

Évolution du traitement médicamenteux du diabète au Luxembourg

M. Perquin¹, M. Keipes², R. Wirion², N. Haas³, C.E. de Beaufort⁴
et G.H. Michel⁴.

Résumé:

Objectif: Le but de cette étude a été d'estimer la prévalence du diabète au Luxembourg, de la comparer à celle rapportée en 1991 et d'évaluer les éventuels changements dans les conduites thérapeutiques.

Méthodes: La prévalence du diabète a été estimée grâce aux données sur les ventes de médicaments antidiabétiques. Les paramètres-clés, comme la quantité totale d'antidiabétiques vendus en un an et la dose quotidienne moyenne ou Dose Journalière Prescrite (DJP), ont été obtenus respectivement par l'Union des caisses de maladie (UCM) et par un questionnaire standardisé envoyé à tous les praticiens généralistes, internistes et endocrinologues du Grand-Duché.

Résultats: La DJP a été calculée à partir de 2.402 questionnaires, chaque questionnaire correspondant à un patient diabétique différent. La procédure a également permis d'obtenir la proportion de patients exclusivement soignés par un régime alimentaire approprié. La quantité totale de biguanides prescrite a augmenté de quatre fois par rapport aux données de 1991 et un pourcentage important de traitements combinés a été rapporté. La prévalence du diabète au Luxembourg a été estimée à 3,05 % de la population totale.

Conclusions: La prévalence du diabète a augmenté de 63 % par rapport à 1991, ce qui semble principalement résulter du nombre de patients diabétiques de type 2. En effet, les patients diabétiques sous traitement oral exclusif ont pratiquement doublé (de 1,16 % à 2,11 %). Un changement substantiel des prescriptions anti-

1. CRP-Santé, CES, Service d'Epidémiologie clinique et de Santé Publique
2. Clinique Ste Thérèse
3. Soc. Scientifique Luxembourgeoise de Médecine Générale
4. Centre Hospitalier de Luxembourg

Auteur correspondant:

Magali Perquin, CRP-Santé, CES, Service d'Epidémiologie Clinique et de Santé Publique
BP 2021, L- 1020 Luxembourg, LUXEMBOURG
Phone: +352 45 32 13 44
Fax: +352 45 32 19
E-mail: magali.perquin@crp-sante.healthnet.lu

diabétiques a pu être observé, ce qui suggère l'influence positive d'études telles que l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study).

Mots-clés: Épidémiologie, Diabète, Prévalence, Conduite de prescription, Pharmacologie.

Abstract:

Objectives: The aims of the study were to estimate the prevalence of diabetes in Luxembourg in 2002, to compare it to the prevalence reported in 1991 and to evaluate if prescription attitudes have changed since 1991.

Methods: The prevalence of diabetes was estimated using the drug sales data. The key parameters, total amount of antidiabetic drugs sold in one year and the average daily dose or Prescribed Daily Dose (PDD), have been obtained from the National Social Security Organization and by a standardized questionnaire sent to all general practitioners and all internists and endocrinologists of the country.

Results: The PDD was calculated on 2, 402 questionnaires on individual diabetic patients. By this mean, the proportion of patients only treated with appropriate diet could also be obtained. Compared to 1991, the total amount of antidiabetic drugs showed a four-fold increase in biguanides tablet prescriptions. A high percentage of combined treatments was found. The prevalence of diabetes in Luxembourg was found to be 3.05% of the total population.

Conclusions: Compared to the status in 1991, prevalence of diabetes increased by 63%, which seems mainly due to type 2 diabetic patients as orally-treated diabetic patients almost doubled (2.11% vs 1.16%). A substantial change in prescriptions for diabetes has occurred, suggesting a positive influence of studies like the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS).

Keywords: Epidemiology, Diabetes, Prevalence, Prescription attitudes, Pharmacology.

Introduction

La prise en charge du diabète a été revue à la suite des deux études de cohortes DCCT et UKPDS qui se sont principalement intéressées à l'apparition et à l'aggravation des complications de la pathologie, à l'intensification des thérapies normalisant les taux de glycémies et d'hémoglobine glycosylée, ainsi qu'à l'intensification des contrôles glycémiques. L'étude DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*, 1993) (1), menée aux États-Unis de 1983 à 1993 sur des patients diabétiques de type 1, a permis de confirmer (a) qu'une glycémie rigoureusement et fréquemment contrôlée, la plus proche possible de la normale, permet de réduire la fréquence d'apparition des complications liées au diabète et d'en ralentir l'évolution, et (b) que ces complications sont favorisées par une hyperglycémie chronique. Ces observations ont pu être corroborées par l'étude UKPDS (*United*

Kingdom Prospective Diabetes Study) (2), conduite au Royaume-Uni de 1977 à 1997 sur des patients diabétiques de type 2. Elle a montré (a) que l'hypertension aussi favorise les complications, (b) qu'il faut améliorer à la fois le contrôle glycémique et le contrôle tensionnel pour réduire la fréquence des complications cardiovasculaires, et (c) que pour atteindre ces deux objectifs, des combinaisons d'antidiabétiques et/ou d'antihypertenseurs sont nécessaires pour traiter la très grande majorité des patients diabétiques de type 2 à qui l'insuline est souvent nécessaire après une dizaine d'années d'évolution.

En 1991, l'étude menée par De Beaufort *et al* (3), basée sur la consommation d'antidiabétiques au Luxembourg, rapportait une prévalence du diabète de 1,87%, dont 1,34% de personnes non traitées par l'insuline et 0,53% de personnes traitées par l'insuline. Au regard de ces résultats, une nouvelle étude transversale a été conduite en 2002 au Grand-Duché afin d'évaluer les éventuels changements dans la prévalence du diabète et la prescription de traitements antidiabétiques (4).

Patients et Méthodes

La prévalence du diabète a été estimée grâce aux données sur les ventes de médicaments antidiabétiques, selon le principe initialement décrit par Fontbonne *et al* (1986) (5). Celui-ci repose sur deux paramètres essentiels, à savoir le caractère chronique de la pathologie étudiée et la spécificité de son traitement. Dans le cas présent, les données obtenues sont la quantité totale d'antidiabétiques vendus en un an et la prise quotidienne moyenne ou dose journalière prescrite (DJP) de ces médicaments.

Les quantités totales d'antidiabétiques prescrits en 2002 (T) ont été obtenues et déduites des remboursements effectués par l'Union des Caisses de Maladie, couvrant quasiment 100% des patients au Luxembourg. Les données permettant de calculer la DJP pour chaque médicament ont été recueillies par un questionnaire standardisé envoyé à tous les médecins généralistes (n=373), internistes et endocrinologues (n=105) du Grand-Duché. Pendant 3 mois, du 15 septembre au 15 décembre 2002, les praticiens participants ont rempli un questionnaire pour chaque patient diabétique vu en consultation. Ce questionnaire a permis de recueillir de nombreuses données dont l'âge, le sexe, le poids, la taille, la durée du diabète, le type et le dosage des médications antidiabétiques prescrites, ainsi que d'éventuels traitements associés comme les antihypertenseurs et les hypolipidémiants. Pour chaque antidiabétique, les DJP individuelles ont ainsi pu être calculées. Par recoupement, ces données ont également permis de déterminer le groupe de patients soignés exclusivement par un régime alimentaire adapté, sans recourir à un traitement médicamenteux.

La prévalence et l'intervalle de confiance à 95% correspondant, calculé à partir de la variance estimée en utilisant la méthode d'inférence classique (Rao, 1973) (6), ont été déterminés selon le principe initialement décrit par Fontbonne *et al* (5)

et généralisé à k classes de médicaments par Sartor & Walckiers (1995) (7). En effet, un patient est rarement concerné par une seule classe de médicaments, et les patients diabétiques en particulier sont généralement traités par la combinaison de différents types d'antidiabétiques. Dans le cas présent, $k=4$, quatre classes d'antidiabétiques sont utilisés (insuline, biguanides, sulfonylurées, glitazones). Ainsi, pour minimiser le risque de surévaluation, la prévalence du diabète médicalement traité a été calculée à partir de la quantité d'antidiabétiques vendus, la taille de la population totale, la DJP des antidiabétiques prescrits et les proportions de patients traités par une seule classe ou par la combinaison des différentes classes de médicaments.

Résultats

Quarante médecins (16 internistes et endocrinologues, 24 médecins généralistes) ont renvoyé 2.402 questionnaires concernant leurs patients diabétiques. Ces patients, d'âge moyen de 58 ans $\pm$ 17, sont à 52,6% des hommes et à 47,4% des femmes. Un quart de cette population est âgée de moins de 50 ans et la tranche d'âge la plus représentée au-delà est celle des personnes de 60 à 69 ans (26,7% des cas). L'indice de masse corporelle moyen est de 29,3 kg/m² $\pm$ 6,1, avec 36,3% de ces patients en surpoids et 39,9% obèses.

D'après ce même questionnaire, au moins 46% de ces patients diabétiques prennent également des antihypertenseurs et 30% des hypolipémiants. Enfin, 6,83 % de ces patients sont traités par le seul régime, à l'exclusion de tout traitement médicamenteux.

Par ailleurs, en utilisant les données recueillies, les DJP moyennes des différents traitements antidiabétiques ont été calculées et comparées à celles retrouvées en 1991 (tableau 1). Les valeurs obtenues en 1991 et en 2002 sont proches. Par contre, un traitement antidiabétique oral est prescrit en association chez 26,5% des patients traités à l'insuline. Les traitements oraux associés à l'insuline ont plus que doublé en onze ans (26,5% contre 11%).

La prévalence du diabète médicalement traité est calculée à partir des données rapportées dans les tableaux 1 et 2, ajustées à la population luxembourgeoise de 448.300 habitants au 1^{er} janvier 2003 (Statec). Parmi les 4 classes d'antidiabétiques considérées au travers de cette enquête (insuline, biguanides, sulfonylurées, glitazones), la proportion des patients traités par la combinaison de 2 classes sur 4 est de 30,8%, celle des patients traités par 3 des 4 classes est de 7,1% alors que ceux traités simultanément par les 4 classes est de 0,2%. Ainsi, la prévalence du diabète traité par médicaments antidiabétiques Pdt est estimée à 2,84% de la population luxembourgeoise, soit 12.738 habitants, dont 0,73% sont traités par l'insuline. Par ailleurs, les 6,83% des patients qui sont exclusivement traités par un régime alimentaire adapté représentent 0,21% de la population, soit 934 individus. Par conséquent, la prévalence globale du diabète au Luxembourg ($P = Pdt/0,93$)

est de 3,05%, ce qui représente 13.671 habitants (IC95: 1,91-3,77%, soit 8.600 – 17.000 habitants).

Discussion

La prévalence du diabète au Luxembourg a augmenté de 63% ces 11 dernières années (1,87 à 3,05%). Les résultats du tableau 2 montrent que cette augmentation est principalement le reflet de l'accroissement du diabète de type 2, traité par les antidiabétiques oraux (82%). Cependant, le nombre de patients traités à l'insuline a également augmenté de 38%. L'augmentation du nombre de patients diabétiques ne peut résulter du vieillissement accentué de la population entre 1991 et 2002, car la proportion des personnes de plus de 60 ans est similaire (19,1% contre 18,7%, STATEC).

Il est cependant nécessaire de considérer les biais inhérents à la méthodologie utilisée. En effet, les différences entre les quantités de médicaments prescrits, achetés et pris ont déjà été décrits, et peuvent engendrer une sous-estimation du nombre de patients, en particulier ceux consommant des antidiabétiques oraux pour un diabète de type 2.

Cependant, l'augmentation de la prévalence du diabète observée au Luxembourg est du même ordre de grandeur que celle retrouvée dans les autres pays européens (Mooy *et al.*, 1995) (9). Les biais de sélection dus au très faible taux de réponse (8,4%) des médecins doivent être considérés également. Cependant, les DJP des différents médicaments correspondent tout à fait aux valeurs de DJP rapportées dans d'autres pays et sont très proches de celles publiées au Luxembourg en 1991. De plus, la comparaison entre les DJP des médecins généralistes et des spécialistes, en particulier pour l'insuline, ne montre aucune différence significative (Mann-Whitney Wilcoxon, $p > 0.6$).

En 1997, une campagne nationale de dépistage du diabète organisée au Luxembourg a abouti à une recrudescence de la vigilance envers la pathologie et les risques associés, et donc à un diagnostic plus précoce (Michel *et al.*, 1998) (10). Dans cette campagne, en considérant les nouveaux critères de diagnostic de 1997 (11), 7% de patients diabétiques supplémentaires ont pu être comptés, variation qui ne peut à elle seule expliquer l'augmentation des patients diabétiques entre 1991 et 2002.

Un taux élevé de traitements combinant plusieurs antidiabétiques suggère un traitement intensifié et plus précoce des patients diabétiques, comme l'a recommandé l'UKPDS (UKPDS 33, 1998) (2). Le nombre de patients traités à l'insuline a augmenté, alors que l'incidence du diabète de type 1 restait constante au Luxembourg (EURODIAB ACE Study Group, 2000) (12). Il est intéressant de noter qu'en 2002 la quantité d'insuline ultrarapide prescrite était pratiquement égale à celle de l'insuline ordinaire. Enfin, nous avons constaté un quadruplement en 11 ans de la quantité totale prescrite de biguanides, dont le bénéfice a été clairement

démontré pour les personnes obèses diabétiques de type 2 par l'étude UKPDS (UKPDS 34, 1998) (13).

En conclusion, la prévalence du diabète à Luxembourg a considérablement augmenté, reflétant principalement celle du diabète de type 2. Au cours des 11 dernières années, une évolution marquée dans les prescriptions a pu être notée, suggérant l'impact utile d'études comme l'UKPDS. Il reste désormais à évaluer si les complications du diabète pourront effectivement être réduites par une thérapie plus intense et un diagnostic plus précoce.

Remerciements – Cette étude a été réalisée avec la contribution du CRP-Santé, Luxembourg. Les auteurs souhaitent citer et remercier tous les médecins ayant participé à cette étude en renvoyant les questionnaires ayant permis de calculer la DJP: S. Adam-Becker, E. Bauler, J. Berg, M. Besch, A. Birget, C. De Beaufort, F. Engels, P. Fernandes Lourenço, G. Fischer, MA. Goedert-Bové, N. Haas, A. Hanck-Contier, J. Hensen, J. Hoffelt, M. Jacqué, P. Jates, M. Keipes, M. Ketfi-Jungen, J. Klees-Schumacher, J. Kraus, F. Leboutte-Adam, G. Loos, M. Mangen, JM. Mangeot, R. Meyers, G. Michel, S. Mladinovic, F. Modert, F. Muller, R. Nosbaum, S. Rausch, A. Ripp, I. Rollinger-Holzinger, M. Scholtes, I. Spitters, C. Steichen, R. Stein, P. Tabouring, C. Weber, R. Wirion.

Tableau 1 - Comparaison entre les DJP de 1991 et celles de 2002

	1991*	2002
Insuline (UI/jour) (UI/kg/jour)	47 ± 15 –	49,9 ± 26,7 0,65 ± 0,32
Biguanides (comprimés/jour)	1,7 ± 0,7	1,93 ± 0,69
Sulfonylurées (comprimés/jour)	1,9 ± 0,9	1,99 ± 0,93
Glitazones (comprimés/jour)	–	1,07 ± 0,27

* d'après Papoz (1993) (8) et De Beaufort *et al* (1991) (3)

Les quantités d'antidiabétiques totales vendues en 1991 et en 2002 sont consignées dans le tableau 2. Celles-ci sont considérablement plus élevées en 2002 qu'en 1991, avec un facteur allant jusqu'à 4 pour les biguanides en 2002.

Tableau 2 - Quantités d'antidiabétiques totales vendues en 1991 et en 2002

	1991	2002
Insuline (UI)	34.524.400	59.697.500
Biguanides (comprimés)	965.250	4.018.040
Sulfonylurées (comprimés)	2.812.630	5.992.610
Glitazones (comprimés)	-	512.596

Références

1. The Diabetes Control and Complications Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 1993, 329, 977-86.
2. UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352, 837-53.
3. De Beaufort C, Michel G, Haas N, Wirion R, Glaesener G. Consommation des médicaments anti-diabétiques au Grand-Duché de Luxembourg. *Bull Soc Sci Med Grand Duché de Luxembourg*, 1991, 2, 5-9.
4. Perquin M, Michel G H, de Beaufort C, Keipes M, Wirion R, Haas N. Changes in diabetes treatment in Luxembourg. *Diabetes Metab* 2005;31:499-502.
5. Fontbonne A, Papoz L, Eschwege E. Drug sales data and prevalence of diabetes in France. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 1986, 34, 100-5.
6. Rao CR. *Linear statistical inference and its applications*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc, 1973.
7. Sartor F, Walckiers D. Estimate of disease prevalence using drug consumption data. *American Journal of Epidemiology*, 1995, 141, 782-7.
8. Papoz L. Utilization of drug sales data for the epidemiology of chronic diseases: the example of diabetes. The EURODIAB Subarea C Study Group. *Epidemiology*, 1993, 4, 421-7.
9. Mooy JM, Grootenhuys PA, De Vries H, *et al.* Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch caucasian population: The Hoorn study. *Diabetes Care*, 1995, 18, 1270-3.
10. Michel G, Giuliani A, Keipes M, Steil S, Hansen D. Screening for non-insulin-dependent diabetes in Luxembourg. *Diabetologia*, 1998, 41 (Supplément 1), A122.
11. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1183-97.
12. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet*, 2000, 355, 873-6.
13. UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, 352, 854-65.