

# 13<sup>ème</sup> Clermont Ferrand

## CONGRES national

de CNGE Collège Académique

28 & 29  
NOVEMBRE 2013



© photographie Cyprien Mascassin, services communication, ville de Clermont Ferrand



CENTRE DE CONGRÈS POLYDOME

## Enseigner et exercer la médecine générale

Avec le concours du Collège Régional  
des Généralistes Enseignants d'Auvergne  
et du Département de Médecine Générale  
Université d'Auvergne



[www.cnge.fr](http://www.cnge.fr)



# **Enseigner et exercer la médecine générale**

**Les 28 & 29 Novembre 2013**

**Au Centre des Congrès de Clermont-Ferrand**

## **Sommaire**

***Plénière – La prise en charge du patient diabétique de type 2 ..... 4***

## Plénière – La prise en charge du patient diabétique de type 2

---

### **Vincent RENARD**

Bonjour à toutes et tous. Merci d'être présents. Le conseil scientifique a décidé de mettre l'accent sur la prise en charge du patient diabétique de type 2, pour un certain nombre de raisons. Ces dernières seront largement éclaircies au cours des interventions qui vont suivre. Le conseil scientifique estime que les données de la science doivent être réinterprétées. En outre, ce qui se dit et s'écrit sur la prise en charge du patient diabétique de type 2, et ce qui est publié dans les recommandations, peut bénéficier d'une vision légèrement différente et probablement plus intéressante pour l'ensemble des médecins, concernant la prise en charge de leurs patients.

Plusieurs interventions sont prévues. Nous commencerons par Denis POUCHAIN. Je ne vous dirai rien de plus sur les sujets abordés, puisque vous assisterez à une progression invraisemblable au cours des interventions, qui seront des plus enrichissantes. Nous allons laisser la parole aux orateurs, puis procéderons à des séances de questions/réponses. Compte tenu du sujet, et de l'affluence, je demande à tous une certaine rigueur et une indulgence, car je crains que l'ensemble des questions ne puisse faire l'objet d'une réponse.

### **Denis POUCHAIN**

Bonjour à tous. J'aimerais vous dire mon émotion et mon plaisir de revoir certaines têtes, depuis mon départ du CNGE. Mon président m'a demandé de réaliser une analyse critique de la recommandation en 10 minutes. J'ai donc décidé de ne pas l'effectuer en totalité, puisque cela est impossible. J'ai sélectionné quelques points pour vous éclairer sur les fondements de ces recommandations. Vous disposez du texte des recommandations, et de leur argumentaire scientifique, qui fait 332 pages. Il était, par conséquent, nécessaire de faire certains choix. Les intervenants suivants ont procédé à d'autres choix.

Il est tout d'abord intéressant de relever le titre de cette recommandation : « recommandation pour le traitement médicamenteux de l'hyperglycémie chronique chez le patient diabétique de type 2 ». Elle ne porte, en fait, que sur la stratégie thérapeutique, médicamenteuse, ce qui est relativement éloigné de la prise en charge globale des patients diabétiques en soins primaires.

Il faut, en premier lieu, être clair sur ce qu'est un objectif thérapeutique. Dans le diabète de type 2, l'objectif thérapeutique n'est pas de faire baisser l'HbA1c. C'est un critère intermédiaire, bien corrélé épidémiologiquement aux événements cliniques, mais peu corrélé à la réduction de ce marqueur de risque, et à la réduction des événements cliniques. L'objectif de traiter la glycémie ou l'hyperglycémie chronique est de réduire les événements

macrovasculaires, essentiellement cardio-vasculaires, et les complications microvasculaires, ainsi que la mortalité totale et cardio-vasculaire, si possible.

Aujourd'hui, quel est l'état de santé de la population diabétique en France ? C'est la question à laquelle permet de répondre l'étude Entred, qui est une étude épidémiologique assez bien faite. La recommandation apparaît en légère contradiction par rapport à ses conclusions. Vous constatez ici que :

- 41,9 % des patients diabétiques de type 2, sur un échantillon de 3 884 patients, ont eu des événements cardio-vasculaires ;
- 20 % d'entre eux, ont connu des événements ophtalmologiques, dont 16 % une photocoagulation ;
- sur le plan podologique, ils sont 11 % à avoir eu des événements ;
- pour la dialyse ou la greffe, ils sont 0,3 %.

Dans Entred, il est écrit : « 0,3 % de patients diabétiques sont en dialyse ». L'argumentaire indique, quant à lui, 3 %. Une virgule s'est décalée. Les diabétologues affirment souvent que les patients diabétiques sont de plus en plus nombreux chez les dialysés. C'est une fausse information. La question est : combien y a-t-il de dialysés parmi les diabétiques ? Et non : combien y a-t-il de diabétiques parmi les dialysés ?

J'aurais pu m'arrêter à cette seule diapositive sur le niveau de preuve des recommandations. Vous avez, sur la gauche, les grades des recommandations, au milieu, la définition du grade, et sur la droite, le nombre de recommandations avec le grade. On dénombre 58 recommandations, dont : aucune de niveau de preuve 1, 4 de niveau de preuve 2, aucune de niveau preuve 3 ou 4, et 54 parmi les 58 sont des accords d'experts. Les diabétologues se mettent donc d'accord sur la marche à suivre, sur la base de données relativement peu solides.

Cette recommandation souligne un effort d'individualisation. En 2006, il était écrit : « la prévention des complications repose sur la normalisation glycémique, définie par l'HbA1c inférieure à 6,5 % ». Dans la recommandation 2013, compte tenu des nouvelles données, nous observons un changement. « Pour la plupart des patients, une cible d'HbA1c inférieure à 7 % est recommandée. Pour les patients avec un faible diabète, avec une espérance de vie supérieure à 15 ans, l'objectif d'HbA1c est recommandé inférieur à 6,5 %. Pour les patients diabétiques avec une comorbidité grave ou une espérance de vie inférieure ou égale à 5 ans, ou des complications macrovasculaires évoluées, ou un diabète supérieur à 10 ans, pour lequel la cible est difficile à atteindre à cause des hypoglycémies, la cible d'HbA1c est fixée à 8 % ». Je vous rappelle que plus de la moitié des patients sont dans ce dernier cas.

La question qui se pose est la suivante : quid du lien entre la réduction de l'HbA1c, et celle des complications ? En 2010, dans le *New England Journal of Medicine*, une bombe a explosé dans le monde la diabétologie. Cette bombe s'appelle ACCORD. Il s'agissait d'un essai randomisé, mené aux États-Unis sur 10 000 patients, dont la moitié était randomisée avec intensification du traitement, pour obtenir une HbA1c inférieure à 6 %, et, l'autre moitié suivait une prise en charge visant une HbA1c comprise entre 7 et 8 %. Le critère principal de cette étude était l'association de l'infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux, et des décès. Comme vous le voyez, aucune différence n'a été notée sur ce critère principal.

En revanche, quand nous regardons la mortalité totale dans cette étude – qui s'est arrêtée après 3 ans et demi au lieu de 5 ans, à cause de ce résultat –, nous constatons une augmentation de cette mortalité totale dans ACCORD. Plus nous baissons l'HbA1c, plus la mortalité totale augmente. À l'inclusion, les patients étaient à 8,1 %, et, en fin d'étude, à 6,4 % dans le groupe intensif et à 7,5 % dans le groupe témoin, avec un delta de 1,1 % sur l'HbA1c. La mortalité cardio-vasculaire était également accrue dans le groupe de traitement intensif. Il y avait moins d'infarctus du myocarde fatals dans ce groupe, mais il ne sert à rien d'avoir moins d'infarctus, si la mortalité est accrue. Pour les hypoglycémies, nous relevons 7 % de différence en valeur absolue, et entre celles qui nécessitaient l'intervention d'un médecin, et l'intervention d'un tiers, la différence est encore plus significative, avec près de 10 % d'hypoglycémies en plus dans ce groupe.

Deux études supplémentaires ont été réalisées : une seconde étude d'intensification du traitement pour faire baisser l'HbA1c, ADVANCE, puis une étude appelée VADT, qui démontrait sensiblement la même chose, hormis pour la mortalité totale. Que faire dans ce cas ? Réaliser une métaanalyse des essais d'intensification des médicaments antidiabétiques. J'en ai une à vous présenter, qui prenait en compte les études VADT, ADVANCE et ACCORD, ainsi que l'UKPDS. Celle-ci montre une réduction significative des infarctus du myocarde, et une augmentation très significative et très importante avec un odds ratio à 2.48 sur les hypoglycémies sévères.

Les diabétologues vivent depuis des années avec l'idée qu'il faut abaisser l'HbA1c des patients diabétiques, et que cela réduit les complications cardio-vasculaires. L'ensemble des métaanalyses publiées depuis, au nombre de 5, montre globalement que la réduction de l'HbA1c était inférieure à 1 % sans réduire la mortalité totale, ni la mortalité cardio-vasculaire, ni les accidents vasculaires cérébraux, mais avec une légère réduction des infarctus du myocarde, et, surtout, une multiplication au minimum par deux des hypoglycémies sévères. Quand nous regardons au niveau microvasculaire, ces métaanalyses sont très homogènes. Nous notons ici une réduction des rétinopathies, des photocoagulations et des néphropathies – que nous ne retrouvons pas dans la métaanalyse que Rémy vous présentera –, et toujours une multiplication par deux des hypoglycémies sévères.

Nous pouvons, en conclusion, affirmer que chez les patients diabétiques de type 2, le traitement intensif de l'hyperglycémie chronique n'a aucun impact significatif sur la mortalité totale ou cardio-vasculaire. Il réduit très modestement l'incidence des infarctus du myocarde non fatals, et l'apparition ou l'aggravation des microalbuminuries, au prix d'une augmentation importante des hypoglycémies.

Il est clairement recommandé, dans la stratégie thérapeutique, de prescrire la metformine en première intention avec un grade B. Je me suis donc intéressé à ce grade B, puisqu'il n'y en avait que quatre. Cela repose sur une étude ancienne, qui a été la Bible ou le Coran des diabétologues pendant des années – puisqu'ils pensent que le diabétique de type 2 est identique au diabétique de type 1, et que le traitement doit être le même –, et qui s'appelle UKPDS. Cette étude a été lancée en 1977, et publiée en 1998. C'est une étude assez complexe, portant sur des patients un peu particuliers. Elle démontrait que :

- la mortalité totale était diminuée de 36 % ;
- la mortalité liée au diabète était diminuée de 42 % ;
- les infarctus du myocarde étaient diminués de 39 %.

Néanmoins, le protocole de l'UKPDS n'avait pas été publié avant l'essai, mais au cours de l'essai. Quand vous lisez l'article, vous ignorez donc si ce qui est dit correspond à ce qui était prévu. C'est un essai « en ouvert », et, pire que cela, il n'y avait pas de placebo pour le groupe témoin, et des modifications et des ajouts de critères de jugements ont été effectués en cours d'essai, après des analyses intermédiaires. En outre, les résultats des analyses intermédiaires ont été fournis aux investigateurs. L'analyse « metformine versus témoin » n'était pas prévue au départ, mais a été réalisée ultérieurement. Cet essai n'a jamais été reproduit.

Comme je le disais, la population était très particulière : des patients jeunes, de 53 ans en moyenne – contre 64 ans en moyenne en France –, avec un diabète de type 2 depuis moins d'un an – contre 6,8 ans en moyenne en France –, et uniquement en surpoids, quand nous prescrivons la metformine à tous. Si la metformine venait aujourd'hui devant la Commission de la Transparence et la Commission d'AMM, pour obtenir une AMM concernant la mortalité, elle ne l'obtiendrait pas. Je vous remercie de votre attention.

### **Vincent RENARD**

Après ces quelques données assez éclairantes, je vais passer la parole à Rémy BOUSSAGEON, qui va nous parler des hypoglycémisants oraux, et nous poserons une première série de questions à l'issue de cette présentation. Il est le médecin généraliste enseignant ayant publié les 2 métaanalyses auxquelles Denis a fait référence, et sûrement le mieux placé pour vous entretenir de ces données.

## Rémy BOUSSAGEON

Bonjour à tous. Je suis très heureux de présenter ces travaux. Je travaille depuis 5 ans sur la question du diabète, avec le professeur GUEYFFIER, ici présent, Sylvia ERPELDINGER, et Alain MOREAU. Après l'UKPDS, en 1998, la communauté internationale considérait que nous avions les preuves suffisantes pour traiter les diabètes par voie médicamenteuse. En étudiant la littérature de plus près, en procédant à une lecture critique d'articles, nous nous apercevons que les données sont très peu solides. Tout repose sur cette étude UKPDS. Je vais vous montrer l'efficacité clinique des antidiabétiques dans le diabète de type 2. Je n'ai aucun conflit d'intérêts avec cette présentation. Je vais vous présenter une revue de la littérature, qui n'est pas systématique, mais qui permet de se faire une opinion sur l'efficacité clinique des médicaments.

Nous sommes d'accord sur le fait qu'un médicament doit prouver son efficacité dans un essai en double-insu, si possible avec des métaanalyses en cas de résultats discordants. C'est le niveau de preuve le plus élevé. Par ailleurs, les données les plus importantes pour les patients sont les critères cliniques de morbi-mortalité, mais aussi symptomatiques, comme la qualité de vie. Ma revue de littérature repose donc sur ces essais qui ont évalué les médicaments sur des critères cliniquement pertinents. Cela est indispensable, pour estimer le bénéfice-risque. En l'absence de bénéfice prouvé, tout médicament apporte un risque. Nous le voyons avec l'affaire Médiator et les médicaments qui ont été retirés du marché. Tant que l'efficacité n'est pas démontrée, le moindre risque grave entraîne le retrait du marché.

La metformine est considérée comme le traitement de référence. Nous commencerons par lui, puisque si son efficacité n'est pas suffisamment prouvée, cela simplifiera les choses pour les autres traitements. La metformine aurait prouvé son efficacité dans l'UKPDS en 1998, dans une étude mal conduite, avec de nombreux biais méthodologiques. L'éditorialiste du Lancet précisait que ces résultats devaient être interprétés avec précautions, ce qui n'a pas été le cas, tout le monde ayant considéré que cela était solidement prouvé.

En dehors des remarques soulevées par Denis, il faut noter un résultat extraordinaire : le nombre de patients traités en 5 ans par metformine était de 7, pour éviter un mort. C'est un résultat d'une puissance jamais égalée en prévention cardio-vasculaire. Cela n'a pourtant pas intrigué la communauté internationale, qui voyait la metformine comme le meilleur traitement possible. Denis a oublié de préciser que, dans la même étude, nous pouvions relever une surmortalité liée à l'association sulfamides et metformine, en comparaison aux sulfamides seuls.

Le résultat favorable a été retenu, et le résultat défavorable, oublié. Quand nous effectuons la synthèse de la littérature, devant des résultats discordants, nous prenons pour outil la métaanalyse, qui permet de trouver une efficacité moyenne. Nous avons réalisé ce travail, publié en 2012, dans la revue *PLOS Medicine*. Ce dernier montre que, globalement, la metformine n'a pas prouvé son efficacité sur des critères cliniquement pertinents, y compris pour les complications microvasculaires, que nous croyons spécifiques au diabète.

Nous avons également cherché à savoir si l'association sulfamides et metformine versus sulfamides confirmait cette toxicité retrouvée dans l'UKPDS. Effectivement, étant donné le poids de cette étude, nous retrouvons une surmortalité totale liée à l'association, et une surmortalité cardio-vasculaire près de deux fois supérieure. Pourquoi ce résultat troublant est-il considéré comme dû au hasard ? Je ne peux vous le dire, mais chacun aura sa réponse. J'aimerais ici souligner qu'en l'absence d'interactions pharmacologiques entre les sulfamides et la metformine, ce résultat est lié à la metformine, et non à l'association. À ma connaissance, il n'y a pas d'interactions pharmacologiques entre les sulfamides et la metformine. Ce résultat évalue donc la metformine en elle-même.

Comment peut-on recommander cette association dans tous les guidelines, alors que les faits ne vont pas dans ce sens ? Cette métaanalyse a évidemment beaucoup de limites. Peu d'études ont évalué l'efficacité de la metformine. Cela peut constituer un manque de puissance statistique. Nous rappellerons que l'ancêtre de la metformine était la phenformine, et n'avait pas non plus prouvé d'efficacité sur des critères cliniques. En comparant avec les autres métaanalyses publiées, nous remarquons que les résultats favorables des métaanalyses excluent le fameux sous-groupe de l'association metformine et sulfamides. En incluant ce groupe, nous obtenons des résultats cohérents avec notre travail. Bianca HEMMINGSEN du groupe danois Cochrane a publié en 2012, dans le BMJ, une méta-analyse sur l'association insuline et metformine versus insuline. Elle n'a pas réussi à prouver l'efficacité de la metformine, en addition de l'insuline.

Cela sera désormais plus simple, puisque le traitement de référence n'a pas prouvé son efficacité de façon convaincante. Qu'allons-nous penser des autres ? Les seules preuves d'efficacité des sulfamides hypoglycémiantes dont nous disposons se fondent sur le glibenclamide dans l'UKPDS, avec une diminution de la rétinopathie. Les ophtalmologues traitaient auparavant les patients par laser, quand ils pensaient que cela était bénéfique. Ce n'est donc pas forcément un critère assez solide. Il n'était d'ailleurs pas prévu dans le protocole initial. L'étude ADOPT, publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2006, est assez intéressante. Elle montre que le glyburide, un autre sulfamide hypoglycémiant, est assez équivalent à la metformine, voire supérieur sur un critère composite cardio-vasculaire. Cela relativiserait la place de la metformine en première intention.

Les métaanalyses dont nous disposons aujourd'hui – celles de la Cochrane, publiées en 2013, et celles de Sylvie ERPELDINGER et Émilie GUÉRIN, qui devraient être publiées – vont dans le même sens : il n'y a pas de preuve d'efficacité clinique convaincante des sulfamides hypoglycémiantes. Ces médicaments représentent pourtant près de 50 % des prescriptions en France.

Aucun effet clinique n'est démontré sur l'acarbose dans l'UKPDS 44, et en réalisant la métaanalyse. Les glitazones ne sont plus disponibles sur le marché français, puisque leur bénéfice-risque a été évalué comme défavorable. Je ne m'y attarderai pas. L'insuline a, de la même manière que les sulfamides hypoglycémiantes, n'a pas montré d'efficacité clinique

convaincante. Les seuls critères modifiés dans UKPDS étaient la photo-coagulation rétinienne : comme pour les sulfamides, un critère a été rajouté au fil de l'étude. De la même manière, le risque d'hypoglycémie est multiplié par deux.

J'aimerais marquer une pause. Compte tenu de ces résultats, je ne vois pas comment qualifier l'insulinothérapie avec un bénéfice-risque favorable. Nous notons une légère diminution d'un critère, avec un risque d'hypoglycémie doublant. Je vous laisse le soin d'apprécier le rapport bénéfice-risque.

Nous obtenons les mêmes résultats en métaanalyse. Nous n'avons pas davantage de données concernant les critères métaboliques. Nous nous situons ici sur la prévention des complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète de type 2. Cela ne signifie pas que l'insuline n'est pas intéressante dans certains cas. Cependant, nous n'avons pas de données sur ces complications métaboliques.

Venons-en aux dernières molécules, qui ont fait parler d'elles récemment, puisque la plus grande étude jamais réalisée en diabétologie, randomisée contre placebo, en double-insu, et sur critères cliniques, a été publiée dans le *New England Journal of Medicine* en septembre 2013. Il s'agissait de l'étude SAVOR, qui comparait la saxagliptine au placebo, sur près de 16 000 patients. Le suivi était très court, de deux ans, car elle avait avant tout pour but d'évaluer la sécurité. Vu sa taille, elle était pourtant destinée à mesurer également une éventuelle efficacité.

Il s'agit, dans tous les cas, du premier essai de non-infériorité au placebo paru dans la littérature. Le critère primaire n'a pas été significativement réduit. Quelques critères secondaires ont été modifiés, en défaveur de la saxagliptine, puisque le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque était augmenté, de même que le risque d'hypoglycémie. Les diabétologues considèrent aujourd'hui que la saxagliptine a un rapport bénéfice-risque favorable. À vous d'en juger.

L'alogliptine, le deuxième inhibiteur de la DPP-4, a fait l'objet d'une évaluation publiée au même moment, et n'a pas montré non plus d'efficacité sur des critères cliniquement pertinents. Nous ne connaissons pas encore les résultats des autres médicaments, actuellement à l'étude.

Que pouvons-nous dire en conclusion ? L'efficacité clinique des antidiabétiques est aujourd'hui inconnue. Elle est non prouvée. Nous sommes en 2013, et d'autres domaines thérapeutiques, notamment pour les pathologies cardio-vasculaires, disposent de médicaments ayant montré des réductions de mortalité totale. Pourquoi les antidiabétiques ne sont-ils pas évalués ? Pourquoi ne parviennent-ils pas à montrer une efficacité ? C'est assez troublant, mais, à l'heure actuelle, tous les faits vont dans le même sens : aucun essai clinique randomisé n'arrive à prouver l'efficacité des hypoglycémifiants.

C'est la raison pour laquelle le Collège National des Généralistes Enseignants a publié des communiqués de presse, pour appeler les autorités, les agences, les sociétés savantes à réaliser de tels essais, pour obtenir enfin des preuves d'efficacité. La metformine demeure néanmoins le traitement avec le meilleur rapport bénéfices-risques, non pas pour ses bénéfices prouvés, mais parce que ses risques semblent moindres. Nous n'avons aucune preuve pour les autres thérapeutiques, et encore moins pour l'association sulfamides-metformine. Que faire ? J'imagine que cela vous interpelle. En pratique, cela sera le propos de François GUEYFFIER et Alain MOREAU, à qui je laisse la parole.

### **Vincent RENARD**

François GUEYFFIER interviendra sur les alternatives pour améliorer les indicateurs de morbi-mortalité pour les patients diabétiques de type 2. Alain MOREAU s'interrogera sur le sort de l'éducation thérapeutique dans ce contexte. Au préalable, nous allons prendre un certain nombre de questions, mais uniquement concernant les hypoglycémifiants oraux, pour le patient de type 2.

### **Sylvie ERPELDINGER**

Je voudrais intervenir à deux titres : tout d'abord, sur la base des deux métaanalyses que nous avons réalisées, grâce à une collaboration étroite avec le Professeur GUEYFFIER et l'équipe de métaanalyse, puis en tant que membre de la Commission des Bonnes Pratiques de la Haute Autorité de Santé. J'écris d'une part que les sulfamides hypoglycémifiants et l'insuline ne sont pas efficaces, et ne doivent pas être utilisés. Je vote d'autre part la recommandation des bonnes pratiques de la HAS, en affirmant que c'est une bonne recommandation. Je voudrais m'exprimer sur ce point.

La Haute Autorité de Santé doit, selon moi, tenir compte de tous les avis d'experts. Comme Denis POUCHAIN l'a bien montré, nous n'avons aucun niveau de preuve concernant le diabète. En revanche, nous avons des niveaux d'experts. La communauté médicale des médecins généralistes, rigoureuse et innovante, a bien compris que ce type de médicament ne servait à rien. Nous en sommes loin, du côté des diabétologues. Par conséquent, nous sommes en permanence confrontés, à la HAS, à une forme d'alchimie. Les mentalités doivent avancer.

Il nous paraissait en cela important d'affirmer que le mythe de l'HbA1c à 6,5 % est clos. Cela a été écrit. L'argumentaire était extrêmement poussé et intéressant. D'autre part, nous replaçons les médicaments dans leur hiérarchie, avec une majorité de patients à 7,5 % pour des médicaments qui étaient relégués, puisque les gliptines sont au 4<sup>e</sup> niveau. Le seul bémol serait, selon moi, le taux de 6,5 % chez les patients avec un diabète débutant. Cette recommandation est injustifiée. Je souhaitais néanmoins intervenir pour affirmer que cela n'est pas si simple, mais que le CNGE a pour mission de le faire évoluer.

### **Frédéric URBAIN**

Je n'ai pas bien compris la valeur, en tant que critère intermédiaire, de l'hémoglobine glyquée.

### **Denis POUCHAIN**

Je voudrais tout d'abord faire une remarque, car nous sommes tombés sur la tête. Les traitements médicamenteux de l'hyperglycémie chroniques doivent normalement réduire les événements cardiovasculaires, et nous demandons maintenant aux industriels de démontrer qu'ils n'en provoquent pas. C'est intéressant.

Pour répondre à la question, un facteur de risque possède des définitions :

- des données épidémiologiques de corrélation entre le risque et l'apparition de maladies ;
- une plausibilité biologique ;
- un lien entre la durée d'exposition au risque et l'apparition de la maladie ;
- une réduction des maladies par la réduction du facteur, ce qui n'est pas le cas de l'HbA1c aujourd'hui.

Par conséquent, deux possibilités se présentent : soit l'HbA1c n'est pas le bon marqueur – et certains travaillent à la recherche d'un marqueur plus pertinent –, soit la réduction compulsive de l'HbA1c ne fonctionne pas.

### **Dominique HUAS**

Merci pour vos communications très instructives. Bien que Vincent ait demandé à ce que nous ne parlions que des antiglycémiques oraux, je voudrais revenir sur l'insuline, qui a été évoquée. Cette méfiance vis-à-vis de l'insuline ne relève-t-elle pas de l'histoire du parachute ? L'insuline n'a jamais prouvé son efficacité, mais cela a-t-il été testé, et peut-il l'être ?

### **Rémy BOUSSAGEON**

Merci pour cette question très pertinente. Le diabète de type 1 est-il équivalent au diabète de type 2 ? L'insulino-résistance définit la physiopathologie du diabète de type 2. Est-il logique d'augmenter le taux d'insuline dans le sang des patients dont la physiopathologie montre qu'ils sont résistants à l'insuline ? La littérature est actuellement marquée par une controverse très bien étayée, affirmant que l'insuline serait toxique dans le diabète de type 2, via la prise de poids, des effets promitotiques, et des effets parfois mortels dans les hypoglycémies sévères. Dans le cas du diabète de type 2, le traitement des patients en surpoids par insuline, en prévention des complications microvasculaires et macrovasculaires, n'a pas démontré son efficacité, et nous redoutons sérieusement sa toxicité.

Cela peut néanmoins s'avérer utile dans des cas très particuliers, comme les complications métaboliques. Nous n'allons pas laisser des patients avec des glycémies à 5 g, en coma hyperosmolaire. Nous ne sommes pas en réanimation, mais en médecine générale, avec un objectif de prévention des complications. Nous n'avons pas de données probantes, mais beaucoup d'études observationnelles montrent une toxicité de l'insuline, et des surmortalités. La littérature est abondante sur ce point. Je vous conseille de la parcourir, ce qui ne manquera pas de vous faire peur. La balance bénéfices-risques est, selon moi, clairement défavorable.

### **Thomas SOULIER**

Bonjour, je suis interne en médecine générale à Caen. Pour reprendre l'exposé de Madame ERPELDINGER, quelle est donc la place des gliptines dans les recommandations ?

### **Sylvie ERPELDINGER**

Les gliptines sont reléguées au dernier rang. Cela était important pour moi, car ce médicament ne devait pas apparaître comme l'alternative à l'absence de preuves des autres médicaments. Ces derniers sont jugés inefficaces, et l'absence d'études contre placebo pose question.

### **Rémy BOUSSAGEON**

Il est tout à fait possible que la recommandation, pour des raisons politiques, propose certains traitements. Cependant, les données de la science ne plaident pas en faveur de la prescription des gliptines, et pas davantage que celle des sulfamides. En l'absence de données, chacun pourrait agir à sa façon. Néanmoins, la science affirme qu'il est légitime de ne pas traiter, si nous considérons que la preuve est nécessaire.

### **Isabelle BRABANT**

J'ai la sensation d'une réelle révolution, émanant de vos propos. Si, à l'heure actuelle, avec les données de la science, aucun traitement n'a montré son efficacité, cela signifie également que les critères pour traiter les diabétiques doivent changer. Vous avez parlé de l'hémoglobine glyquée, mais nous avons peu mentionné les questions métaboliques. Nous devrions, en conséquence, nous focaliser davantage sur les risques métaboliques à court terme pour prendre en charge nos patients. C'est une révolution totale. Nous sommes en droit de ne pas attendre la HAS pour inventer de nouvelles manières d'envisager la prise en charge et des recommandations innovantes. La HAS suivra, si elle a besoin de plus de temps.

### **Denis POUCHAIN**

Merci pour cette remarque. Cependant, j'estime que le problème est professionnel. Si nous supprimons les antidiabétiques oraux, nous supprimons les diabétologues. Ces derniers s'accrochent à cela, sur des preuves relativement faibles. Ils fonctionnent dans un registre

physiopathologique physiologique. Ils sont modélisés par le diabète de type 1, qui est une maladie pure, où un seul facteur est en cause. Ils ont procédé à une analogie avec le diabète de type 2, qui n'est pas une maladie pure. Celui-ci concerne des patients beaucoup plus âgés, avec d'autres facteurs de risques, résistants à l'insuline, en surpoids. Ce parallèle traîne depuis 20 ans entre les deux maladies, et la communauté diabétologique s'est accrochée à cette idée. Il est vrai que cela fonctionne très bien sur les patients diabétiques de type 1, mais ces maladies ne sont pas les mêmes.

### **Vincent RENARD**

Il y aurait des choses à faire. François GUEYFFIER, de l'université de Lyon, est cardiologue et pharmacologue. Il va nous éclairer sur les autres pistes envisageables pour le patient diabétique de type 2.

### **François GUEYFFIER**

Merci beaucoup. Je suis très heureux et ému d'être parmi vous. J'ai beaucoup de respect pour mes collègues généralistes. Je n'ai pas épousé ce métier, par manque de courage. Je suis très heureux d'entretenir des partenariats sérieux avec des médecins généralistes, tels que Rémy et Sylvie. Nous avons encore beaucoup à faire ensemble.

L'absence de support sur des pratiques qui concernent plusieurs millions de patients, avec des médicaments qui s'empilent sans savoir à quoi ils servent – mais en sachant qu'ils peuvent tuer –, est très dérangement. Je voudrais revenir sur certaines bases, rejoignant ce qui a été dit. Le bénéfice attendu est une réduction du risque des complications micro et macrovasculaires. Le contrôle des facteurs de risques n'est pas un bénéfice. C'est éventuellement un moyen, mais sûrement pas un objectif.

Le bénéfice est proportionnel au risque de base. Les recommandations nous disent depuis 20 ans qu'il faut s'intéresser au niveau de risque initial. Cette proportion d'accidents semble relativement homogène, mais pourrait éventuellement dépendre du sexe ou du tabac. Nous y reviendrons. Le risque de complications macrovasculaires dépend toujours, de façon majeure, de l'âge. Il dépend également du sexe, mais la particularité du diabète est qu'il est un marqueur de risque plus puissant chez les femmes que chez les hommes. La distinction entre les deux sexes tend donc à s'estomper.

Un diabétique peut avoir un faible risque absolu. C'est une notion trop oubliée, mais les diabétiques n'ont pas forcément un niveau de risque justifiant un empilement de médicaments. Pour s'en sortir, il faut absolument s'habituer à prédire le risque, et nous disposons de nombreuses équations, que vous devriez intégrer systématiquement à vos systèmes informatisés de gestion des dossiers médicaux.

J'aimerais commencer par la problématique des statines. L'étude Heart Prevention Study, avec 10 000 patients dans chaque groupe, alloue un groupe à la simvastatine 40 mg dose

fixe, et un autre groupe au placebo double-insu. Cette étude est donc méthodologiquement indiscutable. Au bout de 5 ans de suivi en moyenne, nous obtenons 0,76 comme risque relatif, ce qui signifie que 24 % des accidents sont évités, soit 1 accident sur 4, pour l'ensemble des accidents cardiovasculaires majeurs. Les auteurs ont séparé les résultats chez les diabétiques et les non-diabétiques, et la leçon est très claire : l'effet est identique. Les statines sont donc aussi efficaces en prévention des accidents cardiovasculaires macrovasculaires chez les diabétiques et les non-diabétiques.

Vous voyez ici la courbe spécifique de ce traitement de simvastatine, au cours du temps, par rapport au placebo. Les courbes divergent au-delà de la première année. Il est intéressant de noter que le bénéfice absolu est de l'ordre de 51 pour 1 000 à 5 ans, soit 5 %. Autrement dit, en traitant vingt patients, vous évitez un accident cardiovasculaire majeur au bout de 5 ans. L'étude conclut que 40 mg de simvastatine à dose fixe préviennent un accident cardiovasculaire sur 4 qui doivent survenir, chez le diabétique comme chez les autres patients à risques.

Cette étude est absolument fabuleuse, car elle est la seule à nous montrer un élément fort : l'intérêt du dosage de la cholestérolémie, une fois le traitement débuté. Avant de randomiser les patients, les auteurs avaient testé leur tolérance à 40 mg de simvastatine. Cela leur avait permis, pendant 4 semaines, d'observer la réaction des patients. Y a-t-il selon vous un lien entre l'intensité de la réduction de la cholestérolémie et la réduction du risque ? Spontanément, vous me répondriez : « évidemment, ceux dont nous baissons le plus la cholestérolémie auront la plus forte réduction du risque ». Or, ce lien n'existe absolument pas. Il est remarquable que les recommandations américaines aient confirmé cette position il y a 15 jours. Elles affirment, de façon assez explicite, qu'il est inutile d'ajuster la dose de cholestérolémie sur la réponse observée LDL. Le dosage de cholestérolémie ne sert, d'après ces recommandations, qu'à vérifier que le patient prend bien son traitement.

Avec l'UKPDS-38, nous passons aux hypertenseurs. Cette étude compliquée avait testé les antidiabétiques oraux, avec les résultats que nous connaissons. Elle a également testé une stratégie hypertensive, appelée « contrôle serré ». Celui-ci correspond à 150/85. Tout est donc relatif. Le vrai contrôle est moins serré, et consistait à ne pas traiter, puisqu'on ne débute un traitement qu'à 180/105, et, quand nous traitons avec du captopril ou de l'atenolol en 1<sup>re</sup> ligne, nous réduisons les rétinopathies de 34 %, et les détériorations de l'acuité visuelle, de 47 %. Le gain est indéniable concernant les complications macrovasculaires, mais il faut relever celui sur les complications microvasculaires, obtenu sans considération pour la glycémie, mais à l'aide d'antihypertenseurs. L'UKPDS conclut donc que les antihypertenseurs réduisent le risque de complications macro et microvasculaires chez le diabétique.

La confirmation est apportée par une autre étude, MICRO-HOPE, concernant un sous-groupe, mais avec une stratification et une analyse prévues a priori. Pour le sous-groupe des diabétiques de l'étude HOPE, 10 mg de ramipril contre placebo en double-insu réduisent le risque de complications cardiovasculaires, au sens large, mais aussi le risque de

complications de type microvasculaires, qui comprennent les néphropathies, la thérapeutique ophtalmique par laser, ou la mise en dialyse. Ce n'est pas très significatif, mais cela va dans le sens de l'UKPDS-38. La leçon est qu'un traitement IEC pleine dose chez le diabétique, hypertendu ou non, non ajustée sur la pression artérielle sous traitement, réduit le risque de complications macro et microvasculaires.

Ce gain observé par statines est-il indépendant du fait d'être traité par antihypertenseurs ? Le gain obtenu par antihypertenseurs est-il indépendant du fait d'être traité par statines ou par antidiabétiques ? La réponse est oui. Globalement, le gain observé ne dépend pas des co-prescriptions. Il est identique, que les patients soient traités par d'autres médicaments de prévention ou non.

Quelles conclusions en tirer ? En réalité, nous multiplions les risques relatifs. Quand vous prescrivez un traitement avec un risque relatif, bien démontré, de 0,75, et un autre de 0,80, vous les multipliez, et vous obtenez le risque relatif attribuable à l'association, d'après la diapositive précédente. Les risques de décès cardiovasculaire par ajout de statines et d'IEC à doses fixes sont réduits de 30 %, soit un accident mortel prévenu sur trois. Le risque d'AVC et le risque d'infarctus sont quasiment réduits de moitié. Concernant le contrôle glycémique, nous en ignorons l'effet sur la prévention des accidents, mise à part la prévention des infarctus non fatals.

Pourquoi avons-nous si peu de preuves de l'efficacité des antidiabétiques oraux ? Les fabricants n'y ont pas intérêt, puisque les médecins généralistes et les endocrinologues les prescrivent. Cela pourrait changer. Comment les inciter à produire des études ? Il faut exiger des preuves, et être minimaliste. Je réserve pour plus tard un dernier cas, selon moi intéressant concernant la possibilité de « maltraitance ». Nous pouvons être dangereux et maltraitants, par rapport aux patients à qui nous sommes censés rendre service.

### **Vincent RENARD**

Nous vous avons promis une révolution. Nous allons laisser Alain MOREAU nous parler de l'éducation thérapeutique. Nous reviendrons par la suite sur l'ensemble des questions.

### **Alain MOREAU**

Merci François de nous avoir rassurés sur l'accès au médicament. Que pouvons-nous faire maintenant ? Nous avons le médicament, mais également la relation avec le patient, qui peut intervenir dans le traitement des problèmes. Mon objectif est de vous montrer qu'en tant que médecin, nous pouvons avoir une fonction thérapeutique, dans le cadre d'une démarche éducative.

Nous ne quitterons pas le monde de l'EBM, qui a tout de même une opinion sur la nature des interventions éducatives, et leur efficacité. Si nous observons l'efficacité en termes de critères intermédiaires, comme pour toutes les autres études, nous pouvons voir qu'elle

n'est pas négligeable, entre 0,3 et 1 %. En termes d'efficacité, cela joue sur : l'acquisition des compétences, la compréhension de la maladie, la qualité de vie, l'activité physique et la diététique, la participation du patient – qui contribue à améliorer sa maladie –, la relation collaborative, le suivi et le renforcement réguliers – en tant que médecins de premier recours, nous pouvons y contribuer –, et le travail en équipe, le travail d'apprentissage en groupes de patients. Tous ces éléments ont montré leur efficacité, en tant que critères intermédiaires d'hémoglobine glyquée. La pharmacologie de ce médicament peut donc exister à ce niveau.

Si nous comparons à l'efficacité des médicaments, celle-ci est un peu moindre, entre 0,5 et 1,5 %. La différence n'est pas significative, d'autant que le risque est moins important. Nous pouvons imaginer que le risque d'une démarche éducative est moins important en termes de morbi-mortalité. Par ailleurs, toutes les études sur les interventions éducatives n'évaluent pas ce risque. Nous pourrions leur demander des critères permettant d'évaluer un éventuel risque d'effets indésirables. Il faut être bons joueurs. Les interventions éducatives, comme les médicaments, n'ont néanmoins pas montré d'efficacité en termes de morbi-mortalité.

Une étude appelée LOOK AHEAD avait inclus 5 145 patients. Nous pouvions en attendre une puissance statistique permettant d'établir des différences significatives. Ils ont jeté l'éponge au bout de 9 ans, étant donné l'absence de différences. Un groupe était soumis à une intervention sur la diététique et l'activité physique, visant la réduction du poids chez les patients diabétiques. Celle-ci devait améliorer l'insulino-résistance, qui est l'élément clé dans le diabète de type 2, et éventuellement la morbi-mortalité. Nous attendions ce résultat comme un réveil des interventions éducatives, mais cela n'a pas été le cas.

Quand nous observons les compétences que nous sommes censés développer, en tant que médecins généralistes, mis à part l'urgence, toutes ces compétences interviennent dans le cadre d'une démarche éducative. Je vais essayer de synthétiser. Dans le cadre du modèle d'approche centrée, sur quels points faut-il appuyer pour donner du sens à cette intervention éducative ?

L'élément-clé est que nous avons affaire à des patients, et nous devons explorer leur perspective sur leur propre problème. J'ai utilisé le terme d'« acronyme ». L'essentiel pour le patient est :

- son vécu de sa maladie, et il est crucial de s'intéresser à cela ;
- sa représentation de son diabète, l'incitant à s'impliquer ou non ;
- les attentes, qui peuvent concerner les médicaments, et sont donc potentiellement déçues, ou visant le médecin, qui peut faire changer le comportement.

Cette exploration de la perspective du patient ouvre sur son « self », le « soi », et nous allons pouvoir travailler sur cet aspect. Les patients ont, naturellement, envie de changer, et

d'améliorer leur comportement, mais cela n'est pas si facile. Quel est le coût et quel est le bénéfice du changement ? Ce n'est pas évident. Les résistances au changement devront être abordées dans les consultations. Quelle est sa capacité d'adaptation au diabète ?

Nous avons deux stratégies d'adaptation, appelées « coping ». Le patient peut avoir un coping défensif et émotionnel, le poussant à minimiser ou banaliser la maladie, ou un coping centré sur le problème, l'incitant à changer de comportement, et à s'intéresser à sa maladie. L'élément-clé est le sentiment d'efficacité personnel, à savoir : la personne se croit-elle capable d'agir pour modifier son comportement ? Cet élément a été évalué par BANDURA et toute son école, et a démontré qu'il faut donner aux patients la sensation d'être « capables de ». Nous pouvons largement y contribuer, en réévaluant leurs capacités, en les renforçant et en les encourageant. Le rôle du médecin est essentiel à ce niveau. À travers leurs discours, nous pouvons comprendre le sens de la maladie à leurs yeux.

Outre l'approche biomédicale, l'approche globale vis-à-vis du patient est notre principal atout, par la prise en compte du contexte social, et de l'histoire du patient. Chacun a un vécu par rapport à la maladie. Il y a une composante génétique. Un parent peut donc avoir été concerné par le diabète, et nous avons pu être confrontés aux complications. Cela parle réellement aux patients. Il faut inventorier cette histoire. Parallèlement, il faut prêter attention au contexte de vie : le patient diabétique qui fait les 3x8 n'est pas identique au patient retraité, qui peut avoir un rythme de vie plus simple. Cette approche globale nous permet d'établir un diagnostic approfondi de la situation du patient, et de son contexte biomédical.

Le moteur de cette approche est la relation avec le patient, qui crée ce climat de compréhension empathique, et valorise l'alliance thérapeutique à réaliser avec lui. Il faut également s'entendre avec le patient, et avoir une compréhension commune du problème. La concordance est un outil d'efficacité. Nous devons développer un rôle relationnel qui accroît la motivation. Si le médecin croit à l'éducation thérapeutique, et que cette intervention a un impact, cela fonctionnera naturellement mieux. Nous sommes dans l'effet placebo maximum.

L'objectif est celui de promotion de la santé, non par la réalisation de bons chiffres, mais celle de la personne en tant que telle. Un compromis est nécessaire entre ce qui est acceptable pour la personne, et ce qui l'est d'un point de vue biomédical, en termes de chiffres. Nous ne sommes pas favorables à une politique du chiffre d'hémoglobine glyquée. C'est un repère intéressant pour nous, cliniciens, mais qui ne doit pas résumer le patient diabétique.

Pour insuffler un sentiment d'efficacité, il faut faire vivre des expériences positives aux gens. Progressivement, par la relation nouée avec le patient, et les conseils que nous lui donnerons, ce dernier pourra améliorer son équilibre diététique, son activité physique, et s'apercevoir que les chiffres s'améliorent, et qu'il se sent mieux. Il comprendra ainsi le

bénéfice à réaliser quelques efforts au départ, qui devront être récompensés pour l'inciter à poursuivre. Nous devons l'accompagner dans cette progression, plutôt que de fixer des objectifs parfaits, dans un monde qui ne l'est pas.

C'est là le rôle acteur du médecin, qui mobilisera l'émotionnel du patient. Vous savez que les émotions sont un facteur permettant une attention et une mémorisation, quand il s'agit d'émotions positives, et peuvent au contraire envahir l'esprit du patient, quand elles sont négatives. Il faudra le faire parler pour soulager les émotions. Ces dernières sont utiles pour améliorer les capacités cognitives, et de compréhension. Nous devons donc agir au niveau émotionnel, mais également faire pratiquer, à la manière d'un coach ou d'un accompagnant, pour amener le patient à acquérir des capacités d'autocontrôle, de vigilance quant à son alimentation, et à substituer son comportement à un autre, via les conseils que nous lui apportons. Ces conseils arrivent, de préférence, après la phase de prise en compte de la perspective du patient tel qu'il est. Nous serons mieux écoutés, après avoir écouté le patient.

Je terminerai par le « remède médecin », qui nous implique directement dans les trois « R » du professionnel réflexif. Cela concerne bien sûr notre raisonnement d'approche globale, intégrant toutes les dimensions nécessaires à une vision globale du patient, grâce aux données actuelles de la science, mais aussi en tenant compte de la perspective du patient. Cela comprend également notre capacité de résonance émotionnelle, rejoignant toutes les attitudes thérapeutiques que nous pouvons avoir. Cela concerne enfin le réalisme, puisque cette démarche s'intègre dans une continuité des soins, et une compétence de suivi régulier. Il s'agit d'avoir conscience de nos propres limites, pour éventuellement faire appel à des intervenants pluridisciplinaires, que sont notamment les diététiciennes, et via le travail en réseau.

### **Vincent RENARD**

Merci beaucoup. Nous parvenons au terme des interventions des orateurs à cette plénière du conseil scientifique du CNGE. Place aux questions.

### **Caroline HUAS**

Je voulais vous remercier pour vos interventions, à deux titres : d'abord, parce qu'en tant que généraliste, je serai probablement plus réflexive sur ma pratique à l'avenir, et ensuite, parce que ma seconde casquette est celle de secrétaire de conseil scientifique. Ma question s'adresse plus particulièrement à François GUEYFFIER, concernant la publication des dernières recommandations américaines, notamment par rapport à la surveillance d'un traitement des diabétiques par statines, et le fait que cela ne servait, a priori, pas à doser le cholestérol. Je voulais connaître la robustesse de ces recommandations, et des niveaux de preuves. En tant que secrétaire de conseil scientifique, un communiqué de presse du CNGE serait bienvenu.

**François GUEYFFIER**

Une particularité du groupe de travail américain a été de se limiter, de façon active, aux données de plus haut niveau de preuves des essais cliniques randomisés. Ils ont ainsi pris le parti d'éliminer les études observationnelles, a priori moins fiables. C'est l'analyse la plus exhaustive. Ils ont travaillé pendant 5 ans, avec des moyens relatifs, ce qui leur est d'ailleurs reproché. Cependant, un de leurs messages forts est qu'il n'existe aucun argument favorable à l'ajustement du traitement par hypocholestérolémie en général, et surtout par statines, au niveau de la cholestérolémie.

J'essaie de diffuser ce message depuis longtemps. Je suis très heureux de voir cette diffusion renforcée. Cela ne concerne pas que les diabétiques, mais tous les traitements par statines, tous les hypocholestérolémiants. La seule utilité serait de prescrire des traitements moins forts aux patients à forte réponse, ou de prescrire d'autres médicaments hypocholestérolémiants, tels que les statines. Aucun argument solide ne va dans ce sens. La seule voie raisonnable serait de donner une dose plus forte de statines, avec une efficacité prouvée par rapport à la dose standard ou faible. En revanche, prescrire davantage d'hypocholestérolémiants ou modifier la dose sur la réponse ne sont pas des attitudes justifiées. Cela est très clair.

**Jérôme DELMAS**

Dans le traitement par statines, cela est vrai quel que soit le niveau de départ, le chiffre du cholestérol ?

**François GUEYFFIER**

Dans le cas du diabète, ou hors du diabète, il n'est pas justifié de modifier l'indication en fonction du niveau de cholestérolémie initial, sinon que le niveau de cholestérolémie initial est un des nombreux facteurs de risques à prendre en compte dans la prédiction du risque. Nous traitons, par ailleurs, quel que soit le niveau de LDL. Si le niveau de risque le justifie, nous prescrivons des statines.

**Irène SUPPER**

J'avais une question par rapport aux recommandations américaines. Les cardiologues ont mis à peu près 6 ans à changer de paradigme. Quels sont les enseignements à tirer de ce changement de comportement ? Quel élément a joué de façon majeure ? Les données étaient déjà existantes lors de la WONCA 2007. Cela a pris 6 ans. Quels enseignements en tirer pour les autres spécialités ?

**Vincent RENARD**

C'est une question légèrement politique. Cela sort un peu du cadre. Nous avons déjà du travail concernant la production de données, pour éclairer le corps des généralistes enseignants et le corps professionnel sur un certain nombre de données scientifiques. Vous

constatez que ces données nous donnent déjà du grain à moudre. Pour ce qui est de l'impact sur les autres professionnels ou sur les recommandations, Marielle LAFONT, de la HAS, pourrait avoir une réponse à vous donner.

### **Marielle LAFONT**

Je suis contrainte de réagir à ce que je viens d'entendre. Je suis en double conflit d'intérêts, en tant que membre de la HAS, et médecin généraliste en exercice. J'ai donc largement entendu les interrogations sur les données scientifiques et les recommandations, et ai suivi un long parcours de généraliste enseignant et de maître de stage. La HAS m'envoie ici à la fois pour entendre, et pour disposer d'un relais. Je suis, en outre, chargée de l'interface et de la coordination entre la HAS et le Collège de Médecine Générale. Je suis donc chargée de faire remonter ces préoccupations, pour les faire avancer.

Je vais m'efforcer de rester positive. Certes, il s'agit d'une révolution, et la clinicienne que je suis ne peut que souhaiter d'avancer, pour identifier la bonne pratique. Certes, la HAS connaît parfois des difficultés, en raison d'environnements politiques compliqués et de pressions. Néanmoins, son souhait est d'émettre des recommandations proches de la pratique, permettant d'améliorer la qualité et la sécurité de la prise en charge des patients. Cela n'est pas toujours simple. Je suis aujourd'hui ravie, car, depuis 20 années passées à la HAS, nous avons certes des recommandations parfois trop influencées par les spécialistes d'organes, mais disposons-nous suffisamment de travaux de médecine et de recherche de soins primaires, pour contrebalancer la situation ? J'entends aujourd'hui qu'il vaut le coup d'y aller, et de se faire entendre.

Une réflexion doit être menée. Je vous promets de faire remonter le message. Des réunions d'interfaces sont prévues, et nous poserons ce sujet. Dès que nous aurons une preuve scientifique, nous la ferons remonter. Je peux m'engager, en mon nom, à tout faire pour que ces travaux soient entendus et pris en compte.

### **Vincent RENARD**

Nous allons quitter ce débat dans les questions suivantes, pour nous recentrer sur les interventions relatives aux patients diabétiques de type 2.

### **Julien GÉLY**

Je vous remercie pour toutes ces interventions, d'une grande richesse. J'ai deux questions. Concernant la prescription de statines aux patients diabétiques, si j'ai bien compris, tous les diabétiques sans événements cardio-vasculaires passés et sans facteurs de risques par ailleurs, devraient être placés sous statines, par exemple, sous simvastatine 40 mg. En outre, il faudrait les traiter pour l'hypertension. Tout comme nous pouvons prédire le nombre de personnes à traiter pour éviter un cas, j'aurais aimé connaître le nombre de personnes à traiter pour occasionner un dommage. Je souhaiterais disposer de cette échelle de risque,

pour connaître le nombre de patients que je vais traiter par erreur, surtraiter, et surdiagnostiquer. Si ces données existent, j'aimerais connaître les chiffres.

Je suis, par ailleurs, un peu surpris que vous puissiez vous appuyer sur l'UKPDS, pour parler des traitements antihypertenseurs chez les diabétiques. À ma connaissance, la même étude de l'UKPDS est critiquée par tous, en pointant les modifications du protocole et les données contradictoires.

### **François GUEYFFIER**

Merci pour ces questions très pertinentes. Je ne répondrai pas précisément sur le niveau du risque à partir duquel il est légitime de traiter. C'est une donnée arbitraire, à l'instar de la définition du niveau de pression artérielle ou du niveau de cholestérolémie. Nous n'avons pas d'arguments scientifiques. En revanche, des niveaux d'âges ont été inclus dans les essais cliniques. Des niveaux de risques peuvent être calculés pour le patient traité, au travers des équations de FRAMINGHAM, ou des équations européennes de SCORE, qui, d'ailleurs, prennent mal en compte le diabète. Il y aurait un travail à réaliser, afin de mieux prédire ce risque concernant nos populations françaises, en réalisant les études épidémiologiques adaptées, pour mettre au point des équations de risque fiables.

Le point essentiel est qu'en prévention cardiovasculaire, il est aujourd'hui absurde de ne pas calculer le risque pour chaque patient pris en charge. Ces repères ne sont pas simples à maîtriser intellectuellement. La seule façon d'y parvenir est de s'y habituer, et de voir ce que cela représente par rapport au visage que l'on a en face de soi. Il faut absolument s'habituer à réfléchir au risque cardiovasculaire.

Concernant l'UKPDS-38, il s'agit d'un essai spécifique sur les antihypertenseurs, qui comportait 2 groupes :

- un groupe à pression artérielle contrôlée de façon lâche, dont plus de la moitié des patients n'a pas été traitée pendant un certain temps ;
- un groupe à stratégie hypertensive avec une autre randomisation, atenolol et captopril, donnant les mêmes résultats, pour atteindre un contrôle plus serré.

Ce contrôle est, par ailleurs, très modeste par rapport à ce que nous trouvons aujourd'hui dans la littérature. Des contrôles supérieurs, plus exigeants, aboutissent à traiter davantage de patients, et prescrire davantage de médicaments, avec un bénéfice très mal étayé.

### **Rémy BOUSSAGEON**

J'ajouterai que les données que nous présentons concernent des patients à haut risque cardiovasculaire. Il est bon de le rappeler. Cela ne signifie pas que les patients à faible risque cardiovasculaire n'en tireraient aucun bénéfice. Cependant, il n'est pas rigoureusement prouvé que les patients à bas risque bénéficient aujourd'hui des traitements par statines.

Dans toutes ces études HPS, le risque cardiovasculaire est à 20 % à 5 ans. Cela représente tout de même un haut risque cardiovasculaire. Certains patients en prévention secondaire ont tout de même été inclus, souvent nombreux. Ces études mixent les patients.

Nous ne pouvons aujourd'hui extrapoler ces résultats à tous les patients diabétiques. Le message principal demeure, par conséquent, de mesurer le risque cardiovasculaire global, avant tout traitement, quel que soit le taux de LDL ou le chiffre de pression artérielle. Nous ne tenons plus compte de ces facteurs, mais mesurons un risque global. Cela nous convient parfaitement, en médecine générale. Nous sommes les médecins de la « globalité ». Prenons donc le temps de mesurer ce risque global. Nous aurons alors des traitements qui reposent sur un haut niveau de preuve.

### **Denis POUCHAIN**

Je voulais ajouter deux choses, suite à l'intervention de Marielle. Je vous ai montré la gradation des recommandations. À la lecture de l'argumentaire spécifique sur l'HbA1c, ou sur la metformine, 10 lignes expliquent que cela est lié à l'étude UKPDS, puis une demi-ligne indique que deux métaanalyses sont en désaccord. Il faut être cohérent : soit nous donnons une gradation, et les métaanalyses surpassent l'UKPDS, soit nous n'en donnons pas.

Ma seconde remarque concerne les anciens dans la salle. Vous souvenez-vous des recommandations médicales opposables ? J'avais préparé une diapositive un peu provocante. Je pense que la nouvelle recommandation opposable est qu'en l'absence de données, il ne faut pas publier de recommandation.

### **Pierre-Louis DRUAIS**

Je préside le Collège de la Médecine Générale, et m'exprime à ce titre. Je demande évidemment au CNGE de réaliser, au Congrès de Paris, une présentation plénière sur ce sujet. Le Collège ne peut faire l'économie de relayer ce travail, et ses conséquences à court et à moyen terme. Il faut également tirer les enseignements. Nous constatons la difficulté de communiquer sur le plan scientifique, et de toucher le public des praticiens avec la notion qu'il est compliqué de changer de comportement. Nous devons y travailler. C'est le rôle de la profession. Le Collège y contribuera, en s'emparant du scientifique, pour qu'au plan des comportements, et au plan politique, des évolutions se fassent.

Nous pouvons comprendre ceux qui s'interrogent sur la difficulté de communiquer, en tant que médecins généralistes, à la fois dans le champ scientifique et dans le champ médiatique. Chaque mot porte. Je voudrais remercier Vincent RENARD d'avoir parfois râlé, au sein du Collège, sur certains communiqués que ce dernier voulait adresser au grand public, avec une langue un peu épaisse, et quelques difficultés de justification.

J'en viens à ma question. Le placebo n'est-il pas, finalement, le bon traitement du diabète ?

**François GUEYFFIER**

Alain a parfaitement illustré les ingrédients de l'effet placebo. Il ne faut pas oublier l'effet médecin. Le placebo n'agit pas sur les complications micro et macrovasculaires. Il ne fonctionne qu'au niveau des caractères symptomatiques, à savoir la douleur et l'anxiété.

**Rémy BOUSSAGEON**

Je ne serai pas si affirmatif. Je pense que nous l'ignorons. Il est important, quand nous sommes dans l'ignorance, d'être honnête avec ses patients, et de leur dire : « je ne sais pas, la communauté scientifique ne sait pas ». Cela laisse une liberté extraordinaire pour se positionner par rapport à ces médicaments.

**François GUEYFFIER**

Nous pouvons dire aux patients qu'ils peuvent être leur propre médicament, et qu'ils peuvent agir pour eux-mêmes. Nous pouvons donc leur transmettre ce message.

**Rémy BOUSSAGEON**

Je confirmerai cela. J'expérimente, dans ma pratique, le fait d'être ignorant des effets de certains médicaments, qui peuvent s'avérer potentiellement toxiques. Le diabète est, jusqu'à preuve du contraire, une maladie du mode de vie, bien que les facteurs en soient complexes. Affirmer à un patient que le traitement est efficace et le protégera des complications est un mensonge. Nous sortons du Code de déontologie. Au niveau éthique, c'est dramatique. Nous trompons sur les patients, en leur soutenant que ces médicaments vont les protéger, alors que nous n'en savons rien, et que cela est faux. Ils prennent donc leurs médicaments sérieusement, pensant être protégés, alors que c'est faux. C'est de la maltraitance. En l'absence de preuves, nous prenons un risque considérable pour eux. Si nous tenons un discours de vérité, il leur revient de choisir. Il faut fournir des explications loyales, basées sur la vérité scientifique.

**Marine GIRARD**

Nous venons de prouver qu'un bon critère de jugement était le critère clinique de la mortalité, mais nous avons également mis en échec les critères biologiques que nous utilisons au quotidien, tels que l'HbA1c ou le taux de LDL. L'EBM se reposera-t-il la question de la norme ?

**Rémy BOUSSAGEON**

Les critères cliniques sont, pour moi, des critères soignants. Ce sont les plus importants. Vaut-il mieux mourir avec une HbA1c basse, ou ne pas mourir ?

**François GUEYFFIER**

C'est une question très intéressante, quasi philosophique. Pourquoi avons-nous proposé de telles normes ? Avons-nous pris les médecins pour des imbéciles, et fallait-il leur donner des repères simples ? Ce n'est pas très justifié. Serait-ce pour des raisons de marketing ? Il est beaucoup plus efficace de définir des normes et des cibles permettant d'empiler les médicaments, surtout sur des éléments variant en intra-individuel. Si vous définissez un niveau à ne pas dépasser, les gens finiront inévitablement par le dépasser, et nous aurons éternellement des justifications pour empiler les médicaments. Cette notion de cible est toxique à un point que nous avons du mal à imaginer.

La remise en question des normes et des cibles est un devoir moral majeur. En revanche, le LDL, la pression artérielle ou le tabagisme servent à avoir une idée du risque, et identifier des personnes à faible risque. Les patients les plus faciles à traiter pour la tension sont les jeunes femmes. Quel bénéfice auront-elles à espérer d'un traitement antihypertenseur, alors qu'elles n'ont qu'une hypertension légère ? A priori, aucun.

### **Bruno COQUIO**

Que nous reste-t-il finalement pour apprécier le risque cardiovasculaire d'un diabétique de type 2, puisque nous traitons le cholestérol et la tension artérielle de façon systématique ? Par ailleurs, le risque cardiovasculaire est-il apprécié de la même façon chez un diabétique de type 2, par rapport à la population générale ?

### **François GUEYFFIER**

Je ne voudrais pas que vous vous mépreniez. La cholestérolémie et la pression artérielle sont très importantes pour avoir une idée, a priori, du niveau de risque. Les gens qui cumulent les facteurs de risque doivent être traités. Il faut tenir compte des facteurs de risque, en particulier grâce aux équations de risque cardiovasculaire absolu qui traînent partout. Il ne faut pas négliger les facteurs de risque, dans l'estimation des risques. En revanche, une fois le traitement débuté, l'ajustement du traitement sur la réponse apparente n'est pas justifié, et probablement toxique. Il faut ajuster sur d'autres critères, notamment sur le niveau de risque.

### **Vincent RENARD**

Ces informations seront publiées dans la revue *exercer*, vous aurez le temps de les relire à froid.

### **Patricia MERCIER**

J'ai une réflexion et une question. Cela impactera l'information, le travail réalisé sur le parcours du patient diabétique, en particulier, puisque nous avons découpé à nouveau la santé en parcours. Ce parcours stipule ce qu'il faut communiquer au patient, et les contrôles à réaliser. Par ailleurs, puisque nous nous interrogeons sur le traitement des patients diagnostiqués diabétiques de type 1 ou 2, j'ai une question quant au diabète gestationnel. Il me semble que c'est une maladie. Pourtant, nous rencontrons souvent des femmes

diabétiques qui ont, dans leur histoire, connu un diabète gestationnel, et nous les traitons comme des diabétiques de type 2. Avons-nous des études, des pistes ou des lectures intéressantes pour éclairer cette question ?

**François GUEYFFIER**

La première partie de votre question m'interpelle, puisqu'au niveau de l'éducation thérapeutique, nous pouvons avoir une vision, en effet, très professionnelle, avec une certaine normalisation. C'est la dérive de certains objectifs d'éducation thérapeutique. Ce n'est pas du tout mon optique, bien que nous puissions être un élément acteur, et de conseil pour le patient. Il est cependant essentiel d'être bien compris et écouté par le patient. Ce n'est pas une normalisation par le haut. La vraie norme est celle que le patient considère comme normale pour lui.

**Rémy BOUSSAGEON**

Concernant le diabète gestationnel, la démarche proposée ici est la même pour tous les traitements. Il faudrait s'approprier cela. Je plaiderai pour cette approche au CNGE. Dans le diabète gestationnel, aucune étude ne permet de dire le bénéfice chez la mère ou le fœtus, sur les complications à l'accouchement. Le raisonnement est le même. Faites une métaanalyse du traitement du diabète gestationnel sur les complications cliniques, et non sur l'HbA1c. Nous nous apercevrons peut-être qu'il n'y a pas davantage de macrosomies fœtales, ni de problèmes à l'accouchement. Cela permettra d'y répondre.

**François GUEYFFIER**

La question de la prévention des complications pourrait être remise en haut des priorités. Les complications cardiovasculaires – le risque d'infarctus ou d'AVC ischémique – pendant la grossesse sont quasi-inexistantes. Il ne s'agit donc pas d'un objectif raisonnable pendant la grossesse. Quel serait alors l'objectif raisonnable ? Les complications fœtales peuvent en faire partie, si elles existent. En même temps, il est possible de tuer un fœtus en donnant de l'insuline pour traiter un diabète gestationnel. Le rapport bénéfice-risque peut ici être majoritairement défavorable au traitement. Il faut, par conséquent, rester raisonnable.

**Michel BÉART**

J'ai une question concernant la prise en charge actuelle des patients traités depuis peu, ou depuis longtemps, associés ou non à l'insuline ou à un analogue du GLP-1. Quelle attitude devons-nous avoir vis-à-vis de ces patients, sur la base de vos communications ?

**Rémy BOUSSAGEON**

La recommandation nous indiquant que nous pouvons aller jusqu'à 8 %, j'arrête les traitements. Ils sont sous insuline, metformine, sulfamides, et pourquoi pas davantage. Ils arrivent à 7,5 %, je pense que nous pouvons lâcher prise. Nous sommes dans un rapport positif, leur diabète est en voie de guérison. J'ai arrêté l'insuline avec une patiente qui avait

pris 15 kilos, avec un contrat, qui était de marcher, faire du sport, et rester vigilante. Elle était déprimée par cette prise de poids. L'HbA1c a diminué de 2 % après l'arrêt de l'insuline.

### **Olivier SAINT-LARY**

Je voudrais partager un vécu similaire. J'avais assisté à la présentation de Rémy, il y a quelques années, qui est sortie dans le BMJ. C'était une véritable bombe nucléaire. J'ai, en conséquence, essayé de modifier graduellement ma pratique, et ai été très surpris des réactions des patients. Je m'attendais à une réaction négative. J'ai ainsi dit à un patient venant me voir avec une hémoglobine glyquée élevée qu'il n'était peut-être pas nécessaire de surenchérir avec les prescriptions. Sa première réaction a été de savoir ce qu'il pouvait faire, s'il devait bouger davantage, etc. Je craignais qu'il ne l'attribue à une forme de désintérêt, une indifférence de la part de son médecin. Les réactions des patients ne sont pas forcément celles attendues.

J'avais également une question concernant la partie cholestérol. Vous nous avez présenté un travail, sur la base de 40 mg de simvastatine. Pourriez-vous nous fournir les données comparatives entre 20 et 40 mg ?

### **François GUEYFFIER**

La dose testée de façon la plus large, avec le meilleur niveau de preuve, est celle de 40 mg de simvastatine. Des comparaisons de doses ont ensuite été réalisées, essentiellement entre des fortes doses d'atorvastatine et de simvastatine, à 80mg, contre des doses plus faibles, de 10 et 20 mg d'atorvastatine et de simvastatine, ou de pravastatine à 20 mg. Ces comparaisons démontrent que des doses plus fortes s'accompagnent de davantage d'effets secondaires, mais aussi d'un certain bénéfice, qui affleure la signification statistique en mortalité totale, et qui est très net sur le risque d'infarctus du myocarde, ainsi que, plus modestement, sur les AVC. De plus fortes doses entraînent donc une meilleure efficacité sur le risque coronarien et d'accident vasculaire-cérébral.

### **Vincent RENARD**

*J'aimerais vous lire la situation clinique que François nous soumet. « Monsieur NZ, 42 ans, HTA traitée, IESC et diurétiques, découverte d'un diabète de type 2, devant un syndrome. Insuline puis relais metformine-sulfamides. Si le patient devait prendre trop de poids sous sulfamides, ou si le diabète se voyait insuffisamment équilibré à l'avenir, un traitement par inhibiteurs de DPP-4, ou analogue du GLP-1 pourrait être de bonne indication. Le bilan lipidique fait état de valeurs de LDL-cholestérol à 2,08, triglycérides à 2,16, HDL-cholestérol en baisse à 0,38. Nous n'introduisons pas, pour l'instant, de statines, du fait de l'éducation des règles hygiéno-diététiques, mais ceci sera rediscuté ultérieurement avec un bilan de contrôle en ville. »*

### **François GUEYFFIER**

Il ne fume pas. Il s'agit d'un boulanger avec une activité nocturne assez intense, placé sous antihypertenseurs, pour une hypertension assez nette. Il a été hospitalisé en urgence pour décompensation acidocétosique d'un diabète, pris en charge par les diabétologues. Ces derniers envisagent, d'après leur courrier, une bithérapie d'emblée, plus un renforcement éventuel par d'autres antidiabétiques oraux, si son diabète ne parvient pas à être contrôlé. Le niveau de preuve n'est pas mentionné. En revanche, ils attendent le résultat pour le placement sous statine. Le raisonnement conduisant à une bithérapie antidiabétique d'emblée retarde donc l'instauration d'une statine, sans estimation du risque cardiovasculaire absolu. Nous pouvons nous interroger sur les bases de ce raisonnement, par rapport au niveau de preuve dont nous disposons.

### Vincent RENARD

Cela nous permet d'illustrer cette plénière du Conseil Scientifique du CNGE, dont je vais remercier les membres. Je remercie particulièrement François GUEYFFIER. En conclusion, le Conseil Scientifique du CNGE, que je préside, est une instance que nous avons essayé de développer, et qui nous semble très importante pour porter la parole scientifique de la médecine générale. Vous constatez que nous avons des choses à dire. Je vous demanderai, puisque le Conseil Scientifique du CNGE publie des communiqués d'ordre scientifique, de relayer ces derniers vers tous les généralistes enseignants, les internes, et l'ensemble des personnes en charge de patients. Notre objectif est, d'une certaine manière, de mieux prendre en soin les patients, et de mieux collaborer avec eux, pour améliorer leur santé.

Vous trouverez l'ensemble de ces données dans le numéro d'*exercer*, qui sort de façon concomitante à ce Congrès. Pour les rares non-abonnés ici présents, c'est le moment. Je vous invite à suivre de près la parole scientifique de la discipline. Le CNGE répondra favorablement à l'invitation du Collège de la Médecine Générale de continuer à donner un reflet particulier de ces travaux, lors du Congrès de la Médecine Générale à Paris, au printemps prochain.

Merci à vous, et à bientôt.

---



**13<sup>ème</sup>** **Clermont Ferrand**  
**28 & 29 NOVEMBRE 2013**  
**CONGRES de CNGE Collège Académique**

Enseigner et exercer  
la médecine générale

CENTRE DE CONGRÈS POLYDÔME

Retour sur [cngc.fr](http://cngc.fr)