



UNIVERSITE DE LILLE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Suivi du patient diabétique de type 2 en prévention primaire dans  
les régions Vendée-Loire-Atlantique et Nord-Pas-de-Calais, et  
prescription des antiagrégants plaquettaires**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 24 octobre 2019

à 18 heures

Au Pôle Formation

**Par Baptiste Simonneau**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Pierre FONTAINE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS**

**Monsieur le Professeur Jean-Marc LEFEBVRE**

**Monsieur le Docteur Guy-Serge KESSY**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Guy-Serge KESSY**

---





UNIVERSITE DE LILLE

**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Suivi du patient diabétique de type 2 en prévention primaire dans  
les régions Vendée-Loire-Atlantique et Nord-Pas-de-Calais, et  
prescription des antiagrégants plaquettaires**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 24 octobre 2019

à 18 heures

Au Pôle Formation

**Par Baptiste Simonneau**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Pierre FONTAINE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS**

**Monsieur le Professeur Jean-Marc LEFEBVRE**

**Monsieur le Docteur Guy-Serge KESSY**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Guy-Serge KESSY**

---

**AVERTISSEMENT**

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »



## TABLE DES ABREVIATIONS

ADA : American Drug Association

ADP : Adénosine DiPhosphate

AHA : American Heart Association

AIT : Accident Ischémique Transitoire

ALD : Affection de Longue Durée

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ATCD : Antécédent

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CV : Cardiovasculaire

DPP4 : Dipeptidylpeptidase-4

DT2 : Diabète de type 2

ENTRED : Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques

ESC : European Society of Cardiology

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus du Myocarde

IMC : Indice de Masse Corporelle (kg/m<sup>2</sup>)

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

MAPA : Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle

mmHg : millimètres de Mercure

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Pression Artérielle

ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

VS : Versus

## TABLE DES MATIERES

<b>RESUME</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>2</b>
<b>I- LE DIABETE ET LA PREVENTION PRIMAIRE</b> .....	<b>2</b>
1- Définitions.....	2
2- Epidémiologie.....	3
3- Le diabète de type 2 : facteurs favorisants, facteurs de risque et marqueurs de risque.....	4
4- Histoire de la maladie diabétique.....	6
5- Diabète et athérosclérose.....	6
6- Le suivi du patient diabétique de type 2.....	7
7- La prévention en médecine générale.....	9
7.1- La prévention primaire.....	9
7.2- La prévention secondaire.....	9
7.3- La prévention tertiaire.....	9
8- Les axes de la prévention primaire du patient diabétique de type 2.....	10
8.1- Identification des facteurs de risque cardiovasculaire associés.....	10
8.2- Modifications des habitudes de vies, règles hygiéno-diététiques.....	10
8.3- Promotion de l'activité physique.....	10
8.4- Dyslipidémie.....	11
8.5- Contrôle de la pression artérielle.....	12
8.6- Sevrage tabagique.....	13
8.7- Contrôle de l'HbA1c et thérapies antidiabétiques.....	13
8.8- Prévention du risque thrombotique.....	14
8.9- Dépistage des complications.....	14
<b>II- LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES EN PREVENTION PRIMAIRE</b> .....	<b>15</b>
1- Les antiagrégants plaquettaire.....	15
2- Les recommandations actuelles sur la prescription des antiagrégants plaquettaire en prévention primaire chez le patient diabétique de type 2.....	15
2.1- En France, la recommandation HAS 2012.....	15
2.2- Recommandations de l'ESC (European Society of Cardiology), 2014.....	16
2.3- Recommandations de la SFC (Société Française de Cardiologie), 2004.....	17
2.4- Recommandations de l'ADA (American Diabetes Association), 2004.....	17
2.5- Recommandations de l'AHA (American Heart Association), 2010.....	17
3- La ROSP (Rémunération sur Objectifs de Santé Publique).....	18
4- Les études sur l'aspirine en prévention primaire.....	18
4.1- Les premières études.....	19
4.2- Les méta-analyses.....	22

4.3- Les études récentes et en cours .....	23
<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>28</b>
<b>RESULTATS .....</b>	<b>31</b>
I <sup>ERE</sup> PARTIE : ETUDE QUANTITATIVE.....	31
I. Population .....	31
1- Répartition des âges et des sexes .....	31
2- Répartition des IMC.....	32
3- Durées moyennes et médianes de diabète .....	32
II. Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire .....	33
III. Critères de suivi biologique du diabète .....	34
1- L'hémoglobine glyquée (HbA1c) .....	34
2- Clairance de la créatininémie .....	34
3- Bilan lipidique et patients sous statines .....	35
4- Microalbuminurie.....	35
IV. Critères de suivi paracliniques du diabète.....	36
1- Fond d'œil et rétinopathie diabétique .....	36
2- Neuropathie diabétique .....	37
3- Echo-doppler artériel des membres inférieurs inférieur à 5 ans.....	37
4- Consultation cardiologique dans les 2 ans .....	37
5- Consultation diabétologique (ancienne ou récente) .....	37
6- Suivi global du patient diabétique dans notre échantillon.....	38
V. Thérapies .....	39
1- Thérapies anti-HTA chez les hypertendus .....	39
2- Thérapies antidiabétiques.....	40
3- Antiagrégants plaquettaires et écart avec la recommandation HAS 2012 .....	41
II <sup>ème</sup> partie : QUESTIONNAIRE.....	42
I. Caractéristiques des participants.....	42
II. Suivi du diabétique de type 2.....	43
III. Prescription d'un antiagrégant plaquettaire en prévention primaire .....	44
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>48</b>
I. Analyse de la population.....	48
1- Répartition des âges et des sexes .....	48
2- Répartition des IMC.....	48
3- Durées moyennes et médianes de diabète .....	49
II. Prévalence et traitements des facteurs de risque cardiovasculaire.....	49
III. Critères de suivi biologique du diabète .....	52
1- L'hémoglobine glyquée (HbA1c) .....	52
2- Clairance de la créatininémie .....	53
3- Microalbuminurie.....	54

IV. Critères de suivi paracliniques du diabète.....	54
1- Fond d’œil.....	54
2- Neuropathie diabétique déclarée par le médecin traitant .....	55
3- EDAMI inférieur à 5 ans.....	55
4- Consultation cardiologique dans les 2 ans .....	55
5- Consultation diabétologique ancienne ou récente.....	56
V. Suivi global du patient diabétique dans notre échantillon.....	56
VI. Thérapies.....	56
1- Thérapies antidiabétiques.....	56
2- Antiagrégation plaquettaire.....	57
VII. Questionnaire médecin .....	58
VIII. Remarques .....	59
IX. Pistes d’amélioration du suivi du diabétique en prévention primaire et repérage des patients à haut risque cardiovasculaire .....	60
X. Les forces de l’étude.....	64
XI. Les biais de l’étude.....	64
1- Biais de recrutement.....	64
2- Biais de sélection .....	65
3- Biais de mesure et de mémoire .....	65
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>66</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>67</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>71</b>
Annexe n°1 : Récapitulatif des premières études sur l’aspirine en prévention primaire.....	71
Annexe n°2 : Protection des données et accord CNIL .....	72
Annexe n°3 : Fiche Patient.....	79
Annexe n°4 : Questionnaire Médecin .....	80



## RESUME

### Suivi du patient diabétique de type 2 en prévention primaire dans les régions Vendée-Loire-Atlantique et Nord-Pas-de-Calais, et prescription des antiagrégants plaquettaires

**Contexte :** L'augmentation de l'incidence du diabète de type 2 doit amener à intensifier les stratégies de suivi des patients en prévention primaire afin de réduire les événements cardiovasculaires qui en sont le risque principal en terme de morbi-mortalité. L'indication de la prescription d'un antiagrégant plaquettaire (AAP) dans cette situation a été récemment nuancée. L'objectif de cette étude est d'évaluer en médecine générale le suivi des patients diabétiques de type 2 (DT2) en prévention primaire et la prescription d'un AAP dans cette situation entre deux régions : Vendée-Loire-Atlantique (VLA) et Nord-Pas-de-Calais (NPC).

**Méthode :** Etude composée de 2 parties. La première est une étude épidémiologique, observationnelle, quantitative, descriptive, rétrospective et comparative entre des dossiers médicaux de DT2 en prévention primaire de médecins généralistes issus des régions VLA et NPC. La deuxième est une étude qualitative analysant la prescription d'un AAP dans cette situation, à partir d'un questionnaire adressé aux médecins ayant participé au recueil précédent.

**Résultats :** 22 médecins généralistes ont participé au recueil, 18 au questionnaire. 245 patients ont été inclus. Nos échantillons sont majoritairement à haut risque cardiovasculaire, avec une durée moyenne de diabète de 10.5 ans et un nombre moyen de FDRCV par patient d'environ 1.5. Nos échantillons sont comparables sauf pour l'âge, plus élevé en VLA (69,4 ans vs 64 ans) et le tabagisme, plus fréquent en NPC (6.87 % vs 15.79 %). Le suivi biologique est sans différence significative entre les deux régions hormis l'exploration lipidique annuelle (74.05 % VLA vs 91.23 % NPC) ; il est satisfaisant en regard des recommandations en vigueur, sauf pour l'albuminurie (61 % des patients ont eu un dosage annuel). Sur le plan paraclinique, le fond d'œil est davantage réalisé en NPC qu'en VLA (48.85 % vs 68.67 %). La prescription d'un AAP concerne en moyenne un patient sur trois (global 30.20 %, 35.11 % VLA vs 24.56 % NPC). L'HTA, la dyslipidémie et le tabagisme actif favoriseraient celle-ci ; l'absence de recommandations précises, les contre-indications ou les intolérances (risque hémorragique) semblent en être les freins.

**Conclusion :** Le suivi du DT2 en prévention primaire n'a pas montré de différences régionales significatives hormis l'exploration annuelle d'une anomalie lipidique et la réalisation d'un fond d'œil. L'indication de la prescription d'un AAP dans cette situation reste complexe pour le médecin.

# INTRODUCTION

## I- LE DIABETE ET LA PREVENTION PRIMAIRE

### 1- Définitions

Le diabète est une maladie chronique, caractérisée par une élévation anormale et prolongée de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie). Celle-ci apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline (unique hormone hypoglycémisante) ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit <sup>(1)</sup>.

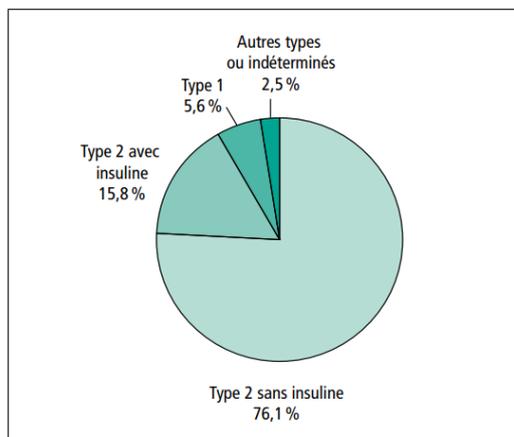
Selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé <sup>(2)</sup>, le diagnostic de diabète sucré est confirmé si :

- **la glycémie après un jeûne supérieur à 8 heures est  $\geq 1.26$  g/L (7 mmol/L)** et vérifiée à deux reprises, seuil correspondant à l'apparition de la microangiopathie diabétique,
- **et/ou une glycémie aléatoire est  $\geq 2$  g/L (11.1 mmol/L)** et associée à des signes cliniques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, amaigrissement),
- **ou la glycémie est  $\geq 2$  g/L (11.1 mmol/L)** 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose.

Le diagnostic de diabète en utilisant l'hémoglobine glyquée (HbA1c) avec une valeur seuil de 6.5 % proposé par l'OMS en 2011 n'est à ce jour pas recommandé en France <sup>(2)</sup>.

Il existe plusieurs types de diabètes : le diabète de type 2, le diabète de type 1, les diabètes secondaires, les diabètes monogéniques et le diabète gestationnel, lié à la grossesse. Ci-après la distribution des différents types de diabètes selon l'étude ENTRED sur la période 2007-2010 <sup>(3)</sup>.

**Distribution des différents types de diabète, selon l'étude Entred 2007-2010**



## 2- Epidémiologie

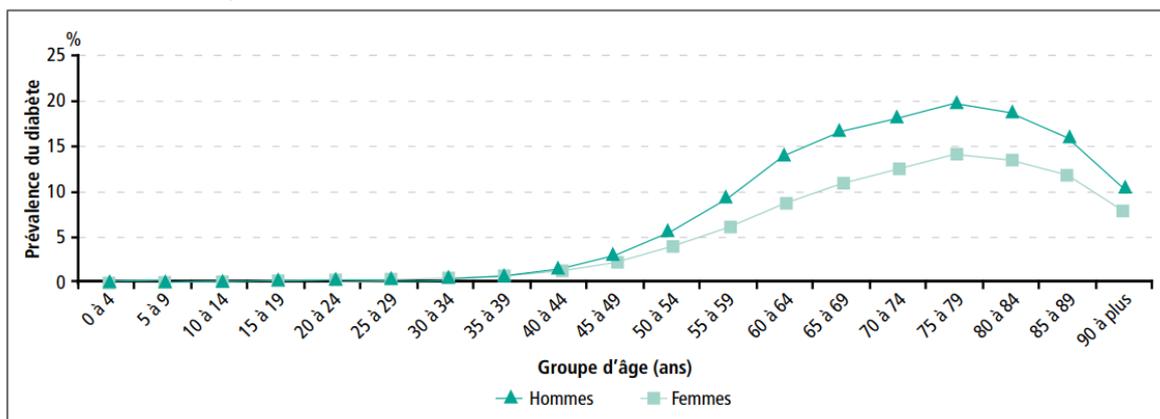
Nous ne nous intéresserons dans cette partie épidémiologie qu'aux diabètes de type 1 et 2, sachant que le diabète de type 2 représente environ 90 % des diabètes.

L'OMS a estimé le nombre de personnes diabétiques dans le monde à 135 millions en 1995 et prévoit que cet effectif atteindra 300 millions en 2025. <sup>(4)</sup>

D'après les derniers chiffres de l'InVS (Institut national de Veille Sanitaire), en France en 2015 <sup>(3) (5) (6)</sup> :

- la prévalence du diabète est d'environ 5 % de la population, soit 3,3 millions de patients, plus élevée chez les hommes que chez les femmes (hors départements d'Outre-mer)
- l'accroissement annuel du nombre de diabétiques était de 5,1 % par an sur la période 2006-2009 mais ralentissait sur la période 2009-2013 : + 2.4 % par an
- 1 personne diabétique sur 5 n'est pas diagnostiquée
- plus de 34 600 décès sont liés au diabète, soit 6,3 % de l'ensemble des décès en 2009
- un risque de mortalité à 5 ans 1,45 fois plus élevé chez les personnes diabétiques que chez les personnes non diabétiques
- une augmentation récente d'adolescents atteints de diabète de type 2 (liée à la sédentarité et aux modifications alimentaires et de style de vie).

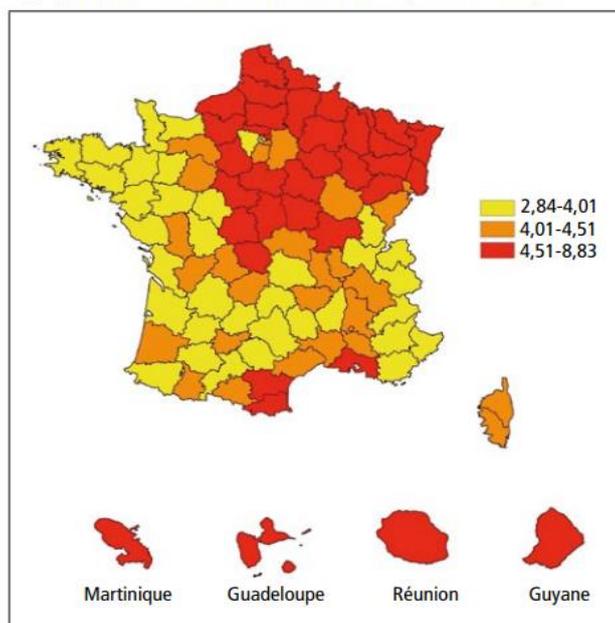
**Prévalence du diabète traité, selon l'âge et le sexe, en 2009 (Régime général de l'assurance maladie, France) [4]**



Source InVS <sup>(3)</sup>

Les disparités régionales sont manifestes. La prévalence est jusqu'à deux fois plus élevée que la moyenne nationale dans les départements d'Outre-mer. Elle est aussi plus élevée dans certaines régions de métropole, en particulier dans le Nord et le Nord-est, et dans certains départements d'Ile de France, mais elle est moins élevée en Bretagne. Elle est plus élevée (x 1.5) dans les communes les plus défavorisées socio-économiquement, chez les personnes de niveau socio-économique moins favorisé et chez les femmes d'origine maghrébine <sup>(4) (6)</sup>.

**Taux standardisés de prévalence du diabète traité, par département, en 2009 (Régime général de l'assurance maladie, France) [4]**



Source InVS <sup>(3)</sup>

Comparaison entre les régions Nord-Pas de Calais et Pays de la Loire :

<i>Zone géographique (région-département)</i>	<i>Nombre de personnes diabétiques</i>	<i>Prévalence brute* en 2013 (%)</i>	<i>Prévalence standardisée** en 2013 (%)</i>	<i>Age moyen en 2013 (années)</i>	<i>% hommes en 2013</i>
Nord-Pas de Calais	209 000	5.15	5.61	64.4	52.3
59- Nord	132 779	5.12	5.73	64.6	51.9
62- Pas-de-Calais	76 221	5.21	5.42	64.1	52.8
Pays de la Loire	140 255	3.82	3.77	66.8	56.3
44- Loire-Atlantique	43 522	3.26	3.44	66.0	56.7
49- Maine-et-Loire	30 891	3.85	3.94	66.8	56.1
53- Mayenne	10 685	3.47	3.30	66.5	56.5
72- Sarthe	26 561	4.66	4.41	67.0	54.5
85- Vendée	28 596	4.34	3.84	68.0	57.5

Tableau 1 : Prévalence du diabète traité par département/région en 2013. Source : Santé Publique France <sup>(7)</sup>

\* population de référence= moyenne de la population Insee des années 2013 et 2014

\*\* standardisation sur la répartition par âge atteint et sexe de la population Insee moyenne en 2013

### 3- Le diabète de type 2 : facteurs favorisants, facteurs de risque et marqueurs de risque

Les **facteurs favorisants** de la maladie sont <sup>(8)</sup> :

- environnementaux

- l'obésité et la sédentarité
- génétiques : plusieurs gènes ayant un rôle dans le développement pancréatique ou la synthèse de l'insuline ont été identifiés

Les **facteurs de risque** du diabète de type 2 sont <sup>(9)</sup>:

- l'âge supérieur à 45 ans
- l'origine géographique : populations non caucasiennes, mode de vie occidental
- l'excès pondéral : surpoids (IMC entre 25 et 30 kg/m<sup>2</sup>) et obésité (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>). D'après l'InVS, la prévalence du diabète est 2.5 fois plus élevée chez les hommes en surpoids, et 3 fois plus élevée chez les femmes en surpoids, en comparaison avec une population non diabétique ; elle est 5.5 fois plus élevée chez les hommes obèses et 6 fois plus élevée chez les femmes obèses,
- la sédentarité
- les antécédents personnels de diabète gestationnel
- les antécédents d'accouchement d'un enfant macrosome (poids de naissance  $\geq$  4 000 g)
- les antécédents familiaux de diabète
- les anomalies de la glycorégulation (prédiabète)

Les **marqueurs de risque** sont des pathologies ou antécédents associés au diabète, dont le lien de causalité n'a pas été clairement établi <sup>(9)</sup> :

- l'hypertension artérielle (TA  $\geq$  140/90 mmHg)
- les dyslipidémies
- le tabagisme actif
- les antécédents d'accouchement d'un enfant de faible poids de naissance, ou de grossesse avec un retard de croissance intra-utérin
- le syndrome des ovaires polykystiques

A noter que chez les personnes en situation de précarité, la prévalence du diabète et sa morbi-mortalité sont plus élevées.

D'après ses dernières recommandations publiées en mars 2014 <sup>(10)</sup>, l'HAS recommande le dépistage du diabète de type 2 en cas de :

- surpoids ou obésité
- antécédent de diabète familial au 1<sup>er</sup> degré
- une origine non caucasienne

- une HTA traitée ou non traitée
- chez les femmes, un antécédent de diabète gestationnel ou la naissance d'un enfant macrosome
- un traitement pouvant induire un diabète (antipsychotiques atypiques, corticoïdes) ou un antécédent de diabète induit.

Ce dépistage est réalisé par le médecin généraliste, les services de santé au travail ou les services d'urgence ou d'hospitalisation.

#### 4- Histoire de la maladie diabétique

Dans l'histoire de la maladie, on distingue classiquement 3 phases <sup>(9)</sup> :

- 1) Phase avec anomalies de la glycorégulation : phase de troubles de la glycorégulation, pendant laquelle la glycémie est comprise entre 1.10 g/L et 1.26 g/L (6.0 et 7.0 mmol/L), on parle d'état de pré-diabète. Ces anomalies de la glycorégulation ont été identifiées comme un facteur de risque de diabète et semblent être associées à une augmentation du risque d'AVC.
- 2) Phase infraclinique asymptomatique : phase caractérisée par une glycémie à jeun > 1.26 g/L, associée à une absence de symptômes ou de complications. Elle évolue sur une période relativement longue (une dizaine d'années). Le dépistage est alors primordial.
- 3) Phase clinique avec symptômes et complications : phase associée à des complications :
  - aiguës : acidocétose métabolique, hypoglycémie iatrogène
  - chroniques : microangiopathies (rétinopathie, néphropathie, neuropathie), macroangiopathies (infarctus du myocarde, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral, sténose carotidienne), complications dentaires (carie, gingivite, parodontite) et pied diabétique (risque infectieux).

Ce sont les complications qui font le pronostic de la maladie diabétique.

#### 5- Diabète et athérosclérose

Le risque cardiovasculaire du patient diabétique est largement représenté par l'athérosclérose. D'après la définition de l'OMS en 1957 <sup>(11)</sup>, l'athérosclérose est une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts calciques, le tout s'accompagnant de modifications de la média. Elle se caractérise par le dépôt de plaques d'athérome qui, à terme, peuvent entraîner une sclérose artérielle, voire en cas de rupture à

une ischémie. La réaction thrombotique qui se développe lors de la rupture d'une plaque d'athérosclérose explique le large intérêt porté aux traitements antithrombotiques, aussi bien en prévention primaire que secondaire.

Le risque cardiovasculaire global des sujets diabétiques est multiplié par 2 à 3 par rapport à la population générale chez l'homme et par 4 à 5 chez la femme, ce qui en fait la 1<sup>ère</sup> cause de décès des patients diabétiques : 75 % des diabétiques meurent d'une cause cardiovasculaire, 50 % par infarctus du myocarde. Le risque coronarien est multiplié par 2 à 4, le risque d'AVC ischémique par 1.5 à 2 et le risque d'AOMI par 5 à 10. De plus la mortalité est multipliée par 2.2 en cas de cardiopathie ischémique et par 1.8 pour les AVC. <sup>(2)</sup>

Le diabète entraîne une accélération du phénomène d'athérosclérose, ainsi que des altérations de la fonction cardiaque. Les lésions athéroscléreuses y sont aussi plus fragiles. Plusieurs facteurs seraient susceptibles de contribuer au développement de l'athérosclérose en cas de diabète <sup>(17)</sup> : l'hyperglycémie, l'hypertriglycéridémie et l'augmentation des acides gras non estérifiés, l'insuline (effets anti-inflammatoires et vasodilatation), l'hypertension, l'inflammation, l'altération des fonctions plaquettaires et des propriétés de la coagulation.

## 6- Le suivi du patient diabétique de type 2

Selon ses dernières recommandations, publiées en mars 2014 <sup>(10)</sup>, l'HAS insiste sur le dépistage initial et le suivi du diabète en dehors des complications, donc en situation de prévention primaire.

### Suivi du diabète en dehors des complications

	Bilan initial	3 mois	6 mois	9 mois	12 mois
<b>Interrogatoire</b>					
Tabagisme	X	X	X	X	X
Consommation d'alcool	X	X	X	X	X
Activité physique ou sportive	X				X
Alimentation	X				X
<b>Symptômes</b>	X	X	X	X	X
Suivi observance, tolérance des traitements		X	X	X	X
Suivi de l'ASG (si indiquée)		X	X	X	X
Evaluation des besoins en éducation thérapeutique	X				X
Suivi de la vulnérabilité sociale	X				X
<b>Evaluation clinique</b>					
Mesure de la PA, contrôle de l'AMT	X	X	X	X	X
Poids et calcul de l'IMC	X	X	X	X	X
Auscultation des vaisseaux	X				X
Pouls jambiers, mesure de l'IPS	X				X
Examen neurologique	X				X
Examen des pieds	X				X
<b>Examens complémentaires</b>					
HbA1c : 2 à 4/an <sup>(1)</sup>	X	(X)	X	(X)	X
EAL	X				X

Créatininémie et estimation du DFG	X				X
Albuminurie (albuminurie/créatininurie)	X				X
ECG de repos	X				X
<b>Suivi spécialisé systématique</b>					
Ophthalmologiste (fond d'œil)	X				X
Dentiste	X				X

<sup>(1)</sup> Suivi HbA1c : tous les 6 mois si l'objectif est atteint et si le traitement n'est pas modifié. Tous les 3 mois autrement.

Le recours à l'endocrino-diabétologue est indiqué en cas de <sup>(13)</sup> :

- difficulté pour fixer l'objectif glycémique ou pour l'atteindre
- glycémie  $\geq 3\text{g/l}$  ou HbA1c  $\geq 10\%$
- bilan alimentaire approfondi, difficultés ou échec pour suivre le plan diététique après 6 à 12 mois, aide au suivi diététique dans le cas de découverte de complication(s)
- obésité morbide avec indication de chirurgie bariatrique,
- préparation du patient avant instauration de l'insuline, choix d'une insulinothérapie, gestion de l'insuline par pompe
- projet de grossesse ou suivi de grossesse, diabète gestationnel
- formes atypiques de diabète
- rétinopathie proliférante ou préproliférante
- suivi post syndrome coronarien aigu

D'autres professionnels médicaux ou paramédicaux peuvent intervenir :

- cardiologue : en cas de symptômes, signes cliniques ou anomalies ECG ; en l'absence d'ECG réalisé par le médecin généraliste, de symptômes et risque cardiovasculaire élevé, d'exercice physique d'intensité élevée, ou d'HTA non contrôlée à 6 mois sous trithérapie
- néphrologue, neurologue : aide au diagnostic, au traitement et au suivi des complications
- gériatre : en cas de facteurs de fragilités gériatriques
- diététicien(ne) : difficultés à atteindre les objectifs nutritionnels
- kinésithérapeute
- infirmier(e) : suivi et traitements au domicile
- pédicure-podologue, podo-orthésiste : prise en charge du pied diabétique
- orthoptiste : rééducation
- psychologue, psychiatre

Sur le plan des examens complémentaires, sont également indiqués :

- Des radiographies de pieds : en cas de plaies du pied et/ou recherche d'ostéite

- Des écho-doppler artériels : bilan diagnostique de sténose carotidienne (EDTSA), d'AOMI (EDAMI) et d'impuissance (vaisseaux pelviens et périeurs) <sup>(13)</sup>

## 7- La prévention en médecine générale

D'après la définition de l'OMS parue en 1948, la prévention est « l'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps ». <sup>(16)</sup>

On distingue 3 types de prévention : primaire, secondaire et tertiaire <sup>(17)</sup> qui peuvent être individuelles ou collectives.

### 7.1- La prévention primaire

Il s'agit de « l'ensemble des actes visant à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population et donc à réduire les risques d'apparition de nouveaux cas » <sup>(17)</sup>. L'action se déroule donc en amont de l'apparition de la maladie et retarde ou empêche l'apparition de celle-ci. Elle utilise notamment l'information auprès de la population, l'éducation pour la santé, la nutrition ou l'amélioration de l'environnement (OMS, 1984). Elle agit sur les facteurs de risque par l'éducation à la santé. Le rôle du médecin généraliste, de premier recours, y est primordial.

### 7.2- La prévention secondaire

Elle a pour but de « diminuer la prévalence d'une maladie dans une population » <sup>(17)</sup>. L'action se déroule donc au tout début de la maladie et recouvre les actes destinés à s'opposer à l'évolution de celle-ci.

### 7.3- La prévention tertiaire

Elle intervient à un stade où « il importe de diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récidives dans une population et de réduire les complications, invalidités ou rechutes consécutives à la maladie ». Le but est de « limiter les effets et séquelles d'une pathologie ou de son traitement ». <sup>(17)</sup>

## 8- Les axes de la prévention primaire du patient diabétique de type 2

### 8.1- Identification des facteurs de risque cardiovasculaire associés

Les personnes diabétiques ont un âge cardiovasculaire 10 à 15 ans plus élevé que leur âge chronologique <sup>(18)</sup>. Le repérage et la maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaire sont essentiels, ils doivent être notifiés dans chaque dossier médical de patient diabétique. L'évaluation du risque cardiovasculaire repose sur l'addition des facteurs de risque <sup>(19)(20)</sup>:

- non modifiables : âge et sexe (> 50ans chez l'homme, > 60 ans chez la femme) et l'hérédité (notion d'évènements précoces au premier degré (< 55 ans chez le père ou sujet masculin, < 65 ans chez la mère ou sujet féminin))
- modifiables : tabagisme (actif ou arrêt < 3 ans), hypercholestérolémie (LDL-cholestérol > 1.6 g/L), HDL-cholestérol bas (< 0.40 g/L), hypertension artérielle (PA  $\geq$  140/90 mmHg, traitée ou non), et la présence d'un diabète traité ou non.

### 8.2- Modifications des habitudes de vies, règles hygiéno-diététiques

Les modifications du mode de vie sont indiquées à tous les niveaux de risque cardiovasculaire. Elles nécessitent une éducation thérapeutique du patient, et comportent un arrêt du tabagisme, une activité physique régulière (> 30 mn/jour) et une diététique adaptée : alimentation de type méditerranéen, consommation de fruits et légumes, d'aliments riches en fibres et de poissons, réduction de la consommation d'acides gras saturés et acides gras trans, intensification de la consommation d'acides gras insaturés sources d'oméga 9, 6 et 3.

### 8.3- Promotion de l'activité physique

L'activité physique réduit le risque de diabète de type 2 en population générale et le risque de mortalité toutes causes confondues, incluant la cause diabétique. Dans une population ciblée de diabétique, l'activité physique réduit le risque de mortalité cardiovasculaire (action sur les autres facteurs de risque cardiovasculaires), améliore les marqueurs de progression de la maladie : métabolisme glucidique, HbA1c, pression artérielle et profil lipidique, réduit le périmètre abdominal et limite la perte de masse musculaire.

L'activité physique régulière en endurance ou en renforcement musculaire réduit les risques de complications micro et macro-vasculaires du diabète.

Depuis 2016, le médecin généraliste peut réaliser une prescription d'activité physique, en particulier chez les patients en ALD. Selon la HAS <sup>(21)</sup>, une consultation médicale d'activité physique est justifiée pour les patients diabétiques :

- avant de commencer une activité physique d'intensité modérée (comme la marche rapide ou le vélo de loisirs), en cas de diabète de type 2 avec une complication macro ou micro-vasculaire ou avec un autre facteur de risque CV majeur associé (tabac, dyslipidémie ou hypertension artérielle)
- dans tous les cas pour les activités physiques d'intensité élevée.

Celle-ci peut aboutir à la réalisation d'une épreuve d'effort. Les recommandations de la HAS concernant l'épreuve d'effort chez le patient diabétique sont les suivantes <sup>(21)</sup> :

- chez les patients DT2 qui envisagent de commencer une activité physique d'intensité élevée, notamment chez ceux qui sont physiquement inactifs
- la mesure du score calcique coronaire (CAC) par TDM thoracique peut être proposée au patient diabétique pour reconnaître un risque cardiovasculaire (si CAC > 400 unités Agatston) et alors conduire à la réalisation d'une épreuve d'effort avant de commencer une activité physique d'intensité élevée.

L'ECG de repos suit les recommandations habituelles de suivi du diabétique : réalisation annuelle.

Les rares contre-indications à la pratique d'une activité physique pour le patient diabétique sont les activités physiques sollicitant les membres inférieurs en cas de mal perforant plantaire, un diabète déséquilibré avec acétonémie/acétonurie et certains sports à risque (ex : boxe) notamment en cas de rétinopathie diabétique.

Les activités d'endurance sont à privilégier : marche, cyclisme, natation, golf, course à pied, ski de fond, pour une durée minimale de 30 minutes 3 à 4 fois par semaine minimum.

#### 8.4- Dyslipidémie

D'après les recommandations HAS <sup>(22)</sup>, l'objectif d'abaissement du LDL-cholestérol dépend du niveau de risque cardiovasculaire, développé dans les deux tableaux ci-après. Le score SCORE, issu de l'étude prospective de Framingham, peut être utilisé mais uniquement de 40 à 65 ans chez l'homme et de 50 à 65 ans chez la femme et ne prend pas en compte le diabète.

NIVEAU DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE	
<b>Faible</b>	SCORE < 1 %
<b>Modéré</b>	1% < SCORE < 5% Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans sans FDRCV ni atteinte d'organe cible
<b>Elevé</b>	5 % < SCORE < 10 % Diabète de type 1 ou 2 < 40 ans avec au moins 1 FRDCV ou atteinte d'organe cible > 40 ans sans FDRCV ni atteinte d'organe cible IRC modérée Pression artérielle ≥ 180/110 mmHg

<b>Très élevé</b>	SCORE > 10 % Diabète de type 1 ou 2 ≥ 40 ans avec au moins 1 FDRCV ou atteinte d'organe cible IRC sévère Maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire)
-------------------	---

<b>OBJECTIFS DE LDL-CHOLESTEROL EN FONCTION DU NIVEAU DE RISQUE CARDIOVASCULAIRE</b>			
<b>Niveau de risque cardiovasculaire</b>	<b>Objectif de LDL-c</b>	<b>1<sup>ère</sup> intention</b>	<b>2<sup>ème</sup> intention</b>
Faible	< 1.9 g/L	Modification du mode de vie	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant
Modéré	< 1.3 g/L		
Elevé	< 1.0 g/L	Modification du mode de vie + traitement hypolipémiant	Modification du mode de vie + intensification du traitement hypolipémiant
Très élevé	< 0.7 g/L		

Les statines sont le traitement hypolipémiant de référence : pravastatine, simvastatine, fluvastatine, atorvastatine, rosuvastatine. En prévention primaire, il est recommandé d'augmenter progressivement la dose de statine jusqu'à la cible. En cas d'objectif non atteint sous statine à dose maximale, le schéma thérapeutique peut être intensifié par l'ezetimibe ou la cholestyramine.

A noter que ces recommandations ne sont pas applicables aux sujets âgés de plus de 80 ans. L'instauration d'un traitement hypolipémiant n'est pas recommandée dans cette population en prévention primaire, en raison de l'absence de données. Elle peut cependant être discutée au cas par cas.

### 8.5- Contrôle de la pression artérielle

Celui-ci dépend du niveau de pression artérielle et du nombre de facteurs de risque identifiés. Le traitement médicamenteux est toujours associé aux règles hygiéno-diététiques (normalisation du poids, limitation des apports sodés, sevrage tabagique, etc.)<sup>(23)</sup>. L'objectif est une pression artérielle < 140/90 mmHg.

Le traitement médicamenteux inclut 5 classes d'antihypertenseurs : inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes de l'angiotensine II (ARA 2 ou Sartans), inhibiteurs calciques, diurétiques thiazidiques voire bêtabloquants.

## 8.6- Sevrage tabagique

Chez le patient diabétique, le tabagisme multiplie par trois le risque d'IDM et augmente le risque d'AVC de 30 %. L'objectif est l'arrêt total et définitif de la consommation. Le niveau de dépendance peut être évalué par le test de Fagerström. Les moyens thérapeutiques sont les substituts nicotiques (patchs, gommes, inhalateurs, etc.), le bupropion et la varénicline. Les thérapies cognitivo-comportementales sont également recommandées.

## 8.7- Contrôle de l'HbA1c et thérapies antidiabétiques

L'hémoglobine glyquée est le marqueur biologique de référence de suivi du patient diabétique. Elle est essentielle à la surveillance du traitement et à l'évaluation du risque de complications. L'HbA1c permet la réévaluation régulière de la stratégie médicamenteuse. Son dosage est recommandé tous les 3 mois (voire tous les 6 mois si l'objectif est atteint et si le traitement n'est pas modifié).

L'objectif d'HbA1c est défini en fonction du patient et évolue au cours du temps. Dans le cadre du diabète de type 2, une cible d'HbA1c  $\leq 7\%$  est le plus souvent recommandée. Selon la HAS<sup>(24)</sup>, cet objectif sera plus strict (HbA1c  $\leq 6.5\%$ ) en cas de :

- DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est  $> 15$  ans et sans antécédents cardiovasculaires

Un objectif d'HbA1c  $\leq 8\%$  sera recherché en cas de :

- DT2 avec comorbidité grave et/ou espérance de vie limitée
- complications macrovasculaires considérées comme évoluées : IDM avec insuffisance cardiaque, atteinte coronaire sévère ou polyartérielle, AOMI symptomatique, AVC récent ( $< 6$  mois), insuffisance rénale sévère ou terminale
- diabète d'une durée supérieure à 10 ans et pour lequel la cible  $\leq 7\%$  est difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoquerait des hypoglycémies sévères
- patient âgé considéré comme « fragile ».

Un objectif d'HbA1c  $< 9\%$  sera recherché en cas de patient âgé considéré « malade » : patient dépendant ou polypathologique.

La stratégie thérapeutique du diabète de type 2 débute par les mesures hygiéno-diététiques ; celles-ci doivent toujours être maintenues et réévaluées avec le patient. En cas d'échec ou d'inefficacité de celles-ci, un traitement médicamenteux par antidiabétique oral ou injectable est indiqué, en mono-, bi- ou trithérapie. Les médicaments (seuls ou en association) actuellement commercialisés en France sont :

- **les biguanides : metformine**, en première intention (action insulinosensibilisatrice au niveau musculaire et hépatique),
- **les sulfamides hypoglycémiants (ou sulfonylurées)** : gliclazide, glibenclamide, glimépiride (stimulent l'insulinosécrétion des cellules  $\beta$  pancréatiques),
- **les inhibiteurs des alpha-glucosidases : acarbose** (diminuent l'absorption intestinale des sucres et l'hyperglycémie post-prandiale),
- **les glinides : répaglinide** (insulinosécréteurs de durée d'action courte),
- **les inhibiteurs de DPP4 (ou gliptines)** : sitagliptine, saxagliptine, vidagliptine. stimulent la protéine GLP-1 qui est insulinosécrétrice, par l'intermédiaire de la DPP4,
- **les analogues du GLP-1** : liraglutide, exenatide, dulaglutide (activent le récepteur de GLP-1) ; ils sont administrés par voie sous-cutanée,
- **les insulinothérapies** : intermédiaire ou analogue lente ou schéma basal/bolus (analogue lente associée à une analogue rapide à chaque repas).

L'auto-surveillance glycémique sera indiquée chez les patients insulinotraités ou chez qui une insulinothérapie est envisagée à court ou moyen terme, chez les patients dont on suspecte des épisodes d'hypoglycémie et traités par insulinosécréteurs (sulfamides, glinides, inhibiteurs DPP4 ou analogue GLP-1), ou en cas de pathologie concomitante déséquilibrant le diabète.

#### 8.8- Prévention du risque thrombotique

Cette stratégie, en prévention primaire chez le patient diabétique est actuellement débattue et est traitée dans la partie 2.

#### 8.9- Dépistage des complications

Le dépistage des complications du diabète doit être régulier :

- rétinopathie : fond d'œil
- néphropathie : créatininémie et microalbuminurie sur échantillon
- neuropathie : plaintes fonctionnelles (douleurs, paresthésies, dysfonction érectile), test au monofilament, examen des pieds
- macroangiopathie : ECG, identification et prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires associés

## II- LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES EN PREVENTION PRIMAIRE

### 1- Les antiagrégants plaquettaires

Les antiagrégants plaquettaires sont des médicaments comprenant plusieurs catégories de substances de mécanismes d'action différents mais aboutissant tous à l'inhibition de l'agrégation des plaquettes<sup>(14)</sup>. Ils peuvent être associés entre eux, du fait de leurs différents mécanismes d'action, afin d'augmenter leur efficacité, au prix d'un sur-risque hémorragique<sup>(15)</sup>. On distingue :

- les inhibiteurs de la cyclooxygénase (COX) de type 1, dont le chef de file est l'aspirine ou **acide acétylsalicylique**,
- les inhibiteurs de la voie de l'ADP : **dipyridamole** et les thiénoxyridines (**clopidogrel, prasugrel, ticlopidine**), non utilisés en prévention primaire,
- les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa : **abciximab** (anticorps monoclonal murin humanisé), **tirofiban** et **eptifibatide**, principalement utilisés au cours des angioplasties coronaires et par voie veineuse.

### 2- Les recommandations actuelles sur la prescription des antiagrégants plaquettaires en prévention primaire chez le patient diabétique de type 2

En prévention primaire, et en dehors du diabète, il est recommandé depuis 2003 d'appréhender le risque cardiovasculaire au moyen du modèle SCORE, développé précédemment. Cet algorithme estime le risque de survenue à 10 ans d'un premier événement athéromateux mortel chez les sujets apparemment sains. Il prend en compte l'âge (uniquement entre 40 et 65 ans), le sexe, le tabagisme actif, la pression artérielle systolique et le cholestérol total (CT) ou le rapport CT/HDL-c.

La prescription de 75-160 mg/j d'aspirine est envisageable lorsque le risque est > 5 % selon le modèle SCORE<sup>(25)</sup>. Chez le patient diabétique, cet adage est débattu et les recommandations des sociétés divergent.

#### 2.1- En France, la recommandation HAS 2012

La Haute Autorité de Santé stipule dans ses dernières recommandations datant de 2012<sup>(26)</sup>, que : « en prévention primaire une faible dose d'aspirine (75-160 mg/j) est envisageable chez les diabétiques à risque cardiovasculaire (RCV) élevé et qui n'ont pas de risque élevé de saignement (pas d'antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, pas d'ulcère digestif, pas d'utilisation concomitante de médicaments susceptibles d'induire un saignement tels que les AINS ou la warfarine) ».

Les diabétiques à risque cardiovasculaire élevé sont (grade B) :

- ceux ayant une microalbuminurie confirmée ou une protéinurie ou une maladie coronaire silencieuse documentée
- ceux ayant au moins deux facteurs de risque parmi les suivants :
  - âge > 50 ans pour les hommes et > 60 ans pour les femmes
  - durée de diabète > 10 ans dans les deux sexes
  - hypertension artérielle
  - tabagisme
  - dyslipidémie
  - antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce
- ceux ayant un RCV fatal > 5 % à 10 ans, risque qui peut être calculé par l'équation de risque de l'UKPDS\*.

L'aspirine ne doit pas être recommandée chez les diabétiques à faible RCV : aucun des facteurs de risque cités ci-dessus, RCV fatal à 10 ans < 2,5 % si un score de risque est utilisé (grade B).

De faibles doses d'aspirine (75-160 mg/j) pourraient être envisagées, en l'absence d'un risque élevé de saignement, chez les diabétiques à RCV intermédiaire : patients normoalbuminuriques et sans maladie coronarienne silencieuse mais ayant un des facteurs de risque ci-dessus. Le calcul du RCV à 10 ans est alors recommandé, justifiant l'aspirine si le RCV fatal est entre 2,5 et 10 % (grade C).

\* Le score UKPDS est un score de prédiction du risque coronarien du patient diabétique, qui inclut l'âge à l'apparition du diabète, le tabac, le sexe, l'ethnie afro-caribéenne, la PA systolique (mmHg), et la moyenne des 2 ans de l'HbA1c, le cholestérol total, l'HDL-c (et le rapport CT/HDL-c).

## 2.2- Recommandations de l'ESC (European Society of Cardiology), 2014

Selon L'ESC <sup>(27)</sup>, malgré que l'aspirine soit recommandée en prévention primaire par divers organismes nord-américains de prévention primaire des évènements cardiovasculaires chez les diabétiques de type 2, « la preuve directe de l'efficacité et l'innocuité dans ce contexte font défaut ou, au mieux, ne sont pas concluantes ». Se basant sur des méta-analyses récentes, l'ESC estime que la quantité limitée de données disponibles ne permet pas d'estimer précisément l'ampleur de l'effet démontré, c'est-à-dire une réduction modeste du risque d'évènements cardiovasculaires sous aspirine. La société ne recommande donc pas la prescription d'aspirine en prévention primaire chez le patient diabétique à faible risque cardiovasculaire (Grade A) ; chez les patients à haut risque, elle peut être envisagée selon des critères individuels (Grade C).

### 2.3- Recommandations de la SFC (Société Française de Cardiologie), 2004

Dans ses dernières recommandations datant de 2004 <sup>(28)</sup>, la SFC considère : « il y a une indication à prescrire de l'aspirine à dose modérée chez le diabétique avec au moins deux facteurs de risque, notamment une hypertension artérielle (Grade B), et systématiquement en prévention secondaire en l'absence de contre-indication ». Se basant sur les recommandations de l'ANAES, elle recommande une dose modérée de 100 mg/jour.

### 2.4- Recommandations de l'ADA (American Diabetes Association), 2004

Dans ses recommandations de 2004 <sup>(29)</sup>, l'ADA a établi 3 recommandations :

- utiliser un traitement à l'aspirine (75-162 mg/jour) en prévention primaire chez les hommes et les femmes atteints de diabète de type 2, à risque cardiovasculaire élevé : âge > 40 ans et un facteur de risque parmi : antécédents familiaux de MCV, hypertension, tabagisme, dyslipidémie, microalbuminurie (Grade A)

- utiliser un autre antiagrégant plaquettaire en cas d'allergie à l'aspirine (Grade E)

- contre-indication du traitement par aspirine chez les patients de moins de 21 ans en raison de l'augmentation du risque du syndrome de Reye (Grade E).

### 2.5- Recommandations de l'AHA (American Heart Association), 2010

Considérant les résultats des essais mitigés, l'AHA dans ses dernières recommandations proposait <sup>(30)</sup> :

- l'utilisation d'aspirine à faible dose (75-162 mg/j) en prévention primaire pour les adultes diabétiques sans antécédents de maladie vasculaire qui présentent un risque accru de maladie cardiovasculaire (risque cardiovasculaire à 10 ans > 10 %) : hommes > 50 ans ou femmes > 60 ans qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque parmi : tabagisme, hypertension, dyslipidémie, antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires prématurées et microalbuminurie et qui ne présentent pas un risque accru de saignement (Classe IIa, niveau de preuve B)

- absence d'indication de l'aspirine en prévention primaire chez les adultes diabétiques à faible risque cardiovasculaire (risque cardiovasculaire à 10 ans < 5 %) : hommes < 50 ans ou femmes < 60 ans sans autres facteurs de risque cardiovasculaire, car les effets indésirables potentiels du saignement compensent les avantages potentiels (classe III, niveau de preuve C)

- l'utilisation de faibles doses (75-162 mg/j) d'aspirine à des fins préventives pourrait être envisagée chez les diabétiques présentant un risque cardiovasculaire intermédiaire (risque

cardiovasculaire à 10 ans de 5 à 10 %) : patients jeunes présentant un ou plusieurs facteurs de risque ou patients âgés sans facteurs de risque, ou patients présentant un risque cardiovasculaire sur 10 ans de 5 à 10 %, en attendant que des recherches supplémentaires soient menées (Classe IIb, niveau de preuve C).

### 3- La ROSP (Rémunération sur Objectifs de Santé Publique)

Introduites le 26 juillet 2011 par la Convention médicale (entre médecins libéraux et l'Assurance Maladie), les ROSP ou Rémunérations sur Objectifs de Santé Publique sont un moyen de rémunération complémentaire des médecins libéraux, basé sur la performance en regard d'indicateurs de santé <sup>(31)</sup>. Elles permettent de fixer des objectifs en termes de diminution des coûts de santé, de prévention, d'amélioration de la qualité des soins, de modernisation du système de santé, de suivi de pathologie chronique, d'optimisation des prescriptions. S'agissant de la prescription d'antiagrégants chez le patient diabétique, en 2011, les indicateurs en lien avec cette prescription étaient les suivants :

Thème	Sous-thème	Indicateur	Objectif cible	Seuil minimal requis pour la prise en compte de l'indicateur
Suivi des pathologies chroniques	Diabète	Nombre de patients MT diabétiques dont l'âge est > 50 ans pour les hommes et > 60 ans pour les femmes et traités par antihypertenseurs et statines <b>et bénéficiant d'un traitement par aspirine faible dosage ou anticoagulant</b> , rapporté à l'ensemble des patients MT diabétiques de mêmes tranches d'âge traités par antihypertenseurs et statines	≥ 65 %	10 patients
Efficience	Aspirine	Nombre de patients MT traités par <b>aspirine à faible dosage</b> , rapporté à l'ensemble des patients MT traités par antiagrégants plaquettaires	≥ 85 %	10 patients

Lors de l'actualisation de la Convention Médicale en 2016 (courant pour la période 2016-2021) <sup>(33)</sup>, le premier indicateur n'y figurait plus. Le 2<sup>ème</sup> indicateur quant à lui était toujours présent, mais l'objectif cible est passé à ≥ 92 %.

### 4- Les études sur l'aspirine en prévention primaire

En prévention secondaire, le bénéfice des antiagrégants plaquettaires a été clairement établi. Nous pouvons citer la méta-analyse de *l'Antiplatelet Trialists' Collaboration*, publiée en 1994, qui a

porté sur 145 études randomisées comparant traitement antiagrégant plaquettaire versus témoin chez des patients en prévention secondaire ou à haut risque cardiovasculaire (70 000 patients, 10 % d'entre eux étant diabétiques). La réduction du risque relatif de nouveaux évènements cardiovasculaires atteignait 22 % chez les patients non diabétiques et 17 % chez les patients diabétiques <sup>(33)</sup>. Une mise à jour faite en 2002, regroupant cette fois 287 essais randomisés chez 212 000 patients à haut risque cardiovasculaire, retrouvait une diminution de 25 % des évènements cardiovasculaires (de l'ordre de - 30 % pour les IDM, - 25 % pour les AVC ischémiques et - 15 % pour la mortalité cardiovasculaire) sous antiagrégant plaquettaire. Ces études ne montraient pas de différence significative entre hommes et femmes <sup>(34)</sup>.

En prévention primaire, plusieurs études ont été réalisées afin d'évaluer l'intérêt de la prescription des antiagrégants plaquettaires (aspirine) en prévention primaire, dont certaines spécifiquement sur des cohortes de patients diabétiques. Certaines faisaient ressortir plutôt un effet bénéfique, avec un effet parfois minime voire contrasté ; c'est le cas des études PHS, BMD, EDTRS, HOT, PPP et ATT. D'autres semblaient plutôt en défaveur de cette prescription en raison de l'absence d'effet bénéfique constaté de l'aspirine en prévention primaire : études AAAT, POPADAD, JPAD.

#### 4.1- Les premières études

1- US Physician's Health Study (PHS, 1988) <sup>(35)</sup> : comparaison de l'aspirine (325 mg un jour sur 2) vs placebo, chez 22 071 médecins-patients « sains » de sexe masculin, dont 533 diabétiques, suivis pendant 5 ans. Elle a montré une réduction significative de 44 % du risque de survenue d'IDM sous aspirine (mais critère secondaire), sans diminution de la mortalité totale et cardiovasculaire (critère primaire). A noter une augmentation non significative du risque d'AVC. Dans le petit sous-groupe des diabétiques, la réduction du risque d'IDM a été significative et importante : - 64 %. Cependant, ce sous-groupe d'effectif était très réduit (2,5 % des sujets) et avait un sur-risque considérable.

2- British Doctors' Study (BDS, 1988) <sup>(36)</sup> : essai randomisé réalisé pendant 6 ans chez 5 139 hommes médecins présumés sains. La mortalité totale a été inférieure de 10 % dans le groupe traité par 500 mg d'aspirine quotidiennement, mais la différence n'était pas statistiquement significative et ne concernait pas les AVC ou l'IDM.

3- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS, 1992) <sup>(37)</sup> : 3 711 patients diabétiques de type 1 et 2 de 18 à 70 ans ont été inclus dans 22 centres d'avril 1980 à juillet 1985, traités par 650 mg d'aspirine par jour, VS placebo. L'objectif était d'évaluer les effets de l'aspirine sur la mortalité toute cause (critère primaire) dans cette population spécifique. Une réduction de la mortalité de 9 % (RR :

0,91 ; IC95 : 0,75-1,11) était observée mais n'était pas significative. Des différences plus importantes mais non significatives ont été observées pour la survenue d'infarctus du myocarde mortel et non-mortel (RR : 0,83 ; IC95 % : 0,66-1,04). Elle statuait également sur l'absence de nocivité de l'aspirine.

4- Hypertension Optimal Treatment (HOT, 1998) <sup>(38)</sup> : elle étudiait sur 18 790 patients l'impact de l'acide acétylsalicylique (75 mg/j) dans le traitement de l'hypertension artérielle (félodipine). L'incidence la plus faible d'évènements cardiovasculaires majeurs s'est produite à une pression artérielle diastolique moyenne de 82,6 mmHg. Chez les patients diabétiques (n=1501), il y avait une réduction des évènements cardiovasculaires de 51 % entre les groupes « pression artérielle diastolique cible  $\leq$  80mmHg » VS « pression artérielle diastolique cible  $\leq$  90mmHg ». Sur l'ensemble des patients, l'acide acétylsalicylique a réduit les évènements cardiovasculaires majeurs de 15 % (p = 0,03) et les infarctus du myocarde de 36 % (p = 0,002), mais il n'y avait pas d'effets sur l'AVC. Il y a eu 7 saignements mortels dans le groupe acide acétylsalicylique et 8 dans le groupe placebo, et 129 contre 70 saignements majeurs non mortels dans les deux groupes, respectivement (p < 0,001).

5- Thrombosis Prevention Trial (TPT, 1998) <sup>(39)</sup> : comparaison de l'anticoagulation par warfarine et de l'aspirine à faible dose dans la prévention primaire des cardiopathies ischémiques, chez 5 499 hommes âgés de 45 à 69 ans et présentant un risque élevé d'IHD qui était le critère d'évaluation primaire (Ischemic Heart Disease : somme de la mort coronaire et IDM mortel et non mortel). 4 groupes étaient constitués : warfarine active/aspirine active (WA), warfarine active/aspirine placebo (W), warfarine placebo/aspirine active (A), warfarine placebo/aspirine placebo (P). La warfarine (WA vs A et P) a réduit l'IHD de 21 % (avec 39 % dans les évènements mortels), soit une réduction de 17 % de la mortalité toute cause. Ces résultats s'ajoutent aux preuves que l'aspirine réduit l'IHD non mortel. La warfarine a réduit tout l'IHD principalement par un effet sur les évènements mortels. Le traitement combiné avec la warfarine et l'aspirine est plus efficace dans la réduction de l'IHD que l'un ou l'autre agent seul.

6- Primary Prevention Project (PPP, 2003) <sup>(40)</sup> : elle étudiait l'efficacité de l'aspirine (100 mg/jour) VS vitamine E (300 mg/jour) dans la prévention des évènements cardiovasculaires (critère composite de mortalité cardiovasculaire, d'AVC ou d'IDM) chez 4 495 patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire, avec un sous-groupe de 1031 diabétiques de plus de 50 ans. L'étude a été interrompue prématurément en raison d'une efficacité de l'aspirine (diminution de 40 % de la mortalité cardiovasculaire). Cependant, dans le sous-groupe des diabétiques, la diminution de 10 %

du risque d'évènement cardiovasculaire était non significative, suggérant d'après les auteurs, des mécanismes d'activation plaquettaire et de formation de thrombus insensibles à l'aspirine.

7- Women's Health Study (WHS, 2005) <sup>(41)</sup> <sup>(42)</sup>: étude réalisée entre 1992 et 2005 chez 39 876 américaines professionnelles de santé de plus de 45 ans. L'utilisation alternée d'aspirine (100 mg un jour sur 2) pendant une moyenne de 10 ans était associée à une réduction non significative de 9 % des évènements cardiovasculaires (RR=0.91, IC<sub>95</sub>: 0.80-1.03), liée à une réduction du risque d'AVC, mais avec une augmentation significative du risque hémorragique, notamment d'hémorragies gastro-intestinales requérant une transfusion (RR=1.40, IC : 1.07-1.83, p=0.02). Il n'y avait pas de bénéfice sur la survenue d'IDM ou sur la mortalité cardiovasculaire.

Cette étude a également démontré que l'aspirine ne réduit pas le risque de cancer total, du sein, colorectal ou d'autres cancers spécifiques au site. Un effet protecteur sur le cancer du poumon, ou un bénéfice de doses plus élevées d'aspirine ne peut être exclu.

8- Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial (AAAT, 2008) <sup>(43)</sup> <sup>(44)</sup>: réalisé entre 1998 et 2008, cet essai a randomisé 3 350 femmes et hommes du centre de l'Ecosse présentant un risque intermédiaire de maladie cardiovasculaire (déterminé par un faible Index de Pression Systolique : artérite asymptomatique). Deux groupes étaient constitués : placebo VS aspirine 100 mg/jour. Il n'y avait pas de différences entre les deux groupes sur le critère principal (critère composite : tout évènement coronarien, AVC ou revascularisation), avec un suivi moyen de 8.2 ans. Il n'y avait pas de différences sur les critères secondaires (tout évènement vasculaire et mortalité toute cause confondue). Les hémorragies majeures étaient cependant significativement supérieures dans le groupe aspirine.

9- Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes trial (POPADAD, 2008) <sup>(45)</sup>: inclusion de 1 276 adultes âgés de plus de 40 ans, issus de 16 centres de diabétologie écossais, et atteints d'un diabète de type 1 ou 2 avec un IPS  $\leq$  0.99 sans pathologie cardiovasculaire symptomatique. Les critères principaux d'évaluation étaient composites : « décès coronarien ou par AVC, IDM ou AVC non fatal, ou amputation au-dessus de la cheville pour l'ischémie critique d'un membre » et « décès coronarien ou AVC ». Les taux de décès étaient significativement comparables dans les groupes « aspirine » VS « antioxydant », « aspirine » VS « pas d'aspirine », « antioxydant » VS « pas d'antioxydant ». Les auteurs concluaient que leurs recherches n'apportaient pas de preuve en faveur de l'utilisation d'aspirine ou d'antioxydant en prévention primaire dans la population des personnes diabétiques étudiée (suivi moyen 6.7 ans).

10- Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes trial (JPAD, 2009)<sup>(46)</sup> : essai multicentrique, mené de décembre 2002 à avril 2008 dans 163 établissements à travers le Japon. 2 539 patients atteints de diabète de type 2 de plus de 30 ans étaient recrutés, en prévention primaire. L'aspirine à faible dose 81 ou 100 mg en prévention primaire n'a pas réduit le risque d'évènements cardiovasculaires (suivi moyen de 4.4 ans).

11- « Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors » (Japanese Primary Prevention Project (JPPP), 2014)<sup>(47)</sup> : étude japonaise multicentrique incluant 14 464 patients âgés de 60 à 85 ans considérés comme « à risque » car présentant une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un diabète (groupe aspirine 100mg VS groupe placebo), avec un suivi de 6.5 ans. Le critère principal était : les décès de causes cardiovasculaires (IDM, AVC et autres), l'AVC et l'IDM non mortels. Il n'y avait pas de différences entre les deux groupes sur le critère principal (2,77 % [IC 95 % : 2,40 % - 3,20 %] pour l'aspirine vs 2,96 % [IC 95 % : 2,58 %-3,40 %] sans aspirine ; rapport des risques [HR] 0,94 [IC 95 % : 0,77-1,15] ; p = 0.54). Cependant, l'aspirine a réduit de façon significative l'incidence de l'infarctus du myocarde non mortel et de l'AIT mais a également augmenté de façon significative le risque d'hémorragie extracrânienne, notamment digestive, nécessitant une transfusion ou une hospitalisation.

*Le tableau n°1 en Annexe n°1 présente un récapitulatif des premières études sur l'aspirine en prévention primaire.*

#### 4.2- Les méta-analyses

1- Méta-analyse de l'AntiThrombotic Trialist Collaboration (ATT, 2009)<sup>(48)</sup> : méta-analyse réalisée à partir de 6 études en prévention primaire (BDS, PHS, TPT, HOT, PPP et WHS) et 16 études en prévention secondaire, soit environ 95 000 patients. Dans les études en prévention primaire, l'aspirine a entraîné une réduction significative de 12 des évènements cardiovasculaires graves (en particulier l'IDM). La réduction n'était pas significative pour les AVC, et sur la mortalité cardiovasculaire globale. A noter une augmentation significative des saignements extra-crâniens et gastro-intestinaux, ce qui laissait les auteurs nuancer le bénéfice de l'aspirine en prévention primaire. En prévention secondaire, l'aspirine réduisait significativement les évènements vasculaires graves, les évènements coronariens, ainsi que les AVC totaux (mais augmentation significative des AVC hémorragiques). Il n'y avait pas de différences homme-femme.

## 2- Méta-analyses basées sur les 9 études BDS, PHS, TPT, HOT, PPP, WHS, AAAT, POPADAD, JPAD

a- Bartolucci et al. (2011) <sup>(49)</sup> : l'échantillon combiné se composait d'environ 90 000 sujets répartis également entre ceux qui prennent de l'aspirine et ceux qui ne prennent pas d'aspirine ou qui prenaient un placebo. 6 critères d'évaluation étaient testés : la maladie coronarienne totale, l'IDM non mortel, les évènements cardiovasculaires totaux, l'AVC, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes confondues. La méta-analyse a suggéré une supériorité significative de l'aspirine pour les évènements cardiovasculaires totaux et l'IDM non mortel ( $p < 0,05$  pour chacun), mais des résultats non significatifs pour la diminution du risque d'AVC, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes confondues.

b- Raju et al. (2011) <sup>(50)</sup> : échantillon de 100 076 personnes, dans lequel l'aspirine a réduit la mortalité toutes causes confondues, l'IDM, l'AVC ischémique et un composite [IDM, AVC, mort cardiovasculaire], sans réduire la mortalité cardiovasculaire seule. Elle augmentait significativement le risque d'AVC hémorragique, de saignement majeur et de saignement gastro-intestinal.

3- Méta-analyse « Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes : meta-analysis of randomised controlled trials » (De Beradis et al., 2009) <sup>(51)</sup> : elle incluait 10 117 participants, il n'y avait pas de réduction significative du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (9 584 patients, études JPAD, POPADAD, WHS, PPP et ETDRS), ni de mortalité cardiovasculaire ou mortalité toute cause (8 557 patients, études JPAD, POPADAD, PPP et ETDRS) sous aspirine. Les résultats portés sur l'infarctus du myocarde et l'AVC étaient hétérogènes, en lien avec le poids de l'étude WHS. L'aspirine a réduit de façon significative le risque d'infarctus du myocarde (43 %) chez les hommes mais pas chez les femmes. Il n'y avait pas de différences avec le placebo au niveau des saignements totaux, des saignements gastro-intestinaux, des symptômes digestifs et sur le cancer.

### 4.3- Les études récentes et en cours

1- A study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND) <sup>(52)</sup> : étude randomisée contre placebo réalisée au Royaume Uni entre 2005 et 2011 (suivi post-randomisation jusqu'en 2017), qui cherchait à déterminer si 100 mg d'aspirine pris quotidiennement préviennent des évènements cardiovasculaires ou des cancers dans une population de diabétiques de type 1 et 2 de plus de 40 ans, naïfs de toute maladie artérielle occlusive (objectif principal). Parallèlement, elle visait à apprécier les effets d'une supplémentation en oméga-3, versus placebo. Les effets indésirables, en particulier

hémorragiques étaient notifiés. Il s'agissait de la première étude à grande échelle réalisée chez le diabétique en prévention primaire.

15 480 personnes (9 684 hommes et 5 796 femmes), dont l'âge moyen est de 63,3 ans ont été randomisées. 94 % des participants étaient diabétiques de type 2.

Les forces reconnues d'ASCEND étaient : le contrôle, la randomisation, le nombre conséquent de patients, l'observance significative (liée à la phase de pré-randomisation), la représentativité et le suivi de la population. Ses faiblesses étaient : le faible nombre de patients randomisés en comparaison avec le nombre de participants potentiel initial, le faible nombre de patients de plus de 70 ans, l'exclusion de l'hémorragie intracrânienne du critère principal alors que les AIT étaient secondairement inclus, l'arrêt du traitement chez 30 % des patients (dans les deux groupes), et la prise d'aspirine chez certains patients avant l'étude.

Lors du congrès de l'European Society of Cardiology de Munich le 26 août 2018, les premiers résultats d'ASCEND ont été présentés et ont eu un fort retentissement. En effet, ceux-ci ont confirmé que l'aspirine réduisait le risque cardiovasculaire avec une **réduction proportionnelle du critère principal composite de 12 % entre le groupe placebo et le groupe aspirine** (11 participants sur 1000 ont évité un évènement vasculaire grave). **Cependant, un évènement hémorragique considéré majeur** (toute hémorragie intracrânienne ou menaçant la vue (rétinienne) ou gastro-intestinale ou tout autre saignement à l'origine d'une hospitalisation, d'une transfusion ou d'un décès) **s'est produit chez 314 (4,1 %) participants ayant reçu de l'aspirine et 245 (3,2 %) participants ayant reçu un placebo** (avec une majorité de saignements gastro-intestinaux), ce qui signifie que 9 participants sur 1000 ont subi un premier saignement majeur pendant l'essai en raison de la prise d'aspirine, soit **une augmentation proportionnelle de 29 % (IC 95 % : 9-52 %, p = 0,003) du risque de saignement majeur entre les deux groupes**. Par conséquent, le nombre de participants qui ont évité un évènement vasculaire grave a été contrebalancé par le nombre de ceux qui ont subi un saignement majeur. Il n'a d'ailleurs pas été possible d'identifier un groupe de patients de l'essai chez qui les avantages l'emportaient nettement sur les risques, y compris les patients ayant le risque vasculaire le plus élevé.<sup>(53) (54)</sup>. A noter que les mortalités totale et cardiovasculaire étaient identiques entre les deux groupes, et qu'il n'y avait pas de différences entre les deux groupes sur le nombre de saignements mortels. Les analyses en sous-groupes (critères secondaires) n'ont rien démontré de significatif en dehors d'un potentiel bénéfique de l'aspirine chez les patients dont l'IMC est le plus élevé.

2- A Study to Assess the Efficacy and Safety of Enteric-Coated Acetylsalicylic Acid in Patients at Moderate Risk of Cardiovascular Disease (ARRIVE study)<sup>(55)</sup> : l'étude a été conçue pour prouver l'efficacité et la tolérance de 100 mg d'aspirine entérosoluble par rapport au placebo dans la prévention des maladies cardiovasculaires (MCV) : l'IDM mortel et non mortel, l'AVC fatal et non fatal et la mortalité cardiovasculaire, en prévention primaire, dans **une population qui présente un**

**risque modéré d'évènements coronariens majeurs (environ 10 à 20 % de risque de MCV sur 10 ans). Les patients diabétiques ou à risque élevé de saignements étaient exclus.** Plus de 12 000 patients ont été randomisés de 2007 à 2016 dans 7 pays (Allemagne, Italie, Espagne, Grande-Bretagne, Etats-Unis, Irlande, Pologne), par le biais de médecins généralistes.

Le critère primaire était un résultat composite du temps écoulé avant la première survenue d'un décès cardiovasculaire, d'un infarctus du myocarde, d'un angor instable, d'un AVC ou d'un accident ischémique transitoire. Le suivi médian était de 60 mois, l'âge moyen des participants 63.9 ans, avec 29.7 % de femmes. Dans l'analyse en intention de traiter, le critère primaire a été observé chez 269 patients (4.29 %) du groupe sous aspirine par rapport à 281 patients (4.48 %) du groupe placebo, il n'y avait donc pas de différences entre les deux groupes. Les saignements gastro-intestinaux étaient rares, ils sont survenus chez 61 (0.97 %) patients du groupe recevant de l'aspirine contre 29 (0.46 %) dans le groupe placebo, soit deux fois plus nombreux dans le groupe aspirine. Il y avait également plus d'effets secondaires dans le bras aspirine (indigestions, RGO, douleurs abdominales, épistaxis). En revanche, dans l'analyse *per protocol* (exclusion des patients ayant moins bien pris le traitement), les participants qui ont reçu de l'aspirine avaient un risque abaissé d'IDM et d'IDM non mortels. Dans cette analyse, l'effet sur les IDM était d'autant plus important que les patients étaient jeunes. Il n'y avait pas d'effet sur les AVC. Le taux d'évènements cardiovasculaires a été beaucoup plus faible que prévu : 9 % contre les 17 % attendus, ce qui rend l'étude plus représentative d'une population à faible risque. Le rôle de l'aspirine dans la prévention primaire chez les patients à risque modéré n'a donc pas pu être abordé précisément. A noter que d'autres analyses d'ARRIVE par poids corporel sont prévues, notamment l'essai américain ADAPTABLE, qui compare différentes doses d'aspirine en fonction du poids corporel.

3- Study design of ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) : a randomized, controlled trial <sup>(56)</sup> : essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, portant sur l'administration de 100 mg d'aspirine ou d'un placebo aux Etats-Unis et en Australie chez 19 114 patients de plus de 70 ans, ou plus de 65 ans (patients noirs et hispaniques aux Etats-Unis) exempts de démence, d'invalidité, de maladies cardiovasculaires, recrutés de 2010 à 2014. Le critère d'évaluation principal est composite et appelé « vie sans incapacité », incluant la mortalité totale (toutes causes), l'apparition de démence, ou une incapacité persistante dans au moins une des activités de la vie quotidienne (Katz). Les chercheurs indiquent que ce critère composite permet d'évaluer la survie sans incapacité, ce qui donne un aperçu plus approprié du rapport bénéfice/risque global de l'aspirine dans la population âgée.

Les premiers résultats de l'étude, publiés en septembre 2018, mettaient en évidence que la prise quotidienne d'aspirine à 100 mg ne permettait pas de réduire la mortalité toutes causes chez les personnes âgées et s'accompagne d'un risque accru d'hémorragie majeure. L'essai a été interrompu en juin 2017, après avoir constaté une absence d'effet bénéfique sur le critère principal d'évaluation. Il

n'y avait pas de différence entre les deux groupes sur le critère principal ; en revanche, le taux d'hémorragie majeure était plus élevé dans le groupe aspirine que dans le groupe placebo (3.8 % contre 2.8 %). La moyenne d'âge était de 74 ans avec 54 % de femmes. Le suivi médian était de 4.7 ans. Un total de 1 052 décès a été constaté sur la période, avec une majorité de décès par cancer (environ 50 %), suivi par les maladies cardiovasculaires (19.3 %) et les hémorragies majeures (5 %). Les décès par cancer étaient plus nombreux dans le groupe aspirine, le taux de cancer gastro-intestinal ayant contribué de manière significative à cette surmortalité.

4- Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D) <sup>(57)</sup> : étude italienne qui évalue l'efficacité de l'aspirine dans la prévention primaire des événements cardiovasculaires majeurs chez les patients diabétiques de type 1 ou 2 de plus de 50 ans, déjà candidats au traitement par statines. Il s'agit d'un essai ouvert évaluant si 100 mg/jour d'aspirine préviennent les événements cardiovasculaires chez les patients sans maladie vasculaire cliniquement manifeste et traités avec la simvastatine (dose initiale de 20 mg/jour). Les patients sont assignés au hasard pour recevoir de l'aspirine + simvastatine ou de la simvastatine seule. Le critère d'évaluation primaire combiné comprendra la mort cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'accident vasculaire cérébral non mortel et l'admission à l'hôpital pour des causes cardiovasculaires (syndrome coronarien aigu, accident ischémique transitoire, procédures de revascularisation non planifiées, maladie vasculaire périphérique). 5 170 patients ont été recrutés de juillet 2007 à janvier 2018.

## MATERIEL ET METHODES

La population cible est la population de diabétiques de type 2, suivie par des médecins généralistes libéraux des départements de Vendée et Loire-Atlantique, Nord et Pas-de-Calais.

Ces recherches n'impliquant pas la personne humaine (pas de participation du patient), l'avis du Comité de Protection des Personnes n'était pas nécessaire. Cependant ces recherches rentrant dans le cadre de la Méthode Référence (MR) 004, j'ai ainsi pu procéder à un engagement de conformité (Annexe n°2).

### OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude est d'évaluer en médecine générale le suivi des diabétiques de type 2 en situation de prévention primaire ainsi que la prescription d'un antiagrégant plaquettaire dans cette situation, de façon comparative entre deux régions distinctes : Vendée et Loire-Atlantique d'une part, Nord et Pas-de-Calais d'autre part.

### METHODOLOGIE

Cette étude se compose de deux parties.

La première est une étude épidémiologique, observationnelle, quantitative, descriptive, transversale, rétrospective et comparative entre des dossiers médicaux de patients des départements de Vendée et Loire-Atlantique d'une part, et du Nord et du Pas-de-Calais d'autre part. Elle a pour but de comparer le suivi global de patients diabétiques en situation de prévention primaire issus de deux régions distinctes, ainsi que la prescription des antiagrégants plaquettaires.

La deuxième est une étude qualitative qui analyse la prescription des antiagrégants plaquettaires en prévention primaire chez les patients diabétiques de type 2, à partir d'un questionnaire adressé aux médecins généralistes ayant participé au recueil précédent.

## LIEU ET POPULATION DE L'ETUDE

### Pour les médecins participant à l'étude :

Un total de 43 médecins généralistes issus des 2 régions ont été contactés par mail ou par téléphone ; dans ce dernier cas un mail complet d'explication leur était ensuite adressé. La plupart ont été choisis par connaissances personnelles. 22 médecins ont accepté de participer au recueil de données et parmi ceux-ci 18 ont répondu au questionnaire.

### Pour les patients participant à l'étude :

Il s'agit de patients diabétiques de type 2, suivis régulièrement par les 22 médecins généralistes ayant participé à l'étude. Le recueil était fait par ces médecins. Un objectif de 10 à 15 fiches patients/médecin était recherché.

### Critères d'inclusion :

- patient diabétique de type 2
- en situation de prévention primaire : absence d'antécédents cardiovasculaires (IDM, AVC, AOMI et sténose carotidienne symptomatique)
- âgé de 18 ans et plus

### Critères de non-inclusion :

- diabétique de type 1, ou diabète indéterminé
- diabète gestationnel
- âge inférieur à 18 ans
- patient en situation de prévention secondaire (antécédent d'IDM, AVC, AOMI et sténose carotidienne symptomatique)
- patient sous traitement anticoagulant
- patient sans suivi régulier auprès de son médecin traitant

## RECUEIL DES DONNEES

Le recueil des données a été fait directement par 18 médecins généralistes eux-mêmes. J'ai ensuite classé les patients dans la catégorie « haut risque cardiovasculaire » ou non, en suivant la

recommandation HAS 2012 détaillée précédemment (nombre de facteurs de risque cardiovasculaire, bilan biologique ou par calcul de l'équation UKPDS quand celui-ci était nécessaire).

Le recueil a été réalisé du 1<sup>er</sup> octobre 2018 au 30 avril 2019.

Les données récupérées dans les dossiers des patients étaient les suivantes : (cf. FICHE PATIENT en Annexe n°2) :

- âge
- sexe
- poids, taille et IMC
- année de début du diabète (durée du diabète)
- les facteurs de risque cardiovasculaire
- les antécédents cardiovasculaires afin de classer le patient en prévention primaire ou secondaire
- le bilan biologique le plus récent incluant : HbA1c, glycémie à jeun, clairance de la créatininémie, bilan lipidique, microalbuminurie et leurs dates respectives
- la présence ou non d'un fond d'œil dans l'année et la présence éventuelle d'une rétinopathie diabétique
- la présence d'une neuropathie diabétique
- la réalisation d'un EDAMI dans les 5 ans
- la réalisation d'une consultation de cardiologie dans les 2 ans
- la réalisation ancienne ou récente d'une consultation de diabétologie
- la liste des traitements en cours (présence d'un antiagrégant plaquettaire ou non)

Une base de données a été créée avec le logiciel EXCEL, afin d'y réaliser l'ensemble des analyses suivantes. Les tests de Student, Khi<sup>2</sup> ou Fisher étaient utilisés en fonction des comparaisons réalisées.

# RESULTATS

## I<sup>ERE</sup> PARTIE : ETUDE QUANTITATIVE

Un total de 294 « fiches patients » a été recueilli (162 dans la région Vendée-Loire-Atlantique et 132 dans la région Nord-Pas-de-Calais). 49 patients présentaient un ou des critère(s) de non-inclusion. 245 patients sont finalement retenus dans l'étude : 131 patients en région Vendée-Loire-Atlantique et 114 en région Nord-Pas-de-Calais.

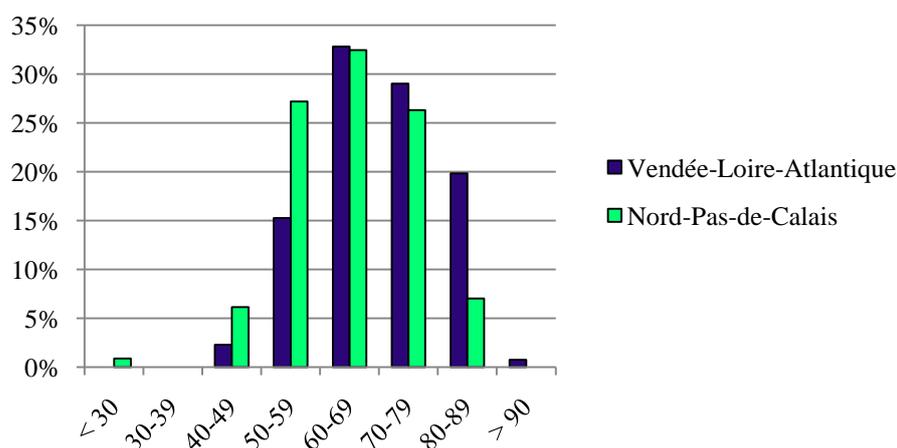
## I. Population

### 1- Répartition des âges et des sexes

Les moyennes d'âge des patients inclus sont de 69,4 ans en Vendée-Loire-Atlantique, contre 64 ans en Nord-Pas-de-Calais ( $p < 0.05$ ), 66,9 ans pour les deux régions. Les médianes d'âge sont respectivement de 69 et 65 ans.

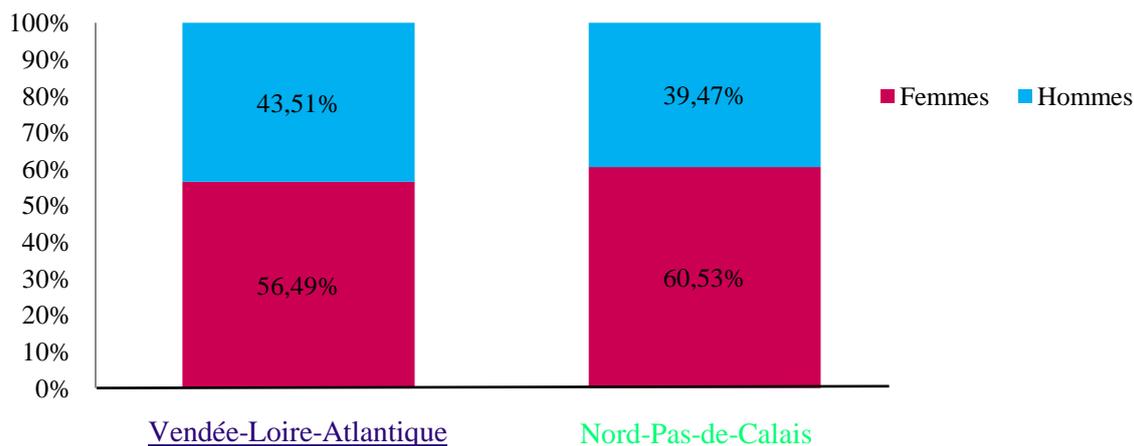
31,3 % des patients de Vendée-Loire-Atlantique contre 14,91 % ( $p < 0.05$ ) des patients de Nord-Pas-de-Calais avaient plus de 75 ans (23,67 % pour les deux régions).

La répartition des âges est détaillée dans la figure ci-après.



**Figure n°1. Répartition des âges**

Les répartitions des sexes, présentées dans la figure suivante, montrent une nette prédominance féminine dans les populations : 56 % en Vendée-Loire-Atlantique, 60 % en Nord-Pas-de-Calais, sans différence régionale ( $p > 0.05$ ).



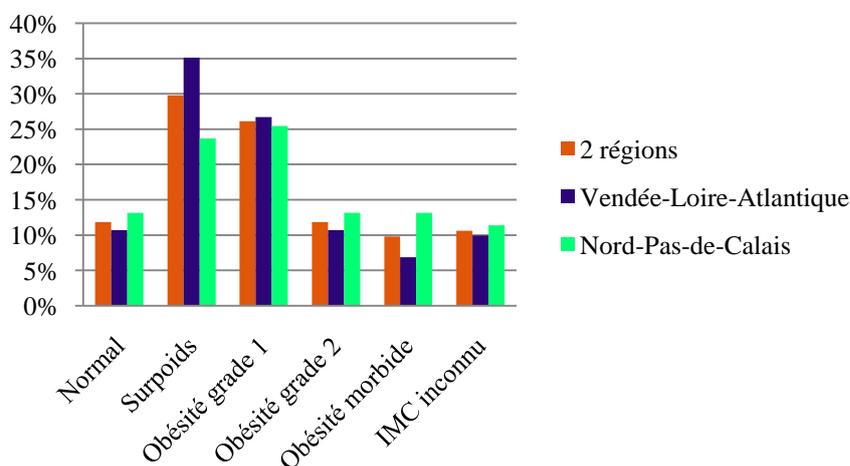
**Figure n°2. Répartition des sexes**

## 2- Répartition des IMC

L'IMC moyen est de 30,66 kg/m<sup>2</sup> en Vendée-Loire-Atlantique, contre 31,89 kg/m<sup>2</sup> en Nord-Pas-de-Calais, sans différence significative ( $p > 0.05$ ), (31.23 kg/m<sup>2</sup> pour les 2 régions). Les médianes sont de 29,59 kg/m<sup>2</sup> contre 31,20 kg/m<sup>2</sup> respectivement.

L'IMC moyen des hommes est de 30.39 kg/m<sup>2</sup> contre 31.82 kg/m<sup>2</sup> pour les femmes ( $p > 0.05$ ). L'IMC médian est de 29.57 kg/m<sup>2</sup> pour les hommes contre 31.2 kg/m<sup>2</sup> pour les femmes.

La répartition des IMC est représentée dans la figure suivante.



**Figure n°3. Répartition des IMC**

## 3- Durées moyennes et médianes de diabète

Les durées moyennes et médianes d'évolution de la pathologie diabétique sont présentées dans le tableau ci-après. Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 régions.

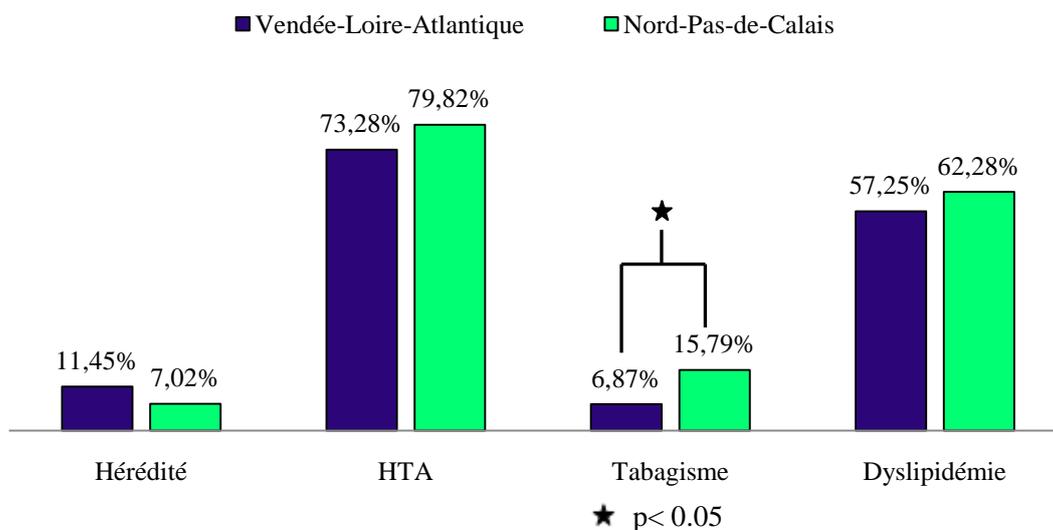
	2 régions	Vendée-Loire-Atlantique	Nord-Pas-de-Calais
Durée moyenne (années)	10,6	11	10,14
Durée médiane (années)	10	11	10
Durée inconnue (% patients)	6,53 %	6,87 %	6,14 %

**Tableau n°1. Durées moyennes et médianes de diabète**

## II. Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire

Le nombre moyen de facteurs de risque cardiovasculaire par patient est de 1,56 dans les deux régions, 1,49 en Vendée-Loire-Atlantique et 1.65 en Nord-Pas-de-Calais ( $p > 0.05$ ).

Les différences régionales de prévalence de l'hérédité (figure n°4 ci-contre), de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie ne montrent pas de différence significative ( $p > 0.05$ ) ; le tabagisme est statistiquement plus fréquent en région Nord-Pas-De Calais ( $p < 0.05$ ).



**Figure n°4. Prévalence des facteurs de risque cardio-vasculaire**

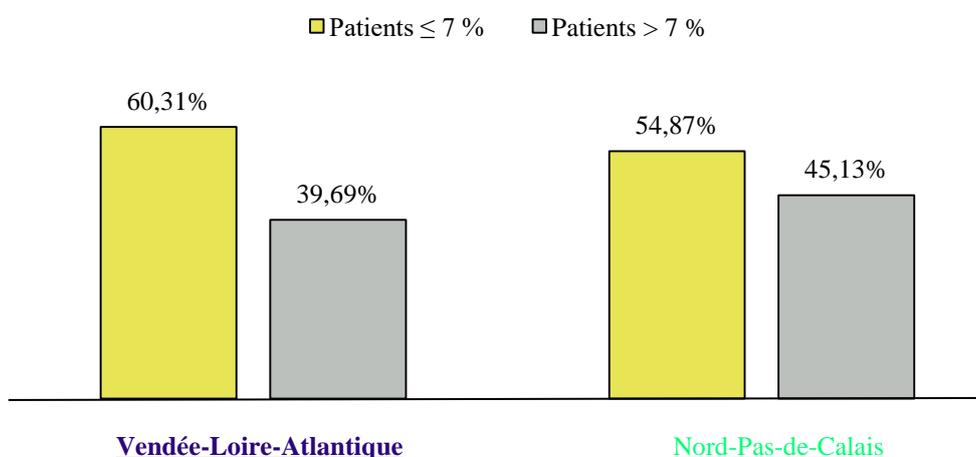
Concernant la présence d'un éthyisme chronique, 7,76 % des patients étaient concernés (9,16 % en Vendée-Loire-Atlantique contre 6,14 % en Nord-Pas-de-Calais ( $p > 0.05$ )).

### III. Critères de suivi biologique du diabète

#### 1- L'hémoglobine glyquée (HbA1c)

80,15 % des patients de Vendée-Loire-Atlantique contre 78,95 % des patients de Nord-Pas-de-Calais (79,59 % pour les 2 régions) avaient réalisé une HbA1c dans les 4 mois ( $p > 0.05$ ).

57,79 % des patients avaient une HbA1c  $\leq 7$  % (60,31 % en Vendée-Loire-Atlantique contre 54,87 % en Nord-Pas-de-Calais,  $p > 0.05$ ), figure n°5 ci-après.



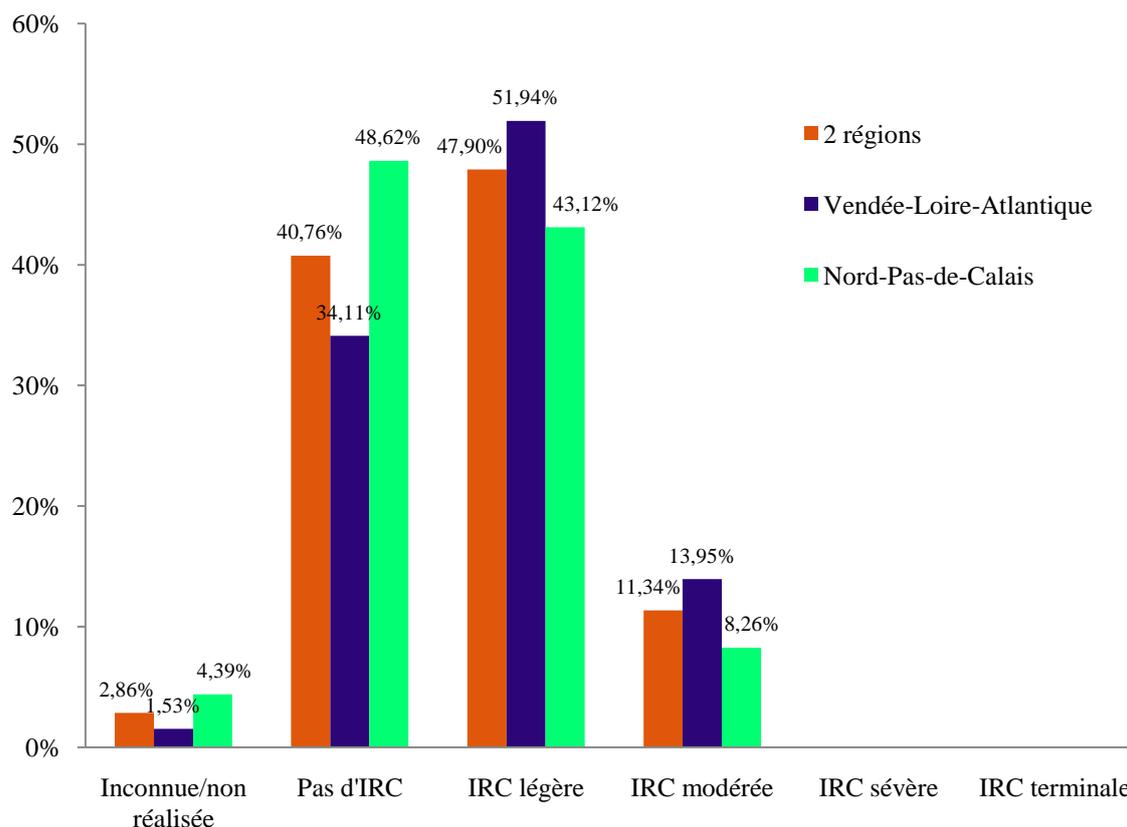
**Figure n°5. Taux d'hémoglobine glyquée**

#### 2- Clairance de la créatininémie

89,31 % des patients de Vendée-Loire-Atlantique contre 90,35 % des patients de Nord-Pas-de-Calais (89,80 % pour les 2 régions) avaient réalisé une créatininémie dans l'année ( $p > 0.05$ ).

La valeur moyenne de créatininémie est significativement plus faible en Vendée-Loire-Atlantique (81.5 ml/mn contre 87.2 ml/mn,  $p < 0.05$ ).

La répartition des stades de clairance de la créatininémie (figure n°6) n'a pas montré de différences régionales ( $p > 0.05$ ).



**Figure n°6. Clairance de la créatininémie**

### 3- Bilan lipidique et patients sous statines

74,05 % des patients de Vendée-Loire-Atlantique contre 91,23 % des patients de Nord-Pas-de-Calais (82,04 % pour les 2 régions) avaient réalisé une exploration d'une anomalie lipidique dans l'année ( $p < 0.05$ ).

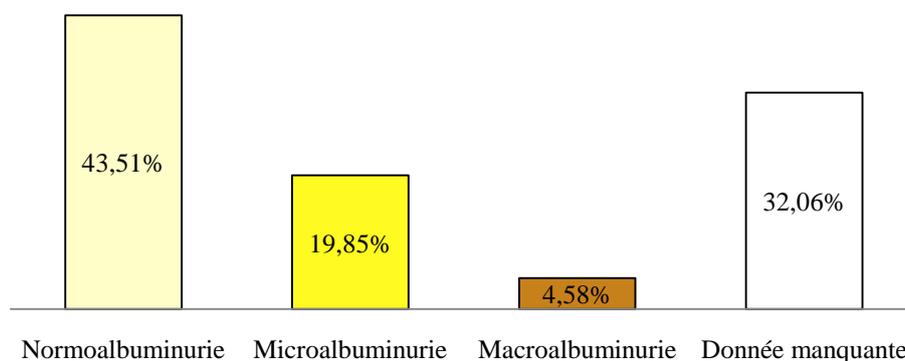
51,15 % des patients de Vendée-Loire-Atlantique contre 58,77 % des patients de Nord-Pas-de-Calais (54,69 % pour les 2 régions) étaient traités par statine ( $p > 0.05$ ).

Le chiffre moyen de LDL-cholestérol est de 1.02 g/L (1.06 g/L en Vendée-Loire-Atlantique contre 0.97 g/L en Nord-Pas-de-Calais ;  $p > 0.05$ ), de HDL-cholestérol est 0.50 g/L (0.51 g/L VS 0.46 g/L ;  $p > 0.05$ ) et de triglycérides est 1.62 g/L (1.49 g/L VS 1.75 g/L ;  $p < 0.05$ ).

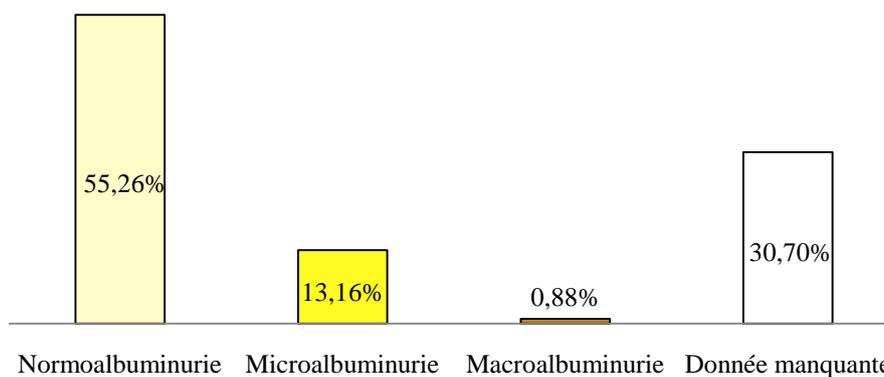
### 4- Microalbuminurie

59,54 % des patients de Vendée-Loire-Atlantique contre 64,04 % des patients de Nord-Pas-de-Calais (61,63 % pour les 2 régions) avaient réalisé une microalbuminurie dans l'année ( $p > 0.05$ ). En

moyenne, 2.86 % des patients avaient une macroalbuminurie. Il n'y avait pas de différence régionale de répartition des stades d'albuminurie (figures n°7 et 8,  $p > 0.05$ , test exact de Fisher).



**Figure n°7. Stade de la dernière albuminurie réalisée**  
**Vendée-Loire-Atlantique**



**Figure n°8. Stade de la dernière albuminurie réalisée**  
**Nord-Pas-de-Calais**

## IV. Critères de suivi paracliniques du diabète

### 1- Fond d'œil et rétinopathie diabétique

La réalisation d'un fond d'œil dans l'année et la présence d'une rétinopathie diabétique étaient significativement plus fréquentes en région Nord-Pas-de-Calais (tableaux n°2 et 3).

	Oui	Non	Donnée inconnue
2 régions	57,14 %	40,41 %	2,45 %
Vendée-Loire-Atlantique	48,85 % *	46,56 %	4,58 %
Nord-Pas-de-Calais	66,67 % *	33,33 %	0,00 %

\*  $p < 0.05$

**Tableau n°2. Réalisation d'un fond d'œil dans l'année**

	Oui	Non	Donnée inconnue
2 régions	4,08 %	77,96 %	17,96 %
Vendée-Loire-Atlantique	3,05 % *	78,63 %	18,32 %
Nord-Pas-de-Calais	5,26 % *	77,19 %	17,54 %

\* p &lt; 0.05

**Tableau n°3. Présence d'une rétinopathie diabétique**

## 2- Neuropathie diabétique

Il n'y avait pas de différence régionale quant à la présence d'une neuropathie (tableau n°4).

	Oui	Non	Donnée inconnue
2 régions	3,67 %	80,82 %	15,51 %
Vendée-Loire-Atlantique	3,82 %	83,21 %	12,98 %
Nord-Pas-de-Calais	3,51 %	78,07 %	18,42 %

**Tableau n°4. Présence d'une neuropathie diabétique**

## 3- Echo-doppler artériel des membres inférieurs inférieur à 5 ans

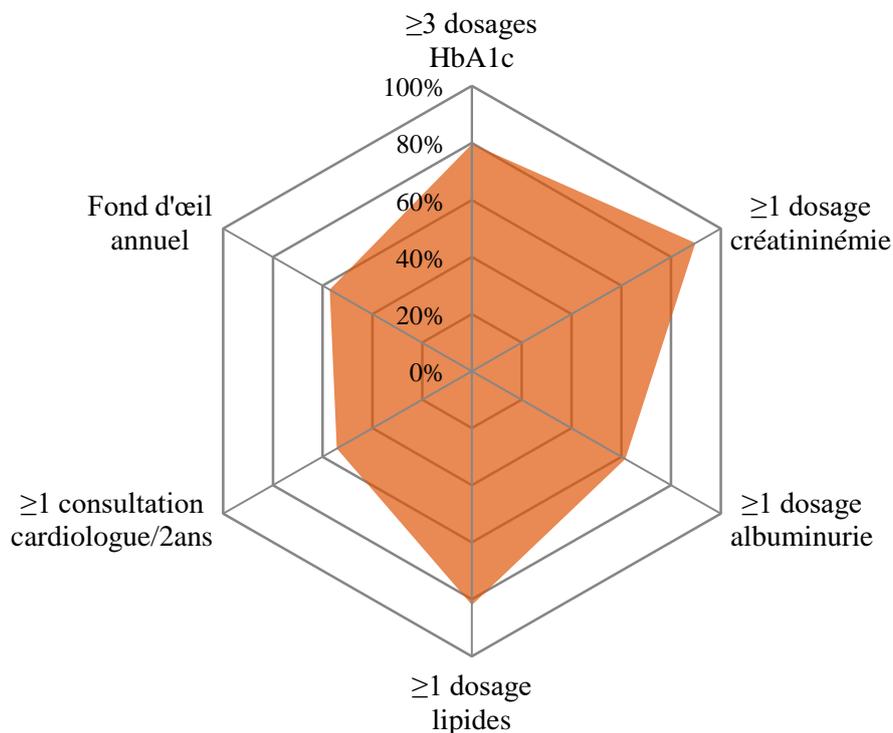
32,82 % des patients de Vendée-Loire-Atlantique contre 22,81 % des patients de Nord-Pas-de-Calais (28,16 % pour les 2 régions) avaient réalisé un écho-doppler des membres inférieurs dans les 5 ans (p > 0.05).

## 4- Consultation cardiologique dans les 2 ans

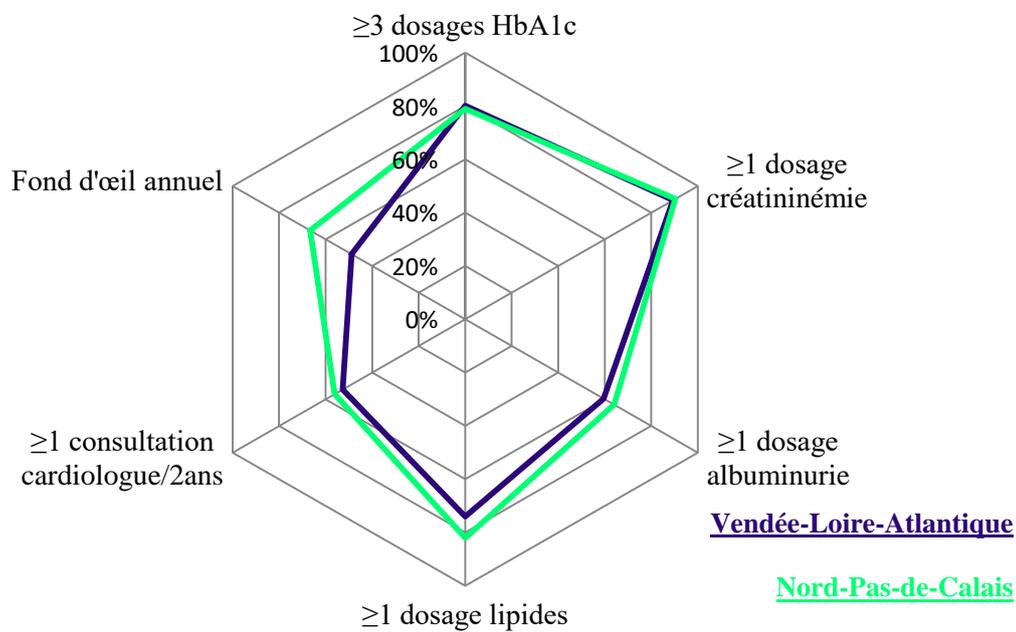
52,67 % des patients de Vendée-Loire-Atlantique contre 56,14 % des patients de Nord-Pas-de-Calais (54,29 % pour les 2 régions) avaient consulté un(e) cardiologue dans les 2 ans (p > 0.05).

## 5- Consultation diabétologique (ancienne ou récente)

34,35 % des patients de Vendée-Loire-Atlantique contre 25,44 % des patients de Nord-Pas-de-Calais (30,20 % pour les 2 régions) avaient déjà consulté un(e) diabétologue (p > 0.05).

6- Suivi global du patient diabétique dans notre échantillon

**Figure n°9. Proportion des patients ayant bénéficié des examens de suivi recommandés (2 régions)**



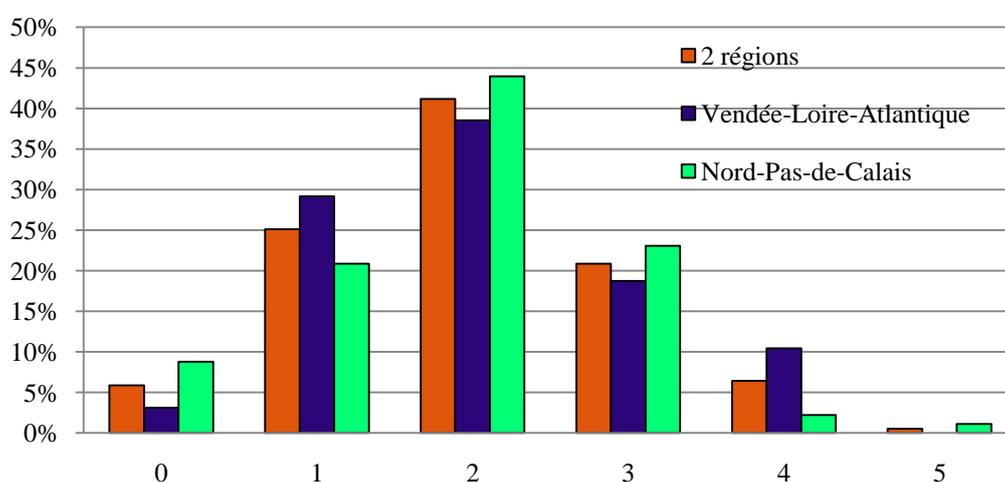
**Figure n°10. Proportion des patients ayant bénéficié des examens de suivi recommandés**

## V. Thérapies

### 1- Thérapies anti-HTA chez les hypertendus

Comme vu précédemment, 73,28 % des patients de Vendée-Loire-Atlantique et 79,82 % de Nord-Pas-de-Calais sont hypertendus ( $p > 0.05$ ). Sur l'ensemble des échantillons, 70,99 % des patients de Vendée-Loire-Atlantique et 72,81 % des patients de Nord-Pas-de-Calais ont une HTA traitée par au moins un médicament (71,84 % pour les 2 régions,  $p > 0.05$ ).

Le nombre moyen d'antihypertenseurs est de 2.04 en Vendée-Loire-Atlantique contre 1.92 en Nord-Pas-de-Calais ( $p > 0.05$ ). La figure n°11 présente la répartition du nombre d'antihypertenseurs chez les patients hypertendus.



**Figure n°11. Répartition du nombre d'antihypertenseurs chez les patients hypertendus**

Parmi les 176 patients ayant une hypertension artérielle traitée (un ou plusieurs médicaments), le découpage de la prescription des différentes classes médicamenteuses est le suivant :

	IEC	ARA2	Inhibiteur calcique	Bêtabloquant	Diurétique thiazidique
<b>2 régions</b>	82	77	72	62	78
<b>Vendée-Loire-Atlantique</b>	33	51	36	32	44
<b>Nord-Pas-de-Calais</b>	49	26	36	30	34

**Tableau n°5 : Nombre de patients hypertendus traités par classe d'antihypertenseur**

Parmi les patients sous bithérapie antihypertensive, les associations les plus fréquentes étaient :

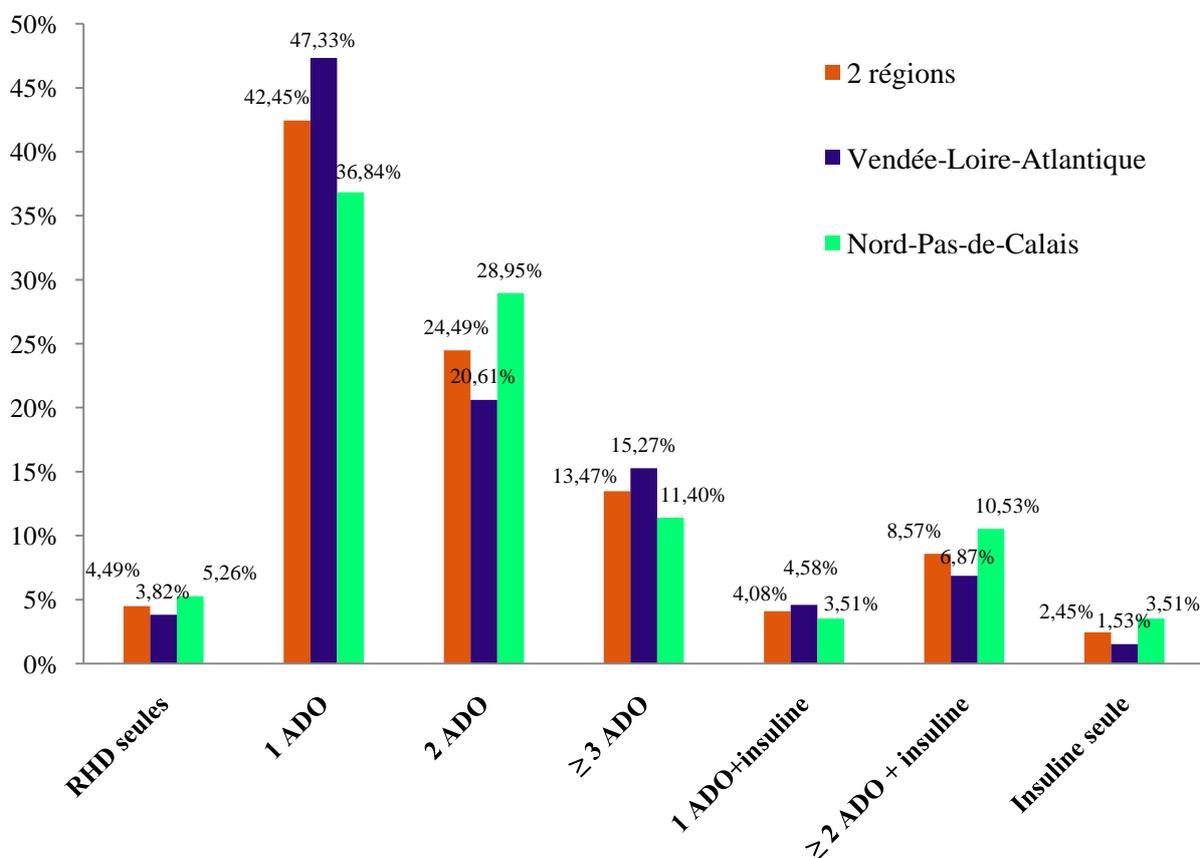
- en Vendée-Loire-Atlantique: Sartan + diurétique thiazidique (24.32 %), IEC + diurétique thiazidique (18.92 %) et IEC + Inhibiteur calcique (18.92 %),
- en Nord-Pas-de-Calais : IEC + Inhibiteur calcique (40 %), Sartan + diurétique thiazidique (12.5 %) et bêtabloquant + diurétique thiazidique (12.5 %).

## 2- Thérapies antidiabétiques

86,12 % des patients sont sous biguanides (88,55 % en Vendée-Loire-Atlantique, 83,33 % en Nord-Pas-de-Calais). Concernant les autres ADO, viennent ensuite les IDPP4 (28.98 % de l'échantillon total) puis les sulfamides (27.35 %), puis les glinides (4.90 %), et enfin les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (2.45 %). 15,10 % des patients avaient au moins une insulinothérapie (12,98 % en Vendée-Loire-Atlantique, 17,54 % en Nord-Pas-de-Calais).

Il n'y avait pas de différence significative de répartition régionale des thérapies antidiabétiques (figure n°11,  $p > 0.05$ , test exact de Fisher).

Les répartitions des thérapies antidiabétiques n'ont pas montré de différence significative régionale. Elles sont représentées sur la figure n°12 ci-après.



**Figure n°12 : Thérapies antidiabétiques**

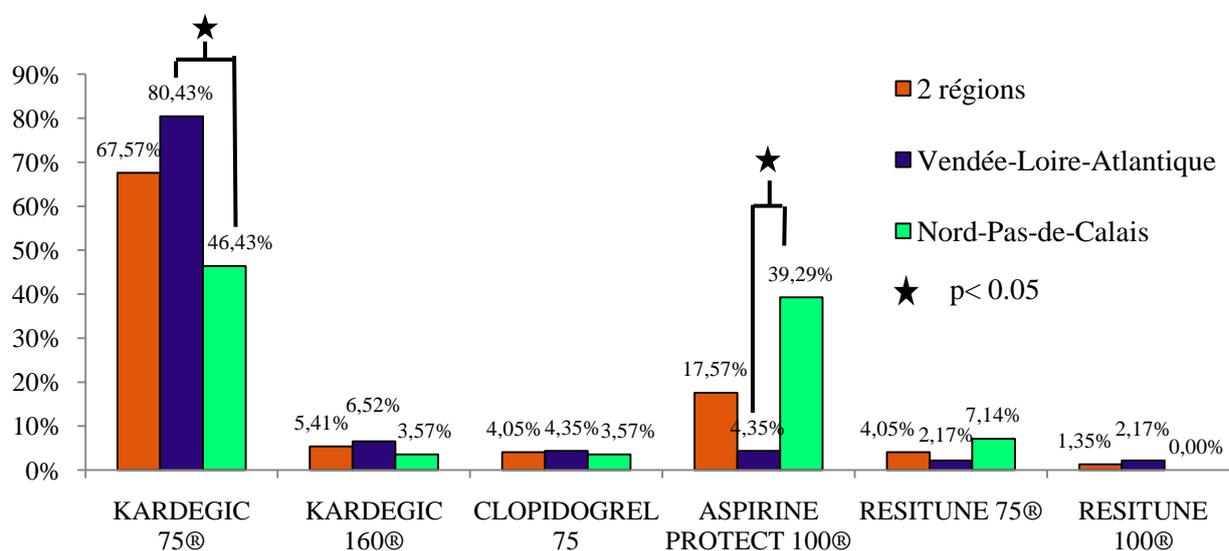
### 3- Antiagrégants plaquettaires et écart avec la recommandation HAS 2012

	2 régions	Vendée-Loire-Atlantique	Nord-Pas-de-Calais
Patients de l'échantillon devant bénéficier d'un AAP selon la recommandation HAS 2012 (risque cardiovasculaire élevé)	95,10 %	93,13 %	97,37 %
Patients ayant bénéficié d'un AAP dans l'échantillon	30,20 %	35,11 %	24,56 %
Rapport	1/3	3/8	1/4

**Tableau n°6. Antiagrégation plaquettaire**

Environ 95 % des patients de notre échantillon ont été considérés comme à risque cardiovasculaire élevé si l'on suit la recommandation HAS 2012, et donc théoriquement éligibles à une antiagrégation plaquettaire. En pratique, environ 30 % de notre échantillon était réellement sous antiagrégant plaquettaire (tableau n°6). Les proportions régionales n'ont pas montré de différence significative.

Les thérapeutiques antiagrégantes prescrites sont représentées sur la figure n°13. Les différences régionales étaient statistiquement significatives concernant Kardegic 75® et Aspirine Protect 100®.



**Figure n°13. Type d'antiagrégation prescrite**

## II<sup>ème</sup> partie : QUESTIONNAIRE

18 médecins ayant participé au recueil de patients ont également participé à un questionnaire en ligne, afin d'identifier les facteurs motivant ou limitant leurs prescriptions d'antiagrégants plaquettaires en prévention primaire. Une version papier est disponible en Annexe n°4.

### I. Caractéristiques des participants

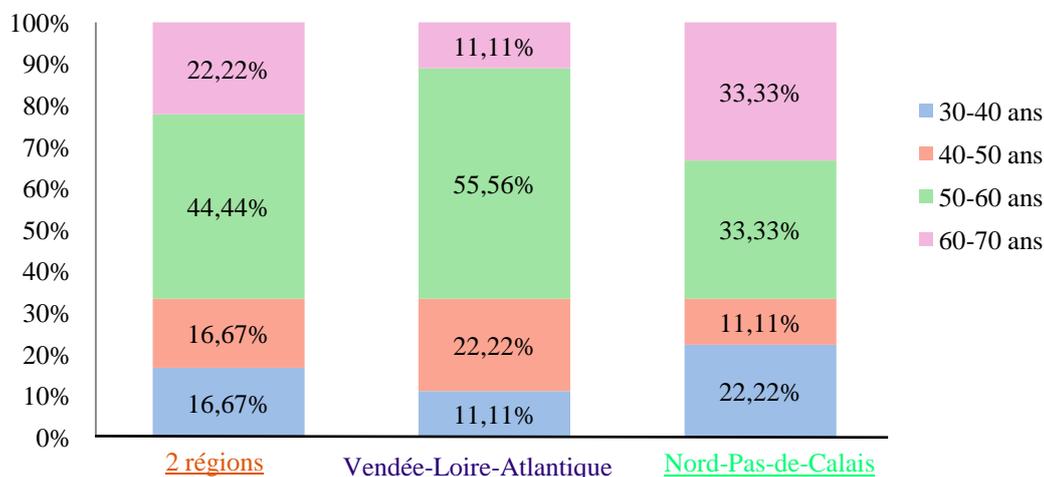
La moitié des répondants (9) travaillait en région Nord-Pas-de-Calais, l'autre moitié exerçait en région Loire-Atlantique-Vendée.

- La répartition des sexes était la suivante :

	Femmes	Hommes
2 régions	33.33 %	66.67 %
Vendée-Loire-Atlantique	44.44 %	55.56 %
Nord-Pas-de-Calais	22.22 %	77.78 %

**Tableau n°7. Répartition des sexes des répondants**

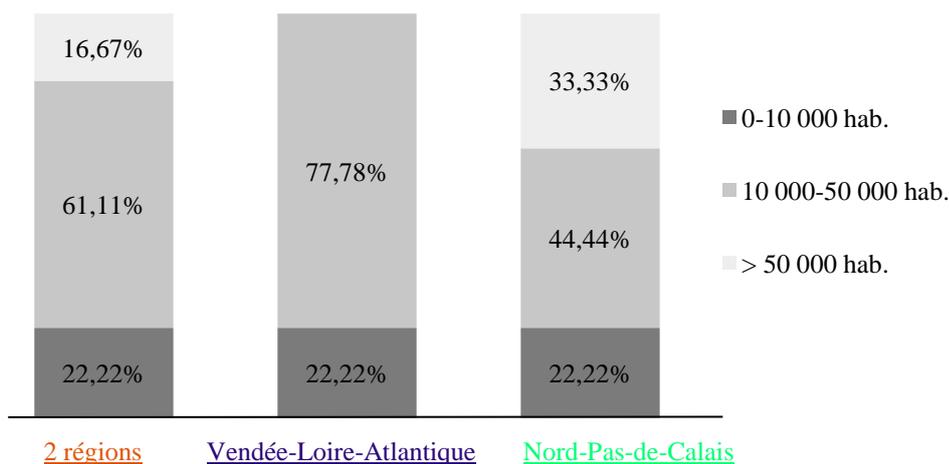
- La répartition des âges était la suivante :



**Figure n°14. Répartition des répondants par tranches d'âges**

- Dans chacune des 2 régions, 77.8 % exerçaient une activité de médecin généraliste uniquement ; 22.2 % exerçaient une autre activité en parallèle (soins palliatifs, médecin coordonnateur en EHPAD, etc.)

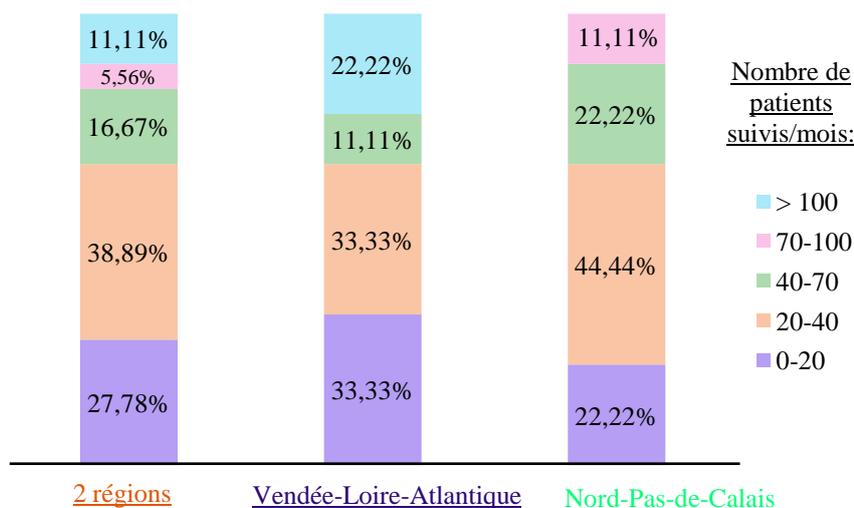
- L'année moyenne d'installation était 1996, soit 22 ans d'exercice (20 ans en Vendée-Loire-Atlantique contre 24 en Nord-Pas-de-Calais). La pratique en groupe était majoritaire : 88.9 % des répondants, contre 11.1 % de pratique seul(e), dans les 2 régions.
- En Vendée-Loire-Atlantique, 55.56 % exercent en milieu urbain, 44.44 % en milieu rural ; en Nord-Pas-de-Calais 88.89 % exercent en milieu urbain contre 11.11 % en milieu rural. La plupart exercent dans des villes moyennes, selon la répartition suivante :



**Figure n°15. Milieu d'exercice des répondants**

## II. Suivi du diabétique de type 2

- Le nombre de patients diabétiques que les praticiens estimaient suivre par mois était variable selon les répondants :



**Figure n°16. Nombre de patients diabétiques suivis mensuellement, estimé par les répondants**

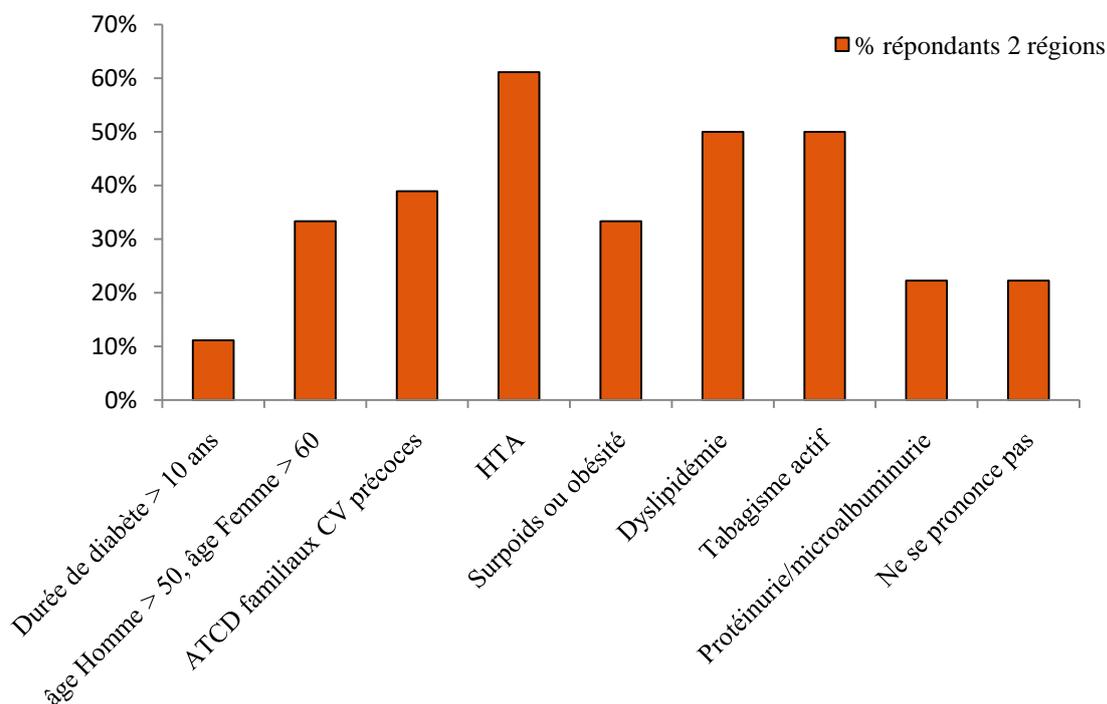
- A la question « Sur une échelle de 0 à 10, comment estimez-vous être à l'aise avec le suivi du patient diabétique de type 2 ? », le score moyen était de 7.67, pour une étendue de 4 (score minimal= 5, score maximal= 9), sans différence régionale.
- La quasi-totalité (94.4 %) des participants ont répondu « non » à la question : « Assurez-vous le suivi du patient diabétique de type 2 toujours seul(e) ? » contre 5.6 % de répondants « oui » (1 répondant).
- Si la réponse à la question précédente était « non », les participants étaient invités à cocher la fréquence de leur recours à l'avis d'un(e) diabétologue ; le résultat est le suivant :

	Rare	Peu fréquent	Fréquent	Très fréquent	Systématique	Ne se prononce pas
2 régions	16.67 %	55.56 %	11.11 %	11.11 %	0 %	5.56 %
Vendée-Loire-Atlantique	11.11 %	55.56 %	22.22 %	11.11 %	0 %	0 %
Nord-Pas-de-Calais	22.22 %	55.56 %	0 %	11.11 %	0 %	11.11 %

**Tableau n°8. Recours à l'avis d'un(e) diabétologue selon les répondants**

### III. Prescription d'un antiagrégant plaquettaire en prévention primaire

- A la question « Vous arrive-t-il de prescrire un antiagrégant plaquettaire en prévention primaire (absence de toute complication microvasculaire (rétinopathie, neuropathie, néphropathie) ou macrovasculaire (IDM, AVC, AOMI, sténose carotidienne)) chez le patient diabétique de type 2 ? », les réponses étaient les suivantes :
  - OUI, FREQUEMMENT : 27.78 % (2 régions), 33.33 % en Vendée-Loire-Atlantique, 22.22 % en Nord-Pas-de-Calais
  - NON, PEU FREQUEMMENT : 44.44 % (2 régions), 33.33 % en Vendée-Loire-Atlantique, 55.56 % en Nord-Pas-de-Calais
  - OCCASIONNELLEMENT : 27.78 % (2 régions), 33.33 % en Vendée-Loire-Atlantique, 22.22 % en Nord-Pas-de-Calais
- A la question « Si vous prescrivez un antiagrégant plaquettaire chez un patient diabétique de type 2 en prévention primaire, pour quelle(s) raison(s) ? », les réponses étaient les suivantes :

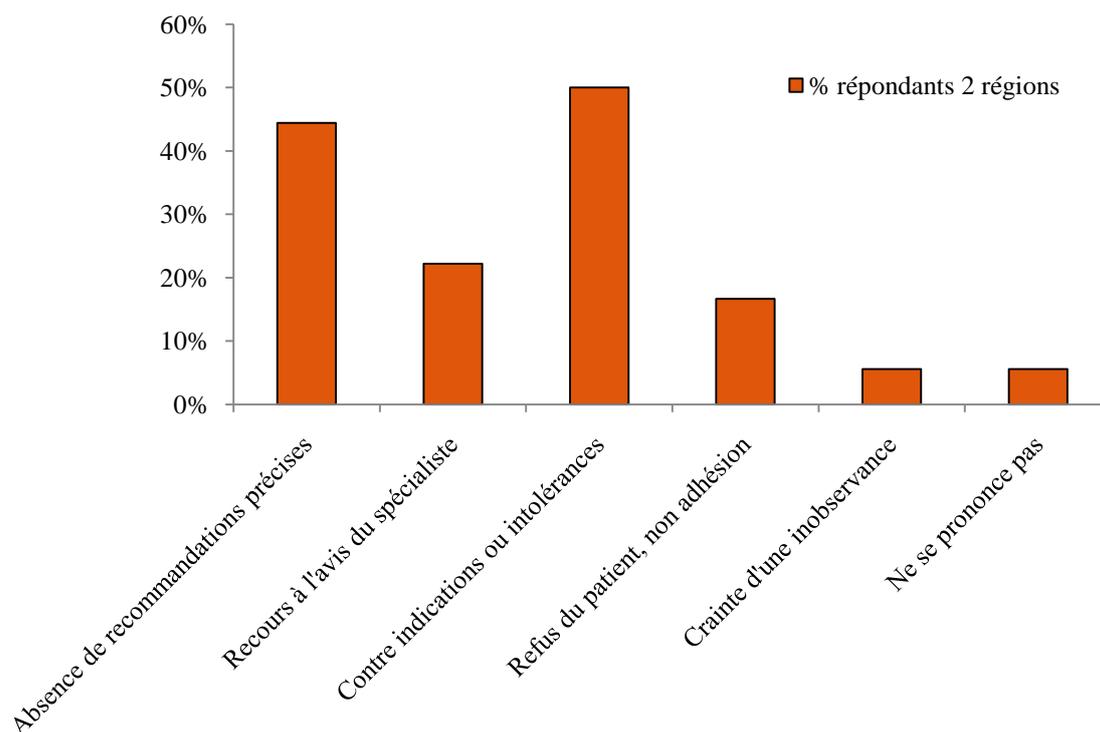


**Figure n°17. Facteurs motivant la prescription d'un antiagrégant plaquettaire en prévention primaire**

Le détail des réponses par région est présenté dans le tableau suivant ; il n'y avait pas de différence significative entre les 2 régions :

	% répondants Vendée-Loire-Atlantique	% répondants Nord-Pas-de-Calais
Durée de diabète > 10 ans	22.22 %	0 %
Age Homme > 50, Age > Femme > 60	44.44 %	22.22%
ATCD familiaux CV précoces	55.56 %	22.22 %
HTA	55.56 %	66.67 %
Surpoids ou obésité	44.44 %	22.22 %
Dyslipidémie	44.44 %	55.56 %
Tabagisme actif	55.56 %	44.44 %
Protéinurie / Microalbuminurie	44.44 %	0 %
Ne se prononce pas	11.11 %	33.33 %

- A la question « Si vous ne le prescrivez pas, alors que l'antiagrégant plaquettaire vous semble indiqué, pour quelle(s) raison(s) ? », les réponses étaient les suivantes :

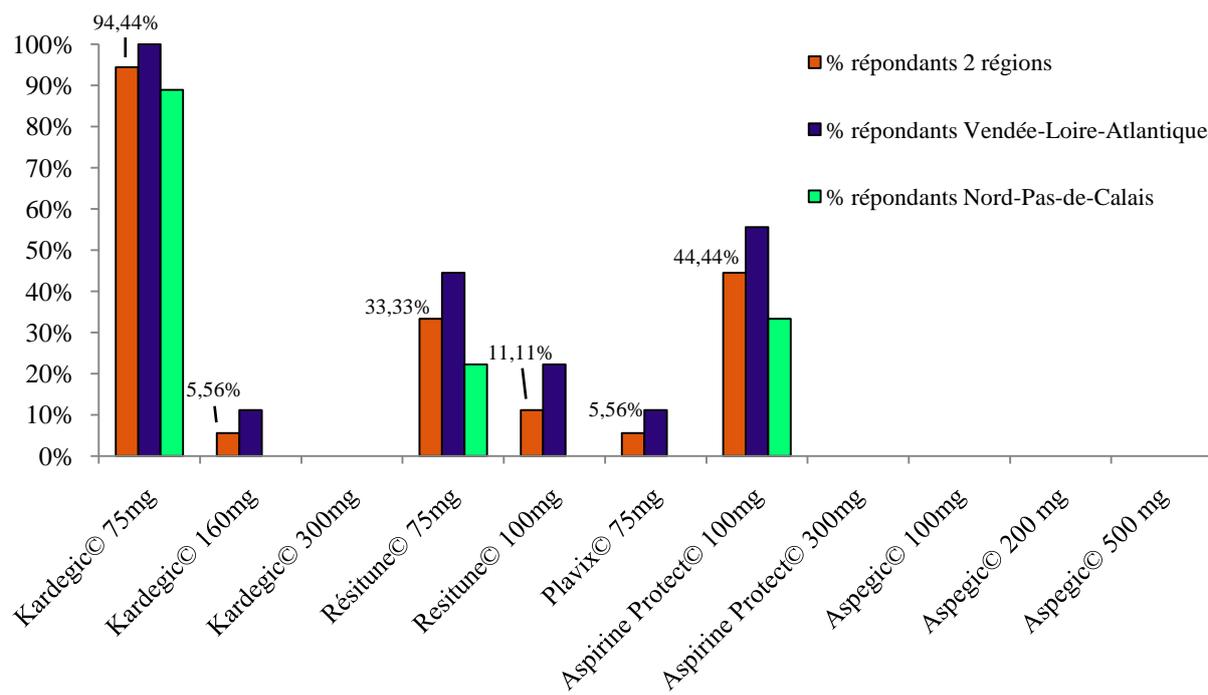


**Figure n°18. Facteurs limitant la prescription d'un antiagrégant plaquettaire en prévention primaire**

Le détail des réponses par région est présenté dans le tableau suivant ; il n'y avait pas de différence significative entre les 2 régions :

	% répondants Vendée-Loire-Atlantique	% répondants Nord-Pas-de-Calais
Absence de recommandations précises	55.56 %	33.33 %
Recours à l'avis du spécialiste	33.33 %	11.11 %
Contre-indications ou intolérances	77.78 %	22.22 %
Refus du patient, non adhésion	22.22 %	11.11%
Crainte d'une inobservance	0 %	11.11 %
Ne se prononce pas	0 %	11.11 %

- A la question : « En cas de prescription (en prévention primaire), quel(s) médicament(s) choisissez-vous ? », les réponses étaient les suivantes :



**Figure n°19. Médicaments choisis en cas de prescription**

## DISCUSSION

### I. Analyse de la population

#### 1- Répartition des âges et des sexes

Les moyennes d'âge des échantillons sont comparables à la moyenne française des diabétiques, puisque l'âge moyen des patients en ALD pour diabète en France en 2016 était de 66 ans <sup>(58)</sup>. Les chiffres régionaux sont eux similaires aux données de 2013. <sup>(7)</sup>

Les patients de l'échantillon Vendée-Loire-Atlantique étaient significativement plus âgés (69,4 ans). Ceci peut s'expliquer par une population générale plus âgée dans cette région, ou par un âge de début de diabète plus tardif. Les patients du Nord-Pas-de-Calais, plus jeunes, débuteraient un diabète plus précocement que les patients de l'Ouest mais aussi que la moyenne nationale, probablement en lien avec des habitudes alimentaires différentes et à un niveau socio-économique moins favorisé. Un quart des patients diabétiques en France a plus de 75 ans <sup>(5)</sup>, ce qui était le cas dans notre échantillon (23,67 %), avec une nette différence régionale (31,3 % vs 14,91 %,  $p < 0.05$ ), confirmant une population diabétique plus âgée dans l'Ouest.

53 % des patients en ALD pour diabète en 2016 étaient des hommes <sup>(58)</sup>. Nos échantillons étaient eux principalement composés de femmes. Ceci peut s'expliquer par un échantillon âgé (et donc à prédominance féminine), en particulier en région Vendée-Loire-Atlantique. De plus, parmi nos critères de non-inclusion, était notifié le suivi régulier auprès de son médecin traitant. Ceci peut supposer un biais de sélection au sein de notre échantillon, avec un possible meilleur suivi des femmes quant à leur pathologie diabétique (consultations médecin traitant plus fréquentes, biologies plus régulières, etc.).

#### 2- Répartition des IMC

Dans l'étude ENTRED 2 (Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques) (2007-2010) <sup>(59)</sup>, l'IMC moyen des hommes était de 29.1 pour les hommes, et de 30 pour les femmes ; l'IMC médian était de 28.7 pour les hommes 29.3 pour les femmes. Nous constatons des chiffres moyens et médians supérieurs dans nos échantillons.

Il n'y avait pas de différences significatives régionales, avec des IMC moyens supérieurs à 30 (30.66 en Vendée-Loire-Atlantique contre 31.89 en Nord-Pas-de-Calais). Une très large majorité des patients des 2 régions étaient donc soit en surpoids soit obèses.

Ces éléments confirment l'épidémie actuelle du surpoids et de l'obésité. Même si notre échantillon n'incluait que les diabétiques de type 2 et en prévention primaire (contrairement à ENTRED 2 qui incluait 8 926 diabétiques adultes à partir des données de l'Assurance Maladie), les chiffres d'IMC des diabétiques semblent donc croissants depuis plus de 10 ans.

### 3- Durées moyennes et médianes de diabète

Il n'y avait pas de différence significative en termes de durées moyennes de diabète, qui sont relativement longues puisque se situant aux alentours de 10.5 ans, faisant de cet élément un critère de prescription d'un antiagrégant plaquettaire selon la recommandation HAS 2012, et un item du score de prédiction cardiovasculaire UKPDS utilisé chez le patient diabétique. De plus le critère « durée de diabète > 10 ans » est un élément de sévérité fréquemment pris en compte dans les études cliniques traitant du diabète de type 2.

## II. Prévalence et traitements des facteurs de risque cardiovasculaire

Les prévalences de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie sont élevées ; ces facteurs de risque cardiovasculaire semblent bien connus par les médecins, notamment par le fait qu'ils découlent d'un bilan biologique ou d'une mesure chiffrée et entraînent la plupart du temps une prescription médicamenteuse.

Concernant l'**hypertension artérielle**, les chiffres (71,84 % d'hypertendus traités dans les 2 régions) sont inférieurs aux dernières données de l'InVS de 2009 <sup>(60)</sup> qui retrouvaient 76.1 % des patients diabétiques traités par antihypertenseurs. Cependant, ces données incluaient tous les diabétiques (prévention primaire et secondaire), ce qui sous-entend que la survenue d'un évènement cardiovasculaire intensifie probablement le traitement cardiovasculaire.

Une grande majorité des patients de notre échantillon a une hypertension artérielle traitée avec une moyenne d'environ 2 traitements antihypertenseurs. Ceci rend compte de la bonne vigilance vis-à-vis de ce facteur de risque, en regard de sa grande prévalence, et de son bon contrôle médicamenteux (plus de 40 % des patients hypertendus ont au moins 2 antihypertenseurs). Cependant, nous ne disposons pas de données concernant sa maîtrise (objectif tensionnel) ; le choix a été fait de ne pas relever les derniers chiffres de pression artérielle pris au cabinet, du fait d'un potentiel biais de déclaration. Une auto-mesure à domicile ou un holter tensionnel aurait été le meilleur moyen de vérifier le contrôle clinique de l'HTA.

Ces données nous suggèrent que l'hypertension artérielle semble être le facteur de risque le plus surveillé chez le patient diabétique en prévention primaire (mesure chiffrée, surveillance aisée, traitement « facile »).

Dans ses recommandations datant de 2018 <sup>(61)</sup>, l'ESC insistait sur :

- la nécessité rapide d'une bithérapie afin d'améliorer la rapidité, l'efficacité et la prévisibilité du contrôle tensionnel chez la plupart des patients ; « la monothérapie ne doit généralement pas être utilisée en première intention, sauf pour les patients âgés et ceux à faible risque CV présentant une hypertension de grade 1 ». <sup>(61)</sup>
- l'association d'un bêtabloquant à un diurétique ou à un autre médicament des autres grandes classes, lorsqu'il existe une indication spécifique (cardiopathie ischémique, dysfonction ventriculaire gauche, contrôle de la fréquence en cas de fibrillation atriale).

Dans nos échantillons, nous pouvons souligner la part importante de patients en bi-, tri- voire quadrithérapie (68 % des patients), suggérant une facilité dans l'intensification médicamenteuse. Au vu des recommandations citées précédemment, nous pouvons ainsi regretter un trop grand nombre de patients en monothérapie (25 % pour les 2 régions) ou non traités (environ 5 %) et une probable surprescription de bêtabloquants (35 % pour les 2 régions), dont les effets indésirables ne sont pas négligeables. Les bithérapies les plus courantes dans nos échantillons sont sensiblement différentes entre les deux régions ; des habitudes personnelles de prescription - en particulier des thérapies combinées - sont plausibles, elles favorisent cependant l'observance.

Une grande majorité des patients hypertendus sont traités par inhibiteur du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA II), traduisant la probable large visée néphroprotectrice de cette prescription, proportion qui était passée de 45 % à 62 % entre 2000 et 2009 <sup>(60)</sup>. Les rapports IEC/ARAII semblent s'inverser entre les régions peut-être par un plus grand nombre d'effets indésirables (toux ?) ou par des habitudes régionales de prescriptions. Une logique d'économie de santé devrait se rapprocher des prescriptions des médecins du Nord-Pas-de-Calais de notre échantillon en raison du moindre coût des sartans.

Concernant la **dyslipidémie**, les chiffres (54.69 % de patients dyslipidémiques traités) confirment la tendance globale à l'augmentation de la prescription, puisque les chiffres de l'Assurance Maladie s'élevaient à 51.6 % de diabétiques traités par statines en 2009 (contre 23.9 % en 2000) <sup>(60)</sup>, et 59 % selon l'étude ENTRED2 (période 2007-2010). La tendance semble donc être à l'intensification des traitements (statines) - y compris chez les patients en prévention primaire- et peut-être des règles hygiéno-diététiques, même si cet élément reste difficile à évaluer.

L'exploration annuelle d'une anomalie lipidique reste à des taux élevés, notamment dans le Nord-Pas-de-Calais (différence significative). Cette différence régionale était déjà présente sur les

données de 2013 (69 % en Pays de la Loire contre 78 % en Nord-Pas-de-Calais)<sup>(62)</sup>, avec davantage de dosages chez les hommes. Ceci peut s'expliquer par une prévalence plus importante de la dyslipidémie (différence non significative dans notre échantillon) et par une population globalement plus jeune dans le Nord-Pas-de-Calais ; donc probablement une plus importante sensibilité et une plus grande fréquence de la part des généralistes à dépister ce facteur de risque cardiovasculaire. Il en découle une prescription de statine plus fréquente en région Nord-Pas-de-Calais (différence non significative). En outre, en région Vendée-Loire-Atlantique, l'âge plus élevé des patients pourrait être un facteur limitant ce dosage (plus faible innocuité des statines à un âge élevé). En effet, dans cette région, 31 % des patients ont plus de 75 ans, élément limitant probablement la prescription d'une statine. Au grand âge, l'indication d'une statine en prévention primaire est débattue (balance bénéfique/risque discutable). L'étude SAGA (Statine Au Grand Age, CHU de Bordeaux) est actuellement en cours sur le territoire national ; son but est d'évaluer l'intérêt clinico-économique de l'arrêt des statines en prévention primaire chez des patients de plus de 75 ans<sup>(63)</sup>.

Les chiffres moyens de LDL-cholestérol (1.02 g/L en moyenne), comparables dans les deux échantillons, sont légèrement inférieurs au chiffre de l'étude ENTRED 2 qui s'élevait à 1.07 g/L, chiffre qui tendait à une diminution (- 0.10 g/L depuis 2001)<sup>(59)</sup>. Notre échantillon présente un nombre conséquent de patients à risque cardiovasculaire très élevé (critère : « DT2  $\geq$  40 ans avec au moins un FDRCV ou atteinte d'organe cible »<sup>(22)</sup>), dont l'objectif de LDL-cholestérol serait  $< 0.7$  g/L. Le niveau moyen y est proche de 1.0 g/L, ce qui laisse penser que ce facteur de risque reste bien contrôlé mais que l'objectif de 0.7 g/L est difficile à atteindre.

Les chiffres moyens de HDL-cholestérol (0.50 g/L en moyenne), comparables dans les deux régions, sont similaires à celui des patients d'ENTRED 2 qui s'élevait à 0.52 g/L<sup>(64)</sup>. En considérant que notre échantillon est majoritairement féminin, l'objectif pour une femme étant un HDL-cholestérol  $> 0.50$  g/L, celui-ci est tout juste atteint.

Les chiffres moyens de triglycérides, significativement plus élevés en région Nord-Pas-de-Calais, suggèrent une alimentation plus riche, plus grasse et plus sucrée (sucres rapides) dans cette région ; d'autant que peu de patients étaient traités par ézétimibe ou fénofibrate (8 au total). La consommation d'alcool, riche en triglycérides, n'est pas à exclure ; cependant les résultats sont ici discordants (significativement plus d'éthylisme chronique en Vendée-Loire-Atlantique, mais avec un faible nombre de patients déclarés). Le taux moyen de triglycérides (1.62 g/L) était supérieur à celui d'ENTRED 2 (1.52 g/L)<sup>(64)</sup>.

Le suivi du statut lipidique du patient diabétique en prévention primaire, bien que ne faisant pas partie des ROSP chez le diabétique, semble être un élément bien maîtrisé de suivi et d'évaluation du risque cardiovasculaire en médecine générale en raison d'un diagnostic, d'une surveillance et d'une stratégie thérapeutique aisés.

Les prévalences de l'hérédité cardiovasculaire précoce et du tabagisme étaient particulièrement faibles dans nos échantillons. Ces données toutes aussi intéressantes que l'hypertension artérielle et la dyslipidémie dans la détermination du risque cardiovasculaire du patient sont donc probablement sous-estimées.

Concernant l'**hérédité cardiovasculaire précoce**, ces notions ne figurent pas dans l'étude ENTRED 2 ; les chiffres particulièrement faibles dans nos échantillons suggèrent un probable manque de données et que l'information n'est pas assez recherchée.

Concernant le **tabagisme**, les données d'ENTRED 2 <sup>(64)</sup> relataient 13 % de tabagiques parmi les diabétiques de Métropole, ce qui est supérieur à notre échantillon (11,02 % pour les 2 régions). Cependant, cette donnée essentiellement déclarative, est potentiellement sous-estimée du fait d'une complexité de la prise en charge du tabagisme (consultations chronophages, formation des médecins à l'entretien motivationnel, échecs des sevrages, etc.). Une vision optimiste nous donnerait à penser que les politiques de limitation du tabagisme (augmentation du prix du paquet, paquet neutre, remboursement des dispositifs de substitution, mois sans tabac), dont le PNRT (Programme National de Réduction du Tabac) <sup>(65)</sup> au sein du Plan Cancer 2014 -2019, produisent petit à petit leurs effets.

La population du Nord-Pas-de-Calais est significativement plus exposée au tabagisme. Il est connu qu'il existe des disparités régionales en termes de tabagisme ; la région des Pays de la Loire ayant la 2<sup>ème</sup> prévalence la plus faible (23 %, après l'Ile-de-France) et les Hauts-de-France la plus élevée après la région PACA (30.5 %) <sup>(66)</sup>. Cet élément peut s'expliquer par un âge significativement plus faible, et par un niveau socio-économique plus défavorisé.

Enfin, 7.76 % des patients souffraient d'**éthylisme chronique**. Cette information, également déclarative et qui n'est pas un facteur de risque cardiovasculaire reconnu, reste significative et importante à rechercher par son retentissement cardiovasculaire, son rôle potentiel dans l'évolution du diabète et son incidence sur la qualité de vie du patient.

### III. Critères de suivi biologique du diabète

#### 1- L'hémoglobine glyquée (HbA1c)

*Le dosage de l'HbA1c doit être réalisé tous les 3 mois (4/an). Le choix a été fait ici d'identifier le nombre de patients ayant un résultat d'HbA1c dans les 4 derniers mois, en raison du délai alloué à la prescription et à la réception du résultat par le médecin généraliste. De plus, il est à noter que les dernières recommandations de l'HAS stipulent qu'un dosage biannuel de l'HbA1c est suffisant en cas d'objectif atteint et sans modification thérapeutique récente.*

On remarque des chiffres élevés de réalisation d'HbA1c, sans différence significative dans les 2 régions (79,59 % de moyenne). Ces chiffres sous-entendent une progression par rapport aux derniers chiffres connus (2013) qui retrouvaient 50 % de patients ayant réalisé 3 dosages dans l'année, avec une progression de + 12 % depuis 2007 (58 % en Pays de la Loire et 51 % en Nord-Pas-de-Calais)<sup>(62)</sup>. La ROSP, introduite en 2011, ( $\geq 2$  dosages/an avec objectif cible  $\geq 89$  %) semble donc porter ses fruits, en particulier sur le patient en prévention primaire.

D'après les résultats de l'étude UKPDS<sup>(67)</sup>, le contrôle glycémique (et donc la maîtrise de l'HbA1c) est associé à une réduction des complications microvasculaires, et des complications macrovasculaires (à plus long terme). Environ 58 % des patients ont un diabète considéré comme « équilibré » (HbA1c < 7 %). Cet équilibre semble mieux atteint en région Vendée-Loire-Atlantique mais de façon non significative. Le seuil de 7 % - seuil le plus communément admis - a été opté pour obtenir une évaluation « globale » de l'équilibre glycémique de nos populations. Or, chaque diabétique, quel que soit son statut (prévention primaire ou secondaire) doit avoir un objectif d'HbA1c personnalisé et défini par et avec son médecin généraliste au regard de ses facteurs de risque, ses comorbidités et ses éventuelles complications<sup>(68)</sup>. Cette notion est d'autant plus importante qu'un quart de notre échantillon a plus de 75 ans ; à ces âges, un objectif légitime d'HbA1c  $\leq 8$  ou 9 % n'est pas rare. Outre ce niveau d'HbA1c certes satisfaisant (mais insuffisant en terme d'objectif global ?), celui-ci ne saurait à lui seul présager d'une amélioration de la morbi-mortalité dans notre population de patients en prévention primaire.

## 2- Clairance de la créatininémie

Le dosage annuel de la créatininémie semble bien maîtrisé, en témoignent les taux élevés de réalisation (près de 90 %), supérieurs à l'évaluation faite en 2013 qui retrouvait un dosage annuel chez 84 % des patients diabétiques (82 % dans les 2 régions)<sup>(62)</sup>. Il s'agit d'un probable effet de la ROSP (dosage annuel avec objectif cible  $\geq 49$  %).

Aucun patient n'était au stade d'IRC sévère ou terminale. Une population plus âgée en Vendée-Loire-Atlantique peut expliquer une clairance de la créatininémie significativement plus faible dans cette région. Toutefois, le taux de patients aux stades d'IRC légère et modérée dans cette région, quoique plus élevé, reste non significatif. Dans ENTRED 2, 8 % des patients étaient au stade d'insuffisance rénale avérée (DFG < 60 mL/mn)<sup>(59)</sup>, sans précision d'une origine systématiquement diabétique. Notre étude retrouvait quant à elle un taux aux environs de 11 %.

De plus, des facteurs confondants sont identifiables, la diminution de la clairance de la créatininémie pouvant être d'origine non diabétique (néphroangiosclérose notamment).

### 3- Microalbuminurie

Environ 60 % des patients avaient réalisé une microalbuminurie dans l'année, ce qui est nettement supérieur aux données de 2013 qui retrouvaient un dosage annuel chez environ 30 % des patients dans les 2 régions <sup>(62)</sup>. Là encore, l'effet de la ROSP (dosage annuel avec objectif cible  $\geq 49$  %) semble efficace.

Une proportion importante de données manquantes limite l'interprétation de l'albuminurie. Cependant une majorité de patients est au stade de normoalbuminurie, sans différence régionale. Notre échantillon retrouvait 2.86 % de patients au stade de macroalbuminurie, alors que l'étude ENTRED 2 qui incluait tous les patients diabétiques (types 1 et 2, prévention primaire ou secondaire) retrouvait une proportion de 5 % <sup>(59)</sup>, supposant une atteinte rénale moins fréquente chez le patient en prévention primaire.

*A noter que pour les données sur l'albuminurie, un biais de mesure était retrouvé, puisque certains résultats avaient été transmis en mg/g et d'autres en mg/L.*

## IV. Critères de suivi paracliniques du diabète

### 1- Fond d'œil

*La réalisation annuelle du fond d'œil n'a pas toujours été facile à retrouver, puisque les médecins généralistes rapportaient un réel manque d'informations concernant la réalisation et le résultat du fond d'œil, soit par absence de l'information recueillie auprès du patient, soit par un trop faible nombre de résultats transmis directement par l'ophtalmologiste (taux conséquent de données inconnues).*

*Le choix a été fait de suivre la recommandation HAS qui stipule la réalisation annuelle du fond d'œil, contrairement à la ROSP qui indique la réalisation d'une rétinographie ou d'un fond d'œil tous les 2 ans.*

Les taux de réalisation du fond d'œil sont encourageants, puisque quasiment à hauteur des données de l'Assurance Maladie de 2013, qui indiquaient que 62 % des patients avaient consulté un ophtalmologiste dans les 2 ans (66 % en Pays de la Loire contre 60 % en Nord-Pas-de-Calais) <sup>(62)</sup>.

Dans nos échantillons, un taux significativement supérieur en région Nord-Pas-de-Calais (66.67 % VS 48.85 %,  $p < 0.05$ ) peut suggérer un meilleur accès aux spécialistes. Les régions Vendée-Loire-Atlantique et Nord-Pas-de-Calais sont considérées comme des régions à faible densité d'ophtalmologistes : en 2018 on dénombrait 8 ophtalmologistes/100 000 hab. (Pays de la Loire) contre 6.7/100 000 hab. (Hauts-de-France). Ces chiffres cachent des disparités intra-régionales <sup>(69)</sup>. En 2018, on dénombrait 5.8 ophtalmologistes/100 000 hab. en Vendée contre 10.7/100 000 hab. en Loire-

Atlantique et 8.7/100 000 hab. dans le département du Nord contre 4/100 000 hab. dans celui du Pas-de-Calais <sup>(69)</sup>.

Environ 4 % des patients de l'étude avaient une rétinopathie diabétique déclarée par leur médecin traitant, ce qui devrait les classer théoriquement en situation de prévention secondaire.

## 2- Neuropathie diabétique déclarée par le médecin traitant

3.67 % des patients avaient une neuropathie diabétique déclarée par leur médecin traitant, ce qui devrait théoriquement les classer en prévention secondaire.

Cette information, associée à un taux élevé de données inconnues, n'a pas permis d'évaluer précisément en soins courants l'évaluation et la prise en charge du pied diabétique (test au monofilament, grade podologique). De plus, le choix a été fait de ne pas rechercher la réalisation annuelle d'un test au monofilament, par son inéluctable biais de déclaration. En effet, dans l'étude ENTRED 2, 66 % des médecins déclaraient avoir fait un test au monofilament alors que seulement 20 % des diabétiques déclaraient en avoir bénéficié <sup>(59)</sup>.

## 3- EDAMI inférieur à 5 ans

*Cet élément ne faisant pas partie des recommandations en termes de suivi du diabétique a cependant été recueilli afin de mieux rendre compte de l'évaluation du risque cardiovasculaire global du patient diabétique en prévention primaire. Nous n'avons donc pas de données comparatives quant à sa réalisation.*

Cet examen semble néanmoins particulièrement plébiscité puisque 28 % des patients en avaient bénéficié dans les 5 dernières années.

## 4- Consultation cardiologique dans les 2 ans

*Le choix a été fait de ne pas rechercher la réalisation annuelle de l'ECG (comme indiqué dans les recommandations) car tous les médecins généralistes n'en sont pas équipés. En outre, le recours au cardiologue tous les 2 ans (réalisation supposée systématique d'un ECG de repos) a été recherché. Cette consultation spécialisée tous les 2 ans est réalisée pour plus d'un patient sur deux dans les 2 régions. En 2013, 35 % des patients (31 % en Pays de la Loire, 34 % en Nord-Pas-de-Calais) avaient bénéficié d'un ECG ou d'une consultation cardiologique annuelle, d'autant plus chez les hommes <sup>(62)</sup>. Le recours au cardiologue est donc particulièrement plébiscité dans la stratégie de prévention primaire des patients diabétiques.*

## 5- Consultation diabétologique ancienne ou récente

Le recours (ponctuel ou régulier) au diabétologue reste peu fréquent (30 %), et semble plus aisé en Vendée-Loire-Atlantique. La tendance serait à l'augmentation puisque dans ENTRED 2, seuls 10 % des patients diabétiques de type 2 avaient bénéficié d'au moins une consultation ou d'un acte effectué par un endocrinologue libéral <sup>(64)</sup>.

## V. Suivi global du patient diabétique dans notre échantillon

On remarque que l'objectif de la Loi Santé Publique 2004 <sup>(70)</sup> qui fixait un objectif de 80 % de réalisation de chacun des examens recommandés n'est atteint que pour la créatininémie et l'exploration d'une anomalie lipidique annuelle. Cependant cet objectif semble difficile à atteindre, en particulier pour la réalisation d'une consultation ophtalmologique tous les 2 ans, d'une consultation cardiologie ou d'un ECG annuel(le), du fait de l'évolution actuelle de la démographie médicale. L'action des pouvoirs publics est donc indispensable. Des pistes d'amélioration sont déjà mises en place via la télémédecine : rétinographie et lecture à distance des images, logiciels d'analyses des électrocardiogrammes.

Le dosage d'HbA1c est presque à l'objectif, et sa tendance laisse penser qu'il sera bientôt atteint pour les médecins ayant participé à notre étude. L'accent doit donc être porté sur la réalisation annuelle/régulière de la microalbuminurie et du fond d'œil qui sont encore en deçà de l'objectif de 80 %.

## VI. Thérapies

### 1- Thérapies antidiabétiques

Les premiers antidiabétiques prescrits dans notre échantillon sont les biguanides (metformine) : 86 % des patients. Les objectifs de la ROSEP concernant la part des patients diabétiques traités par metformine ne sont donc pas encore atteints dans nos échantillons (objectif intermédiaire 87 %, objectif cible  $\geq 93$  %) <sup>(32)</sup>. Viennent ensuite les inhibiteurs de DPP4 puis les sulfamides hypoglycémisants, et enfin de façon plus marginale les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase.

On remarque qu'une majorité des patients (environ 70 %) ont une monothérapie ou une bithérapie, et une minorité sont sous insuline, traduisant probablement des diabètes à des stades peu avancés chez ces patients en prévention primaire. En 2010, l'étude ENTRED 2 (réalisée sur diabétiques de type 1 et 2) retrouvait 12 % de patients sans traitement, 45 % de patients en

monothérapie, 29 % en bithérapie, 13 % en trithérapie et 2 % en quadrithérapie ou plus <sup>(64)</sup>. Nos résultats sont difficilement comparables dans la mesure où ils incluent uniquement des patients diabétiques de type 2 en prévention primaire. Toutefois les taux de patients en monothérapie et bithérapie sont sensiblement identiques ; alors que le taux de patients sans traitement (règles hygiéno-diététiques seules) est presque 3 fois inférieur (4,5 % VS 12 %) <sup>(64)</sup>. Un faible nombre de patients sans traitement suggère du côté des patients une difficulté aux changements des habitudes de vie dans le cadre de la prise en charge diététique de la maladie diabétique.

## 2- Antiagrégation plaquettaire

En 2010, les données de l'InVS rapportaient que la proportion de diabétiques traités par antiagrégant plaquettaire était passée de 25.8 % à 35.4 % entre 2000 et 2009 (prévention primaire et secondaire) <sup>(59)</sup>. Dans notre échantillon constitué uniquement de patients en prévention primaire, cette proportion est aux alentours de 30 %.

*Chaque patient a été défini - ou non - à risque cardiovasculaire élevé selon les critères de la recommandation HAS 2012 (âge, facteurs de risque cardiovasculaire, etc.) avec parfois nécessité de calcul de l'équation UKPDS (calculateur en ligne). Si cette recommandation était respectée à la lettre, alors plus de 95 % des patients de notre échantillon devraient bénéficier d'une antiagrégation plaquettaire. Or, on observe que cette prescription n'est réalisée que dans 1 cas/3, sans différence régionale. Ceci peut s'expliquer par :*

- un nombre élevé de contre-indications hémorragiques (non recherché dans nos échantillons)
- une méconnaissance de cette recommandation par les médecins généralistes
- le retrait de la ROSP concernant cette prescription
- les résultats récents des études ASCEND, ARRIVE et ASPREE plutôt en défaveur d'une telle prescription.

Pour mieux comprendre les raisons d'une si faible prescription, le questionnaire rempli par les mêmes médecins ayant participé à l'étude permet d'en identifier les principales causes.

Par ailleurs, les antiagrégants plaquettaires à faible dosage sont (comme espéré) les plus prescrits : 93 % des prescriptions (Clopidogrel, Kardegic 75®, Aspirine Protect 100®, Resitune 75®). Une différence régionale de prescription est à mettre en évidence : significativement davantage de Kardegic 75® en Vendée-Loire-Atlantique, contre davantage d'Aspirine Protect® en Nord-Pas-de-Calais. L'explication ne peut être donnée par une différence supposée d'effets indésirables digestifs entre les 2 régions, mais peut être en partie expliquée par des habitudes de prescription ou par la forme galénique de l'Aspirine Protect 100mg® (comprimé) VS Kardegic 75mg® (sachet soluble) qui pourrait favoriser l'observance. Cependant, ces différences sont à interpréter avec prudence du fait de la faible proportion de patients de nos échantillons bénéficiant d'une antiagrégation plaquettaire.

## VII. Questionnaire médecin

La répartition des répondants était équivalente entre les 2 régions. Une majorité des participants sont des hommes (66 %) et ont plus de 50 ans (66 %). La plupart exerce uniquement une activité de médecine générale libérale, en groupe, depuis 22 ans en moyenne. Notre échantillon est donc plutôt représentatif de la population actuelle des médecins généralistes en France (âge moyen 51.6 ans et 44 % de femmes en 2014) <sup>(71)</sup>. L'exercice est essentiellement urbain en région Nord-Pas-de-Calais, et plus partagé en Vendée-Loire-Atlantique. La plupart des médecins exerce dans des villes moyennes (10 000 à 50 000 habitants).

Concernant le suivi du patient diabétique de type 2, le nombre de patients vus mensuellement est majoritairement de 20 à 40. Cependant des écarts sont identifiables puisque ¼ des répondants estiment en suivre moins de 20, et 16 % estiment en suivre plus de 70. Ceci traduit les variations d'activités possibles entre généralistes et les éventuels domaines de prédilection tels que celui du diabète. Un médecin travaillait également avec une IDE ASALEE (Action de Santé Libérale En Equipe), d'où un probable recrutement plus large de patients diabétiques.

Les médecins semblent plutôt à l'aise avec le suivi du diabétique de façon générale (moyenne de 7.67 sur une échelle de 0 à 10). Seulement 1 répondant(e) assurait suivre le patient diabétique toujours seul(e), traduisant le suivi poly-disciplinaire du patient diabétique, notamment au travers du dépistage des complications. Le recours au diabétologue reste cependant peu fréquent (58 % des répondants) voire rare (17 %) ; ce résultat est à relier aux 35 % de patients de l'échantillon précédent qui avaient déjà consulté un diabétologue. Il n'est jamais systématique.

La prescription d'un antiagrégant plaquettaire en prévention primaire est très partagée, puisque la plupart des répondants estiment la réaliser peu fréquemment (44.4 %) alors que 27.8 % la prescrivent fréquemment, et 27 % occasionnellement.

Pour justifier cette prescription, 2 des 4 critères de la recommandation HAS 2012 étaient proposés aux répondants dans le questionnaire (microalbuminurie ou protéinurie confirmée et 2 facteurs de risque parmi : homme > 50 ans / femme > 60 ans / diabète > 10 ans / HTA / tabagisme actif / dyslipidémie / antécédent familial de maladie cardiovasculaire précoce). Les critères « maladie coronarienne silencieuse documentée » et « risque cardiovasculaire fatal > 5 % à 10 ans par calcul du score UKPDS » n'ont pas été proposés du fait de leur complexité d'évaluation en médecine de ville.

Les critères qui se dégagent le plus sont l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et un tabagisme actif. Les critères les moins retenus sont la présence d'une microalbuminurie et une durée de diabète supérieure à 10 ans. Les critères plus « intermédiaires » sont les antécédents familiaux de

maladie cardiovasculaire précoce, l'âge (> 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme) et le surpoids ou l'obésité. Ces résultats confirment que les facteurs justifiant la prescription d'un antiagrégant plaquettaire en prévention primaire semblent être ceux pour lesquels un médecin généraliste peut proposer une intervention médicamenteuse (HTA, dyslipidémie). Le tabagisme semble être également un élément « marquant ». L'âge et les antécédents familiaux sont retenus dans une moindre mesure. Malheureusement la microalbuminurie semble trop peu identifiée comme un marqueur cardiovasculaire majeur. Toutefois, la réalisation de ce dosage dans l'échantillon précédent était à des niveaux satisfaisants. La durée de diabète supérieure à 10 ans, pourtant élément important dans l'évaluation cardiovasculaire d'un patient diabétique, reste rarement identifiée comme un potentiel critère de prescription d'un antiagrégant plaquettaire en prévention primaire. Enfin le critère « surpoids ou obésité » ne fait pas partie de la recommandation HAS 2012, mais n'a pas été vraiment retenu par l'échantillon.

Les freins qui se dégagent concernant la prescription de l'antiagrégant plaquettaire sont l'absence de recommandations précises et les contre-indications ou intolérances (en particulier vis-à-vis du risque hémorragique, balance bénéfice-risque défavorable). Ce résultat est à mettre en relation avec la recommandation HAS 2012 qui ne semblait pas spécialement bien connue (question précédente), et également aux bouleversements actuels de cette prescription puisque les résultats des études ASCEND, ARRIVE et ASPREE ont montré l'effet défavorable de cette prescription, et vont peut-être amener un changement des recommandations usuelles.

Quant à la thérapeutique choisie, le Kardegic 75mg® remporte tous les suffrages. Viennent ensuite l'Aspirine Protect 100mg puis le Resitune 75mg® et le Resitune 100mg®. Le Plavix 75 mg® et le Kardegic 160mg® sont peu usités. Le Kardegic 300mg®, l'Aspegic 100mg®, l'Aspegic 200mg®, l'Aspegic 500mg® et l'Aspirine Protect 300mg® ne sont pas des médicaments retenus. Ceci confirme qu'en cas de prescription les généralistes prescrivent, comme recommandé, les antiagrégants à faible dosage, en particulier l'acide acétylsalicylique. Les médicaments à moindre effets digestifs (Resitune®, Aspirine Protect®, en particulier en région Nord-Pas-de-Calais, figure n°13 précédente) sont souvent prescrits, afin de s'affranchir des intolérances et du risque hémorragique, risques identifiés au paragraphe précédent.

## VIII. Remarques

Si l'on tentait de comparer nos données globales à celles de l'étude ASCEND (1<sup>ère</sup> étude réalisée sur des patients diabétiques en prévention primaire) <sup>(52)</sup>, l'âge moyen dans notre échantillon

serait supérieur (66.9 ans vs 63.3 ans), l'IMC serait comparable (31.2 kg/m<sup>2</sup> vs 30.7 kg/m<sup>2</sup>) et la durée moyenne de diabète serait plus longue (10.6 ans vs 7 ans).

Dans ASCEND, la rétinopathie diabétique y serait beaucoup plus présente (20 % vs 4 % dans notre échantillon), ce qui suppose une probable sous-estimation dans notre échantillon qui n'est ni contrôlé ni randomisé, et suivi de façon « classique ». Le tabagisme serait moins fréquent (8 % vs 11 %), une HTA traitée y serait également moins fréquente (62 % vs 71.8 % dans nos données).

Plusieurs choix ont été faits concernant les analyses précédentes :

- nous n'avons pas classé les patients selon leur niveau-socio-économique et la couverture maladie (régime général, CMU, CMU-C, etc.), élément qui est souvent réalisé dans les études observationnelles sur le diabète, du fait d'une absence de corrélation directe avec le sujet initialement choisi (suivi global du diabétique en prévention primaire et prescription des antiagrégants plaquettaires)
- les patients sous anticoagulants étaient exclus en raison de l'absence d'indication d'une antiagrégation plaquettaire en prévention primaire en cas de traitement anticoagulant préexistant ; de plus ces patients étaient exclus dans l'étude ASCEND
- nous n'avons pas recherché la réalisation annuelle d'une consultation dentaire, du fait d'un manque d'informations par les généralistes de cet élément (non connu ou non demandé au patient et probable manque de liens médecin généraliste-dentiste)
- la dernière glycémie à jeun de chaque patient était connue (si réalisée), mais aucune analyse n'a été fait en ce sens par manque d'intérêt
- l'information quant à la réalisation, par le patient, d'une activité physique régulière aurait été intéressante dans le cadre d'une stratégie de prévention primaire complète, mais un biais de déclaration aurait été présent, de la part des médecins ayant participé au recueil et aussi des patients (« je déclare au médecin que je réalise une activité physique pour lui faire plaisir »)
- la date de l'information, voire du rappel au patient des règles hygiéno-diététiques, voire la réalisation d'une consultation avec un(e) diététicien(ne) (malheureusement non remboursée par la Sécurité Sociale) aurait été un axe de prévention primaire intéressant à connaître.

## IX. Pistes d'amélioration du suivi du diabétique en prévention primaire et repérage des patients à haut risque cardiovasculaire

Face à un patient diabétique de type 2, le médecin généraliste a un rôle dans la prévention des complications. Celle-ci a pour but de limiter l'incidence des atteintes microangiopathiques

(rétinopathie, neuropathie et néphropathie) et macroangiopathiques (complications cardiovasculaires) de la maladie.

De façon générale, la prévention primaire des patients diabétiques de type 2 serait mieux maîtrisée par une meilleure éducation aux règles hygiéno-diététiques et à l'offre alimentaire. Cette prévention et cette éducation à la santé doivent être mises en place dès le plus jeune âge (rôle des politiques publiques de santé...). De plus, à un âge plus avancé, la promotion et le maintien d'une activité physique sont essentiels et ont largement démontré leur bénéfice cardiovasculaire et sur le diabète (apparition, évolution). Ces messages de prévention et de promotion de la santé sont indispensables afin de limiter les conséquences du diabète et de son épidémie, en particulier auprès des populations à risque, notamment les plus de 60 ans, et dans les territoires les plus concernés (Nord-Pas-de-Calais notamment).

Le rôle du médecin traitant est primordial dans le suivi de ces patients. La prévention primaire est une des fonctions essentielles de la médecine générale, à visée individuelle et collective (santé publique). La nécessité d'une réactualisation régulière des connaissances, par le biais de la formation médicale continue est indispensable.

Notre étude fournit des indications et d'éventuelles pistes d'amélioration quant au suivi du diabétique de type 2 en prévention primaire :

- repérer de façon plus rigoureuse l'hérédité cardiovasculaire précoce et le tabagisme, facteurs de risque probablement encore sous-estimés
- intensifier le traitement de l'hypertension artérielle
- insister sur le dépistage de la microalbuminurie et la réalisation du fond d'œil, encore trop peu réalisés.

Le défi de la prévention primaire de la maladie diabétique n'est-il pas à envisager plutôt en population générale afin de diminuer l'incidence du diabète ?

L'adage de la prescription d'une antiagrégation chez le patient diabétique en prévention primaire semble être de réserver celle-ci aux patients à haut risque cardiovasculaire (cf. introduction).

L'étude ASCEND<sup>(52)</sup>, hormis ses résultats décrits en introduction, a tenté de cibler en analyse annexe les patients diabétiques pour lesquels le bénéfice de l'antiagrégation plaquettaire serait le plus intéressant. Le nombre absolu d'évènements **hémorragiques** induits par l'aspirine et le nombre absolu d'évènements **ischémiques** évités ont été répertoriés, et corrélés au **niveau de risque cardiovasculaire** absolu des patients répartis en 3 groupes : bas risque (< 5 %), risque intermédiaire (5 à 10 %) et risque élevé (> 10 %). Ce dernier était déterminé par estimation à 5 ans du risque d'évènement vasculaire sérieux. Au vu des résultats, le bénéfice clinique envisageable serait chez les patients à plus faible risque cardiovasculaire car c'est dans ce sous-groupe que le bénéfice de l'aspirine sur les évènements ischémiques est associé à un nombre d'évènements hémorragiques le plus faible. On peut attester que dans le groupe à haut risque cardiovasculaire, l'aspirine a évité 11 (±

14) évènements ischémiques (VS placebo) et induit 10 ( $\pm$  8) évènements hémorragiques <sup>(72)</sup>. Le rapport bénéfice/risque de cette prescription semble donc être défavorable quelque soit le niveau de risque cardiovasculaire estimé car le taux supposé d'évènements ischémiques augmente parallèlement au taux constaté d'évènements hémorragiques.

Pour estimer le risque cardiovasculaire d'un patient diabétique, le score SCORE issu de l'étude Framingham n'étant pas possible, l'équation UKPDS a donc été secondairement créée <sup>(73)</sup>. Elle prend en compte le sexe, la durée de diabète, le tabagisme, la tension artérielle, l'HbA1c et les taux de cholestérol total et HDL-cholestérol. Cependant elle reste peu utilisée et peu facile d'utilisation en médecine générale. En 2011, une étude dénombrait 45 modèles de prédiction cardiovasculaire applicables au diabétique de type 2, avec une minorité de scores validée <sup>(74)</sup>.

La question de la prédiction du risque cardiovasculaire du patient diabétique en prévention primaire est donc complexe et à ce jour non résolue. Une prédiction simple à utiliser en pratique courante semble incompatible avec une validité d'un tel modèle. De plus, une prescription d'antiagrégants plaquettaires basée sur cette prédiction serait à risque d'après les résultats d'ASCEND.

Lors de son congrès en 2019, l'European Society of Cardiology a actualisé ses recommandations concernant l'antiagrégation en prévention primaire chez le patient diabétique de type 2 <sup>(75)</sup>. Egalement basées sur la stratification du risque cardiovasculaire, elles sont les suivantes :

- « chez les patients diabétiques à haut ou très haut risque cardiovasculaire, l'aspirine (75 à 100 mg/jour) peut être considérée en prévention primaire, en l'absence de contre-indications » ; recommandation de classe IIb et de niveau A,
- « chez les patients diabétiques à risque cardiovasculaire modéré, l'aspirine en prévention primaire n'est pas recommandée » ; recommandation de classe III et de niveau B,
- « quand une faible dose d'aspirine est utilisée, un inhibiteur de la pompe à protons doit être considéré pour prévenir les hémorragies digestives » ; recommandation de classe IIa et de niveau A.

Celles-ci restent focalisées sur l'efficacité démontrée de l'aspirine concernant la réduction de la morbidité (diminution de 12 % des évènements cardiovasculaires dans l'étude ASCEND) mais semblent occulter le risque hémorragique, largement constaté dans l'étude ASCEND. Néanmoins, elles suggèrent l'utilisation d'IPP afin de minimiser ce risque. Dans ASCEND seul un patient sur quatre était traité par IPP. Une méta-analyse récente <sup>(76)</sup> a démontré à partir de 849 essais le bénéfice de ces médicaments en termes de prévention du risque d'ulcères, de cicatrisation de ceux-ci et de diminution de saignements supplémentaires, de transfusions sanguines et d'intervention chirurgicale ou endoscopique en cas d'hémorragie aiguë. Cependant les IPP n'ont pas réduit significativement la mortalité dans cette méta-analyse.

De plus, une moindre efficacité de l'aspirine chez les patients en surpoids ou obèses est suspectée. Une étude récente <sup>(77)</sup> a retrouvé que de faibles doses d'aspirine n'ont été efficaces en prévention primaire

que chez les patients pesant moins de 70 kg, et n'ont eu aucun effet bénéfique chez 80 % des hommes et près de 50 % des femmes pesant 70 kg ou plus. En revanche, des doses plus élevées d'aspirine n'ont été efficaces que chez les patients pesant 70 kg ou plus. Nos échantillons en prévention primaire ont des IMC moyens supérieurs à 30 kg/m<sup>2</sup>, ce qui laisse un doute quant à l'efficacité réelle d'une antiagrégation plaquettaire à faible dose.

Concernant la stratification cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2 proposée par l'ESC, celle-ci se décline en :

- très haut risque : patients avec maladie cardiovasculaire (prévention secondaire), ou atteinte d'un organe cible, ou au moins trois FDRCV
- haut risque : durée de diabète  $\geq 10$  ans sans atteinte d'organe cible, associée à au moins un FDRCV
- risque modéré : patient  $\leq 50$  ans avec durée de diabète  $\leq 10$  ans sans FDRCV associé.

En miroir de nos résultats précédents, nous remarquons donc qu'à nouveau une large majorité des patients de nos échantillons serait considérée à haut ou très haut risque, et donc éligible à une antiagrégation plaquettaire. Peu de patients seraient à risque modéré et donc non éligibles à une antiagrégation plaquettaire. Cette stratification n'apporte donc pas de nouveaux éléments probants de décision.

D'autres stratégies de stratification de ce risque sont étudiées, telles que la prise en compte de biomarqueurs (NT-pro BNP ou albuminurie notamment), l'électrocardiogramme, l'échocardiographie ou le score calcique coronaire (par TDM coronaire).

Dans nos échantillons, nos résultats suggèrent que cette prescription en médecine générale reste peu consensuelle, même en s'appuyant sur une prescription réservée aux patients à haut-risque cardiovasculaire selon les critères de l'HAS. Nous pouvons supposer que les médecins généralistes semblent perturbés par les discordances entre :

- les recommandations des sociétés savantes
- les ROSEP (item récemment supprimé)
- la pratique courante et le bénéfice espéré de proposer ce traitement à un patient : difficultés de proposer des thérapies en prévention primaire, patient asymptomatique qui ne se pense pas « malade », contrebalancé par une méfiance vis-à-vis du risque hémorragique
- et les études récentes plutôt en défaveur de cette prescription, quel que soit le niveau de risque cardiovasculaire.

Aussi, en l'absence de données ou de recommandations indiscutables concernant l'antiagrégation plaquettaire en prévention primaire, la décision du médecin généraliste ne doit-elle pas finalement être personnalisée et co-décidée avec le patient. Quatre éléments semblent ainsi être déterminants dans cette codécision :

- le bénéfice cardiovasculaire, scientifiquement démontré

- le risque hémorragique, toujours possible, mais possiblement prévenu par IPP et par une éducation du patient aux signes d'alerte
- l'information aux patients, primordiale et nécessaire à l'observance et à la bonne compréhension du bénéfice attendu et des risques sur lesquels veiller
- le bénéfice potentiel sur le cancer, en particulier sur le cancer colorectal, dont la preuve n'est actuellement faite que sur des études de faible niveau de preuve.

## X. Les forces de l'étude

Notre échantillon est peu représentatif de la population totale des patients diabétiques en prévention primaire, mais le nombre de médecins y ayant participé, et donc de patients reste important. Notre étude est bi-centrique et a permis une comparaison entre deux régions bien distinctes quant à la prévalence du diabète de type 2, les disparités géographiques du diabète ne cessant de s'accroître en France (les zones géographiques considérées comme socialement défavorisées sont les DOM-TOM (avec prédominance féminine, à la différence de la métropole), la Seine St Denis, Le Nord-Pas-de-Calais et la Champagne Ardenne).

Son inclusion de patients uniquement en prévention primaire en fait sa spécificité et son originalité. Aucune étude épidémiologique spécifique sur le diabétique en prévention primaire n'a encore été réalisée en France. Les études épidémiologiques habituelles (ENTRED par exemple) sont réalisées sur des populations générales de diabétiques. Or le patient diabétique en prévention primaire est une cible privilégiée d'action afin de limiter la morbi-mortalité, notamment cardiovasculaire, et de limiter les dépenses de santé liées au diabète. L'impact d'une meilleure prévention et d'un meilleur suivi de ces patients sur la santé publique y est fort. Cependant une meilleure implication du patient quant au suivi de sa pathologie n'est pas à exclure lorsqu'un évènement cardiovasculaire survient (passage en prévention secondaire).

La participation des mêmes praticiens libéraux au recueil quantitatif et au questionnaire (qualitatif) a été l'occasion de remettre à jour leurs connaissances en terme de suivi du diabétique (à travers le remplissage des fiches patients) et de prescription des antiagrégants plaquettaires, eu égard aux études récemment publiées sur le sujet.

## XI. Les biais de l'étude

### 1- Biais de recrutement

22 médecins ont participé au recueil et 18 ont répondu au questionnaire, soit 4 perdus de vue. La plupart de ces médecins étant issus de connaissances personnelles pose un biais de recrutement.

Leur répartition sur un total de 4 départements est intéressante mais pose la question de la représentativité de ces médecins généralistes à l'échelle nationale.

## 2- Biais de sélection

Un biais de sélection s'est créé du fait du choix des patients qui était fait par les médecins eux-mêmes, en sélectionnant les patients par ordre successif de leurs consultations sur une période donnée (ce qui était l'objectif initial recherché), ou aléatoirement par la recherche de l'antécédent « diabète » à partir de leurs dossiers ou logiciels médicaux, ou encore par le biais de leur liste SOPHIA de l'Assurance Maladie.

La randomisation n'a pas été possible. Ces éléments posent la question de la représentativité de la population étudiée : les patients sélectionnés par les médecins pourraient par exemple être ceux dont le diabète est le mieux suivi ou le mieux équilibré. Le taux de prescription d'antiagrégants plaquettaires pourrait être sous-estimé au regard des résultats notamment de l'étude ASCEND.

Toutefois, la non-inclusion des 49 patients en situation de prévention secondaire était uniquement faite par mes soins, à partir des caractéristiques remplies sur la Fiche Patient.

## 3- Biais de mesure et de mémoire

Des biais de mesure et de mémoire sont observés concernant certains éléments de la Fiche Patient, notamment si les éléments n'étaient pas notés dans les dossiers médicaux. De ce fait, des données manquantes étaient présentes dans une partie des résultats (clairance de la créatininémie, microalbuminurie, fond d'œil, etc.).

## CONCLUSION

L'augmentation actuelle et à venir de l'incidence du diabète de type 2 en France doit nous amener à intensifier nos stratégies de suivi et de prévention des patients en prévention primaire, afin de diminuer les évènements cardiovasculaires, qui en sont le risque principal en terme de morbi-mortalité.

Nos résultats quantitatifs ont été obtenus dans deux populations de diabétiques en prévention primaire issus de deux régions bien distinctes en termes de prévalence de la maladie. Nos deux échantillons sont majoritairement de sexe féminin, en surpoids ou obèses, diabétiques depuis environ 10.5 ans ; les patients sont plus âgés en région Vendée-Loire-Atlantique. Ils montrent que certains éléments de suivi de ces patients sont bien maîtrisés par les médecins généralistes : surveillance annuelle de la créatininémie : 90 %, de la dyslipidémie : 91 % en région Nord-Pas-de-Calais notamment, surveillance trimestrielle de l'HbA1c : près de 80 %, ou encore le suivi et le traitement de l'hypertension artérielle : plus de 40 % des patients sont sous bithérapie. D'autres paramètres de suivi sont en deçà des objectifs initialement fixés : surveillance annuelle de la microalbuminurie : environ 60 %, réalisation annuelle d'un fond d'œil : moins d'un patient sur deux en région Vendée-Loire-Atlantique. Le repérage des facteurs de risque tels que l'hérédité cardiovasculaire précoce et le tabagisme semble insuffisant. L'intensification du traitement antihypertenseur est suggérée.

La prescription d'une antiagrégation plaquettaire dans nos échantillons de diabétiques en prévention primaire concerne un patient à haut-risque cardiovasculaire sur trois environ. Nos résultats qualitatifs font ressortir l'HTA, la dyslipidémie et le tabagisme actif comme critères de prescription alors que l'absence de recommandations précises, les contre-indications ou les intolérances (liées au risque hémorragique) semblent être les freins à celle-ci. L'aspirine à faible dosage (Kardégic® 75 mg en particulier) est la thérapeutique la plus retenue.

Dans nos échantillons, nos résultats suggèrent que cette prescription en médecine générale reste peu consensuelle. Des discordances sont constatées entre les recommandations usuelles des sociétés savantes, les ROSP, les études récentes plutôt en défaveur de cette prescription quel que soit le niveau de risque cardiovasculaire, et le bénéfice espéré des médecins généralistes d'une antiagrégation contrebalancé par une méfiance légitime vis-à-vis du risque hémorragique (effet secondaire considérable). La prescription d'une antiagrégation plaquettaire en prévention primaire chez le diabétique reste périlleuse pour le médecin généraliste. A l'égard des résultats des études ASCEND, ARRIVE et ASPREE, des recommandations actualisées des sociétés savantes sont attendues en ce sens.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1- Organisation mondiale de la santé. 30 octobre 2018. Diabète. Consulté sur : <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- 2- Société française d'endocrinologie, Polycopié des enseignants en Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (3ème édition 2015), Item UE8-OT-245 Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte.
- 3- Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier, Institut de Veille Sanitaire. Novembre 2010. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique.
- 4- Diabetes & Metabolism, Vol 33, N° 1-C2. Février 2007. Consulté sur : <https://www.em-consulte.com/en/article/80568>
- 5- Fédération Française des diabétiques. Les chiffres du diabète en France. Consulté sur : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france>
- 6- Mandereau-Bruno L, Fosse-Edorh S. 22 août 2017. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en France en 2015. Disparités territoriales et socio-économiques
- 7- Santé Publique France. Prévalence et incidence du diabète. 6 octobre 2009. Consulté sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete>
- 8- Planet-Vie. Vendredi 11 avril 2008. Le diabète de type II. Consulté sur : <https://planet-vie.ens.fr/content/diabete-type-2>
- 9- Haute Autorité de Santé. Octobre 2014. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. Consulté sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v\\_referentiel\\_2clics\\_diabete\\_060215.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf)
- 10- Haute Autorité de Santé. Mars 2014. Guide Parcours de Soins, Diabète de type 2 de l'adulte. Consulté sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide\\_pds\\_diabete\\_t\\_3\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf)
- 11- 123bio.net, Biologie et Recherche. Dr Leoni J. Physiopathologie de l'athérosclérose-Mécanismes et prévention de l'athérombose. Consulté sur : <http://www.123bio.net/revues/jleoni/1chap1.html>
- 12- Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (VIII), n° 3, mai/juin 2004. Renard C, Fredenrich A, Van Obberghen E. L'athérosclérose accélérée chez les patients diabétiques. Consulté sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/9725.pdf>
- 13- Haute Autorité de Santé. Mars 2014. Actes et prestations-Affections de longue durée, Diabète de type 1 et diabète de type 2. Consulté sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/lap\\_diab\\_actualis\\_\\_3\\_juillet\\_07\\_2007\\_07\\_13\\_\\_11\\_43\\_37\\_65.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/lap_diab_actualis__3_juillet_07_2007_07_13__11_43_37_65.pdf)
- 14- Médecine Sorbonne Université. Chapitre 9-Pharmacologie cardio-vasculaire, 9.9 Anti-agrégants plaquettaires. Consulté sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.9.9.html>
- 15- Collège National de Pharmacologie Médicale. Inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. Consulté sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-l-agregation-plaquettaire>
- 16- Ninot G (2018). Définir la notion de prévention primaire. *Blog en Santé*, L13. Consulté sur : <http://blogensante.fr/2013/09/13/definir-la-notion-de-prevention-primaire/>
- 17- Flajolet A. Rapport Flajolet. Annexe 1 La prévention : définitions et comparaisons. ANNEXE 1 : LA PREVENTION : définition, notions générales sur l'approche française, et comparaisons internationales. 1-2. Consulté sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/annexes.pdf>
- 18- Stone, James A., David Fitchett, Steven Grover, Richard Lewanczuk, et Peter Lin. « Protection Vasculaire Chez Les Personnes Diabétiques ». *Canadian Journal of Diabetes* 37 (1 octobre 2013): S474-78
- 19- Isnard R, Lacroix D. Collège national des enseignants de cardiologie, *Cardiologie*, 2<sup>ème</sup> édition. 2015. 12-17
- 20- Haute Autorité de Santé. Deuxième chapitre, Évaluation du niveau de risque cardiovasculaire du patient. Consulté sur [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide\\_aps\\_chapitre\\_2\\_evaluation\\_du\\_niveau\\_de\\_risque\\_cardiovasculaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide_aps_chapitre_2_evaluation_du_niveau_de_risque_cardiovasculaire.pdf)
- 21- Haute Autorité de Santé. Juillet 2019. Guide de promotion, consultation et prescription médicale d'activité physique et sportive pour la santé chez les adultes. Consulté sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide\\_aps\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/guide_aps_vf.pdf)
- 22- Vergès, B. Prise en charge des dyslipidémies : quelles nouvelles recommandations? *Archives des*

- Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique 2017, n° 261 (octobre 2017): 3-8
- 23- Haute autorité de Santé. Septembre 2016. Fiche Mémo-Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte. Consulté sur : [http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2018/06/SFHTA\\_HAS\\_Fiche-Memo-HTA\\_PRISE-EN-CHARGE-HTA-ESSENTIELLE.pdf](http://www.sfhta.eu/wp-content/uploads/2018/06/SFHTA_HAS_Fiche-Memo-HTA_PRISE-EN-CHARGE-HTA-ESSENTIELLE.pdf)
  - 24- Haute autorité de Santé. Janvier 2013. Fiche Mémo-Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Consulté sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_synth\\_diabete\\_type\\_2\\_objectif\\_glycemique\\_messages\\_cles.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf)
  - 25- ANSM. Juin 2012. Bon usage des agents antiplaquettaires. Consulté sur : <http://www.pharmacovigilance-limoges.fr/sites/default/files/files/Documentation/Reco-Antiplaquettares-062012.pdf>
  - 26- Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Juin 2012. Bon usage des agents antiplaquettaires. Consulté sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/12irp06\\_reco\\_agents\\_antiplaquettares.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/12irp06_reco_agents_antiplaquettares.pdf)
  - 27- ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD. The Task Force on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and Developed in Collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 67, n° 2 (février 2014): 136
  - 28- Charbonnel B, Bouhanick B, et Le Feuvre C. Recommandations SFC/ALFEDIAM sur la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue, s. d., 21
  - 29- Aspirin Therapy in Diabetes: American Diabetes Association. *Diabetes Care* 20, n° 11 (1 novembre 1997): 1772-73
  - 30- Pignone M, Alberts MJ., Colwell JA., Cushman M, Inzucchi SE., Mukherjee D, Rosenson RS., Williams CD., Wilson PW, Kirkman MS. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People With Diabetes. *Circulation* 121, n° 24 (22 juin 2010): 2694-2701
  - 31- Convention médicale 26 juillet 2011. Convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'assurance maladie signée le 26 juillet 2011. Consulté sur : [http://www.csmf.org/upload/File/Conv\\_med/conv\\_med\\_annexes\\_110726.pdf](http://www.csmf.org/upload/File/Conv_med/conv_med_annexes_110726.pdf)
  - 32- Convention nationale organisant les rapports entre les médecins libéraux et l'assurance maladie signée le 25 août 2016. Consulté sur : [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/375829/document/convention\\_medicale\\_cnam\\_versi\\_on\\_consolidee\\_fevrier\\_2019.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/375829/document/convention_medicale_cnam_versi_on_consolidee_fevrier_2019.pdf)
  - 33- Collaborative Overview of Randomised Trials of Antiplatelet Therapy--I: Prevention of Death, Myocardial Infarction, and Stroke by Prolonged Antiplatelet Therapy in Various Categories of Patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 308, n° 6921 (8 janvier 1994): 81-106
  - 34- Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative Meta-Analysis of Randomised Trials of Antiplatelet Therapy for Prevention of Death, Myocardial Infarction, and Stroke in High Risk Patients. *BMJ (Clinical Research Ed.)* 324, n° 7329 (12 janvier 2002): 71-86
  - 35- Final Report on the Aspirin Component of the Ongoing Physicians' Health Study. *New England Journal of Medicine* 321, n° 3 (20 juillet 1989): 129-35
  - 36- Peto, R., R. Gray, R. Collins, K. Wheatley, C. Hennekens, K. Jamrozik, C. Warlow, et al. Randomised Trial of Prophylactic Daily Aspirin in British Male Doctors. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)* 296, n° 6618 (30 janvier 1988): 313
  - 37- Aspirin Effects on Mortality and Morbidity in Patients with Diabetes Mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 14. ETDRS Investigators. *JAMA* 268, n° 10 (9 septembre 1992): 1292-1300
  - 38- Hansson, Lennart, Alberto Zanchetti, S. George Carruthers, Björn Dahlöf, Dag Elmfeldt, Stevo Julius, Joël Ménard, Karl Heinz Rahn, Hans Wedel, et Sten Westerling. Effects of Intensive Blood-Pressure Lowering and Low-Dose Aspirin in Patients with Hypertension: Principal Results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) Randomised Trial. *The Lancet* 351, n° 9118 (13 juin 1998): 1755-62
  - 39- Thrombosis Prevention Trial: Randomised Trial of Low-Intensity Oral Anticoagulation with Warfarin and Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Ischaemic Heart Disease in Men at Increased Risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework ». *Lancet (London, England)* 351, n° 9098 (24 janvier 1998): 233-41
  - 40- Sacco, Michele, Fabio Pellegrini, Maria C. Roncaglioni, Fausto Avanzini, Gianni Tognoni, Antonio Nicolucci, et PPP Collaborative Group. Primary Prevention of Cardiovascular Events with Low-Dose Aspirin and Vitamin E in Type 2 Diabetic Patients: Results of the Primary Prevention Project (PPP) Trial. *Diabetes Care* 26, n° 12 (décembre 2003): 3264-72
  - 41- Cook, Nancy R., I.-Min Lee, J. Michael Gaziano, David Gordon, Paul M. Ridker, JoAnn E. Manson,

- Charles H. Hennekens, et Julie E. Buring. Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cancer: The Women's Health Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 294, n° 1 (6 juillet 2005): 47-55
- 42- Dillinger, J G, C Bal-dit-Sollier, P Henry, et L Drouet. Aspirine et prévention cardiovasculaire primaire. *MISE AU POINT, La Lettre du Cardiologue*, n°485, mai 2015
- 43- The Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial (PI Professor Jackie Price). The University of Edinburgh. Consulté sur : <https://www.ed.ac.uk/usher/molecular-epidemiology/our-studies/the-aspirin-for-asymptomatic-atherosclerosis-trial>
- 44- Fowkes, F. Gerald R., Jacqueline F. Price, Marlene C. W. Stewart, Isabella Butcher, Gillian C. Leng, Alistair C. H. Pell, Peter A. G. Sandercock, et al. Aspirin for Prevention of Cardiovascular Events in a General Population Screened for a Low Ankle Brachial Index: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 303, n° 9 (3 mars 2010): 841-48
- 45- Belch, Jill, Angus MacCuish, Iain Campbell, Stuart Cobbe, Roy Taylor, Robin Prescott, Robert Lee, et al. The Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes (POPADAD) Trial: Factorial Randomised Placebo Controlled Trial of Aspirin and Antioxidants in Patients with Diabetes and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 337 (16 octobre 2008): a1840
- 46- Ogawa, Hisao, Masafumi Nakayama, Takeshi Morimoto, Shiro Uemura, Masao Kanauchi, Naofumi Doi, Hideaki Jinnouchi, Seigo Sugiyama, Yoshihiko Saito, et Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 300, n° 18 (12 novembre 2008): 2134-41
- 47- Ikeda, Yasuo, Kazuyuki Shimada, Tamio Teramoto, Shinichiro Uchiyama, Tsutomu Yamazaki, Shinichi Oikawa, Masahiro Sugawara, et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Japanese Patients 60 Years or Older With Atherosclerotic Risk Factors: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 312, n° 23 (17 décembre 2014): 2510-20
- 48- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Colin Baigent, Lisa Blackwell, Rory Collins, Jonathan Emberson, Jon Godwin, Richard Peto, et al. Aspirin in the Primary and Secondary Prevention of Vascular Disease: Collaborative Meta-Analysis of Individual Participant Data from Randomised Trials. *Lancet (London, England)* 373, n° 9678 (30 mai 2009): 1849-60
- 49- Bartolucci, Alfred A., Michal Tendera, et George Howard. Meta-Analysis of Multiple Primary Prevention Trials of Cardiovascular Events Using Aspirin. *The American Journal of Cardiology* 107, n° 12 (15 juin 2011): 1796-1801
- 50- Raju, Nina, Magdalena Sobieraj-Teague, Jack Hirsh, Martin O'Donnell, et John Eikelboom. Effect of Aspirin on Mortality in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *The American Journal of Medicine* 124, n° 7 (1 juillet 2011): 621-29
- 51- Berardis, Giorgia De, Michele Sacco, Giovanni F. M. Strippoli, Fabio Pellegrini, Giusi Graziano, Gianni Tognoni, et Antonio Nicolucci. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in People with Diabetes: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *BMJ* 339 (6 novembre 2009): b4531
- 52- Bowman, Louise, Marion Mafham, William Stevens, Richard Haynes, Theingi Aung, Fang Chen, Georgina Buck, Rory Collins, et Jane Armitage. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes: Characteristics of a Randomized Trial of Aspirin and of Omega-3 Fatty Acid Supplementation in 15,480 People with Diabetes. *American Heart Journal* 198 (avril 2018): 135-44
- 53- European Society of Cardiology. 26 août 2018. Bleeds and benefit with aspirin balanced in patients with diabetes and no effect. Consulté sur : <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/bleeds-and-benefit-with-aspirin-balanced-in-patients-with-diabetes-and-no-effect-on-cancer>.
- 54- Medscape. 6 septembre 2018. Deux grands essais concluent à l'absence d'intérêt de l'aspirine en prévention primaire CV. Consulté sur : <https://francais.medscape.com/voirarticle/3604395>
- 55- Gaziano, J. Michael, Carlos Brotons, Rosa Coppolecchia, Claudio Cricelli, Harald Darius, Philip B. Gorelick, George Howard, et al. Use of Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events in Patients at Moderate Risk of Cardiovascular Disease (ARRIVE): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Lancet* 392, n° 10152 (22 septembre 2018): 1036-46
- 56- ASPREE Investigator Group. Study Design of ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE): A Randomized, Controlled Trial. *Contemporary Clinical Trials* 36, n° 2 (novembre 2013): 555-64
- 57- De Berardis, Giorgia, Michele Sacco, Virgilio Evangelista, Alessandro Filippi, Carlo B Giorda, Gianni Tognoni, Umberto Valentini, et Antonio Nicolucci. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 8 (28 août 2007): 21

- 58- Data.gouv.fr. Personnes en affection de longue durée (ALD). Consulté sur : [https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/personnes-en-affection-de-longue-duree-ald/#\\_](https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/personnes-en-affection-de-longue-duree-ald/#_)
- 59- Druet C, Roudier C, Romon I, Assogba F, Bourdel-Marchasson I, et al . Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007-2010. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2012. 8 p.
- 60- Ricci, Pauline, Pierre-Olivier Blotière, Alain Weill, Dominique Simon, Philippe Tuppin, Philippe Ricordeau, et Hubert Allemand. Diabète traité: quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? Bull Epidemiol Hebd 42 (1 janvier 2010)
- 61- Cardio-online. 21 novembre 2018. L'hypertension artérielle (HTA) : les recommandations de l'ESC/ESH 2018. Consulté sur : <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/recommandations-esc-2018-hypertension-arterielle>
- 62- Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L. Suivi des examens recommandés dans la surveillance du diabète en France en 2013. Bull Epidémiol Hebd. 2015;(34-35):645-54.
- 63- Etude SAGA (Statines Au Grand Age). Site d'information de l'étude SAGA à destination des médecins généralistes. Consulté sur : <http://statinesaugrandage.fr/>
- 64- Haute Autorité de Santé. Janvier 2013. Extrait de l'argumentaire scientifique de la RBP : « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 », Chapitre : Epidémiologie et coût du diabète de type 2 en France, HAS, Service des bonnes pratiques professionnelles – Service évaluation économique et santé publique
- 65- Cancer Plan 2014-2019. Objectif 10 Programme national de réduction du tabagisme 2014-2019. Consulté sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/PNRT2014-2019.pdf>
- 66- Santé Publique France. 18 juin 201. Dossiers thématiques : Tabac. Consulté sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/tabac/donnees/#tabs>
- 67- McDermid E. Medicine Matters. 30 septembre 2018. What we learned from the UKPDS. Consulté sur : <https://diabetes.medicinematters.com/ukpds/sulfonylureas/what-we-learned-from-the-ukpds/16146264#>
- 68- Haute Autorité de Santé. Service des bonnes pratiques professionnelles. Service évaluation économique et santé publique. Janvier 2013. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandation de bonne pratique
- 69- DREES. Tableau 7. Densité de médecins par spécialité, modes d'exercices regroupés et zone d'inscription. Année 2018. Consulté sur : <http://www.data.drees.sante.gouv.fr/TableViewer/tableView.aspx?ReportId=3795>
- 70- Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Consulté sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006697614&cidTexte=JORFTEXT000000787078&dateTexte=20040811>
- 71- J-J C. 11 juin 2014. Démographie médicale : généralistes en baisse, spécialistes en hausse. Consulté sur : <https://www.mgfrance.org/index.php/actualite/profession/545-demographie-medicale-generaliste-en-baisse-specialistes-en-hausse>
- 72- Diévert F. 15 octobre 2018. Aspirine en prévention primaire : trop, c'est trop ! Trois études pour mettre fin à 40 ans d'errance au pays des croyances. Réalités Cardiologiques (blog).
- 73- Stevens, R. J., V. Kothari, A. I. Adler, I. M. Stratton, et United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS Risk Engine: A Model for the Risk of Coronary Heart Disease in Type II Diabetes (UKPDS 56). Clinical Science (London, England: 1979) 101, n° 6 (décembre 2001): 671-79
- 74- Dieren, S. van, J. W. J. Beulens, A. P. Kengne, L. M. Peelen, G. E. H. M. Rutten, M. Woodward, Y. T. van der Schouw, et K. G. M. Moons. Prediction Models for the Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. Heart 98, n° 5 (1 mars 2012): 360-69
- 75- Cosentino, Francesco, Peter J Grant, Victor Aboyans, Clifford J Bailey, Antonio Ceriello, Victoria Delgado, Massimo Federici, et al. 2019 ESC Guidelines on Diabetes, Pre-Diabetes, and Cardiovascular Diseases Developed in Collaboration with the EASD. *European Heart Journal*, 31 août 2019, ehz486
- 76- Scally, Benjamin, Jonathan R Emberson, Enti Spata, Christina Reith, Kelly Davies, Heather Halls, Lisa Holland, et al. « Effects of Gastroprotectant Drugs for the Prevention and Treatment of Peptic Ulcer Disease and Its Complications: A Meta-Analysis of Randomised Trials ». *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 3, n° 4 (avril 2018): 231-41
- 77- Rothwell, Peter M., Nancy R. Cook, J. Michael Gaziano, Jacqueline F. Price, Jill F. F. Belch, Maria Carla Roncaglioni, Takeshi Morimoto, et Ziyah Mehta. « Effects of Aspirin on Risks of Vascular Events and Cancer According to Bodyweight and Dose: Analysis of Individual Patient Data from Randomised Trials ». *Lancet* (London, England) 392, n° 10145 (04 2018): 387-99

## ANNEXES

### Annexe n°1 : Récapitulatif des premières études sur l'aspirine en prévention primaire

Nom de l'étude	Date de publication	Nombre de participants	Population cible	Durée moyenne de suivi	Dose d'aspirine	Placebo	Critère principal	Critère principal positif
<b>PHS</b>	1988	22 071	♂ > 18 ans	5 ans	325 mg 1j/2	Oui	Mortalité CV	Non
<b>BDS</b>	1988	5 139	♂ > 45 ans	5.6 ans	500 mg/j	Non	Mortalité	Non
<b>EDTRS</b>	1992	3 711	Diabétiques de 18 à 70 ans	5 ans	325 mg/j	Oui	Mortalité	Non
<b>HOT</b>	1998	18 790	♂/♀ de 50-80 ans avec PAD entre 100-115 mmHg	3.8 ans	75 mg/j	Oui	Critère composite CV	Oui
<b>TPT</b>	1998	5 085	♂ de 45 à 69 ans avec FDRCV	6.8 ans	75 mg/j	Oui	Décès CV et IDM	Oui
<b>PPP</b>	2003	4 495	♂/♀ > 45 ans avec FDRCV	3.7 ans	100 mg/j	Non	Critère composite CV	Oui / Non dans sous-groupe diabétiques
<b>WHS</b>	2005	39 876	♀ > 45 ans	10 ans	100 mg 1j/2	Oui	Critère composite CV	Non
<b>AAAT</b>	2008	3 350	♂/♀ de 50 à 75 ans avec IPS ≤ 0.95	8.2 ans	100 mg/j	Oui	Critère composite CV	Non
<b>POPA-DAD</b>	2008	1 276	Diabétiques ≥ 40 ans avec IPS ≤ 0.99	6.7 ans	100 mg/j	Oui	Critère composite CV	Non
<b>JPAD</b>	2009	2 539	Diabétique ≥ 30 ans	4.4 ans	81 ou 100 mg/j	Non	Critère composite CV	Non
<b>JPPP</b>	2014	14 464	♂/♀ de 60 à 85 ans avec FDRCV	6.5 ans	100 mg/j	Non	Critère composite CV	Non

**Annexe n°2 : Protection des données et accord CNIL**

Dans le cadre de mes recherches, et lors du recueil des dossiers médicaux de médecine générale, j'ai ainsi collecté des données à caractère personnel. Par conséquent, le respect de la protection des données personnelles était nécessaire. Lors d'un entretien téléphonique avec une déléguée spécialisée en domaine « santé » de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) le 16 août 2018, j'ai ainsi pu identifier que mes recherches n'impliquaient pas la personne humaine (pas de participation du patient), l'avis du Comité de Protection des Personnes n'était pas nécessaire. Cependant mes recherches rentrant dans le cadre de la Méthode Référence (MR) 004, j'ai ainsi pu procéder à un engagement de conformité (site internet [cnil.fr](http://cnil.fr)) (Déclaration CNIL ci-après), et après acceptation de la CNIL, un récépissé de déclaration de conformité à une méthodologie de référence m'a ainsi été transmis.

D'après la délibération n° 2018-155 du 3 mai 2018, publiée au Journal Officiel n° 0160 du 13 juillet 2018 : « la méthodologie de référence MR-004 encadre les traitements de données à caractère personnel à des fins d'étude, évaluation ou recherche n'impliquant pas la personne humaine. Il s'agit plus précisément des études ne répondant pas à la définition d'une recherche impliquant la personne humaine, en particulier les études portant sur la réutilisation de données. La recherche doit présenter un caractère d'intérêt public. Le responsable de traitement s'engage à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche.».

Par ailleurs, après contact avec le délégué à la protection des données de l'Université de Lille, j'ai pu réaliser une déclaration de conformité suivant le cahier des charges de l'Université de Lille (ci-après).

**CNIL**3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 Paris cedex 07  
T. 01 53 73 22 22 - F. 01 53 73 22 00  
www.cnil.fr

Cadre réservé à la CNIL

N° d'enregistrement :

# DÉCLARATION SIMPLIFIÉE

## ENGAGEMENT DE CONFORMITÉ

(Articles 24-I, 25-II, 26-IV et 27-III de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 2004)

### 1 Déclarant

<b>Nom et prénom ou raison sociale :</b> SIMONNEAU Baptiste	<b>Sigle (facultatif) :</b>
<b>Service :</b>	<b>N° SIRET :</b>
<b>Adresse :</b> 48 RUE BONTE-POLLET, APPARTEMENT 321	<b>Code APE :</b>
<b>Code postal :</b> 59000 <b>Ville :</b> LILLE	<b>Téléphone :</b> 0630761538
<b>Adresse électronique :</b> BAPTISTE.SIMONNEAU@HOTMAIL.FR	<b>Fax :</b>

### 2 Texte de référence

Vous déclarez par la présente que votre traitement est strictement conforme aux règles énoncées dans le texte de référence.

N° de référence

MR-4 Recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé

### 3 Transferts de données hors de l'Union européenne

Vous transférez tout ou partie des données enregistrées dans votre traitement vers organisme (filiale, maison mère, prestataire de service, etc.) qui se trouve dans un pays situé hors de l'Union européenne

Non  Oui

### 4 Personne à contacter

Veuillez indiquer ici les coordonnées de la personne qui a complété ce questionnaire au sein de votre organisme et qui répondra aux éventuelles demandes de compléments que la CNIL pourrait être amenée à formuler

**Votre nom (prénom) :** SIMONNEAU Baptiste

**Service :**

**Adresse :** 48 RUE BONTE-POLLET, APPARTEMENT 321 0630761538

**Code postal :** 59000 - **Ville :** LILLE **Téléphone :** 0630761538

**Adresse électronique :** BAPTISTE.SIMONNEAU@HOTMAIL.FR **Fax :**

<b>Raison sociale :</b>	<b>N° SIRET :</b>
<b>Sigle (facultatif) :</b>	<b>Code NAF :</b>
<b>Adresse :</b>	
<b>Code postal : Ville :</b>	<b>Téléphone :</b>
<b>Adresse électronique :</b>	<b>Fax :</b>

**CNIL**3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 Paris cedex 07  
T. 01 53 73 22 22 - F. 01 53 73 22 00  
www.cnil.fr**Cadre réservé à la CNIL**  
N° d'enregistrement :**5** Signature

Je m'engage à ce que le traitement décrit par cette déclaration respecte les exigences de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Personne responsable de l'organisme déclarant.

**Nom et prénom :** SIMONNEAU Baptiste

Date le :

**Fonction :** Médecin, Praticien

Signature :

**Adresse électronique :** BAPTISTE.SIMONNEAU@HOTMAIL.FR

Les informations recueillies font l'objet d'un traitement informatique destiné à permettre à la CNIL l'instruction des déclarations qu'elle reçoit. Elles sont destinées aux membres et services de la CNIL. Certaines données figurant dans ce formulaire sont mises à disposition du public en application de l'article 31 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée. Vous pouvez exercer votre droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent en vous adressant à la CNIL: 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 - 75334 Paris cedex 07.

**CNIL**3 Place de Fontenoy - 75334 PARIS Cedex 07  
T. 01 53 73 22 22 - F. 01 53 73 22 00  
www.cnil.fr

## RÉCÉPISSÉ

Monsieur SIMONNEAU Baptiste  
48 RUE BONTE-POLLET, APPARTEMENT 321  
59000 LILLE**DÉCLARATION DE CONFORMITÉ À  
UNE MÉTHODOLOGIE DE  
RÉFÉRENCE**

Numéro de déclaration

**2205276 v 0**

du 17 août 2018

**A LIRE IMPÉRATIVEMENT**

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en oeuvre votre traitement de données à caractère personnel.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « informatique et libertés », consultez le site internet de la CNIL : [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr).

**Organisme déclarant**

Nom : Monsieur SIMONNEAU Baptiste

Service :

Adresse : 48 RUE BONTE-POLLET, APPARTEMENT 321

Code postal : 59000

Ville : LILLE

N° SIREN ou SIRET :

Code NAF ou APE :

Tél. : 0630761538

Fax. :

**Traitement déclaré**

**Finalité** : MR4 - Recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé

**Transferts d'informations hors de l'Union européenne** : Non

Fait à Paris, le 17 août 2018  
Par délégation de la commission



Isabelle FALQUE PIERROTIN  
Présidente

**201898**

Libellé : 0 KO

<b>Éléments généraux</b>	
Responsable(s) chargé(s) de la mise en oeuvre	Didier Gossez
Intélocuteur(s)	Guy Koszy
Nom du traitement	La place de la prescription des antiagrégants plaquettaires en prévention primaire dans le diabète de type 2 en médecine générale.
Priorité du traitement (=haute, 4=bassee) 4	30 août 2018
Date d'ouverture du dossier	Traitement déclaré
Date de mise en oeuvre	17 sept. 2018
Date fin de traitement prévu	30 nov. 2019
Composante(s)	Faculté de Médecine
Service(s) concerné(s)	Département de Médecine Générale
Autre service	

<b>Informations générales</b>	
Dates et auteurs	Date de création 30/08/2018 17:21 Date de modification 11/09/2018 15:06 Créateur Coline Maes Contributeurs Coline Maes et Jean-Luc Tessier Dernier contributeur Jean-Luc Tessier
Version visualisée	0.1
Objet de la mise à jour	
Date de la mise à jour	
Bloc-notes	
Documents annexés	contrat med gé.docx QUESTIONNAIRE MEDECIN - 2.docx FICHE PATIENT.docx



GED Université Lille (NI) - 201898

https://ged.univ-lille.fr/nuxeo/nxpath/default/CIL/workspaces/Université de Lille/Registre Université ...

Données cryptées  
Autres précisez

Non

**Audit**

**Annexe n°3 : Fiche Patient**Patient n° : **Age** **Sexe** :  M  F**Poids** **Taille** **IMC**  kg/m<sup>2</sup>**Année de début du diabète de type 2** **Facteurs de risque cardio-vasculaire**

- Hérité cardio-vasculaire précoce
- Hypertension artérielle
- Tabagisme actif
- Dyslipidémie

**Antécédents cardio-vasculaires**

- Infarctus du myocarde/coronaropathie
- Accident vasculaire cérébral
- AOMI
- Sténose carotidienne

**Autre** :  Alcool**Biologie la plus récente** :

- Hba1c (< 4 mois) :  date
- Glycémie à jeun :  date
- Clairance de la créatininémie :  date
- LDL-c :  HDL-c :  TG :  date
- Microalbuminurie :  date

**Fond d'œil inférieur à 1 an** :  oui  non**Rétinopathie** :  oui  non**Neuropathie diabétique** :  oui  non  inconnue**Echo-doppler artériel des membres inférieurs inférieur à 5 ans** :  oui  non**Consultation cardiologique inférieure à 2 ans** :  oui  non**Consultation diabétologue (ancienne ou récente)** :  oui  non**Liste des traitements (avec posologies) en cours** :

- 
- 
- 
-

**Annexe n°4 : Questionnaire Médecin**

Numéro :

1) Quelle est votre tranche d'âge ? :

30-40 ans     40-50 ans     50-60 ans     60-70 ans

2) Sexe ? :  masculin  féminin

3) Quelle est votre activité ? :

Médecin généraliste uniquement

Médecin généraliste avec autre activité (ex : réseau soins palliatifs, coordinateur EHPAD, ...)

4) Dans quelle région exercez-vous ?

Nord / Pas-de-Calais     Loire-Atlantique / Vendée

5) Quelle est votre année d'installation en cabinet ? :

6) Quel est votre lieu d'installation ? :  urbain     rural

7) Quelle est la taille de la ville où vous exercez ? :

ville 0-10 000 hab.     ville 10 000-50 000 hab.     ville >50 000 hab.

8) Quel est votre mode d'exercice ? :  en groupe  seul(e)

9) Combien de diabétiques de type 2 estimez-vous suivre par mois ? :

0-20  20-40     40-70     70-100     >100

10) Comment estimez-vous être à l'aise avec le suivi du patient diabétique de type 2 ? Donnez un chiffre entre 1 (pas du tout à l'aise) et 10 (très à l'aise) :

11) Assurez-vous le suivi du patient diabétique de type 2 toujours seul(e) ?  oui     non

12) Si non, le suivi avec le diabétologue est-il :

Systématique  très fréquent  fréquent  peu fréquent  rare  ne se prononce pas

13) Vous arrive-t-il de prescrire un antiagrégant plaquettaire en prévention primaire (absence de toute complication microvasculaire (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) ou macrovasculaire (IDM, AVC, AOMI, sténose carotidienne) chez le patient diabétique de type 2 ?

oui, fréquemment

non, peu fréquemment

occasionnellement

14) Si vous le prescrivez chez un patient diabétique de type 2 en prévention primaire, pour quelle(s) raison(s) ?

Durée de diabète supérieure à 10 ans

Age > 50 ans chez l'homme ou > 60 ans chez la femme

Antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce associés

- HTA associée
- Surpoids ou obésité associé(e)
- Dyslipidémie associée
- Tabagisme actif associé
- Protéinurie ou microalbuminurie confirmée
- Ne se prononce pas

15) Si vous ne le prescrivez pas, alors que l'antiagrégant plaquettaire vous semble indiqué, pour quelle(s) raison(s) ?

- Absence de recommandations précises
- Recours d'abord à l'avis du spécialiste (diabétologue, cardiologue, ...)
- Nombreuses contre-indications ou intolérances (risque hémorragique notamment)
- Refus du patient, non adhésion
- Crainte d'une inobservance du patient
- Ne se prononce pas

16) En cas de prescription en prévention primaire, quel(s) médicament(s) choisissez-vous ?

- |   |   |   |
|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> Kardegic® 75 mg          | <input type="checkbox"/> Kardegic® 160 mg         | <input type="checkbox"/> Kardegic® 300 mg |
| <input type="checkbox"/> Aspegic® 100mg           | <input type="checkbox"/> Aspegic® 200 mg          | <input type="checkbox"/> Aspegic® 500 mg  |
| <input type="checkbox"/> Aspirine Protect® 100 mg | <input type="checkbox"/> Aspirine Protect® 300 mg |   |
| <input type="checkbox"/> Resitune® 75 mg          | <input type="checkbox"/> Resitune® 100 mg         |   |
| <input type="checkbox"/> Plavix® 75 mg            |   |   |

**AUTEUR : Nom : SIMONNEAU**

**Prénom : Baptiste**

**Date de Soutenance : Jeudi 24 octobre 2019**

**Titre de la Thèse : Suivi du patient diabétique de type 2 en prévention primaire dans les régions Vendée-Loire-Atlantique et Nord-Pas-de-Calais, et prescription des antiagrégants plaquettaires.**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : épidémiologie, diabétologie**

**DES + spécialité : DES médecine générale**

**Mots-clés : diabète de type 2, prévention primaire, antiagrégation plaquettaire, médecine générale, Nord-Pas-de-Calais, Vendée-Loire-Atlantique**

**Contexte :** L'augmentation de l'incidence du diabète de type 2 doit amener à intensifier les stratégies de suivi des patients en prévention primaire afin de réduire les événements cardiovasculaires qui en sont le risque principal en terme de morbi-mortalité. L'indication de la prescription d'un antiagrégant plaquettaire (AAP) dans cette situation a été récemment nuancée. L'objectif de cette étude est d'évaluer en médecine générale le suivi des patients diabétiques de type 2 (DT2) en prévention primaire et la prescription d'un AAP dans cette situation entre deux régions : Vendée-Loire-Atlantique (VLA) et Nord-Pas-de-Calais (NPC).

**Méthode :** Etude composée de 2 parties. La première est une étude épidémiologique, observationnelle, quantitative, descriptive, rétrospective et comparative entre des dossiers médicaux de DT2 en prévention primaire de médecins généralistes issus des régions VLA et NPC. La deuxième est une étude qualitative analysant la prescription d'un AAP dans cette situation, à partir d'un questionnaire adressé aux médecins ayant participé au recueil précédent.

**Résultats :** 22 médecins généralistes ont participé au recueil, 18 au questionnaire. 245 patients ont été inclus. Nos échantillons sont majoritairement à haut risque cardiovasculaire, avec une durée moyenne de diabète de 10.5 ans et un nombre moyen de FDRCV par patient d'environ 1.5. Nos échantillons sont comparables sauf pour l'âge, plus élevé en VLA (69,4 ans vs 64 ans) et le tabagisme, plus fréquent en NPC (6.87% vs 15.79%). Le suivi biologique est sans différence significative entre les deux régions hormis l'exploration lipidique annuelle (74.05% VLA vs 91.23% NPC) ; il est satisfaisant en regard des recommandations en vigueur, sauf pour l'albuminurie (61% des patients ont eu un dosage annuel). Sur le plan paraclinique, le fond d'œil est davantage réalisé en NPC qu'en VLA (48.85% vs 68.67%). La prescription d'un AAP concerne en moyenne un patient sur trois (global 30.20%, 35.11% VLA vs 24.56% NPC). L'HTA, la dyslipidémie et le tabagisme actif favoriseraient celle-ci ; l'absence de recommandations précises, les contre-indications ou les intolérances (risque hémorragique) semblent en être les freins.

**Conclusion :** Le suivi du DT2 en prévention primaire n'a pas montré de différences régionales significatives hormis l'exploration annuelle d'une anomalie lipidique et la réalisation d'un fond d'œil. L'indication de la prescription d'un AAP dans cette situation reste complexe pour le médecin.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Pierre FONTAINE**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Christophe BAUTERS**

Monsieur le Professeur Jean-Marc LEFEBVRE

Monsieur le Docteur Guy-Serge KESSY

