

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016

2016 TOU3 1588

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Matthieu WARGNY

Le 3 octobre 2016

PRISE EN CHARGE DU DIABETE
CHEZ LE SUJET ÂGÉ ATTEINT DE MALADIE D'ALZHEIMER

-

Analyse longitudinale sur 3 ans du SNIIRAM,
Systeme National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

Directeur de Thèse : le Docteur Virginie GARDETTE

JURY

Madame le Professeur Sandrine ANDRIEU

Présidente

Madame le Professeur Hélène HANAIRE

Assesseur

Madame le Professeur Fati NOURHASHEMI

Assesseur

Monsieur le Professeur Laurent MOLINIER

Assesseur

Madame le Docteur Virginie GARDETTE

Suppléante

Madame le Docteur Agnès SOMMET

Invitée

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2015

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	M. PASCAL	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN JP
Professeur Honoraire	M. BAYARD	Professeur Honoraire	M. GERAUD G.
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire	M. PLANTE P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTÉ	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. BUGAT Roland (C.E)	Cancérologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CARRIE Didier	Cardiologie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL Michèle	Réanimation Médicale
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. FRAYSSE Bernard (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. LANG Thierry	Bio-statistique Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MONROZIES Xavier	Gynécologie Obstétrique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh	Gériatrie	P.U.	
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie	M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE Bernard (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		

P.U. - P.H.
 Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
 2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROSTAING Lionel (C.E).	Néphrologie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SALVAYRE Robert (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Toxicologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	M. BES Jean-Claude	Histologie - Embryologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE Elisabeth	Biochimie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUI Fabrice	Médecine Légale
Mme DUGUET Anne-Marie	Médecine Légale	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. HAMDI Safouane	Biochimie	M. GASQ David	Physiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. JALBERT Florian	Stomatologie et Maxillo-Faciale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE Patrick	Hématologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER Anne	Médecine du Travail	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	Mme LEOBON Céline	Cytologie et histologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LEPAGE Benoit	Bio-statistique
M. MONTOYA Richard	Physiologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRERE Marie-Françoise	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB Janie	Biochimie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. TKACZUK Jean	Immunologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie		
M. TAFANI Jean-André	Biophysique		
M. TREINER Emmanuel	Immunologie		
Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement		
M. TRICOIRE Jean-Louis	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT Christian	Biologie Cellulaire		

M.C.U.

M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BRILLAC Thierry
Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko

Dr BISMUTH Michel
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A notre présidente du jury, le Professeur Sandrine ANDRIEU,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Votre savoir épidémiologique et votre expertise internationale reconnue dans le champ de la démence et de la maladie d'Alzheimer font de vous l'experte incontournable pour juger de ce travail. Je vous remercie d'avoir accepté sans hésitation et avec enthousiasme de présider ce jury.

A notre directrice de thèse, le Docteur Virginie GARDETTE

Merci Virginie de m'avoir confié ce travail, alors que tu connaissais déjà pourtant bien ma tête de pioche.

Jamais directrice n'aura été si aidante et disponible, sans un mot d'humeur, toujours bienveillante et pleine d'idées. Tu m'auras permis d'aborder avec moins d'inquiétude cette gigantesque question qu'est la prise en charge des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer. Merci à ton esprit systématique d'avoir tempéré mon caractère dispersé, et pour ta constance à toute heure.

J'espère que l'éloignement pour Poitiers ne fera pas de moi un ingrat et que nous aurons encore maintes fois l'occasion de travailler ensemble, si tu le souhaites.

Au Professeur Hélène HANAIRE,

Vous avez toute ma reconnaissance pour avoir si chaleureusement accepté de faire partie de ce jury. J'espère avoir su traiter dignement ce sujet qui vous tient à cœur, et suis impatient d'écouter vos critiques, de connaître quels résultats auront retenu votre attention, ainsi que vos suggestions de pistes pour la suite de ces recherches.

Il est inutile d'insister sur le plaisir que j'ai eu à travailler dans votre service, le deuxième semestre faisant foi. Merci encore, à vous et à toute l'équipe de Diabétologie, sans oublier sa division salisienne, pour la gentillesse de votre accueil et la confiance dont vous m'avez honoré. Et pour m'avoir tant appris.

Au Professeur Fati NOURHASHEMI,

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury.

Il y a quelque chose de présomptueux à proposer la description d'une prise en charge médicale à partir d'une base de données, fut-elle de la qualité du SNIIRAM, sans la regarder avec une réelle expérience de la pratique clinique. Votre expertise gérontologique, reconnue bien au-delà du cadre toulousain, est une pierre de touche indispensable pour juger de la vraisemblance de nos résultats et de la justesse de nos déductions.

Soyez assurée de toute ma gratitude pour avoir accepté de juger ce travail.

Au Professeur Laurent MOLINIER,

Merci, Professeur, d'avoir accepté de siéger à ce jury.

Merci encore pour votre soutien pendant toutes ces années d'internat, pour votre écoute attentive et votre réconfort dans les moments difficiles. Notre spécialité, à la diversité parfois déroutante, mérite d'être défendue. Merci de continuer à veiller sur la promotion, de continuer à respecter et à soutenir la liberté de choix de chacun dans la formation, tout en vous évertuant à nous faire comprendre la nécessité de la cohérence de notre parcours.

Et merci encore d'être là pour juger ce travail, en espérant que vous voudrez bien pardonner les imprécisions de qui est confronté pour la première fois aux bases de données de l'Assurance Maladie.

Au Docteur Agnès SOMMET,

Agnès, tu me fais le plaisir et l'honneur de critiquer ce travail, qui fait écho à un projet discuté il y a trois ans, quand j'étais encore interne dans le service de Pharmacologie Clinique.

Merci pour ta disponibilité, pour l'intérêt que tu portes à la promotion, et pour ton amitié. J'espère que nos collaborations ne s'arrêteront pas avec mon départ de Toulouse, et que nous aurons encore de nombreux travaux communs, afin d'encore profiter de ton savoir et de ton expérience.

A tous ceux que l'Internat toulousain m'aura fait rencontrer

A l'ensemble du service d'Epidémiologie,

Au Professeur Alain Grand, pour m'avoir accepté dans son service et fait découvrir la démocratie sanitaire. Au Professeur Ferrières, à qui je dois un chaleureux accueil dans la Santé Publique toulousaine et la découverte des Parcours du Cœur. A Jean-Bernard qui veille à l'esprit d'équipe à joyeux coups de Sardinades. A Vanina, à Valérie, à Emilie et à Benoît qui m'ont tenu la main dans mes balbutiements d'épidémiologiste. A Nicola, aiguillon irréprochable dans mes errances méthodo et patiente traductrice occasionnelle, à qui j'ai chipé sans vergogne un tableau Velléda, si précieux dans la genèse de ce travail. A Greg pour son aide statistico-informatique diligente et sans faille. Mais aussi à Valériane, Mireille, Dany, Céline, Sandra, Loïc, Chloé, Sébastien et enfin Romain, idéal voisin de bureau, qui aura supporté sans une plainte mes agitations dans la rédaction de cette thèse, et dont je ne doute pas que le Master sera une grande réussite.

A Adeline, officieuse co-directrice de cette thèse. Comment te remercier assez pour ton aide, qui ne m'a jamais fait défaut durant cette année ? Merci encore pour ton soutien indispensable à la compréhension du SNIIRAM et à la tortueuse logique SQL, pour tes concises suggestions de rédaction qui se sont toujours imposées par leur justesse. J'admire ta capacité de synthèse, ta rigueur implacable, ta franchise jamais désagréable. Et sache que je suis moitié-moins triste de quitter mon cher tableau Velléda, sachant qu'il ne pouvait tomber en de meilleures mains.

Aux membres de l'ORS de Midi-Pyrénées,

Au Docteur Françoise Cayla, pour m'avoir accueilli avec confiance et amitié dans son service, à Georges Fahet, pour sa bonne humeur et son humour, à Thibaud pour avoir partagé un peu son Dvořák, à Nathalie pour la gentillesse de son accueil et son efficacité, à Myriam, Christel, Céline, Guillaume et Amandine, sans oublier Zohra, qui rendent cet observatoire si humain et chaleureux.

Une dédicace particulière à Etienne : on peut souvent lire avec légèreté *sans qui rien n'eut été possible*, mais, Etienne, si tu ne veillais pas sur notre meute vandale de béotiens informatiques qui pillent avec inconscience un fragile espace mémoire, je t'affirme que *rien n'eut été possible*. Sois en mille fois remercié.

Aux professionnels de tous les services qui m'auront aidé dans ce travail,

A Nadège, aux Docteurs Robert Bourrel, Didier Fabre et Marie-Christine Turnin, à tous les membres de l'Assurance Maladie et ceux que j'aurais oubliés, qui auront contribué à diminuer un peu mon ignorance de cette hydre à mille têtes, et c'est une litote, qu'est le SNIIRAM.

A la Cellule de veille sanitaire de Midi-Pyrénées,

A Anne, Damien, Cécile, Nicolas et Jérôme, ainsi qu'à Eloi que j'inclus par amitié et proximité géographique, pour m'avoir appris à me méfier de la shigellose en festival hippie, et pour leur démonstration scientifique que marathon, piscine, aérobic et pelote basque pouvaient faire bon ménage avec un travail rigoureux. Un manque d'initiative m'aura fait raté l'apprentissage de la cartographie, mais j'espère que ce n'est que partie remise.

Au service de Diabétologie et à ses satellites,

A tous les membres du service de Diabétologie avec qui j'ai eu le bonheur de travailler : au Professeur Pierre Gourdy, au Docteur Florence Labrousse, à Jacques et Marie-Christine pour DIAMIP, et par la même occasion à Karine Pariente, Caroline Gasnault et Laurent Loubet. Un souvenir ému pour Frédérique, sa zénitude déterminée et l'attention fraternelle qu'elle a prêté à mes premiers pas d'interne, à Emilie, à Guillaume et à toute l'équipe de Ranguel. Au Docteur Augustin, qui m'a accueilli avec une circonspection bienveillante, ou le contraire, dans l'éducation thérapeutique de la Fontaine Salée. Je n'oublierai pas vos émissions radiophoniques baroques lors des convoitages pour Toulouse. A Juliette, avec qui je regretterai de n'avoir pas pu davantage travailler, ainsi qu'à toute la petite équipe de la Fontaine Salée.

Au service de Pharmacologie Clinique,

Au Professeur Jean-Louis Montastruc qui, avec un peu de sévérité et beaucoup de méthode, exerce sa passion de la transmission auprès de tous, forçant à la rigueur le plus fuyant des externes. A Fabien qui m'a initié aux Comités et à la vente de médicaments sur Internet, à Haleh après qui je n'ai plus le droit d'oublier les hépatites médicamenteuses, et à toute l'équipe avec qui j'ai eu un si grand plaisir à travailler : Geneviève, Emmanuelle, Isabelle, Delphine, Maryse, François et les autres.

A ceux de l'ICAN, de la Pitié et de Paris : à Beverley Balkau et Dominique Simon, qui surent compenser un éprouvant M2 entre Bordeaux et Paris par de passionnants voyages d'étude, et à Philippe, pour m'avoir enseigné que s'il était une chose plus infâme que de réaliser une analyse en sous-groupe c'était encore de croire aux résultats. A Tess et à l'équipe de Médecine Interne de la Pitié-Salpêtrière, et en particulier au Professeur Amoura qui m'a accueilli avec confiance dans son service. Sans oublier Ludivine pour les courses au Jardin des Plantes dont on n'a jamais fait le tour, ainsi que Fanny, Marine, Madalina, Romain, Eric et Marie.

A tous les internes en mal d'épidémiologie que j'espère être parvenu à aider un peu dans leur travail de thèse, DU et autre M2, au premier rang desquels de malheureux chirurgiens orthopédistes qui durent laisser un temps leur bloc opératoire pour s'asseoir devant un ordinateur : Julie, Tran, Valérie, Etienne, Jean-François, Julien, Aïssa et Guillaume.

Au Docteur Sophie Fernandez, qui a accompli de façon répétée ce petit miracle de rendre agréable une garde de nuit le samedi aux Urgences de Purpan, et à l'armée des ombres qui a su maintenir contre gripes et mutineries le planning des gardes des urgences, parce que si on ne leur rend pas hommage ici... ! : à Sophie, Dominique, Antoine, Claire, Clément, Romain, Julie, Elise et Charline

A mes camarades de Santé Publique : A Hélène - je n'arrive toujours pas à me persuader qu'on n'a pas débuté la spé ensemble ! -, à Cathy, Nicolas, Laurine, Benjamin, Matteo, Anji, Anne-Marie, Sylvain, Anne-Cécile, Jérémy, Rebecca, Lucie, Guilhem, Maxime, Déborah, Nadia et tous ceux que j'oublie

A Dominique, défroquée de la Santé Publique, selon le mot d'un certain infectiologue. Je sais que tes futurs patients ne regretteront jamais ton Remords vers la médecine générale, mais ce n'est pas le cas d'Hélène et moi - tu voudras bien pardonner notre égoïsme

Aux co-internes de toutes ces années, qu'il est vain d'espérer résumer ici : à Antoine, Eva, Sarah et Leïla, Stéphanie, Aurélie, à Jeanne qui m'a obligé à redécouvrir la trigonométrie et la norme euclidienne. Et une pensée encore admirative pour notre ex-ex-(ex ?)-présidente, Cécile Luxembourger, qui a su mener de front son travail de clinicienne et la gestion de la maison Internat, avec un talent que lui envieraient bien des managers professionnels.

A ma Famille et aux Amis,

A mes parents,

Je ne saurai jamais tout ce que vous m'avez appris. J'espère avoir un peu hérité de votre rigueur, d'avoir su tirer un enseignement de vos colères et de vos calmes. Je ne sais pourquoi cette expression banale me vient, qui ne résume rien, si ce n'est un trait que vous avez su pleinement me faire partager avec Xavier : ne pas hurler avec les loups. C'est peu dire que votre amour a toujours été inconditionnel.

A mon frère,

Exilé parce qu'il le veut bien, et à Nurul. Je leur dois la rencontre d'une petite fille merveilleuse, aux *Tonton Matthieu* qui n'en finissent plus de résonner dans mon esprit, et dont j'espère encore une longue vie d'échos

A mes grands-parents,

A Marc. A Françoise, Liliane et Gérard. Papy, tu n'as pas fait médecine mais tu dois en savoir bien plus que moi sur la santé, pour encore t'obstiner à faire des pompes claquées quand je peine parfois à convaincre mes collègues de prendre l'escalier pour aller au troisième

Aux amis, aux vieux amis de Reims et d'après

Mathieu, Pablo, Dimitri, Alexandre, Tim, Johann, Domhnall, Dominique, Michel, Stéphanie, Lucie, Barbara... j'en oublie tellement ! Et à une certaine retraite d'Any-Martin-R... A tous ceux du bout du monde : à Sevane qui s'est échappée en Nouvelle-Zélande pour retrouver le temps breton, bien fait pour elle, à Justine et Daniel qu'il est impossible de localiser sur une carte, et à Théo, qui doit être la seule personne à être parvenue à rentrer en médecine avec comme expérience professionnelle le jeun de crabes en région Pacifique

A Bastien

Tu n'es pas là aujourd'hui et je te pardonne, même s'il y a tout de même des vols directs très commodes depuis Montréal. Je sais que nous nous reverrons bientôt, même si ma pauvre science statistique serait bien incapable de prédire dans quel coin de la planète

A mes amis rennais, premier cercle sur le chemin des ECN

A Brendan, qui exerce à présent le vrai plus beau métier du monde, à Guillaume, qui nous aura prouvé contre toute vraisemblance administrative qu'il n'est jamais trop tard pour passer sa thèse, à Malou, que j'espère voir un jour écrire *La Médecine Légale pour les Nuls*, à Alain à qui je souhaite encore mille ans de curiosité, à Fanny dans sa retraite breillienne, à Claire-et-Marine-non-on-veut-pas-de-ton-beurre-doux et à leurs théories intéressées sur l'effet anti-âge de la consommation de caramel au beurre salé, à Simon et son petit Lucien pour une prochaine rencontre par hasard sur un troisième continent, à Géraldine, à Loïc pour l'aventure argentino-chilienne que je réitérerais volontiers nonobstant les cafards et les vinchucas, et à Mapolga, dont j'ai hâte d'utiliser la savante application permettant enfin aux myopes de savoir quelle tête ils feront avec ces lunettes, ce qui constitue en soi une déclaration d'intérêt

Aux Bordelais

A l'épatante colocation Baudoin, qui a su mettre de côté les histoires de Clochemerle du Sud-Ouest. A l'équipe enseignante de l'ISPED, et en particulier à Karen Leffondré, pour leur rigueur et pour entretenir encore la flamme des livres et de la rédaction, parce que les listes de mots-clés à tiroir et les présentations Powerpoint ne remplaceront jamais, jamais, un ouvrage qui sait raconter une histoire en même temps qu'il sait enseigner

Aux Toulousains

A Ben et Hélène, dont l'aide et l'amitié m'auront été d'un grand secours. A Annie et Jérémy, qui ont ressuscité le Cosmographe, et à l'aventure vertigineuse qui les atteint. A Gaby et Dan, pour leur unconditional et lifesaving hospitalité, leurs cupcakes et leur incompréhensible folie des little queens. A Mandina, Lilian et Antho, pour les soirées, le yoga, et la pendaison de crémaillère qui commence à se faire attendre (avant novembre, les gars !). Et à tous ceux qu'une impardonnable distraction m'aura fait oublier ici.

D'une manière plus générale, à tous ceux qui m'ont supporté pendant la fin de l'écriture de cette thèse, et non Adeline pour cette fois il ne s'agit pas d'un anglicisme.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
1. Diabète et démence : épidémiologie et co-occurrence	1
2. Influence de la démence sur le suivi du diabète.....	4
3. Objectifs	8
METHODE.....	9
1. Schéma de l'étude.....	10
2. Le SNIRAM.....	10
3. La population.....	14
4. Variables : choix et recueil.....	18
5. Aspects statistiques.....	23
RESULTATS.....	28
1. La cohorte DIA-FRA-DEM	28
2. Caractéristiques initiales de la population et risque de décès	29
3. Comparaisons aux différents temps	32
DISCUSSION	46
1. Les principaux résultats.....	46
2. Forces et limites.....	52
3. Retour sur le travail effectué et perspectives.....	57
CONCLUSION.....	58
BIBLIOGRAPHIE	59
TABLE DES ANNEXES	62

GLOSSAIRE

- **A₋₁, A₀ et A₁** : cette notation désignera respectivement, pour chacun des individus considérés, l'année précédant date index, et les deux années suivant la date index (de 0 à 365 jours, et de 366 à 731 jours)
- **AIS** : Acte Infirmier de Soins
- **ALD** : Affection de Longue Durée
- **AMI** : Acte Médical Infirmier
- **ARA-II** : Antagonistes du Récepteur à l'Angiotensine II
- **ATC** : classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique des médicaments
- **CCAM** : Classification Commune des Actes Médicaux
- **CépiDC** : Centre d'Epidémiologie sur les causes médicales de décès
- **CIM-10** : Classification Internationale des Maladies, dixième révision
- **CIP** : « Club Inter Pharmaceutique ». Association de loi 1901 ayant développé la codification des médicaments, du même nom (code CIP)
- **CNAMTS** : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
- **CNIL** : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- **Conversion** = conversion pour démence. Pour un sujet non-exposé, cela revenait à rencontrer les critères de la démence incidente (dite MASA)
- **DAs, DP et DR** : Diagnostics Associé, Principal et Relié. Codages associés aux hospitalisations dans le PMSI
- **Date index** : pour les sujets exposés (groupe MASA), date de la découverte de la démence dans le SNIIRAM. Pour un sujets non-exposé, la même date que le sujet MASA auquel il est associé
- **DCI** : Dénomination Commune Internationale d'un médicament
- **DCIR** : Datamart Consommation Inter Régimes. Un « datamart » (littéralement : « magasin de données ») étant un sous-ensemble de données d'une base. Il s'agit donc d'un sous-ensemble du SNIIRAM rapportant les consommations inter-régimes.
- **DDJ** : Dose Définie Journalière (de l'anglais DDD pour *Defined Daily Dose*). La DDJ est la posologie moyenne quotidienne théorique d'un médicament pour sa principale indication chez l'adulte

- « **Déidentification** » : terme utilisé ici pour désigner le fait que, si les informations relatives à un individu ne permettent pas son identification directe, le croisement de ces informations avec des données externes peut permettre de lever l'anonymat (« pseudonymat »). Ce point est développé page **Erreur ! Source du renvoi introuvable.Erreur ! Signet non défini.**
- **DSM** : manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux (IV = quatrième révision)
- **ECG** : électrocardiogramme
- **EGB** : Echantillon Généraliste des Bénéficiaires (de l'Assurance Maladie)
- **EHPAD** : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
- **FO** : Fond d'Œil
- **GHM/GHS** : Groupe Homogène de Malades / Groupe Homogène de Séjours
- **GLP1** : analogues du Glucagon-Like Peptide-1
- **HAD** : Hospitalisation A Domicile
- **HAS** : Haute Autorité de Santé, autorité publique indépendante créée en 2004
- **HbA1c** : Fraction A1c de l'Hémoglobine glyquée
- **IAG** : Inhibiteur de l'Alpha-Glucosidase
- **IDE** : Infirmier(-è)re Diplômé(e) d'Etat
- **IDPP-4** : Inhibiteurs du DiPeptidyl Peptidase 4
- **IEC** : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
- **IC_{95%}** : intervalle de confiance à 95%. Ce terme fera suite à l'estimation d'une quantité
- **IIQ** : Intervalle InterQuartile, présenté ainsi : [1^{er} Quartile ; 3^{ème} Quartile]
- **LDL** : lipoprotéines de basse densité (Low Density Lipoprotein)
- **MASA** : Maladie d'Alzheimer et Syndromes Apparentés. Ce terme désignera le groupe des sujets identifiés comme présentant un syndrome démentiel à partir du SNIIRAM
- **MCO** : secteur « MCO » du PMSI, regroupant la Médecine, la Chirurgie, l'Obstétrique et l'Odontologie
- **NABM** : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
- **NIR** : Numéro d'Identification au Répertoire

- **PA** : personnes-années. Paramètre utilisé en statistique. Un suivi de 10 personnes-année pouvant représenter par exemple une unique personne suivie pendant dix ans, dix personnes suivies un an, ou cent personnes suivies 1/10^{ème} d'année
- **PMSI** : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information, intégré au SNIIRAM
- **Proxy** : dans son acception statistique, ce terme désigne une variable mesurée se substituant à une variable non directement mesurable. Ainsi, l'échelle d'évaluation visuelle analogique de la douleur (EVA de 0 à 10) est-elle un proxy de la douleur ressentie.
- **RIM-P** : Recueil d'Information Médicalisée en Psychiatrie.
- **SH** : Sulfamides Hypoglycémiantes
- **SIR** : ratio d'incidence standardisé (Standardized Incidence Ratio) entre le groupe MASA et le groupe non-exposé. Ici, la standardisation est indirecte sur l'âge de la population des non-exposés. Le calcul est analogue à celui du ratio de mortalité standardisé, ou SMR (Standardized Mortality Ratio)
- **SNIIRAM** : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
- **SSR** : Soins de Suite et de Réadaptation
- **STROBE** : collaboration internationale regroupant épidémiologistes, méthodologistes, statisticiens, chercheurs et éditeurs, impliqués dans la conduite et la diffusion d'études observationnelles avec pour but commun d'« Améliorer la diffusion des études observationnelles en épidémiologie » (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology)¹
- **TG** : Triglycérides

¹ Site Internet consulté le 30 août 2016 : <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-home>

INTRODUCTION

L'objet de ce travail est la comparaison du suivi des recommandations du diabète chez les personnes âgées en France, selon la présence ou non d'une démence. Nous nous intéresserons particulièrement à la fréquence du dosage de l'HbA1c. Nous proposons d'abord au 1) une courte mise au point sur l'épidémiologie du diabète et de la démence, introduisant le terme de MASA (pour Maladie d'Alzheimer et Syndromes Apparentés) puis au 2) les conséquences attendues sur la prise en charge du diabète en cas de comorbidités, avant de donner une brève revue de la littérature sur le suivi du diabète en cas de co-occurrence avec la démence. Nous concluons au 3) sur une formulation plus précise de la question étudiée.

1. Diabète et démence : épidémiologie et co-occurrence

Le diabète

En France, la prévalence du diabète augmente régulièrement, et en particulier celle du diabète de type 2. La proportion d'individus traités pharmacologiquement pour le diabète est passée entre 2006 et 2012 de 3.8 % à 4.7 %, soit une hausse de 25 % en 6 ans, représentant environ 3 millions d'individus (1). La prédominance est masculine, avec 5.1 % des hommes touchés contre 4.1 % des femmes. Cette prévalence augmente aussi avec l'âge. Elle est déjà de 13.8 % chez les 65-69 ans, puis atteint son maximum chez les 75-79 ans, à 16.3 % (19.4 % chez les hommes et 14.0 % chez les femmes). Soulignons que ces chiffres tendent à sous-estimer la

prévalence réelle : les médicaments du diabète étant presque spécifiques de cette affection, on craint un faible nombre de faux positifs, tandis que ces données masquent la population non traitée, ou simplement non diagnostiquée.

En 2008, le diabète était estimé par le CépiDc comme la 7^{ème} cause de décès en France (2). Il représente également un poste majeur de dépenses de santé : en 2011, les dépenses totales en lien avec le diabète, tous régimes confondus, s'élevaient à 7.5 milliards d'euros, à mettre en regard des 14.7 et 14.5 milliards respectivement dévolus aux pathologies cardiovasculaires et aux cancers (**Tableau 1**). Avec le vieillissement de la population et l'amélioration de la prise en charge du diabète, la résultante attendue est une inflation des comorbidités et des coûts associés.

Tableau 1. Dépenses annuelles totales, effectifs et dépenses moyennes par pathologie en 2011 en France. Source : CNAMTS (Caisse Nationale de l'Assurance Maladie et des Travailleurs Salariés), juillet 2013 (3)

	Tous régimes	Régime général		
	Dépenses totales (Millions d'€)	Dépenses totales (Millions d'€)	Effectif du Régime Général	Dépenses moyennes par sujet (€)
<i>Pathologies cardiovasculaires</i>	14 738	12 527	3 325 700	3 770
<i>Cancer</i>	14 545	12 363	2 385 600	5 180
<i>Diabète</i>	7 458	6 339	2 779 600	2 280

La maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés (MASA)

Le terme *démence* englobe différents troubles neurologiques, caractérisés par une altération des fonctions cognitives associée à une altération fonctionnelle, engendrant une perte d'autonomie progressive et irréversible, ainsi que des troubles psycho-comportementaux (4). D'après les critères diagnostiques du DSM-IV¹, elle se caractérise par le développement de déficits cognitifs multiples – déficit de la mémoire, perturbations cognitives (aphasie, apraxie, agnosie, perturbation des fonctions exécutives), entraînant une altération du fonctionnement social ou professionnel avec un déclin significatif par rapport au fonctionnement antérieur (5). Le DSM-IV distingue les démences de type Alzheimer, les démences vasculaires, la démence

¹ Nous ne discutons pas l'édition plus récente du DSM-V, qui n'a vu sa première version anglaise publiée qu'en 2013, date postérieure à la plupart des données de notre étude et des publications qui seront citées

due au SIDA, à un traumatisme crânien, à la maladie de Parkinson, à la maladie de Huntington, à la maladie de Pick, à la maladie de Creutzfeldt-Jakob et les démences dues à une autre maladie ou non spécifiée. Dans la suite de cet exposé, nous utiliserons pour les désigner le terme de MASA, pour Maladie d'Alzheimer et Syndromes Apparentés. La maladie d'Alzheimer en constitue en effet la première cause, estimée à 50 à 70 % des cas, même si les étiologies mixtes sont fréquentes.

En France, à partir des résultats de la cohorte PAQUID (Personnes âgées Aquitaine ou QUID des personnes âgées), la prévalence de la démence chez les plus de 65 ans était estimée à 996 000 cas en 2010, soit 9.2 % de cette population, avec une projection à 1 750 000 pour 2030, selon une estimation centrale (6). A l'échelle mondiale, la prévalence était estimée à 47 millions d'individus, avec une projection à 75 millions pour 2030 (7). Un récent état des lieux des publications internationales autorisait un peu d'optimisme, rapportant une stagnation ou une diminution de l'incidence de la démence dans différents pays d'Europe et aux USA, avec en particulier une baisse significative de l'incidence de la démence en France chez les femmes entre 1990 et 2000, tandis qu'une hausse non significative était observée chez les hommes dans le même temps (8). Mais le coût économique de la démence, principalement indirect, est considérable : il était estimé en 2010 par l'OMS à 604 milliards de dollars US (7), dont 210 milliards pour l'Europe de l'Ouest et 213 pour l'Amérique du Nord. L'OMS en a fait une « *priorité mondiale de santé publique* » du fait de sa fréquence et de son impact tant sur la personne atteinte que sur les aidants et la société.

Co-occurrence du diabète avec la MASA

Si l'âge avancé demeure le premier facteur de risque de démence, les personnes souffrant de diabète connaissent aussi une incidence plus importante des démences. Ce sur-risque est vrai pour les démences vasculaires, mais également pour la maladie d'Alzheimer (9). Les mécanismes physiopathologiques demeurent encore très discutés (9,10) - citons l'insulinorésistance, les hypo- et hyperglycémies, l'inflammation ou encore les complications micro- et macrovasculaires liées au diabète.

Une conséquence prévisible du vieillissement de la population est l'augmentation des cas de polyopathologies chroniques (11), et en particulier de co-occurrence de diabète et de démence. La majorité des adultes diabétiques présentent au moins une autre comorbidité, et 40 % d'entre eux au moins trois, une situation attribuable en partie à l'amélioration de la prise en charge du risque cardiovasculaire et à l'augmentation de l'espérance de vie des personnes présentant un diabète (12). Une récente revue systématique (13) rapportait des prévalences très variables du diabète chez les sujets présentant une démence, allant de 6 et 39 %. En particulier, au Royaume-Uni, l'étude sur la plus large cohorte rapportait une prévalence du diabète de 13.9 % chez les sujets âgés de plus de 60 ans lors de l'année de découverte de la démence (14). En France, une étude de 2011 menée à partir des données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie) et identifiant plus de 2.7 millions de personnes traitées pharmacologiquement pour le diabète, retrouvait une prévalence de démence de 2.8 % (8.5 % chez les plus de 75 ans), avec un ratio de morbidité standardisé sur l'âge et le sexe de 1.07 (IC_{95%}, [1.07 ; 1.08]) par rapport au reste de la population française.

2. Influence de la démence sur le suivi du diabète

Recommandations françaises

En France, les recommandations de prise en charge du diabète formulées par la Haute Autorité de Santé (HAS) s'appuient sur des objectifs chiffrés du taux d'HbA1c (fraction A1c de l'hémoglobine glyquée). Bien que ces objectifs varient selon l'état de santé du patient (15), la fréquence recommandée pour le contrôle de l'HbA1c n'est pas directement conditionnée aux comorbidités. La HAS recommande un contrôle de l'HbA1c tous les 6 mois si l'objectif glycémique est atteint et si le traitement du diabète est stable, et tous les 3 mois dans le cas contraire (16), soit entre 2 et 4 HbA1c annuelles. Les autres examens systématiques sont recommandés, pour tous les patients, à une fréquence au moins annuelle :

- 1) Dosages biologiques : exploration d'une anomalie lipidique, créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire, recherche d'albuminurie

- 2) Actes techniques : électrocardiogramme au repos et dépistage de la rétinopathie diabétique (rétinographie ou examen du fond d'œil au biomicroscope), ce dernier pouvant être effectué seulement tous les 2 ans si les objectifs de glycémie et de pression artérielle sont atteints, et si le patient ne reçoit pas d'insuline

En 2013, une étude s'appuyant sur les données du SNIIRAM proposait une revue de la surveillance du diabète (sans restriction d'âge) en France (17), montrant chez les personnes traitées pharmacologiquement pour le diabète 51 % ayant au moins 3 dosages annuels de l'HbA1c, 74 % un dosage annuel des lipides, 30 % une recherche annuelle de microalbuminurie et 62 % au moins un dépistage de rétinopathie sur une période de 2 ans.

Prise en charge du diabète et comorbidités

Posons d'abord la question sous une forme plus générale : chez une personne présentant un diabète, dans quelle mesure sa prise en charge peut-elle être modifiée par la présence d'autres affections chroniques ? Piette et al. proposent une revue des conséquences possibles de la présence de comorbidités (12).

Pour le patient, (i) les multiples recommandations et traitements vont rentrer en compétition, l'autogestion du diabète ou d'une comorbidité pouvant alors se réaliser au détriment d'une autre affection, (ii) les comorbidités peuvent perturber directement la gestion du diabète, pour des raisons tant physiques (arthrite, troubles respiratoires) que psychiques (dépression, altération des fonctions cognitives), et ce d'autant plus que ces comorbidités sont « discordantes » avec le diabète, c'est-à-dire que leurs mécanismes physiopathologiques et leurs prises en charge ne revêtent pas de caractéristiques communes (l'auteur cite l'exemple de la co-occurrence d'une maladie mentale et du diabète, tandis que les maladies cardiovasculaires et le diabète sont dites « concordantes »). Par exemple, une étude menée chez 51 patients âgés de plus de 60 ans et présentant un diabète de type 2, retrouvait une HbA1c moyenne initialement plus élevée chez les patients présentant un déclin cognitif, cette moyenne ayant augmenté significativement à un an du suivi (passant de 7.7 à 8.2%), et ce indépendamment de la présence d'aidants (18).

De plus, (iii) le cumul des prises en charge tend à augmenter le coût total et le reste à charge pour le patient, pouvant conduire à une limitation de soins pour des raisons financières. C'est particulièrement vrai lorsque le système de soin ne prévoit pas d'exonération spécifique pour les sujets atteints de maladie chronique. Mais, même en France, le reste à charge des personnes bénéficiant d'une ALD est substantiel. En 2009, les 5 % de la population qui supportaient les restes à charge les plus importants, soient plus de 1600 € annuels, étaient davantage en ALD que le reste de la population (33 vs 16 %) (19). Cette situation peut être associée à un moindre contrôle du diabète, mais aussi à des privations touchant les besoins primaires, tels le logement ou l'alimentation (12).

Toujours d'après Piette et al., la prise en charge d'un patient diabétique présentant d'autres maladies chroniques risque d'entraîner, pour le médecin, (i) un temps de la consultation qui n'est plus adapté à la prise en charge systématique de toutes les affections et (ii) une complexité plus importante de l'adaptation des recommandations officielles, trop générales, à la situation particulière du patient. Ainsi, chez plus de 20 000 vétérans australiens présentant un diabète traité par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, l'addition d'un nouvel antidiabétique oral ou le passage à l'insulinothérapie étaient-ils moins probables en cas de présence de comorbidité, parmi lesquelles le cancer, la démence, la dépression et la maladie de Parkinson (20).

Il semble vain de proposer une conclusion générique sur l'impact attendu sur le suivi du diabète selon les comorbidités. Lorsque Piette et al. propose la typologie évoquée distinguant les maladies « concordantes » et « discordantes » avec le diabète, ces dernières supposées impliquer une moins bonne prise en charge du diabète, c'est pour mieux souligner les études en contradiction avec cette hypothèse. En effet, l'intensification du suivi médical liée à la présence de comorbidités peut bénéficier au suivi du diabète. Dixon et al. (21) retrouvaient un meilleur équilibre glycémique dans une population de patients souffrant de schizophrénie comparée à une population sans troubles mentaux, et une étude austro-allemande chez des patients âgés diabétiques a observé un meilleur suivi des troubles métaboliques chez les sujets présentant une maladie de Parkinson, comparés à ceux indemnes de la maladie (22).

Suivi du diabète et MASA – les études ciblées

Qu'en est-il lorsque la comorbidité est la démence ? Quelques études ont abordé spécifiquement et de manière quantitative la question de la fréquence du suivi du diabète en fonction de la présence ou non d'une MASA. Leurs résultats sont concordants mais d'amplitudes très variables.

Thorpe et al. ont effectué une recherche à partir des bases de données de l'assurance maladie étatsunienne, Medicare, regroupant plus de 286 000 individus présentant un diabète, dont plus de 44 000 avaient eu un diagnostic CIM-9 de maladie d'Alzheimer ou de trouble apparenté (23). La présence d'une démence était associée à un moindre suivi des recommandations pour le diabète (HbA1c, LDL et examen ophtalmologique annuels), avec en particulier un rapport de risque ajusté (RR_a) significatif à 0.96 ($IC_{95\%}$, [0.96 ; 0.97]) pour la réalisation d'une HbA1c annuelle, en faveur du groupe sans démence. Zhang et al. (24), à partir des informations de l'assurance maladie australienne chez plus de plus de 17 000 vétérans de 65 ans et plus, comparait les 4.4 % de sujets présentant une médication en lien avec la démence au reste de la population, pour trouver un dépistage de l'HbA1c moins fréquent en cas de démence, avec un RR_a à 0.83 ($IC_{95\%}$, [0.77 ; 0.90]). Une étude britannique (25) portant sur le suivi des indicateurs de risque vasculaire en médecine générale concluait également à un moindre suivi en cas de démence (74 % avec une HbA1c annuelle chez les 137 personnes souffrant de démence, contre 94 % dans le reste de la population). Mais ces études menées sur des populations spécifiques ne sauraient être directement transposables à la France.

En France, une thèse de médecine de 2014 (26) proposait de comparer la prise en charge du diabète chez des sujets âgés suivis en centre mémoire, où exercent des médecins spécialistes de la MASA. L'échantillon était faible (55 patients déjà suivis à l'hôpital, dont 30 présentant une démence prévalente suivant les critères de démence du DSM-3R), mais l'étude était prospective et basée sur des informations recueillies par un médecin auprès du malade et des aidants. Tous avaient eu un bilan biologique dans l'année révolue (dont HbA1c), et 53 % des sujets présentant une démence avaient bénéficié d'au moins un fond d'œil, contre 52 %

des autres, chiffres qui montaient respectivement à 70 et 76 % si l'on considérait les 2 années précédentes.

Ainsi, à notre connaissance, aucune étude à large échelle et reprenant des données françaises ne comparait le suivi du diabète chez les personnes âgées selon la présence ou non d'une MASA.

3. Objectifs

Notre étude vise à comparer le suivi du diabète entre les personnes âgées de 65 ans et plus présentant une maladie d'Alzheimer ou un syndrome apparenté (MASA) incident et une population de même âge ne présentant pas de MASA, et ce dans la population française, à partir des données du SNIIRAM, au cours d'une période de 5 années, de 2010 à 2014. Cette comparaison s'intéressera principalement à la fréquence du dosage de l'HbA1c, et secondairement à la fréquence des autres examens systématiques recommandés dans le suivi du diabète d'après la HAS, soit l'exploration d'une anomalie lipidique, le dosage de la créatininémie, la recherche d'une microalbuminurie et le dépistage de la rétinopathie diabétique. Nous étudierons également leur suivi médical et paramédical, les délivrances de médicaments et les principaux motifs d'hospitalisation en lien avec le diabète.

METHODE

Dans ce chapitre, nous nous attacherons à définir la source d'informations utilisée (le SNIIRAM), les critères d'éligibilité de la population incluse, les variables recueillies et les modalités de l'analyse. Ces définitions ne sauraient prétendre à une précision satisfaisante sans être complétées des codes retenus pour la définition des pathologies à l'étude et des critères de jugement. Ces listes, nombreuses, sont présentées de façon exhaustive en annexe, détaillant les codes

- CIM-10, 10^{ème} révision de la classification internationale des maladies, utilisée pour coder les affections justifiant les ALD et les diagnostics rattachés aux hospitalisations,
- CCAM, pour la classification commune des actes médicaux,
- NABM pour la nomenclature des actes de biologie,
- Et ATC, pour classification anatomique, thérapeutique et chimique des médicaments.

Les données originaires du SNIIRAM n'étant pas cliniques, nous avons dû utiliser les remboursements disponibles comme proxy de certaines maladies. Nous nous sommes par exemple appuyés sur le remboursement de médicaments spécifiques de la démence pour repérer l'incidence d'une MASA dans la base,. Ces choix, par définition discutables, nous espérons les avoir rendus transparents. Le détail exact du codage de chaque variable est disponible à l'annexe correspondante (table des annexes, page 62).

1. Schéma de l'étude

Nous avons suivi une cohorte observationnelle de type exposés/non exposés, l'exposition étant définie par le repérage, dans le système de soin, de l'incidence d'une maladie d'Alzheimer ou d'un syndrome apparenté (MASA). Nous utiliserons un sous-échantillon des sujets de la cohorte FRA-DEM, issue des données du SNIIRAM, après restrictions aux seuls sujets ayant une date index (définie plus loin) en 2011 ou 2012, et présentant un diabète préexistant.

2. Le SNIIRAM

Description générale

Le SNIIRAM, pour *Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie*, est une base de données médico-administrative nationale française (27). L'Assurance Maladie l'a initialement constituée à des fins de gestion, avec un objectif de suivi des dépenses de santé effectuées dans le cadre du recours au système de soin. Depuis sa création en 1999 par la Loi de Financement de la Sécurité Sociale, son périmètre d'action est défini par le Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. La Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) en est responsable et gestionnaire au regard de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés), l'autorisation ayant été délivrée en 2001.

Population couverte

Par définition, seules les personnes ayant des consommations remboursées dans le système de soin figureront dans le SNIIRAM. Ne couvrant à l'origine (2003) que le régime général d'Assurance Maladie, soit 86 % des assurés français (28), le SNIIRAM comprend depuis 2009 les trois principaux régimes de l'Assurance Maladie : le régime général, la MSA (Mutuelle Sociale Agricole) et le RSI (Régime Social des Indépendants), ainsi que seize autres régimes spéciaux (29). En 2011, il intégrait les données complètes de remboursement

de santé et de consommations médicales de 63 millions d'assurés et bénéficiaires français (30), soit plus de 97 % de la population.

Les données présentes dans le SNIIRAM

Le SNIIRAM constitue un entrepôt de données individuelles et « déidentifiées »², collectées depuis 2003, et issues (i) des remboursements effectués par différents régimes d'assurance maladie pour les besoins du secteur libéral et (ii) des séjours hospitaliers recueillis par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) au sein du PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information). Les données individuelles bénéficiaires sont conservées au maximum 3 ans avant l'année en cours.

La [figure 1](#) donne une représentation simplifiée de l'origine des données du SNIIRAM. Sans décrire toutes les composantes de son architecture, et outre les caractéristiques sociodémographiques des bénéficiaires (tels l'âge, le sexe, la commune de résidence et le régime de l'assuré), nous nous sommes particulièrement intéressés ici

- 1) A la base DCIR (pour *Datamart Consommation Inter Régimes*), qui permettra l'étude
 - (i) des prestations de soins ambulatoires portées au remboursement, parmi lesquelles les examens biologiques, les consultations et actes médicaux et paramédicaux, les délivrances de médicaments inscrits sur la liste des médicaments remboursables et les produits et prestations inscrits sur la liste des produits et prestations (LPP) remboursables,
 - (ii) des exonérations pour ALD (Affections de Longue Durée) mentionnant les diagnostics justifiant de leur demande et codés selon la CIM-10,
 - (iii) des diagnostics médicaux présentés dans le cadre d'accidents de travail et des maladies professionnelles (information non utilisée dans ce travail)
- 2) Au PMSI, qui constitue un recueil exhaustif et systématique des séjours des hôpitaux tant privés que publics (29). Nous n'exploiterons que le MCO (pour les services de Médecine, Chirurgie, Obstétrique et Odontologie), et non les informations issues des

² Pour la discussion sur la « déidentification » et sa différence d'avec l'anonymisation, cf. page 13

secteurs HAD (Hospitalisation à Domicile), SSR (Soins de Suite et de réadaptation) et RIM-P (Recueil des Informations Médicalisées en Psychiatrie). Un numéro d'identification unique par bénéficiaire de l'Assurance Maladie, le NIR (Numéro d'Identification au Répertoire), permet le chaînage individuel entre les bases DCIR et PMSI.

- 3) Aux données relatives au statut vital, disponibles depuis 2009 grâce au lien avec une troisième source de données, le RNIPP (Registre National d'Information des Personnes Physiques), géré par l'INSEE.

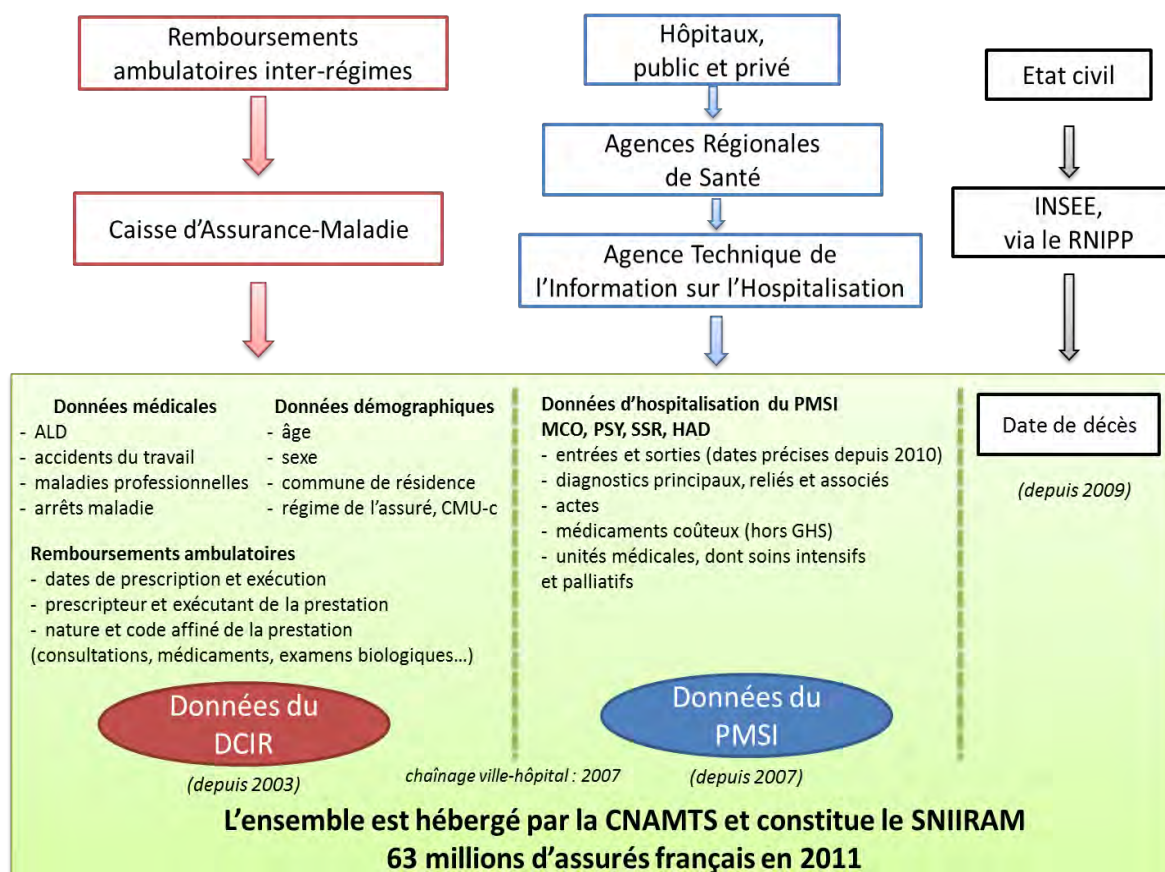


Figure 1 Représentation simplifiée de l'architecture du SNIIRAM.

ALD : Affection de Longue Durée. CMU-c : Couverture Maladie Universelle complémentaire. CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. DCIR : Datamart Consommation Inter Régimes. GHS : Groupe Homogène de Séjour. HAD : Hospitalisation à Domicile. INSEE : Institut Nationale de la Statistique et des Etudes Economiques. MCO : Médecine, Chirurgie, Obstétrique et Odontologie. PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information. PSY : services de psychiatrie. RNIPP : Registre National d'Information des Personnes Physiques. SNIIRAM : Système National D'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie. SSR : Soins de Suite et de Réadaptation. Figure fortement inspirée de Moulis et al. (28) et enrichie de l'exposé de Polton et al. (30)

L'accès aux données et leur utilisation dans un objectif de recherche

Les organismes autorisés à accéder aux informations du SNIIRAM sont définis par arrêté. Ils incluent l'Assurance Maladie et des partenaires : services du ministère chargé de la santé et structures déconcentrées (ARS), agences sanitaires et organismes publics de recherche, et structures associatives telles que le CISS (Collectif Interassociatif Sur la Santé), excluant les organismes à but lucratif. **La CNAMTS rappelle que les données initialement recueillies par le SNIIRAM ne le sont pas dans un objectif de recherche, mais dans le but d'assurer la gestion des prestations versées.** Les modalités de gestion des données de remboursement, les pratiques de saisie des informations par les techniciens de caisse et les praticiens conseils doivent être connues pour être en mesure d'appréhender les limites du traitement statistique.

C'est pourquoi la CNAMTS propose une formation aux chercheurs souhaitant travailler sur ces données. Ajoutons qu'en 2014 elle recensait mensuellement 1100 utilisateurs des données agrégées et 150 utilisateurs travaillant sur les données individuelles des bénéficiaires, dont 12 % n'appartenaient pas à l'Assurance Maladie (27). La même année, 35 projets d'études ont fait l'objet d'extractions de données pour des organismes de recherche extérieur, dont les CHU, l'InVS (Institut national de Veille sanitaire) et l'INSERM.

Anonymisation ou « déidentification » ?

Dans différents documents officiels décrivant le SNIIRAM, les données à un niveau individuel sont parfois qualifiées « d'anonymes ». Si l'on entend ce terme comme l'impossibilité de retrouver l'individu précis derrière une information de la base, cette affirmation est à nuancer. En première analyse, cela se justifie par le fait que les informations disponibles ne comportent plus le nom de la personne ni son jour de naissance, ni son NIR. En effet, l'identifiant SNIIRAM est attribué à partir du NIR de la personne, par un algorithme (FOIN, pour Fonction d'Occultation des Identifiants Nominatifs) garantissant un chiffrement irréversible : il est impossible de revenir au NIR à partir de l'identifiant SNIIRAM.

Mais le SNIIRAM comporte des informations dites sensibles : mois et année de naissance, commune de résidence, dates précises des soins, et du décès le cas échéant. Il a été estimé que, pour une personne dont on connaît la date de naissance, le sexe et le code géographique,

à partir d'une unique hospitalisation pour laquelle l'hôpital est connu, ainsi que le mois de sortie et la durée du séjour, elle sera identifiable dans 89% des cas (31). Cependant, il est très difficile de croiser directement ces données sensibles dans la base SNIIRAM, et les extractions spécifiques permettant de les combiner doivent être justifiées par des impératifs scientifiques. De plus, tout accès au SNIIRAM sont tracés (32). Enfin, chaque utilisateur du SNIIRAM s'est engagé à ne pas tenter de ré-identifier un ou des individus.

On retiendra donc ici le terme de « déidentification » afin de garder à l'esprit que, si la base ne permet pas de retrouver directement un individu, son croisement avec des connaissances extérieures au SNIIRAM permet théoriquement de « casser » l'anonymat.

3. La population

a. La cohorte FRA-DEM

Ce travail repose sur l'exploitation d'une cohorte constituée à partir d'une extraction spécifique des données du SNIIRAM, la cohorte FRA-DEM. Cette extraction a été obtenue par l'équipe Vieillesse et Maladie d'Alzheimer de l'UMR INSERM 1027, avec pour objectif général de mieux connaître le recours aux soins des sujets atteints de MASA. Elle inclut depuis 2011 l'ensemble des cas incidents de MASA repérés dans la base SNIIRAM et un échantillon de sujets indemnes appariés sur certaines caractéristiques sociodémographiques (âge, sexe, régime d'assurance maladie, département de résidence). Sa structure est donc dynamique, avec un suivi prévu jusqu'en 2025. La constitution de cette cohorte a obtenu un avis favorable de l'Institut des Données de Santé, du CCTIRS (Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé) et une autorisation de la CNIL. Les extractions sont réalisées annuellement par la CNAMTS et toutes les données transmises sont déidentifiées, tant celles des assurés que des professionnels de santé.

Les exposés

La population des sujets dits « Exposés » regroupe les individus présentant une MASA incidente entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2012, repérée à partir des données du SNIIRAM. La MASA incidente était définie par la survenue d'au moins l'un des 3 événements suivants (algorithme en cours de validation) (33)

- (i) Se voir rembourser au moins un médicament spécifique de la MASA : donépézil, rivastigmine, galantamine et mémantine
- (ii) Etre pris en charge à 100 % au titre d'une ALD pour maladie d'Alzheimer et autres démences (codes CIM-10 associés : F00-F03, G30 et G31)
- (iii) Rencontrer au moins une hospitalisation avec diagnostic principal, relié ou associé ayant un code CIM-10 de démence (F00-F03, G30 et G31)

La date précise de repérage de la MASA était appelée **date index**.

Les codes retenus pour la démence sont explicités à l'[annexe I](#). S'agissant des médicaments, les DCI candidates et leurs codes ATC sont détaillés dans l'[annexe II](#).

Les sujets non-exposés

Dans la cohorte FRA-DEM initiale, à chaque sujet « Exposé » était apparié un sujet « Non exposé » sur le sexe, l'année et le mois de naissance, le département de résidence et le régime d'assurance maladie. Il ne devait donc remplir aucun des 3 critères définissant la MASA incidente. Il lui était attribué la même date index que le sujet exposé qui lui était apparié.

Autres critères communs aux deux groupes

Tous les sujets devaient aussi respecter les critères d'inclusion suivants

- (i) Etre « actif » dans le SNIIRAM au cours de l'année précédant la date index, activité définie par la délivrance d'au moins un médicament, quel qu'il soit, à 2 dates distinctes au cours de cette année
- (ii) Ne pas avoir rempli les critères de MASA durant les 5 années précédant la date index, ce afin d'augmenter la probabilité que le repérage de MASA soit inaugural

b. La cohorte DIA-FRA-DEM

Pour cette étude, nous avons constitué la cohorte DIA-FRA-DEM à partir de FRA-DEM. Elle ne comportait que les sujets diabétiques, vérifiant tous les critères suivants

- (i) Appartenir à la cohorte FRA-DEM
- (ii) Etre âgé d'au moins 65 ans à la date index
- (iii) Etre bénéficiaire, depuis au moins 2 ans avant la date index, d'une ALD pour diabète. Cette ALD devait soit être une ALD 8 (diabètes de type 1 ou 2), soit être associée à un code CIM-10 commençant par une séquence comprise entre « E10 » et « E14 ». La cohérence de ces deux informations a été contrôlée. Cf. [annexe III](#) pour les détails

Le remboursement de médicaments du diabète et les hospitalisations en rapport avec le diabète n'ont pas été retenus dans la définition du diabète incident, car ils constituaient des critères de jugement secondaires de la présente étude. Enfin, nous avons conservé la définition de l'exposition et de la non-exposition telle qu'explicitée au 3.a pour la cohorte FRA-DEM.

c. Période de suivi – frise chronologique

Les dates index étaient comprises entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2012, tandis que les informations disponibles couvraient la période allant du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2014. Ainsi, nous disposions pour tous les sujets d'une fenêtre d'observation s'étendant de 1 an avant à 2 ans après la date index ([Figure 2](#)). C'est de cette période d'observation de 3 ans que nous extrairons l'essentiel des informations présentées.

Les analyses ont été faites sur une base annuelle, non pas à partir de dates fixes (entre deux dates calendaires), mais en créant pour chaque sujet une fenêtre centrée sur sa date index. Par exemple, pour un sujet ayant pour date index **le 3 mai 2011**

- l'année A_{-1} s'étend du 3 mai 2010 au 2 mai 2011
- l'année A_0 s'étend du 3 mai 2011 au 2 mai 2012
- l'année A_1 s'étend du 3 mai 2012 au 2 mai 2013

Ensemble de l'échantillon SNIIRAM-PMSI disponible : 2010-2014

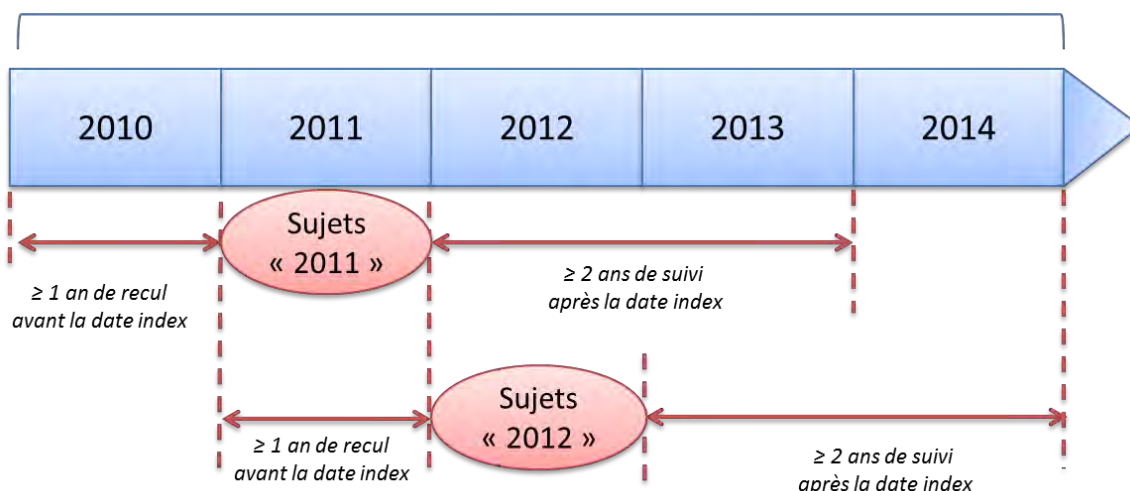


Figure 2. Frise chronologique - fenêtre d'observation SNIIRAM, populations de 2011 et 2012

d. Critères d'exclusion – causes de censure

Un sujet était considéré comme censuré, et exclu de l'analyse à compter de la date de censure, lorsqu'il rencontrait l'un des événements suivants³

- Etre décédé. La date de censure était alors la date de décès.
- Etre perdu de vue pour les prestations. Nous avons considéré qu'un individu n'apparaissant plus dans la base des prestations ambulatoires (biologie, consultations, consommations médicamenteuses, etc.) était considéré comme perdu de vue six mois (183 jours) après sa date de dernières nouvelles dans cette base.
- Pour les non-exposés : une « conversion » vers la MASA, i.e. une exposition incidente, i.e. la découverte de l'un des 3 critères MASA tels que définis au 3.a. La date de censure est alors la date de repérage de la conversion.

A noter que, pour l'étude des hospitalisations, la définition de la censure était moins large et ne regroupait plus que les décès et conversions. En effet, un individu qui n'apparaissait plus dans la base des prestations ambulatoires pouvait continuer à recevoir des soins dans des établissements de santé, et apparaître dans le PMSI.

³ Dans les rares cas où la censure survenait avant la date index, le sujet concerné était exclu de toute analyse. Ces cas sont rapportés dans la partie Résultats (Figure 3), et peuvent s'expliquer par le fait que nous n'avons pas utilisé les informations des bases PMSI concernant les séjours en HAD, SSR et RIM-P

4. Variables : choix et recueil

Les caractéristiques générales de la population ont été recueillies : sexe, âge à la date index, cause et date de censure le cas échéant (décès, perdu de vue depuis 6 mois dans la base des prestations, « conversion » vers la MASA), type et ancienneté du diabète selon l'ALD.

a. Comorbidités

Les comorbidités ont été appréciées par le biais des exonérations pour ALD. Nous avons retenu les ALD en lien avec les maladies suivantes, ayant débuté avant la date index : maladie cardiovasculaire, cancer, maladies psychiatriques (dont psychose), psychose et troubles apparentés, maladies de l'appareil génito-urinaire, insuffisance respiratoire non classée ailleurs (retenue du fait de sa fréquence), troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool, et maladie de Parkinson. Le nombre total d'ALD a également été recueilli, en excluant celles en lien avec la démence ou le diabète. Le détail des codes CIM-10 utilisés pour identifier chacune de ces comorbidités figure en **annexe IV**.

b. Biologie

Les actes biologiques d'intérêt remboursés en ambulatoire étaient disponibles à partir de la base DCIR. Ils étaient codés suivant la NABM⁴. Nous avons retenu

- HbA1c : au moins 2/an (recommandation minimale de la HAS, correspondant au critère de jugement principal), et au moins 1/an et 3/an, pour explorer la sensibilité de ce seuil
- le cholestérol LDL, la triglycéridémie, la créatininémie et la recherche de microalbuminurie : au moins 1/an

Le détail des codes NABM est disponible à l'**annexe V**. Les codes ont été identifiés par recherche par mot-clé sur le site AMELI⁵. Notre approche a pu être confirmée par croisement avec un article du Bulletin épidémiologique Hebdomadaire (BEH) de 2015 (17).

⁴ A partir de 2012, certaines informations de biologie médicale figuraient dans le PMSI MCO. Outre leur caractère tardif, ces informations semblent très incomplètes et correspondraient uniquement à un exercice privé, avec des risques de doublon avec les informations ambulatoires. De plus, les inclure ne modifiait pas sensiblement les résultats. Nous avons décidé de ne pas les présenter.

⁵ http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site=AMELI, consulté le 14 juin 2016

c. Consultations et actes spécialisés

Le principal acte médical d'intérêt était le fond d'œil. La source d'information la plus spécifique était la consultation ophtalmologique pour fond d'œil, identifiée par son code CCAM. Mais il était possible d'améliorer la sensibilité de ce repérage, en considérant toutes les consultations d'ophtalmologie (associées ou non à un fond d'œil) et les actes d'angiographie à la fluorescéine en ambulatoire, et les hospitalisations associées à un acte de fond d'œil ou angiographie à la fluorescéine. Nous utiliserons deux définitions :

- (i) une définition restreinte : fond d'œil rapporté comme acte ambulatoire
- (ii) une définition large : soit le critère (i), soit un autre acte ambulatoire (consultation ophtalmologique ou angiographie à la fluorescéine), soit un acte rapporté en hospitalisation (fond d'œil ou d'une angiographie à la fluorescéine)

D'autres consultations ambulatoires en rapport avec la qualité de la prise en charge ou la gravité de l'affection ont été recueillies : la consultation avec

- un cardiologue : $\geq 1/\text{an}$
- un endocrinologue : $\geq 1/\text{an}$
- un gériatre : $\geq 1/\text{an}$
- un néphrologue : $\geq 1/\text{an}$
- un médecin généraliste : $\geq 4/\text{an}$ ou $\geq 12/\text{an}$

Nous avons également recueilli certains actes :

- actes infirmiers : $\geq 52/\text{an}$ (soit au moins un passage hebdomadaire en moyenne) et $\geq 260/\text{an}$ (soit au moins 5/semaine en moyenne), et ce pour 3 types de codage
 - tous codes infirmiers confondus
 - en ne retenant que les actes médicaux infirmiers (AMI)
 - en ne retenant que les actes infirmiers de soin (AIS)
- acte réalisé par un pédicure-podologue : $\geq 1/\text{an}$
- au moins un remboursement de chaussures orthopédiques : $\geq 1/\text{an}$

L'annexe VI rend compte des codes retenus pour identifier ces actes et consultations.

d. Délivrances médicamenteuses

Consommations totales (seulement pour la description à la date index)

Afin de comparer les volumes globaux de consommation médicamenteuse entre les groupes, nous avons recensé pour chaque sujet le nombre total de médicaments de DCI différentes délivrés à chaque trimestre lors de l'année A₁. L'objectif était de rechercher une variation globale de la prise en charge médicamenteuse durant cette période.

Consommations spécifiques pendant le suivi

Nous nous sommes intéressés à la délivrance des médicaments en rapport avec le diabète (cf. **annexe VII** pour le détail des codes ATC)

- **Les insulines**, en distinguant l'insuline glargine, l'insuline detemir, les insulines d'action rapide, celles d'action intermédiaire et leurs associations,
- **Les autres médicaments du diabète** : metformine, sulfamides hypoglycémiants, glinides, inhibiteurs de l'alphaglucohydrolase (IAG), glitazones, analogues du GLP-1 (Glucagon-Like Peptide 1) et inhibiteurs du dipeptyl peptidase 4 (IDDP 4)
- **Trois classes médicamenteuses fréquemment prescrites dans le cadre de la protection cardiovasculaire ou rénale** : les statines, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes du récepteur à l'angiotensine 2 (ARA-II)

Pour chacune de ces classes médicamenteuses, nous avons recueilli

- Le nombre de délivrances à des dates distinctes, dans l'année. Par exemple, 2 boîtes de metformine délivrées le même jour comptaient pour 1 délivrance
- La notion d'au moins 2 délivrances d'un médicament de cette même classe
- Le nombre de DDJ (doses définies journalières) annuelles

La DDJ est la posologie quotidienne théorique d'un médicament donné, pour sa principale indication chez l'adulte (34). Les valeurs pour chaque DCI sont données à l'**annexe VIII**. En voici un exemple pratique : la DDJ de la metformine est de 2 grammes. Une personne se

voyant délivrer 3 boîtes de 30 comprimés de 850 mg de metformine reçoit un total de $3 * 30 * 0.85 = 76.5$ g de metformine. En divisant par la DDJ, on obtient donc une délivrance de 38.25 jours de metformine à dose définie journalière.

e. Hospitalisations et leurs causes

Toutes les informations sur les hospitalisations ont été collectées à partir du secteur MCO du PMSI. A chaque hospitalisation peuvent correspondre

- un unique Diagnostic Principal (DP), défini comme le problème de santé ayant motivé l'hospitalisation
- un unique Diagnostic Relié (DR), défini comme le diagnostic relié à la prise en charge principale. Exemple : cancer (DR) pour chimiothérapie (DP)
- jusqu'à trente Diagnostics Associés (DAs)
- plusieurs actes médicaux utilisant le code CCAM

Nous nous sommes uniquement⁶ intéressés aux DP et DR, qui nous ont permis de définir l'hospitalisation pour chacun des évènements suivants, en lien avec le diabète (cf. [annexe IX](#) pour le détail des codages). Hospitalisation

- pour coma diabétique, pour acidocétose, ou au moins l'un des deux
- pour une hypoglycémie
- pour une maladie ophtalmologique en lien avec le diabète, hors chirurgie de cataracte (pathologie jugée trop aspécifique)
- pour une néphropathie diabétique
- pour une neuropathie diabétique
- pour une plaie du pied ou de la cheville
- pour une amputation touchant le membre inférieur
- une hospitalisation « toutes causes » en lien avec le diabète, retenant les diagnostics cités ci-dessus ainsi que : diabète sucré de type 1, de type 2, diabète en lien avec une malnutrition, autres diabètes sucrés précisés et diabète sucré non précisé. Une définition plus restreinte sera également proposée en annexe

⁶ Sauf en ce qui concerne l'acidose, cf. analyse de sensibilité

Nous avons également isolé quatre autres causes d'hospitalisations :

- pour acidose non diabétique, en vue d'identifier les acidoses lactiques (il n'y a pas de codage spécifique de l'acidose lactique dans la CIM-10)
- pour chirurgie de cataracte
- pour chute
- pour fracture fémorale

Le choix d'une limitation aux DP et DR, sans les DAs, était motivé par la crainte que certains codes de DAs ne correspondent à des antécédents en rapport avec l'hospitalisation, et non à des motifs d'hospitalisation. La seule exception a été appliquée à l'acidose non diabétique, pour laquelle le faible nombre d'évènements nous a poussés à élargir aux DAs. Les résultats obtenus avec les seuls DP et DR seront toutefois présentés en annexe.

Pour les cas particuliers de l'amputation et de la chirurgie de cataracte, nous avons également pu utiliser l'information « acte médical » dans la base MCO du PMSI. Pour l'amputation, ces informations se sont révélées beaucoup plus complètes que les informations à partir des codes CIM-10 des diagnostics. Pour la chirurgie de cataracte, ces deux sources étaient essentiellement redondantes. En dernière analyse, utiliser uniquement l'information « acte médical » ou complétée du DP/DR s'est révélé très similaire. Pour les deux, nous avons choisi une définition large, retenant l'évènement dès lors qu'il était codé comme DP ou DR (code CIM-10) ou comme acte associé à l'hospitalisation.

Il semble important de souligner que, de tous les choix de codage faits pour la présente étude, ce sont ceux liés aux hospitalisations qui nous ont posé le plus question, avec le risque de biais de mesure associé. Plusieurs définitions ont donc été utilisées pour définir un même évènement, nous permettant de tester la robustesse de nos résultats.

5. Aspects statistiques

Les résultats de l'analyse sont présentés sur une période divisée en 3 années : A_{-1} , A_0 et A_1 . Il nous faut définir les outils qui seront fréquemment utilisés dans le cadre de ce travail.

- a. Objets manipulés : personnes-années (PA) et ratio d'incidence standardisé (SIR)

Notion de personnes-années (PA)

Comme décrit au 3.b, les individus de l'étude étaient dits censurés s'ils rencontraient l'un des évènements suivants : décès, perte de vue dans la base PRS des prestations ambulatoires, ou une « conversion vers la démence » pour les sujets non-exposés s'ils rencontraient les critères MASA.

Afin de ne pas perdre l'information portée par le suivi, même partiel, de ces personnes sur une année donnée, nous avons pondéré l'information associée par la durée de suivi. Ainsi, une personne non censurée à la fin de l'année se voyait attribuer la pondération maximale de 1. Une personne suivie partiellement était pondérée au prorata du suivi disponible, par exemple 0.5 pour une personne décédée après 6 mois. La somme des pondérations des individus sur une année donnait le nombre de personnes-années, toujours inférieur par construction au nombre de personnes suivies au début de l'année considérée.

Ratio d'incidence standardisé – ou SIR, pour Standardized Incidence Ratio

Après l'appariement initial dans la cohorte FRA-DEM (notamment sur l'année de naissance), la restriction aux seuls individus ayant une ALD diabète a naturellement cassé les paires exposé/non-exposé. Une conséquence possible est l'apparition d'une différence dans la structure d'âge entre les deux groupes. S'agissant d'un facteur de confusion potentiel important pour l'étude des indicateurs considérés, nous avons effectué une standardisation indirecte sur les classes d'âge, ce qui permettait de conserver la comparabilité entre les groupes sur ce facteur. Des tranches d'âge de 5 ans ont été considérées entre 65 et 94 ans, et la dernière catégorie regroupait tous les individus de 95 ans et plus. Les incidences standardisées

sur la structure par âge entre les deux groupes étaient comparées grâce au ratio d'incidence standardisé (SIR) (calcul identique au ratio de mortalité standardisé (SMR) pour les taux de mortalité).

Le SIR pourra être interprété ainsi

- $SIR > 1$, l'évènement survient plus fréquemment dans le groupe MASA, ou la quantité considérée est supérieure dans le groupe MASA (cas des DDJ)
- $SIR < 1$, l'évènement survient plus fréquemment dans le groupe non-exposé, ou la quantité considérée est supérieure dans le groupe non-exposé (cas des DDJ)

Si l'intervalle de confiance à 95 % ($IC_{95\%}$) du SIR ne contient pas 1, cela signifie que cette différence est significative au risque d'erreur alpha de 5 %. Ainsi, si le SIR est noté 3 ($IC_{95\%}$, [2.15 ; 3.27]), l'évènement survient 3 fois plus fréquemment dans le groupe MASA que dans le groupe non-exposé, et ce de façon significative au risque d'erreur alpha de 5 %, en tenant compte de la différence de structure d'âge pouvant exister les deux groupes. Le détail de cette standardisation est proposé à l'[annexe X](#), illustré par l'exemple de l'hospitalisation pour coma diabétique lors de l'année A_0 .

b. Description à la date index

Nous rapporterons pour chacun des deux groupes, à la date index

- les caractéristiques démographiques : l'âge et le sexe,
- les comorbidités : le type de diabète justifiant l'ALD diabète, l'ancienneté de l'ALD diabète à la date index, le nombre de délivrances de médicaments de DCI différentes durant l'année précédant la date index, le nombre total d'ALD (hors démence et diabète), ainsi que les principales autres ALD rencontrées

c. Comparaison aux différentes périodes

Le plan d'analyse, avec les principales analyses de sensibilité, est résumé [tableau 3](#). Pour chaque groupe, à chaque période considérée, nous rapporterons le nombre de personnes-années et les cause de censure.

Critère de jugement principal

L'objectif principal de l'étude était de comparer les taux de réalisation d'au moins deux HbA1C par an dans le groupe MASA par rapport au groupe non-exposé, lors de l'année suivant le repérage de la démence (année A_0). Cela correspondait au seuil minimal de surveillance de l'HbA1c d'après les recommandations HAS.

Nous avons considéré l'évènement « avoir eu au moins deux HbA1c sur l'année », et comparé les deux groupes par standardisation indirecte sur les catégories d'âge en prenant comme référence la population des non-exposés, tel que décrit au 5.a, pour l'année A_0 .

Critères de jugement secondaires

La même analyse a été conduite pour les années A_{-1} , A_0 et A_1 , et pour les évènements « dosage de l'HbA1C au moins une fois et au moins trois fois par an », ainsi que pour les autres éléments en rapport avec les recommandations de la HAS,

- triglycérides $\geq 1/\text{an}$
- cholestérol LDL $\geq 1/\text{an}$
- créatininémie $\geq 1/\text{an}$,
- recherche de microalbuminurie $\geq 1/\text{an}$
- recherche de rétinopathie $\geq 1/\text{an}$

La réalisation d'un ECG annuel n'a pas été cherchée. Un proxy possible, mais avec une très mauvaise sensibilité attendue, est la consultation annuelle auprès d'un cardiologue.

Une analyse similaire a été réalisée

- pour chacune des consultations spécialisées, définies au 4.c
- pour chacune des hospitalisations d'intérêt, comme décrit au 4.d. Cette analyse portait sur une population plus large puisque la perte de vue en ambulatoire n'était pas prise en compte dans les motifs de censure

L'analyse des consommations médicamenteuses était légèrement différente. Pour toutes les classes médicamenteuses considérées, nous avons déterminé :

- le nombre moyen de boîtes de médicaments délivrées, à des dates distinctes,
- la proportion de personnes ayant reçu au moins deux délivrances à des dates distinctes
- le nombre moyen de DDJ délivrées, avec le SIR associé⁷

d. Analyses de sensibilité

De nombreuses analyses de sensibilité pouvaient être réalisées, avec deux pistes principales : soit en modifiant la définition des événements considérés (cet aspect a été vu avec la définition de la variable, comme il a été fait pour le dépistage de rétinopathie, cf. supra) ou en faisant varier la population étudiée

- **En ne conservant que la population non censurée à la fin du suivi** (= encore présente), afin d'améliorer la comparabilité entre les différentes périodes. Pour cette population sans décès durant A_0 et A_1 , nous nous attendons à une forme de démence moins sévère et un recours aux soins plus proche entre MASA et non-exposés
- **En excluant les sujets du groupe MASA identifiés par le critère « hospitalisation pour démence »**. En effet, du fait de l'hospitalisation à la date index, cette population était *a priori* plus à risque de nouvelles hospitalisations, et plus fragile que la population chez laquelle la démence a été identifiée par les délivrances médicamenteuses ou l'ALD

Les analyses de sensibilité qui seront présentées sont résumées dans le [tableau 2](#)

⁷ Pour l'insuline, les DDJ n'ont été calculées que toutes insulines confondues, et pour la glargine et la détémir, mais pas pour les insulines rapides, mixtes, et « intermédiaires autres »

Tableau 2. Résumé des principales analyses - plan d'analyse simplifié

Thème	Principales variables	Analyses de sensibilité
Biologie	- HbA1c ≥ 2 /an (CJP), ≥ 1 et ≥ 3 /an - LDL-c, triglycérides ≥ 1 /an - Créatininémie ≥ 1 /an - Recherche de microalbuminurie ≥ 1 /an	Sur la population - Non censurée à la fin de A ₁ Sur les variables étudiées - Avec informations PMSI après 2012 (non présenté) - Approche quantitative, sans considérer de seuil (ex : nombres moyen d'HbA1c dans l'année)*
Actes	- Dépistage de rétinopathie ≥ 1 /an	Sur la population - Non censurée à la fin de A ₁ Sur les variables étudiées - Deux approches pour définir le dépistage
Consultations	- Médecins spécialistes, dont cardiologues ≥ 1 /an - Médecins généralistes ≥ 4 /an et ≥ 12 /an - IDE : ≥ 52 /an, ≥ 260 /an	AUCUNE
Médicaments	DDJ, nombre de remboursements et ≥ 2 /an pour : - Les différents médicaments du diabète - ARA-II, IEC et statines	AUCUNE
Motifs d'hospitalisation	- En rapport avec le diabète, dont acidocétose et coma diabétique : ≥ 1 /an - Autres : chirurgie de cataracte, chute, fracture fémorale : ≥ 1 /an	Sur la population - Exclusion des individus repérés par l'hospitalisation pour MASA Sur les variables étudiées - Redéfinition de certaines variables, telles l'hospitalisation en lien avec le diabète ou l'acidose non diabétique*

ARA-II : antagoniste du récepteur à l'angiotensine II. CJP : critère de jugement principal. DDJ : dose définie journalière. IDE : infirmière diplômée d'état. IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion. MASA : maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés. PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
* Résultats exclusivement présentés en annexe

e. Logiciels et langages informatiques, structure de la base

Les bases issues du SNIIRAM étaient disponibles sous le format de SAS (pour Statistical Analysis System). Elles ont été traitées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 pour plate-forme Windows 6.1., et combinées par procédures usant du langage SQL (Structured Query Language) afin d'obtenir une unique base de travail contenant les informations utiles. Cette base a ensuite été convertie sous le format Excel à l'aide du logiciel STAT transfer ® (Copyright 1986-2013 Circle Systems, Inc) puis au format CSV, afin d'être traitée avec le logiciel libre R, sous interface de programmation Rstudio (35).

Résultats

1. La cohorte DIA-FRA-DEM

La figure 3 donne le diagramme de flux de la population de l'étude DIA-FRA-DEM au cours des 3 années de suivi : l'année précédant le repérage (A_{-1}), l'année suivant le repérage (A_0) et la suivante (A_1), avec pour chaque étape le nombre de personnes-années (PA), la proportion de patients ayant 2012 pour date index, ainsi que le nombre et les causes de censure.

La cohorte FRA-DEM comptait 352 595 « paires » MASA/non-exposé pour les années 2011 et 2012. Après restriction aux personnes présentant une ALD diabète antérieure d'au moins 2 ans à la date index, nous obtenions la cohorte DIA-FRA-DEM, comptant 40 150 sujets dans le groupe MASA contre 47 729 dans le groupe non-exposé, soit respectivement 11.4 et 13.5 % de leur échantillon FRA-DEM d'origine.

Nous avons ensuite exclu de toute analyse les personnes censurées au cours la période A_{-1} , ce qui concernait un très faible nombre de sujets dans chaque groupe (<0.1 %), pour nous intéresser au suivi de 87 816 sujets dont 40 117 (45.7%) appartenaient au groupe MASA, et pouvaient être suivis pour les années A_{-1} et A_0 . La proportion de censures aux différents temps était plus importante dans le groupe MASA que dans le groupe non-exposé, avec pendant l'année A_0 21.3 % de censurés (9.1% pour décès, 12.2 % pour perte de vue dans la base des prestations ambulatoires) dans le groupe MASA contre 8.2 % dans le groupe non-exposé (4.4 % de décès, 3.8 % de perdus de vue). Au terme de A_1 , seules 25 838 personnes (64.4 %) du groupe MASA étaient encore suivies, contre 38 661 dans le groupe non-exposé (81.0 %).

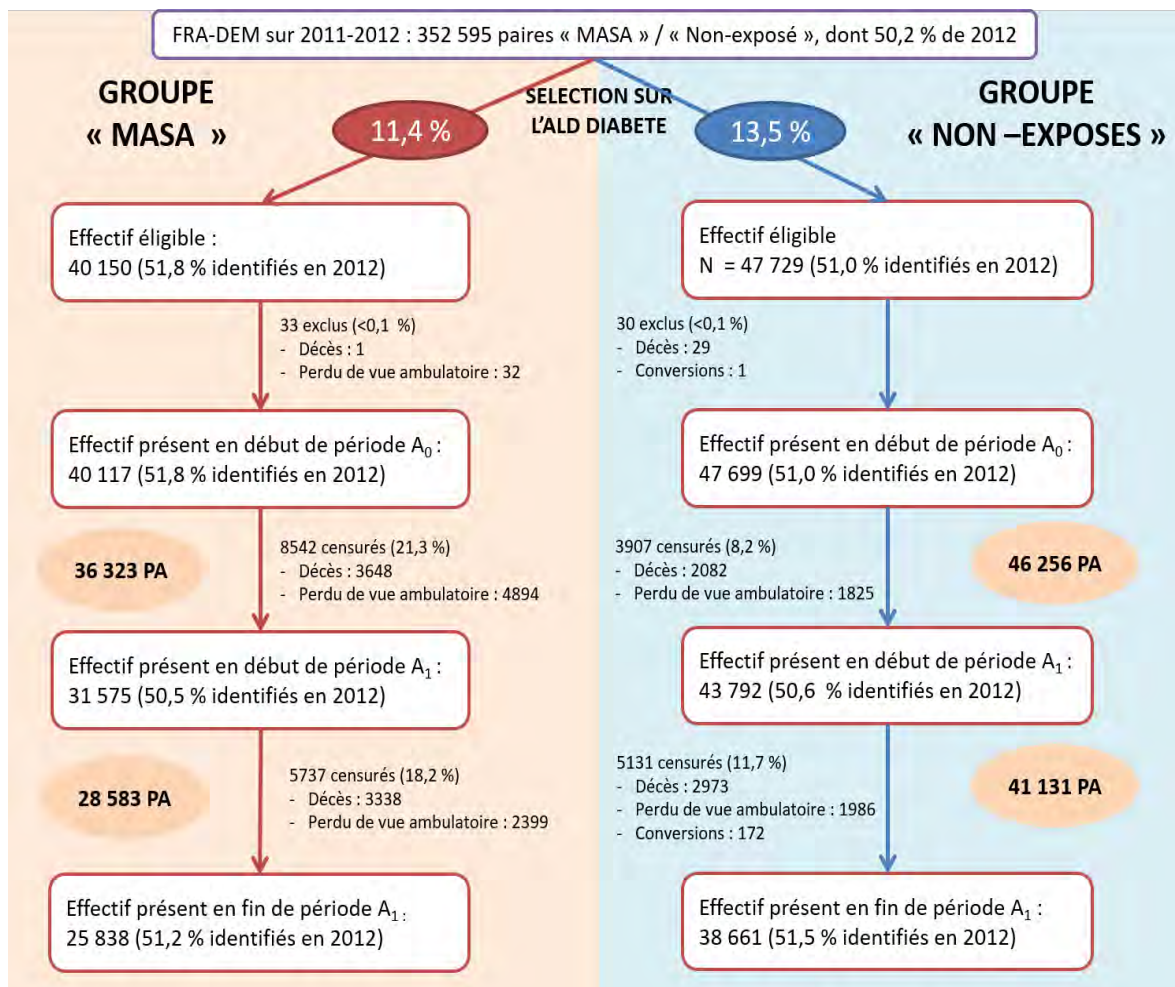


Figure 3. Diagramme de flux de la population suivie en ambulatoire, pour l'analyse principale : cohorte FRA-DEM puis DIA-FRA-DEM, puis évolution jusqu'à la fin de la période A₁, soit 731 jours après l'inclusion. ALD : affection de longue durée. MASA : maladie d'Alzheimer et syndrome apparenté. PA : personnes-années

2. Caractéristiques initiales de la population et risque de décès

A la date index, le groupe MASA comprenait 22 678 femmes (56.8%), contre 27 876 (58.5%) dans le groupe non-exposé (**tableau 3.a**). La moyenne d'âge était légèrement plus faible dans le groupe MASA que dans le groupe non-exposé : 81.6 ± 6.7 vs 82.1 ± 6.5 ans. Le premier mode de repérage de l'exposition était l'hospitalisation (63.3 % des cas), suivi du remboursement de médicaments de la démence (17.8 %) et de la déclaration de l'ALD (11.2 %). Pour 8.9 % de la population MASA, le mode de repérage de l'exposition était basé sur les secteurs du PMSI non exploités pour ce travail (SSR, HAD ou RIM-P).

Après standardisation indirecte sur l'âge, le risque de décès durant A₀ était significativement plus important chez les sujets MASA comparés aux non-exposés, avec un SIR à 2.3 (IC_{95%}, [2.2 ; 2.4]), qui diminuait à 1.7 (IC_{95%}, [1.7 ; 1.8]) durant A₁. La distribution des types de diabète était proche dans les deux groupes (**tableau 3.b**), avec une proportion similaire de diabètes de type 2 (85.8%), tandis que le diabète de type 1 était retrouvé de façon un peu moins fréquente dans le groupe MASA (11.7 %, contre 12.1 % dans le groupe non-exposé). Les anciennetés moyennes de la demande de mise en ALD associée au diabète étaient également très proches : 12.4 ans (± 7.6) dans le groupe MASA contre 12.2 ans (± 7.6) dans le groupe non-exposé à A₀.

Tableau 3.a Caractéristiques démographiques des 2 populations à la date index.
Cohorte DIA-FRA-DEM, N = 87 816

	Groupe MASA		Groupe non-exposé	
	N = 40 117	%	N = 47 699	%
Femmes (n, %)	22678	56.8	27876	58.5
Age à la date index				
Moyenne d'âge (± écart-type)	81.6 (± 6.7)		82.1 (± 6.5)	
Classes d'âge				
65-69	1976	4.9	2003	4.2
70-74	4227	10.6	4269	9.0
75-79	8318	20.8	9186	19.3
80-84	11397	28.5	14010	29.4
85-89	9407	23.6	12224	25.6
90-94	3862	9.7	5100	10.7
95 et plus	752	1.9	900	1.9
Mode de premier repérage de l'exposition (groupe MASA)*				
<i>Hospitalisation</i>	25408	63.3	-	-
<i>Médicaments</i>	7130	17.8	-	-
<i>ALD</i>	4481	11.2	-	-
<i>Autre repérage dans la base PMSI (HAD, SSR ou RIM-P)</i>	3583	8.9	-	-

Sauf mention contraire, les résultats sont exprimés par effectif et pourcentages de chaque catégorie
ALD : affection de longue durée. HAD : Hospitalisation à domicile. IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%.
MASA : maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés. NE : non-exposés. PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information. SIR : taux d'incidence standardisé du groupe MASA par rapport au groupe non-exposé, ici en considérant l'évènement « décès ». RIM-P : recueil d'information médicalisée en psychiatrie. SSR : soins de suite et de réadaptation

* Ces modes de repérage n'étaient pas mutuellement exclusifs.

**Tableau 3.b Description des ALD et des délivrances médicamenteuses à la date index.
Cohorte DIA-FRA-DEM, N = 87 816**

	Groupe MASA		Groupe non-exposé	
	N = 40 117	%	N = 47 699	%
Le diabète				
Type de diabète (d'après l'ALD)				
<i>Type 1</i>	4703	11.7	5756	12.1
<i>Type 2</i>	34433	85.8	40907	85.8
<i>Autre</i>	82	0.2	71	0.1
<i>Non spécifiée</i>	899	2.2	965	2.0
Ancienneté de l'ALD diabète, moyenne ± écart-type	12.4 ± 7.6		12.2 ± 7.6	
Nombre d'ALD, hors démence et diabète				
0	12785	31.9	14634	30.7
1	13316	33.2	15562	32.6
2	8435	21.0	10288	21.6
3	3624	9.0	4665	9.8
4 et plus	1957	4.9	2550	5.3
Principales ALD				
<i>Maladie Cardiovasculaire</i>	20176	50.3	24949	52.3
<i>Cancer</i>	6677	16.6	9411	19.7
<i>Psychiatrique (dont psychose)</i>	2642	6.6	1846	3.9
<i>Psychose</i>	492	1.2	278	0.6
<i>Maladie de l'appareil génito-urinaire</i>	1117	2.8	1697	3.6
<i>Insuffisance respiratoire chronique</i>	709	1.8	1206	2.5
<i>Maladie de Parkinson</i>	1602	4.0	775	1.6
<i>Consommation d'alcool</i>	131	0.3	36	0.1
Délivrances médicamenteuses : nombre de DCI différentes par trimestre de A₋₁ (moyenne ± écart-type)				
1 ^{er} trimestre	11.8 ± 6.7		13.0 ± 6.5	
2 nd trimestre	11.9 ± 6.8		13.1 ± 6.5	
3 ^{ème} trimestre	12.0 ± 6.9		13.3 ± 6.5	
4 ^{ème} trimestre	12.6 ± 7.2		13.7 ± 6.5	

Sauf mention contraire, les résultats sont exprimés par effectif et pourcentages de chaque catégorie

A₋₁ : année précédant la date index. ALD : Affection de longue durée. DCI : dénomination commune internationale. MASA : maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés.

Le nombre de médicaments de DCI distinctes délivrés par trimestre était un peu moins important dans le groupe MASA, passant de 11.8 au 1^{er} trimestre à 12.6 au dernier trimestre de A₋₁, contre 13.0 à 13.7 dans le groupe non-exposé. Dans chacun des groupes, un peu plus de deux tiers des patients avaient au moins une autre ALD (68.1% dans le groupe MASA et 69.3 % chez les non-exposés). Les ALD majoritairement retrouvées étaient en rapport avec des maladies cardiovasculaires (plus de 50 % des sujets de chaque groupe) et des cancers (16.6 % chez les MASA, 19.7 % chez les non-exposés). En plus du tableau 3.b, le détail des principales autres ALD peut être consulté à l'[annexe XI](#).

Les mêmes informations pour la période A_1 sont disponibles à l'[annexe XII](#). Une description retenue pour l'étude du risque d'hospitalisations, d'effectif plus important puisque non affectée par la censure pour « perdu de vue en ambulatoire », est présentée en [annexe XIII](#).

3. Comparaisons aux différents temps

Un résumé des principaux résultats aux différents temps de suivi, portant sur le dosage de l'HbA1c, des triglycérides, la recherche de microalbuminurie et le dépistage de rétinopathie, est proposé [figure 4](#).

HbA1C réalisées

Au cours de l'année A_{-1} , la proportion de personnes bénéficiant d'au moins deux HbA1c était de 65.5 % dans le groupe MASA contre 73.6 % dans le groupe non-exposé ([Tableau 4](#)). Le SIR était de 0.89, significativement inférieur à 1 (IC_{95%}, [0.88 ; 0.90]). L'écart se creusait l'année A_0 , avec une proportion d'examens réalisés qui chutait à 54.6 % dans le groupe MASA tandis qu'elle restait stable à 73.4 % dans le groupe non-exposé, avec un SIR à 0.74 (IC_{95%}, [0.73 ; 0.75]). Cette différence entre les deux groupes était ensuite légèrement rattrapée lors de l'année A_1 , avec une augmentation notable dans le groupe MASA (58.8 % dans le groupe MASA, 74.7 % chez les non-exposés, SIR à 0.78, IC_{95%} = [0.77 ; 0.80]).

Des tendances similaires pouvaient être observées pour le SIR lorsque le seuil de réalisation de l'HbA1c était fixé à 1 ou à 3 par an, avec une différence en faveur du groupe non-exposé déjà existante à A_{-1} , fortement creusée durant A_0 , puis partiellement rattrapée lors de A_1 . Durant A_0 , 36.0 % de la population MASA avait bénéficié d'au moins trois mesures de l'HbA1c, contre 52.3 % dans le groupe des non-exposés (SIR = 0.69, IC_{95%} [0.67 ; 0.70]).

L'approche quantitative ([Annexe XIV](#)) retrouvait des résultats semblables, le nombre moyen de dosages de l'HbA1c diminuant fortement dans le groupe MASA entre A_{-1} et A_0 mais restant stable dans le groupe non-exposé, le SIR correspondant passant de 0.89 (IC_{95%}, [0.88 ; 0.90]) à 0.75 [0.74 ; 0.75]).

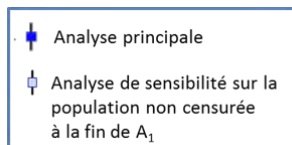
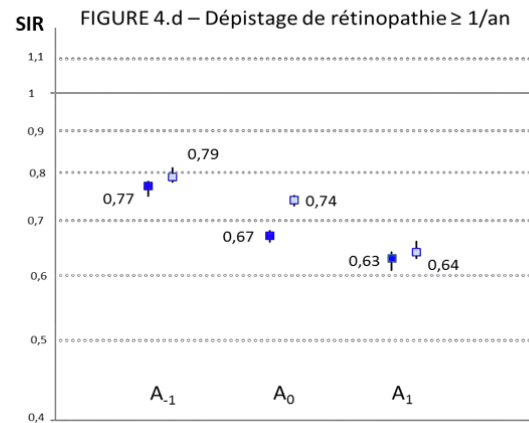
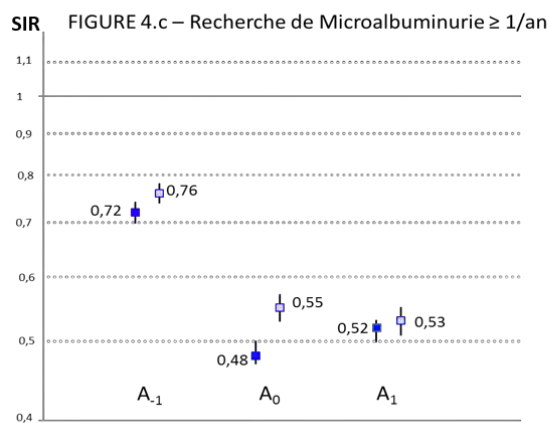
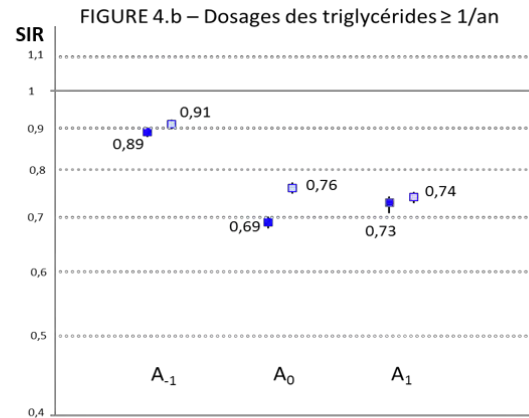
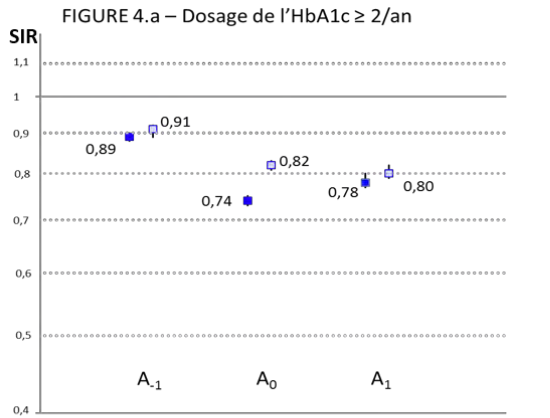


Figure 4. Evolution des SIR (ratio d'incidence standardisés) sur l'âge entre les populations MASA et non-exposés, pour quatre des principaux examens recommandés par la HAS : dosage d'au moins 2 HbA1c annuelles, dosage annuel de la triglycéridémie, recherche annuelle de microalbuminurie et dépistage de rétinopathie annuelle. Cohorte DIA-FRA-DEM, population complète pour l'analyse principale (N = 87 816) et population de l'analyse de sensibilité sur les sujets non censurés au terme de A₁ (N = 64 499).

L'analyse de sensibilité, qui consistait à reproduire ces analyses parmi la sous-population des sujets non censurés au terme de A₁, retrouvait des tendances similaires, avec des écarts moins importants entre sujets MASA et non-exposés (**Tableau 4**), et sans phénomène de rattrapage durant l'année A₁. Dans cette sous-population, la proportion de sujets ayant bénéficié d'au moins 2 dosages d'HbA1c/an était supérieure à celle observée dans l'analyse principale, et ce pour les 2 groupes, et l'écart entre eux tendait à se resserrer. Durant A₀, 62,8 % des sujets du groupe MASA avaient eu au moins deux contrôles de l'HbA1c, contre 76,8 % de la population des non-exposés (SIR = 0,82 (IC_{95%}, [0,81 ; 0,83])).

Tableau 4. BIOLOGIE

Comparaison des taux de réalisation des examens biologiques d'intérêt entre les groupes MASA et non-exposé durant les 3 années d'étude. Cohorte DIA-FRA-DEM, population complète (N = 87 816 à la date index) et population non censurée à la fin de A₁, soit à deux ans de la date index

	A ₁				A ₀				A ₁			
	Taux (%)		SIR	SIR	Taux (%)		SIR	SIR	Taux (%)		SIR	SIR
	M	NE	SIR	IC _{95%}	M	NE	SIR	IC _{95%}	M	NE	SIR	IC _{95%}
POPULATION COMPLETE												
Personnes-années	40117	47699			36323	46256			28583	41131		
HbA1c annuelles												
≥ 1	82.6	88.5	0.94	[0.93 ; 0.95]	73.4	89.0	0.83	[0.82 ; 0.84]	75.4	89.3	0.85	[0.83 ; 0.86]
≥ 2	65.5	73.6	0.89	[0.88 ; 0.90]	54.6	73.4	0.74	[0.73 ; 0.75]	58.8	74.7	0.78	[0.77 ; 0.80]
≥ 3	44.2	51.9	0.85	[0.84 ; 0.86]	36.0	52.3	0.69	[0.67 ; 0.70]	40.5	54.7	0.74	[0.72 ; 0.75]
≥ 1/an pour...												
<i>Créatininémie</i>	85.6	88.9	0.97	[0.96 ; 0.98]	82.1	91.3	0.90	[0.89 ; 0.91]	80.8	91.4	0.89	[0.88 ; 0.90]
<i>Triglycérides</i>	58.4	65.3	0.89	[0.88 ; 0.90]	44.9	64.1	0.69	[0.68 ; 0.70]	47.1	63.7	0.73	[0.71 ; 0.74]
<i>LDL-c</i>	56.0	63.2	0.88	[0.87 ; 0.89]	43.0	62.3	0.68	[0.67 ; 0.69]	45.4	62.0	0.72	[0.71 ; 0.73]
<i>Microalbuminurie</i>	16.1	21.8	0.72	[0.70 ; 0.74]	10.6	21.2	0.48	[0.47 ; 0.50]	11.6	21.5	0.52	[0.50 ; 0.53]
ANALYSE DE SENSIBILITE - POPULATION NON CENSUREE AU TERME DE A₁ (J₊₇₃₁)												
Personnes-années	25838	38661			25838	38661			25838	38661		
HbA1c annuelles												
≥ 1	83.9	89.4	0.94	[0.93 ; 0.95]	79.7	90.2	0.89	[0.87 ; 0.90]	76.3	89.3	0.86	[0.84 ; 0.87]
≥ 2	67.6	74.7	0.91	[0.89 ; 0.92]	62.8	76.8	0.82	[0.81 ; 0.83]	61.4	76.3	0.80	[0.79 ; 0.82]
≥ 3	45.9	52.7	0.87	[0.86 ; 0.89]	42.6	55.8	0.76	[0.75 ; 0.78]	43.1	56.5	0.76	[0.75 ; 0.77]
≥ 1/an pour...												
<i>Créatininémie</i>	85.4	88.7	0.97	[0.96 ; 0.98]	83.5	90.1	0.93	[0.92 ; 0.94]	79.9	90.1	0.89	[0.88 ; 0.90]
<i>Triglycérides</i>	62.3	67.8	0.91	[0.90 ; 0.92]	51.9	67.4	0.76	[0.75 ; 0.77]	48.9	65.1	0.74	[0.73 ; 0.75]
<i>LDL-c</i>	60.0	65.8	0.90	[0.89 ; 0.92]	50.0	65.6	0.75	[0.74 ; 0.77]	47.3	63.4	0.73	[0.72 ; 0.75]
<i>Microalbuminurie</i>	18.6	23.8	0.76	[0.74 ; 0.78]	13.3	23.4	0.55	[0.53 ; 0.57]	12.4	22.4	0.53	[0.51 ; 0.55]

IC_{95%} : intervalle de confiance à 95 %. M : groupe MASA (maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés). NE : groupe non-exposé. SIR : ratio d'incidence standardisé sur l'âge. Cf. annexe V pour les codes correspondant aux dosages biologiques.

Autres examens biologiques

Créatininémie

Une même évolution pouvait être observée pour le dosage des autres paramètres biologiques (**Tableau 4**). Lors de A₋₁, une créatininémie au moins annuelle était réalisée chez 85.6 % du groupe MASA, contre 88.9 % des non-exposés, avec un SIR à 0.97 (IC_{95%} = [0.96 ; 0.98]). Le taux de réalisation diminuait lors de A₀ (82.1 contre 91.3 %, respectivement, avec un SIR à 0.90 [0.89 ; 0.91]) pour ensuite rester assez stable durant A₁ (80.8 contre 91.4 %, respectivement, avec un SIR à 0.89 [0.88 ; 0.90]).

Paramètres lipidiques

Le contrôle annuel des paramètres lipidiques, triglycérides et LDL-c, qui suivaient tous deux des évolutions presque identiques, accusait par contre une diminution beaucoup plus importante entre A₋₁ et A₀, passant d'un SIR de 0.89 (IC_{95%}, [0.88 ; 0.90]) à 0.69 (IC_{95%}, [0.68 ; 0.0]) pour les triglycérides, essentiellement du fait d'une diminution du taux de réalisation des dosages dans le groupe MASA (de 58.4 à 44.9 %).

Microalbuminurie

Le dosage annuel de la microalbuminurie se caractérisait par sa faible fréquence dans les deux groupes (**Tableau 4**). Lors de l'année A₋₁, elle était de 16.1 % dans le groupe MASA contre 21.8 % chez les non-exposés, avec un SIR à 0.72 (IC_{95%}, [0.70 ; 0.74]), puis chutait à 10.6 % l'année suivante (A₀) dans le groupe MASA pour rester stable chez les non-exposés, à 21.2 % (SIR = 0.48, IC_{95%} = [0.47 ; 0.50]). Là encore, une légère amélioration était observée dans le groupe MASA lors de A₁, et l'analyse de sensibilité pour la population non censurée au terme de A₁ retrouvait des proportions encore une fois légèrement supérieures mais toujours très en deçà du groupe non-exposé (à A₀, 13.3 vs 23.4 %, respectivement, soit un SIR à 0.55 (IC_{95%}, [0.53 ; 0.57])).

Consultations et examens spécialisés

Pour la réalisation annuelle du fond d'œil, en ne comptant que les examens ambulatoires spécifiquement désignés comme tels, le taux de réalisation était faible dans les deux groupes, à 15.6 % dans le groupe MASA contre 21.3 % chez les non-exposés durant A₀ soit un SIR de 0.73 (IC_{95%}, [0.71 ; 0.75]) (**Tableau 5**). La définition plus large qui incluait toutes les consultations auprès d'un ophtalmologue ainsi que les fonds d'œil et angiographies à la fluorescéine en milieu hospitalier retrouvait respectivement 38.4 et 44.9 % de patients ayant bénéficié d'un examen annuel, soit un SIR à 0.77 (IC_{95%}, [0.75 ; 0.78]) durant A₋₁, qui chutait à 0.67 (IC_{95%}, [0.66 ; 0.68]) durant A₀ puis à 0.63 durant A₁ (IC_{95%}, [0.61 ; 0.64]), avec seulement 29.5 % de réalisations annuelles pour cette dernière période dans le groupe MASA.

La fréquence des consultations auprès des médecins généralistes était légèrement supérieure dans le groupe MASA durant A₋₁, avec 47.4 % des sujets ayant au moins 12 consultations annuelles dans le groupe MASA contre 46.2 % dans le groupe non-exposé (SIR = 1.04, [1.02 ; 1.05]). Cet écart disparaissait durant A₀, avec un SIR à 1.00 (IC_{95%}, [0.98 ; 1.01]), et le SIR n'était pas significativement différent de 1 lors de A₁ (SIR = 0.99, IC_{95%} [0.97 ; 1.01]). L'approche quantitative, soit le nombre moyen de consultations par personnes-années, évoluait dans le même sens.

Le recours aux actes IDE était, par contraste, très différent dans les deux groupes. Durant A₋₁, la proportion de patients ayant eu plus de 260 visites dans l'année (soit ≥ 5 /semaine en moyenne) était de 23.1 % dans le groupe MASA, contre 33.3 % dans le groupe non-exposé (SIR = 0.71, [0.70 ; 0.72]). L'écart se creusait légèrement durant A₀ (SIR = 0.68, [0.66 ; 0.69]), mais du fait d'une augmentation de la prévalence du recours à plus de 260 visites annuelles chez les non-exposés, alors que celle-ci restait parfaitement stable dans le groupe MASA. Une hausse de cette prévalence était ensuite observée durant A₁, remontant à 26.5 % dans le groupe MASA contre 33.4 % dans le groupe A₀, avec un SIR à 0.82 (IC_{95%}, [0.80 ; 0.83]). Le détail du recours au type d'actes (AMI, actes médicaux infirmiers telles les injections, ou AIS, acte infirmier de soin comme la toilette) mettait en évidence une différence importante pour les AMI, avec une proportion de sujets ayant bénéficié d'au moins

Tableau 5. CONSULTATIONS

Comparaison des taux de réalisations de différentes consultations, actes et examens externes entre les groupes MASA et non-exposé durant les 3 années d'étude. Cohorte DIA-FRA-DEM, population complète (N = 87 816 à la date index)

	A ₁				A ₀				A ₁			
	Taux (%)		SIR	IC _{95%}	Taux (%)		SIR	IC _{95%}	Taux (%)		SIR	IC _{95%}
	M	NE	SIR		M	NE	SIR		M	NE	SIR	
Personnes-années	40117	47699			36323	46256			28583	41131		
Fond d'œil (≥ 1/an)												
<i>Définition restreinte</i>	15.6	21.3	0.73	[0.71 ; 0.75]	12.6	20.1	0.62	[0.60 ; 0.64]	11.7	19.4	0.59	[0.57 ; 0.61]
<i>Définition large</i>	38.4	49.9	0.77	[0.75 ; 0.78]	32.4	47.7	0.67	[0.66 ; 0.68]	29.5	46.5	0.63	[0.61 ; 0.64]
<i>Analyse de sensibilité*</i>	41.6	52.3	0.79	[0.78 ; 0.81]	38.1	51.1	0.74	[0.73 ; 0.75]	31.1	47.9	0.64	[0.63 ; 0.66]
Spécialistes (≥ 1/an)												
<i>Cardiologue</i>	36.5	44.8	0.81	[0.80 ; 0.82]	31.3	43.2	0.72	[0.71 ; 0.74]	27.0	42.5	0.63	[0.62 ; 0.64]
<i>Endocrinologue</i>	9.1	12	0.74	[0.72 ; 0.76]	8.0	11.9	0.66	[0.63 ; 0.68]	6.6	11	0.58	[0.56 ; 0.61]
<i>Néphrologue</i>	3.4	4.7	0.71	[0.67 ; 0.75]	3.5	5.3	0.65	[0.62 ; 0.69]	3.1	5.2	0.58	[0.54 ; 0.62]
<i>Gériatre</i>	1.0	0.2	5.67	[5.14 ; 6.24]	1.9	0.3	6.59	[6.11 ; 7.09]	1.7	0.4	4.02	[3.66 ; 4.39]
Médecin généraliste												
≥ 4/an	90.6	94.3	0.97	[0.96 ; 0.98]	84.6	95.3	0.89	[0.88 ; 0.90]	84.5	94.3	0.90	[0.89 ; 0.91]
≥ 12/an	47.4	46.2	1.04	[1.02 ; 1.05]	43.3	44.2	1.00	[0.98 ; 1.01]	40.8	42.0	0.99	[0.97 ; 1.01]
<i>Nombre moyen de consultations/PA</i>	12.5	12.3	1.03	[1.03 ; 1.03]	11.9	12.1	0.99	[0.99 ; 0.99]	11.2	11.6	0.98	[0.97 ; 0.98]
Pédicure-podologie												
<i>Pédicure-podologue</i>	9.1	11.6	0.79	[0.76 ; 0.81]	9.8	13.4	0.74	[0.71 ; 0.76]	12.3	15.7	0.78	[0.76 ; 0.81]
<i>Chaussures orthopédiques</i>	0.8	1.1	0.69	[0.61 ; 0.77]	0.7	1.2	0.60	[0.53 ; 0.68]	0.7	1.2	0.59	[0.51 ; 0.68]
Actes IDE												
Tous codages												
≥ 52/an	38.3	47.5	0.82	[0.81 ; 0.84]	40.6	50.2	0.83	[0.81 ; 0.84]	40.6	47.1	0.89	[0.87 ; 0.90]
≥ 260/an	23.1	33.3	0.71	[0.70 ; 0.72]	23.1	34.8	0.68	[0.66 ; 0.69]	26.5	33.4	0.82	[0.80 ; 0.83]
AMI												
≥ 52/an	30.4	40.3	0.77	[0.75 ; 0.78]	30.8	42.1	0.74	[0.73 ; 0.76]	30.4	39.2	0.79	[0.77 ; 0.81]
≥ 260/an	17.3	27.3	0.65	[0.63 ; 0.66]	16.2	28.3	0.58	[0.57 ; 0.60]	18.3	26.9	0.69	[0.67 ; 0.71]
AIS												
≥ 52/an	13.5	12.7	1.11	[1.08 ; 1.13]	17.4	14.5	1.26	[1.23 ; 1.29]	18.2	14.4	1.34	[1.30 ; 1.37]
≥ 260/an	6.9	7.4	0.97	[0.93 ; 1.00]	8.3	8.3	1.04	[1.01 ; 1.08]	10.4	8.3	1.34	[1.29 ; 1.39]

AIS : actes infirmiers de soin. AMI : actes médicaux infirmiers. IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%. IDE : Infirmier Diplômé d'Etat. M : groupe MASA (maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés). NE : groupe non-exposé. SIR : ratio d'incidence standardisé sur l'âge. * Pour l'analyse de sensibilité : définition « large », et la population considérée étant exceptionnellement celle non censurée à J₇₃₁/ 25838 personnes-années pour le groupe MASA et 38661 pour le groupe NE.

260 actes annuels durant A₀ à 16.2 % dans le groupe MASA contre 28.3 % chez les non-exposés (SIR = 0.58, IC_{95%} [0.57 ; 0.60]), tandis que dans le même temps ces deux proportions étaient à 8.3 % dans les deux groupes pour les AIS (SIR = 1.04, IC_{95%} [1.01 ; 1.08]), donc d'incidence légèrement plus importantes dans le groupe MASA après la standardisation.

Médicaments

Le profil des remboursements médicamenteux était différent entre les 2 groupes. Le groupe MASA recevait moins souvent chacune des classes médicamenteuses, sur les 3 périodes considérées. Dans le groupe MASA, 14.0 % de la population ne recevait aucun traitement pour le diabète durant A₋₁, contre 8.6 % dans le groupe non-exposé. Cette différence s'accroissait à A₀, avec 30.6 % du groupe MASA non traité contre 10.6 % du groupe non-exposé.

Pour la metformine, durant A₋₁, 42.7 % du groupe MASA se voyait délivrer une présentation au moins deux fois dans l'année, contre 41.5 % du groupe non-exposé (DDJ moyennes respectives de 123 et 124, avec un SIR à 0.86 (IC_{95%} [0.86 ; 0.86])). L'année A₀ ce taux chutait dans la population MASA, passant à 30.1%, contre 38.3 % dans le groupe non-exposé (DDJ respectives à 81 et 115, SIR de la DDJ à 0.82, IC_{95%} [0.82 ; 0.82]).

La délivrance d'insuline semblait peu affectée par l'incidence du repérage de MASA. La proportion de patients ayant au moins 2 délivrances annuelles diminuait légèrement entre A₋₁ et A₀ dans le groupe MASA, avec un passage de 34.8 à 34.0 % (et de 137 à 120 DDJ), tandis qu'elle restait stable dans le groupe non-exposé, passant de 43.7 à 44.2 % (et de 177 à 176 DDJ).

Les classes médicamenteuses associées à la protection cardiovasculaire étaient elles aussi moins prescrites dans le groupe MASA que chez les non-exposés. Les évolutions des SIR associés aux statines, IEC et ARA-II étaient presque superposables sur les 3 années. Pour les statines, le SIR diminuait progressivement passant de 0.85 (IC_{95%}, [0.85 ; 0.85]) durant A₋₁ à 0.81 (IC_{95%}, [0.81 ; 0.81]) durant A₀ et 0.72 (IC_{95%} [0.72 ; 0.72]) durant A₁.

Tableau 6.a MEDICAMENTS (1/2)

Comparaison du nombre moyen de délivrances et de la prévalence d'au moins deux délivrances annuelles pour les différentes classes médicamenteuses d'intérêt. Cohorte DIA-FRA-DEM, Population complète (N = 87 816 à la date index)

		Délivrances médicamenteuses											
		A ₁				A ₀				A ₁			
		Moyenne*		Au moins 2/an (%)		Moyenne*		Au moins 2/an (%)		Moyenne*		Au moins 2/an (%)	
		M	NE	M	NE	M	NE	M	NE	M	NE	M	NE
Personnes-années		40117	47699	40117	47699	36323	46256	36323	46256	28583	41131	28583	41131
Hors insuline													
	<i>metformine</i>	4.1	4.1	42.7	41.5	3.1	3.9	30.1	38.3	3.3	3.9	31.0	37.0
	<i>sulfamides hypoglycémiantes</i>	3.1	3.3	33.4	34.7	1.8	2.9	19.1	30.0	1.7	2.7	17.7	27.3
	<i>IDPP4</i>	1.2	1.4	13.5	15.2	1.1	1.6	10.7	15.9	1.3	1.8	11.9	16.5
	<i>glinides</i>	1	1.2	12.4	14.3	0.9	1.2	10.7	14.2	1	1.2	10.6	13.7
	<i>analogues du GLP1</i>	0.1	0.1	0.9	1.3	0.1	0.1	0.6	1.4	0.1	0.1	0.8	1.4
	<i>IAG</i>	0.5	0.6	5.7	6.4	0.3	0.5	3.1	5.2	0.2	0.4	2.5	4.4
	<i>glitazones</i>	0.2	0.2	2.5	3.1	<0.1	<0.1	0.2	0.5	-	-	-	-
Insulines													
	<i>toutes</i>	2.6	3.3	34.8	43.7	2.6	3.4	34.0	44.2	2.7	3.4	35.0	43.3
	<i>glargine</i>	1.1	1.5	18.7	23.4	1.3	1.6	19.7	24.2	1.4	1.6	21.0	24.4
	<i>detemir</i>	0.3	0.4	4.5	5.5	0.4	0.4	5.1	5.7	0.4	0.4	5.4	5.8
	<i>rapides</i>	1.2	1.5	16.8	20.7	1.2	1.6	16.2	21.1	1.2	1.6	16.6	20.9
	<i>intermédiaires</i>	1.1	1.3	13.6	16.9	0.8	1.3	10.3	16.1	0.8	1.2	9.9	14.7
	<i>mixtes</i>	0.7	1	9.4	12	0.6	0.9	7.0	11.6	0.6	0.9	6.8	10.7
Cardio- et néphroprotection													
	<i>statines</i>	4.5	5.1	49.1	53.7	3.9	4.9	40.0	52.9	4	4.8	40.4	51.1
	<i>IEC</i>	3	3.3	32.4	33.6	2.6	3.1	26.3	32.4	2.6	3	26.2	30.9
	<i>ARA- II</i>	3.2	3.9	34.5	40.8	2.5	3.7	25.0	38.8	2.5	3.6	24.8	36.9

Cf. annexe VII pour le détail des codes retenus pour définir les classes médicamenteuses

ARA-II : antagoniste du récepteur à l'angiotensine II. IAG : inhibiteur de l'alpha-glucosidase. IDPP4 : inhibiteur du dipeptidyl peptidase 4. IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion. GLP1 : glucagon-like peptide 1. M : groupe MASA (maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés). NE : non exposés. SIR : ratio d'incidence standardisé sur l'âge

*Moyennes pondérées sur le nombre de personnes-années.

Tableau 6.b MEDICAMENTS (2/2) Comparaison du nombre moyen de doses définies journalières (DDJ) entre les deux groupes, pour les différentes classes médicamenteuses d'intérêt. Cohorte DIA-FRA-DEM, Population complète (N = 87 816 à la date index)

	A ₋₁				A ₀				A ₁			
	DDJ moyennes		SIR		DDJ moyennes		SIR		DDJ moyennes		SIR	
	M	NE	SIR	IC _{95%}	M	NE	SIR	IC _{95%}	M	NE	SIR	IC _{95%}
Personnes-années	40117	47699			36323	46256			28583	41131		
Hors insuline												
<i>metformine</i>	123	124	0.86	[0.86 ; 0.86]	81	115	0.82	[0.82 ; 0.82]	85	110	0.73	[0.73 ; 0.73]
<i>sulfamides hypoglycémiantes</i>	139	157	0.84	[0.84 ; 0.85]	69	134	0.80	[0.80 ; 0.80]	66	121	0.72	[0.72 ; 0.72]
<i>IDPP4</i>	168	168	0.86	[0.86 ; 0.86]	137	189	0.81	[0.81 ; 0.81]	142	189	0.73	[0.72 ; 0.73]
<i>glinides</i>	40	50	0.84	[0.84 ; 0.84]	30	49	0.79	[0.79 ; 0.79]	32	47	0.70	[0.70 ; 0.70]
<i>analogues du GLP1</i>	2	4	0.91	[0.91 ; 0.92]	2	5	0.86	[0.85 ; 0.86]	2	5	0.77	[0.76 ; 0.77]
<i>IAG</i>	12	15	0.84	[0.83 ; 0.84]	6	12	0.79	[0.79 ; 0.80]	5	10	0.70	[0.70 ; 0.71]
<i>glitazones</i>	5	6	0.86	[0.86 ; 0.86]	0	1	0.82	[0.81 ; 0.84]	-	-	-	-
Insulines												
<i>toutes</i>	137	177	0.85	[0.85 ; 0.85]	120	176	0.80	[0.80 ; 0.80]	127	172	0.71	[0.71 ; 0.71]
<i>glargine</i>	46	61	0.85	[0.85 ; 0.85]	46	63	0.79	[0.79 ; 0.79]	49	63	0.70	[0.70 ; 0.70]
<i>detemir</i>	14	17	0.85	[0.85 ; 0.85]	14	18	0.79	[0.79 ; 0.80]	15	18	0.71	[0.70 ; 0.71]
Cardio- et néphroprotection												
<i>statines</i>	141	159	0.85	[0.85 ; 0.85]	113	155	0.81	[0.81 ; 0.81]	118	150	0.72	[0.72 ; 0.72]
<i>IEC</i>	170	193	0.84	[0.84 ; 0.85]	121	180	0.80	[0.79 ; 0.80]	127	173	0.71	[0.71 ; 0.71]
<i>ARA- II</i>	169	217	0.84	[0.84 ; 0.84]	114	204	0.80	[0.80 ; 0.80]	117	194	0.71	[0.71 ; 0.71]

Cf. annexe VII pour le détail des codes retenus pour définir les classes médicamenteuses

ARA-II : antagoniste du récepteur à l'angiotensine II. DDJ : dose définie journalière. IAG : inhibiteur de l'alpha-glucosidase. IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%
 IDPP4 : inhibiteur du dipeptidyl peptidase 4. IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion. GLP1 : glucagon-like peptide 1. M : groupe MASA (maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés). NE : non exposés. SIR : ratio d'incidence standardisé sur l'âge

Les hospitalisations

L'effectif de la population suivie pour le risque d'hospitalisation (n=87 848 au début du suivi) était supérieur à celui étudié pour les critères de jugements « ambulatoires », puisque la censure, ici, était limitée aux seuls cas de décès et de « conversion » vers une démence. A l'issue des 2 ans de suivi, on comptait encore 33 102 sujets dans le groupe MASA et 42 409 chez les non-exposés. Leurs caractéristiques détaillées figurent à **l'annexe XIII**.

Les taux d'hospitalisations montrent de grandes disparités entre les 2 groupes (**Tableau 7.a**). Chaque sujet du groupe MASA connaissait en moyenne 1.19 hospitalisations (toutes causes confondues) d'au moins 1 journée durant A₋₁, contre 0.52 dans le groupe non-exposé. L'année A₀, cet écart augmentait avec 1.94 et 0.59 hospitalisations par sujet pour les groupes MASA et non-exposé, respectivement, pour revenir à 1.10 et 0.56 lors de l'année A₁.

La durée cumulée des séjours tous motifs confondus sur l'année A₋₁ était de 12.9 jours dans le groupe MASA contre 6.2 jours dans le groupe non-exposé. Cet écart augmentait fortement l'année A₀, avec 22.6 jours contre 7.1, respectivement, pour être ramené à 11.4 contre 6.5 lors de l'année A₁.

Le détail des hospitalisations montrait un risque plus important d'être hospitalisé dans le groupe MASA que dans le groupe non-exposé, pour un diagnostic principal ou relié en lien avec les différentes complications du diabète, et ce quelles que soient la période et la complication considérée (**Tableau 7.b**). Ce risque augmentait entre A₋₁ et A₀. Par exemple, l'évènement « au moins une hospitalisation dans l'année pour acidocétose ou coma diabétique » était rencontré durant A₋₁ par 0.56 % des sujets du groupe MASA, contre 0.13 % des non-exposés (SIR = 4.13, IC_{95%} [3.61 ; 4.71]). Si cette incidence était stable pour les non-exposés durant A₀, elle s'élevait à 1.05 % dans le groupe MASA, et le SIR à 8.40 (IC_{95%}, [7.60 ; 9.27]). L'année A₁, elle retombait à 0.34 %, avec un SIR à 2.88 (IC_{95%}, [2.38 ; 3.45]).

Des causes d'hospitalisation moins directement liées au diabète étaient également très augmentées dans le groupe MASA par rapport au groupe non-exposé. Ainsi, l'évènement « Fracture fémorale » était rapporté au moins une fois comme diagnostic principal ou relié

pour 2.77 % de la population MASA, contre 0.67 % chez les non-exposés, soit un SIR à 4.32 (IC_{95%}, [4.07 ; 4.58]). Cet écart augmentait durant A₀, avec 3.7 % du groupe MASA concerné contre 0.76 % des non-exposés, respectivement (SIR = 5.14, [4.88 ; 5.42]). Durant A₁, ce taux restait relativement stable pour le groupe non-exposé mais descendait à 2.09 % dans le groupe MASA, avec un SIR toujours élevé à 2.99 (IC_{95%}, [2.78 ; 3.22]).

L'analyse de sensibilité sur le risque d'hospitalisation portait sur une sous-population de DIA-FRA-DEM privée des individus du groupe MASA dont l'exposition avait été repérée par l'hospitalisation (**Tableau 7.c**). Elle portait sur 62 420 individus, dont 23.6 % appartenaient au groupe MASA. Dans cette sous-population, le risque d'hospitalisation aux différents temps demeurait plus élevé dans le groupe MASA par rapport au groupe des sujets non-exposés, et ce pour toutes les différentes causes d'hospitalisation considérées, hormis la chirurgie de cataracte, la neuropathie, la plaie du pied ou de la cheville et les amputations.

En particulier, 6.1 % des sujets du groupe MASA étaient hospitalisés au moins une fois pour une complication en lien avec le diabète durant A₋₁, contre 3.5 % chez les non-exposés (SIR = 1.70, IC_{95%} [1.59 ; 1.81]), puis respectivement 4.7 % et 3.1 % des sujets durant A₀ (SIR = 1.50, IC_{95%} [1.39 ; 1.62]). Cette différence se réduisait encore durant A₁, avec 3.6 % d'hospitalisations en lien avec le diabète dans le groupe MASA contre 2.5 % dans le groupe non-exposé, et un SIR à 1.39 (IC_{95%} [1.27 ; 1.52]).

Si, comme pour l'analyse principale, il était globalement observé un sur-risque d'hospitalisation dans la population MASA, l'évolution temporelle était très différente : le SIR était maximal durant A₋₁ puis diminuait les années suivantes. Cette évolution pouvait aussi être observée pour les hypoglycémies (SIR successifs significatifs à 2.99, 2.41 et 1.56), les chutes (SIR successifs à 9.35, 4.25 et 3.71) ou encore les fractures fémorales (6.05, 3.31 puis 3.03), l'écart entre l'incidence de ces événements se réduisant entre les groupes avec le temps.

Tableau 7.a HOSPITALISATIONS (1/3)

Comparaison de la fréquence des recours aux hospitalisations entre les deux groupes : durée des séjours et nombre total d'hospitalisations. Cohorte DIA-FRA-DEM, Population complète (N = 87 848 à la date index)

	A ₋₁		A ₀		A ₁	
	M	NE	M	NE	M	NE
Durée cumulée des séjours, en jours – moyenne pondérée (/PA)	12.9	6.2	22.6	7.1	11.4	6.5
Nombre de séjours sur l'année : moyenne pondérées (par les PA)						
<i>Hospitalisations toutes causes confondues, toutes durées</i>	2.05	1.05	3.04	1.18	2.08	1.18
<i>Hospitalisations hors celles en lien avec la démence (ni DP, ni DR, ni DAs), toutes durées</i>	2.05	1.05	2.70	1.18	1.97	1.18
<i>Hospitalisations toutes causes confondues, mais durée ≥ 1 journée</i>	1.19	0.52	1.94	0.59	1.10	0.56

DAs : diagnostics associés. DP : diagnostic principal. DR : diagnostic relié. M : groupe MASA (maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés). NE : non exposés. PA : personnes-années.

Tableau 7.b HOSPITALISATIONS (2/3)

Comparaison de la fréquence des recours aux hospitalisations entre les deux groupes, pour chacune des hospitalisations d'intérêt. Cohorte DIA-FRA-DEM, Population complète (N = 87 848 à la date index)

	A ₋₁				A ₀				A ₁			
	Taux (‰)		SIR	IC _{95%}	Taux (‰)		SIR	IC _{95%}	Taux (‰)		SIR	IC _{95%}
	M	NE	SIR		M	NE	SIR		M	NE	SIR	
Personnes-années	40149	47699			38063	46754			34863	44109		
Complications spécifiques du diabète												
<i>coma D.</i>	2.6	0.7	3.84	[3.14 ; 4.65]	5.5	0.6	9.30	[8.08 ; 10.64]	2.0	0.6	3.06	[2.38 ; 3.88]
<i>acidocétose</i>	3.1	0.6	4.70	[3.91 ; 5.60]	5.1	0.7	7.78	[6.72 ; 8.96]	1.4	0.5	2.66	[1.97 ; 3.51]
<i>acidocétose OU coma D.</i>	5.6	1.3	4.13	[3.61 ; 4.71]	10.5	1.3	8.40	[7.60 ; 9.27]	3.4	1.2	2.88	[2.38 ; 3.45]
<i>hypoglycémie</i>	10.7	2.6	4.20	[3.81 ; 4.61]	14.6	2.8	5.25	[4.82 ; 5.70]	5.4	2.4	2.27	[1.96 ; 2.62]
<i>néphropathie D.</i>	4.9	3.2	1.48	[1.28 ; 1.70]	7.1	2.7	2.51	[2.22 ; 2.83]	3.8	1.7	2.15	[1.80 ; 2.55]
<i>neuropathie D.</i>	5.1	2.8	1.79	[1.55 ; 2.05]	7.4	2.4	3.06	[2.71 ; 3.44]	2.6	2.2	1.15	[0.92 ; 1.41]
<i>rétinopathie D.</i>	2.9	1.7	1.62	[1.33 ; 1.94]	3.4	1.3	2.38	[1.99 ; 2.83]	1.3	1.2	1.03	[0.75 ; 1.37]
<i>En lien avec le diabète*</i>	72.3	34.8	2.04	[1.97 ; 2.12]	97.6	30.5	3.14	[3.04 ; 3.24]	42.9	25.1	1.67	[1.59 ; 1.76]
Autres complications												
<i>acidose[†]</i>	5.1	2.0	2.48	[2.15 ; 2.85]	9.7	2.8	3.49	[3.14 ; 3.86]	3.4	2.8	1.21	[1.00 ; 1.44]
<i>cataracte</i>	36.4	32.3	1.13	[1.07 ; 1.19]	32.4	29.2	1.09	[1.03 ; 1.16]	26.6	23.3	1.12	[1.05 ; 1.20]
<i>plaie du pied ou de la cheville</i>	9.1	3.6	2.52	[2.27 ; 2.79]	12.0	4.6	2.65	[2.41 ; 2.91]	5.8	4.8	1.20	[1.04 ; 1.38]
<i>amputation</i>	9.1	4.1	2.23	[2.01 ; 2.47]	14.7	5.4	2.74	[2.52 ; 2.98]	5.6	4.6	1.21	[1.05 ; 1.39]
<i>chute</i>	15.8	1.9	8.64	[7.98 ; 9.34]	25.4	2.5	10.70	[10.03 ; 11.39]	10.0	2.2	4.60	[4.13 ; 5.11]
<i>fracture fémorale</i>	27.7	6.7	4.32	[4.07 ; 4.58]	37.0	7.6	5.14	[4.88 ; 5.42]	20.9	7.4	2.99	[2.78 ; 3.22]

Cf. Annexe IX pour le détail des codes retenus.

D. : diabétique. IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%. M : groupe MASA (maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés). NE : groupe non-exposé. SIR : ratio d'incidence standardisé sur l'âge

* « sens large » : ensemble des complications spécifiques liées au diabète et retrouvées dans la CIM-10.

[†] l'acidose est le seul événement pour lequel nous avons étendu notre recherche aux diagnostics associés (DAs), et non en nous limitant aux diagnostics principal et relié, comme c'était le cas pour les autres causes d'hospitalisation

Tableau 7.c ANALYSE DE SENSIBILITE - HOSPITALISATIONS

Comparaison de la fréquence des recours aux hospitalisations entre les deux groupes, pour chacune des hospitalisations d'intérêt. Cohorte DIA-FRA-DEM, population complète privée des individus du groupe MASA ayant été identifiés comme exposés du fait d'une hospitalisation en lien avec la démence (N = 62 420 à la date index)

	A ₁				A ₀				A ₁			
	Taux (‰)		SIR		Taux (‰)		SIR		Taux (‰)		SIR	
	M	NE	SIR	IC _{95%}	M	NE	SIR	IC _{95%}	M	NE	SIR	IC _{95%}
Personnes-années	14721	47699			14251	46754			13373	44109		
Complications spécifiques du diabète												
<i>coma D.</i>	1.8	0.7	2.50	[1.63 ; 3.66]	1.8	0.6	3.13	[2.05 ; 4.59]	1.7	0.6	2.71	[1.71 ; 4.06]
<i>acidocétose</i>	2.8	0.6	4.23	[3.03 ; 5.73]	1.9	0.7	3.00	[1.98 ; 4.37]	1.6	0.5	2.92	[1.80 ; 4.46]
<i>acidocétose OU coma D.</i>	4.5	1.3	3.25	[2.51 ; 4.14]	3.7	1.3	3.05	[2.28 ; 3.98]	3.3	1.2	2.80	[2.04 ; 3.76]
<i>hypoglycémie</i>	7.5	2.6	2.99	[2.46 ; 3.60]	6.7	2.8	2.41	[1.95 ; 2.95]	3.7	2.4	1.56	[1.15 ; 2.06]
<i>néphropathie D.</i>	3.6	3.2	1.07	[0.80 ; 1.40]	3.2	2.7	1.14	[0.83 ; 1.52]	2.5	1.7	1.35	[0.93 ; 1.89]
<i>neuropathie D.</i>	3.8	2.8	1.31	[0.99 ; 1.70]	2.9	2.4	1.19	[0.86 ; 1.61]	1.7	2.2	0.73	[0.47 ; 1.10]
<i>rétinopathie D.</i>	2.1	1.7	1.17	[0.79 ; 1.65]	1.8	1.3	1.25	[0.82 ; 1.83]	1.7	1.2	1.33	[0.84 ; 1.99]
<i>En lien avec le diabète*</i>	61.1	34.8	1.70	[1.59 ; 1.81]	47.2	30.5	1.50	[1.39 ; 1.62]	36.2	25.1	1.39	[1.27 ; 1.52]
Autres complications												
<i>acidose[†]</i>	3.7	2.0	1.79	[1.35 ; 2.34]	3.7	2.8	1.35	[1.01 ; 1.76]	2.9	2.8	1.03	[0.73 ; 1.41]
<i>cataracte</i>	38.4	32.3	1.18	[1.08 ; 1.28]	35.0	29.2	1.16	[1.06 ; 1.27]	29.0	23.3	1.20	[1.09 ; 1.33]
<i>plaie du pied ou de la cheville</i>	7.1	3.6	1.93	[1.58 ; 2.34]	4.6	4.6	1.01	[0.78 ; 1.29]	4.0	4.8	0.84	[0.63 ; 1.10]
<i>amputation</i>	9.2	4.1	2.23	[1.87 ; 2.64]	7.4	5.4	1.38	[1.13 ; 1.67]	3.9	4.6	0.83	[0.62 ; 1.08]
<i>chute</i>	16.6	1.9	9.35	[8.21 ; 10.60]	10.0	2.5	4.25	[3.58 ; 5.01]	7.9	2.2	3.71	[3.03 ; 4.48]
<i>fracture fémorale</i>	37.6	6.7	6.05	[5.56 ; 6.58]	22.7	7.6	3.31	[2.96 ; 3.69]	20.5	7.4	3.03	[2.68 ; 3.41]

Cf. Annexe IX pour le détail des codes retenus.

D. : diabétique. IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%. M : groupe MASA (maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés). NE : groupe non-exposé. SIR : taux d'incidence standardisé sur l'âge

* « sens large » : ensemble des complications spécifiques liées au diabète retrouvées dans la CIM-10.

[†] l'acidose est le seul évènement pour lequel nous avons étendu notre recherche aux diagnostics associés (DAs), et non en nous limitant aux diagnostics principal et relié, comme c'était le cas pour les autres causes d'hospitalisation

DISCUSSION

1. Principaux résultats

Résumé des résultats

L'étude de la cohorte DIA-FRA-DEM a retrouvé une réalisation des examens préconisés dans le suivi du diabète sous les seuils recommandés par la HAS. Les différences dans l'application de ces recommandations générales étaient importantes, selon la présence ou non d'une MASA incidente, avec un delta d'au moins 20 % pour la biologie à partir de l'année de repérage des MASA (A_0). Dans le groupe MASA, 55 % avaient eu au moins deux HbA1c lors de l'année A_0 , 11 % une recherche de microalbuminurie, et 32 % un examen ophtalmologique. Le recours aux dosages biologiques et à la surveillance ophtalmologique était moins fréquent que dans le groupe non-exposé, et ce à tous les temps du suivi. Le caractère incident des cas de MASA nous a également permis d'observer une période de basculement, illustrée par les variations de prise en charge avant et après le repérage, l'année index était manifestement une année charnière. Mais les écarts entre les deux groupes étaient déjà présents dans une moindre mesure l'année précédant le repérage, bien évidemment déjà postérieure à la survenue des premiers symptômes de la démence

En parallèle, la fréquence des consultations en médecine générale était très similaire dans les deux groupes, le recours aux actes IDE plus fréquents chez les non-exposés, surtout représentés par les actes médicaux infirmiers (AMI), mais le recours aux actes infirmiers de soin (AIS) était un peu plus fréquent dans le groupe MASA et augmentait au cours du suivi.

De façon attendue, les médicaments du diabète étaient moins fréquemment délivrés dans le groupe MASA, la délivrance des traitements par metformine et par sulfamides hypoglycémisants diminuant fortement de A₋₁ à A₀ dans le groupe MASA, tandis que la délivrance d'insuline restait stable. Le groupe MASA était également plus à risque d'hospitalisation, et ce pour toutes les causes d'hospitalisations considérées, et ce pour les trois années d'observation. Comparé au groupe non-exposé, le risque d'hospitalisation en lien avec le diabète augmentait entre A₋₁ et A₀. Durant l'année suivant le repérage de la démence, 9.8 % de la population MASA était hospitalisée au moins une fois pour un diagnostic en lien avec le diabète, soit plus de trois fois plus que dans le groupe non-exposé.

Dans l'ensemble, ces résultats étaient confirmés par les analyses de sensibilité, même si l'ampleur des différences observées était atténuée. Ces analyses étant de nature à exclure les sujets les plus fragiles, elles illustraient le fait que le moindre recours à la surveillance (biologie ou fond d'œil) ne pouvait s'expliquer uniquement par la faible espérance de vie des patients, et que le sur-risque d'hospitalisation restait présent même pour les individus dont la MASA n'avait pas été identifiée par l'hospitalisation.

Comparaison avec d'autres études

Nous proposons dans le **tableau 8** un résumé des prévalences observées pour la réalisation des différents examens du suivi du diabète, afin de comparer nos résultats aux autres études internationales s'étant intéressées à l'impact de la démence sur le recours aux soins (23–25), et à une étude française en population générale (17). Les comparaisons statistiques entre groupes présentant ou non une démence n'y figurent pas, les méthodes appliquées étant trop hétérogènes. En effet, les définitions du diabète et de la MASA n'étaient pas les mêmes, les cas de démences considérés prévalents et non incidents, et les ajustements statistiques intervenant dans le calcul des rapports de risque très variables. De plus, bien que les âges soient similaires (≥ 60 ou ≥ 65 ans), ces études portaient sur des populations plus sélectionnées que DIA-FRA-DEM.

L'étude de Connolly (25) chez des personnes âgées diabétiques anglaises identifiait un moins bon suivi des recommandations en cas de démence (avec -21 % de différence relative pour le dosage annuel d'HbA_{1c}, -12 % pour le cholestérol total, -14 % pour la créatininémie

et -54 % pour l'examen rétinien), mais sur une population de seulement 173 personnes présentant une démence. La cohorte australienne décrite par Zhang et al. (24) était numériquement importante, avec plus de 17 000 individus, mais avec un nombre limité de cas de démence (4.4 %, définis par la consommation médicamenteuse). Le rapport de risque (RR) ajusté⁸ de présenter au moins un contrôle annuel d'HbA1c était de 0.83 (IC_{95%}, [0.77 ; 0.90]), en défaveur des sujets souffrant de démence, et de 0.87 (IC_{95%}, [0.83 ; 0.91]) pour la réalisation au moins annuelle d'un examen ophtalmologique.

Mais l'étude la plus pertinente en rapport avec notre question est sans doute celle de Thorpe et al. (23), sur une large cohorte de plus de 286 000 bénéficiaires de l'assurance maladie « Medicare » étatsunienne, âgés d'au moins 65 ans et présentant un diabète. Elle retrouvait une probabilité d'avoir un dosage au moins annuel de l'HbA1c légèrement plus

Tableau 8. Comparaison des principaux résultats de DIA-FRA-DEM avec la littérature

Etude : année, 1 ^{er} auteur et effectif	Pays, années de suivi	Population*	≥ 3 HbA1c/an	≥ 1/an				FO [†]
				HbA1c	LDL	Créat (S)	µalb (U)	
Connolly (25) (N = 137)	RU, 2008/2009	Démence prévalente Sur 15 mois, Médecine de ville	ND	74 %	ND	82 %	ND	39 %
Thorpe (23) (N = 44 260)	Etats- Unis, 2005/2006	Démence prévalente Bénéficiaires de Medicare ≥ 65 ans	ND	77 %	70 %	ND	ND	55 %
Zhang (24) (N = 684)	Australie, 2006	Démence prévalente Vétérans ≥ 65 ans	ND	46 %	ND	ND	22 %	72 %
DIA-FRA-DEM								
A ₀ (N = 25 838)	France, 2010/2014	Démence incidente [‡]	43 %	80 %	50 %	84 %	13 %	32 %
A ₁ (N = 28 838)		≥ 65 ans	43 %	76 %	47 %	80 %	12 %	30 %
SNIIRAM 2013, Fosse-Edorh (17) (N ≈ 3 millions)	France, 2013	Population générale	51 %	ND	74 %	84 %	30 %	62 % (sur 2 ans)

⁸ Sur l'âge, le sexe, le lieu de résidence, le statut socio-économique et certaines comorbidités

faible chez les personnes souffrant de démence, à 77.4 % (IC_{95%}, [76.9 ; 77.8]) contre 80.4 % (IC_{95%}, [80.2 ; 80.5]) chez les autres, avec un RR ajusté sur de multiples critères sociodémographiques et les comorbidités⁹ à 0.96 (IC_{95%}, [0.96 ; 0.97]), soit un écart plus faible entre les groupes que ce qu'il était retrouvé dans notre population. Pour un individu donné, la probabilité de voir réaliser à la fois au moins un dosage de l'HbA1c *et* du LDL-c *et* au moins un examen ophtalmologique dans l'année était de 36.9 % (IC_{95%}, [36.4 ; 37.4]) dans le groupe souffrant de démence contre 46.2 % (IC_{95%}, [46.0 ; 46.4]) chez les autres avec un RR ajusté à 0.80 (IC_{95%}, [0.79 ; 0.81]). L'étude de l'impact des différents facteurs de confusion, menée parmi les seuls individus souffrant de démence, retrouvait notamment un moindre suivi des recommandations en cas d'insuffisance rénale terminale (RR ajusté = 0.74, [0.63 ; 0.85]) et un meilleur suivi chez les sujets présentant une ophtalmopathie (RR ajusté = 1.57, [1.43 ; 1.71]), ce dernier attribuable au meilleur suivi de la rétinopathie.

Nos résultats semblent donc cohérents avec la littérature, qui présente cependant des différences de probabilité de recours aux différents examens moins accentués que pour la cohorte DIA-FRA-DEM, mais à partir de modèles explicatifs impliquant de nombreuses variables d'ajustement, ce qui ne correspondait pas à notre approche.

Interprétation des résultats

Ainsi, malgré un suivi médical quantitativement comparable, d'importantes différences apparaissent dans le suivi du diabète selon l'existence ou non d'une MASA incidente, et ce pour des examens de routine sans caractère invasif. Ces résultats font écho à une littérature suggérant un moindre accès aux soins parmi les sujets atteints de démence, comme cela a été constaté pour la vaccination antigrippale (36) ou pour la prise en charge des accident vasculaires cérébraux (37).

Ces résultats pouvaient sembler prévisibles. En effet, sachant que ces patients étaient plus souvent hospitalisés, nous nous attendions à ce que davantage de sujets du groupe MASA aient alors bénéficié, si nécessaire, d'un bilan complet du diabète, expliquant un moindre contrôle en ambulatoire. Mais nous ne nous attendions pas à de tels écarts. Nous supposons

⁹ Modèles multivariés ajustés sur âge et sexe, race et ethnie, présence de Medicaid, d'une aide au handicap, code de la zone d'habitation, état de résidence, soins infirmiers à domicile sur 2 ans, et de multiples comorbidités

également retrouver un suivi plus régulier (consultations en médecins générale, actes IDE) pour les sujets atteints de démence, au bénéfice du suivi du diabète (12).

Sans élément clinique permettant d'apprécier la sévérité de la démence, il reste difficile de juger du caractère pertinent ou non de ce moindre recours au suivi recommandé. En effet, ces différences pourraient en partie s'expliquer par le fait qu'une proportion plus importante des sujets du groupe MASA se trouvait en fin de vie (17.4 % de décès à 2 ans dans le groupe MASA, contre 10.6 % chez les non-exposés), et pouvait faire l'objet d'une limitation de soin. Des recommandations plus spécifiques que celles de la HAS préconisent par exemple un dosage annuel de l'HbA1C pour les personnes âgées en situation de vulnérabilité (38), ainsi qu'une adaptation de la surveillance aux sujets en fin de vie présentant une démence (39). Les différentes recommandations s'accordent en effet sur un objectif cible de l'HbA1c moins sévère, généralement inférieur à 9 %, en cas d'espérance de vie limitée (15,40).

Notre approche ne permet pas d'identifier les cas où la prise en charge médicale serait insuffisante, une situation dite d'« *underuse* » où un examen pourtant indiqué n'aurait pas été prescrit ou suivi. L'explication peut être cherchée du côté du médecin, qui choisirait, devant une situation polyopathologique, de limiter la complexité de la prise en charge afin d'améliorer l'adhésion du patient à celle-ci (41). Les soins indiqués pour les différentes comorbidités rentreraient alors en compétition, contraignant le praticien à fixer des priorités. Mais les examens paracliniques peuvent également avoir été prescrits par le médecin mais non suivis en raison des caractéristiques du patient, en particulier du fait des troubles cognitifs et du comportement liés à la démence (12), et de son environnement (conjoint et autres aidants potentiels, eux-mêmes pouvant être opposants ou défaillants).

Des études qualitatives pourraient apporter une réponse à cette question et en expliquer les motifs. Malgré la différence de prise en charge, une étude cas-témoin allemande menée en médecine de ville retrouvait des résultats encourageants (42). Elle rassemblait 216 paires de patients présentant ou non une démence, issus de 16 cabinets médecine générale. Les auteurs se sont intéressés non pas à la fréquence de surveillance mais aux résultats obtenus pour le suivi du risque cardiovasculaire : le diabète (glycémie et HbA1c), mais aussi l'hypertension (pressions artérielles systolique et diastolique) et le cholestérol total. Or, ces résultats étaient similaires dans les 2 populations, notamment pour l'équilibre du diabète contrôlé deux années consécutives.

Le suivi de la microalbuminurie était particulièrement faible dans les deux groupes, ce qui avait déjà pu être constaté à partir des études ENTRED de 2001 et 2007, et confirmé par une étude reprenant les données SNIIRAM de 2013 (17). Cet examen, plus contraignant qu'une prise de sang, peut être moins acceptable en ambulatoire pour des patients déjà très sollicités pour le suivi d'autres comorbidités.

Concernant les actes et consultations, le groupe MASA étant *a priori* plus dépendant, nous nous serions attendus à une plus grande fréquence des passages IDE à domicile pour ce groupe. Or, le contraire est constaté. Dans les moyennes annuelles présentées, nous n'avons pas pris en compte les périodes d'hospitalisation, plus importantes dans le groupe MASA (\approx 15 jours d'hospitalisation en plus en moyenne durant A_0), mais cette correction serait insuffisante pour expliquer cette différence. Distinguer le type d'acte a permis de retrouver des résultats plus conformes à nos attentes, les actes infirmiers de soins (AIS) étant plus fréquents chez les sujets MASA. Surtout, le suivi en EHPAD était probablement beaucoup plus fréquent pour le groupe MASA, diminuant d'autant le recours à des actes IDE en libéral et entraînant une sous-estimation du recours aux AIS. Mais l'on peut craindre aussi que le repérage de la MASA n'ait pas entraîné la mise en place de soins adaptés.

Pour le dépistage de la rétinopathie, les recommandations de la HAS ne préconisent pas un examen annuel systématique : la fréquence peut être ramenée à tous les deux ans si la pression artérielle et la glycémie sont dans les objectifs et que le patient ne reçoit pas d'insuline. Actuellement, les indicateurs de qualité de la pratique médicale de la Rémunération sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) sont calculés sur la base d'un examen tous les 2 ans, incitant le médecin traitant à une interprétation *a minima* des recommandations. Là encore, des études qualitatives ciblées seraient nécessaires pour mieux comprendre si ce défaut de suivi est en rapport avec la pratique du médecin, une difficulté d'accès aux soins ou une préférence du patient.

La diminution de la prévalence de sujets sous antidiabétiques oraux dans le groupe MASA entre $A_{.1}$ et A_0 était attendue, et de multiples causes pourraient être évoquées (diagnostic

d'insuffisance cardiaque ou rénale lors de l'hospitalisation initiale, hypoglycémie ou chute entraînant l'arrêt d'hypoglycémiant). Par ailleurs, l'insuline, si elle reste prescrite chez une proportion similaire de patients, voyait sa DDJ diminuer entre A_{-1} et A_0 , correspondant à une diminution de la posologie moyenne chez les patients sous insulinothérapie, en faveur d'objectifs glycémiques moins strictes. L'année A_0 montre nettement, pour la population MASA, une augmentation des recours aux hospitalisations pour toutes les causes considérées, à l'exception de la chirurgie de cataracte. Or, l'année suivante (A_1), ces recours diminuent, pour revenir à une incidence généralement plus faible que durant A_{-1} . Nous proposons deux principales hypothèses expliquant ce phénomène. La première est la sélection opérée dans la population entre A_0 et A_1 : les sujets décédés ou perdus de vue durant A_0 étaient plus à risque d'hospitalisation, et la population encore visible dans A_1 était moins vulnérable. Une analyse séparant ces deux populations (censurés vs non-censurés à la fin de A_1 , par exemple) permettrait de répondre à cette question. Elle n'a pas été réalisée, faute de temps, mais l'analyse de sensibilité excluant la population MASA non repérée par l'hospitalisation, et proposée dans le [tableau 7.c](#), retrouve déjà des tendances très différentes, avec un risque d'hospitalisation qui diminuait progressivement de A_{-1} à A_1 , sans observer de pic de risque durant A_0 .

Ce qui nous amène à proposer la seconde hypothèse : le repérage de la MASA est aussi un temps d'adaptation de la prise en charge médicale, qui produit des effets déjà visibles pendant A_1 . Toujours en nous appuyant sur les résultats de l'analyse de sensibilité, l'incidence du recours aux hospitalisations pour hypoglycémie diminuait ainsi de moitié dans le groupe MASA entre A_{-1} et A_1 , passant de 7.5‰ à A_{-1} à 6.7‰ à A_0 , puis à 3.7‰ à A_1 . Afin d'étayer cette hypothèse, il pourra être utile de reproduire ces analyses dans la population non censurée au terme de A_1 .

2. Forces et limites

Notre approche comporte d'importantes limites, au premier rang desquelles l'absence d'informations cliniques. Le classement des sujets comme présentant un diabète ou une MASA incidente ne répondait pas à des critères diagnostiques standardisés définis, validés et

contrôlés par un médecin. Nous pouvons craindre des sous- et sur-diagnostic, pour la démence comme pour le diabète.

Définition du diabète

Le diabète a été défini à partir de l'ALD. La qualité du codage était bonne puisque aucune incohérence flagrante n'était retrouvée entre les ALD déclarées et les codes CIM-10 associés (cf. **Annexe III**). Une bonne spécificité est attendue, avec un risque limité de faux positifs (individus non diabétiques classés comme diabétiques). Mais sa sensibilité est imparfaite puisque les personnes diabétiques sans ALD nous échappent. Ce risque est d'autant plus important en cas de présence d'autres ALD¹⁰, qui peuvent entraîner une sous-déclaration de l'ALD diabète, notamment avec l'ALD 12 pour « Hypertension artérielle sévère », qui n'a été supprimée par décret qu'en 2011¹¹.

Des définitions plus sensibles du diabète auraient pu être envisagées. Tuppin et al. (43) définissait la présence de diabète par les remboursements médicamenteux (≥ 2 délivrances d'antidiabétique oral ou d'insuline sur 6 mois). La CNAMTS utilisait une définition plus extensive du diabète, en considérant le critère ALD ou « *au moins 3 délivrances d'antidiabétiques oraux ou d'insuline sur l'année* », ou une hospitalisation en rapport avec le diabète (DP, DR ou DAs) (44). Les médicaments du diabète et l'hospitalisation en lien avec le diabète étant des critères de jugement de notre étude, nous avons fait le choix de ne pas les utiliser comme critères d'éligibilité. Une autre conséquence du choix d'un critère unique est une plus grande homogénéité de la population.

Enfin, soulignons que nous n'avons pas opéré de distinction selon le type de diabète, qui est un probable modificateur d'effet important pour l'ensemble des événements considérés, qu'il s'agisse des dosages biologiques ou du risque d'hospitalisation – et bien sûr des traitements. Ce manque est en partie compensé par la répartition similaire des diabètes de type 1 et 2 à la date index dans les deux groupes.

¹⁰ Ou de CMU-c, mais ce dispositif est moins fréquent chez des sujets de 65 ans et plus pouvant prétendre au Fond de Solidarité Vieillesse

¹¹ Décret n°2011-726 du 24 juin 2011

Définition de l'incidence de la démence

La définition de l'incidence de la MASA n'est donc pas clinique, et n'a pas fait l'objet d'une étude de validation. En janvier 2016, 18 études françaises utilisant un algorithme visant à repérer la démence dans les bases de données médico-administratives ont été recensées, proposant 19 différents algorithmes, mais aucun n'a jusqu'ici fait l'objet d'un travail d'évaluation de ses performances diagnostiques (45)¹². Ce travail est en cours pour l'algorithme utilisé dans FRA-DEM (33).

Le niveau de sévérité des démences n'était pas disponible, ce qui est, comme nous en avons discuté plus haut, une limite majeure à la critique de la réalisation des examens du suivi du diabète, notamment pour des personnes en fin de vie avec une limitation des soins. Le fait que les cas de MASA soient incidents et non prévalents permet d'inclure des cas moins sévères mais, a contrario, l'hétérogénéité induite par les multiples modes de repérage (hospitalisation, traitement médicamenteux et ALD) a dû augmenter la variabilité de la sévérité de la maladie initiale.

Nous pouvons aussi craindre que le diagnostic de MASA soit trop sensible (codage du diagnostic de MASA inexact dans le PMSI par exemple, ou traitement médicamenteux chez une personne âgée présentant un syndrome dépressif), mais le biais de classement résultant diminuerait la différence entre les groupes, et tendrait à masquer l'effet recherché, ce qui est de nature à conforter les différences observées.

Suivi des sujets et perdus de vue

Un point fort de l'étude est la population couverte : avec la montée en charge progressive des régimes couverts par le SNIIRAM jusqu'en 2010, l'extraction initiale de la cohorte FRA-DEM a porté sur plus de 97 % de la population française. Mais, dans les critères d'éligibilité à FRA-DEM, l'activité dans le SNIIRAM était définie par au moins 2 délivrances médicamenteuses à des dates distinctes l'année précédant la date index, ce qui a limité l'inclusion des personnes hébergées dans des EHPAD disposant de pharmacie à usage intérieur, sur lesquelles nous n'avons pas d'information.

Concernant les sujets censurés, l'information sur le décès est de bonne qualité puisque nous avons pour tous les sujets un recul d'au moins 18 mois (juin 2016). La part de sujets

¹² Article en cours de soumission

simplement perdus de vue dans la base des remboursements est plus difficile à estimer : censurer les sujets après 6 mois d'absence d'activité dans la base des prestations a permis de limiter ce suivi fictif, mais nous ne pouvions capturer certaines informations nécessaires pour la « perte de vue », parmi lesquelles l'hospitalisation en long séjour ou l'hébergement en EHPAD au cours du suivi¹³. Cette information serait intéressante, notamment parce que l'institutionnalisation peut être l'élément déclencheur d'un meilleur suivi (12). Entre 1992 et 1995, une étude américaine (46) menée auprès de personnes diabétiques de plus de 65 ans et entrant en maisons de retraite (inclusions consécutives dans 59 maisons de retraite du Maryland) retrouvait une amélioration des fréquences de dosage de la glycémie à jeun, de la créatininémie et de l'exploration d'une anomalie lipidique, après leur admission en maison de retraite, chez des personnes présentant un diabète et une démence.

Informations disponibles et leur usage

Nous l'avons évoqué, la principale faiblesse du recueil des informations porte sur les données de biologie hospitalière, qui ont pu entraîner un biais différentiel sous-estimant le suivi du groupe MASA. Aussi, d'autres formes de recours au soin, telles que le dépistage proposé par des réseaux de diabétologie (comme par exemple DIABSAT en Midi-Pyrénées), ont pu permettre le contrôle des complications du diabète sans que l'information n'apparaisse dans le SNIIRAM.

Partant d'une base nationale de remboursement, les informations sur la nature et la quantité des délivrances sont précises et de bonne qualité, permettant des analyses de pharmaco-épidémiologie à grande échelle. Mais elles ne portent que sur les délivrances et non sur les consommations réelles, l'observance ne pouvant qu'être supposée. L'automédication et les délivrances hors du système français échappent aussi à notre approche, problème mineur ici puisque les sujets suivis bénéficiaient d'une ALD et les principaux médicaments d'intérêt étaient soumis à prescription.

Pour décrire les hospitalisations, nous avons utilisé les informations du secteur MCO du PMSI. Ce choix peut se justifier pour les informations issues des services de SSR, qui ne devraient être concernés par la T2A (Tarification à l'Activité) qu'en 2017, ce qui grève la qualité et la complétude des informations. Par contre la T2A a été introduite dans le secteur

¹³ Informations qui ont été plus récemment intégrées au SNIIRAM

HAD du PMSI la même année que pour le MCO, et sa qualité est comparable. Nous avons fait le choix de ne pas l'utiliser du fait du faible nombre d'hospitalisations (3-6 % du volume du MCO dans notre population). Nous ne disposons pas non plus des hospitalisations aux urgences, même s'il serait techniquement possible de les récupérer.

Limites des analyses statistiques

Afin de prendre en compte les censures au cours du suivi sans perdre l'information associée aux individus censurés, nous avons pondéré sur le suivi en utilisant les personnes-années. Si cette approche est adaptée pour les événements « quantitatifs » qui peuvent se produire plusieurs fois sur l'année (par exemple le nombre de DDJ des médicaments) ou les événements avec un seuil à 1 (zéro vs au moins une HbA1c réalisée), elle est imparfaite lorsque nous nous intéressons à un événement devant survenir plusieurs fois, tel le critère de jugement principal. Par exemple, pour un individu perdu de vue au bout de 2 mois de suivi, même un suivi « idéal » de son équilibre glycémique ne suppose pas qu'il ait eu deux dosages d'HbA1c. Ces sujets auraient pu être exclus de l'étude, ou le seuil adapté à la durée de suivi, par exemple « au moins 1 HbA1c » pour un semestre de suivi.

Nous avons fait le choix de donner des intervalles de confiance à 95 % pour les différentes estimations mais, même avec un critère de jugement principal bien défini, considérant que de multiples tests allaient être réalisés, il aurait pu être décidé de prendre en compte l'inflation du risque alpha, et de considérer un alpha global sur l'étude à 5 % et un risque alpha particulier à chaque test de l'ordre de $5 \cdot 10^{-2} / 100 = 5 \cdot 10^{-4}$ (correction de Bonferroni, sévère puisque de nombreux tests sont corrélés). Mais une telle approche relève d'une étude analytique et, ne dissimulant pas le caractère exploratoire de nos résultats, il nous semble acceptable de proposer un risque alpha classique, individuel, de 5 %.

3. Retour sur le travail effectué et perspectives

Nous avons proposé une lecture de la base de données SNIIRAM, axée sur la question « *La réalisation d'au moins 2 dosages annuels d'HbA1C était-elle plus fréquente dans la population présentant une MASA incidente que chez les non-exposés ?* ».

En parallèle, nous avons dressé un large portrait de la cohorte DIA-FRA-DEM, ce qui nous a permis d'apprécier de façon empirique les possibilités offertes par le SNIIRAM. Il donne une vision très large de la prise en charge médicale en population générale, avec les limites déjà citées : l'absence de données sur les résultats cliniques et paracliniques ainsi que sur les dimensions sociales et l'environnement du patient, avec la question fondamentale des aidants pour la prise en charge de la MASA. Faute de temps pour les développer, l'indice de déprivation, disponible à partir de la commune de résidence, et le score de Charlson, proxy des comorbidités, font également défaut à notre travail descriptif.

Une prolongation naturelle de notre travail serait l'étude de la question « *Quels sont les déterminants de réalisation de l'HbA1c chez les individus présentant une MASA ?* », à partir de modèles explicatifs prenant en compte de multiples variables, ce qu'autorise la grande taille de la population. Ils permettraient de caractériser plus finement les individus pour qui le suivi de l'équilibre du diabète et le dépistage des complications pourraient faire défaut, et de rechercher un lien avec le risque de recours aux hospitalisations. Les différences de risque d'hospitalisation observées dans la cohorte sont importantes, et ce pour des motifs graves, fréquents et potentiellement évitables, tels que l'acidocétose et la fracture fémorale. Une cohorte dynamique et aux données fiables telle que DIA-FRA-DEM est un outil précieux dans la compréhension de ces phénomènes.

De plus, une fois assimilée la complexité de la structure du SNIIRAM, un même raisonnement peut être transposé sur d'autres pathologies, si les questions médicales posées sont similaires. Cela pourra être le cas ici avec la cohorte-mère FRA-DEM, qui regroupait des paires MASA/non-exposé avant toute sélection sur la présence d'un diabète.

CONCLUSION

Les recommandations HAS du suivi du diabète étaient moins fréquemment respectées dans la population MASA que chez les non-exposés. Cette observation est à nuancer du fait des limites inhérentes à la base du SNIIRAM puisque les données, issues des remboursements, ne sont pas collectées à des fins de recherche. Surtout, elles n'informent que de façon partielle sur les examens réalisés au cours d'une hospitalisation.


Si ces résultats devaient être confirmés, ils pourraient être complétés par une approche plus analytique, en appliquant des modèles multivariés afin de prendre en compte d'autres facteurs de confusion que l'âge. Par ailleurs, une approche qualitative auprès des prescripteurs, des sujets malades et de leurs aidants éventuels permettrait d'apprécier plus finement les raisons de moindre recours propres à la maladie, au sujet et aux professionnels impliqués, et d'envisager la proposition d'éventuelles mesures correctives.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Ranguell

16.9.16

E. SERRANO

Toulouse le 16.9.16


UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
Département d'Epidémiologie
Economie de la santé
et Santé Publique
37, allées Jules Guesde
31073 TOULOUSE Cedex

BIBLIOGRAPHIE

1. Mandereau-Bruno L, Denis P, Fagot-Campagna A, Fosse Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012. *Bull Epidémiol Hebd.* 2014;(30-31):493-9.
2. Albertine Aouba, Éric Jouglu, Mireille Eb, Grégoire Rey. ADSP, 20 ans de Santé Publique. Kremlin-Bicêtre: CépiDC-Inserm; 2012. 24-28 p.
3. CNAMTS. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses : propositions de l'Assurance Maladie pour 2014. [Internet]. 2013 juill. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/rapport-charges-et-produits-2014/data/catalogue.pdf>
4. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* avr 2016;15(5):455-532.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 4th edition text revisited. 2000.
6. Jacqmin-Gadda H, Alperovitch A, Montlahuc C, Commenges D, Leffondre K, Dufouil C, et al. 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. *Eur J Epidemiol.* juin 2013;28(6):493-502.
7. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G, Wu Y, Prina A. World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, costs and trends. [Internet]. London: Alzheimer's Disease International; 2015. Disponible sur: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
8. Helmer C, Grasset L, Pérès K, Dartigues J-F. Evolution temporelle des démences : état des lieux en France et à l'international. *Bull Epidémiol Hebd.* 2016;28-29:467-73.
9. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* janv 2006;5(1):64-74.
10. Bruce DG. Type 2 diabetes and cognitive function: many questions, few answers. *Lancet Neurol.* mars 2015;14(3):241-2.
11. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet Lond Engl.* 7 juill 2012;380(9836):37-43.
12. Piette JD, Kerr EA. The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care. *Diabetes Care.* mars 2006;29(3):725-31.
13. Bunn F, Burn A-M, Goodman C, Rait G, Norton S, Robinson L, et al. Comorbidity and dementia: a scoping review of the literature. *BMC Med.* 2014;12:192.
14. Rait G, Walters K, Bottomley C, Petersen I, Iliffe S, Nazareth I. Survival of people with clinical diagnosis of dementia in primary care: cohort study. *BMJ.* 2010;341:c3584.
15. Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. 2013 [cité 15 juin 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
16. Haute Autorité de Santé. Actes et prestations affections de longue durée. Diabète de type 1 et diabète de type 2 [Internet]. 2014 [cité 15 juin 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_diab_actualis__3_juillet_07_2007_07_13__11_43_37_65.pdf
17. Fosse Edorh S, Mandereau-Bruno L. Suivi des examens recommandés dans la surveillance du diabète en France en 2013. Numéro thématique. Journée mondiale du diabète 2015. Suivi du diabète et poids de ses complications sévères en France. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(34-35):645-54.

18. Feil DG, Pearman A, Victor T, Harwood D, Weinreb J, Kahle K, et al. The role of cognitive impairment and caregiver support in diabetes management of older outpatients. *Int J Psychiatry Med.* 2009;39(2):199-214.
19. Haut Conseil pour l'avenir de l'Assurance Maladie. Rapport annuel [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.securite-sociale.fr/IMG/pdf/rapport_annuel_2013.pdf
20. Vitry AI, Roughead EE, Preiss AK, Ryan P, Ramsay EN, Gilbert AL, et al. Influence of comorbidities on therapeutic progression of diabetes treatment in Australian veterans: a cohort study. *PloS One.* 2010;5(11):e14024.
21. Dixon LB, Kreyenbuhl JA, Dickerson FB, Donner TW, Brown CH, Wohlheiter K, et al. A comparison of type 2 diabetes outcomes among persons with and without severe mental illnesses. *Psychiatr Serv Wash DC.* août 2004;55(8):892-900.
22. Scheuing N, Best F, Dapp A, Dreyhaupt I, Filz H-P, Krakow D, et al. Multicentre analysis of 178,992 type 2 diabetes patients revealed better metabolic control despite higher rates of hypertension, stroke, dementia and repeated inpatient care in patients with comorbid Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* juill 2013;19(7):687-92.
23. Thorpe CT, Thorpe JM, Kind AJH, Bartels CM, Everett CM, Smith MA. Receipt of monitoring of diabetes mellitus in older adults with comorbid dementia. *J Am Geriatr Soc.* avr 2012;60(4):644-51.
24. Zhang Y, Vitry A, Roughead E, Ryan P, Gilbert A. Co-morbidity and the utilization of health care for Australian veterans with diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* janv 2010;27(1):65-71.
25. Connolly A, Campbell S, Gaehl E, Iliffe S, Drake R, Morris J, et al. Under-provision of medical care for vascular diseases for people with dementia in primary care: a cross-sectional review. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* févr 2013;63(607):e88-96.
26. Makdessi S. Impact de la démence sur la prise en charge du diabète de type 2 dans une population ambulatoire de sujets âgés. [Paris]: UFR Santé Médecine Biologie humaine, Faculté de Médecine Paris 13; 2014.
27. Site web AMELI [Internet]. [cité 5 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/>
28. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc J-L, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne.* juin 2015;36(6):411-7.
29. Haut Commissariat à la Santé Publique. Pour une meilleure utilisation des bases de données administratives et médico-administratives nationales pour la santé publique et la recherche [Internet]. Disponible sur: <http://www.hesp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=258>
30. Polton D, Ricordeau P. Le SNIIR-AM et les bases de données de l'Assurance Maladie en 2011. Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés; 2011.
31. Loth A. Ouverture des données de santé : l'article 47 du projet de loi de santé. DREES, Direction Recherche, Etudes, Evaluations et Statistiques; 2015.
32. Assurance Maladie. Présentation générale du SNIIRAM. Formation « Architecture et données du SNIIRAM ». 2016.
33. Gardette V, Maura G, Moisan F, Marin B, Gallini A. Algorithmes d'identification des maladies neurodégénératives dans les bases de données médico-administratives françaises : revue de la littérature. *RESP Congrès Adelf EMOIS.* 2016;64(S5-27).
34. WHOCC - Definition and general considerations [Internet]. [cité 30 août 2016]. Disponible sur: http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/

35. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2013. Disponible sur: <http://www.R-project.org/>
36. Shah SM, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Cook DG. The impact of dementia on influenza vaccination uptake in community and care home residents. *Age Ageing*. janv 2012;41(1):64-9.
37. Saposnik G, Cote R, Rochon PA, Mamdani M, Liu Y, Raptis S, et al. Care and outcomes in patients with ischemic stroke with and without preexisting dementia. *Neurology*. 1 nov 2011;77(18):1664-73.
38. Assessing Care of Vulnerable Elders-3 Quality Indicators. *JAGS*. oct 2007;55(52):464-87.
39. Wenger NS, Solomon DH, Amin A, Besdine RK, Blazer DG, Cohen H, et al. Application of assessing care of vulnerable elders-3 quality indicators to patients with advanced dementia and poor prognosis. *J Am Geriatr Soc*. oct 2007;55 Suppl 2:S457-463.
40. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc*. déc 2012;60(12):2342-56.
41. Fried TR, Tinetti ME, Iannone L. Primary care clinicians' experiences with treatment decision making for older persons with multiple conditions. *Arch Intern Med*. 10 janv 2011;171(1):75-80.
42. Müther J, Abholz H-H, Wiese B, Fuchs A, Wollny A, Pentzek M. Are patients with dementia treated as well as patients without dementia for hypertension, diabetes, and hyperlipidaemia? *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. sept 2010;60(578):671-4.
43. Tuppin P, Neumann A, Simon D, Weill A, de Peretti C, Danchin N, et al. Characteristics and management of diabetic patients hospitalized for myocardial infarction in France. *Diabetes Metab*. avr 2010;36(2):129-36.
44. Assurance Maladie. Méthodologie générale de la cartographie des pathologies développé par la CnamTS [Internet]. 2015 [cité 6 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/etudes-en-sante-publique/cartographie-des-pathologies-et-des-depenses/fiches-par-pathologie/diabete.php>
45. Gallini A, Moisan F, Maura G, Carcaillon Bentata L, Leray E, Haesebaert J, et al. Identification of neurodegenerative diseases in administrative databases in France: a systematic review of the literature.
46. Quinn CC, Gruber-Baldini AL, Port CL, May C, Stuart B, Hebel JR, et al. The role of nursing home admission and dementia status on care for diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. sept 2009;57(9):1628-33.
47. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies. *IARC Sci Publ*. 1987;(82):1-406.

TABLE DES ANNEXES

Annexe I. Définition de la démence : codes CIM-10 retenus.....	I
Annexe II. Médicaments de la démence : codes ATC retenus.....	II
Annexe III. Définition du diabète par l'ALD : codes CIM-10 retenus.....	III
Annexe IV. Comorbidités via l'ALD : codes CIM-10 utilisés.....	IV
Annexe V. Examens biologiques d'intérêt : codes NABM.....	V
Annexe VI. Actes médicaux et consultations spécialisées.....	VI
Annexe VII. Médicaments délivrés en ambulatoire – codes ATC ou CIP retenus (médicaments du diabète, statines, IEC et ARA-II).....	VIII
Annexe VIII. Doses définies journalières des médicaments étudiés.....	XI
Annexe IX. Hospitalisations : codes CIM-10 et codes d'actes médicaux utilisés.....	XIII
Annexe X. La standardisation indirecte sur la classe d'âge – détail, et exemple de l'hospitalisation pour coma diabétique lors de l'année suivant la date index (A0).....	XVI
Annexe XI. Principales ALD rencontrées dans la population, en sus de celles déjà rapportées dans le tableau 3.b.....	XVIII
Annexe XII. Description de la population suivie en « ambulatoire »	XIX
Annexe XIII. Description de la population suivie pour le risque d'hospitalisation.....	XXI
Annexe XIV. Recours aux examens biologiques. Approche quantitative.....	XXIII
Annexe XV. Analyse de sensibilité portant sur le risque d'hospitalisation.....	XXIV
ANNEXE XVI. Diagramme de flux de la cohorte DIA-FRA-DEM, poursuivi jusque 1096 jours après la date index.....	XXVI
Annexe XVII. Check-list STROBE pour les études de cohortes, appliquée à la présente étude.....	XXVII

ANNEXE I. Définition de la démence : détail des codes CIM-10

Ces codes ont été considérés ici pour définir

- L'hospitalisation en rapport avec la démence
- ALD en rapport avec la démence
- Et, ainsi, l'exposition

Source : traduit de l'anglais, à partir du site lié à l'OMS

<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/>

Tableau I. Codes CIM-10 retenus pour l'identification de l'incidence de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés (MASA)

Codes CIM-10	Intitulé
F00	Démence dans la maladie d'Alzheimer
F01	Démence vasculaire
F02	Démence secondaire à d'autres maladies classées ailleurs, dont : <ul style="list-style-type: none">- maladie de Pick,- maladie de Creutzfeldt-Jakob,- maladie de Huntington,- démence associée à la maladie de Parkinson,- démence associée au VIH
F03	Démence non spécifiée
G30	Maladie d'Alzheimer
G31	Autres maladies dégénératives du système nerveux central, non classées ailleurs. Dont : <ul style="list-style-type: none">- Atrophie cérébrale circonscrite- Dégénérescence cérébrale sénile, non classée ailleurs- Dégénérescence du système nerveux liée à l'alcool- Autres affections dégénératives du système nerveux- Affections

CIM-10 : classification internationale des maladies, 10^{ème} édition. MASA : maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés

ANNEXE II. Médicaments de la démence : détail des codes ATC

Ces codes ont été considérés ici pour définir

- la date de début de prise des médicaments en rapport avec la démence et, ainsi, l'exposition

Source : traduit de l'anglais, à partir du site de l'OMS du « Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology »

http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06D

« N06D » est la racine ATC pour les médicaments contre la démence

Tableau II. Codes ATC retenus pour l'identification des « médicaments de la démence »

Codes ATC	Intitulé	Retenu ?
N06DA01	Tacrine	
N06DA02	Donépézil	✓
N06DA03	Rivastigmine	✓
N06DA04	Galantamine	✓
N06DA05	Ipidacrine	
N06DA52	Donépézil et mémantine	✓
N06DA53	Donepezil, mémantine et Ginkgo biloba (Ginkgo folium)	✓
N06DX01	Mémantine	✓
N06DX02	Ginkgo biloba (Ginkgo folium)	
N06DX30	Combinaisons de médicaments anti-démence	✓

ATC : Classification anatomique, thérapeutique et chimique

La tacrine (N06DA01) a été retirée du marché français en 2004 en raison de son hépatotoxicité. L'ipidacrine (N06DA05) n'a jamais été commercialisée en France. Certaines associations de médicaments anti-démence étaient retenues par précaution mais ne figuraient pas dans la base. Le code N06DX02 (Ginkgo biloba) n'a pas été retenu car son indication a été jugée trop large. En effet, d'après les informations du Vidal 2016, il peut être prescrit :

- artériopathie oblitérante des membres inférieurs
- déficit cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé,
- rétinopathie vasculaire
- syndrome de Raynaud
- troubles cochléo-vestibulaires d'origine vasculaire
- en association avec l'heptaminol : hémorroïdes, insuffisance veinolymphatique

ANNEXE III : Définition du diabète par l'ALD : codes CIM-10 retenus

Les codes CIM-10 repris ci-dessous sont ceux utilisés par la cartographie des pathologies développé par la CNAMTS (44)

Tableau III. Codes CIM-10 utilisés par la cartographie des pathologies de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), retenus ou non dans notre définition du diabète

Codes CIM-10	Intitulé	Retenu ?
E10	Diabète sucré de type 1	✓
E11	Diabète sucré de type 2	✓
E12	Diabète sucré de malnutrition (dont type 1 et 2)	✓
E13	Autres diabètes sucrés précisés (autres formes rares de diabète sucré)	✓
E14	Diabète sucré, sans précision	✓
G59.0	Mononévrite diabétique	
G63.2	Polynévrite diabétique	
G73.0	Syndrome myasthénique au cours de maladie endocrinienne	
G99.0	Neuropathie du système nerveux autonome au cours de maladies endocriniennes et métaboliques (dont neuropathie amyloïde et diabétiques)	
H28.0	Cataracte diabétique	
H36.0	Rétinopathie diabétique	
I79.2	Angiopathie périphérique au cours de maladie classée ailleurs : angiopathie périphérique diabétique	
L97	Ulcère du membre inférieur, non classé ailleurs	
M14.2	Arthropathie diabétique	
M14.6	Arthropathie nerveuse, dont arthropathie de Charcot ou tabétique, et arthropathie nerveuse diabétique	
N08.3	Glomérulopathie au cours du diabète sucré	

CIM-10 : classification internationale des maladies, 10^{ème} révision

Tous les codes commençant par E10, E11, E12, E13 et E14 ont été retenus, mais pas les autres affections spécifiques en rapport avec le diabète, considérées comme trop marginales. Ce choix est discutable. Il est probable que la conséquence soit une perte de sensibilité, un gain de spécificité, et que le biais résultant soit non-différentiel. Aussi, retenir ces codes n'aurait augmenté que très faiblement notre population (< 1 % supplémentaire).

Pour information, hormis l'ALD 8 (diabètes de type 1 et 2), les numéros d'ALD retrouvés dans la population étaient, pour la base initiale de 87 879 individus :

- 0, 98 et 99 : ces codes ne correspondent à aucune ALD – **620 occurrences.**
- 17 : « Maladies métaboliques héréditaires nécessitant un traitement prolongé spécialisé » - **9 occurrences.**
- 32 : « plusieurs affections entraînant un état pathologique invalidant » **4 occurrences**

ANNEXE IV : Comorbidités via l'ALD : codes CIM-10 utilisés

Source : traduit de l'anglais, à partir du site

<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/>

Tableau IV.a Codes définissant les comorbidités à la date index, par l'ALD (1/2)	
Codes CIM-10	Intitulé
<i>Cancers</i>	
C	Tumeurs malignes
D0	Tumeurs in situ
D10-D36	Tumeurs bénignes
D37-D48	Tumeurs à évolution prévisible ou inconnue
<i>Maladies cardiovasculaires</i>	
I	Maladies de l'appareil circulatoire
<i>Insuffisance respiratoire</i>	
J96	Insuffisance respiratoire non classée ailleurs
<i>Maladies de l'appareil génito-urinaire</i>	
N	Maladies de l'appareil génito-urinaire
<i>Consommation d'alcool chronique</i>	
F10	Troubles mentaux et du comportement dus à l'abus d'alcool
<i>Maladies psychiatriques*</i>	
F04-F09	Troubles mentaux d'origine organique, hors démence
F11-F19	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances, hors alcool (correspondant à F10)
F2 à F9	Psychoses, troubles névrotiques et de l'humeur, syndromes comportementaux associés à des perturbations physiologiques et à des facteurs physiques, troubles de la personnalité et du comportement chez l'adulte, déficience mentale, troubles du développement psychologique, troubles psychiatriques débutant dans l'enfance
<i>Maladie de Parkinson</i>	
F02.3	Démence dans la maladie de Parkinson
G20	Maladie de Parkinson
G21	Parkinsonisme secondaire
G22	Parkinsonisme de maladies classées ailleurs (G23) (ex : Syphilis)
G23.2	Atrophie multi-système de type parkinsonien [« MSA-P »]

ALD : affection de longue durée. CIM-10 : classification internationale des maladies, 10^{ème} édition
*Pour la définition des maladies psychiatriques, le choix des codes s'est également appuyé sur la méthode de la cartographie du CNAMTS (44)

ANNEXE V. Examens biologiques d'intérêt : codes NABM

Tableau V. Codes utilisés pour les différents actes biologiques d'intérêt	
Biologie d'intérêt	Codes des actes correspondants (NABM)
HbA1c	- 1577 : HbA1c
Triglycémie	- 590 : triglycérides
	- 996 : exploration d'une anomalie lipidique
LDL-c	- 996 : exploration d'une anomalie lipidique
	- 2001 : dosage du LDL-c par méthode enzymatique
Créatininémie	- 407 : dosage sanguin et clairance de la créatinine
	- 592 : créatinine sanguine
	- 593 : urée et créatinine sanguines
Microalbuminurie	- 1133 : microalbuminurie
NABM : nomenclature des actes de biologie médicale	

Pour l'HbA1c, le code NABM «1576» portant sur les protéines glyquées, dont la fructosamine. Il n'a pas été retenu, son occurrence était très marginale (<1/1000 du code 1577).

ANNEXE VI. Actes médicaux et consultations spécialisées

Quatre sources d'informations ont ici été sollicitées

- les actes médicaux ambulatoires, utilisant les codes CCAM
- les codes de spécialité des médecins, disponibles dans la base des prestations du DCIR
- la nature de prestation (pour IDE, podologue et chaussures orthopédiques), disponible dans la base des prestations du DCIR
- les actes médicaux hospitaliers (seulement pour fond d'œil et angiographie à la fluorescéine), utilisant les codes CCAM, pour lesquels il est craint un défaut de complétude

Tableau VI.a Codes retenus pour les différents actes médicaux et consultation spécialisées (1/2)

Acte médical ou consultation spécialisée	Origines et codes correspondants
	Codes CCAM retenus en ambulatoire ou hospitalier
Fond d'œil ou consultation en ophtalmologie	<ul style="list-style-type: none"> - BGQP : fond d'œil - EBQF : angiographie à la fluorescéine
	Code de spécialité
	<ul style="list-style-type: none"> - 15 : ophtalmologue
	Nature de prestation
Actes infirmiers	<ul style="list-style-type: none"> - 3111 : AMI - 3112 : AIS (AMI3-AMI13, AMI16) - 3114 : plan de soins infirmier - 3115 : démarche infirmier - 3117 : majoration de coordination et environnement de soin infirmier - 3118 : rémunération vaccination grippe A par infirmiers libéraux - 3119 : rémunération vaccination grippe A par infirmier retraité ou salarié hors obligations - 9602 : forfait de soins infirmiers mutuelle secteur médical - 9603 : forfait de soins infirmiers mutuelle repos convalescence
	Codes de spécialité
Médecin généraliste	<ul style="list-style-type: none"> - 1 : médecin généraliste - 22 : spécialiste en médecine générale avec diplôme - 23 : spécialité en médecine générale reconnue par l'ordre

AIS : acte infirmier de soin. AMI : actes médicaux infirmiers. CCAM : Classification commune des actes médicaux.

*Les actes infirmiers rapportés étaient pour l'essentiel codés 3111 ou 3112. Les autres codes ne représentaient que 0.2% d'actes supplémentaires. Nous avons cependant décidé de les conserver.

Tableau VI.b Codes retenus pour les différents actes médicaux et consultation spécialisées (2/2)

Acte médical ou consultation spécialisée	Origines et codes correspondants
Cardiologue	Code de spécialité : 3 (médecin spécialiste de pathologie cardiovasculaire)
Endocrinologue	Code de spécialité : 42
Gériatre	Code de spécialité : 34
Néphrologue	Code de spécialité : 35
Pédicure/Podologue	Nature de prestation
	- 3131 : acte des pédicures - 3134 : acte de pédicure-podologie (diabétique)
Chaussures orthopédiques	Nature de prestation : 3544, remboursement de chaussures orthopédiques

AMI : actes médicaux infirmiers. CCAM : Classification commune des actes médicaux.

ANNEXE VII. Médicaments délivrés en ambulatoire – codes ATC ou CIP retenus (médicaments du diabète, statines, IEC et ARA-II)

Les médicaments d'intérêt pouvaient être identifiés par deux codes

- le code ATC, qui identifiait le médicament seul ou en association. C'était de très loin la principale source d'identification
- le code de prestation affinée pharmacie, par le biais du code CIP de la spécialité remboursée. Il ne concernait qu'un nombre très marginal de délivrances, mais était, systématiquement recherché lorsque le code ATC n'était pas renseigné dans la base

Tableau VII.a Codes des médicaments d'intérêt – les insulines

Classe médicamenteuse	Codes ATC ou CIP
Toutes insulines	Codes ATC : tous les A10A, ainsi que les codes CIP suivants <ul style="list-style-type: none"> - 3337728 pour l'ACTRAPID - 3242703 et 3337740 pour l'INSULATARD - 3242726 et 3296314 et 3337734 pour la MIXTARD - 3255781 pour le MONOTARD (intermédiaire) - 3316212 pour la VELOSULINE (humaine) - 3242695 et 3295266 pour la VELOSULINE (porc)
Insuline glargine	Code ATC : A10AE04
Insuline detemir	Code ATC : A10AE05
Insulines rapides	Codes ATC : tous les A10AB, et A10AD pour associations avec des intermédiaires, ainsi que les codes CIP suivants <ul style="list-style-type: none"> - 3337728 pour ACTRAPID - 3242726 et 3296314 et 3337734 pour MIXTARD - 3316212 pour la VELOSULINE (HUMAINE) - 3242695 et 3295266 pour la VELOSULINE (PORC)
Insulines intermédiaires (sans la detemir)	Codes ATC : tous les A10AC, et les A10AD pour associations avec des rapides, ainsi que les codes CIP suivants <ul style="list-style-type: none"> - 3242726 et 3296314 et 3337734 pour MIXTARD - 3255781 pour le MONOTARD (intermédiaire)
Associations d'insulines	Codes ATC : tous les A10AD pour les associations intermédiaire/rapide, ainsi que les codes CIP suivants <ul style="list-style-type: none"> - 3242726 et 3296314 et 3337734 pour MIXTARD

Tableau VII.b Codes des médicaments d'intérêt – antidiabétiques hors insuline

Classe	Codes ATC
Biguanides	Codes ATC en monothérapie - A10BA02 : metformine
	Codes ATC en association - A10BD02 : metformine et sulfamides - A10BD03 : metformine et rosiglitazone - A10BD05 : metformine et pioglitazone - A10BD07 : metformine et sitagliptine - A10BD08 : metformine et vildagliptine - A10BD10 : metformine et saxagliptine (NA) - A10BD11 : metformine et linagliptine (NA) - A10BD13 : metformine et alogliptine (NA)
Glinides	Code ATC - A10BX02 : répaglinide - A10BX03 : nateglinide (NA)
	Codes ATC en monothérapie - A10BF01 : acarbose - A10BF02 : miglitol
Sulfamides hypoglycémiants	Codes ATC en monothérapie : tous les A10BB, mais en pratique ici - A10BB01 : glibenclamide - A10BB06 : carbutamide - A10BB07 : glipizide - A10BB09 : gliclazide - A10BB12 : glimépiride
	Codes ATC en association : - A10BD02 : metformine et sulfamides
Glitazones (thiazolidinédiones)	Codes ATC en monothérapie - A10BG01 : troglitazone (NA) - A10BG02 : rosiglitazone (AMM suspendue en septembre 2010) - A10BG03 : pioglitazone (utilisation non recommandée dès 2010, puis AMM suspendue en juin 2011)
	Codes ATC en association - A10BD03 : metformine et rosiglitazone - A10BD05 : metformine et pioglitazone
Analogues du GLP-1	Codes ATC - A10BX04 : exénatide - A10BX07 : liraglutide
	Codes ATC en monothérapie : tous les A10BH - A10BH01 : sitagliptine - A10BH02 : vildagliptine - A10BH03 : saxagliptine - A10BH04 : alogliptine (NA) - A10BH05 : linagliptine (NA)
Inhibiteurs du DPP4	Codes ATC en association : - A10BH51 : sitagliptine et simvastatine (NA) - A10BD07 : metformine et sitagliptine - A10BD08 : metformine et vildagliptine - A10BD10 : metformine et saxagliptine - A10BD11 : metformine et linagliptine (NA) - A10BD13 : metformine et alogliptine (NA)

ATC : classification anatomique, thérapeutique et chimique. NA : « non applicable ». Forme non retrouvée dans la base de l'Assurance Maladie, non commercialisé en France sur la période d'intérêt.

Tableau VII.c Autres médicaments : cardio- et néphroprotection

Classe	Codes ATC ou CIP
Statines	Codes ATC en monothérapie - C10AA : toutes les statines seules
	Codes ATC en association - C10BA : toutes les statines avec des modificateurs des lipides - C10BX : autres associations avec les statines
	Codes ATC en monothérapie - C09AA : IEC seuls
IEC	Codes ATC en association : C09B - C09BA : IEC associés aux diurétiques - C09BB : IEC associés aux Ica - C09BX : autres associations avec IEC
	Codes CIP (associations) - 2172343 et 2172314 et 2172283 et 2172254 : périndopril et indapamide - 3931443 et 3931420 : trandolapril et vérapamil
	Codes ATC en monothérapie - C09CA : ARA-II seuls
	Codes ATC en association : C09D - C09DA : ARA-II associé à un diurétique - C09DB : ARA-II associé à in Ica - C09DX : autres associations avec ARA-II
ARA-II	Codes CIP (associations) - 4928845 : valsartan
	ARA-II : antagoniste du récepteur à l'angiotensine II. ATC : classification anatomique, thérapeutique et chimique des médicaments. CIP : club interpharmaceutique. IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion.

ANNEXE VIII. Doses définies journalières des médicaments étudiés

Les valeurs de **DDJ** ont été recueillies sur le site de l’OMS, consulté le 30 juin 2016 :

<http://www.whooc.no/>

Tableau VIII.a DDJ des médicaments du diabète présents dans la base			
DCI	Classe	DDJ	Voie d’administration
Metformine	Biguanide	2 g	PO
Carbutamide	SH	0.75 g	PO
Glibenclamide	SH	7 mg	PO (forme avec microcristaux)
Gliclazide	SH	60 mg	PO
Glimépiride	SH	2 mg	PO, libération prolongée
Glipizide	SH	10 mg	PO
Acarbose	IAG	0.3 g	PO
Miglitol	IAG	0.3 g	PO
Repaglinide	Glinide	4 mg	PO
Pioglitazone	Glitazone	30 mg	PO
Rosiglitazone	Glitazone	6 mg	PO
Saxagliptine	IDPP4	5 mg	PO
Sitagliptine	IDPP4	0.1 g	PO
Vildagliptine	IDPP4	0.1 g	PO
Exénatide	Analogue du GLP1	15 µg	SC
Liraglutide	Analogue du GLP1	1.2 mg	SC
INSULINES (toutes)	insuline	40 unités	SC

DDJ : dose définie journalière. IAG : inhibiteur de l’alphaglucosidase. IDPP4 : inhibiteur du dipeptidyl peptidase 4. GLP1 : glucagon-like peptide 1. PO : per os. SC : sous-cutané. SH : sulfamide hypoglycémiant

Tableau VIII.b Statines, antagoniste du récepteur à l'angiotensine II et inhibiteur de l'enzyme de conversion. Toutes les présentations sont *per os*

Dénomination commune internationale	Dose définie journalière
<i>Statines</i>	
Atorvastatine	20 mg
Fluvastatine	60 mg
Pravastatine	30 mg
Rosuvastatine	10 mg
Simvastatine	30 mg
<i>Antagonistes du récepteur à l'angiotensine II</i>	
Candesartan	8 mg
Eprosartan	600 mg
Irbésartan	150 mg
Losartan	50 mg
Olmesartan	20 mg
Telmisartan	40 mg
Valsartan	80 mg
<i>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</i>	
Benazepril	7.5 mg
Captopril	50 mg
Cilazapril	2.5 mg
Enalapril	10 mg
Fosinopril	15 mg
Imidapril	10 mg
Lisinopril	10 mg
Moexipril	15 mg
Perindopril	4 mg
Quinapril	15 mg
Ramipril	2.5 mg
Trandolapril	2 mg
Zofenopril	30 mg

ANNEXE IX. Hospitalisations : codes CIM-10 et codes d'actes médicaux utilisés

Tableau IX.a Codes CIM-10 retenus pour les principales hospitalisations	
Codes CIM-10 recherchés en DP ou DR	Description / Variable correspondante
Avec les catégories E10 à E14 (différents diabètes)	
(E10-E14)-.0	Diabète avec coma (dont acidocétose, hyperosmolaire, hypoglycémique et hyperglycémique non spécifié)
(E10-E14)-.1	Diabète avec acidocétose, sans mention de coma
(E10-E14)-.0 ou -.1	Diabète avec coma ou acidocétose sans coma
(E10-E14)-.2 Ou N08.3 : glomérulopathie au cours du diabète	Diabète avec complication rénale
(E10-E14)-.3 Ou H36.0 : rétinopathie diabétique	Diabète avec complication ophtalmologique (cataractes censément codées ailleurs)
(E10-E14)-.4 Ou G59.0 : mononévrite diabétique Ou G63.2 : polynévrite diabétique Ou G99.0 : neuropathie autonome dans les maladies endocrines et métaboliques (dont neuropathie amyloïde et diabétiques)	Diabète avec neuropathie
Autres complications spécifiques	
E16.0 : hypoglycémie médicamenteuse sans coma Ou E16.1 : autre hypoglycémie Ou E16.2 : hypoglycémie, non spécifiée	Hypoglycémies
Grandes causes d'hospitalisation	
E10 à E14	Hospitalisations en lien avec le diabète (résultats présentés seulement en annexe) - sens restreint
E10 à E14 Ou E16.0, E16.1 et E16.2 (hypoglycémie) Ou G59.0, G63.2, G99.0 (neuropathie) Ou H28.0 ou H36.0 (cataracte ou rétinopathie) Ou N08.3 (glomérulopathie) Ou M14.2 ou M14.6 (arthropathie)	Hospitalisations en lien avec le diabète - sens large
Non spécifique du diabète	
E87.2 : acidose (dont : lactiques, métaboliques, respiratoires, et non spécifiées ailleurs, mais à l'exclusion des diabétiques).	Acidose (pas seulement les lactiques). C'est le seul motif d'hospitalisation pour lequel la définition a été étendue aux diagnostics associés.
R29.6 : Chutes à répétition, non classées ailleurs Note : les codes commençant par « W » visent à préciser les circonstances (par exemple chute d'une échelle). Ils sont supposés réservés aux DAs	Chute
S72 : fracture du fémur	Fracture fémorale
CIM-10 : classification internationale des maladies, 10 ^{ème} révision. DP : diagnostic principal. DR : diagnostic relié.	

Tableau IX.b Codes CIM-10 des diagnostics et CCAM des actes considérés pour les causes d'hospitalisations codées à partir des séjours hospitaliers : CHIRURGIE DE LA CATARACTE (1/2)

CIM-10	Description	Retenu
H25	Cataracte sénile	✓
H26	Cataracte « autre »	✓
H27	Autres anomalies de la lentille	
H28	Cataracte et autres anomalies de la lentille non classées ailleurs, (dont H28.0, « cataracte diabétique »)	✓
CCAM	Description	
BFGA002	Extraction extracapsulaire manuelle du cristallin, avec implantation de cristallin artificiel dans la chambre postérieure de l'œil	✓
BFGA004	Extraction extracapsulaire du cristallin par phakoémulsification, avec implantation de cristallin artificiel dans la chambre postérieure de l'œil	✓
BFGA006	Extraction intracapsulaire ou extracapsulaire du cristallin, avec implantation de cristallin artificiel dans la chambre antérieure de l'œil en cas d'impossibilité d'implantation dans la chambre postérieure	✓
BFPA001	Capsulotomie cornéenne pour cataracte secondaire, avec laser	✓
BFPP001	Capsulotomie du cristallin pour cataracte secondaire, avec laser	✓
BGNP002	Séance de destruction de lésion choroïdienne par cryoapplication transclérale	

CCAM : classification commune des actes médicaux. CIM-10 : classification internationale des maladies, 10^{ème} édition

Pour la chirurgie d'amputation, les codes discutés dans le tableau IX.b ci-dessus correspondent à ceux utilisés dans un article du BEH de 2015, qui proposait ces codes pour les amputations du membre inférieur. Nous ne les avons cependant pas tous retenus, supposant par exemple que la désarticulation ou l'amputation interilioabdominale relèvent plus probablement d'un trauma violent que d'un diabète compliqué.

Tableau IX.c Codes CIM-10 des diagnostics considérés pour les hospitalisations codées à partir des séjours hospitaliers : PLAIE DU PIED

CIM-10	Description	Retenu ?
L97	Ulcère du membre inférieur, non classé ailleurs	✓
L984	Ulcère chronique de la peau, non classé ailleurs	
M8607	Ostéomyélite aiguë hémotogène, Cheville et pied	✓
M8617	Autres ostéomyélites aiguës, Cheville et pied	✓
M8627	Ostéomyélite subaiguë, Cheville et pied	✓
M8637	Ostéomyélite multifocale chronique, Cheville et pied	✓
M8647	Ostéomyélite chronique avec fistule de drainage, Cheville et pied	✓
M8657	Autres ostéomyélites chroniques hémotogènes, Cheville et pied	✓
M8667	Autres ostéomyélites chroniques, Cheville et pied	✓
M8687	Autres ostéomyélites, Cheville et pied	✓
M8697	Ostéomyélites, non spécifiées, Cheville et pied	✓
S90	Lésion traumatique superficielle, cheville et pied	✓
S91	Plaie ouverte, cheville et pied	✓

CIM-10 : classification internationale des maladies, 10^{ème} révision.

Tableau IX.d Codes CIM-10 des diagnostics et CCAM des actes considérés pour les hospitalisations codées à partir des séjours hospitaliers : AMPUTATION D'UN MEMBRE INFÉRIEUR

CIM-10	Description	Retenu
Z89	Absence acquise d'un membre	
Z89.4	Absence acquise pied et cheville	✓
Z89.5	Absence acquise d'un membre inférieur, au niveau du genou ou au-dessous	✓
Z89.6	Absence acquise pie et cheville, au-dessus du genou	✓
Z89.7	Absence acquise des 2 membres inférieurs (tout niveau sauf orteils seuls)	✓
Z89.8	Absence acquise à la fois des membres supérieurs et inférieurs (tout niveau)	✓
Z89.9	Absence acquise d'un membre, non spécifié	
T05	Amputations traumatiques de plusieurs parties du corps	
T05.3	Amputation traumatique des 2 pieds	✓
T05.4	Amputation traumatique d'un pied et de l'autre membre inférieur (tout niveau, sauf le pied)	✓
T05.5	Amputation traumatique des 2 membres inférieurs (tout niveau)	✓
T05.6	Amputation traumatique de membres supérieurs et inférieurs, toute association	✓
T05.9	Amputations traumatiques multiples, sans précision	✓
Actes CCAM	Description	
NZFA001	Désarticulation de la hanche	✓
NZFA002	Amputation transtibiale	✓
NZFA003	Désarticulation du genou	✓
NZFA004	Amputation ou désarticulation de plusieurs orteils	✓
NZFA005	Amputation ou désarticulation au médiopied ou à l'avant-pied, sans stabilisation de l'arrière-pied	✓
NZFA006	Désarticulation ou amputation du membre inférieur à travers l'os coxal, l'articulation sacro-iliaque ou le sacrum	
NZFA007	Amputation transfémorale	✓
NZFA008	Désarticulation ou amputation interilioabdominale	
NZFA009	Amputation ou désarticulation à la cheville ou à l'arrière-pied	✓
NZFA010	Amputation ou désarticulation d'un orteil	✓
NZFA013	Amputation ou désarticulation du médiopied ou de l'avant-pied, avec stabilisation de l'arrière-pied	✓

CCAM : classification commune des actes médicaux CIM-10 : classification internationale des maladies, 10^{ème} révision.

ANNEXE X. La standardisation indirecte sur la classe d'âge – détail, et exemple de l'hospitalisation pour coma diabétique lors de l'année suivant la date index (A_0)

L'exemple ci-dessous est basé sur les chiffres du nombre d'hospitalisations pour coma diabétique dans l'année suivant la date index. Nous disposons de deux populations :

- le groupe MASA, soit la population d'intérêt, notée « population A »
- le groupe non-exposé, soit la population de référence, notée « population B »

On considère 7 catégories d'âge, avec des seuils à 65, 70, 75, 80, 85, 90 et 95 ans.

(i) On calcule les taux d'incidence observés dans la population de référence, par catégories d'âge, en tenant compte de leur temps d'exposition sur l'année par le biais des personnes-années.

Classes d'âge (années)	Personnes-années	Nombre d'évènements	Taux observé (/1000)
65-69	1990	0	0
70-74	4223	4	0.95
75-79	9047	6	0.66
80-84	13774	4	0.29
85-89	11927	9	0.75
90-94	4923	4	0.81
95 et plus	864	1	1.16
TOTAL	46754	28	0.60

(ii) On détermine ensuite, dans la population A, pour chaque classe d'âge

- le nombre d'évènements effectivement observés,
- le nombre d'évènements attendus si étaient appliqués les taux de la partie B

Classes d'âge	Personnes-années	Nombre d'évènements observés	Taux observé (/1000)	Nombre d'évènements attendus	Taux attendu (/1000)
65-69	1882	12	6.4	0	0
70-74	4047	17	4.2	3.8	0.9
75-79	7994	44	5.5	5.3	0.7
80-84	10858	62	5.7	3.2	0.3
85-89	8853	51	5.8	6.7	0.8
90-94	3563	18	5.1	2.9	0.8
95 et plus	690	7	10.1	0.8	1.2
TOTAL	38063	211	5.54	22.7	0.60

(iii) On calcule le SIR et son intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}), en posant

- M = nombre d'évènements observés dans l'ensemble de la population A
- E = la somme du nombre d'évènements attendus en appliquant les taux de la population B, par catégories, dans la population

Le SIR est donné par le rapport : M/E

Et les bornes de l'IC_{95%} du SIR [SIR_{inf} ; SIR_{sup}], d'après Breslow (47) :

$$(E_1) \quad SMR_{inf} = \frac{M}{E} \left(1 - \frac{1}{9 \cdot M} - \frac{1.96}{3 \cdot \sqrt{M}} \right)^3$$

$$(E_2) \quad SMR_{sup} = \frac{M+1}{E} \left(1 - \frac{1}{9 \cdot (M+1)} + \frac{1.96}{3 \cdot \sqrt{(M+1)}} \right)^3$$

Tableau XI.c Population à l'étude – population A

Classes d'âge	Evènements Observés (M)	Evènements Attendus (E)	Ratio (M/E)	IC 95% du Ratio E/M	Rapport de risque A/B (non standardisé)
65-69	12	0	NC	NC	-
70-74	17	3.8	4.43	[2.58 ; 7.10]	-
75-79	44	5.3	8.3	[6.03 ; 11.14]	-
80-84	62	3.2	19.66	[15.07 ; 25.21]	-
85-89	51	6.7	7.63	[5.68 ; 10.04]	-
90-94	18	2.9	6.22	[3.68 ; 9.83]	-
95 et plus	7	0.8	8.77	[3.51 ; 18.07]	-
			SIR	IC _{95%} du SIR	
TOTAL	211	22.7	9.30	[8.08 ; 10.64]	9.26

NC : non calculable, impliquant au moins une division par zéro

ANNEXE XI. Principales ALD rencontrées dans la population, en sus de celles déjà rapportées dans le tableau 3.b

Tableau XI. Détail des premières ALD « autres » les plus fréquentes, antérieures à la date index. N = 87 816

CIM-10	Groupe MASA N = 40 117		Groupe non-exposé N = 47 699	
	N	%	N	%
G81 - Hémiplégie	392	1,0%	466	1,0%
J42 - Bronchite chronique non spécifiée	342	0,9%	459	1,0%
J45 - Asthme	321	0,8%	450	0,9%
H35.3 - Dégénérescence de la macula et du pôle postérieur	181	0,5%	401	0,8%
M15 - Polyarthrose	202	0,5%	307	0,6%
9999 - Non spécifiée	69	0,2%	109	0,2%
Z95.5 - Présence d'implant et de greffe vasculaire coronaire	173	0,4%	177	0,4%
M80 - Ostéoporose avec fracture pathologique	159	0,4%	171	0,4%
M05 - Polyarthrite rhumatoïde séropositive	112	0,3%	184	0,4%
K70.3- Cirrhose alcoolique	201	0,5%	90	0,2%
G40 - Epilepsie	196	0,5%	97	0,2%
K74 - Fibrose et cirrhose du foie	138	0,3%	100	0,2%
G47/3 - Apnée du sommeil	79	0,2%	150	0,3%
M17 - Gonarthrose	84	0,2%	135	0,3%
T14.9 - Lésion traumatique sans précision	85	0,2%	122	0,3%
M54.5 - Lombalgie basse	92	0,2%	114	0,2%
B18.2 - Hépatite virale chronique C	77	0,2%	100	0,2%

ALD : affection de longue durée. CIM-10 : classification internationale des maladies. MASA : maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés

ANNEXE XII. Description de la population suivie en ambulatoire

Tableau XII.a Caractéristiques démographiques des 2 populations suivies en ambulatoires, à la date index, répétées pour les années A₀, A₁ et A₂*. Cohorte DIA-FRA-DEM, N = 87 816

	A ₀		A ₁		A ₂ * (2011 seule)	
	MASA N = 40 117	NE N = 47 699	MASA N = 31 575	NE N = 43 792	MASA N = 12 598	NE N = 18 739
Femmes : n (%)	22 678 (56.8 %)	27 876 (58.5 %)	18 446 (58.7 %)	25 790 (58.9 %)	7 629 (61 %)	11 195 (59.8 %)
Age à la date index, en années						
<i>Moyenne ± écart-type</i>	81.6 ± 6.7	82.1 ± 6.5	81.1 ± 6.6	81.9 ± 6.5	80.6 ± 6.4	81.3 ± 6.4
Classes d'âge : n (%)						
65-69	1 976 (4.9)	2 003 (4.2)	1 633 (5.2)	1 952 (4.5)	683 (5.5)	877 (4.7)
70-74	4 227 (10.6)	4 269 (9.0)	3 598 (11.5)	4 096 (9.4)	1 572 (12.6)	1 933 (10.3)
75-79	8 318 (20.8)	9 186 (19.3)	7 023 (22.4)	8 703 (19.9)	2 962 (23.7)	4 089 (21.8)
80-84	11 397 (28.5)	14 010 (29.4)	9 212 (29.3)	12 997 (29.7)	3 721 (29.7)	5 640 (30.1)
85-89	9 407 (23.6)	12 224 (25.6)	6 943 (22.1)	11 005 (25.1)	2 635 (21.1)	4 463 (23.8)
90-94	3 862 (9.7)	5 100 (10.7)	2 574 (8.2)	4 319 (9.9)	810 (6.5)	1 498 (8.0)
95 et plus	752 (1.9)	900 (1.9)	417 (1.3)	714 (1.6)	131 (1.0)	233 (1.2)
Mode de premier repérage de l'exposition, groupe MASA : n (%)						
<i>Hospitalisation</i>	25 408 (63.3)	-	18 809 (59.6)	-	7 173 (56.9)	-
<i>Médicaments</i>	7 130 (17.8)	-	6 676 (21.1)	-	3 124 (24.8)	-
<i>ALD</i>	4 481 (11.2)	-	4 151 (13.1)	-	1 642 (13.0)	-
<i>Autre repérage PMSI (HAD, SSR, RIM-P)</i>	3 583 (8.9)		2 398 (7.6)		855 (6.8)	
<i>SIR pour le décès [IC_{95%}]</i>	2.3 [2.2 ; 2.4]		1.7 [1.7 ; 1.8]		1.8 [1.7 ; 1.9]	

ALD : affection de longue durée. HAD : Hospitalisation à domicile. IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%. MASA : maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés. NE : non-exposés. PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information. RIM-P : recueil d'informations médicalisées en psychiatrie. SIR : taux d'incidence standardisé du groupe MASA par rapport au groupe non-exposé, ici en considérant l'évènement « décès ». SSR : soins de suite et de réadaptation

* A₂ correspond à l'année comprise entre 731 et 1096 jours après la date index. Les résultats n'étaient disponibles que pour la population d'année index 2011, la population d'année index 2012 est donc exclue de cette dernière description.

Tableau XII.b Description des deux populations suivies en ambulatoire, à la date index : ALD et délivrances médicamenteuses, répétées pour les années A₀, A₁ et A₂*. Cohorte DIA-FRA-DEM, N = 87 816

	A ₀		A ₁		A ₂ * (2011 seule)	
	MASA N = 40 117	Non-exposés N = 47 699	MASA N = 31 575	Non-exposés N = 43 792	MASA N = 12 598	Non-exposés N = 18 739
Le diabète						
Type selon ALD, n(%)						
<i>Type 1</i>	4 703 (11.7)	5 756 (12.1)	3 576 (11.3)	5 222 (11.9)	1 461 (11.6)	2 297 (12.3)
<i>Type 2</i>	34 433 (85.8)	40 907 (85.8)	27 247 (86.3)	37 622 (85.9)	10 845 (86.1)	16 006 (85.4)
<i>Autres</i>	82 (0.2)	71 (0.1)	66 (0.2)	65 (0.1)	20 (0.2)	17 (0.1)
<i>Non spécifiée</i>	899 (2.2)	965 (2.0)	686 (2.2)	883 (2.0)	272 (2.2)	419 (2.2)
Ancienneté de l'ALD (moyenne ± é-t)	12.4 ± 7.6	12.2 ± 7.6	12.2 ± 7.5	12.1 ± 7.6	11.9 ± 7.3	11.9 ± 7.4
Nombre d'ALD, hors démence et diabète : n (%)						
0	12 785 (31.9)	14 634 (30.7)	10 095 (32.0)	13 531 (30.9)	4 140 (32.9)	5 879 (31.4)
1	13 316 (33.2)	15 562 (32.6)	10 436 (33.1)	14 205 (32.4)	4 212 (33.4)	6 051 (32.3)
2	8 435 (21.0)	10 288 (21.6)	6 526 (20.7)	9 417 (21.5)	2 492 (19.8)	3 994 (21.3)
3	3 624 (9.0)	4 665 (9.8)	2 914 (9.2)	4 286 (9.8)	1 129 (9.0)	1 813 (9.7)
4 et plus	1 957 (4.9)	2 550 (5.3)	1 604 (5.1)	2 353 (5.4)	625 (5.0)	1 002 (5.3)
Principales ALD, hors démence et diabète : n (%)						
<i>Maladie Cardiovasculaire</i>	20 176 (50.3)	24 949 (52.3)	15 869 (50.3)	22 910 (52.3)	6 239 (49.5)	9 713 (51.8)
<i>Cancer</i>	6 677 (16.6)	9 411 (19.7)	5 048 (16)	8 410 (19.2)	1 922 (15.3)	3 527 (18.8)
<i>Psychiatrique (dont psychose)</i>	2 642 (6.6)	1 846 (3.9)	2 245 (7.1)	1 738 (4)	925 (7.3)	781 (4.2)
<i>Psychose</i>	492 (1.2)	278 (0.6)	409 (1.3)	259 (0.6)	178 (1.4)	123 (0.7)
<i>Appareil génito-urinaire</i>	1 117 (2.8)	1 697 (3.6)	854 (2.7)	1 566 (3.6)	316 (2.5)	649 (3.5)
<i>IRC</i>	709 (1.8)	1 206 (2.5)	543 (1.7)	1 066 (2.4)	206 (1.6)	441 (2.4)
<i>Maladie de Parkinson</i>	1 602 (4.0)	775 (1.6)	1 338 (4.2)	723 (1.7)	529 (4.2)	310 (1.7)
<i>Consommation d'alcool</i>	131 (0.3)	36 (0.1)	104 (0.3)	33 (0.1)	40 (0.3)	12 (0.1)
Délivrances médicamenteuses : nombre de DCI différentes par trimestre de A₁ (moyenne ± ET)						
1 ^{er} trimestre	11.8 ± 6.7	13.0 ± 6.5	11.7 ± 6.7	12.9 ± 6.4	11.7 ± 6.7	12.9 ± 6.3
2 nd trimestre	11.9 ± 6.8	13.1 ± 6.5	11.8 ± 6.7	13.1 ± 6.4	11.8 ± 6.8	13.1 ± 6.4
3 ^{ème} trimestre	12.0 ± 6.9	13.3 ± 6.5	11.9 ± 6.8	13.2 ± 6.4	11.9 ± 6.8	13.1 ± 6.3
4 ^{ème} trimestre	12.6 ± 7.2	13.7 ± 6.5	12.4 ± 7.0	13.6 ± 6.4	12.3 ± 7.0	13.4 ± 6.3

ALD : affection de longue durée. DCI : dénomination commune internationale. é-t : écart-type. IRC : insuffisance respiratoire chronique. MASA : maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés. NE : non-exposés.

* A₂ correspond à l'année comprise entre 731 et 1096 jours après la date index. Les résultats n'étaient disponibles que pour la population d'année index 2011, la population d'année index 2012 est donc exclue de cette dernière description.

ANNEXE XIII. Description de la population suivie pour le risque d'hospitalisation

Tableau XIII.a Caractéristiques démographiques des 2 populations suivies pour le risque d'hospitalisation, donc en appliquant comme seules censures le décès et la conversion pour démence, lors des années A₀, A₁ et A₂ *: caractéristiques démographiques. Cohorte DIA-FRA-DEM, N = 87 848.

	A ₀		A ₁		A ₂ *(2011 seule)	
	MASA N = 40 149	NE N = 47 699	MASA N = 36 493	NE N = 45 616	MASA N = 17 201	NE N = 21 486
Femmes : n (%)	22 701 (56.8)	27 876 (58.5)	20 914 (57.6)	26 790 (58.7)	9 935 (58)	12 717 (59.2)
Age à la date index, en années						
<i>Moyenne ± écart-type</i>	81.6 ± 6.7	82.1 ± 6.5	81.5 ± 6.7	82 ± 6.5	81.4 ± 6.7	81.8 ± 6.5
Classes d'âge (n, %)						
65-69	1 976 (4.9)	2 003 (4.2)	1 801 (5)	1 971 (4.3)	824 (4.8)	917 (4.3)
70-74	4 229 (10.6)	4 269 (9)	3 932 (10.8)	4 170 (9.1)	1 894 (11.1)	2 064 (9.6)
75-79	8 324 (20.8)	9 186 (19.3)	7 748 (21.3)	8 883 (19.5)	3 684 (21.5)	4 384 (20.4)
80-84	11 409 (28.5)	14 010 (29.4)	10 428 (28.7)	13 457 (29.5)	4 909 (28.7)	6 349 (29.6)
85-89	9 412 (23.5)	12 224 (25.6)	8 399 (23.1)	11 592 (25.4)	3 982 (23.3)	5 347 (24.9)
90-94	3 865 (9.7)	5 100 (10.7)	3 354 (9.2)	4 710 (10.3)	1 494 (8.7)	2 040 (9.5)
95 et plus	756 (1.9)	900 (1.9)	654 (1.8)	827 (1.8)	329 (1.9)	379 (1.8)
Personnes-années	38 063	46 754	34 863	44 109	16 375	20 622
2012 pour date index n (%)	20 792 (51.8)	24 343 (51)	17 939 (49.2)	22 787 (50)	-	-
Mode de premier repérage de l'exposition (groupe MASA), n (%)						
<i>Hospitalisation</i>	25 428 (63.6)	-	22 656 (62.1)	-	10 589 (61.6)	-
<i>Médicaments</i>	7 130 (17.8)	-	6 882 (18.9)	-	3 517 (33.2)	-
<i>ALD</i>	4 490 (11.2)	-	4 317 (11.8)	-	1 890 (53.7)	-
<i>Autre repérage dans le PMSI (HAD, SSR ou psychiatrie)</i>	3 586 (8.9)	-	3 110 (8.5)	-	1 421 (75.2)	-
Cause de censure dans l'année : n (%)						
	N = 3 656	N = 2 083	N = 3 391	N = 3 157	N = 1 696	N = 1 777
<i>Décès</i>	3 656 (9.1)	2 083 (4.4)	3 391 (9.3)	2 985 (6.5)	1 696 (9.9)	1 503 (7.0)
<i>Conversion</i>	-	0	-	172 (0.4)	-	274 (1.3)
<i>SIR pour le décès [IC_{95%}]</i>	2.2 [2.2 ; 2.3]		1.5 [1.4 ; 1.5]		1.4 [1.4 ; 1.5]	

ALD : affection de longue durée. HAD : Hospitalisation à domicile. IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%. MASA : maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés. NE : non-exposés. PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information. SIR : taux d'incidence standardisé du groupe MASA par rapport au groupe non-exposé, ici en considérant l'évènement « décès ». SSR : soins de suite et de réadaptation * A₂ correspond à l'année comprise entre 731 et 1096 jours après la date index. Les résultats n'étaient disponibles que pour la population d'année index 2011, la population d'année index 2012 est donc exclue de cette dernière description.

Tableau XIII.b Description des populations suivies pour le risque d'hospitalisation, donc en appliquant comme seules censures le décès et la conversion pour démence. ALD et délivrances médicamenteuses, répétées pour les années A₀, A₁ et A₂. Cohorte DIA-FRA-DEM, N = 87 848

	A ₀		A ₁		A ₂ (2011 seule)	
	MASA N = 40 149	NE N = 47 699	MASA N = 36 493	NE N = 45 616	MASA N = 17 201	NE N = 21 486
Le diabète						
Type selon ALD						
<i>Type 1</i>	4 709 (11.7 %)	5 756 (12.1 %)	4 227 (11.6 %)	5 474 (12 %)	2 066 (12 %)	2 679 (12.5 %)
<i>Type 2</i>	34 457 (85.8 %)	40 907 (85.8 %)	31 301 (85.8 %)	39 111 (85.7 %)	14 676 (85.3 %)	18 269 (85 %)
<i>Autres</i>	82 (0.2 %)	71 (0.1 %)	76 (0.2 %)	67 (0.1 %)	27 (0.2 %)	21 (0.1 %)
<i>Non spécifiée</i>	901 (2.2 %)	965 (2 %)	889 (2.4 %)	964 (2.1 %)	432 (2.5 %)	517 (2.4 %)
Son ancienneté, moyenne ± écart-type	12.4 ± 7.6	12.2 ± 7.6	12.3 ± 7.5	12.2 ± 7.6	12.2 ± 7.5	12.1 ± 7.5
Nombre d'ALD, hors démence et diabète : n (%)						
<i>0</i>	12 796 (31.9 %)	14 634 (30.7 %)	11 649 (31.9 %)	14 064 (30.8 %)	5 590 (32.5 %)	6 710 (31.2 %)
<i>1</i>	13 326 (33.2 %)	15 562 (32.6 %)	12 102 (33.2 %)	14 873 (32.6 %)	5 772 (33.6 %)	6 982 (32.5 %)
<i>2</i>	8 443 (21 %)	10 288 (21.6 %)	7 627 (20.9 %)	9 790 (21.5 %)	3 498 (20.3 %)	4 609 (21.5 %)
<i>3</i>	3 626 (9 %)	4 665 (9.8 %)	3 316 (9.1 %)	4 454 (9.8 %)	1 525 (8.9 %)	2 068 (9.6 %)
<i>4 et plus</i>	1 958 (4.9 %)	2 550 (5.3 %)	1 799 (4.9 %)	2 435 (5.3 %)	816 (4.7 %)	1 117 (5.2 %)
Principales ALD, hors démence et diabète : n (%)						
<i>Maladie Cardiovasculaire</i>	20 189 (50.3 %)	24 949 (52.3 %)	18 356 (50.3 %)	23 859 (52.3 %)	8 568 (49.8 %)	11 140 (51.8 %)
<i>Cancer</i>	6 684 (16.6 %)	9 411 (19.7 %)	5 980 (16.4 %)	8 843 (19.4 %)	2 827 (16.4 %)	4 163 (19.4 %)
<i>Psychiatrique</i>	2 645 (6.6 %)	1 846 (3.9 %)	2 489 (6.8 %)	1 782 (3.9 %)	1 163 (6.8 %)	852 (4.0 %)
<i>Psychose</i>	493 (1.2 %)	278 (0.6 %)	462 (1.3 %)	268 (0.6 %)	220 (1.3 %)	138 (0.6 %)
<i>Appareil génito-urinaire</i>	1 117 (2.8 %)	1 697 (3.6 %)	978 (2.7 %)	1 614 (3.5 %)	431 (2.5 %)	740 (3.4 %)
<i>Insuffisance respiratoire chronique</i>	709 (1.8 %)	1 206 (2.5 %)	627 (1.7 %)	1 125 (2.5 %)	296 (1.7 %)	532 (2.5 %)
<i>Maladie de Parkinson</i>	1 602 (4.0 %)	775 (1.6 %)	1 488 (4.1 %)	750 (1.6 %)	680 (4.0 %)	348 (1.6 %)
<i>Consommation d'alcool</i>	132 (0.3 %)	36 (0.1 %)	120 (0.3 %)	35 (0.1 %)	54 (0.3 %)	15 (0.1 %)
Délivrances médicamenteuses : nombre de DCI différentes par trimestre de A₁ (moyenne ± écart-type)						
<i>1^{er} trimestre</i>	11.8 ± 6.7	13.0 ± 6.5	11.7 ± 6.7	12.9 ± 6.5	11.7 ± 6.7	13.0 ± 6.4
<i>2nd trimestre</i>	11.9 ± 6.8	13.1 ± 6.5	11.8 ± 6.7	13.1 ± 6.5	11.8 ± 6.8	13.2 ± 6.5
<i>3^{ème} trimestre</i>	12.0 ± 6.9	13.3 ± 6.5	11.9 ± 6.8	13.3 ± 6.4	11.9 ± 6.9	13.2 ± 6.4
<i>4^{ème} trimestre</i>	12.6 ± 7.2	13.7 ± 6.5	12.5 ± 7.1	13.6 ± 6.4	12.4 ± 7.2	13.5 ± 6.5

ALD : affection de longue durée. MASA : maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés. NE : non-exposés.

* A₂ correspond à l'année comprise entre 731 et 1096 jours après la date index. Comme ces résultats n'étaient disponibles avec un recul suffisant que pour la population d'année index 2011, la population d'année index 2012 était donc exclue de cette dernière description.

Annexe XIV. Recours aux examens biologiques. Approche quantitative

Tableau XIV. BIOLOGIE

Comparaison du nombre de réalisation des examens biologiques d'intérêt entre les groupes MASA et non-exposé durant les 3 années d'étude. Cohorte DIA-FRA-DEM, population complète (N = 87 816 à la date index) et population non censurée à la fin de A₁ (à deux ans de la date index)

	A ₋₁				A ₀				A ₁			
	Moyenne pondérée*		SIR		Moyenne Pondérée*		SIR		Moyenne pondérée*		SIR	
	M	NE	SIR	IC _{95%}	M	NE	SIR	IC _{95%}	M	NE	SIR	IC _{95%}
POPULATION COMPLETE												
Personnes-années	40 117	47 699			36 323	46 256			28 583	41 131		
<i>HbA1c</i>	2.32	2.61	0.89	[0.88 ; 0.90]	1.97	2.62	0.75	[0.74 ; 0.75]	2.11	2.67	0.79	[0.78 ; 0.80]
<i>Créatininémie</i>	3.39	3.60	0.95	[0.94 ; 0.95]	3.36	3.81	0.89	[0.88 ; 0.89]	3.00	3.76	0.80	[0.80 ; 0.81]
<i>Triglycérides</i>	0.96	1.09	0.87	[0.86 ; 0.88]	0.72	1.06	0.67	[0.66 ; 0.67]	0.75	1.05	0.70	[0.69 ; 0.71]
<i>LDL-c</i>	0.90	1.03	0.86	[0.86 ; 0.87]	0.68	1.02	0.66	[0.65 ; 0.67]	0.72	1.01	0.69	[0.68 ; 0.70]
<i>Microalbuminurie</i>	0.20	0.28	0.71	[0.69 ; 0.73]	0.13	0.27	0.47	[0.46 ; 0.49]	0.15	0.28	0.51	[0.49 ; 0.53]
ANALYSE DE SENSIBILITE - POPULATION NON CENSUREE AU TERME DE A₁ (J₊₇₃₁)												
Personnes-années	25 838	38 661			25 838	38 661			25 838	38 661		
<i>HbA1c</i>	2.37	2.63	0.90	[0.90 ; 0.91]	2.24	2.73	0.82	[0.81 ; 0.83]	2.20	2.72	0.81	[0.80 ; 0.82]
<i>Créatininémie</i>	2.95	3.21	0.93	[0.92 ; 0.93]	3.21	3.43	0.94	[0.94 ; 0.95]	2.96	3.63	0.82	[0.81 ; 0.82]
<i>Triglycérides</i>	1.03	1.12	0.90	[0.89 ; 0.91]	0.84	1.12	0.74	[0.73 ; 0.75]	0.78	1.08	0.71	[0.70 ; 0.72]
<i>LDL-c</i>	0.97	1.07	0.89	[0.88 ; 0.91]	0.80	1.08	0.73	[0.72 ; 0.74]	0.75	1.04	0.71	[0.70 ; 0.72]
<i>Microalbuminurie</i>	0.23	0.30	0.75	[0.73 ; 0.77]	0.17	0.30	0.54	[0.53 ; 0.56]	0.16	0.29	0.53	[0.51 ; 0.54]

HbA1C : fraction A1c de l'hémoglobine glyquée. IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%. M : groupe MASA (maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés). NE : groupe non-exposé. SIR : taux d'incidence standardisé sur l'âge. *Moyenne pondérée sur le nombre de personnes-années

Annexe XV. Analyse de sensibilité portant sur le risque d'hospitalisation

Tableau XV.a HOSPITALISATIONS Analyse de sensibilité. Comparaison du risque de survenue des différentes hospitalisations d'intérêt. Population complète (N = 87 816) vs population privée des individus du groupe MASA ayant été identifiés comme exposés du fait d'une hospitalisation en lien avec la démence (N = 62 408). Confronte les résultats des tableaux 5.a et XIV.a

		SIR M / NE					
		Population complète			Population privée De la population dont l'exposition a été repérée au cours d'un hospitalisation		
		A ₋₁	A ₀	A ₁	A ₋₁	A ₀	A ₁
Personnes-années		87848	84817	78972	62420	61005	57482
	<i>coma diabétique</i>	3.84	9.30	3.06	2.50	3.13	2.71
	<i>acidocétose</i>	4.70	7.78	2.66	4.23	3.00	2.92
	<i>acidocétose OU coma diabétique</i>	4.13	8.40	2.88	3.25	3.05	2.80
	<i>hypoglycémie</i>	4.20	5.25	2.27	2.99	2.41	1.56
	<i>néphropathie diabétique</i>	1.48	2.51	2.15	1.07	1.14	1.35
	<i>neuropathie diabétique</i>	1.79	3.06	1.15	1.31	1.19	0.73
	<i>rétinopathie diabétique</i>	1.62	2.38	1.03	1.17	1.25	1.33
En lien avec le diabète...*	« sens restreint »	2.01	3.22	1.65	1.70	1.48	1.41
	« sens large »	2.04	3.14	1.67	1.70	1.50	1.39
Autres complications							
	<i>Cataracte</i>	1.13	1.09	1.12	1.18	1.16	1.20
	<i>Plaie du pied ou de la cheville</i>	2.52	2.65	1.20	1.93	1.01	0.84
	<i>amputations (actes)</i>	2.23	2.74	1.21	2.23	1.38	0.83
	Acidose... [†]						
	« sens restreint »	2.40	8.80	1.94	3.33	3.00	1.67
	« sens large »	2.48	3.49	1.21	1.79	1.35	1.03
	<i>chute</i>	8.64	10.70	4.60	9.35	4.25	3.71
	<i>fracture fémorale</i>	4.32	5.14	2.99	6.05	3.31	3.03

DAs : diagnostics associés. DP : diagnostic principal. DR : diagnostic relié. IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%. M : groupe MASA (maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés). NE : groupe non-exposé. SIR : Standardized Incidence Ratio. Cf. Annexe IX pour le détail des codes retenus.

* « sens restreint » : les seuls codes CIM-10 commençant par E10-E14 ; « sens large » : l'ensemble des complications spécifiques listées ici.

[†] « sens restreint » : les seuls DP ou DR ; « sens large » : les DAs sont comptés. Cf. annexe IX pour le détail des codes d'hospitalisation retenus.

Tableau XV.b HOSPITALISATIONS

Comparaison du risque associé aux différentes hospitalisations d'intérêt, selon l'exposition.

Population complète (N = 87 816 à la date index)

	A ₋₁				A ₀				A ₁			
	Taux (‰)		SIR		Taux (‰)		SIR		Taux (‰)		SIR	
	M	NE	SIR	IC _{95%}	M	NE	SIR	IC _{95%}	M	NE	SIR	IC _{95%}
Personnes-années	40149	47699			38063	46754			34863	44109		
En lien avec le diabète*												
« définition restreinte »	59.3	28.8	2.01	[1.93 ; 2.09]	81.5	24.7	3.22	[3.11 ; 3.34]	35.5	21.0	1.65	[1.56 ; 1.75]
« définition large »	72.3	34.8	2.04	[1.97 ; 2.12]	97.6	30.5	3.14	[3.04 ; 3.24]	42.9	25.1	1.67	[1.59 ; 1.76]
Acidose [†]												
« définition restreinte »	0.1	0.1	2.40	[0.88 ; 5.22]	0.6	0.1	8.80	[5.51 ; 13.32]	0.2	0.1	1.94	[0.71 ; 4.21]
« définition large »	5.1	2.0	2.48	[2.15 ; 2.85]	9.7	2.8	3.49	[3.14 ; 3.86]	3.4	2.8	1.21	[1.00 ; 1.44]

CIM-10 : classification internationale des maladies, 10^{ème} édition. IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%. M : groupe MASA (maladie d'Alzheimer et syndromes apparentés). NE : groupe non-exposé. SIR : Standardized Incidence Ratio.

* « définition restreinte » : les seuls codes CIM-10 commençant par E10-E14 ; « sens large » : l'ensemble des complications spécifiques retrouvées dans la CIM-10.

[†] « définition restreinte » : les seuls DP ou DR ; « sens large » : les DP et DR et les actes rapportés. Cf. Annexe IX pour le détail des codes retenus.

Annexe XVI. Diagramme de flux de la cohorte DIA-FRA-DEM, poursuivi jusque 1096 jours après la date index

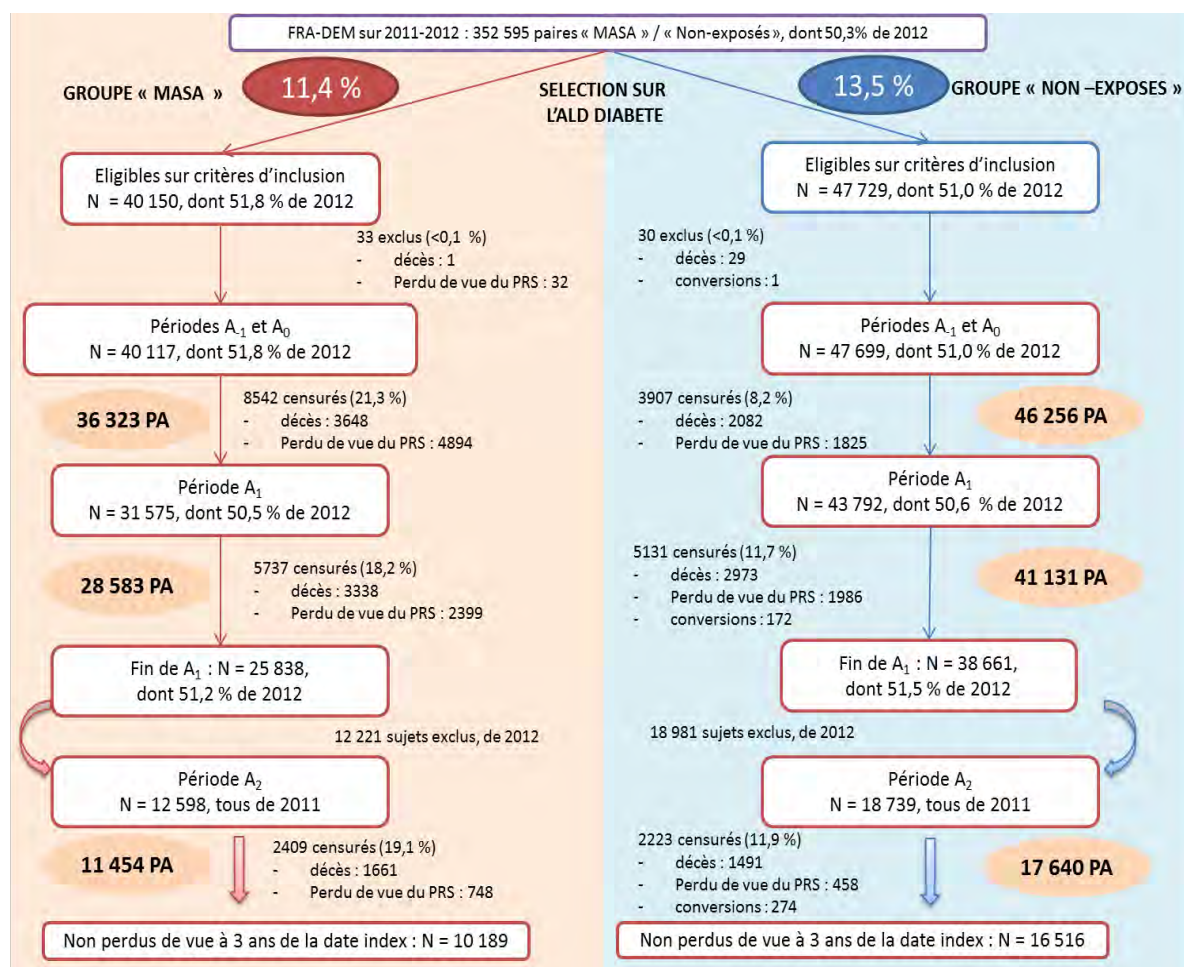


Figure 5. Diagramme de flux de la population suivie en ambulatoire, pour l'analyse principale : cohorte FRA-DEM puis DIA-FRA-DEM, puis évolution jusqu'à la fin de la période A₂, soit 1096 jours après la date index. A partir du début de A₂, seule la population d'année index 2011 est encore suivie.

ALD : affection de longue durée. MASA : maladie d'Alzheimer et syndrome apparenté. PA : personnes-années.

Annexe XVII. Check-list STROBE pour les études de cohorte, appliquée à la présente étude

Tableau XVII.a

Partie concernée	Recommandations	Page
Titre et résumé (1)	<ul style="list-style-type: none"> i. Indiquer le design de l'étude à l'aider de termes communément utilisés, ii. Dans le résumé, fournir un résumé équilibré de ce qui a été fait et trouvé 	4^{ème} de couv.
INTRODUCTION		
Contexte et rationnel (2)	Expliquer le contexte scientifique et le rationnel des recherches exposées	4
Objectifs (3)	Enoncer les objectifs spécifiques, en incluant les hypothèses	8
METHODE		
Design de l'étude (4)	Présenter les éléments clés du design de l'étude le plus tôt possible	10
Cadre de l'étude (5)	Donner le cadre, les dates pertinentes, les périodes de recrutement, l'exposition, le suivi, et le recueil des données	16
Participants (6)	(a) Donner les critères d'éligibilité, les sources et la méthode de sélection des participants. Décrire les méthodes de suivi	14
	(b) Pour les études appariées, donner les critères d'appariement, le nombre des sujets exposés et des non-exposés	15
Variables (7)	Définir clairement tous les critères de jugement, les expositions, prédicteurs, facteurs de confusion potentiels et modificateurs d'effet. Donner les critères diagnostiques le cas échéant.	18
Sources des données et mesures (8)	Pour chaque variable d'intérêt, donner les sources des données et les détails des méthodes de mesure. S'il y a plus d'un groupe, décrire la comparabilité des méthodes d'évaluation.	18
Biais (9)	Décrire tout effort pour prendre en compte les sources de biais	26
Taille d'étude (10)	Expliquer la taille de l'échantillon obtenu	28
Variables quantitatives (11)	Expliquer comment les variables quantitatives étaient traitées dans les analyses. Le cas échéant, expliquer comment et pourquoi les groupes étaient choisis	18
Méthodes statistiques (12)	(a) Décrire toutes les méthodes statistiques utilisées, dont celles utilisées pour contrôler les facteurs de confusion	23
	(b) Décrire toute méthode utilisée pour l'analyse des sous-groupes et des interactions	26
	(c) Expliquer comment les données manquantes étaient prises en compte	23
	(d) Expliquer comment les perdus de vue étaient prises en compte	14
	(e) Décrire toute analyse de sensibilité	26

Tableau XVII.b

Partie concernée	Recommandations	Page
RESULTATS		
Participants (13)	(a) Donner le nombre de sujets à toutes les étapes de l'étude (potentiellement éligibles, éligibilité recherchée, éligibilité confirmée, inclus dans l'étude, suivi réalisé, analysé)	28
	(b) A chaque étape, donner les raisons de non-participation	29
	(c) Considérer la possibilité de présenter un diagramme de flux	29
Données descriptives (14)	(a) Donner les caractéristiques des participants à l'étude (eg. Démographiques, cliniques, sociales), et l'information sur l'exposition et les facteurs de confusion potentiels	29
	(b) Indiquer le nombre de participants avec données manquantes pour chaque variable d'intérêt	*
	(c) Résumer le temps de suivi (moyenne et total)	NF
Critères de jugement (15)	Donner le nombre d'évènements ou résumer les résultats au cours du temps	32
Résultats principaux (16)	(a) Donner les estimations non ajustées et, si applicable, les estimations tenant compte des facteurs de confusion, avec leur précision (IC _{95%}). Indiquer clairement sur quels facteurs de confusion les ajustements sont faits, et pourquoi.	†
	(b) En cas de catégorisation de variables continues, indiquer les valeurs frontières choisies	18
	(c) Si pertinent, penser à traduire les estimations de risques relatifs (relative risk) en risque absolu sur des périodes significatives	46
Autres analyses (17)	Rapporter toute analyse effectuée, dont celles de sous-groupes, d'interactions, et de sensibilité	35
DISCUSSION		
Résultats principaux (18)	Résumer les résultats principaux en référence aux objectifs de l'étude	46
Limites (19)	Discuter les limites, en prenant en compte les sources potentielles de biais ou d'imprécision. Discuter l'orientation et l'amplitude des biais.	52
Interprétation (20)	Donner une interprétation générale prudente des résultats eut égard aux objectifs, limites, analyses multiples, résultats d'études similaires, et autres preuves pertinentes.	49
Généralisation (21)	Discuter la généralisabilité des résultats (validité externe)	49
Financements (22)	Donner les sources de financement et le rôle des financeurs de l'étude et, le cas échéant, ceux de l'étude originale sur laquelle est basé l'article	NA

NA : non applicable. NF : non fait

* Dans cette étude, nous ne pouvions réellement considérer qu'une donnée était manquante qu'une fois le sujet censuré pour l'analyse considérée

† Non fait pour les estimations non ajustées. Notre étude comporte déjà un très grand nombre de données chiffrées, et l'approche sans la standardisation sur l'âge nous a semblé d'un intérêt trop limité ici pour mériter d'alourdir encore la présentation des résultats

**PRISE EN CHARGE DU DIABETE CHEZ LE SUJET AGE
ATTEINT DE MALADIE D'ALZHEIMER**

**Analyse longitudinale sur 3 ans du SNIIRAM,
Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie**

RESUME : **Contexte** Le diabète, ainsi que la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés (MASA), connaissent une croissance mondiale liée au vieillissement de la population et aux modifications de modes de vie. La prise en charge du diabète est compliquée par la co-occurrence de ces deux affections. Une conséquence possible est une moindre surveillance de l'équilibre du diabète et de la survenue de ses complications. **Objectif** Comparer la fréquence de la surveillance du diabète, selon l'existence ou non d'une MASA. **Méthode** A partir des données de la cohorte FRA-DEM issue du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie), nous avons comparé le suivi de sujets âgés diabétiques (défini d'après une exonération pour ALD, affection de longue durée) présentant une MASA par rapport à des sujets de même âge n'en présentant pas. Le repérage de la MASA était défini par le remboursement de médicaments spécifiques de MASA, une ALD ou une hospitalisation pour MASA, en 2011 ou 2012 (date index). **Résultats** 87 816 personnes (45.7 % MASA) étaient suivies de 1 an avant jusque 2 ans après la date index. La proportion d'individus bénéficiant d'au moins deux HbA1c annuelles durant l'année suivant la date index était de 54.6 % dans le groupe MASA contre 73.4 % chez les non-exposés, avec un taux d'incidence standardisé sur l'âge de 0.74 (IC_{95%}, [0.73 ; 0.75]), contre 0.89 (IC_{95%}, [0.88 ; 0.90]) l'année précédente et 0.78 (IC_{95%}, [0.77 ; 0.80]) l'année suivante. Des résultats similaires étaient retrouvés pour les autres examens recommandés : créatininémie, exploration d'une anomalie lipidique, microalbuminurie et fond d'œil. **Conclusion** On constatait un moindre respect des recommandations du suivi du diabète dès l'année précédant le repérage de MASA, l'écart se creusant l'année du repérage. Les raisons de ce moindre recours, propres à la maladie, au sujet et aux professionnels de santé, pourraient être investiguées par d'autres approches, notamment qualitatives.

TITRE EN ANGLAIS : Diabetes care among older adults with Alzheimer's disease. A 3-year longitudinal analysis of the French national health insurance database, the SNIIRAM

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : diabète, démence, maladie d'Alzheimer, SNIIRAM, PMSI, HAS, maladie chronique, recours aux soins, surveillance, comorbidités

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : le Docteur Virginie GARDETTE