

UNIVERSITE PARIS DIDEROT – PARIS 7  
FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2009

n°

**THESE**

POUR LE

**DOCTORAT EN MEDECINE**

*(Diplôme d'Etat)*

PAR

MEFTAHI Chahrazed

Née le 30 Juillet 1978 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 10 juin 2009

**L'ASPIRINE EN PREVENTION PRIMAIRE CARDIOVASCULAIRE  
DANS LE DIABETE DE TYPE II : EVALUATION DE L'APPLICATION  
DES RECOMMANDATIONS DE LA HAUTE AUTORITE DE SANTE  
EN MEDECINE GENERALE**

**Président** : Professeur Jean-François BERGMANN

**Directeur** : Docteur Pierre RABANY

**RESIDENT**

## **REMERCIEMENTS :**

A Monsieur le Professeur Bergmann, qui me fait l'honneur de présider la soutenance de cette thèse, ainsi qu'aux membres du jury, Messieurs les Professeurs Caulin et Sereni, pour l'intérêt porté à ce travail et leurs compétences scientifiques à le présider.

Au Docteur Rabany, qui a accepté de diriger ce travail, pour ses précieux conseils, ses connaissances médicales, sa disponibilité et ses encouragements tout le long de la rédaction de cette thèse.

Je tiens également à le remercier chaleureusement pour l'image noble et généreuse de la médecine générale qu'il m'a montrée et pour son enseignement si riche, qui ont fait de moi le médecin que je suis aujourd'hui.

Aux médecins généralistes qui m'ont autorisé à accéder à leurs dossiers médicaux et sans lesquels ce travail n'aurait pas été possible.

A ma mère, pour son amour, ses encouragements, son dévouement et pour avoir bâti sa vie autour de l'avenir de ses enfants.

A mes frères et sœurs, Yasmina, Aziza, Ismaël et Sarah, pour leur soutien au cours de ces études qui, je le sais, leur ont semblé interminables...et pour avoir toujours été là pour moi.

Les filles, merci aussi pour votre aide logistique à la rédaction de cette thèse (WORD est devenu mon ami !).

A mes 3 petits trésors : Kenza, Dalila et Elias.

A mes amies : Emna, Julie, Sabrina (courage les filles, ce sera bientôt votre tour !!) et Florence, pour leur amitié si précieuse, pour m'avoir accompagnée, soutenue et conseillée toutes ces années et surtout pour tous les bons moments passés ensemble.

A Rafika, pour sa gentillesse et sa bonne humeur.

A Cécile, pour sa capacité à toujours bien me conseiller dans ma vie professionnelle.

A Elodie, pour sa participation enthousiaste.

A celles et ceux, dont je ne peux pas citer tous les noms, mais qui comptent beaucoup pour moi.

*Je dédie cette thèse à ma mère que j'aime tendrement...*

# SOMMAIRE

	<b>Page</b>
<b>GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>10</b>
<b>LA PREVENTION CARDIOVASCULAIRE : LES DIFFERENTES RECOMMANDATIONS</b>	<b>13</b>
<b>METHODE</b>	<b>17</b>
<b>I. RECUEIL DE DONNEES</b>	<b>17</b>
<b>II. ANALYSE STATISTIQUE</b>	<b>19</b>
<b>III. RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	<b>20</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>21</b>
<b>I. LA POPULATION DIABETIQUE GENERALE</b>	<b>21</b>
<b>II. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE</b>	<b>21</b>

1) Age et sexe	21
2) Pyramide des âges	22
3) Les facteurs de risque cardiovasculaire	23
a- prévalence des différents facteurs de risque quelque soit le sexe	23
b- répartition des facteurs de risque selon le sexe	24
c- répartition des patients selon le nombre de facteurs de risque	25
4) L'ancienneté du diabète	26
<b>III. LA PRESCRIPTION D'ASPIRINE</b>	<b>27</b>
1) La prescription d'aspirine selon le sexe	27
2) La prescription d'aspirine chez les hommes en fonction de l'âge	27
3) La prescription d'aspirine chez les femmes en fonction de l'âge	28
4) La prescription d'aspirine selon le nombre de facteurs de risque	29
5) La prescription d'aspirine selon la durée d'évolution du diabète	30
6) Les posologies d'aspirine prescrites	31
<b>IV. LES PATIENTS A RISQUE CARDIOVASCULAIRE ELEVE</b>	<b>32</b>
1) Patients répondant aux recommandations	32
2) Patients répondant aux recommandations selon l'ancienneté du diabète et le nombre de FRCV associés	33
3) Patients répondant aux recommandations selon l'atteinte rénale	34

4) Patients répondant aux 2 définitions	34
<b>V. CORRELATION ENTRE LA PRESCRIPTION D'ASPIRINE ET LES RECOMMANDATIONS</b>	<b>35</b>
1) Patients répondant aux recommandations et bénéficiant d'aspirine	35
2) Patients ne répondant pas aux recommandations et ne bénéficiant pas d'aspirine	36
3) Patients répondant aux recommandations et ne bénéficiant pas d'aspirine	36
a- répartition des patients selon le sexe	36
b- répartition des patients selon l'âge	37
4) Patients ne répondant pas aux recommandations et bénéficiant d'aspirine	39
<b>DISCUSSION</b>	<b>40</b>
<b>I. LES FAIBLESSES DU TRAVAIL</b>	<b>40</b>
1) Echantillonnage	40
a- biais de recrutement des médecins	40
b- biais de sélection des patients	40
2) Recueil et validation des données	42
a- difficultés liées au recueil	42
b- traitement des données manquantes	45
3) Les limites de l'étude	45

4) Le choix de la recommandation	46
<b>II. DISCUSSION DES RESULTATS</b>	<b>48</b>
1) Description de la population	50
2) Prévalence du risque cardiovasculaire élevé	52
3) Application des recommandations	55
a- la sous-utilisation de l'aspirine	58
b- comparaisons avec d'autres travaux	60
<b>CONCLUSION</b>	<b>64</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>67</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>69</b>



# GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

**ADA** : Association Américaine de Diabétologie

**AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

**ALD** : Affection de Longue Durée

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

**ATCD** : Antécédent

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**BEH** : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire

**CPAM** : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

**CNAMTS** : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

**FRCV** : Facteur de Risque CardioVasculaire

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HTA** : HyperTension Artérielle

**IDM** : Infarctus Du Myocarde

**INVS** : INstitut de Veille Sanitaire

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**RR** : Risque Relatif

**SFC** : Société Française de Cardiologie

## INTRODUCTION

Depuis 20 ans, la prévalence du diabète de type 2 est en constante augmentation dans tous les pays du monde. On parle d'une véritable épidémie liée à la transformation du mode de vie et à l'allongement de la durée de vie.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le nombre total de diabétiques de type 2 dans le monde devrait passer de 171 millions en 2000 à 300 millions d'ici 2025 et le diabète serait responsable de 4 millions de décès par an soit 9% de la mortalité totale [1].

En France, en 2007, la prévalence du diabète de type 2 était estimée à 3,9% de la population, ce qui représente environ 2,4 millions de patients [2].

Leur prise en charge constitue donc un réel enjeu de santé publique.

La présence d'un diabète majore le risque cardiovasculaire d'un facteur 2 à 3 pour l'homme et 3 à 5 pour la femme. Les complications cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité chez les patients présentant un diabète de type 2 puisqu'elles représentent entre 60 et 70% des décès [3 ; 4].

La prévention de ces maladies cardiovasculaires, au sein de laquelle le médecin généraliste joue un rôle essentiel, est donc un enjeu fondamental, aussi bien sur le plan médical qu'économique, dans la prise en charge des diabétiques de type 2.

Il est clairement établi, notamment par l'étude UKPDS, que le contrôle des différents facteurs de risque cardiovasculaire associés au diabète améliore le pronostic vital des patients [5].

La prescription d'antiagrégants plaquettaires, associée au contrôle des autres facteurs de risque, a fait preuve de son efficacité en prévention secondaire des évènements cardiovasculaires.

La prévention primaire cardiovasculaire chez le sujet diabétique est également essentielle: il est admis qu'un patient diabétique de type 2 sans antécédents cardiovasculaires a un risque d'infarctus du myocarde quasi équivalent à celui d'un sujet coronarien non diabétique (et notamment à partir de 10 ans d'évolutivité de la maladie) [6].

De nombreuses recommandations internationales de sociétés savantes préconisent l'administration de faibles doses d'aspirine (75-100 mg/jour) chez les patients diabétiques de type 2 en prévention primaire cardiovasculaire.

En France la Haute Autorité de Santé (HAS), elle aussi, recommande l'utilisation de faibles doses d'aspirine chez les diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire (grade B) [7].

Nous ignorons quelle est, actuellement, dans une population de médecine générale, la prévalence de patients diabétiques de type 2 à risque vasculaire élevé équivalent à une situation de prévention secondaire . En 2001, selon l'ANAES, cette proportion de patients était estimée à 29%.

Nous ignorons également la place de cette stratégie de prévention primaire des risques cardiovasculaires chez le patient diabétique dans la pratique quotidienne des médecins généralistes.

Dans notre pratique, nous soignons régulièrement des patients diabétiques de type 2 ; à de nombreuses reprises, il nous est arrivé de nous interroger sur l'indication ou non d'une prescription d'aspirine chez des patients sans antécédents cardiovasculaires.

Cette constatation nous a amené à nous poser les questions suivantes :

- quelle est la prévalence des patients à haut risque cardiovasculaire parmi les patients diabétiques en prévention primaire ?
- quel est l'état des lieux de la prescription d'aspirine en prévention primaire cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2 et comment les recommandations concernant cette prévention sont-elles respectées en médecine générale ?

L'hypothèse de cette thèse est que ces recommandations ne sont pas suffisamment suivies en médecine ambulatoire, conduisant à des prescriptions insuffisantes d'aspirine par rapport à leurs indications en prévention primaire.

L'objectif de cette thèse est d'évaluer :

- la prévalence des patients à haut risque cardiovasculaire dans une population de patients diabétiques de type 2 sans antécédents cardiovasculaires suivis en médecine générale.
- l'application des recommandations de prévention primaire cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2 en médecine générale.

# LA PREVENTION PRIMAIRE CARDIOVASCULAIRE CHEZ LE DIABETIQUE: LES DIFFERENTES RECOMMANDATIONS

En prévention secondaire cardiovasculaire, le bénéfice d'une administration d'antiagrégants plaquettaires chez les patients diabétiques a clairement été établi.

De nombreuses études, regroupées dans deux méta-analyses publiées par l'*Anti-platelet trialist's collaboration* en 1994 puis en 2002, ont confirmé cet effet bénéfique avec une diminution de 25 % des évènements cardiovasculaires [8].

Paradoxalement, peu d'études traitent spécifiquement de la prévention primaire cardiovasculaire par aspirine chez le diabétique de type 2 ; la plupart étaient réalisées sur un grand nombre de personnes et comportaient un sous-groupe de patients diabétiques.

Les résultats de ces études sont regroupées dans l'annexe 1 ;

- L'étude ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) publiée en 1993 est la seule étude incluant uniquement des patients diabétiques, soit 3711 patients diabétiques de type 1 ou 2 traités par 650 mg d'aspirine par jour versus placebo. L'objectif de cette étude était d'apprécier l'efficacité de l'aspirine sur la mortalité et l'incidence des complications cardiovasculaires et rénales chez les diabétiques atteints de rétinopathie.

Chez les patients traités par aspirine, on observait une diminution significative de 17% ( $p=0.04$ ) des IDM et de 9% des évènements cardiovasculaires totaux sur 5 ans; après 5 ans, la réduction devenait non significative [9].

- L'étude HOT (Hypertension Optimal Treatment) publiée en 1998 évaluait le bénéfice d'un traitement quotidien par 75 mg d'aspirine en prévention primaire chez les patients hypertendus traités.

Cette étude, composée de 18790 patients, comportait un sous-groupe de 1501 patients diabétiques.

Dans ce sous-groupe, on observait une réduction significative de 15% ( $p=0,03$ ) des évènements cardiovasculaires ainsi qu'une réduction de 36% ( $p=0,002$ ) des IDM chez les patients traités par aspirine (soit une réduction de 2,5 IDM pour 1000 patients-années); en revanche, on observait aucune différence sur la mortalité totale **[10]**.

- Deux études à grande échelle (ASCEND et ACCEPT-D) incluant plus de 15000 patients diabétiques, sont actuellement en cours pour évaluer le rôle et les bénéfices de l'aspirine en prévention primaire.

Globalement, ces études n'ont pas montré pour l'instant de bénéfices de l'aspirine sur la mortalité cardio-vasculaire totale; en revanche, elles montrent une diminution significative des IDM.

Compte tenu de ces éléments et du haut risque cardiovasculaire que présente le patient diabétique sans antécédents cardio-vasculaires, de nombreuses recommandations, nationales et internationales, de prévention primaire chez le patient diabétique de type 2, ont été établies :

- L'**Association américaine de diabétologie (ADA)**, depuis 2004, recommande l'usage d'aspirine faiblement dosé (75 à 162 mg/j), dans les deux sexes, lorsque l'on considère que le risque cardiovasculaire du patient diabétique est élevé, c'est-à-dire pour des sujets de plus de 40 ans présentant un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire additionnels (ATCD familiaux, HTA, tabagisme, dyslipidémie, microalbuminurie) (Grade A) [11].

- La **Société Française de Cardiologie (SFC)** en association avec l'**ALFEDIAM** recommande l'aspirine à dose modérée chez le diabétique présentant au moins deux facteurs de risque, notamment une HTA (Grade B) [12].

- La **Haute Autorité de Santé (HAS)**, en novembre 2006, recommande l'administration de faibles doses d'aspirine (75 mg à 300 mg) chez le diabétique à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire en association au traitement hypolipémiant (Grade B) [7].

Le haut risque cardiovasculaire étant défini par :

- soit une atteinte rénale, définie par une microalbuminurie > 300 mg/24h ou une clairance de la créatinine < 60 ml/min
- soit un diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins deux des facteurs de risque suivants :
  - ATCD familiaux de maladie coronaire précoce ou IDM ou mort subite avant 55 ans chez le père et/ou avant 65 ans chez la mère
  - ATCD familiaux d'AVC constitué avant 45 ans
  - Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
  - HTA permanente traitée ou non

- HDL-cholestérol < 0,4g/l (1,0 mmol/l) quelque soit le sexe
- Microalbuminurie > 30 mg/24h
- Age : homme de 50 ans ou plus  
femme de 60 ans ou plus

Il existe également de nombreuses autres recommandations propres à chaque pays.

Dans toutes les recommandations, l'usage d'aspirine est à éviter :

- en cas d'allergie à l'aspirine
- sur terrain prédisposé aux saignements
- en association aux anti-coagulants
- en cas d'hémorragie digestive récente ou d'hépatopathie cliniquement active
- chez les patients de moins de 30 ans

C'est sur l'application des recommandations de l'HAS en médecine générale que nous avons décidé de baser notre travail.



# METHODE

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective qui s'est effectuée à partir de dossiers médicaux.

## **I- RECUEIL DE DONNEES**

L'étude a été menée auprès de 12 médecins généralistes exerçant tous en cabinet de groupe dans 2 communes différentes de la région parisienne.

Deux des cabinets sont des cabinets médicaux où j'exerce en tant que remplaçante de médecine générale. Le troisième cabinet est un grand cabinet qui a été choisi pour raison personnelle (contact avec l'un des médecins y travaillant).

J'ai rencontré tous les médecins afin de leur expliquer le but et la démarche de mon travail. Suite à cet entretien, ils m'ont tous accordé un accès complet à leurs dossiers médicaux (support informatique et papier).

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants :

- patients diabétiques de type 2 sous anti-diabétique oraux et/ou insulino-requérants
- patients sans antécédent cardiovasculaire
- patients âgés de plus de 18 ans

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- patients diabétiques de type 1
- patients en prévention cardiovasculaire secondaire : antécédent d'angor, infarctus du myocarde, AVC, artériopathie oblitérante des membres inférieurs

- patients ayant consulté une seule fois ou n'ayant plus consulté depuis plusieurs années (donc non suivi régulièrement par le médecin généraliste)
- patients dont le dossier médical était trop incomplet pour être interprétable
- patients décédés

La première étape de ce recueil de données était de repérer les patients diabétiques parmi tous les patients des cabinets. Pour cela, nous avons utilisé les outils statistiques des logiciels médicaux avec comme critère de recherche les médicaments prescrits au cours des consultations. Ainsi, nous avons fait une recherche pour chaque médicament à visée antidiabétique (anti-diabétiques oraux et insulinothérapie) et obtenu une liste de patients pour lesquels il avait été prescrit.

Les patients qui bénéficient d'une polythérapie apparaissaient sur plusieurs listes différentes; s'en est donc suivi une deuxième étape de tri afin d'éviter les doublons dans la suite du travail.

Puis, pour chaque patient ainsi identifié, il fallait vérifier sa compatibilité avec les critères d'inclusion ou d'exclusion de l'étude.

S'il répondait aux critères d'exclusion, l'étude du patient était stoppée.

Lorsqu'il était inclus dans l'étude, les données suivantes, basées sur les dernières recommandations de l'HAS (Traitement médicamenteux du diabète de type 2 de Novembre 2006), étaient recueillies :

- Age, sexe
- Hypertension artérielle traitée ou non
- Tabagisme actif ou arrêté depuis moins de 3 ans
- Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce et/ou d'AVC constitué avant 45 ans

- Biologie : HDL-cholestérol, microalbuminurie des 24 h, clearance de la créatinémie estimée par la formule de Cockcroft-Gault
- Ancienneté de la maladie
- Prescription ou non d'aspirine et si oui, à quel dosage

Pour les cinq premiers items, les données étaient facilement retrouvées; les antécédents médicaux ainsi que les bilans biologiques étaient notés directement dans le dossier ou retrouvés dans les documents concernant les patients (courriers de confrères spécialistes ou compte-rendu d'hospitalisation).

La donnée la plus difficile à retrouver était l'ancienneté de la maladie car elle n'était pas inscrite dans les dossiers de la majorité des patients. Pour recueillir cette donnée, nous nous sommes servis des comptes-rendus d'hospitalisation et des formulaires de protocoles ALD des patients sur lesquels le début de la maladie est notifié.

## **II- ANALYSE STATISTIQUE**

Une base de données a été réalisée à l'aide du logiciel EXCEL.

L'analyse statistique a utilisé le test du Chi-Deux pour les comparaisons de variables qualitatives et le test de Student pour les comparaisons de moyennes.

Le risque alpha a été choisi égal à 5 %.

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes pour les variables quantitatives et sous forme de pourcentages pour les variables qualitatives.

### **III- RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE**

La recherche bibliographique a été réalisée essentiellement par le biais de l'Internet.

- Sites institutionnels : ANAES, HAS, OMS, Alfediam, ADA, INVS
- Moteurs de recherche Medline, Google et de la Bibliothèque Inter Universitaire de médecine (BIUM)
- Sites des principaux périodiques

# RESULTATS

## I. LA POPULATION DIABETIQUE GENERALE (Tableau 1)

	<b>Patients inclus</b>	<b>Patients exclus</b>	<b>Total</b>
<b>Nombre</b>	337 (58,5 %)	247 (41,5 %)	584

Tableau 1 : répartition de la population diabétique selon l'inclusion ou non dans l'étude

Parmi les 584 patients diabétiques retrouvés au sein des différents cabinets de médecine générale, 337 ont été inclus dans l'étude.

## II. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

### 1) Age et sexe (Tableau 2)

Sur une population de 337 patients, 171 étaient des hommes et 166 étaient des femmes. Le sexe ratio (H/F) était de 1,03.

	<b>Hommes</b>	<b>Femmes</b>	<b>Total</b>
<b>Nombre</b>	171 (50,8 %)	166 (49,2 %)	337
<b>Moyenne d'âge</b>	61,4 (± 11,3)	63,9 (± 9,9)	62,6 (± 10,7)

Tableau 2 : répartition de la population selon l'âge et le sexe.

## 2) Pyramide des âges (Figure 1)

Nombre de patients

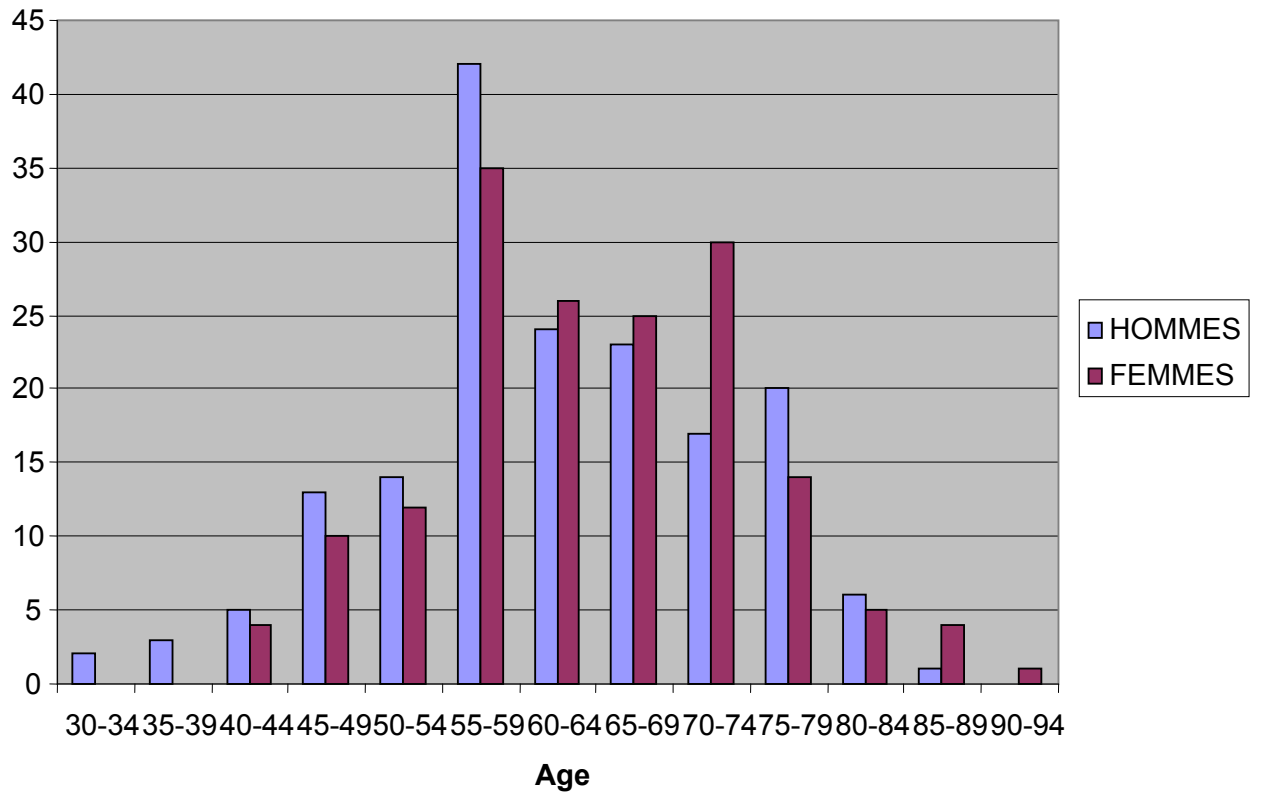


Figure 1 : pyramide des âges

L'âge moyen des patients diabétiques était de  $62,6 \pm 10,7$  ans.

Les femmes étaient significativement plus âgées que les hommes ( $p=0,029$ ).

### 3) Les facteurs de risque cardiovasculaire

Les facteurs de risque cardiovasculaire associés au diabète recherchés étaient :

- l'hypertension artérielle
- le tabagisme
- les ATCD familiaux significatifs
- un HDL-cholestérol < 0,4 mg/l
- Age : ≥ 50 ans chez l'homme  
≥ 60 ans chez la femme
- microalbuminurie > 30mg/24 heures

a- Prévalence des différents facteurs de risque quelque soit le sexe  
(Tableau 3)

	<b>HTA</b>	<b>TABAC</b>	<b>Age</b> ♂ ≥50 ans ♀ ≥60 ans	<b>ATCD</b> <b>familiaux</b>	<b>HDL</b> <b>&lt; 0,4g/l</b>	<b>Microalbuminurie</b> <b>&gt; 30mg/24h</b>
<b>Patients</b> <b>(n=337)</b>	<b>243</b> <b>(72,1%)</b>	<b>42</b> <b>(12,5%)</b>	<b>252</b> <b>(74,8%)</b>	<b>12</b> <b>(3,5%)</b>	<b>51</b> <b>(15,1%)</b>	<b>55</b> <b>(16,3 %)</b>

Tableau 3 : Prévalence des différents facteurs de risque cardiovasculaire exprimée en pourcentage de la population totale.

L'hypertension artérielle et l'âge étaient les facteurs de risque les plus importants puisqu'ils étaient présents chez plus de 70% de la population.

b- Répartition des facteurs de risque selon le sexe (Figure 2)

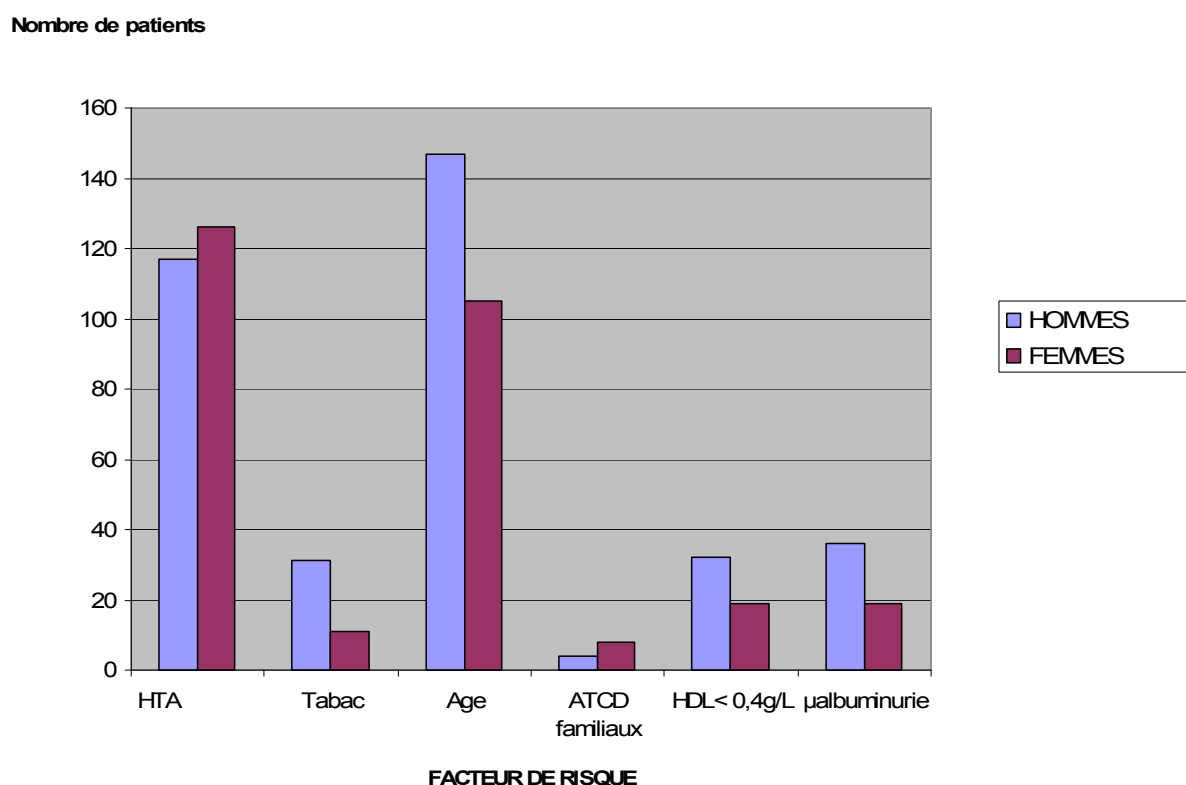


Figure 2 : Répartition des facteurs de risque selon le sexe

Pour l'hypertension artérielle, les antécédents familiaux et le taux de HDL-Cholestérol, il n'y avait pas de différence significative entre les hommes et les femmes ( $p$  respectivement égal à 0.12, 0.22 et 0.06).

En revanche, le tabagisme, l'âge et la microalbuminurie, étaient significativement plus présents chez les hommes que chez les femmes ( $p < 0.01$ ).



c- Répartition des patients selon le nombre de facteurs de risque

(Tableau 4 et Figure 3)

Nombre FRCV	Pas de facteur de risque	Présence d'au moins un facteur de risque			
	0	1	2	3	4
Total (n=337)	22 (6,5 %)	79	149	81	6

Tableau 4 : répartition de la population selon le nombre de FRCV associés au diabète.

Moins de 7% des patients n'avaient aucun autre facteur de risque associé à leur diabète (tableau 4) ; il s'agissait de femmes dans 86,3% des cas (Figure 3).

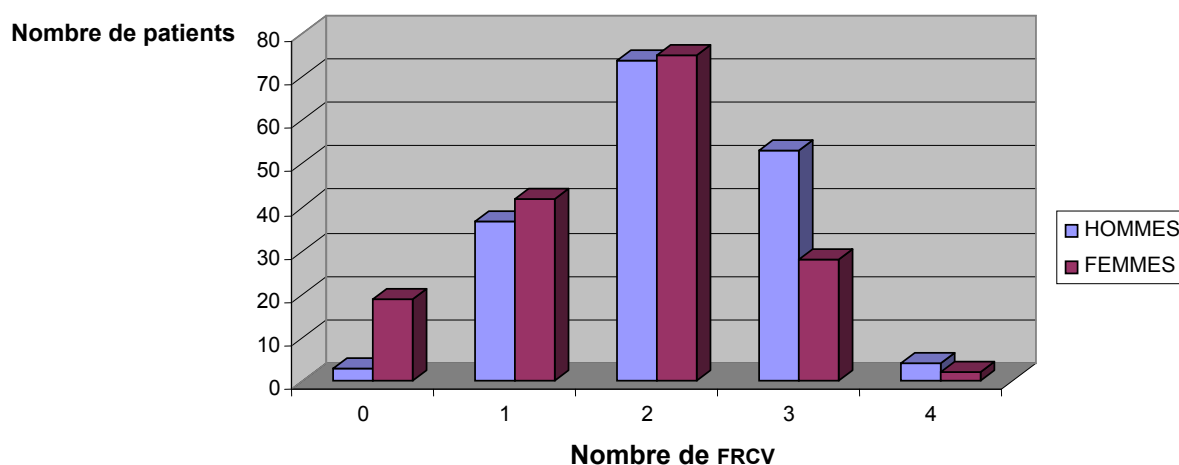


Figure 3 : Répartition des patients selon le nombre de FRCV et le sexe

#### 4) L'ancienneté du diabète (Tableau 5)

La durée moyenne d'évolution du diabète était de  $8,8 \pm 6,1$  années, avec une étendue de [1 ; 37].

	Diabète < 10 ans	Diabète $\geq 10$ ans	Durée moyenne du diabète
<b>Hommes (n=171)</b>	108	63	8,8 ( $\pm 6,1$ )
<b>Femmes (n=166)</b>	76	90	10,9 ( $\pm 7,3$ )
<b>Total (n=337)</b>	184 (54,6%)	153 (45,4%)	9,8 ( $\pm 6,8$ )

Tableau 5 : répartition de la population selon l'ancienneté du diabète et le sexe

Chez les femmes, la durée moyenne d'évolution du diabète était significativement plus élevée que chez les hommes ( $p=0,0013$ ).

### III. LA PRESCRIPTION D'ASPIRINE

#### 1) La prescription d'aspirine selon le sexe (Tableau 6)

Seuls 86 patients, soit 25.5% des patients bénéficiaient d'une prescription d'aspirine.

La moyenne d'âge de ces patients était de  $64.5 \pm 11.1$  ans.

54.6% étaient des hommes, et 45.4% étaient des femmes; Le sexe ratio (H/F) était de 1,2.

Il n'y avait pas de différence significative entre les hommes et les femmes quant à la prescription d'aspirine ( $p=0,40$ ).

	<b>Hommes</b>	<b>Femmes</b>	<b>Total</b>
<b>Nombre</b>	47	39	86
<b>Moyenne d'âge</b>	64,1 ( $\pm 12,3$ )	65,1 ( $\pm 9,6$ )	64,5 ( $\pm 11,1$ )

Tableau 6 : répartition de la prescription d'aspirine selon le sexe.

#### 2) La prescription d'aspirine chez les hommes en fonction de l'âge (Tableau 7)

Pour l'étude de la prescription d'aspirine chez l'homme en fonction de l'âge, le seuil de 50 ans a été choisi puisqu'il correspond à l'âge retenu comme un facteur de risque cardiovasculaire chez l'homme.

	Age < 50 ans	Age ≥ 50 ans
<b>Aspirine (-)</b> <b>n=124</b>	18 (75 %)	106 (72.1%)
<b>Aspirine (+)</b> <b>N =47</b>	6 (25 %)	41 (27.9%)

Tableau 7 : répartition de la prescription d'aspirine chez les hommes en fonction de l'âge avec un seuil à 50 ans; Aspirine (+) et (-) symbolisant la prescription ou non d'aspirine.

Il n'y avait pas de différence significative pour la prescription d'aspirine entre les hommes de moins de 50 ans et de plus de 50 ans ( $X^2 = 0,086$  et  $p=0.76$ ).

### 3) La prescription d'aspirine chez les femmes en fonction de l'âge (Tableau 8)

Pour l'étude de la prescription d'aspirine chez la femme en fonction de l'âge, le seuil de 60 ans a été choisi puisqu'il correspond à l'âge retenu comme un facteur de risque cardiovasculaire chez la femme.

	Age < 60 ans	Age ≥ 60 ans
<b>Aspirine (-)</b> <b>n = 127</b>	50 (81.9 %)	77 (73.3%)
<b>Aspirine (+)</b> <b>n = 39</b>	11 (18.1%)	28 (26.7%)

Tableau 8 : répartition de la prescription d'aspirine chez les femmes en fonction de l'âge avec un seuil à 60 ans. Aspirine (+) et (-) symbolisant la prescription ou non d'aspirine.

Il n'y avait pas de différence significative pour la prescription d'aspirine entre les femmes de moins de 60 ans et les plus de 60 ans ( $X^2 = 1,6$  et  $p=1.2$ ).

4) La prescription d'aspirine selon le nombre de facteurs de risque (Figure 4)

Plus de 80% des patients bénéficiant d'aspirine présentaient au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire en plus de leur diabète.

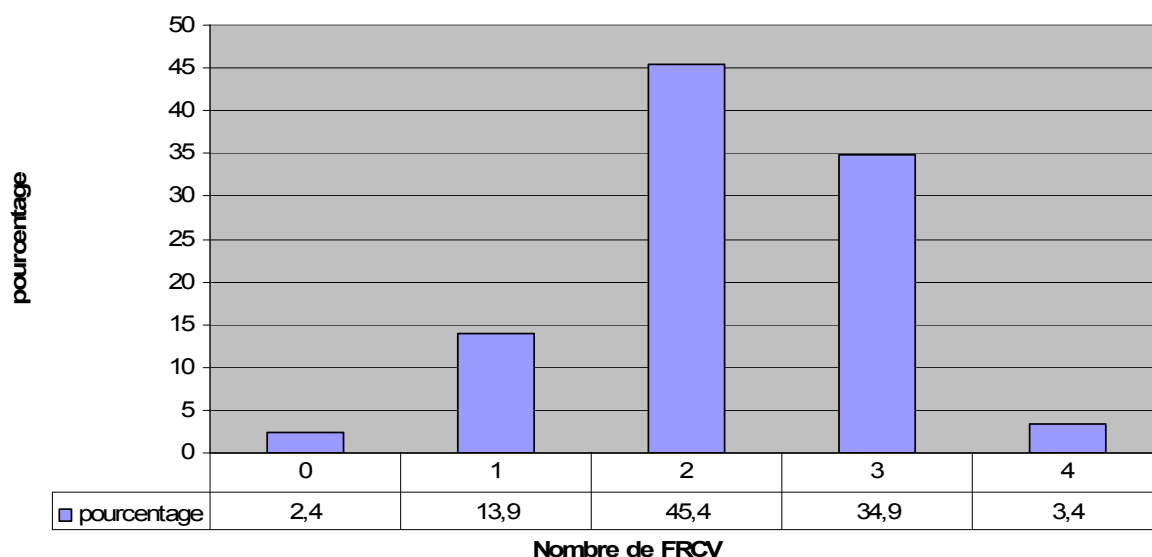


Figure 4 : pourcentage des patients recevant de l'aspirine en fonction du nombre de facteurs de risque

5) La prescription d'aspirine selon la durée d'évolution du diabète (Tableau 9)

	<b>Diabète &lt; 10 ans</b>	<b>Diabète ≥ 10 ans</b>
<b>Aspirine (-)</b> <b>n = 251</b>	154 (61.4%)	97 (38.6%)
<b>Aspirine (+)</b> <b>n = 86</b>	30 (34.9%)	56 (65,1%)

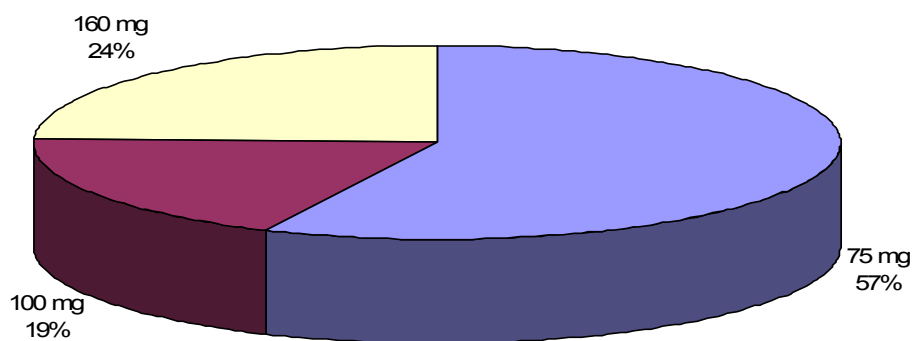
Tableau 9 : répartition de la prescription d'aspirine en fonction de la durée d'évolution du diabète

65.1% des patients recevant de l'aspirine présentait un diabète évoluant depuis plus de 10 ans alors que seulement 35% avait un diabète depuis moins de 10 ans ;

La différence était significative ( $X^2= 18.1$  et  $p<0.01$ ).

6) Les posologies d'aspirine prescrites (Figure 5)

Dans 57 % des cas, l'aspirine était prescrite à la dose minimale recommandée (soit 75 mg par jour).



**Figure 5 : répartition de la prescription d'aspirine selon les posologies**

#### IV. LES PATIENTS A RISQUE CARDIOVASCULAIRE ELEVE

##### 1) Patients répondant aux recommandations (Tableau 10)

Selon les recommandations, **40.3% (IC à 95% [35.1 ; 45.5])** de la population étudiée était à risque cardiovasculaire élevé et devait bénéficier d'aspirine. 54,4% étaient des femmes et 45,6 % sont des hommes; la différence entre les 2 sexes n'était pas significative ( $X^2 = 2,42$  et  $p = 0,11$ ).

	Patients ne répondant pas aux recommandations	Patients répondant aux recommandations
Hommes (n=171)	109	62 (45.6%)
Femmes (n=166)	92	74 (54.4%)
Total (n=337)	201 (59,7 %)	136 (40,3 %)

Tableau 10 : répartition des patients selon le sexe et leur réponse ou non aux recommandations.



2) Patients répondant aux recommandations selon l'ancienneté du diabète et le nombre de facteurs de risque associés (Tableau 11)

Le haut risque cardiovasculaire est défini par un diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins deux FRCV associés.

Parmi les patients ayant un diabète évoluant depuis plus de 10 ans, 79.7% présentait au moins deux facteurs de risque associés à leur diabète et donc répondaient aux recommandations.

	Patients ne répondant pas aux recommandations		Patients répondant aux recommandations		
	0	1	2	3	≥4
<b>Nombre de FRCV</b>	6	25	100	21	1
<b>Nombre de patients n= 153</b>	31 (21.3%)		122 (79.7%)		

Tableau 11 : répartition des patients ayant un diabète évoluant depuis plus de 10 ans en fonction de leur réponse aux recommandations.

3) Patients répondant aux recommandations selon l'atteinte rénale

(Tableau 12)

	<b>Clairance rénale</b>	<b>Microalbuminurie</b>	<b>Total</b>
	<b>&lt; 60 ml/min</b>	<b>&gt;300mg/24h</b>	
<b>Nombre</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>14</b>

Tableau 12 : patients répondant aux recommandations selon l'atteinte rénale.

Tous les patients avec une microalbuminurie > 300mg/24h avaient une clairance de la créatinine normale.

4) Patients répondant aux deux définitions

Il faut souligner que 26 patients étaient considérés à haut risque cardiovasculaire car ils correspondaient aux deux définitions; ils n'ont donc été comptabilisés qu'une seule fois au cours de l'étude.

## **V. CORRELATION ENTRE LA PRESCRIPTION D'ASPIRINE ET LES RECOMMANDATIONS**

### 1) Patients répondant aux recommandations et bénéficiant d'aspirine

(Tableau 13)

Seulement 40.5% des patients répondant aux recommandations bénéficiaient d'aspirine.

48.3% des hommes à haut risque recevaient de l'aspirine contre seulement 33.7% des femmes à haut risque mais cette différence entre les deux n'était pas significative ( $p=0,26$ ).

	<b>Hommes</b>	<b>Femmes</b>	<b>Total</b>
<b>Reco (+) et Asp (+)</b>	30 (48.3%)	25 (33.7%)	55 (40,5%)
<b>Reco (+)</b>	62	74	136

Tableau 13 : répartition des patients répondant aux recommandations et bénéficiant d'aspirine selon le sexe ; reco (+) représentant les patients répondant aux recommandations et Asp (+) les patients recevant de l'aspirine.

2) Patients ne répondant pas aux recommandations et ne bénéficiant pas d'aspirine (Tableau 14)

Parmi les 201 patients ne nécessitant pas de prescription d'aspirine selon les recommandations, 84,5% n'en recevaient pas.

	Hommes	Femmes	Total
<b>Reco (-) et Asp (-)</b>	92	78	170 (84,5%)
<b>Reco (-)</b>	109	92	201

Tableau 14 : répartition des patients ne nécessitant pas d'aspirine et n'en bénéficiant pas selon le sexe ; reco (-) représentant les patients ne répondant pas aux recommandations et Asp (-) les patients ne recevant pas d'aspirine.

3) Patients répondant aux recommandations et ne bénéficiant pas d'aspirine  
(Tableaux 15, 16 et 17)

**59.5% (IC à 95 % [35.1 ; 45.5]) des patients répondant aux recommandations ne bénéficiaient pas d'aspirine.**

a- répartition des patients selon le sexe (Tableau 15)

66.3% des femmes à risque cardiovasculaire élevé ne recevait pas d'aspirine versus 51.7% des hommes à haut risque mais la différence entre les 2 n'était pas significative (p=0.38).

	<b>Hommes</b>	<b>Femmes</b>	<b>Total</b>
<b>Reco (+) et Asp (-)</b>	32 (51.7%)	49 (66.3%)	81 (59,5%)
<b>Reco (+)</b>	62	74	136

Tableau 15 : répartition des patients nécessitant de l'aspirine et n'en bénéficiant pas selon le sexe ; reco (+) représentant les patients répondant aux recommandations et Asp (-) les patients ne recevant pas d'aspirine.

b- répartition des patients selon l'âge (Tableaux 16 et 17)

➤ Seuil à 60 ans :

85.2% des patients répondant aux recommandations avaient plus de 60 ans.

	<b>Age &lt; 60 ans</b>	<b>Age ≥ 60 ans</b>	<b>Total</b>
<b>Reco (+) et Asp (-)</b>	9 (45%)	72 (62.1%)	81
<b>Reco (+)</b>	20	116	136

Tableau 16 : répartition des patients nécessitant de l'aspirine et n'en bénéficiant pas en fonction de l'âge avec un seuil à 60 ans ; reco (+) représentant les patients répondant aux recommandations et Asp (-) les patients ne recevant pas d'aspirine.

45% des patients de moins de 60 ans répondant aux recommandations ne bénéficiaient pas d'aspirine versus 62.1% des patients de plus de 60 ans. La différence entre les deux tranches d'âge n'était pas significative ( $X^2=0.56$  et  $p=0.45$ ).

➤ Seuil à 70 ans :

51.4 % des patients répondant aux recommandations avaient plus de 70 ans.

	Age < 70 ans	Age ≥ 70 ans	Total
Reco (+) et Asp (-)	37 (56.1%)	44 (62.8%)	81
Reco (+)	66	70	136

Tableau 17 : répartition des patients nécessitant de l'aspirine et n'en bénéficiant pas en fonction de l'âge avec un seuil à 70 ans ; reco (+) représentant les patients répondant aux recommandations et Asp (-) les patients ne recevant pas d'aspirine.

56.1% des patients de moins de 70 ans répondant aux recommandations ne bénéficiaient pas d'aspirine versus 62.8% des patients de plus de 70 ans. La différence entre les deux tranches d'âge n'était pas significative ( $X^2=0.164$  et  $p=0.68$ ).

Quelque soit le seuil choisi, l'âge n'influe pas sur les habitudes de prescription d'aspirine chez les patients répondant aux recommandations.

4) Patients ne répondant pas aux recommandations et bénéficiant d'aspirine

(Tableau 18)

15,5% des patients qui ne répondaient pas aux recommandations bénéficiaient d'aspirine.

	<b>Hommes</b>	<b>Femmes</b>	<b>Total</b>
<b>Reco(-) et Asp (+)</b>	17	14	<b>31 (15,5%)</b>
<b>Reco (-)</b>	109	92	<b>201</b>

Tableau 18 : répartition selon le sexe des patients ne nécessitant pas d'aspirine mais en bénéficiant ; reco (-) représentant les patients ne répondant pas aux recommandations et Asp (+) les patients recevant de l'aspirine.

# DISCUSSION

## I- LES FAIBLESSES DU TRAVAIL

### 1) Echantillonnage

#### a- biais de recrutement des médecins

12 médecins généralistes ont participé à cette étude.

Parmi eux, un tiers (soit 4 médecins) étaient enseignants et/ou maîtres de stage. Ces derniers ont l'habitude de collaborer à de nombreux travaux de thèse et à donner des cours à l'université aux étudiants en médecine; ils sont, de ce fait, mieux informés et plus à jour des recommandations de bonne pratique.

#### b- biais de sélection des patients

- Cette étude a été réalisée au sein de cabinets médicaux situés dans deux départements d'île de France (les Hauts-de-Seine et les Yvelines). Ce fait pourrait limiter la validité de nos résultats en considérant qu'il s'agit d'une population dont les caractéristiques diffèrent de celles de la population générale.

La Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) estime la prévalence du diabète dans ces deux départements à 3,4%, soit un taux inférieur à la prévalence nationale de 3,9% [2].



- Un autre biais possible est la méthode de repérage des patients diabétiques au sein de la patientèle de tous les médecins;

Nous avons d'abord tenter de sélectionner les patients avec comme critère de recherche informatique le diagnostic de diabète; mais, il s'est rapidement avéré que dans beaucoup de dossiers de patients diabétiques, ce diagnostic n'était pas notifié; Il a alors été décidé d'utiliser comme critère de recherche les noms des médicaments anti-diabétiques, ce critère permettant la recherche la plus complète possible. Néanmoins, par cette méthode, les patients diabétiques qui bénéficiaient seulement d'un régime sans traitement médicamenteux associé n'ont pas été sélectionnés ; Est-ce que ces sujets manquants peuvent fausser les résultats et notamment la prévalence des patients à haut risque cardiovasculaire ?

Ceci est peu probable puisque ces patients ont un diabète évoluant depuis peu et ont donc un risque cardiovasculaire faible ou modéré.

- Des patients ont été exclus car leurs dossiers étaient trop incomplets pour être interprétables :

Ces patients avaient-ils des caractéristiques particulières ?

- l'absence totale de biologie dans certains dossiers pourrait s'expliquer par un suivi exclusivement hospitalier de leur diabète ; ces patients ont donc été exclus puisque notre étude concernait la médecine générale.
- Il faut noter qu'un certain nombre de patients (notamment les plus âgés) étaient originaires du Maghreb et passaient plusieurs mois par an à l'étranger; ceci entraînant un suivi difficile et irrégulier; ces exclusions ne modifient pas nos résultats puisque notre étude portait sur les patients dont le diabète était suivi régulièrement par leur médecin généraliste.

- Nous pouvons enfin supposer que quelques patients étaient négligents quant à la prise en charge de leur diabète et ne faisaient pas régulièrement les bilans prescrits par leur médecin.

## 2) Recueil et validation des données

### a- Difficultés liées au recueil

Plusieurs difficultés se sont présentées quant à la validation des données, leur classification et leur analyse.

#### ✓ **L'ancienneté du diabète :**

L'âge d'évolution du diabète n'était pas notifié de façon exacte dans les dossiers de 56 patients (soit 16,6% de l'échantillon).

Néanmoins, ce qui était important dans notre étude, c'était de savoir si cet âge était inférieur ou supérieur à 10 ans puisque c'est le seuil que nous fixent les recommandations pour évaluer le risque cardiovasculaire des patients.

Cette limite d'âge d'évolution du diabète a été aisément retrouvée en se basant sur l'historique du dossier médical des patients et/ou les comptes-rendus d'hospitalisation et de consultation spécialisée.

Les patients chez qui il était impossible de déterminer l'ancienneté du diabète avaient été exclus dès le début de l'étude puisque le reste des données les concernant étaient ininterprétables.

✓ **Le tabac :**

La présence ou non d'un tabagisme n'était pas notifié pour 19 patients.

Chez ces patients, le nombre de facteurs de risque a pu être sous-estimé.

✓ **Le HDL-Cholestérol :**

Les statines modifient le HDL-Cholestérol. Devant l'absence de précision concernant le traitement ou non de l'hypercholestérolémie, le dosage du HDL-Cholestérol a pu être mal interprété.

✓ **La microalbuminurie :**

Pour cette donnée, deux problèmes principaux se sont posés :

- pour 57 patients, soit 16.9% de notre échantillon, aucun dosage de microalbuminurie n'a été retrouvé dans le dossier.

-pour les patients chez qui un dosage de microalbuminurie était retrouvé, les tests utilisés étaient différents : soit une concentration sur échantillon (exprimée en mg/litre) soit un recueil des urines sur 24 h (exprimé en mg/24h)

Chez 13 patients la microalbuminurie était exprimé en mg / litre et le taux maximum retrouvé était de 49 mg / litre.

Deux seuils sont à étudier pour cette donnée :

- le seuil de 300 mg / 24h qui définit un haut risque cardiovasculaire quelque soit l'ancienneté du diabète et le nombre de facteurs de risque.

Pour qu'un taux de 49 mg/litre corresponde à 300 mg/24h, il faudrait que le patient ait une diurèse de plus de six litres par jour. Nous pouvons ainsi raisonnablement supposer qu'aucun de ces patients n'avait une microalbuminurie > 300 mg/24h.

- le seuil de 30 mg / 24 h qui définit un facteur de risque associé au diabète.

Pour ce critère, ces 13 patients dont la microalbuminurie était exprimée en mg/l ont pu voir leur nombre de facteurs de risque sous-estimé et donc leur risque cardiovasculaire également.

#### ✓ **La clairance de la créatinine :**

Une difficulté s'est également présentée lors de la recherche des données concernant la fonction rénale des patients.

- pour 244 patients, soit 72.4% de l'échantillon, la clairance de la créatinine était directement notifiée, calculée par les laboratoires selon la formule de Cockcroft-Gault.

- pour 77 patients, soit 22.8% de l'échantillon, était retrouvé uniquement un dosage de créatininémie exprimée en  $\mu\text{mol}$  /litre ;

Il est difficile de savoir si cette absence de clairances dans les dossiers provenait d'un oubli du médecin dans l'enregistrement des données, d'une négligence des laboratoires qui n'auraient pas présenté le calcul de la clairance dans les résultats ou d'une incapacité de ces derniers à calculer la clairance en l'absence de connaissance du poids du patient.

Pour ces patients, nous avons donc procédé à un calcul de la clairance selon la formule de Cockcroft-Gault. Mais s'il était possible de corriger l'âge des patients en fonction de la date de créatininémie utilisée, cela ne l'était pas pour le poids, ce qui entraîne un manque de fiabilité de ces résultats.

De plus, 17 patients étaient âgés de plus 80 ans, âge à partir duquel nous savons que le calcul de la clairance de la créatinine par la formule de Cockcroft-Gault n'est pas fiable.

- chez 16 patients, soit 4,8% de l'échantillon, aucune donnée concernant la créatininémie n'était notifiée.

#### b- Traitement des données manquantes

- pour les variables quantitatives comme la durée du diabète, seules les valeurs exactes présentes ont été prises en compte pour calculer les moyennes et les écarts-types.

- pour les variables qualitatives comme le tabac ou l'HTA, seules les valeurs présentes ont été prises en compte pour le calcul des pourcentages.

- les patients pour lesquels l'absence de données concernant la fonction rénale (microalbuminurie ou clairance de la créatinine) ou l'ancienneté du diabète, rendait le reste des données ininterprétables, avaient été exclus dès le début de l'étude.

### 3) Les limites de l'étude

La population source était composée de 584 patients diabétiques suivis régulièrement par des médecins généralistes en Ile-de-France.

Parmi ces patients, 247 ont été exclus. Les raisons de leur exclusion étaient les suivantes :

- 89 patients avaient un antécédent cardiovasculaire: angor stable ou instable, IDM, accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; ces patients n'entraient donc pas dans le cadre de la prévention cardiovasculaire primaire.

- 83 patients avaient cessé de consulter depuis plusieurs années ou n'avait été vu qu'une seule fois en consultation (donc non suivis au sein du cabinet médical)

- 12 patients présentaient un diabète de type 1

- 4 patients étaient décédés dans l'année

- pour 59 patients, il manquait des données trop importantes pour l'interprétation des résultats :

→ 55 n'avaient bénéficié d'aucun dosage de microalbuminurie

→ pour 4 d'entre eux, l'ancienneté du diabète était impossible à déterminer

Pour ces 59 patients, les autres données recueillies les concernant ne permettaient pas d'évaluer, seules, leur risque cardiovasculaire.

Du fait de l'exclusion de ces patients, notre échantillon de patients diabétiques en prévention primaire a été réduit numériquement.

De même, la prévalence des patients à haut risque cardiovasculaire a pu être sous-estimée : si ces 59 patients exclus avaient un risque cardiovasculaire élevé, **la prévalence des patients à haut risque cardiovasculaire passerait de 40,3% à 49.2%.**

#### 4) Le choix de la recommandation

Comme nous l'avons signalé dans le deuxième chapitre, il existe de nombreuses recommandations concernant la prévention cardiovasculaire primaire par aspirine chez les patients diabétiques. Ces recommandations diffèrent les unes des autres.

Les recommandations de l'HAS sont les plus restrictives, notamment par la prise en compte de l'ancienneté du diabète qui est un facteur limitant important.

Les recommandations de bonnes pratiques émises par la Haute Autorité de Santé sont les références sur lesquels s'appuient les médecins généralistes dans leur pratique quotidienne.

Notre étude concernant les patients diabétiques suivis en médecine générale, nous avons donc logiquement décidé de baser notre travail sur ces recommandations.

Cependant, nous verrons dans le prochain paragraphe la disparité importante de résultats qui existerait en utilisant d'autres recommandations.

## II- DISCUSSION DES RESULTATS

Aucune donnée épidémiologique exhaustive n'existe concernant uniquement les patients diabétiques sans antécédents cardiovasculaires.

Les données épidémiologiques sur le risque cardiovasculaire de ces patients et la prescription d'aspirine sont difficiles à obtenir en raison de la difficulté de recueil des données spécifiques à cette population.

Les comparaisons entre études sont également difficiles car leurs méthodologies et les populations étudiées ne sont jamais strictement identiques.

Cependant, certains résultats, même s'ils ne sont pas transposables à ceux de notre étude, peuvent nous intéresser.

De grandes études épidémiologiques ont été réalisées par la CPAM ou la CNAMTS; ces études concernaient l'ensemble des patients diabétiques suivis en médecine générale et/ou par un spécialiste et avaient pour objectif d'établir une description clinique et démographique ainsi qu'une évaluation du suivi des patients diabétiques traités.

- l'étude descriptive ECODIA réalisée en 1999 portait sur un échantillon de 4119 patients diabétiques suivis en médecine générale ; son objectif était d'établir un bilan de la prise en charge de ces patients sur une période rétrospective de six mois **[13]**.

- En juin 1999, la CNAMTS a lancé un programme pluriannuel de santé publique visant à améliorer la qualité de la prise en charge du diabète de type 2, s'appuyant



sur les recommandations de l' ANAES. Cette étude a permis également d'établir un bilan de la population diabétique [14].

- l'étude ENTRED (Echantillon National Témoin REprésentatif des personnes Diabétiques) est une grande étude nationale réalisée entre 2001 et 2003 en partenariat avec l'Institut national de veille sanitaire, l'Assurance maladie et l'Association nationale de coordination des réseaux diabète.

Son objectif était de décrire, évaluer et de surveiller l'état de santé des patients diabétiques traités.

La particularité de cette étude consistait en la réalisation d'un échantillonnage de personnes diabétiques tirés au sort à partir des fichiers de remboursement des médicaments de l'assurance maladie ainsi qu'en l'utilisation conjointe des données de remboursements et de questionnaires individuels (adressés indépendamment aux patients et aux médecins) permettant une approche globale du patient diabétique.

10000 patients ont ainsi été sélectionnés et le taux de participation des patients était de 45%, celui des médecins de 38% [15].

Dans cette étude, de nombreuses données ont été recueillies et notamment concernant la prise en charge du risque cardiovasculaire des patients ;

80% des patients inclus n'avaient aucun antécédent cardiovasculaire et donc se trouvaient dans une situation de prévention cardiovasculaire primaire, comparable la population étudiée dans notre travail.

86 % des patients étaient suivis exclusivement par un médecin généraliste.

Cette étude a apporté beaucoup de réponses concernant les forces et les insuffisances de la prise en charge des patients diabétiques.

C'est d'ailleurs suite à la publication des résultats de cette étude que la Haute Autorité de Santé a actualisé les recommandations quant à la prise en charge des patients diabétiques en novembre 2006.

Un deuxième volet de cette étude est actuellement en cours depuis 2007 et ce jusqu'en 2010 ; la méthodologie est la même et son objectif est de voir si la prise en charge du patient diabétique s'est améliorée depuis la première étude et les nouvelles recommandations de l'HAS de 2006.

### 1) Description de la population

- le sex ratio (H/F) de notre étude, à 1.03, est comparable à celui retrouvée dans la littérature. Dans l'étude ECODIA, il était égal à 1.13 et dans l'étude ENTRED à 1.15.

- la moyenne d'âge de notre population diabétique,  $62,6 \pm 10,6$  ans, est légèrement inférieure à celle retrouvée dans la littérature. En effet dans l'étude de la CNAMTS, la moyenne d'âge des diabétiques était de 64,3 ans, dans l'étude ECODIA, elle était de  $63,1 \pm 8,5$  ans et dans l'étude ENTRED, elle était de 64,6 ans.

De même, la distribution de la population diabétique en fonction de l'âge dans notre étude est différente de celle retrouvée dans l'étude ENTRED : 4,5% avaient moins de 45 ans (versus 7%), 49% avaient entre 45 et 64 ans (versus 39%) et 51% avaient plus de 65 ans (versus 54%) [16].

Cette différence d'âge des patients diabétiques peut s'expliquer par le fait que notre étude a exclu les patients ayant des antécédents cardiovasculaires, qui sont souvent plus âgés.

- la durée moyenne d'évolution du diabète, de  $9.8 \pm 6.8$  ans dans notre étude, est comparable à celle retrouvée dans l'étude ECODIA qui était de 8.9 ans.

Dans l'étude ENTRED, 52% des patients avaient un diabète de plus de 10 ans (versus 45% dans notre étude).

- La nombre de facteurs de risque cardiovasculaire associés au diabète retrouvée dans notre étude est comparable à celui retrouvé dans l'étude ENTRED : 6,5% des patients n'avaient aucun de facteur de risque (versus 7%), 70% avaient au moins deux facteurs de risque (versus 69%) et 26% avaient au moins 3 facteurs de risque (versus 26%).

La prévalence de l'hypertension artérielle, 72.1%, était beaucoup plus élevée dans notre population par rapport à la population diabétique en général; en effet, dans l'étude ECODIA, elle était de 61.6% et dans l'étude ENTRED, elle était de 54 %.

Il n'y a pas d'explication évidente à ce résultat.

La prévalence du tabagisme, 12.5%, était légèrement inférieure à celle retrouvée dans l'étude ENTRED qui était de 16%.

La prévalence d'un taux de HDL-cholestérol < 0.4 g/litre dans notre population, 15.3%, était comparable à celle retrouvée dans ENTRED (13.3%).

Enfin, une microalbuminurie > 30 mg/litre était présente chez 16.3% des patients dans notre étude et chez 13.3% des patients dans ENTRED ;

Dans ENTRED, cette donnée concernant la microalbuminurie était manquante chez 42% des patients alors que dans notre étude, elle l'était seulement chez 16.9% des patients [17].

Mais ces deux chiffres ne sont pas comparables puisque dans notre étude, l'absence de dosage de microalbuminurie a été un facteur d'exclusion chez 55 patients ;

Si comme dans l'étude ENTRED, nous avons inclus tous les patients même s'ils n'avaient pas de dosage de microalbuminurie, cette donnée aurait été manquante chez 33,2% de nos patients.

## 2) Prévalence du risque cardiovasculaire élevé

➤ Dans notre étude, la prévalence des patients à risque cardiovasculaire élevé, c'est-à-dire équivalent à une situation de prévention secondaire selon les définitions de l'HAS, était de 40.3%. Parmi ces patients, 54.4% étaient des femmes, 45.6% des hommes et 85.2% (soit 116 patients) avaient plus de 60 ans.

Cependant, comme nous l'avons déjà remarqué dans notre travail, cette prévalence était sous-estimée du fait de l'absence de données concernant la microalbuminurie chez de nombreux patients.

En effet, le risque cardiovasculaire global de nos patients diabétiques a été sous-estimé car la microalbuminurie est probablement un facteur de risque cardiovasculaire peu reconnu en tant que tel alors qu'il multiplie par 3 le risque de mortalité globale, surtout cardiovasculaire.

L' HAS recommande une surveillance de la fonction rénale par un dosage annuel de la microalbuminurie et de la clairance de la créatinine (Accord professionnel).

Un faible dépistage de la microalbuminurie est une caractéristique retrouvée dans toutes les études épidémiologiques et descriptives concernant le diabète.

- dans l'étude ECODIA, seulement 18% des patients avaient déjà bénéficié d'un dosage de microalbuminurie

- dans l'étude de la CNAMTS de 1999, seulement 10.8% des patients avaient bénéficié d'un dosage de microalbuminurie dans l'année.

Ces deux études ont été réalisées avant la publication des premières recommandations de l'ANAES en 1999.

On note depuis une nette amélioration dans le dépistage de la microalbuminurie puisque dans l'étude ENTRED 2001-2003, 58% des patients avaient bénéficié d'au moins un dosage de microalbuminurie. Les premiers résultats de ENTRED 2007-2010 note une légère amélioration du dépistage puisque ce pourcentage passe de 58 à 61% [18].

Cependant, le dépistage de la microalbuminurie reste encore insuffisant et cela entraîne une sous-estimation du risque cardiovasculaire des patients diabétiques.

➤ La prévalence des patients diabétiques à risque cardiovasculaire élevé équivalent à une situation de prévention secondaire a été peu étudiée.

Néanmoins deux résultats sont intéressants à étudier :

- en 2001, l'ANAES estime cette prévalence à 29 % mais avec pour réserve une sous-estimation de ce risque due à une fréquence insuffisante des dosages de microalbuminurie et du HDL-Cholestérol [7].

- dans l'étude ENTRED, le risque cardiovasculaire élevé des patients diabétiques de type 2 était évalué à 44%; mais ce risque englobait les patients qui avaient des antécédents coronariens **et** les patients sans antécédents coronariens mais qui présentaient un diabète de plus de 10 ans avec au moins deux facteurs de risque associés [19].

Il est donc difficile de comparer cette prévalence à celle de notre étude.

➤ Dans notre travail, l'évaluation du risque cardiovasculaire des patients diabétiques s'est faite selon les recommandations de l' HAS.

Cependant, comme nous l'avons vu, il existe de nombreuses autres recommandations nationales et internationales.

L' Association Américaine de Diabétologie (ADA) estime qu'un patient diabétique est à risque cardiovasculaire élevé s'il a plus de 40 ans et au moins un facteur de risque cardiovasculaire associé.

Selon la Société Française de Cardiologie (SFC), le risque cardiovasculaire est élevé chez un sujet diabétique qui a au moins deux facteurs de risque, quelque soit l'âge.

Il est intéressant de comparer les résultats que nous aurions obtenu si notre travail s'était basé sur ces différentes recommandations.

Ces résultats sont consignés dans le tableau 19.

	<b>Thèse Recommandations HAS</b>	<b>Recommandations SFC</b>	<b>Recommandations ADA</b>
<b>Patients ne répondant pas aux recommandations</b>	201	81	26
<b>Patients répondant aux recommandations</b>	136 <b>(40,3%)</b>	256 <b>(75,9%)</b>	311 <b>(92,3%)</b>

Tableau 19 : Répartition des patients selon leurs réponses aux différentes recommandations de prévention primaire par aspirine.

La prévalence des patients à haut risque cardiovasculaire nécessitant de l'aspirine passerait de 40.3% à 75.9% si nous suivions les recommandations de la SFC et à 92.3 % si nous suivions celles de l'ADA.

### 3) Application des recommandations

L' HAS recommande la prescription d'aspirine chez les patients à risque cardiovasculaire élevé.

Le tableau 20 résume la corrélation entre la prescription d'aspirine dans notre population et les recommandations.

	<b>Patients ne répondant pas aux recommandations</b>	<b>Patients répondant aux recommandations</b>
<b>Aspirine (+)</b> <b>n = 86</b>	31 (15.5 %)	<b>55 (40.5 %)</b>
<b>Aspirine (-)</b> <b>n = 251</b>	170 (84.5 %)	81 (59.5%)
<b>TOTAL</b> <b>n = 337</b>	201 (100 %)	136 (100 %)

Tableau 20 : répartition des patients selon leur réponse ou non aux recommandations et leur statut quant à la prescription d'aspirine.

➤ Dans notre étude, seulement 40.5% (soit 55 sujets) des patients à haut risque cardiovasculaire bénéficiaient d'une prescription comme le recommande l'HAS.

Y a-t-il des facteurs qui ont influencé la prescription d'aspirine chez ces patients ?

- quelque soit le sexe, l'âge des patients n'était pas un facteur de différence significative pour la prescription d'aspirine si on utilisait comme seuil l'âge considéré comme facteur de risque cardiovasculaire. (50 ans pour les hommes et 60 ans pour les femmes). (tableaux 7 et 8)

Cependant, il faut noter que 76.3 % de ces patients qui bénéficiaient d'aspirine avaient plus de 60 ans.

- la prescription d'aspirine n'était pas corrélée au nombre de facteurs de risque associés au diabète ; comme le montre la figure 4, entre 0 et 2 facteurs de risque, la prescription d'aspirine augmente de façon parallèle au nombre de facteurs de risque ; paradoxalement, quand le nombre de facteurs de risque est supérieur à 2, cette évolution s'inverse.

La crainte, pour les médecins généralistes, d'un risque hémorragique de l'aspirine plus important chez ces patients ayant au moins 3 facteurs de risque cardiovasculaire peut expliquer ce résultat.

Parmi les 81 patients ayant au moins 3 facteurs de risque, 71% avaient plus de 60 ans et 33% plus de 70 ans ; ainsi un nombre important de facteurs de risque est souvent associé à un âge plus avancé. Or, les études ont montré que l'âge est un facteur majorant le risque hémorragique des patients sous aspirine.

Ainsi, ces patients ayant de nombreux facteurs de risque, par corrélation avec leur âge, peuvent être considérés par les médecins généralistes comme des patients à



risque hémorragique plus important et donc moins bénéficié d'une prescription d'aspirine.

- il n'y avait pas de différence significative entre le nombre d'hommes et de femmes recevant de l'aspirine avec un sexe ratio H/F de 1.2.

Cependant il faut noter que 55.5% des hommes ayant un risque cardiovasculaire élevé bénéficiaient d'aspirine alors que seulement 36.7% des femmes à haut risque en bénéficiaient.

- l'ancienneté du diabète était le seul facteur qui intervenait de façon significative dans la prescription d'aspirine. Notre étude a montré une majorité significative de prescription d'aspirine chez les patients ayant un diabète depuis plus de 10 ans par rapport à ceux ayant un diabète depuis moins de 10 ans.

➤ 36% des patients qui recevaient de l'aspirine (soit 31 patients) n'avaient pas un risque cardiovasculaire élevé ; 28 d'entre eux, soit 90%, avaient un diabète depuis moins de 10 ans. La prescription d'aspirine chez ces patients a possiblement été induite par leur nombre de facteurs de risque puisque 20 patients, soit 64.5%, avaient au moins deux facteurs de risque. Cependant, 2 patients n'avaient aucun facteurs de risque et 9 patients n'en avaient qu'un.

➤ 59.5% des patients à risque cardiovasculaire élevé (soit 81 patients) ne bénéficiaient pas d'une prescription d'aspirine.

Pour tenter d'apporter une réponse à cette constatation, nous avons regardé si ces patients présentaient une contre-indication à l'aspirine :

- 3 patients bénéficiaient d'un traitement anticoagulant par Anti-vitamine K

- 1 patient avait un antécédent d'hémorragie digestive ayant nécessité une prise en charge chirurgicale

Les autres patients ne présentaient aucune contre-indication à l'aspirine.

Parmi ces patients qui ne bénéficiaient pas d'aspirine, aucun groupe particulier n'a été mis en évidence dans notre travail : il n'y avait pas de différence significative entre les hommes et les femmes à risque élevé ne bénéficiant pas d'aspirine ( $p=0.38$ ) ; de même, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les patients des différentes tranches d'âge.

Cette absence de différence significative entre les différentes catégories de patients peut s'expliquer par le nombre limité de patients inclus dans notre étude.

#### a- la sous-utilisation de l'aspirine

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette sous-utilisation de l'aspirine en médecine générale :

➤ La crainte des effets secondaires liés à la prise d'aspirine au long cours est probablement l'élément le plus important intervenant dans la décision de prescription d'aspirine des médecins généralistes.

Le risque hémorragique de l'aspirine au long cours a été étudié dans de nombreux travaux :

- le risque d'hémorragie cérébrale :

Les études HOT et EDTRS n'ont pas montré d'augmentation significative des accidents vasculaires cérébraux chez les patients diabétiques sous aspirine au long cours par rapport à ceux sous placebo (5% versus 4.2%) [9 ; 10].

La méta-analyse de He regroupe 16 essais randomisés entre un groupe sous aspirine et un groupe contrôle et a pour but d'évaluer le risque hémorragique associé à la prescription d'aspirine; Cette méta-analyse regroupant 55462 patients a montré que la prescription d'aspirine est associée à une augmentation du risque absolu d'hémorragie cérébrale de 12 évènements pour 10000 ( $p < 0.001$ ). Mais ce résultat est à interpréter en tenant compte de la réduction du risque absolu d'IDM de 137 évènements pour 10000 personnes [20].

- le risque d'hémorragie digestive :

les différentes études nous montrent que chez le patient sous aspirine au long cours [21; 22 ;23]:

→ le risque digestif est dose-dépendant

→ le risque d'hémorragie digestive ulcéreuse est multiplié par 2 mais ces hémorragies sont minimales dans 97% des cas

→ les facteurs de risque sont les antécédents d'hémorragie ulcéreuse (RR=6.5), les antécédents d'ulcère gastro-duodénaux (RR=2), la coprescription d'AINS (RR=2), d'anticoagulant (RR=2), de clopidogrel (RR =7) et de corticoïdes (RR=3)

→ un âge supérieur à 70 ans est un facteur de risque

Dans ce cas également, tous ces résultats sont à mettre en balance avec la réduction de risque d'évènements cardiovasculaires majeurs obtenus grâce à un traitement par aspirine au long cours (15% des IDM dans l'étude HOT).

La connaissance de ces données peut limiter les médecins généralistes dans leurs prescriptions d'aspirine, notamment chez le sujet âgé.

Dans notre population de patients diabétiques à risque élevé qui devaient bénéficier d'aspirine, 85.2% avaient plus de 60 ans et 51.4% avaient plus de 70 ans.

Néanmoins, même si le risque hémorragique existe sous aspirine, le bénéfice cardiovasculaire est souvent plus important.

Il est donc essentiel pour le médecin généraliste d'évaluer le rapport bénéfice/risque avant toute décision de prescription d'un traitement par aspirine au long cours.

➤ Une diffusion et une transmission insuffisante auprès des médecins généralistes des recommandations peuvent également expliquer cette sous-utilisation de l'aspirine.

De plus, la faible valeur ajoutée à la vente et l'ancienneté du composé engendrent également un relatif désintérêt de la part de l'industrie pharmaceutique vis-à-vis de la diffusion et du renforcement de l'information médicale.

➤ Pour finir, nous pouvons émettre l'hypothèse que les recommandations actuelles de prévention primaire par l'aspirine chez les patients diabétiques n'entraînent pas l'adhésion des médecins généralistes parce qu'elles s'appuient sur des travaux dont le niveau de preuve est intermédiaire (grade B).

#### b- Comparaisons avec d'autres travaux

Plusieurs études ont eu pour objectif d'évaluer la prescription d'aspirine chez les patients diabétiques de type 2.

Ces études, malgré des méthodologies différentes de la nôtre et donc des comparaisons difficiles entre elles, ont montré des résultats intéressants pour notre travail.

➤ Au cours de l'étude ENTRED 2001-2003, la prescription d'antithrombotiques à visée préventive cardiovasculaire a été étudiée; l'analyse du traitement antithrombotique portait sur quatre classes de médicaments: les antiagrégants plaquettaires dont l'aspirine au long cours, les Anti-vitamines K, les héparines et les fibrinolytiques [24].

Parmi les 2490 patients diabétiques de type 2 sans antécédents coronariens, 23% recevaient un traitement anti-thrombotique en 2001 versus 29% en 2003.

Les premiers résultats de l'étude ENTRED 2007-2010 montre une remarquable diminution du risque cardiovasculaire avec un meilleur contrôle de la pression artérielle des patients et du LDL-Cholestérol. La prescription d'antithrombotiques s'est également améliorée puisqu'ils sont prescrits chez 40% des patients diabétiques et chez 83% versus 28% de celles ayant ou n'ayant pas d'antécédent de complication cardiovasculaire. Depuis 2001, l'augmentation de la prescription d'antithrombotiques est dans l'ensemble de 7 points [18].

➤ Au Canada, l'Association Canadienne de Diabétologie recommande l'usage d'aspirine pour tous les patients présentant un diabète de type 2.

Une étude réalisée en 2003 incluant 342 diabétiques de type 2 vivant en milieu rural a montré que seulement 23% des patients prenaient régulièrement de l'aspirine. Les facteurs favorisant cette prescription étaient un âge élevé, la présence d'antécédents coronariens et le sexe masculin [25].

➤ Une étude espagnole réalisée en 2006 avait pour objectif d'évaluer l'usage d'aspirine chez les patients diabétiques de type 2 [26].

4140 patients, suivis dans quatre centres médicaux de soins primaires, ont été inclus dans cette étude ; 79.1% d'entre eux étaient en prévention primaire et 20.9% en prévention secondaire. Les résultats ont montré que l'aspirine était prescrite de façon régulière chez seulement 29.2% des patients en prévention primaire et chez 60.8% chez les patients en prévention secondaire.

➤ L'Association Américaine de Diabétologie recommande la prescription d'aspirine chez tous les patients diabétiques à risque cardiovasculaire élevé : il s'agit soit de patients en prévention secondaire soit de patients n'ayant pas d'antécédent cardiovasculaire mais âgés de plus de 40 ans et ayant au moins un facteur de risque associé à leur diabète.

Une grande étude a été réalisée entre 1997 et 2001 aux USA avec pour objectif d'évaluer l'usage de l'aspirine chez les patients diabétiques et son évolution sur plusieurs années [27].

Cette étude basée sur des interrogatoires téléphoniques de patients diabétiques âgés de plus de 35 ans, a été conduite dans 20 états différents et a inclus 875 patients en 1997, 3205 en 1999 et 4272 en 2001.

Les résultats ont montré que l'usage de l'aspirine avait augmenté entre 1999 et 2001 en passant de 37.5% à 48.7% de la population diabétique.

En 2001, seulement 37.9% (IC à 95 % [35.1 ; 40.7]) des patients en prévention primaire recevaient de l'aspirine (versus 74.2% des patients en prévention secondaire).

L'aspirine était particulièrement sous-utilisée chez deux catégories de patients : les patients âgés de moins de 50 ans (RR 0.81 en comparaison avec les patients de plus de 65 ans) et les femmes (RR 0.81 en comparaison avec les hommes).

Toutes ces études ont bien entendu des méthodologies différentes entre elles et sont basées sur des recommandations également différentes, propres à chaque pays, quant à la prescription d'aspirine chez les patients diabétiques en prévention primaire. Néanmoins, toutes ces études démontrent que l'aspirine est largement sous-utilisée chez les patients diabétiques de type 2 en prévention primaire, en particulier chez la femme.

Les résultats de notre étude peuvent donc être corrélés avec ceux retrouvés dans la littérature quant à la prescription insuffisante d'aspirine chez les patients diabétiques de type 2 en prévention primaire.

Cependant, notre travail n'a pas mis en évidence de différence significative entre les hommes et les femmes concernant la prescription d'aspirine; cette différence peut s'expliquer par le nombre limité de patients inclus dans notre étude par rapport aux autres études plus puissantes.

## CONCLUSION

La Haute Autorité de Santé recommande la prescription de faibles doses d'aspirine chez les patients diabétiques de type 2 sans antécédent cardiovasculaire mais à haut risque cardiovasculaire.

Notre étude, réalisée en 2008, avait pour objectif d'évaluer la prévalence des patients à risque cardiovasculaire élevé et l'application de ces recommandations dans une population de diabétiques de type 2 en prévention primaire suivis en médecine générale ; Nous avons supposé que ces recommandations n'étaient pas suivies de façon suffisante.

Cette étude, réalisée à partir des dossiers médicaux de douze médecins généralistes, a inclus 337 patients diabétiques de type 2 en prévention cardiovasculaire primaire. Pour ces patients, l'âge, le sexe, l'ancienneté du diabète et les différents facteurs de risque cardiovasculaire (tabagisme, hypertension artérielle, dosage du HDL-Cholestérol, de la microalbuminurie et de la clairance de la créatinine) ont été recueillis afin d'évaluer leur risque cardiovasculaire ainsi que la prescription ou non d'aspirine chez chacun.

Cette étude a montré que 40.3% (IC à 95% [35.1 ; 45.5]) de la population était à risque cardiovasculaire élevé selon les définitions de l'HAS et devait bénéficier d'une prescription d'aspirine.

Ces résultats peuvent difficilement être comparés à ceux retrouvés dans la littérature pour deux raisons :

- les différences de méthodologie avec les autres études sont trop importantes
- dans notre étude, la prévalence des patients à haut risque cardiovasculaire est sous-évaluée en raison d'une insuffisance de dépistage de la microalbuminurie.



L'évaluation de l'application des recommandations montre que l'aspirine n'était pas assez prescrite chez les patients à haut risque cardiovasculaire puisque 59.5 % (IC à 95 % [48.9 ; 70.1]) de ces patients ne bénéficiaient pas d'une prescription d'aspirine; parmi ces patients, il n'y avait pas de différence significative entre les hommes et les femmes ( $p= 0.12$ ).

Ces résultats peuvent être rapportés à ceux retrouvés dans la littérature : la sous-utilisation de l'aspirine chez le patient diabétique de type 2 a été rapporté dans plusieurs études nationales et internationales.

Cependant, plusieurs études révèlent une disparité entre les hommes et les femmes parmi les patients à haut risque ne recevant pas d'aspirine, résultat qui n'est pas retrouvé de façon significative dans notre étude.

Ceci peut s'expliquer par le nombre limité de patients inclus dans notre étude par rapport à ces études plus puissantes.

Les premiers résultats de l'étude ENTRED 2007-2010 montrent qu'en six ans, depuis les résultats de la première étude ENTRED et l'actualisation par l' HAS en 2006 des recommandations sur le traitement médicamenteux du diabète de type 2, l'utilisation de l'aspirine chez les patients diabétiques a augmenté mais reste encore insuffisante.

Notre étude montre une participation de la médecine générale à l'effort de prévention des complications cardiovasculaires dans le diabète de type 2; cependant, il persiste un écart entre les recommandations et la pratique observée.

Cette sous-utilisation de l'aspirine peut s'expliquer par plusieurs éléments :

- la crainte du risque hémorragique dû à un traitement par aspirine au long cours, surtout chez les personnes âgées de plus de 60 ans pour lesquels le rapport bénéfice/risque d'une prescription d'aspirine au long cours doit toujours être évalué.
- une diffusion insuffisante des recommandations auprès des médecins généralistes
- une évaluation du risque cardiovasculaire des patients biaisée par l'absence de dosage régulier de la microalbuminurie qui est un facteur de risque peu reconnu

Une meilleure diffusion des recommandations et une sensibilisation au dépistage de la microalbuminurie auprès des médecins généralistes permettraient d'améliorer la prescription d'aspirine chez les patients diabétiques de type 2 en prévention primaire conformément aux recommandations.

Notons également que les recommandations actuelles de prévention primaire par l'aspirine chez les patients diabétiques s'appuient sur des travaux dont le niveau de preuve est intermédiaire (grade B), ce qui peut limiter l'adhésion des médecins généralistes à ces recommandations. La publication des résultats de deux études de grande ampleur ASCEND et ACCEPT-D, études actuellement en cours, qui sont les premières à s'intéresser exclusivement aux bénéfices de l'aspirine chez les patients diabétiques en prévention primaire, vont permettre de préciser les indications et les bénéfices qu'on doit attendre de la prescription d'aspirine chez les diabétiques de type 2. La puissance de ces études doit apporter un fort niveau de preuve pour ses résultats. On peut espérer que l'adhésion aux recommandations qui en découleront sera plus importante.

## ANNEXES

**ANNEXE 1** : résultats des principales études sur les effets de l'aspirine en prévention primaire chez les patients diabétiques.

Extrait de : "Faut-il donner de l'aspirine en prévention primaire à tous les diabétiques ?" par Righetti A., De Moerloose P. et Philippe J. [28].

**Tableau 1.** Effet de l'aspirine en prévention primaire. Résultats de six études incluant des patients diabétiques  
 BDM : British Male Doctors' Trial; PHS : Physicians' Health Study; ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; HOT : Hypertension optimal treatment; PPP : Primary Prevention Project; Sacco et coll. Diabetes Care 2003;26:3264-72; Ridker et coll. N Engl J Med 2005;352: Published at www.nejm.org March 7.  
 a : Chi-square test ; b : événements pour 1000 patients/années ; P <0,05 : statistiquement significatif ; NS : non significatif ; IM : infarctus du myocarde ; CV : cardiovasculaire.  
 \* Documentés par ECG lors de la randomisation et à la dernière visite de l'étude.

Etudes	Nombre de patients diabétiques (en %)	Durée/année	Dosage aspirine	End points cardio-vasculaires (CV)	Patients avec événements cardio-vasculaires (CV)		Valeur du P	Commentaires
					ASA	Placebo		
BMD <sup>5</sup> (1988)	101 (2%)	6	500 mg/j	IM	4,2 <sup>b</sup>	4,3 <sup>b</sup> chez patients non diabétiques et diabétiques	NS	Arrêt prématuré de l'étude Sous-groupe des patients diabétiques non détaillé
USPH <sup>9</sup> (1989)	533 (2%)	5	325 mg 1j/2	IM	4%	10,1%	0,01 <sup>a</sup>	
ETDRS <sup>7</sup> (1992)	3700 (100%)	5	325 mg/j	IM	9,1%	12,3%	0,038 (NS si suivi < 5 ans)	Prévention I et II
HOT <sup>10</sup> (1998)	1501 (8%)	3,8	75 mg/j	IM	2,3 <sup>b</sup>	3,6 <sup>b</sup> chez patients non diabétiques et diabétiques	0,002 (NS si IM silencieux inclus*)	Sous-groupe des patients diabétiques non détaillé
				Evénements CV majeurs	8,9 <sup>b</sup>	10,5 <sup>b</sup>	0,03 (NS si IM silencieux inclus*)	
Sacco et coll. <sup>12</sup> (2003) (sous groupe de l'étude PPP avec collectif augmenté)	1031 (100%)	3,6	100 mg/j	IM	1%	2%	NS	Puissance de l'étude insuffisante
				Evénements CV totaux	10,2%	11,5%	NS	
Ridker et coll. <sup>13</sup> (2005)	1027 (2,6%)	10	100 mg 1j/2	IM AVC Evénements CV majeurs	6,7% 5,25% 10,9%	4,8% 12% 12,5%	NS 0,01 NS	

**ANNEXE 2** : Niveau de Preuve scientifique de la littérature et force des recommandations selon l'ANAES.

Niveau de preuve scientifique des études		Force des recommandations (GRADE)
Niveau I	Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées	A  Preuve scientifique établie
Niveau II	Essais comparatifs randomisés de faible puissance Etudes comparatives non randomisées bien menées Etudes de cohorte	B  Présomption scientifique
Niveau III  Niveau IV	Etudes cas-témoin  Etudes comparatives comportant des biais importants Etudes rétrospectives Séries de cas Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	C  Faible niveau de preuve scientifique

Lors de données de la littérature insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été fondées sur un accord professionnel fort (Accord professionnel).

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Prevalence of diabetes: estimates for the year 2009 and projections for 2030. Genève: World Health Organisation, Diabetes Unit, department of Chronic diseases and Health Promotion (CHP), 2004 [consulté le 15/09/2008]. Disponible en ligne sur <http://www.who.int/diabetes/actionnow/en/mapdiabprev.pdf>
2. KUSNIK-JOINVILLE, O., WEILL, A., RICORDEAU, P., et al. Diabète traité en France en 2007 : un taux de prévalence proche de 4% et des disparités géographiques croissantes. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* [en ligne]. 12 novembre 2008, BEH n°43. [consulté le 10/10/2008]. Disponible sur [http://www.invs.sante.fr/BEh/2008/43/beh\\_43\\_2008.pdf](http://www.invs.sante.fr/BEh/2008/43/beh_43_2008.pdf)
3. LAAKSO M., RONNEMAA T., LEHTO S., et al. Does NIDDM increase the risk for coronary heart disease similarly in both low- and high-risk populations? *Diabetologia*, 1995, 38(4):487-93.
4. STAMLER J., VACCARO O., NEATON JD., WENTWORTH D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 1993, 16(2):434-44.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 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 (9131):837-853.
6. HAFFNER SM., LEHTO S., RONNEMAA T., et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998, 339:229-34.

7. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) - Haute Autorité de Santé (HAS), service des recommandations professionnelles. Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (actualisation), novembre 2006.
8. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324 (7329):71-86.
9. The ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14, *JAMA*. 1992; 268: 1292–1300.
10. HANSSON L., ZANCHETTI A., CARRUTHERS SG., et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low dose aspirin on patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*. 1998; 351:1755–1762.
11. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:572-73.
12. CHARBONNEL B., BOUHANICK B., LE FEUVRE C. et le Groupe de travail. Recommandations SFC/ALFEDIAM sur la prise en charge du patient diabétique vu par le cardiologue. *Arch Mal Cœur Vaiss*. 2004 ; 97:229-49.
13. DETOURNAY B., CROS S., CHARBONNEL B., GRIMALDI A., LIARD F., et al. Managing type 2 diabetes in France: The ECODIA survey. *Diabetes Metab*. 2000; 26: 363-369.
14. RICORDEAU P., WEILL A., VALLIER N., et al. L'épidémiologie du diabète en France métropolitaine. *Diabetes Metab*. 2000 ; 26 (Suppl 6):11-24.

15. Numéro Spécial : le diabète. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* [en ligne]. 21 mai 2002, BEH n°20-21. [consulté le 25/11/2008]. Disponible sur [http://apheis.net/beh/2002/20\\_21/beh\\_20\\_21\\_2002.pdf](http://apheis.net/beh/2002/20_21/beh_20_21_2002.pdf)
16. Numéro spécial : Surveillance du diabète. Etude Entred : bilan d'étape. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* [en ligne]. 2003, BEH n°49-50. [consulté le 10/11/2008]. Disponible sur [http://apheis.net/beh/2003/49\\_50/beh\\_49\\_50\\_2003.pdf](http://apheis.net/beh/2003/49_50/beh_49_50_2003.pdf)
17. " L'étude ENTRED 2001-2003 : les facteurs de risque vasculaire ", [consulté le 16/01/2009]. Disponible en ligne sur [http://apheis.net/publications/entred/entred\\_2001\\_2003/ppt/facteurs\\_risques.ppt](http://apheis.net/publications/entred/entred_2001_2003/ppt/facteurs_risques.ppt)
18. " L'étude ENTRED 2007-2010 : résultats épidémiologiques principaux" [en ligne]. Institut de veille sanitaire. [consulté le 16/01/2009]. Disponible sur [http://www.invs.sante.fr/publications/entred/entred\\_2007\\_2010/resultats\\_metrople\\_principaux.htm](http://www.invs.sante.fr/publications/entred/entred_2007_2010/resultats_metrople_principaux.htm)
19. Numéro thématique : Etude ENTRED : suite des résultats. Les complications du diabète et le diabète du sujet âgé. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* [en ligne]. 22 mars 2005, BEH n° 12-13. [consulté le 10/12/2008]. Disponible sur [http://www.invs.sante.fr/beh/2005/12\\_13/beh\\_12\\_13\\_2005.pdf](http://www.invs.sante.fr/beh/2005/12_13/beh_12_13_2005.pdf)
20. HE J., WHELTON PK., VU B., KLAG MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke, a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*.1998, 280:1930-1935.
21. UK-TIA study group. United Kingdom Transient Ischaemic Attack aspirin trial. *BMJ*, 1988, 296:316-20.

22. YEOMANS ND., LANAS AI., TALLEY NJ., et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22:795-801.
23. McQUAID KR. and LAINE L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. *Am J Med*, 2006, 119:624-638.
24. "L'étude ENTRED 2001-2003 : Prise en charge thérapeutique du risque cardiovasculaire des diabétiques de type 2", [consulté le 16/01/2009].  
Disponible en ligne sur  
<[http://www.invs.sante.fr/publications/entred/entred\\_2001\\_2003/ppt/t2.ppt](http://www.invs.sante.fr/publications/entred/entred_2001_2003/ppt/t2.ppt)>
25. KLINKE J.A., JOHNSON J.A., GUIRGUIS L.M., et al. Underuse of aspirin in type 2 diabetes mellitus : prevalence and correlates of therapy in rural Canada. *Clin Ther*, 2004, 26 (3):439-446.
26. SICRAS-MAINAR A., NAVARRO-ARTIEDA R., REJAS-GUTIERREZ J., et al. Use of aspirin for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetic patients in an ambulatory care setting in Spain. *BMC Fam Pract*, 2007, 8:60.
27. PERSELL S.D. and BAKER, D.W. Aspirin use among adults with diabetes: recent trends and emerging sex disparities. *Arch Intern Med*, 2004,164 (22):2492-2499.
28. RIGHETTI A., DE MOERLOOSE P., PHILIPPE J. Faut-il donner de l'aspirine en prévention primaire à tous les diabétiques ?. *Revue Médicale suisse* [en ligne]. 01 juin 2005, n°22. [consulté le 05/09/2008]. Disponible sur  
<<http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=30419>>



PAGE DU PERMIS D'IMPRIMER