

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prise en charge du patient diabétique de type 2 âgé de 18 à 60 ans
sans comorbidité :**

**Evaluation des pratiques professionnelles des médecins
généralistes du Nord et du Pas-de-Calais après non atteinte de
l'objectif glycémique sous Metformine seule.**

Présentée et soutenue publiquement le 23 avril 2020 à 18h00
au Pôle Recherche

par Hombeline MARRANT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre FONTAINE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT

Madame le Docteur Anita TILLY-DUFOUR

Monsieur le Docteur François DELECOURT

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Franck AMMEUX

Travail de la faculté de Médecine & Maïeutique – Institut Catholique de Lille

AVERTISSEMENT

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

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA : American Diabetes Association

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRDMM : Commission de Recherche des Départements de Médecine et de
Maïeutique de la FMM

EASD : European Association for the Study of Diabetes

FMC : Formation Médicale Continue

GIP : Glucose dépendent insulintropic polypeptide

GLP1 : Glucagon like peptide 1

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : hémoglobine glyquée

IDPP4 : Inhibiteurs de dipeptidyl peptidase 4

iSGLT2 : Inhibiteurs du cotransporteur sodium/glucose de type 2

MSU : Maître de Stage Universitaire

SFD : Société Francophone du Diabète

TABLE DES MATIERES

RESUME	1
I. INTRODUCTION	2
A. Rappels	2
1. Physiopathologie	2
2. Signes cliniques, dépistage, diagnostic	4
3. Evolution.....	5
4. Traitement et surveillance	6
B. Problématique	12
II. MATERIELS ET METHODES	17
A. Type d'étude	17
B. Conception de la méthode et du questionnaire	17
C. Critères d'inclusion/exclusion	18
D. Recueil de données	18
E. Objectifs de l'étude	20
F. Critères de jugement	20
G. Analyse des données	21
III. RESULTATS	22
A. Analyse descriptive	22
1. Questionnaire	22
2. Données démographiques	22
3. Formation médicale	24
4. Prise en charge médicale en cas de non-atteinte de l'objectif glycémique..	25
5. Analyse des correspondances multiples	28
B. Analyse comparative et tableaux croisés	31
1. Entre données démographiques et prescription des thérapeutiques.....	33
2. Entre formation médicale et prescription des thérapeutiques.....	33
3. Régression logistique	35
IV. DISCUSSION	38
A. Rappel des résultats principaux	38
B. Choix de la méthode, comparabilité à la littérature	40

C. Analyse des résultats	42
1. Démographie médicale.....	42
2. Formation médicale	43
3. Choix d'une classe thérapeutique.....	44
D. Forces de l'étude	50
E. Biais et limites de l'étude	52
V. CONCLUSION.....	54
VI. BIBLIOGRAPHIE.....	56
VII. ANNEXES	60

RESUME

Contexte : Le diabète est une maladie à forte prévalence en France, qui expose à de nombreuses complications et en fait un enjeu de santé publique. Le traitement de 1^{ère} intention chez le sujet de 18 à 60 ans repose sur les règles hygiéno-diététiques. Si elles sont insuffisantes, un traitement par Metformine est indiqué. En cas d'échec, la prise en charge diverge selon les différentes recommandations. Quelles classes thérapeutiques prescrivent les médecins généralistes et quels items motivent la prescription ?

Méthode : Cette étude prospective, observationnelle a été réalisée au moyen d'un questionnaire informatisé via un lien vers le site sécurisé Sphinx, rempli entre le 13/06/2019 au 09/09/2019 par les médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais.

Résultats : 195 médecins ont répondu au questionnaire. 92.3% des praticiens mettaient en place une bithérapie après échec de la Metformine, 44.6% proposaient une prise en charge diététique. En cas de prescription d'une bithérapie, 48.2% des médecins choisissaient les IDPP4, 28.2% les sulfamides et 23.6% les autres classes thérapeutiques. Ce choix était motivé par le profil du patient (52.3%), le taux d'HbA1c (49.7%), l'expérience (48.2%), les effets indésirables (40.0%) et les recommandations HAS (38.5%) et SFD (35.4%). Les médecins prenant en compte les recommandations HAS ($p < 0.001$) et le coût ($p = 0.009$) prescrivait les sulfamides, alors que les médecins MSU ($p = 0.038$), prenant en compte la galénique ($p < 0.001$), les effets indésirables ($p = 0.002$), et les recommandations SFD ($p < 0.001$) prescrivait des IDPP4.

Conclusion : La prescription d'une thérapeutique antidiabétique est très complexe et liée à plusieurs facteurs. Les récentes études ont prouvé la sécurité cardiovasculaire des IDPP4. Avec l'arrivée de nouvelles molécules à visée antidiabétique, il serait intéressant de trouver un consensus entre la HAS et la SFD.

Mots-clés : diabète, sulfamides, inhibiteurs de la DPP-4, guide de bonnes pratiques

I. INTRODUCTION

A. RAPPELS

1. Physiopathologie

Le mot « diabète » vient du grec *dia-baiāno* ou *diabainein*. Cela signifie passer au travers (1). Les médecins de l'époque avaient remarqué que les patients urinaient de suite après avoir bu. Ce terme désigne donc classiquement le syndrome polyuro-polydispique. Selon le goût des urines, les médecins classaient ensuite les patients en 2 groupes, ceux avec un diabète sucré et ceux avec un diabète insipide.

Les diabètes sucrés sont les plus fréquents.

Il en existe plusieurs types dont les principaux sont (2,3):

- le diabète de type 1 ;
- le diabète de type 2 ;
- les diabètes secondaires (corticothérapie, pancréatite chronique ...).

Environ 80% à 90% des patients diabétiques ont un diabète de type 2, et plus d'un quart de ces patients ont plus de 75 ans.

Le diabète de type 2 est une maladie chronique caractérisée par une hyperglycémie chronique.

Cette hyperglycémie est due à plusieurs mécanismes :

- une insulino-résistance périphérique :
 - augmentation de la synthèse hépatique de glucose provoquant l'hyperglycémie à jeun, et défaut de freinage de cette sécrétion en postprandial ;
 - défaut de captation du glucose lors de la charge en glucose au niveau musculo-squelettique, adipeux ;
 - lipolyse accrue avec augmentation des acides gras circulants ;
- une sécrétion d'insuline inadaptée (sécrétion normale, mais insuffisante au vu de l'insulino-résistance au début de la maladie puis déficit de l'insulinosécrétion, augmentation du glucose sensor des cellules β pancréatique) ;
- une sécrétion inappropriée de glucagon (les cellules α pancréatiques des îlots de Langerhans sécrètent trop de glucagon, et donc augmentent la production hépatique de glucose) ;
- et une diminution de l'effet des incrétines (Glucagon-like Peptide 1 (GLP1) et Glucose-dépendant Insulinotropic Peptide (GIP). Les incrétines sont sécrétées par les cellules K du duodénum et du jéjunum. Elles stimulent l'insulinosécrétion au niveau pancréatique et réduisent la sécrétion de glucagon. Elles ralentissent également la vidange gastrique et diminuent la prise alimentaire. C'est la DiPeptidyl Peptidase 4 (DPP4) qui se charge de la dégradation de ces incrétines.

Dans le diabète de type 2, il y a également une importante part génétique avec de nombreux locus géniques mis en cause (90% à 100% de diabète de type 2 chez des jumeaux, 10 à 30% chez des apparentés au premier degré), notamment au niveau du développement pancréatique et de la synthèse d'insuline.

2. Signes cliniques, dépistage, diagnostic

Cliniquement, un diabète de type 2 se suspecte devant les signes d'hyperglycémie : polyurie, polydipsie, amaigrissement, syndromes infectieux répétitifs.

Cependant, ces signes sont bien souvent absents ou peu bruyants au début de la maladie.

La plupart des diabètes de type 2 sont découverts sur des glycémies à jeun lors de bilans de dépistage. Ceux-ci sont souvent réalisés de manière systématique après 45 ans ou en cas de facteur de risque cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, l'excès pondéral, les antécédents familiaux de diabète ou personnel de diabète gestationnel ou antécédent de macrosomie fœtale.

On parle de découverte de diabète devant une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1.26 g/l à 2 reprises, ou une glycémie à jeun supérieure ou égale à 2 g/l avec des signes cliniques évocateurs d'hyperglycémie.

L'hémoglobine glyquée comme mesure de dépistage du diabète n'est pas recommandée en France actuellement.

Lors d'une découverte de diabète de type 2, il faut d'abord exclure les autres causes de diabète.

3. Evolution

Au fur et à mesure de l'évolution du diabète, le patient devient de plus en plus insulino-réquerant. L'équilibre glycémique est l'objectif à atteindre, pour éviter ou limiter les multiples complications. Un équilibre glycémique optimal pendant au moins 5 ans réduit le risque de rétinopathie et de néphropathie diabétique. Concernant les complications macrovasculaires, le bénéfice de l'équilibre glycémique est observé après de longues années d'équilibre (4). Il nécessite également une prise en charge des autres facteurs de risques cardiovasculaires comme le tabac, l'obésité ...

Classiquement, on distingue 2 types de complications, toutes deux liées à la souffrance vasculaire : l'atteinte microvasculaire et l'atteinte macrovasculaire.

L'atteinte microvasculaire se présente sous plusieurs formes :

- la rétinopathie diabétique, proliférante ou non, à rechercher par examen ophtalmologique au diagnostic puis de manière annuelle ou bi-annuelle. L'équilibre de la glycémie et de l'hypertension artérielle permet de limiter cette atteinte ;
- la néphropathie diabétique, causée par une atteinte glomérulaire se traduisant par un passage d'albumine au niveau urinaire. Il faut donc rechercher une microalbuminurie de manière annuelle. Si cette microalbuminurie est présente, l'introduction de traitements néphroprotecteurs et la recherche de l'équilibre de la glycémie et de l'hypertension artérielle sont en première ligne ;

- la neuropathie diabétique sensitivomotrice (la plus fréquente étant la polynévrite symétrique distale, à rechercher à l'examen clinique et à l'aide d'un questionnaire spécifique aux douleurs neuropathiques) et la neuropathie autonome (plus tardive, se traduisant par plusieurs manifestations, notamment cardiovasculaires, vasomotrices, digestives, vésicales, des troubles de l'érection et de la sudation) pour lesquelles le seul traitement préventif est l'équilibre glycémique.

L'atteinte macrovasculaire quant à elle se caractérise par :

- le risque coronarien (5) ;
- le risque d'accident vasculaire cérébral ;
- l'artériopathie des membres inférieurs.

Ces atteintes macrovasculaires doivent être prévenues, dépistées et éventuellement traitées. Pour ce faire, l'équilibre glycémique (6), le contrôle d'une dyslipidémie, d'une l'hypertension artérielle, du poids ainsi que le sevrage tabagique sont primordiaux.

4. Traitement et surveillance

Lors de la découverte d'un diabète de type 2 chez un patient, hors cas d'urgence (acidocétose, coma hyperosmolaire, ...), l'ensemble des recommandations préconise de débuter par le respect des règles hygiéno-diététiques (6). Au début de la maladie, c'est la première ligne de traitement (7–9). Mais au fil de l'évolution de la pathologie,

cela peut s'avérer insuffisant, avec une augmentation progressive de l'hémoglobine glyquée (HbA1c). A ce moment-là, le respect des règles hygiéno-diététiques ne suffit plus et un traitement médicamenteux (8,10) doit être mis en place.

Il existe plusieurs classes thérapeutiques utilisées dans le diabète de type 2 :

- les biguanides ;
- les sulfamides hypoglycémiantes ;
- les glinides ;
- les Inhibiteurs de la DPP4 (IDPP4) ;
- les analogues du GLP1 ou incrétinomimétiques ;
- les inhibiteurs de l' α -glucosidase ;
- l'insuline ;
- les gliflozines ou inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) et thiazolidinediones (non commercialisés en France).

a. Les biguanides

Les biguanides (Metformine) réduisent l'insulinorésistance par inhibition de la néoglucogénèse et de la glycogénolyse et par augmentation de la sensibilité musculaire à l'insuline, et ralentissent l'absorption intestinale du glucose (d'où les effets indésirables digestifs). Cette classe thérapeutique n'entraîne pas

d'hypoglycémie par son absence d'effet insulinosécréteur, et est neutre au niveau du poids.

b. Les sulfamides hypoglycémiantes

Les sulfamides hypoglycémiantes (Glimépiride, Glibenclamide, Gliclazide) font partie des insulinosécréteurs. Ils agissent en stimulant les cellules β -pancréatiques par liaison au canal potassique ATP-dépendant et donc en augmentant la sécrétion d'insuline (Figure 1). L'effet indésirable le plus fréquent de cette classe est l'hypoglycémie. De plus, cette classe thérapeutique augmente l'insulinosécrétion et a donc pour effet une prise de poids.

c. Les glinides

Les glinides (Répaglinide) stimulent l'insulinosécrétion (Figure 1) par fixation sur les canaux potassiques des cellules β -pancréatiques. Tout comme les sulfamides hypoglycémiantes, leur principal effet indésirable est l'hypoglycémie, et on note une prise de poids liée à l'insulinosécrétion.

d. Les IDPP4

Les IDPP4 ou gliptines (Sitagliptine, Saxagliptine, Vildagliptine) sont également des insulinosécréteurs (Figure 1). Ils inhibent l'action de la DPP4 et donc diminuent la dégradation du GLP1 et du GIP, ce qui permet de stimuler l'insulinosécrétion, avec un effet notamment sur les glycémies postprandiales, mais sans risque d'hypoglycémie. Les IDPP4 ont un effet neutre sur le poids.

e. Les analogues du GLP1

Les analogues du GLP1 (Exenatide, Liraglutide, Sémaglutide, Dulaglutide) augmentent l'activité de la protéine GLP1, ce qui permet d'augmenter l'insulinosécrétion, et donc d'améliorer les glycémies pré et postprandiales sans risque d'hypoglycémie (Figure 1).

Ils ont comme effet une perte de poids.

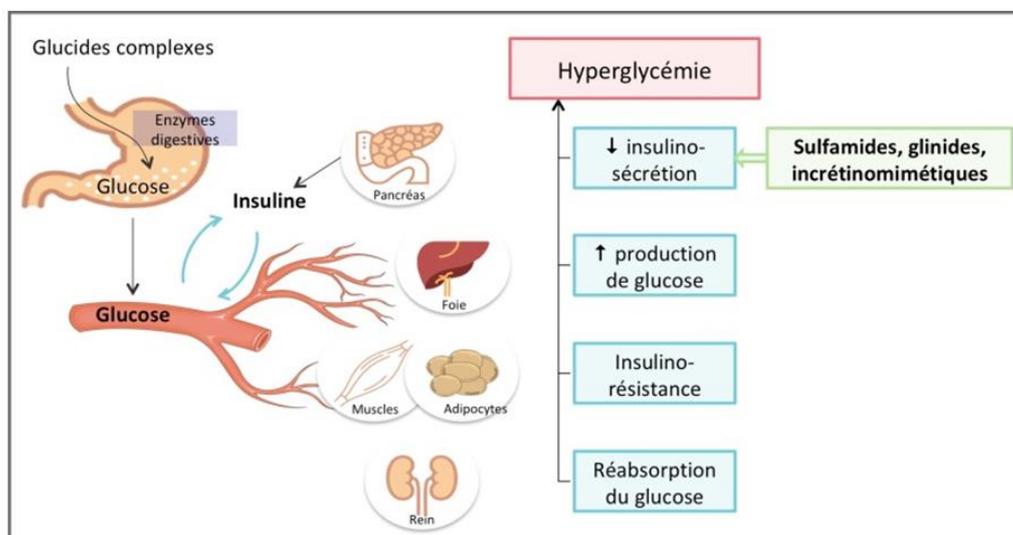


FIGURE 1: MODE D'ACTION DES SULFAMIDES, GLINIDES, IDPP4 ET ANALOGUES DU GLP1

f. Les inhibiteurs de l' α -glucosidase

Les inhibiteurs de l' α -glucosidase (Acarbose) empêchent l'hydrolyse des glucides complexes (les glucides sont dégradés en disaccharides par l'amylase salivaire et pancréatique, puis dégradés en monosaccharides par l' α -glucosidase pour pouvoir être absorbés au niveau du tube digestif), et donc retardent la résorption intestinale du glucose et réduisent les glycémies postprandiales.

Les effets indésirables sont principalement digestifs avec la fermentation des sucres non absorbés au niveau intestinal. Ils ont un effet neutre sur le poids.

g. Les thiazolidinediones

Les thiazolidinediones sont des agonistes des récepteurs Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma, retrouvés dans le tissu adipeux. Ils diminuent la libération des acides gras libres, diminuent les triglycérides et augmentent le HDL-cholestérol. Ce sont des insulinosensibilisateurs. Il n'y a pas de risque d'hypoglycémie.

Cependant, devant des effets indésirables importants (hépatotoxicité, cancer de vessie, évènements coronariens), ils ont été retirés du marché français.

h. Les gliflozines ou iSGLT2

Les gliflozines inhibent la réabsorption du glucose au niveau rénal. La glycosurie entraînée permet une diminution de la glycémie et donc de l'HbA1c. Il y a également une diminution de l'insulinosécrétion et donc une diminution de l'insulinorésistance.

L'effet natriurétique permet une baisse de la tension artérielle, et les essais cliniques ont montré un effet cardio et néphroprotecteur de ces molécules (11–15). Cependant, elles ne sont pas encore commercialisées en France de par leur coût élevé et leurs effets indésirables (majoration du risque de mycoses, et surtout de gangrène de Fournier).

i. Surveillance

La surveillance de l'efficacité thérapeutique se fait par le dosage trimestriel de l'hémoglobine glyquée.

L'hémoglobine glyquée correspond à une molécule d'hémoglobine sur laquelle est fixé de manière non enzymatique et irréversible le glucose.

L'HbA1c est la fraction la plus spécifique de l'hémoglobine glyquée, c'est cette fraction qui est dosée en laboratoire. Le résultat du dosage s'exprime en pourcentage, correspondant au rapport HbA1c sur hémoglobine totale.

Ce dosage est dépendant de la durée de vie des hématies, ainsi que du taux d'hémoglobine globale. C'est pourquoi il faut faire en compte les pathologies hématologiques (drépanocytose, anémie par exemple) pour l'interprétation du résultat biologique.

L'HbA1c est un indicateur fiable. La cible d'HbA1c doit être personnalisée et adaptée au patient pour optimiser le traitement (10,16).

En cas de doute sur un résultat d'HbA1c, la fructosamine peut être dosée. Elle représente l'ensemble des protéines glyquées, mais son renouvellement est plus rapide que l'HbA1c (2 à 3 semaines).

B. PROBLEMATIQUE

Le diabète est une des pathologies chroniques les plus fréquentes en France.

En effet, c'est la 2^{ème} pathologie chronique pour laquelle une demande de protocole de soins pour affection longue durée est réalisée (17).

En 2017, selon la Haute Autorité de Santé (HAS), 4.6% de la population française prenait un traitement à visée antidiabétique, soit environ 3 millions de personnes. La prévalence de ces patients avait progressé de 2.6 à 4.4% entre 2000 et 2009.

Cette pathologie entraîne de nombreuses dépenses de santé estimées en 2017 selon la sécurité sociale à 8.3 milliards d'euros (18).

En 2010, 700 000 diabétiques n'étaient pas diagnostiqués (19).

Sur les 3.3 millions de diabétiques en France, la moyenne d'âge des patients diabétiques est de 66.5 ans. Entre 55 et 64 ans, 13% des hommes sont diabétiques contre 9% des femmes.

20 à 30% des diabétiques de moins de 55 ans ne seraient pas diagnostiqués selon l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) (20).

La population du Nord et du Pas-de-Calais est particulièrement touchée, avec une prévalence dans le Pas-de-Calais plus forte de 1.3% que sur l'ensemble du territoire français (18). On compte 143 912 diabétiques dans le Nord soit 5.5% de la population du département et 88 744 diabétiques dans le Pas-de-Calais soit 6% de la population (20).

Devant ce constat épidémiologique, il paraît évident que la prise en charge du diabète est un véritable enjeu de santé publique, avec nécessité de dépistage, diagnostic et traitement optimal pour éviter les complications inhérentes à cette pathologie et les surcoûts que cela engendre pour la société.

Classiquement, après découverte d'un diabète de type 2, la prise en charge repose sur les règles hygiénodietétiques (une bonne hygiène alimentaire et de l'activité physique régulière). Sachant que 70% des patients diabétiques de type 2 sont sédentaires, un traitement médicamenteux n'est pas préconisé en 1^{ère} intention (8,10,21,22).

Chez le patient jeune entre 18 et 60 ans, diabétique de type 2, sans comorbidité, avec un diabète récemment diagnostiqué, et dont l'espérance de vie est de plus de 15 ans, l'objectif glycémique est une hémoglobine glyquée $\leq 6.5\%$ (8,21).

En cas de non-atteinte de cet objectif glycémique sous règles hygiénodietétiques seules, les recommandations de bonne pratique préconisent l'instauration d'un traitement médicamenteux par Metformine (sauf allergie ou de contre-indication) (annexe 1).

En cas d'échec d'une monothérapie par Metformine, l'association d'un 2nd traitement antidiabétique est à envisager. Plusieurs classes thérapeutiques peuvent être proposées, comme les sulfamides hypoglycémisants, les glinides, les IDPP4 ...

La HAS, dans ses recommandations de 2013, préconise la prescription d'un traitement par sulfamides hypoglycémisants (annexe 1). La Société Francophone du Diabète (SFD), quant à elle, préconise la prescription d'IDPP4 depuis la publication de sa prise de position en 2017 (8).

Se pose alors le problème du choix entre ces 2 classes thérapeutiques. Les recommandations sont discordantes et les médecins généralistes se retrouvent partagés au moment de la réalisation de l'ordonnance.

Pourquoi ces différences au niveau des recommandations ? La HAS a évalué les 2 options en 2013. La prescription de sulfamides était alors moins coûteuse (coût de traitement journalier moyen : 0.44 €) par rapport aux IDPP4 (Coût de traitement journalier moyen : 1.59 €) (9).

Le principal effet indésirable des sulfamides hypoglycémifiants est l'hypoglycémie, parfois sévère, avec nécessité d'une surveillance de la glycémie capillaire au domicile. Ces hypoglycémies peuvent engendrer des coûts supplémentaires. Enfin, à l'époque de leur mise sur le marché, les sulfamides n'avaient pas dû prouver leur sécurité cardiovasculaire.

Concernant les IDPP4, les principaux effets indésirables sont le risque d'hypersensibilité grave, d'infections respiratoires hautes, de pancréatite et, de manière exceptionnelle, de pemphigoïde bulleuse et d'obstruction intestinale (23). En 2013, lors de l'évaluation par la HAS, les recommandations ne retenaient pas les IDPP4 en 2nde intention après la Metformine à cause du coût et de l'absence de sécurité cardiovasculaire prouvée lors des essais cliniques.

Cependant, depuis la publication des recommandations de la HAS en 2013, de nouveaux essais thérapeutiques ont été réalisés :

- l'étude SAVOR TIMI 53 n'a pas montré d'augmentation des événements cardiovasculaires chez les patients ayant déjà un antécédent cardiovasculaire, traités par Saxagliptine par rapport au placebo. En revanche, on notait une augmentation des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (24) ;

- l'étude EXAMINE en 2014 évaluait la prise d'Alogliptine versus placebo chez des patients diabétiques de type 2 ayant présenté un syndrome coronarien aigu récent. Cette étude n'a pas montré d'augmentation des événements cardiaques (infarctus, insuffisance cardiaque) sous IDPP4 (25). Le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque n'était pas plus élevé dans le groupe Alogliptine que dans le groupe placebo, le résultat de l'étude SAVOR TIMI 53 n'a pas été retrouvé dans cette étude ;
- l'étude TECOS en 2015 évaluait les événements cardiovasculaires sous Sitagliptine versus placebo chez des patients diabétiques de type 2 ayant déjà une maladie cardiovasculaire. Le résultat de l'étude montrait une sécurité cardiovasculaire de l'IDPP4 (26).

C'est suite à ces nouveaux essais thérapeutiques que la SFD a publié sa prise de position en octobre 2017 (8) recommandant la prescription d'IDPP4 en association à la Metformine, après échec de la Metformine seule, chez l'adulte jeune sans comorbidité.

De plus, les recommandations de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) (27) préconisent également la prescription d'IDPP4 dans ce cas, même si la Food and Drug Administration aux Etats-Unis recommande une utilisation prudente de la Saxagliptine et de l'Alogliptine chez les patients à risque d'insuffisance cardiaque.

Une thèse quantitative réalisée par le Dr Julien Lacombrade (28) basée sur une étude entre avril 2017 et février 2018 retrouve ce clivage entre les sulfamides hypoglycémisants et les IDPP4 dans les prescriptions des médecins généralistes. Cependant, cette étude, réalisée au moment de la prise de position de la SFD, ne

présentait pas encore les retombées de ces nouvelles recommandations et était réalisée auprès de médecins des régions Occitanie, Auvergne-Rhône-Alpes et Grande Aquitaine.

Un autre travail de thèse, qualitatif cette fois, réalisé par le Dr Maxime Loos (29) présente toute la complexité de la prescription médicamenteuse dans le cadre du diabète de type 2 en médecine générale. Les praticiens interrogés venaient de la région parisienne. Cette étude montrait que les médecins généralistes ne faisaient pas que suivre les recommandations de bonne pratique. Ils prenaient en compte l'histoire du patient, l'existence d'associations fixes au niveau thérapeutique, ainsi que les résultats des nouveaux essais cliniques. Tous ces critères conduisaient, dans ce travail, à la prescription d'IDPP4 plutôt qu'à la prescription des sulfamides.

Il est donc intéressant de se pencher sur les prescriptions des médecins généralistes, suite à :

- la prise de position de la SFD ;
- aux recommandations de l'ADA et de l'EASD ;
- aux résultats des nouveaux essais cliniques concernant les IDPP4.

L'objectif principal de cette étude est donc d'évaluer les prescriptions médicamenteuses des médecins généralistes, en association à la Metformine, chez l'adulte jeune et après échec d'une monothérapie par Metformine.

Les objectifs secondaires sont l'évaluation de la prise en charge globale du patient, du recours à l'endocrinologue, et du respect des recommandations de bonne pratique de la HAS ou de la SFD.

II. MATERIELS ET METHODES

A. TYPE D'ETUDE

Cette étude observationnelle prospective a été réalisée du 13/06/2019 au 09/09/2019 par le biais d'un questionnaire (annexe 2), auprès des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais installés en libéral.

B. CONCEPTION DE LA METHODE ET DU QUESTIONNAIRE

Le questionnaire a été élaboré après analyse des données de littérature. Etant destiné aux médecins généralistes et concernant le diabète, le questionnaire a été relu par plusieurs médecins généralistes et endocrinologues.

Il comportait 12 questions et était composé de 3 parties :

- la première s'intéressait aux caractéristiques de la population étudiée ;
- la deuxième aux sources d'information et à l'accès à différentes formations ;
- la troisième à la prise en charge des patients diabétiques de type 2 jeunes sans comorbidité en cas d'échec de la monothérapie par Metformine.

Le questionnaire et la méthode de cette étude ont été présentés et validés en Commission de Recherche des Départements de Médecine et de Maïeutique de la Faculté de Médecine et Maïeutique de Lille (CRDMM).

C. CRITERES D'INCLUSION/EXCLUSION

Etaient inclus les docteurs en médecine générale ayant une activité principalement libérale, avec un lieu d'activité principale dans les départements français du Nord ou du Pas-de-Calais. Un accès numérique ainsi qu'une connexion internet étaient nécessaires pour répondre à l'étude.

Etaient exclus les médecins retraités et les médecins ayant refusé de répondre à l'étude.

D. RECUEIL DE DONNEES

Le questionnaire a été retranscrit et transmis via le logiciel SphinxOnline v4.15.

Le recueil des données a été réalisé du 13/06/2019 au 09/09/2019.

Un e-mail avec explications de l'étude, lien du questionnaire et possibilité de refus de participation a été envoyé aux médecins ciblés par l'intermédiaire de différents organismes, dans le respect de la loi Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) pour la protection des données.

Ont été contactés pour la diffusion du questionnaire :

- le Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins du Nord ;
- le Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins du Pas-de-Calais ;
- l'Union Régionale des Professionnels de Santé des Hauts-de-France ;
- l'association NorAGJIR ;
- l'Agence Régionale de Santé des Hauts-de-France ;
- les Maîtres de Stage Universitaires (MSU) de la Faculté de Médecine et de Maïeutique de Lille ;
- les MSU de la Faculté de Médecine de l'Université de Lille Henri Warembourg ;
- les organismes de Formation Médicale Continue (FMC) ;
- l'association Ammelico.

Chaque médecin contacté était libre de répondre au questionnaire, et pouvait retirer sa participation à tout moment durant l'étude. Pour ce faire, chaque réponse recueillie était munie d'une clé unique permettant de retrouver les données selon la date et l'heure de réponse au questionnaire.

E. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif principal de l'étude était d'analyser les prescriptions médicamenteuses à visée antidiabétique après échec d'une monothérapie par Metformine, chez le patient jeune (18-60 ans) diabétique de type 2 sans comorbidité.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer :

- la prise en charge globale du patient diabétique ;
- le recours à un endocrinologue ;
- le respect des recommandations de bonne pratique de la HAS et de la SFD.

F. CRITERES DE JUGEMENT

Le critère de jugement principal était la fréquence de prescription des IDPP4, des sulfamides et des autres classes médicamenteuses, en association à la Metformine, après échec d'une monothérapie par Metformine seule chez le patient diabétique de type 2 jeune sans comorbidité.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- la fréquence du recours à l'endocrinologue dans le cas présent ;
- la fréquence de la prise en charge diététique ;
- la fréquence des prescriptions respectant les recommandations de bonne pratique de la HAS et de la prise de position de la SFD.

G. ANALYSE DES DONNEES

Les données recueillies étaient analysées à l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2010, du logiciel SphinxOnline v4.15 et du logiciel SPSS statistics 24.0 (IBM®).

Les données étaient exprimées par leurs moyennes et écarts-types dans le cas des variables quantitatives, et par leurs fréquences et pourcentages dans le cas des variables qualitatives.

Les analyses bivariées ont été réalisées par des tests de comparaison des moyennes (test t de Student) ou test du Chi² ou test exact de Fisher en fonction des conditions de réalisation des tests (effectifs et nature des variables).

Suite à l'analyse des données démographiques, une analyse des correspondances multiples a été réalisée initialement afin de définir différents axes de recherche.

Une analyse multiparamétrique a été réalisée par régression logistique binaire avec sélection automatique des variables par une méthode pas-à-pas ascendante sur critère de rapports de vraisemblance.

Une différence statistiquement significative était considérée pour un risque alpha inférieur à 5%.

III. RESULTATS

A. ANALYSE DESCRIPTIVE

1. Questionnaire

Après envoi, un total de 195 réponses a été obtenu sur la période du 13/06/2019 au 09/09/2019.

Le temps moyen de réponse au questionnaire était de 225 secondes soit 2 minutes et 45 secondes.

2. Données démographiques

Sur 195 questionnaires, 61 étaient remplis par des femmes (soit 31.3%) et 134 par des hommes (soit 68.7%) (Figure 2).

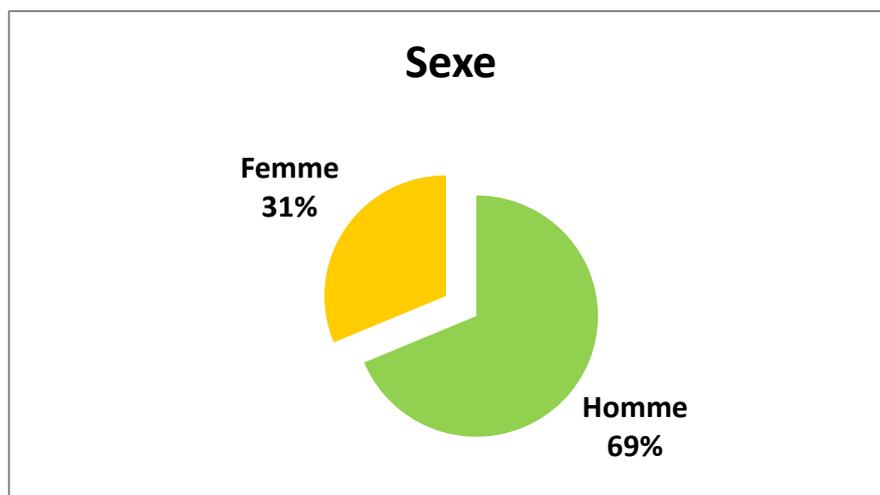


FIGURE 2: DIAGRAMME DE LA REPARTITION PAR SEXE DES MEDECINS

La moyenne d'âge était de 49 ± 12 ans. Les médecins généralistes étaient âgés de 29 à 74 ans.

Ils étaient installés en moyenne depuis 19.6 ± 12 ans. La durée d'installation allait d'une nouvelle installation à une installation depuis 46 ans.

Sur les 195 médecins généralistes, 107 exerçaient principalement en milieu urbain (soit 54.9%), 62 en milieu semi-rural (soit 31.8%) et 26 en milieu rural (soit 13.3%) (Figure 3).

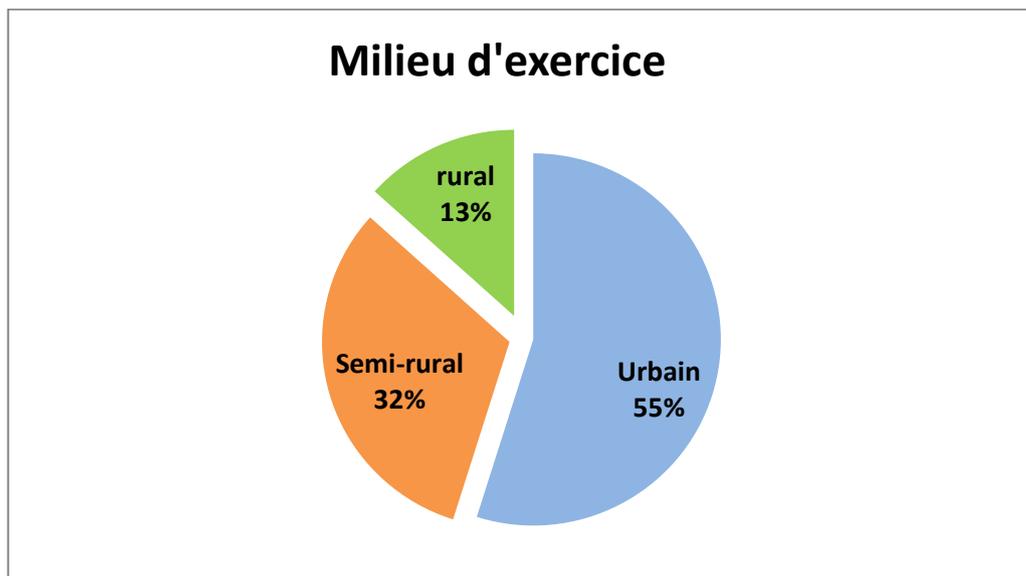


FIGURE 3: DIAGRAMME REPRESENTANT LE MILIEU D'EXERCICE DES MEDECINS

Le département du Nord représentait 70.8% des répondants (soit 138 médecins généralistes), contre 29.2% pour le Pas-de-Calais (soit 57 médecins généralistes). 35.9%, soit 70 médecins, étaient MSU.

3. Formation médicale

Parmi les 195 médecins, 77 ont participé à une FMC sur le diabète dans l'année précédant l'étude, soit 39.5%.

Quant aux sources d'informations, 120 médecins (61.5%) avaient recours aux revues scientifiques, 118 à internet (60.5%), 51 aux représentants de laboratoires (26.2%) et 143 à des FMC (73.3%). 26 médecins ont répondu avoir d'autres sources, notamment le recours à l'avis d'un endocrinologue pour 6 d'entre eux, 3 s'informaient auprès des groupes de pairs, 8 s'informaient grâce au développement professionnel continu et 9 utilisaient d'autres moyens de formation (Figure 4).

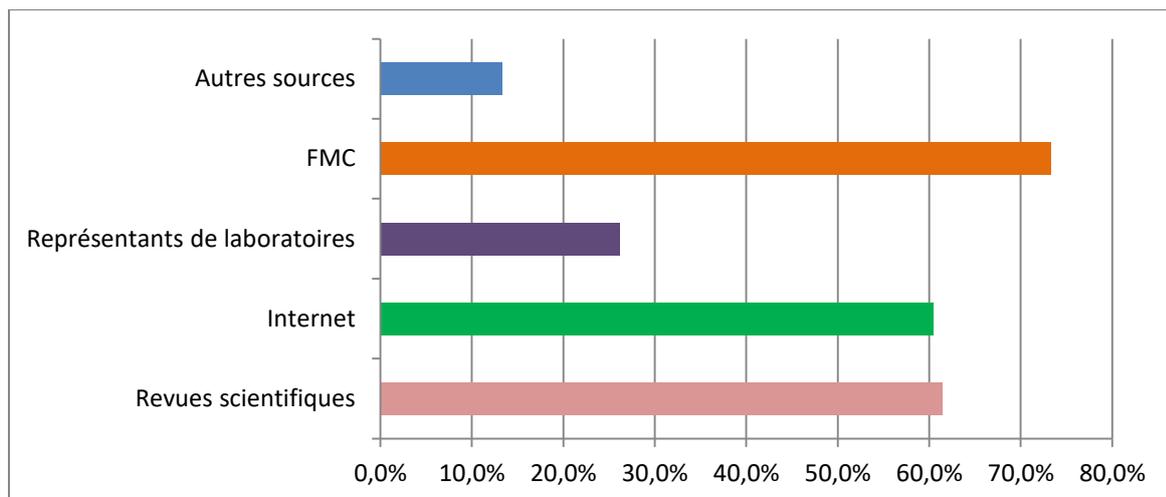


FIGURE 4: HISTOGRAMME DES DIFFERENTES SOURCES D'INFORMATIONS

Les praticiens étaient, dans une grande majorité des cas, abonnés à une revue scientifique (65.1% soit 127 praticiens). La revue *Prescrire* était la plus souvent retrouvée avec 66 praticiens abonnés soit 33.8%. Venaient ensuite *La Revue du Praticien* avec 52 abonnés (26.7%), *Exercer* avec 26 praticiens abonnés soit 13.3%, *Le Généraliste* avec 25 praticiens soit 12.8%, et enfin la revue *Médecine* avec 3

médecins abonnés (1.5%). 8 médecins étaient abonnés à une autre revue : 1 à la revue *Minerva*, 1 à *Elsevier-Masson Consulte*, 2 au *Quotidien du Médecin* et 1 à *Bibliomed* (Figure 5).

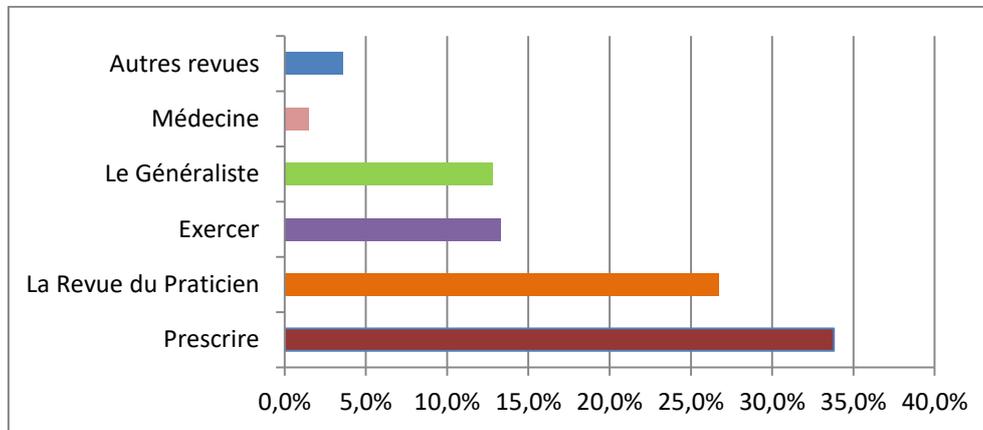


FIGURE 5: HISTOGRAMME PRESENTANT LES REVUES SCIENTIFIQUES

4. Prise en charge médicale en cas de non-atteinte de l'objectif glycémique

Après non atteinte de l'objectif glycémique sous monothérapie par Metformine, 44.6% des médecins (soit 87 praticiens) préconisaient une prise en charge diététique, 92.3% (180 médecins) proposaient une bithérapie en association à la Metformine et 19.5% (38 médecins) avaient recours à un endocrinologue (Figure 6).

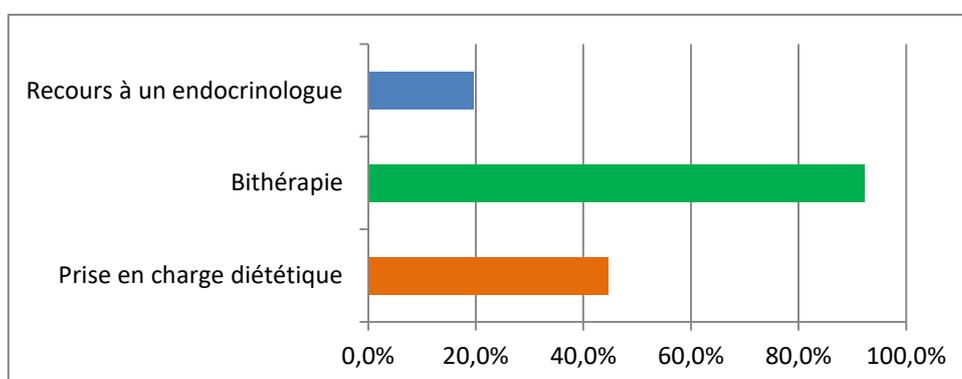


FIGURE 6: HISTOGRAMME PRESENTANT LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE CHOISIE

En cas de prescription d'une bithérapie, on retrouvait (Figure 7) une association de la Metformine avec :

- l'insuline dans 2.1% des cas (4 prescriptions) ;
- les analogues du GLP1 dans 14.9% des cas (29 prescriptions) ;
- les IDPP4 dans 48.2% des cas (94 prescriptions) ;
- le Répaglinide dans 6.7% des cas (13 prescriptions) ;
- les sulfamides hypoglycémiantes dans 28.2% des cas (55 prescriptions).

Aucun praticien n'a répondu l'association Metformine et inhibiteurs des alpha-glucosidases.

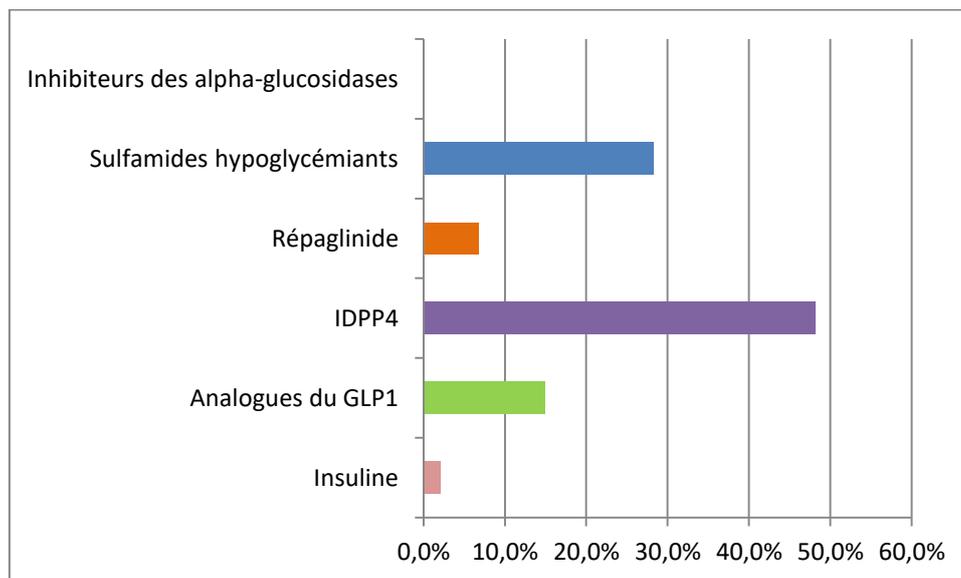


FIGURE 7: HISTOGRAMME DES DIFFERENTES CLASSES THERAPEUTIQUES ASSOCIEES A LA METFORMINE

Plusieurs items permettaient aux praticiens de faire un choix (Figure 8) :

- le profil du patient : 102 praticiens soit 52.3% ;
- le taux d'HbA1c : 97 praticiens soit 49.7% ;
- l'expérience professionnelle et personnelle : 94 praticiens soit 48.2% ;
- les effets indésirables : 78 praticiens soit 40.0% ;
- les recommandations de la HAS : 75 praticiens soit 38.5% ;
- les recommandations de la SFD : 69 praticiens soit 35.4% ;
- la galénique : 41 praticiens soit 21.0% ;
- es revues scientifiques : 40 praticiens soit 20.5% ;
- les attentes du patient : 26 praticiens soit 13.3% ;
- et enfin le coût : 10 praticiens soit 5.1%.

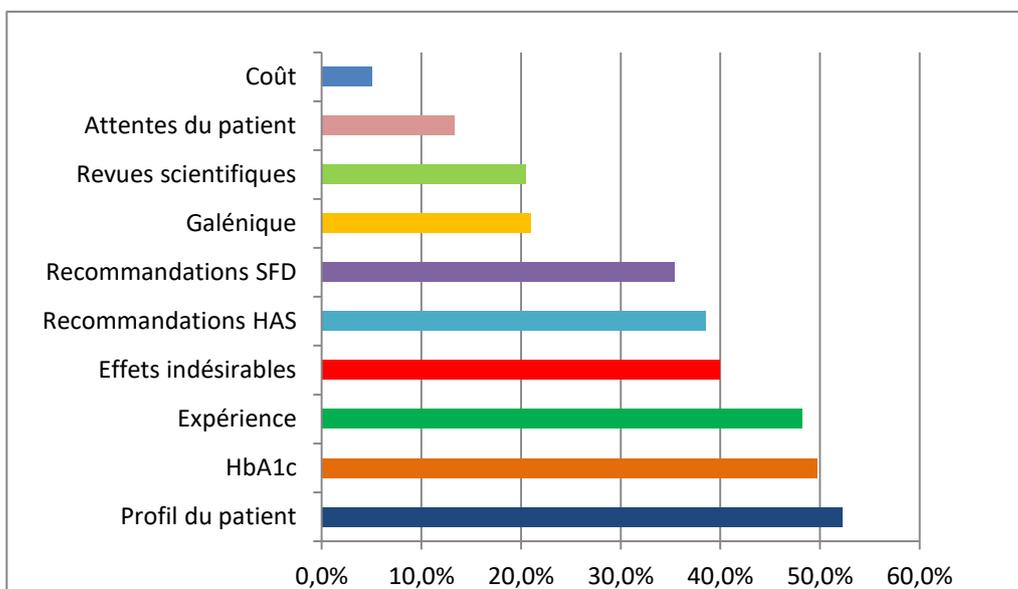


FIGURE 8: HISTOGRAMME DES ITEMS MOTIVANT LES PRESCRIPTIONS D'UNE CLASSE THERAPEUTIQUE PARTICULIERE

5. Analyse des correspondances multiples

L'objectif de l'analyse des correspondances multiples était ici de distinguer plusieurs profils d'individus en réduisant l'ensemble des dimensions apportées par chaque variable sous la forme de deux dimensions dont il conviendra de trouver le sens. La mise en œuvre de cette méthode avait permis la restitution de 18.5% du total de l'information recueillie chez 195 médecins sous la forme de 33 variables (Tableau 1).

TABLEAU 1: INERTIE

Dimension	Alpha de Cronbach	Variance représentée		
		Total (Valeur propre)	Inertie	% de la variance
1	,740	3,535	,107	10,711
2	,632	2,583	,078	7,827
Total		6,118	,185	
Moyenne	,694 ^a	3,059	,093	9,269

a. La moyenne alpha de Cronbach est basée sur la valeur propre moyenne.

Les deux dimensions représentées en Figure 9 représentent chacune un profil de médecin et des habitudes de prescriptions. Ainsi, la première dimension (Dimension 1, en abscisse) est très fortement caractérisée par l'âge du médecin, sa durée d'exercice, l'absence d'abonnement à la presse spécialisée et l'influence des représentants dans la décision quant au traitement de seconde ligne (les variables les plus discriminantes). La seconde dimension (Dimension 2, en ordonnée) est principalement caractérisée par le statut de MSU, l'abonnement à la revue *Exercer*, le recours à Internet pour s'informer sur les différentes thérapeutiques disponibles et l'influence de la FMC dans la décision quant au traitement de seconde ligne (les variables les plus discriminantes).

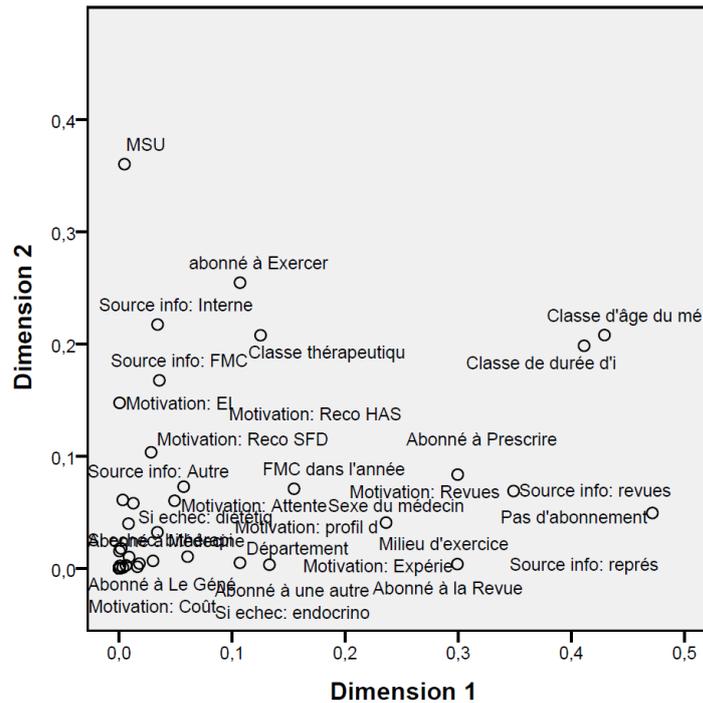


FIGURE 9: AXES DE DISCRIMINATION

Enfin, la Figure 10 permet de représenter les différentes variables au regard des axes préalablement définis. Ainsi, cela permet non seulement de donner un sens aux axes mais aussi de représenter leurs habitudes de prescription. Ici, les individus les plus âgés, plutôt non-abonnés et ayant volontiers recours à l'influence des représentants médicaux sont plutôt situés sur la droite des abscisses tandis que les plus jeunes, plutôt abonnés et plus avides de nouveaux moyens d'information sont plutôt regroupés sur la gauche du graphe. Les médecins MSU, abonnés à Prescrire et ayant volontiers recours à Internet pour s'informer sont plutôt en haut des ordonnées tandis que les autres sont plus bas sur le graphe.

Enfin, il semblerait que :

- les médecins plus jeunes et plus proactifs (abonnés, fort recours à Internet et influence de la FMC) dans leur recherche d'informations sont plus souvent orientés vers l'insuline ;
- les médecins les plus proactifs quel que soit leur âge plutôt vers le Répaglinide ;
- les moins proactifs quel que soit leur âge vers les sulfamides ;
- les plus âgés et moins proactifs plutôt vers les IDPP4.

Cela semble cohérent avec les recommandations de la SFD et de la HAS, les plus proactifs étant plutôt en cohérence avec les recommandations de la SFD et les moins proactifs plutôt en cohérence avec les recommandations de la HAS.

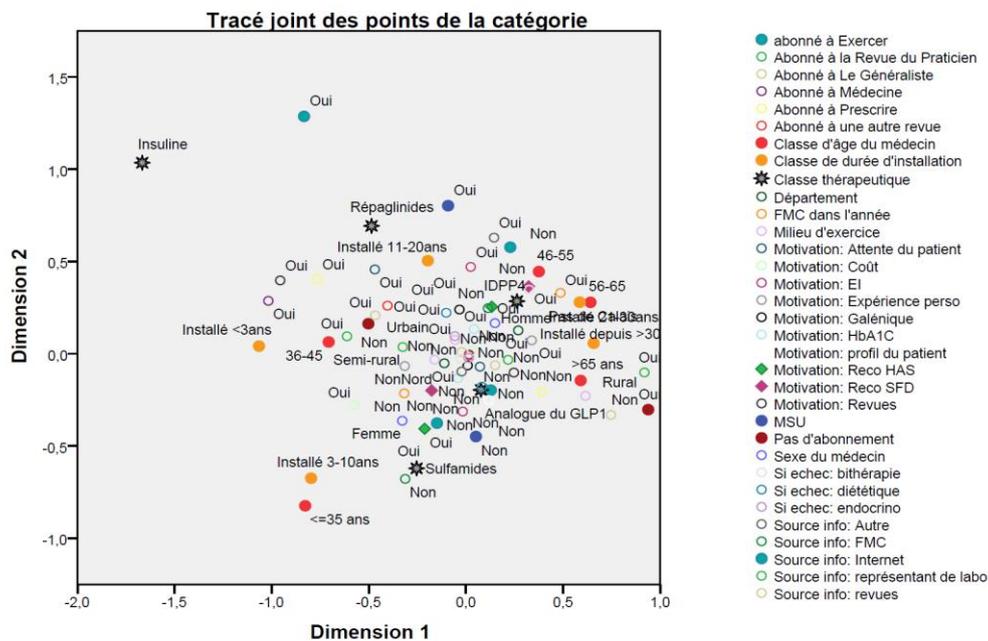


FIGURE 10: DIAGRAMME DES POINTS DE MODALITE

B. ANALYSE COMPARATIVE ET TABLEAUX CROISES

Les prescriptions d'IDPP4 et de sulfamides hypoglycémisants étaient précisément comparées, étant les 2 classes médicamenteuses les plus représentées dans l'étude. Plusieurs éléments ont été mis en lumière suite à ces analyses (Tableau 2).

TABLEAU 2: RECAPITULATIF DES ANALYSES CROISEES.

		Groupe IDPP4 N=94	Groupe sulfamides N=55	p
Moyenne d'âge des médecins (années)		48.7	49.5	0.707
Moyenne de la durée d'installation (années)		19.0	20.7	0.432
Sexe	féminin	33.0%	30.9%	0.857
	masculin	67.0%	69.1%	
Milieu d'exercice	urbain	50.0%	56.4%	0.721
	semi-rural	35.1%	29.1%	
	rural	14.9%	14.5%	
Département	Nord	64.9%	78.2%	0.088
	Pas-de-Calais	35.1%	21.8%	
Abonnement à une revue	aucun	44.7%	29.1%	0.060
	<i>Prescrire</i>	28.7%	41.8%	0.102
	<i>Exercer</i>	14.9%	7.3%	0.201
	<i>La Revue du Praticien</i>	26.6%	23.6%	0.689
	<i>Le généraliste</i>	9.6%	10.9%	0.794
	<i>Médecine</i>	2.1%	1.8%	1.000
	autre	2.1%	5.5%	0.359
MSU		38.3%	21.8%	0.038
FMC dans l'année		46.8%	29.1%	0.033
Sources	revues scientifiques	53.2%	70.9%	0.033
	internet	48.9%	67.3%	0.030
	représentants de laboratoire	30.9%	21.8%	0.233
	FMC	80.9%	63.6%	0.020
	autre	18.1%	3.6%	0.011
Prise en charge	diététique	45.7%	36.4%	0.263
	bithérapie	92.6%	92.7%	1.000
	endocrinologue	22.3%	9.1%	0.040
Items pour prescription	profil du patient	53.2%	50.9%	0.788
	recommandations HAS	28.7%	63.6%	<0.001
	recommandations SFD	55.3%	10.9%	<0.001
	revues scientifiques	16.0%	23.6%	0.247
	expérience	45.7%	52.7%	0.410
	galénique	30.9%	5.5%	<0.001
	coût	2.1%	12.7%	0.013
	effets indésirables	46.8%	21.8%	0.002
	attentes du patient	14.9%	10.9%	0.491
	hémoglobine glyquée	57.4%	49.1%	0.323

MSU : Maître de Stage Universitaire ; FMC : Formation Médicale Continue ;
HAS : Haute Autorité de Santé ; SFD : Société Francophone du Diabète.

1. Entre données démographiques et prescription des thérapeutiques.

La moyenne d'âge du groupe prescrivant en bithérapie la Metformine associée à des IDPP4 était de 48.7 ans, avec un écart-type à 11.6.

Celle des prescripteurs des sulfamides hypoglycémiants était de 49.5 ans avec un écart-type de 12.8.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes ($p=0.707$).

Les praticiens qui prescrivaient les IDPP4 étaient en moyenne installés depuis 19 ans versus 21 ans dans le groupe sulfamides.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces 2 groupes ($p=0.432$).

On ne retrouvait pas de différence statistique au niveau du sexe ($p=0.857$), du milieu d'exercice ($p=0.721$) ou du département d'exercice ($p=0.088$) entre les 2 groupes.

2. Entre formation médicale et prescription des thérapeutiques

Les pratiques d'abonnement ne montraient pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

Les MSU prescrivait plus d'IDPP4 que de sulfamides, et cette différence était significative (38.3% versus 21.8%, $p=0.038$), de même que les médecins qui avaient participé à une FMC sur le diabète l'année précédant l'étude (46.8% versus 29.1%, $p=0.033$).

Les médecins qui avaient recours aux représentants de laboratoires pour se documenter n'avaient pas de préférence de prescriptions (30.9% pour les IDPP4 versus 21.8% pour les sulfamides, $p=0.233$).

Dans le groupe sulfamides, il y avait statistiquement plus de médecins se documentant sur internet et dans les revues scientifiques (respectivement 37.3% versus 48.9%, $p=0.030$ et 70.9% versus 53.2%, $p=0.033$).

En revanche, dans le groupe IDPP4, il y avait statistiquement plus de médecins généralistes utilisant les FMC (80.9% versus 63.6%, $p=0.020$) pour se documenter. La même tendance était observée concernant les autres sources que celles citées dans le questionnaire (groupe de pairs, soirées formations, avis d'endocrinologues, etc.) (18.1% versus 3.6%, $p=0.011$).

Dans le cas où la Metformine ne suffisait pas, les praticiens mettaient aussi souvent directement en place une bithérapie dans le groupe IDPP4 que dans le groupe sulfamides (92.6% versus 92.7%, $p=1.000$).

La prise en charge diététique en 1^{ère} intention était également aussi souvent envisagée en préalable à l'utilisation des IDPP4 que des sulfamides (45.7% versus 36.4%, $p=0.263$).

Cependant, avant la mise en place d'IDPP4, le recours à un endocrinologue était plus souvent retrouvé que dans le groupe sulfamides (22.3% versus 9.1%, $p=0.040$).

Les effets indésirables inhérents aux thérapeutiques étaient en faveur de la prescription d'IDPP4 par rapport aux sulfamides hypoglycémiants (46.8% versus 21.8%, $p=0.002$). De même que le choix de la galénique (30.9% versus 5.5%, $p<0.001$).

Pour les médecins se souciant du coût des thérapeutiques, le choix se portait sur les sulfamides hypoglycémiants (12.7% pour les sulfamides versus 2.1% pour les IDPP4, $p=0.013$).

Les autres items (profil du patient $p=0.788$, revues scientifiques $p=0.247$, l'expérience personnelle et professionnelle $p=0.410$, attentes du patient $p=0.491$ ainsi que l'hémoglobine glyquée $p=0.323$) évalués ne montraient pas de différence statistiquement significative.

Enfin, les médecins généralistes suivant les recommandations de la HAS prescrivaient plus de sulfamides (63.6% versus 28.7%, $p<0.001$).

Et inversement, les médecins suivant les prises de position de la SFD prescrivaient plus d'IDPP4 (55.3% versus 10.9%, $p<0.001$).

3. Régression logistique

Une modélisation par régression logistique binaire a été réalisée en définissant la prescription de sulfamides ou d'IDPP4 comme variable dichotomique à expliquer. Les variables explicatives ont été sélectionnées sur un seuil de significativité $<10\%$ en analyse bivariée. L'objectif était de savoir s'il était possible de prédire les habitudes de prescriptions en fonction des profils d'individus.

L'effectif de l'échantillon étant de 149 médecins, 14 variables explicatives binaires ont été sélectionnées :

- les effets indésirables des thérapeutiques ;
- l'absence d'abonnement à une revue scientifique ;
- le fait d'être MSU ;
- la participation à une FMC dans l'année précédant l'étude ;
- les sources d'informations internet, revues scientifiques FMC et autres sources ;
- le coût des thérapeutiques ;
- la galénique ;
- les recommandations HAS et les prises de position de la SFD ;
- le département ;
- la prise en charge par un endocrinologue en cas de non atteinte de l'objectif glycémique sous Metformine.

Une sélection par méthode ascendante sur les rapports de vraisemblance a été réalisée et a permis la mise en évidence d'un modèle explicatif intégrant 4 variables (

Tableau 3 et Figure 11) :

- les recommandations de la HAS (OR 0.335 [0.143-0.784] avec $p=0.012$) ;
- les prises de position de la SFD (OR 10.042 [3.645-27.667] avec $p<0.001$) ;
- la galénique (OR 10.394 [2.687-40.203] avec $p=0.001$) ;
- et les autres sources d'information (OR 5.667 [1.089-29.479] avec $p=0.039$).

TABLEAU 3: MODELE REGRESSION LOGISTIQUE MULTIPLE AVEC POUR VARIABLE DICHOTOMIQUE LA PRESCRIPTION DE SULFAMIDES OU D'IDPP4

Variable explicative	OR	Intervalle de confiance à 95%		p
		Borne inférieure	Borne supérieure	
Autre source	5.667	1.089	29.479	0.039
Recommandations HAS	0.335	0.143	0.784	0.012
Recommandations SFD	10.042	3.645	27.667	<0.001
Galénique	10.394	2.687	40.203	0.001

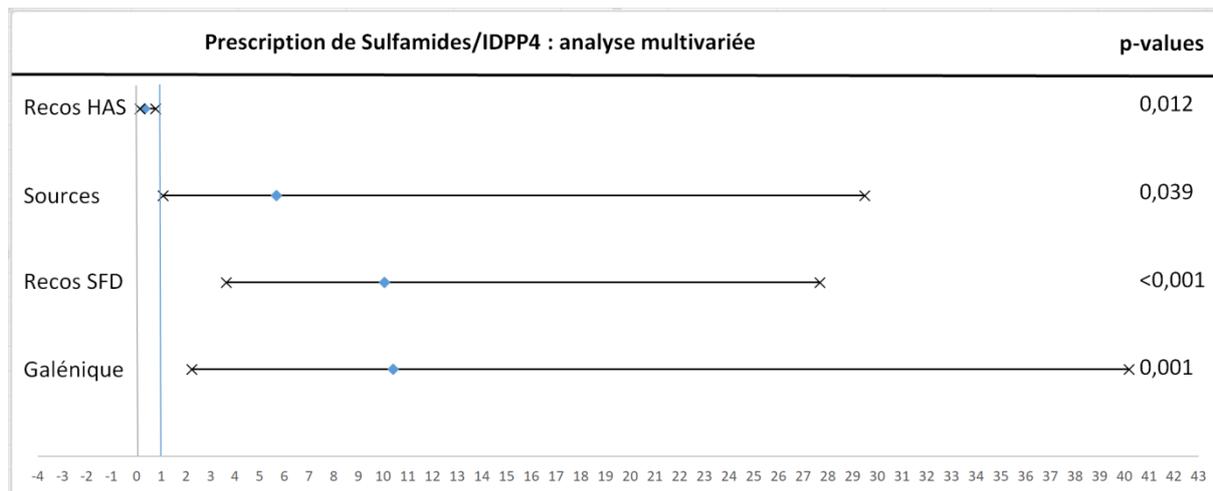


FIGURE 11: REPRESENTATION GRAPHIQUE DES VARIABLES EXPLICATIVES SIGNIFICATIVES SUITE A LA REGRESSION LOGISTIQUE

IV. DISCUSSION

A. RAPPEL DES RESULTATS PRINCIPAUX

39.5% des médecins avaient participé à une FMC sur le thème du diabète dans l'année précédant l'étude. La plupart ont utilisé internet (60.5%), les revues scientifiques (61.5%) et surtout les FMC (73.3%) comme sources d'informations.

En cas de non atteinte de l'objectif glycémique chez l'adulte jeune diabétique de type 2 sous Metformine, la majorité des praticiens a mis en place une bithérapie (92.3%). Moins de la moitié (44.6%) préconisaient un nouveau point diététique.

Lors de l'instauration de cette bithérapie, différentes classes médicamenteuses ont été retrouvées. La plus souvent prescrite était les IDPP4 (48.2%), puis venaient les sulfamides (28.2%) et les analogues du GLP1 (14.9%). Ensuite, de manière plus réduite, étaient retrouvés le Répaglinide (6.7%) et l'insuline (2.1%). Personne ne prescrivait d'inhibiteurs des α -glucosidases. Les médecins respectaient en général les recommandations de la HAS, ou celles de la SFD.

L'analyse des correspondances multiples retrouvait 2 dimensions :

- la 1^{ère} qui représentait plutôt l'âge et la durée d'installation, corrélée à la prescription d'IDPP4, au respect de recommandations de la SFD ;
- la 2^{nde} qui représentait plutôt la formation médicale, le fait d'être MSU, corrélée à la prescription d'insuline, l'abonnement à la revue *Exercer*.

L'analyse des correspondances multiples mettait également en évidence un groupe de modalités représentant les médecins jeunes, récemment installés, qui prescrivaient des sulfamides hypoglycémiantes et respectaient les recommandations de la HAS.

Lors des analyses bivariées et de la comparaison entre les 2 classes médicamenteuses les plus prescrites (IDPP4 et sulfamides hypoglycémiantes), plusieurs facteurs ont montré une différence significative :

- concernant les sources d'information, les IDPP4 ont été plus prescrits par les médecins ayant participé à une FMC dans l'année ($p=0.033$), ainsi que ceux s'informant par les FMC de manière générale ($p=0.020$), par d'autres moyens ($p=0.011$), alors que les sulfamides l'étaient par les médecins s'informant sur internet ($p=0.030$) et par les revues ($p=0.033$) ;
- les MSU prescrivaient statistiquement plus d'IDPP4 que de sulfamides ($p=0.038$) ;
- les médecins ayant recours aux endocrinologues prescrivaient plus d'IDPP4 également ($p=0.040$) ;
- les sulfamides ont été plus prescrits par les médecins qui ont suivi les recommandations HAS ($p<0.001$), et qui ont pris en compte le coût des traitements ($p=0.009$) ;
- par contre les IDPP4 ont été plus prescrits par les médecins qui ont suivi les recommandations SFD ($p<0.001$), qui ont pris en compte les effets indésirables ($p=0.002$) et la galénique ($p<0.001$).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative au niveau démographique entre les sulfamides et les IDPP4.

La régression logistique montrait que les recommandations de la HAS étaient associées à la prescription de sulfamides (OR 0.335 [0.143-0.784], $p=0.012$) alors que les autres sources (OR 5.667 [1.089-29.479], $p=0.039$), la prise de position de la SFD (OR 10.042 [3.645-27.667], $p<0.001$) ainsi que la galénique (OR 10.394 [2.687-40.2303], $p=0.001$) étaient associées à la prescription d'IDPP4.

B. CHOIX DE LA METHODE, COMPARABILITE A LA LITTERATURE

Une thèse qualitative réalisée par le Dr Loos auprès des médecins généralistes de région parisienne (29) avait permis d'explorer la complexité du choix des traitements antidiabétiques. Les résultats de ses travaux avaient démontré toute la complexité de la prescription d'un traitement antidiabétique par les médecins généralistes, et une partie de ses résultats concordent avec l'étude réalisée ici. En effet, l'étude du Dr Loos retrouvait bien la prise en compte du respect des recommandations de bonne pratique ainsi que la galénique dans le choix d'une thérapeutique. Mais une étude qualitative ne permet pas d'explorer la prescription sur l'ensemble de 2 départements. De plus, cette thèse a été réalisée avant la parution de la prise de position de la SFD (8) concernant la prescription des IDPP4 en 2nde intention en association à la Metformine, et avant la parution des résultats des études EXAMINE

en 2014 (25) et TECOS en 2015 (26). Il était donc intéressant de se pencher à nouveau sur la question avec ces éléments.

Des travaux quantitatifs ont également déjà été réalisés, comme par exemple la thèse du Dr Lacombrade (28). Celle-ci était basée sur une étude quantitative, avec recueil des données entre avril 2017 et janvier 2018 auprès de médecins des régions Occitanie, Auvergne-Rhône-Alpes et Grande Aquitaine. Elle portait sur la stratégie thérapeutique envisagée après échec de la Metformine, mais de manière générale, sans cibler de population particulière. Les questions posées étaient différentes, et ces données ont été recueillies au moment de la prise de position de la SFD par rapport aux IDPP4. Ce travail englobait l'ensemble des thérapeutiques antidiabétiques, et explorait les raisons du choix de chaque classe médicamenteuse. D'autres travaux de thèses montrent également une augmentation de la prescription des IDPP4 par rapport aux autres classes thérapeutiques, mais en première intention parfois, ce qui sort de l'objectif de ce travail de thèse.

L'étude réalisée ici retrouve bien les résultats de la littérature avec une tendance à l'augmentation de la prescription d'IDPP4, parallèlement à la publication de récentes études qui ont montré la sécurité cardiovasculaire de cette classe thérapeutique.

Pour ce travail de thèse, l'intérêt était de comparer les prescriptions des thérapeutiques antidiabétiques après échec de la Metformine, chez l'adulte jeune sans comorbidité (de plus en plus touché par le diabète de type 2). Cette population a été ciblée, car elle est peu étudiée dans la littérature, les recommandations ont récemment changé au niveau international et européen et au niveau de la SFD

(8,27), et sa proportion tend à augmenter (18–20). La limite des 60 ans a été définie par l'âge à partir duquel l'Organisation Mondiale de la Santé et les Nations Unies définissent un sujet comme âgé.

Sachant que la HAS (21, annexe 1) recommande les sulfamides dans ce cas-là, et que la SFD recommande les IDPP4 (8), il était logique de s'intéresser de plus près à ces 2 classes thérapeutiques. S'était posée la question de comparer les IDPP4 au groupe sulfamides et Répaglinide. Cependant, même si les glinides et les sulfamides sont tous deux des insulinosécréteurs, le Répaglinide n'a pas d'excrétion rénale et est autorisé en insuffisance rénale terminale (annexe 3). La population ciblée par sa prescription est donc différente. Seuls les sulfamides ont donc été comparés aux IDPP4.

Afin d'être au mieux représentatif des pratiques de prescriptions, la méthode quantitative a été privilégiée par l'intermédiaire d'un questionnaire court en ligne.

Le questionnaire est composé de peu de questions, pour optimiser le nombre de réponses (annexe 2).

C. ANALYSE DES RESULTATS

1. Démographie médicale

Selon le Conseil de l'Ordre des Médecins (30), en 2018, il y a avait 57% d'hommes contre 43% de femmes dans le Nord et le Pas-de-Calais. La moyenne d'âge des médecins installés de 49.2 ans. L'échantillon de l'étude et l'ensemble des médecins

généralistes du Nord et du Pas-de-Calais étaient comparables sur le plan démographique.

Le Collège National des Enseignants de Médecine Générale recensait 490 MSU dans le Nord et le Pas-de-Calais soit 16% des médecins installés en libéral sur les 2 départements contre 35.9% dans l'étude. Le pourcentage plus élevé de médecins généralistes MSU ayant répondu au questionnaire peut s'expliquer par leur participation à la formation universitaire, et leur intérêt plus prononcé à répondre aux études et questionnaires envoyés par les étudiants et médecins. Ce pourcentage peut aussi s'expliquer par le fait que l'envoi des questionnaires est passé par les Départements de médecine générale de l'Université de Lille et la Faculté de Médecine et Maïeutique de Lille.

2. Formation médicale

Les différences significatives retrouvées sont assez logiques. Les FMC étant réalisées par les endocrinologues, et la SFD préconisant la prescription des IDPP4, il est normal de retrouver les FMC comme source d'information des médecins qui prescrivent les IDPP4. De même que pour les sources autres, la plupart de celles citées étant les endocrinologues.

Lors de l'analyse entre les sulfamides et les IDPP4, les revues scientifiques se sont statistiquement différenciées des autres en tant que source d'information, en faveur de la prescription de sulfamides. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que la plupart des revues scientifiques, en attendant les résultats d'essais complémentaires,

continuent de préconiser l'utilisation des sulfamides comme la revue *Prescrire* (23). Pourtant, aucune revue ne s'est différenciée des autres concernant le choix des thérapeutiques dans la question de l'abonnement aux revues. Dans l'analyse des comparaisons multiples, la revue *Exercer* était séparée des autres modalités et était plutôt corrélée aux MSU. Mais ce résultat ne s'est pas confirmé par la suite.

Sur l'ensemble des médecins ayant répondu à l'étude, seulement 39.5% avaient participé à une FMC dans l'année précédant l'étude. Cependant, 73.3% des médecins utilisent les FMC comme sources d'information. La question ne précisait pas si les FMC utilisées comme sources devaient être récentes. Et les médecins généralistes peuvent se transmettre les informations lors de groupes d'échanges par exemple, et donc avoir les nouvelles recommandations présentées lors des FMC sans pour autant y avoir participé.

Les représentants de laboratoires étaient parfois cités comme sources, mais leurs informations ne permettaient pas d'orienter vers une classe thérapeutique particulière. Cette variable suggère une certaine objectivité des médecins dans le choix des traitements.

3. Choix d'une classe thérapeutique

Cette étude reflète bien la tendance actuelle qui est à la prescription des IDPP4 en majeure partie (48.2%) devant les sulfamides hypoglycémiantes (28.2%). Viennent ensuite les analogues du GLP1 (14.9%), le Répaglinide (6.7%) et enfin l'insuline (2.1%). Aucun médecin ne préconise l'utilisation d'inhibiteurs de l' α -glucosidase.

En cas d'échec de la Metformine en monothérapie, les praticiens préconisent une prise en charge diététique dans environ la moitié des cas. La diététique et la modification du mode de vie participent à la prise en charge globale du patient diabétique, autant que l'examen des pieds ou la réalisation de l'examen ophtalmologique.

Toutes les recommandations s'accordent à dire que l'intervention sur le style de vie, l'éducation thérapeutique et la diététique sont les piliers d'une prise en charge optimale du diabète, et qu'il faut débiter par cela avant tout traitement médicamenteux (hors situation d'urgence ou diabète symptomatique) (7,22,31,32). Cette modification du style de vie doit être expliquée au patient, et le patient doit adhérer à cette vision, afin de ne pas se mettre en situation d'échec. Certains cabinets de médecine générale, l'assurance maladie ainsi que des services hospitaliers ont mis en place des séances d'éducation thérapeutique et des hôpitaux de jour afin d'expliquer correctement au patient les avantages d'une modification de l'hygiène de vie. Un accompagnement et un soutien au long cours est primordial.

La plupart des praticiens respectent les recommandations de bonne pratique :

- IDPP4 : prise de position de la SFD respectée par un peu moins de la moitié des médecins répondants ;
- sulfamides : recommandations HAS, respectées par un peu moins du tiers des médecins répondants.

Dans le choix d'une thérapeutique, de nombreux items étaient sélectionnés par les médecins. Cependant, certains pourcentages paraissent étonnants, comme les

attentes du patient (13.3%). A l'heure actuelle, la relation médecin-patient n'est plus paternaliste comme elle pouvait l'être auparavant, et les attentes et demandes du patient devraient être prises en compte, pour permettre l'adhésion thérapeutique du patient et donc l'observance du traitement. Les recommandations de la HAS en 2013 (21) l'évoquaient déjà, les recommandations européennes et américaines également, et la SFD a fait un point à ce niveau dans ses prises de position de 2017 et 2019 (8,31).

Il faut maintenant mettre l'accent sur l'approche centrée patient et la décision médicale partagée (33). La décision doit être commune entre le patient et son médecin traitant :

- il convient initialement d'expliquer au patient sa pathologie, lui expliquer les conséquences sur sa santé ;
- puis lui expliquer les différentes thérapeutiques possibles avec leurs effets indésirables et les bénéfices attendus, le mode d'utilisation ;
- enfin la prise de décision découle d'un commun accord avec le patient. L'objectif glycémique est alors évoqué, selon ses antécédents, l'espérance de vie, l'HbA1c de départ ...

L'analyse des correspondances multiples mettait en valeur plusieurs modalités, notamment l'âge du médecin ainsi que la formation médicale, le fait d'être MSU ou encore la durée d'installation. Les médecins plus âgés se tournaient plus vers la SFD et les IDPP4, et étaient installés depuis longtemps, et les MSU et les médecins récemment installés qui lisaient *Exercer* prescrivaient plus de l'insuline et des sulfamides.

Ces liaisons étaient de force modérée avec une inertie correcte.

C'est pourquoi il a fallu réaliser d'autres analyses pour explorer ces hypothèses.

Lors de l'analyse multivariée entre les IDPP4 et les sulfamides hypoglycémiants, aucune différence statistiquement significative entre l'âge, le sexe et la durée d'installation ne s'est dévoilée.

Les sulfamides sont plus prescrits par les médecins qui respectent les recommandations HAS et prennent en compte le coût du traitement (3 fois moins cher qu'un IDPP4).

Les IDPP4, au contraire, sont prescrits par les médecins qui suivent la prise de position de la SFD, prennent en compte la galénique, ainsi que les effets indésirables.

Concernant les IDPP4, il est intéressant de voir apparaître la galénique. En effet, ce sont des formes per os (contrairement aux analogues du GLP1, à l'insuline, qui eux sont injectables) avec des associations fixes Metformine/IDPP4. Cela permet de diminuer le nombre de prises quotidiennes et d'optimiser l'observance du traitement.

La prise en compte des effets indésirables dans le choix des IDPP4 peut s'expliquer de plusieurs manières :

- l'innocuité cardiovasculaire a été prouvée par les nouveaux essais cliniques, donc le risque cardiaque n'est plus un effet indésirable de cette classe (24–26) ;
- cette classe est neutre sur le poids contrairement aux sulfamides ;

- et il n'y pas le risque d'hypoglycémie, parfois sévère, que l'on retrouve avec les sulfamides.

Concernant les sulfamides, le coût importait aux médecins qui les prescrivait. Cependant, lors de la réalisation des recommandations de la HAS en 2013, seul le coût du traitement était pris en compte. Or, il est d'usage de prescrire un lecteur de glycémie en même temps que le traitement sulfamide sur l'ordonnance, au vu du risque d'hypoglycémie. Sur le rapport Améli pour la prévision du budget de l'année 2020 (18), une surveillance glycémique coûte 656€/an par patient. Et il faut également compter, en cas d'hypoglycémie sévère, le prix d'un appel à la régulation du 15, le prix du transport en ambulance ou du déplacement du SAMU si coma hypoglycémique, et le prix d'un séjour à l'hôpital. Pour une évaluation correcte du prix du traitement par sulfamides, tous ces éléments devraient être pris en compte.

La régression logistique a permis de mettre en lumière une association très forte entre :

- la prescription d'IDPP4 et les recommandations de la SFD, la galénique et les autres sources d'informations (groupes de paris, avis des endocrinologues ...);
- la prescription de sulfamides hypoglycémifiants et les recommandations de la HAS.

La prise en compte du coût des thérapeutiques disparaît lors de la régression logistique. Cela signifie que cet item est moins pertinent que les recommandations dans le choix du traitement par sulfamides. De même, les effets indésirables disparaissent pour les IDPP4. Cela ne leur enlève pas leur importance dans le choix des classes médicamenteuses, mais montre que d'autres items y sont plus associés.

Les résultats de cette étude montrent bien que la prescription d'un traitement médicamenteux n'est pas seulement due au respect des recommandations. Certes celles-ci aident à la réflexion, mais d'autres facteurs entrent en compte et reflètent bien toute la complexité d'un choix de thérapeutique. Le médecin généraliste n'est pas juste un exécutant qui suit un arbre décisionnel. Ses prescriptions sont bien étayées par des données de la littérature, il prend en compte plusieurs facteurs et synthétise le tout avant d'écrire un nom de médicament sur l'ordonnance.

Le choix ne va pas se faciliter avec les nouvelles molécules antidiabétiques comme les iSGLT2 qui arrivent sur le marché européen et américain, et qui se font déjà une place dans le traitement du diabète de type 2 chez les patients à haut risque cardiovasculaire. En effet, leur bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire et globale, sur l'insuffisance cardiaque et sur l'insuffisance rénale, évalués dans différents essais cliniques comme l'étude EMPA-REG risque de les positionner dans les 1ers traitements à utiliser chez les patients à risque. Des études sont même en cours pour les utiliser comme traitement à visée cardiovasculaire chez les patients qui ne présentent pas encore de véritable diabète, mais seulement une intolérance aux hydrates de carbone (11–15).

La publication de nouveaux essais de grande envergure (les essais CAROLINA et CARMELINA (34,35)), permettra de prouver la sécurité de la Linagliptine. L'essai

CAROLINA évalue l'incidence d'évènements cardiovasculaires sous sulfamides hypoglycémisants et IDPP4. L'essai CARMELINA évalue les événements cardiovasculaires et rénaux de la Linagliptine versus placebo.

De plus, les analogues du GLP1 commencent également à se faire une place importante dans la prise en charge du patient diabétique, notamment le Liraglutide, qui a prouvé son effet néphroprotecteur et sur la réduction de mortalité cardiovasculaire des patients diabétiques de type 2 à haut risque dans l'étude LEADER (36). L'ensemble de ces nouvelles données offre des perspectives d'avenir concernant la prise en charge du diabète de type 2, et ouvre la voie vers des études ciblant une population différente par exemple.

D. FORCES DE L'ETUDE

C'est une étude prospective, qui a permis de recueillir 195 questionnaires.

Ce travail permet une étude bien précise des prescriptions centrées sur une partie de la population. Ce cadre resserré empêche l'altération des résultats par des facteurs de confusion, notamment par rapport aux autres études réalisées (28) qui prenaient en compte l'ensemble de la population. En effet, sont seulement présentés les résultats concernant des patients sans insuffisance rénale, sans antécédent cardiovasculaire ... alors qu'une majorité des patients diagnostiqués sont âgés ou avec des antécédents. Les résultats des études prenant en compte l'ensemble de la

population ne peuvent donc pas être généralisés à la population choisie pour ce travail de thèse.

Le fait de choisir une partie de la population bien précise a également permis de définir un objectif glycémique, et donc de réaliser une analyse avec des résultats représentatifs.

On ne retrouve pas de différence statistiquement significative au niveau des données démographiques, permettant une bonne comparabilité des groupes étudiés.

Cette étude quantitative a également la force de compléter les différents travaux réalisés, comme évoqués ci-dessus, avec les travaux des Dr Lacombrade et Dr Loos (28,29), et de pousser l'investigation concernant la prescription des généralistes.

Enfin, ce sujet tombe en pleine controverse. Entre les recommandations HAS qui sont différentes de celles de la SFD, les recommandations de l'EASD et de l'ADA (8,21,27) l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules antidiabétiques comme les gliflozines (15), les résultats d'essais cliniques récents concernant d'autres classes thérapeutiques (13,14,36), le médecin généraliste est en droit de se demander quoi prescrire, et cette étude montre bien toute la complexité de ce choix.

De plus, le diabète est un sujet qui intéresse une grande partie des médecins, généralistes comme d'autres spécialités, de par sa forte prévalence, et de par ses complications qui nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire.

E. BIAIS ET LIMITES DE L'ETUDE

La 1^{ère} limite de l'étude est sa durée. Le recueil a été rapide, sur 2 mois. Malgré un nombre de réponses satisfaisant (195 réponses), une étude plus longue aurait potentiellement pu permettre d'avoir un plus grand nombre de réponses.

En effet, en supposant que tous les médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais aient reçu le questionnaire, le taux de réponse est d'environ 7%.

Plus de réponses auraient peut-être permis de dévoiler d'autres résultats et d'avoir des effectifs plus importants pour les analyses en sous-groupes, et donc de gagner en puissance.

Dans cette étude, un biais de sélection ne peut pas être écarté. Malgré les envois du questionnaire à de multiples structures, certaines ont refusé la diffusion et le questionnaire a pu ne pas être reçu par l'ensemble des généralistes du Nord et du Pas-de-Calais. De plus, le recueil a été effectué au début des vacances scolaires, et une partie des généralistes pouvait être en congés et ne pas avoir vu le mail diffusé.

Un biais de mémorisation ne peut pas non plus être exclu. Les médecins peuvent avoir oublié leur participation à une FMC. Tout comme un biais de déclaration, un biais de désirabilité sociale et un biais de participation (parfois appelé effet Hawthorne) (37). Et sans avoir le détail de leurs prescriptions, l'exactitude des données ne peut pas être vérifiée. Les médecins généralistes connaissant bien les recommandations de bonne pratique et les objectifs de la sécurité sociale, leurs réponses au questionnaire peuvent ne pas refléter leurs prescriptions réelles, mais

refléter celles qu'ils pensent qu'on attend d'eux. Cependant, au vu des résultats, la complexité de la prescription est bien représentée et il n'y a pas de résultat aberrant qui ferait penser à un biais de déclaration. Le moyen le plus sûr d'éviter ce biais est de rendre anonyme le questionnaire, ce qui a été fait.

L'étude réalisée ici est très ciblée comparée aux autres travaux déjà réalisés. Cela a permis l'éviction d'une partie des facteurs de confusions notamment grâce à la régression logistique. Cependant, c'est aussi un point faible, dans le sens où cette étude ne reflète qu'une partie des prescriptions, et ne peut donc pas être généralisée à l'ensemble de la population, mais à une partie bien précise qui est celle des diabétiques de type 2 de 18 à 60 ans sans comorbidité.

V. CONCLUSION

La prise en charge du diabète de type 2 par les médecins généralistes est complexe.

Cette pathologie nécessite une prise en charge globale, non seulement basée sur l'aspect pharmacologique, mais également sur la diététique et la lutte contre la sédentarité. Ce changement des habitudes de vie doit être fait dès le début de la maladie et ce en continu, tout au long de celle-ci. L'adhésion du patient à sa prise en charge est primordiale.

Pour une approche complète et globale, la prise en charge doit être multidisciplinaire, médicale comme paramédicale.

Cependant, les médecins généralistes peuvent hésiter, au moment d'un choix de classe thérapeutique, au vu des différentes recommandations HAS, SFD, ADA, EASD (8,21,27,31)... et des informations recueillies dans les revues, les FMC, sur internet, auprès des confrères endocrinologues ...

Toutes ces informations rendent la prescription plus difficile, et le travail réalisé ici révèle que le médecin généraliste ne prescrit pas une molécule en suivant seulement un arbre décisionnel, mais en se basant sur tout un faisceau d'arguments tels que les effets indésirables, le coût du traitement, ou encore la galénique.

Ce choix ne va pas se faciliter avec l'arrivée sur le marché de nouvelles molécules antidiabétiques comme les gliflozines.

Une révision des recommandations HAS après discussion entre les endocrinologues et la HAS serait bienvenue, notamment avec la publication de nouveaux essais de grande envergure comme les essais CAROLINA et CARMELINA (34,35). Ces recommandations pourraient également prendre en compte les résultats d'études comme l'étude LEADER qui montre la place que le Liraglutide pourrait avoir dans le traitement du diabète de type 2 grâce à son effet néphroprotecteur et cardioprotecteur (36).

En prenant en compte ces nouvelles études ainsi que l'ensemble des coûts des différents traitements (coût plus faible pour les sulfamides, mais patients hospitalisés pour hypoglycémies sévères, nécessité d'un lecteur de glycémie ...), les recommandations pourraient évoluer et permettre aux médecins généralistes d'être plus sereins lors de la rédaction des ordonnances.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Larousse [Internet]. France : Dictionnaire de français Larousse. Définition diabète [cité 31 mars 2020]; [1 paragraphe]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/diab%C3%A8te/25108>
2. Santaguida P, Balion C, Hunt D. Diabète de type 2 (DMT2) [Internet]. 2010. Disponible sur: https://www.hugge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/diabete_type_2.2010df.pdf
3. Société Française d'endocrinologie [Internet]. Société Française d'Endocrinologie ; 2016. Poly2016-Item 245 – UE 8 Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications [cité 24 mars 2020] ; [environ 130 p]. Disponible sur: <http://www.s fendocrino.org/article/826/poly2016-item-245-ndash-ue-8-diabete-sucre-de-types-1-et-2-de-l-enfant-et-de-l-adulte-complications>
4. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(6):431-7.
5. Bahtiyar G, Gutterman D, Lebovitz H. Heart Failure: a Major Cardiovascular Complication of Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2016;16(11):116.
6. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* nov 2009;52(11):2288-98.
7. Haute Autorité de Santé. Prescription d'activité physique et sportive Diabète de type 2 [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 3 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/ref_aps_dt2_vf.pdf
8. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine Mal Métaboliques.* oct 2017;11(6):577-93.
9. Haute Autorité de Santé. Extrait de l'argumentaire scientifique de la RBP : « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 » Chapitre : État des lieux des traitements médicamenteux du contrôle glycémique [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2013. 197 p. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/argumentaire_strategie_medicamenteuse_efficacite_molecules.pdf

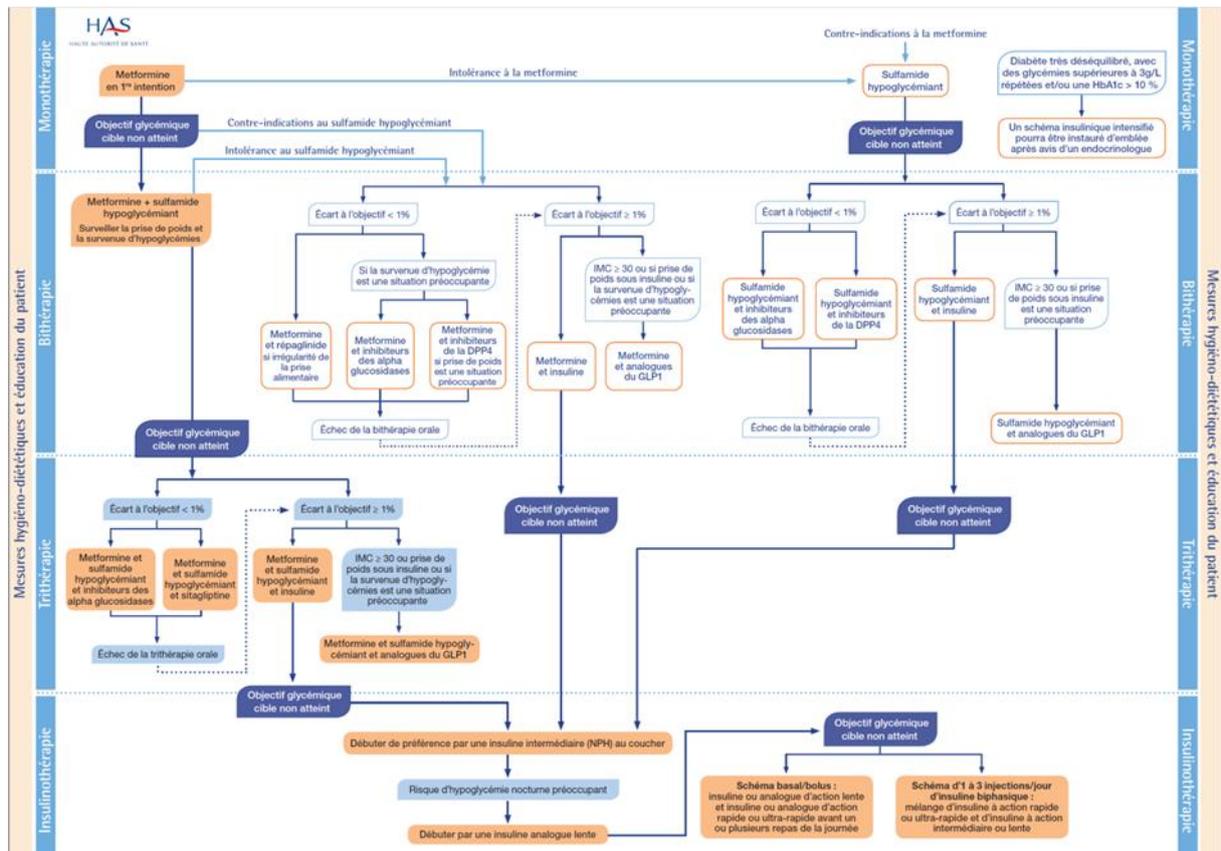
10. Haute Autorité de Santé. Extrait de l'argumentaire scientifique de la RBP : « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 » Chapitre : Objectif glycémique – Cas général [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2013. 17 p. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/argumentaire_strategie_medicamenteuse_cas_general.pdf
11. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 14 2019;380(24):2295-306.
12. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 21 nov 2019;381(21):1995-2008.
13. Scheen AJ, Wallemacq C, Jandrain B, Ernest P. Protection cardiovasculaire du patient diabétique de type 2 : d'EMPA-REG OUTCOME à LEADER. *Rev Médicale Suisse.* 2016;12(527):1370-5.
14. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol.* 19 juin 2014;13:102.
15. Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, Cosson E, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine Mal Métaboliques.* mars 2019;13(2):195-209.
16. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* août 2008;31(8):1473-8.
17. Assurance Maladie. [Internet]. Assurance Maladie. Données relatives à l'ensemble des bénéficiaires du dispositif des ALD une année donnée [mise à jour le 18 décembre 2018 ; cité 23 mars 2020] ; [environ 1 écran]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longue-duree-ald/prevalence/prevalence-des-ald-en-2017.php>
18. Assurance Maladie. Rapports Charges et produits pour les années 2018 à 2020. Améliorer la qualité du système de santé et maîtriser les dépenses [Internet]. Assurance Maladie. 2019 [cité 25 mars 2020]. 250 p. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/rapports-et-periodiques/rapports-charges-produits-de-l-assurance-maladie/rapports-charges-et-produits-pour-2018-a-2020/rapport-charges-et-produits-pour-l-annee-2020.php>
19. Ricci P. InVS | BEH n°42-43(9 novembre 2010). Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? [Internet]. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2010 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2010/42_43/index.htm

20. Fosse-Edorh S, Mandereau-Bruno L, Piffaretti C. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique [Internet]. Santé publique France. 2018 [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/le-poids-du-diabete-en-france-en-2016.-synthese-epidemiologique>
21. Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 : Méthode « Recommandations pour la pratique clinique » [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2013 [cité 12 août 2019]. 25 p. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
22. Look AHEAD Research Group, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 11 juill 2013;369(2):145-54.
23. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter : bilan 2020. *Prescrire*. 2019;39(434):931-42.
24. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 3 oct 2013;369(14):1317-26.
25. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 3 oct 2013;369(14):1327-35.
26. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 16 juill 2015;373(3):232-42.
27. J. Davies M. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. déc 2018;61(12):2461-98.
28. Lacombrade J. Stratégie thérapeutique envisagée après échec de la metformine: évaluation des pratiques des médecins généralistes [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Montpellier. Faculté de médecine; 2018.
29. Loos M. Facteurs influençant la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, étude qualitative auprès de 10 médecins généralistes [Thèse d'exercice]. [France]: Université du droit et de la santé; 2014.
30. Bouet P. Atlas de la démographie médicale en France [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/hb1htw/cnom_atlas_2018_0.pdf

31. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Charbonnel B, Cosson E, Detournay B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 – 2019. *Médecine Mal Métaboliques*. déc 2019;13(8):711-32.
32. Duclos M, Oppert J-M, Verges B, Coliche V, Gautier J-F, Guezennec Y, et al. Physical activity and type 2 diabetes. Recommendations of the SFD (Francophone Diabetes Society) diabetes and physical activity working group. *Diabetes Metab*. mai 2013;39(3):205-16.
33. Haute Autorité de Santé. Patient et professionnels de santé : décider ensemble. Concept, aides destinées aux patients et impact de la décision médicale partagée [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2013 [cité 25 mars 2020]. 76 p. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1671523/fr/patient-et-professionnels-de-sante-decider-ensemble
34. Boehringer Ingelheim [Internet]. Full data from CAROLINA® outcome trial support long-term cardiovascular safety profile of Trajenta® ; 11 juin 2019 [cité 11 août 2019]. Disponible sur: <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/CAROLINA-full-data>
35. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 01 2019;321(1):69-79
36. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 2016;375(4):311-22.
37. Berbra PO. Effet Hawthorne : Revue bibliographique. [Lille]: Lille; 2019.

VII. ANNEXES

Annexe 1 : Arbre décisionnel de la HAS



Annexe 2 : Questionnaire.

Etude sur la prise en charge par le médecin généraliste des patients diabétiques de type 2 jeunes (18-60 ans) sans comorbidité, après non atteinte de l'objectif glycémique sous Metformine seule

Quel âge avez-vous (en années) ?



Vous êtes :

- Un homme
- Une femme

Vous exercez principalement en milieu:

- Urbain
- Rural
- Semi-rural

En quelle année avez vous débuté votre activité?



Vous exercez principalement dans le département du:

- Nord
- Pas de Calais

A laquelle (ou lesquelles) de ces revues êtes vous abonné?

- Prescrire
 - La revue du Praticien
 - Exercer
 - Le Généraliste
 - Médecine
 - Aucune
 - Autre:
-

Etes vous Maître de Stage Universitaire?

- Oui
 Non
-

Avez vous participé à une ou des formations médicales continues (FMC) sur le diabète au cours des 12 derniers mois?

- Oui
 Non
-

Quelle(s) source(s) utilisez-vous pour vous documenter?

- Revues scientifiques
 Internet
 Représentants de laboratoires
 FMC
 autre
-

En cas d'objectif d'HbA1c non atteint chez le patient jeune sans comorbidité traité par Metformine, quelle(s) prise(s) en charge mettez-vous en place ?

- Prise en charge diététique spécialisée
 Bithérapie médicamenteuse
 Consultation/Avis auprès d'un endocrinologue
-

En cas d'objectif d'HbA1c non atteint chez le patient jeune (18-60 ans) diabétique depuis moins de 5 ans, sans comorbidité (pas d'antécédent, IMC<40) traité par Metformine, et si vous mettez en place une bithérapie, quelle classe médicamenteuse prescrivez-vous en association avec la Metformine en général ?

- Insuline
 Analogue du GLP1
 Inhibiteur de la dipeptidyl peptidase 4 (IDPP4)
 Répaglinide
 Sulfamide hypoglycémiant
 Inhibiteur des alpha glucosidases
-

Quel(s) item(s) a(ont) motivé votre prescription?

- Profil du patient
 Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS)
 Recommandations de la Société Francophone du Diabète (SFD)
 Revues scientifiques
 Expérience personnelle
 Forme galénique du traitement
 Coût du traitement
 Effets indésirables du traitement choisi comparé aux autres traitements potentiels
 Attentes du patient
 Niveau d'HbA1c
-

Annexe 3 : antidiabétiques autorisés selon de stade de l'insuffisance rénale

DFG (mL/min/1,73 m ²)	IRC légère > 59 à ≤ 89	IRC modérée ≥ 30 à ≤ 59	IRC sévère < 30	IRC terminale Dialyse
Insuline				
Exenatide				
Exenatide retard				
Dulaglutide				
Liraglutide				
Vildagliptine				
Sitagliptine				
Saxagliptine				
Metformine				
Acarbose				
Répaglinide				
Glimépiride				
Gliclazide				

Pas de changement de dose
 Réduction de la dose
 Non indiqué

Source : Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. Médecine Mal Métaboliques. oct 2017;11(6):577-93.

AUTEUR : Nom : MARRANT

Prénom : Hombeline

Date de soutenance : 23 avril 2020

Titre de la thèse : Prise en charge du patient diabétique de type 2 âgé de 18 à 60 ans sans comorbidité :

Evaluation des pratiques professionnelles des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais après non atteinte de l'objectif glycémique sous Metformine seule.

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Médecine générale

DES + spécialité : DES de Médecine Générale

Mots-clés : diabète, sulfamides, inhibiteurs de la DPP-4, guide de bonnes pratiques.

Résumé :

Contexte : Le diabète est une maladie à forte prévalence en France, qui expose à de nombreuses complications et en fait un enjeu de santé publique. Le traitement de 1^{ère} intention chez le sujet de 18 à 60 ans repose sur les règles hygiénodététiques. Si elles sont insuffisantes, un traitement par Metformine est indiqué. En cas d'échec, la prise en charge diverge selon les différentes recommandations. Quelles classes thérapeutiques prescrivent les médecins généralistes et quels items motivent la prescription ?

Méthode : cette étude prospective, observationnelle a été réalisée au moyen d'un questionnaire informatisé via un lien vers le site sécurisé Sphinx, rempli entre le 13/06/2019 au 09/09/2019 par les médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais.

Résultats : 195 médecins ont répondu au questionnaire. 92.3% des praticiens mettaient en place une bithérapie après échec de la Metformine, 44.6% proposaient une prise en charge diététique. En cas de prescription d'une bithérapie, 48.2% des médecins choisissaient les IDPP4, 28.2% les sulfamides et 23.6% les autres classes thérapeutiques. Ce choix était motivé par le profil du patient (52.3%), le taux d'HbA1c (49.7%), l'expérience (48.2%), les effets indésirables (40.0%) et les recommandations HAS (38.5%) et SFD (35.4%). Les médecins prenant en compte les recommandations HAS ($p < 0.001$) et le coût ($p = 0.009$) prescrivaient les sulfamides, alors que les médecins MSU ($p = 0.038$), prenant en compte la galénique ($p < 0.001$), les effets indésirables ($p = 0.002$), et les recommandations SFD ($p < 0.001$) prescrivaient des IDPP4.

Conclusion : La prescription d'une thérapeutique antidiabétique est très complexe et liée à plusieurs facteurs. Les récentes études ont prouvé la sécurité cardiovasculaire des IDPP4. Avec l'arrivée de nouvelles molécules à visée antidiabétique, il serait intéressant de trouver un consensus entre la HAS et la SFD.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Pierre FONTAINE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Christophe BERKHOUT

Madame le Docteur Anita TILLY-DUFOUR

Monsieur le Docteur François DELECOURT

Monsieur le Docteur Franck AMMEUX