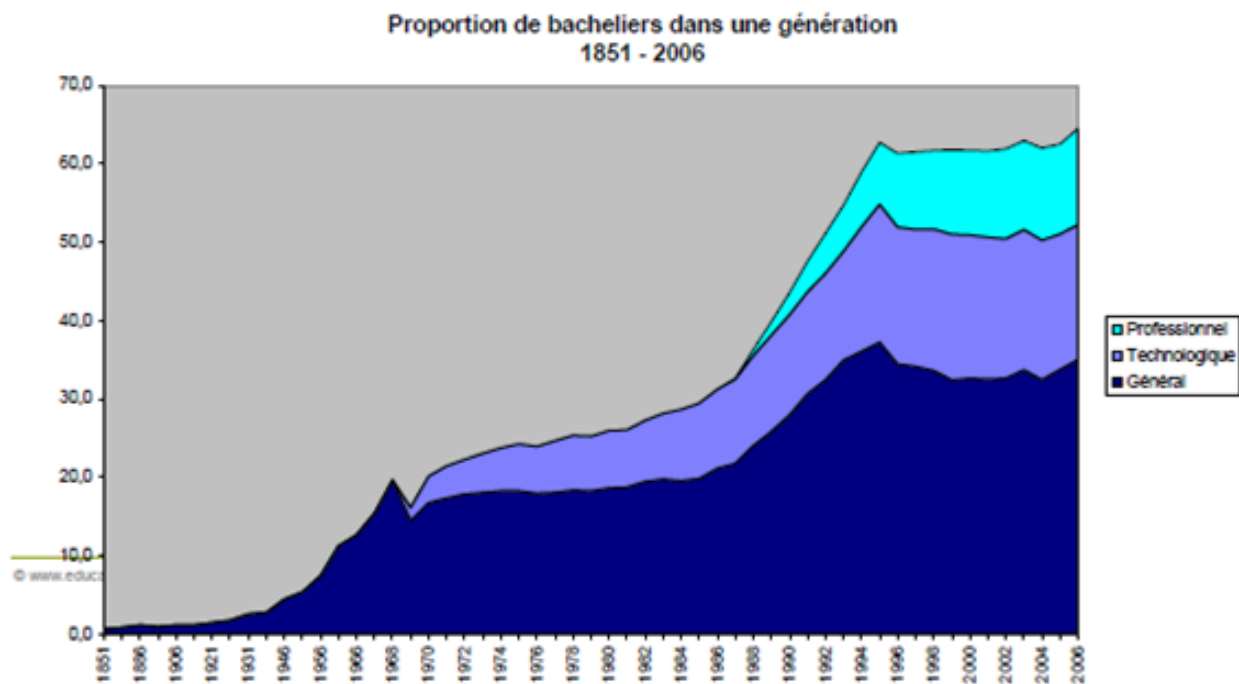


Annexe III.2 : Répartition géographique des médecins en France au 1er janvier 2009 – Source : CNOM 2009



Source : *Atlas de la démographie médicale 2009* <https://www.conseil-national.medecin.fr/article/atlas-de-la-demographie-medecale-2009-de-serieuses-menaces-sur-l-acces-aux-soins-898>

Annexe III.3 : Répartition du taux de bacheliers pour une génération



Source : Ministère de l'éducation nationale – Le baccalauréat 2007  
<http://cache.media.education.gouv.fr/file/47/9/5479.pdf>

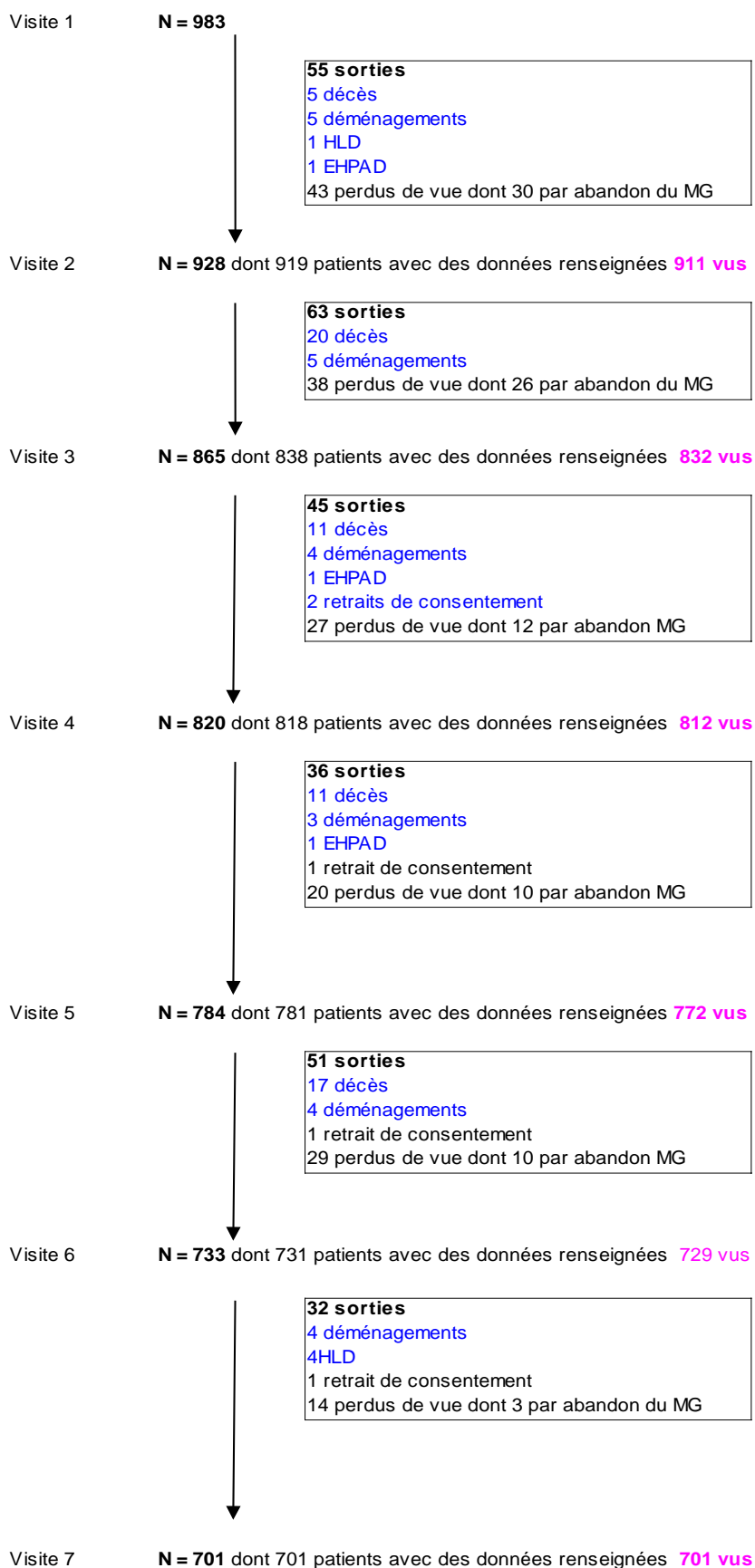
## Annexe V.1: Critères de Fried

Indicateurs	Mesures associées
Amaigrissement	Perte de poids de plus de 4,5kg ou $\geq 5\%$ par an
Faiblesse/fatigue/symptomatologie dépressive	Sensation d'épuisement 3-4 jours par semaine ou plus selon l'échelle d'autoévaluation <i>US Center for Epidemiological Studies depression scale</i> (Radloff, 1977) La semaine passée, combien de fois avez-vous l'impression que « tout ce que vous faisiez était difficile ou que vous n'en pouviez plus » ?
Sédentarité	Dépense d'énergie – <i>Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire</i> (1_ activités) < 383 Kcal/semaine (homme) < 270 Kcal/semaine (femme)
Vitesse de marche lente	Temps de parcours de 4,57 m sans arrêt, modulé selon le sexe et la taille $\geq 7s$ pour 1 femme $\leq 1m59$ (homme $\leq 1m73$ ) $\geq 6s$ pour 1 femme $> 1m59$ (homme $> 1m73$ )
Faible force de préhension	Force de préhension, modulée selon la taille et l'indice de masse corporelle

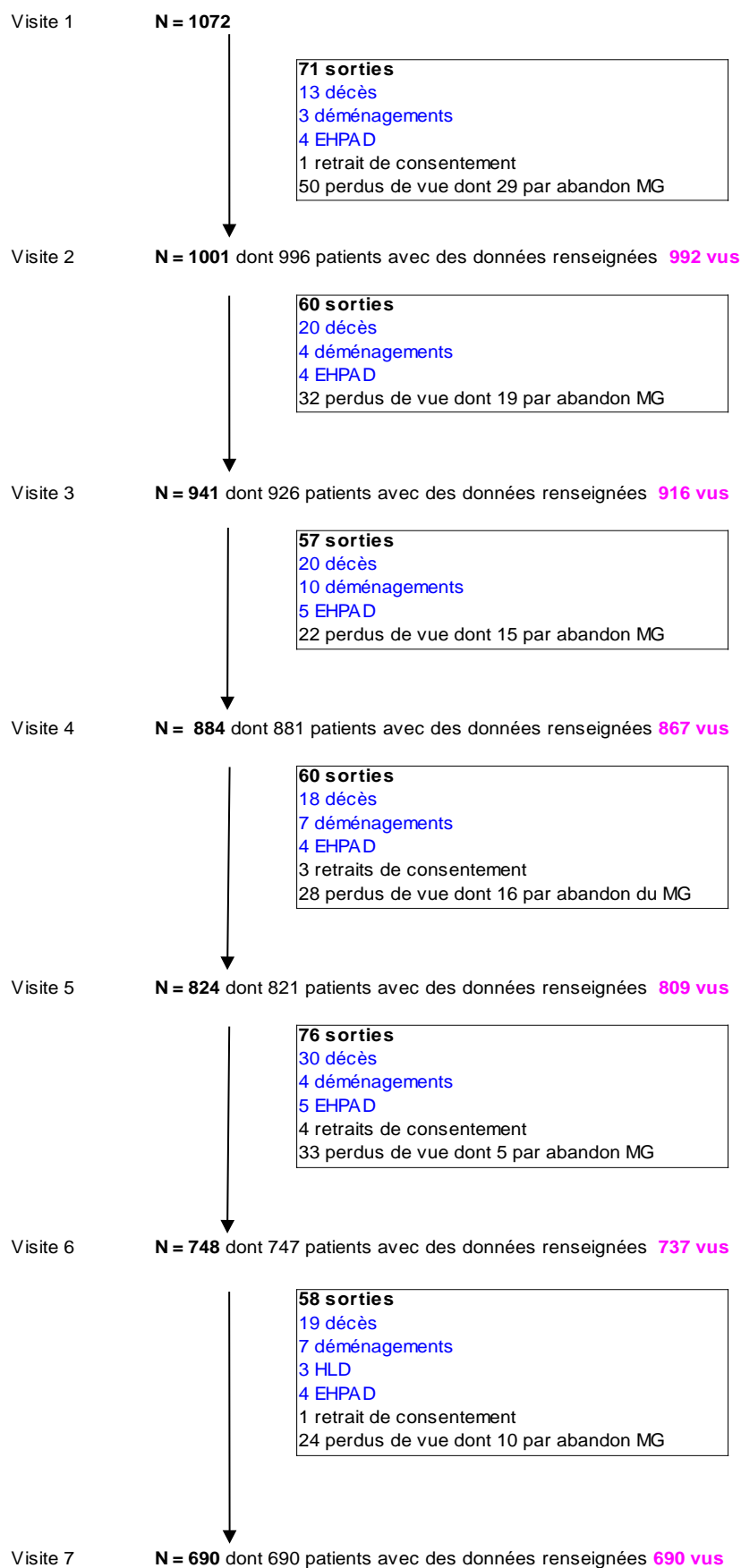
Fragilité	$\geq 3$ critères
Préfragilité	1 ou 2 critères
Robustesse	0 critère

Appendix 1: List of variables used by the Canadian Study of Health and Aging to construct the 70-item CSHA Frailty Index		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Changes in everyday activities</li> <li>• Head and neck problems</li> <li>• Poor muscle tone in neck</li> <li>• Bradykinesia, facial</li> <li>• Problems getting dressed</li> <li>• Problems with bathing</li> <li>• Problems carrying out personal grooming</li> <li>• Urinary incontinence</li> <li>• Toileting problems</li> <li>• Bulk difficulties</li> <li>• Rectal problems</li> <li>• Gastrointestinal problems</li> <li>• Problems cooking</li> <li>• Sucking problems</li> <li>• Problems going out alone</li> <li>• Impaired mobility</li> <li>• Musculoskeletal problems</li> <li>• Bradykinesia of the limbs</li> <li>• Poor muscle tone in limbs</li> <li>• Poor limb coordination</li> <li>• Poor coordination, trunk</li> <li>• Poor standing posture</li> <li>• Irregular gait pattern</li> <li>• Falls</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mood problems</li> <li>• Feeling sad, blue, depressed</li> <li>• History of depressed mood</li> <li>• Tiredness all the time</li> <li>• Depression (clinical impression)</li> <li>• Sleep changes</li> <li>• Restlessness</li> <li>• Memory changes</li> <li>• Short-term memory impairment</li> <li>• Long-term memory impairment</li> <li>• Changes in general mental functioning</li> <li>• Onset of cognitive symptoms</li> <li>• Clouding or delirium</li> <li>• Paranoid features</li> <li>• History relevant to cognitive impairment or loss</li> <li>• Family history relevant to cognitive impairment or loss</li> <li>• Impaired vibration</li> <li>• Tremor at rest</li> <li>• Postural tremor</li> <li>• Intention tremor</li> <li>• History of Parkinson's disease</li> <li>• Family history of degenerative disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seizures, partial complex</li> <li>• Seizures, generalized</li> <li>• Syncope or blackouts</li> <li>• Headache</li> <li>• Cerebrovascular problems</li> <li>• History of stroke</li> <li>• History of diabetes mellitus</li> <li>• Arterial hypertension</li> <li>• Peripheral pulses</li> <li>• Cardiac problems</li> <li>• Myocardial infarction</li> <li>• Arrhythmia</li> <li>• Congestive heart failure</li> <li>• Lung problems</li> <li>• Respiratory problems</li> <li>• History of thyroid disease</li> <li>• Thyroid problems</li> <li>• Skin problems</li> <li>• Malignant disease</li> <li>• Breast problems</li> <li>• Abdominal problems</li> <li>• Presence of snout reflex</li> <li>• Presence of the palmomental reflex</li> <li>• Other medical history</li> </ul>

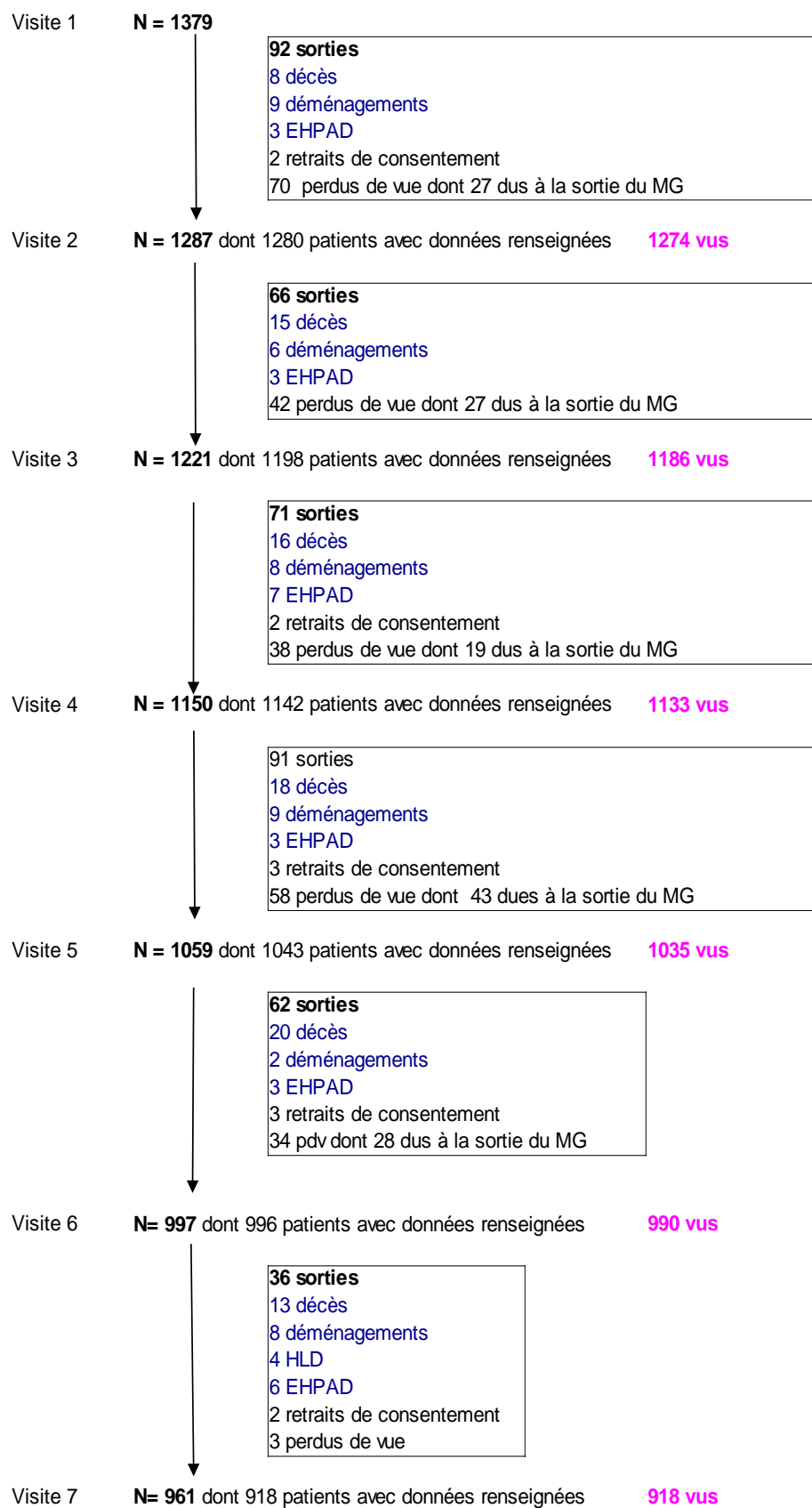
### Annexe V.3 : Diagramme de flux de la sous-cohorte S.AGES diabète



## Annexe V.4: Diagramme de flux de la sous-cohorte fibrillation auriculaire



## Annexe V.5: Diagramme de flux de la sous-cohorte douleurs chroniques



## Annexe V.6: Variables retenues dans le score de Searle

**Table 1: Health Variables and Cut-points for the Frailty Index**

List of 40 Variables included in the frailty index	Cut Point
Help Bathing	Yes = 1, No = 0
Help Dressing	Yes = 1, No = 0
Help getting in/out of Chair	Yes = 1, No = 0
Help Walking around house	Yes = 1, No = 0
Help Eating	Yes = 1, No = 0
Help Grooming	Yes = 1, No = 0
Help Using Toilet	Yes = 1, No = 0
Help up/down Stairs	Yes = 1, No = 0
Help lifting 10 lbs	Yes = 1, No = 0
Help Shopping	Yes = 1, No = 0
Help with Housework	Yes = 1, No = 0
Help with meal Preparations	Yes = 1, No = 0
Help taking Medication	Yes = 1, No = 0
Help with Finances	Yes = 1, No = 0
Lost more than 10 lbs in last year	Yes = 1, No = 0
Self Rating of Health	Poor = 1, Fair = 0.75, Good = 0.5, V. Good = 0.25, Excellent = 0
How Health has changed in last year	Worse = 1, Better/Same = 0
Stayed in Bed at least half the day due to health (in last month)	Yes = 1, No = 0
Cut down on Usual Activity (in last month)	Yes = 1, No = 0
Walk outside	<3 days = 1, $\leq 3$ days = 0
Feel Everything is an Effort	Most of time = 1, Some time = 0.5, Rarely = 0
Feel Depressed	Most of time = 1, Some time = 0.5, Rarely = 0
Feel Happy	Most of time = 0, Some time = 0.5, Rarely = 1
Feel Lonely	Most of time = 1, Some time = 0.5, Rarely = 0
Have Trouble getting going	Most of time = 1, Some time = 0.5, Rarely = 0
High blood pressure	Yes = 1, Suspect = 0.5, No = 0
Heart attack	Yes = 1, Suspect = 0.5, No = 0
CHF	Yes = 1, Suspect = 0.5, No = 0
Stroke	Yes = 1, Suspect = 0.5, No = 0
Cancer	Yes = 1, Suspect = 0.5, No = 0
Diabetes	Yes = 1, Suspect = 0.5, No = 0
Arthritis	Yes = 1, Suspect = 0.5, No = 0
Chronic Lung Disease	Yes = 1, Suspect = 0.5, No = 0
MMSE	<10 = 1, 11-17 = 0.75, 18-20 = 0.5, 20-24 = 0.25, >24 = 0
Peak Flow	See Table 2
Shoulder Strength	See Table 2
BMI	See Table 2
Grip Strength	See Table 2
Usual Pace	See Table 2
Rapid Pace	See Table 2

The list of health deficit variables included in the FI and how they were coded as deficits.



**Titre :** Diabète de type II et sujets de plus de 65 ans non institutionnalisés : prise en charge par les médecins généralistes en conditions de vie réelle - Suivi de cohorte

**Mots clés :** Diabète, sujets âgés, soins primaires

**Résumé :** La prévalence du diabète de type 2 augmente à travers le monde du fait de l'obésité et du vieillissement de la population. En France, cette prévalence est estimée à 14 % chez les plus de 65 ans et à 25 % pour les plus de 75 ans. Les médecins généralistes sont les médecins de premier recours dans la prise en charge du diabète. Les récentes recommandations de prise en charge du diabète de type 2 chez les sujets âgés préconisent d'ajuster la cible thérapeutique (niveau d'HbA1c) à l'état de santé du patient. Cependant, il peut s'avérer difficile pour les médecins généralistes d'estimer cet état de santé dans leur pratique courante. Une façon de faire est d'estimer l'âge apparent des patients par rapport à leur âge chronologique (font-ils plus vieux ou plus jeunes que leur âge, font-ils leur âge ?). Les objectifs de ce travail étaient 1) d'analyser la prise en charge médicale en soins primaires de sujets âgés diabétiques, en particulier l'association entre l'atteinte de la cible d'HbA1c personnalisée recommandée et la survenue d'événements cliniques majeurs ; 2) de déterminer si l'estimation de l'âge apparent est prédictive de la mortalité sur 3 ans de suivi. La cohorte S. AGES est une étude prospective multicentrique de patients de plus de 65 ans non institutionnalisés ayant une fibrillation auriculaire, un diabète de type 2 ou des douleurs chroniques. Trois ans de suivi étaient prévus. Des modèles logistiques mixtes ont été utilisés pour la plupart des analyses. D'avril 2009 à juin 2011, 760 médecins généralistes ont inclus 3434 patients : 1379, 983, 1072 dans la sous-cohorte douleurs chroniques, diabète et fibrillation auriculaire respectivement. Leur âge moyen était de  $77,6 \pm 6,2$  ans et 56,6 % étaient des femmes. La plupart étaient autonomes, 70% n'avaient pas de troubles cognitifs et 20% des patients avaient un niveau d'études supérieur au baccalauréat. Dans la sous-cohorte diabète, la durée du diabète était de  $11,3 \pm 8,7$  ans avec un taux d'HbA1c moyen de  $6,9 \pm 1,0\%$  ;

20 % des patients avaient une complication macrovasculaire, 33 % une insuffisance rénale. La metformine était le premier traitement antidiabétique utilisé et 18 % des patients étaient sous insuline. Parmi les 747 patients analysés à l'inclusion, 551 (76,8 %) atteignaient leur cible d'HbA1c personnalisée recommandée. Au cours du suivi, 391 (52,3%) ont présenté un événement majeur. Parmi les patients qui n'ont pas atteint leur cible d'HbA1c personnalisée (par rapport à ceux qui l'ont atteint), le risque (OR) d'un événement clinique majeur était de 0,95 [IC 95% 0,69 - 1,31],  $p = 0,76$ . Les risques de décès, d'événements artériels et d'hospitalisations étaient respectivement de 0,88 [IC à 95% 0,40-1,94],  $p = 0,75$ , 1,14 [IC à 95% 0,71-1,83],  $p = 0,59$  et 0,84 [IC à 95% 0,60 - 1,18],  $p = 0,32$ . Nos résultats n'ont montré aucune différence, de risque d'événement clinique majeur au cours du suivi entre les patients, qu'ils aient ou non atteint leur cible d'HbA1c recommandée. Parmi les 3434 patients inclus dans les 3 sous cohortes, 3427 ont été classés en 3 catégories : faire leur âge, faire plus âgés ou plus jeunes. La dépression, la perte d'autonomie, l'insuffisance cardiaque et l'obésité étaient associés à un risque plus élevé de faire plus âgé, alors que l'absence de dépression, une autonomie conservée et un niveau d'études élevé était associé à un risque plus élevé de faire plus jeune. L'âge apparent était associé au risque de décès au cours du suivi de trois ans : les patients faisant leur âge ou plus âgés avaient un risque de décès plus élevé que ceux faisant plus jeunes : HR=1,27 (0,93-1,73) et 1,79 (1,16-2,76), respectivement ( $p = 0,008$ ). Nos résultats soutiennent l'hypothèse qu'une stratégie plus permissive pour traiter le diabète de type 2 chez les patients âgés peut être mise en œuvre sans augmenter le risque d'événement clinique majeur. L'âge apparent peut être considéré comme un marqueur de l'état de santé rapide et facile en soins primaires.

**Title:** Type 2 diabetes mellitus and non-institutionalized patients aged 65 and over: primary care management - The S. AGES cohort.

**Keywords :** Diabetes, elderly, primary care

**Abstract:** Prevalence of type 2 diabetes mellitus is increasing worldwide and this trend is projected to persist because of the demographic shift (ageing population) and the obesity pandemic. Diabetes prevalence increases with age attaining 14% in people aged 65 years and over. Recent guidelines for the management of type 2 diabetes in the elderly recommend adjusting the therapeutic targets according to the patients' health status. General practitioners (GPs) are the leading health professionals in charge of people with diabetes. In order to deliver appropriate medical care, GPs need to accurately assess the health status of their patients. However, in clinical practice it might be difficult for GPs to assess the health status of their patients routinely and they often rely on their intuitive clinical impression. The aim of this work was to describe the medical management of people aged 65 and older with type 2 diabetes followed up in the primary care. We particularly sought to assess the association between achieving the recommended personalized glycaemic targets (HbA1C) and the occurrence of major clinical events. Also, we sought to explore the relationship between GP estimation of the patient's apparent age, as a simple tool to assess health status, and the risk of death in the next three years. Average age of all patients was  $77.6 \pm 6.2$  years and 56.6% were women. Most patients were independent and without cognitive impairment. Around 20% of patients had a high level of education. In the diabetes sub-cohort, the duration of diabetes was  $11.3 \pm 8.7$  years and the average

HbA1c was  $6.9 \pm 1.0\%$ ; 20% of patients had macrovascular complications and 33% had renal failure at baseline. Metformin was the most commonly used medication (62%) while insulin was used in 18% of patients. Concerning the association between glycaemic targets and major clinical events, data were available for 747 patients of whom 551 (76.8%) were in their recommended target. During the 3-year follow-up, 391 patients (52.3%) experienced a major clinical event but there was no difference between those who did not achieve their target and those who achieved it: odds ratio 0.95, 95% CI 0.69-1.31,  $p=0.76$ . These results suggest that a more permissive strategy to treat diabetes in the elderly could be implemented without increasing the risk of major clinical events. Among the 3434 included, 3427 patients were classified into one of three categories according to whether they looked their age or older or younger than their chronologic age. Depression, poor functional ability, heart failure and obesity were associated with a higher risk to look older whereas absence of depression, normal functional ability, higher educational level were associated with a higher risk of looking younger. Patients who looked their age or older had a higher risk of death than those who looked younger: hazard ratios 1.27 (95% CI 0.93-1.73) and 1.79 (95% CI 1.16-2.76), respectively ( $p=0.008$ ). These results suggest that GPs integrate past medical history and deep knowledge of their patients to ascertain an apparent age, which may be considered as a marker of health status.

