

01 - 03  
DÉCEMBRE  
2021

21<sup>e</sup> CONGRÈS  
NATIONAL

Exercer  
et enseigner  
la médecine  
générale

Grand Palais  
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

# Prise en charge médicamenteuse des patients DT2

Un changement de paradigme...

Rémy Boussageon

Président du CS du CNGE – CUMG Lyon, UCBL, CNRS

#CNGE2021

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

01 - 03  
DÉCEMBRE  
2021

21<sup>e</sup> CONGRÈS  
NATIONAL

Exercer  
et enseigner  
la médecine  
générale

Grand Palais  
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

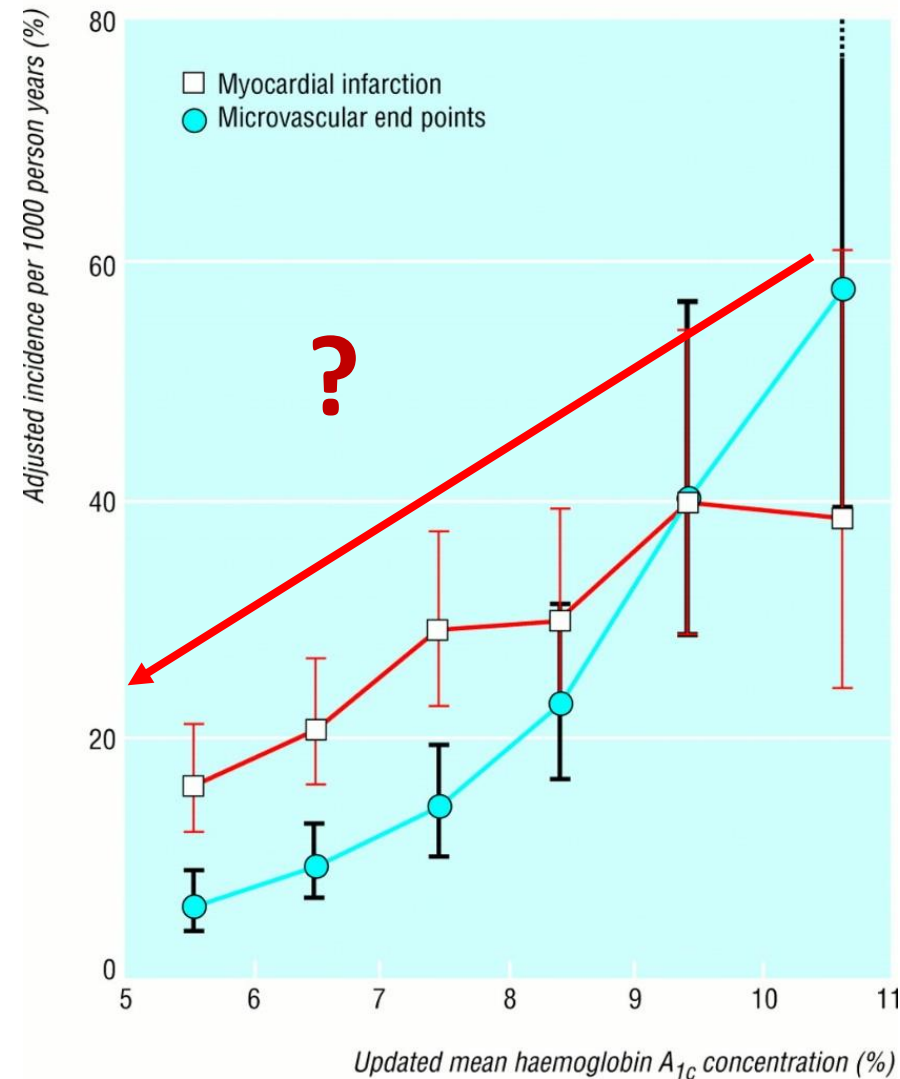
## Déclaration de liens d'intérêt – art. L.4113-13 CSP

Pour cette intervention, je déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec des organismes produisant ou exploitant des produits de santé ou avec des organismes de conseil intervenant sur ces produits.

#CNGE2021

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

# Association statistique entre l'HbA1c et les complications



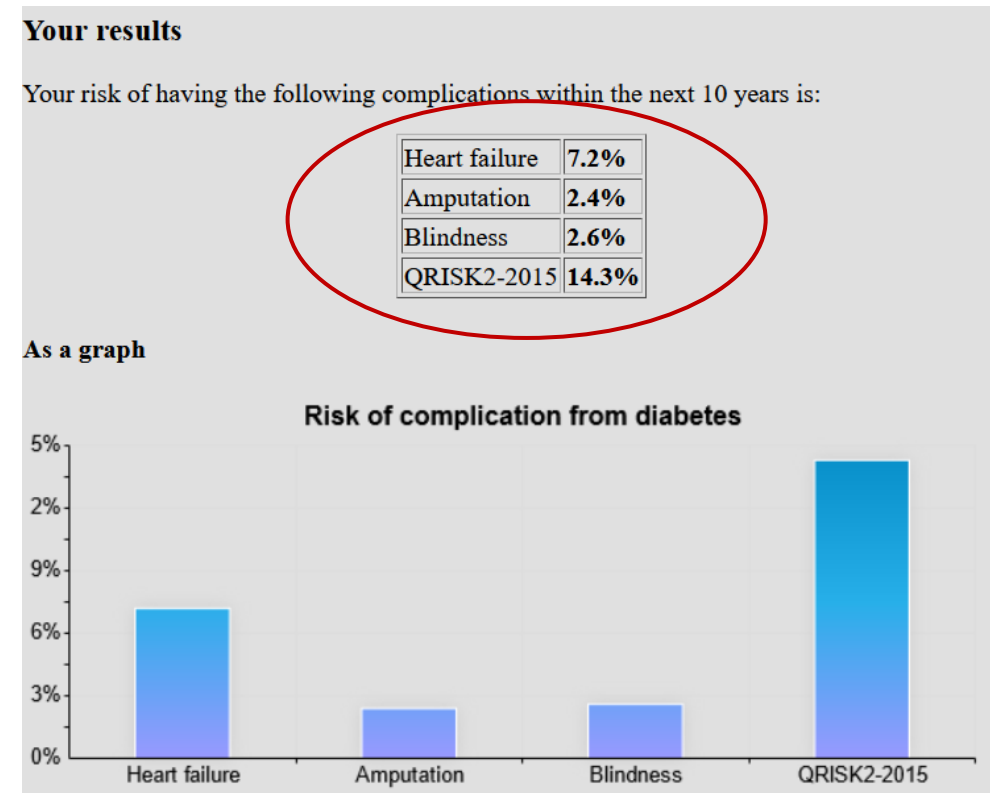
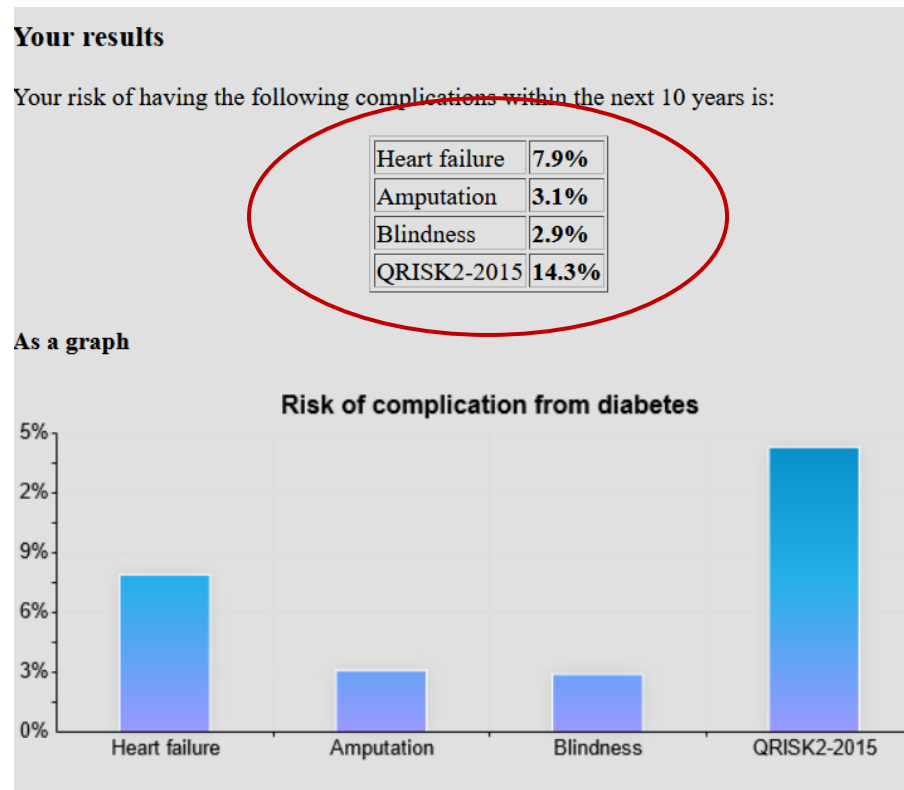
Stratton et al. BMJ 2000

Cohorte UKPDS 35  
3642 patients suivis 10 ans

# Association statistique entre l'HbA1c et les complications

Homme de 65 ans, diabétique de type 2 depuis 10 ans  
HbA1c 8%

Homme de 65 ans, diabétique de type 2 depuis 10 ans  
HbA1c 7%



# Le contrôle glycémique intensif médicamenteux chez les patients DT2 : UKPDS 33 – Lancet 1998

---

## Articles

### **Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)**

Lancet 1998 ; 352: 837-853

*UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group\**

---

# Le contrôle glycémique intensif médicamenteux chez les patients DT2 : UKPDS 33 – Lancet 1998

- Etude commencée en 1977
- ECR en ouvert
- 3867 patients, 54 ans, IMC 27, suivis 10 ans
- 1/3 fumeurs, 38 % rétinopathie
- **3 bras : insuline /sulfamides/contrôle**
- But : glycémie à jeun < 1,08 g/l vs 2,7 g/l
- **Arrêtée en 1987 : pas de différence significative**
- Rajout du critère « photocoagulation rétinienne » en 1991
- 7 critères de jugements « principaux »
- Pas de présentation globale des résultats
- **HbA1c finale : 7% vs 7,9%**
- **Effet sur les complications microvasculaires /photocoagulation rétinienne**
- Publiée en 1998 ...

AGGREGATE ENDPOINTS	Difference between allocated intensive therapies	Patients with clinical endpoints		Absolute risk: events per 1000 patient-years		Logrank p	RR for intensive policy (CI)	Favours Intensive	Favours conventional
		Intensive (n=2146)	Conventional (n=896)	Intensive	Conventional				
<b>Any diabetes-related endpoint</b>	p=0.98								
Chlorpropamide (n=615)		249	376	44.4	47.0	0.96	0.93 (0.79-1.06)		
Glibenclamide (n=615)		221	376	39.7	47.0	0.018	0.82 (0.69-0.97)		
Insulin (n=911)		349	376	41.8	47.0	0.064	0.87 (0.75-1.01)		
<b>Diabetes-related deaths</b>	p=0.97								
Chlorpropamide (n=615)		73	113	11.0	11.8	0.96	0.92 (0.68-1.25)		
Glibenclamide (n=615)		73	113	11.0	11.8	0.99	0.92 (0.69-1.24)		
Insulin (n=911)		106	113	10.7	11.8	0.44	0.90 (0.69-1.18)		
<b>All-cause mortality</b>	p=0.62								
Chlorpropamide (n=615)		138	190	20.5	19.9	0.87	1.02 (0.82-1.27)		
Glibenclamide (n=615)		121	190	18.2	19.9	0.43	0.91 (0.73-1.15)		
Insulin (n=911)		184	190	18.6	19.9	0.48	0.93 (0.76-1.14)		
<b>Myocardial infarction</b>	p=0.66								
Chlorpropamide (n=615)		100	162	15.8	17.9	0.28	0.87 (0.68-1.12)		
Glibenclamide (n=615)		90	162	14.1	17.9	0.036	0.78 (0.60-1.01)		
Insulin (n=911)		149	162	15.8	17.9	0.24	0.87 (0.70-1.08)		
<b>Stroke</b>	p=0.072								
Chlorpropamide (n=615)		33	47	5.1	5.0	0.96	1.01 (0.65-1.58)		
Glibenclamide (n=615)		45	47	7.0	5.0	0.13	1.38 (0.92-2.06)		
Insulin (n=911)		42	47	4.4	5.0	0.48	0.86 (0.57-1.31)		
<b>Amputation or death from PWD</b>	p=0.10								
Chlorpropamide (n=615)		5	15	0.8	1.6	0.13	0.47 (0.17-1.26)		
Glibenclamide (n=615)		5	15	0.8	1.6	0.14	0.48 (0.17-1.31)		
Insulin (n=911)		17	15	1.8	1.6	0.62	1.08 (0.54-2.17)		
<b>Microvascular</b>	p=0.30								
Chlorpropamide (n=615)		63	104	10.0	11.6	0.33	0.86 (0.63-1.17)		
Glibenclamide (n=615)		49	104	7.7	11.6	0.017	0.66 (0.47-0.93)		
Insulin (n=911)		77	104	8.2	11.6	0.015	0.70 (0.52-0.95)		

Lancet 1998 ; 352: 837-853

# Le contrôle glycémique intensif médicamenteux chez les patients DT2 : UKPDS 33 – Lancet 1998

	Traitement intensif 100 patients traités 10 ans HbA1c finale 7 %	Traitement conventionnel 100 patients traités 10 ans HbA1c finale 7,9 %
<b>Patients ayant au moins une complication diabétique</b>	<b>41 (41%)</b>	<b>46 (46 %)</b>
Patients n'ayant aucune complication diabétique	59 (59 %)	54 (54 %)

**Sous réserve de nombreux biais ++**

Taux de patients	1 % dans le groupe diététique 6 % dans le groupe sulfamide 23 % dans le groupe insuline
Différence de risque	5 % / 22 %
<u>Number need to harm</u> , nombre nécessaire pour nuire, NNH	20/5
Augmentation du risque relatif	600 % (1 % à 6 %) - 2300 % (1% à 23 %)
<b>Effets indésirables du traitement intensif (prise de poids avec sulfamides ou insuline vs diététique)</b>	<b>Résultats sur 10 ans</b> + 3,1 kg

# Le contrôle glycémique intensif médicamenteux chez les patients DT2 : « the lower n'est pas toujours the better »

---

## Research

### **Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials**

*BMJ* 2011 ; 343 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d4169> (Published 26 July 2011)

Cite this as: *BMJ* 2011;343:d4169

Boussageon et al.



# Le contrôle glycémique intensif médicamenteux chez les patients DT2 : « the lower n'est pas toujours the better »

---

4 Essais cliniques randomisés : UKPDS33 (1998), ACCORD, ADVANCE, VADT (2008) : ≈ **cible d'Hba1c 6-7% vs 7,0-8,4%**

## Ce qui est démontré :

- Viser une Hba1c < 6% augmente la mortalité totale et CV (ACCORD – NEJM 2008)

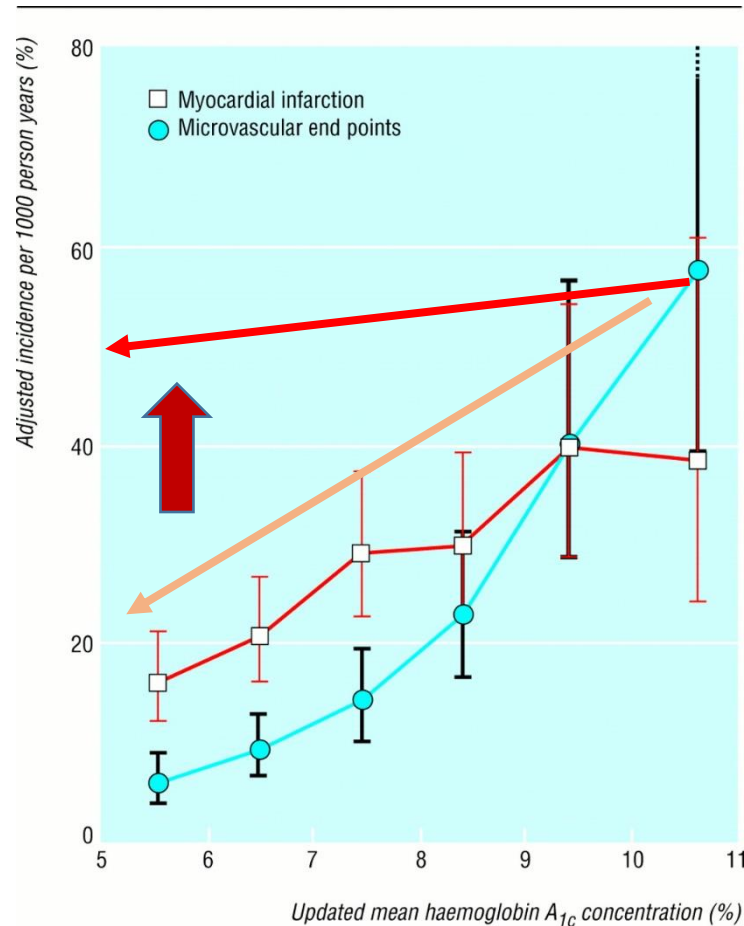
## Ce qui est plausible car cohérence « physiopathologique – observationnelle – signaux dans les ECR et Méta-analyse » :

- Réduction de 15 % des IDM non mortels , de 10 à 20 % pour la microalbuminurie, de 13 % pour la rétinopathie ?
- Hypoglycémies sévères parfois mortelles ++ (Insuline = 2<sup>e</sup> cause d'hospitalisation médicamenteuse chez les sujets âgés)
- Hospitalisations plus fréquentes avec le contrôle glycémique intensif (ADVANCE – NEJM 2008)
- Evite les complications métaboliques lorsque l'hyperglycémie est symptomatique ++

## Ce qui n'est pas démontré : viser une Hba1c < 7% :

- Pas de preuve de bénéfice sur la mortalité totale ni cardiovasculaire
- Pas de preuve de bénéfice sur les complications cliniques « graves » (AVC, cécité, amputation, dialyse) ni neuropathie.

# Le contrôle glycémique intensif médicamenteux chez les patients DT2 : « the lower n'est pas toujours the better »



Stratton et al. BMJ 2000

## Au mieux pour la prévention des complications microvasculaires :

- 20 % des évènements rénaux (albuminurie):

Si le risque est de 6% par an (HbA<sub>1c</sub> = 10,5%), alors on peut espérer avoir un risque de 4,8% par an

- 13 % des évènements ophtalmologiques (rétinopathie) :

Si le risque est de 6% par an (HbA<sub>1c</sub> = 10,5%) , alors on peut espérer un risque sous traitement de 5,2% par an

+ 133 % du risque d'hypoglycémies sévères, et +3 kgs...

Zoungas et al. Lancet Diabetes 2017

Boussageon et al. BMJ 2011

# Remise en question de l'approche « glucocentrée - cible »

- Pas de preuve formelle et claire d'un bénéfice clinique > risques
- Viser une HbA1c entre 7% et 9% paraît raisonnable même sans preuve...mais pas avec n'importe quel médicament.

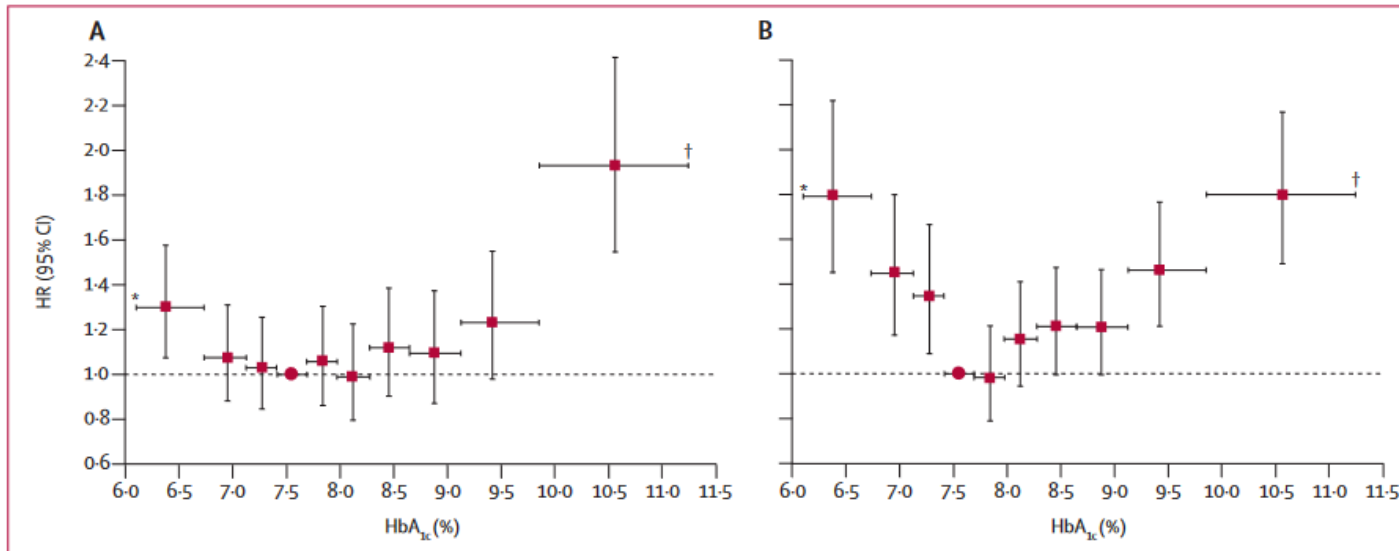



Figure 1: Adjusted hazard ratios for all-cause mortality by HbA<sub>1c</sub> deciles in people given oral combination and insulin-based therapies



Survival as a function of HbA<sub>1c</sub> in people with type 2 diabetes:  Lancet 2010 ; 375 : 481-489  
a retrospective cohort study

# Remise en question de l'approche « glucocentrée - cible »

---

- **Le « mieux » est l'ennemi du « bien »** : une baisse modérée du risque de complications diabétiques au prix d'EI ++ (hypoglycémies sévères 2 à 3 fois plus fréquentes que les éventuels bénéfices).
- **« Empilement » de médicaments** pour diminuer l'HbA1c (ENTRED BEH 2010)
  - 30 % en bithérapie metformine + sulfamides
  - 17 % avec insuline
  - Dont les risques s'accumulent ...(polymédication)
  - Et détourne d'autres traitement efficaces ?(statines/iec)
- **Avec quels médicaments ?**
  - Sulfamides ? Glitazones ? Acarbose ? I-DPP4 ? Metformine ?
  - Dont l'efficacité clinique n'est pas démontrée formellement +++

# Changement de paradigme ? Le CS du CNGE depuis 2012...

## Traitement médicamenteux du diabète de type 2 Trop d'incertitudes, de nouveaux essais cliniques indispensables - Novembre 2012

Créé le mardi 20 novembre 2012

Communiqué de presse

CONSEIL SCIENTIFIQUE DU COLLEGE NATIONAL DES GENERALISTES ENSEIGNANTS

Vincennes, 9 novembre 2012

Traitement médicamenteux du diabète de type 2 : trop d'incertitudes, de nouveaux essais cliniques indispensables !

## Médicaments du diabète de type 2 : le traitement centré sur l'HbA1c encore remis en cause par les récentes données de la science - Mars 2016

Créé le mardi 8 mars 2016

Médicaments du diabète de type 2 : le traitement centré sur l'HbA1c encore remis en cause par les récentes données de la science

## La recommandation de la HAS/ANSM intitulée « stratégies médicamenteuses du contrôle glycémique du diabète de type 2 » doit être modifiée - Avril 2013

Créé le jeudi 11 avril 2013

Communiqué de presse

CONSEIL SCIENTIFIQUE DU COLLEGE NATIONAL DES GENERALISTES ENSEIGNANTS

Vincennes, 11 avril 2013

La recommandation de la HAS/ANSM intitulée « stratégies médicamenteuses du contrôle glycémique du diabète de type 2 » doit être modifiée

## Patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, IEC et statines d'abord et surtout ! - Décembre 2013

Créé le lundi 9 décembre 2013

COMMUNIQUE DE PRESSE DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU COLLEGE NATIONAL DES GENERALISTES ENSEIGNANTS

Vincennes, le 9 décembre 2013

Patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, IEC et statines d'abord et surtout !



Collège National  
des Généralistes Enseignants

01.75.00.16.59

Accès membre Adhérer au CNGE

Bonjour, Visiteur

>>> Accès forums Recherche avancée

Rechercher

Accueil CNGE Conseil scientifique Collèges régionaux Enseignants Formation Recherche Productions scientifiques Pédagogie International Congrès

Conseil Scientifique > Productions du Conseil Scientifique > Communiqués du Conseil Scientifique > Traitement médicamenteux du diabète de type 2 Trop d'incertitudes, de nouveaux essais cliniques indispensables - Novembre 2012

La première étude : Heart Outcomes Prevention Evaluation

---

The New England  
Journal of Medicine

---

© Copyright, 2000, by the Massachusetts Medical Society

---

VOLUME 342

JANUARY 20, 2000

NUMBER 3



---

EFFECTS OF AN ANGIOTENSIN-CONVERTING-ENZYME INHIBITOR, RAMIPRIL,  
ON CARDIOVASCULAR EVENTS IN HIGH-RISK PATIENTS

THE HEART OUTCOMES PREVENTION EVALUATION STUDY INVESTIGATORS\*

# HOPE – Micro HOPE (sous groupe diabétiques) : ramipril 10 mg

- ECR en double-insu
- 9297 patients suivis 4,5 ans
- 66 ans, 139/89 mmHg, IMC 28
- ATCD CV 79 % , DT2 38%
- Haut Risque CV (décès CV 8 %) : **16% à 10 ans**
- Ramipril 10 mg

NEJM 2000 ; 342 : 143-155

- Pour les 3577 patients diabétiques de type 2
- 1/3 microalbuminurie
- 58 % Hypertendus :



Réduction relative de la mortalité totale : - 24 %, NNT = 45  
Réduction relative de la mortalité CV : - 37 % , NNT = 28  
Réduction relative du risque d'AVC : - 33%, NNT = 52  
Réduction relative du risque de néphropathie : - 24 %

Lancet 2000; 355 : 253-259

TABLE 3. INCIDENCE OF THE PRIMARY OUTCOME AND OF DEATHS FROM ANY CAUSE.

OUTCOME	RAMIPRIL GROUP (N=4645)	PLACEBO GROUP (N=4652)	RELATIVE RISK (95% CI)*	Z STATISTIC	P VALUE†
	no. (%)				
Myocardial infarction, stroke, or death from cardiovascular causes‡	651 (14.0)	826 (17.8)	0.78 (0.70–0.86)	–4.87	<0.001
Death from cardiovascular causes§	282 (6.1)	377 (8.1)	0.74 (0.64–0.87)	–3.78	<0.001
Myocardial infarction§	459 (9.9)	570 (12.3)	0.80 (0.70–0.90)	–3.63	<0.001
Stroke§	156 (3.4)	226 (4.9)	0.68 (0.56–0.84)	–3.69	<0.001
Death from noncardiovascular causes	200 (4.3)	192 (4.1)	1.03 (0.85–1.26)	0.33	0.74
Death from any cause	482 (10.4)	569 (12.2)	0.84 (0.75–0.95)	–2.79	0.005

# La deuxième étude : Heart Protection Study

---

## Articles

### **MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial**

*Heart Protection Study Collaborative Group\**

Lancet 2002; 360 ; 7- 22



# HPS- HPS diabetiques : simvastatine 40 mg

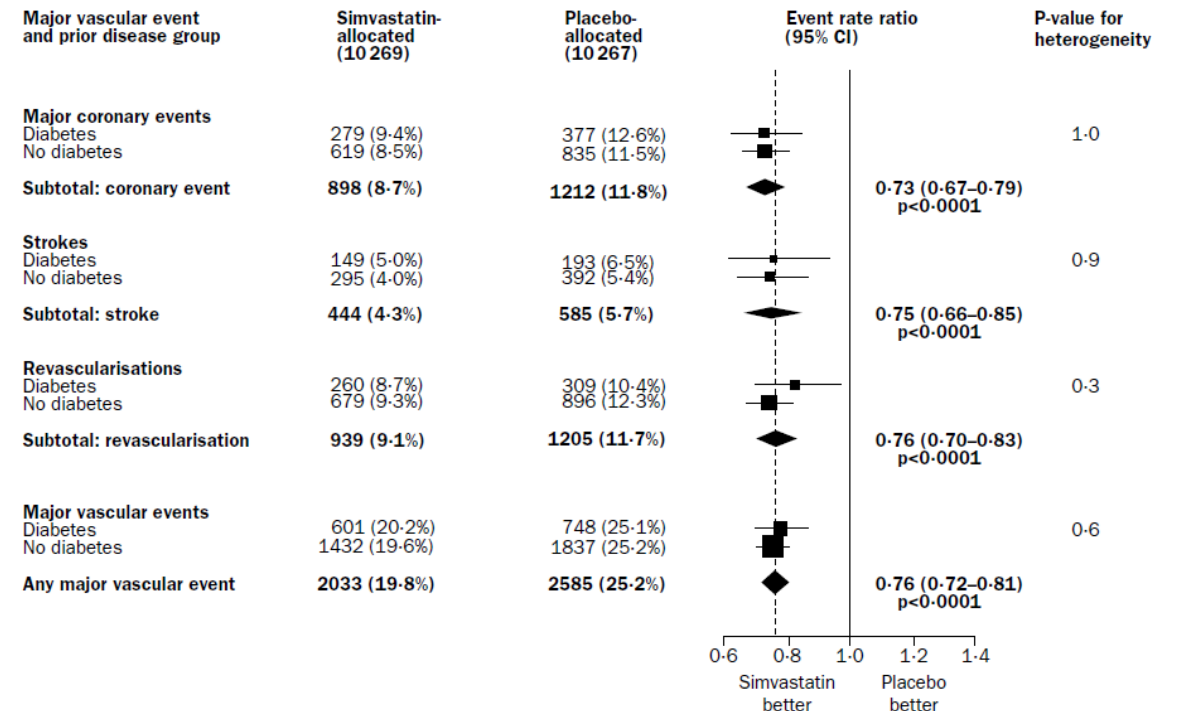
- ECR en double-insu
- 20536 patients suivis 5 ans
- 64 ans, CT = 2,3 g/l – LDL = 1,3 g/l, IMC = 27
- PA = 143/81 mmHg
- ATCD CV = 60 % , DT2 = 29 %
- Haut Risque CV (décès CV 9 %) : 18% à 10 ans !

- Indépendamment du taux initial de LDL
- Indépendamment du taux final de LDL

- Pour les 5963 patients diabétiques de type 2
- IMC = 28 et PA 148/82 mmhg



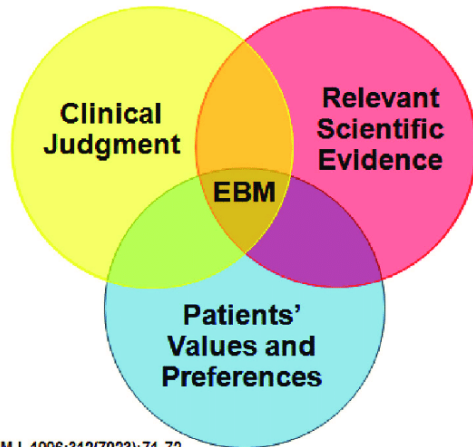
Réduction relative de la **mortalité totale** : - 13 %, NNT = 55  
 Réduction relative de la mortalité CV : - 17 % , NNT = 66  
 Réduction relative du risque d'AVC : - 25 % , NNT = 71  
 Réduction relative du risque d'IDM : - 27%, NNT = 32



# Raisonner en terme d'objectif thérapeutique **clinique** et d'applicabilité au patient : **EBM plus que les reco !**

---

What Is Evidence-Based Medicine?



Sackett DL, et al. BMJ. 1996;312(7023):71-72.

1. Quels sont les risques liés au DT2 pour ce patient ? Ex calcul à 10 ans...
2. Quels sont ses objectifs thérapeutiques ?  
Que veut-il éviter prioritairement ?
3. Quels sont tous les moyens thérapeutiques disponibles?
  - Ayant **démontré clairement un bénéfice** > risque pour ses objectifs ?
  - Avec quelle quantité de bénéfice et de risques ?
  - Et pour lui ? applicabilité des résultats d'ECR ?



DECISION MEDICALE PARTAGEE

# Le changement de paradigme : privilégier les médicaments efficaces 😊

## Simvastatine 40 mg : 5 ans

- Patients DT2 et non DT2
- Haut Risque CV (décès CV 10 ans = 9 %)
- Réduction du risque CV de 22%
- Indépendamment de la c
- **Réduction de la mortalité**

HPS Lancet 2002

DAPA-CKD  
DECLARE Timi  
CREDESCENCE  
CANVAS

Dapagliflozine  
Empagliflozine  
Canagliflozine

A suivre...

« L'important n'est plus de contrôler l'HbA1c à tout prix mais de traiter le patient avec un ou des médicament(s) efficace(s)...pour lui, Et s'il le souhaite »

## Ramipril 10 mg : 4,5 ans :

- Patients DT2 et non DT2 (al
- Risque CV ( Décès CV 10 an
- Réduction du risque CV de 13%
- Indépendamment de la PA (140/80 mmHg)
- **Réduction de la mortalité totale de 24 %**
- Réduction de la néphropathie de 24%

LEADER  
NEJM 2016

## Liraglutide : 4 ans :

- Patients DT2 à haut risque CV (12%)
- ATCD CV = 80%
- HbA1c = 8,7%
- **Réduction du risque CV de 13%**

: 5,4 ans :

s DT2 à haut risque CV (7%)  
puis 10 ans , HbA1c 7,4%  
ion du risque CV de 12 %

# Changement de paradigme :

## Attention à la question de l'applicabilité au patient ++



Collège National  
des Généralistes Enseignants

☎ 01.75.00.16.59

Accès membre | Adhérer au CNGE

Bonjour, Visiteur

>>> Accès forums | Recherche avancée

Rechercher

Accueil | CNGE | Conseil scientifique | Collèges régionaux | Enseignants | Formation | Recherche | Productions scientifiques | Pédagogie | International | Congrès

[Conseil Scientifique](#) > [Productions du Conseil Scientifique](#) > [Avis du Conseil Scientifique](#) > [Pas d'aspirine pour les patients à risque cardiovasculaire en prévention primaire](#)

Dans cette catégorie:

Pas d'aspirine pour les patients à risque cardiovasculaire en prévention primaire

### Pas d'aspirine pour les patients à risque cardiovasculaire en prévention primaire

Créé le mardi 19 octobre 2021

01 - 03  
DÉCEMBRE  
2021

21<sup>e</sup> CONGRÈS  
NATIONAL

Exercer  
et enseigner  
la médecine  
générale

Grand Palais  
LILLE



CNGE COLLÈGE ACADÉMIQUE

## Conclusion : revenons à l'EBM vraie...

L'approche glucocentrée est opératoire et simpliste : HbA1c < 7% !

- Ne repose pas sur les preuves...et peut détourner de traitements efficaces en se focalisant sur l'HbA1c
- Ne permet pas la DMP : « *il faut être à la cible* » !
- Ne donne pas une information claire, loyale, transparente des bénéfices/risques ++ (quantitatifs)

L'approche « réduction de risque » est plus difficile à comprendre pour un patient (approche « populationnelle »)

- Plus conforme aux données de la science et plus « clinique » (critère important pour le patient)
- Permet la DMP en exposant les B/R de chaque intervention proposée
- « Réaliste » : un traitement qui diminue de 20 % un risque signifie qu'il persiste encore 80% du risque...!

#CNGE2021

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