

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Bithérapie et diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire.
Enquête auprès des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais.**

Présentée et soutenue publiquement le 26 mai 2021 à 18h00
au Pôle Formation
par **Sophie BIRETTE-AMET**

JURY

Président :

Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs :

Madame le Professeur Emmanuelle LETEURTRE

Monsieur le Docteur Jan BARAN

Madame le Docteur Christine HOBBER

Directeur de thèse :

Madame le Professeur Pierrette PERIMENIS

Avertissement

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

Sigles

ALD	Affection longue durée
ARS	Agence Régionale de Santé
AVC	Accident vasculaire cérébral
CMUC	Couverture Maladie Universelle Complémentaire
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CV	Cardiovasculaire
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DOM	Départements d'Outre-Mer
DPP-4	Dipeptidyl peptidase-4
DREES	Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMC	Formation médicale continue
FO	Fond d'œil
GEP	Groupes d'échanges de pratiques
GIP	<i>Glucose-dependent insulinotropic peptide</i>
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide-1</i>

GLP1-RA	<i>Glucagon-like peptide-1 receptor agonists /</i> Analogue du GLP-1
HAS	Haute Autorité de Santé
HBA1c	Hémoglobine glyquée
HTA	Hypertension artérielle
IAG	Inhibiteurs des Alpha glucosidases
IDF	<i>International Diabetes Association</i>
IDPP-4	Inhibiteurs de la Dipeptidyl peptidase-4
IEC	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IRC	Insuffisance rénale chronique
ISGLT2	Inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>
MSU	Maître de Stage des Universités
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SARTAN	ou ARA-II (Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)
SFD	Société Francophone du Diabète
SH	Sulfamides hypoglycémiants
SIAM	Système d'Information de l'Assurance Maladie
SNIIRAM	Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie

Sommaire

Avertissement.....	2
Sigles.....	4
Sommaire	6
Introduction.....	10
1 Généralités sur le diabète.....	10
1.1 Définition	10
1.2 Diagnostic.....	12
2 Épidémiologie du diabète de type 2.....	13
2.1 Etat des lieux du diabète de type 2 dans le monde	13
2.2 Etat des lieux du diabète de type 2 en France	15
3 Physiopathologie	19
3.1 L'insulinorésistance	19
3.2 Les anomalies de l'insulinosécrétion	20
4 Les complications du diabète	21
4.1 Les complications métaboliques ou aiguës	21
4.2 Les complications chroniques	21
4.2.1 La microangiopathie.....	22
4.2.2 La macroangiopathie	26
4.2.3 Le pied diabétique.....	28
4.2.4 Les autres complications	28
5 Prise en charge du diabète.....	29
5.1 Prise en charge médicale et thérapeutique	29
5.1.1 Mesures hygiéno-diététiques	29
5.1.2 Traitements médicamenteux.....	31
5.1.2.1 Les anciens traitements.....	31
5.1.2.2 Les nouveaux traitements.....	34
5.1.2.2.1 Les IDPP-4 ou gliptines :	35
5.1.2.2.2 Les GLP1-RA :	36
5.1.2.2.3 Les inhibiteurs du SGLT2 ou gliflozines :	47
5.1.3 Education thérapeutique	49
5.2 Les recommandations de prise en charge.....	50
5.2.1 Les anciennes recommandations : HAS 2013	51

5.2.1.1	Objectif cible de l'HBA1c selon les populations.....	51
5.2.1.1.1	La plupart des patients diabétiques de type 2.....	52
5.2.1.1.2	Les diabétiques de type 2 avec une comorbidité grave et/ou espérance de vie limitée ou des complications macrovasculaires ou une longue durée d'évolution du diabète	52
5.2.1.1.3	Les diabétiques de type 2 avec un antécédent cardiovasculaire	53
5.2.1.1.4	Les diabétiques de type 2 avec une insuffisance rénale chronique.....	53
5.2.1.1.5	La femme enceinte diabétique ou envisageant de l'être	54
5.2.1.2	Stratégie médicamenteuse pour les patients diabétiques de type 2.....	54
5.2.2	Les nouvelles recommandations : la prise de position de la SFD	56
5.2.2.1	Ce qui ne change pas par rapport à 2017	56
5.2.2.1.1	Sujet âgé	57
5.2.2.1.2	Situation commune	57
5.2.2.1.3	Grossesse et obésité	64
5.2.2.2	Ce qui change par rapport à 2017.....	65
5.2.2.2.1	Les GLP1-RA : premier injectable avant l'insuline.....	65
5.2.2.2.2	Objectifs glycémiques « affinés » selon le profil du patient et introduction d'une borne inférieure d'HBA1c à ne pas dépasser dans certaines situations.....	66
5.2.2.2.3	Stratégies thérapeutiques en cas de maladie rénale chronique, en cas d'insuffisance cardiaque et en cas de maladie CV avérée et introduction des ISGLT2 dans les stratégies de prise en charge (non commercialisés en 2019).....	67
5.2.2.2.4	Place de l'autosurveillance glycémique.....	71
	Matériels et méthodes	72
1	Contexte et justification de l'étude	72
2	Type d'étude et recueil de données	73
3	Population étudiée dans l'étude	73
4	Questionnaire	73
5	Modalités de recrutement	74
6	Analyse statistique.....	75
7	Précaution éthique.....	75
	Résultats.....	76
1	Analyse descriptive.....	76
1.1	Caractéristiques générales de l'échantillon (Questions 1 à 9).....	76
1.1.1	Sex ratio.....	76
1.1.2	Age	76
1.1.3	Secteur d'activité.....	77
1.1.4	Milieu d'exercice	77

1.1.5	Niveau d'expérience	78
1.1.6	Patientèle diabétique	78
1.2	Connaissances et pratiques des médecins généralistes au sujet de la prise de position de la SFD de 2019 (Questions 10 à 13)	79
1.2.1	Connaissance de la prise de position de la SFD de 2019.....	79
1.2.2	Sources des connaissances médicales	80
1.2.3	Suivi de la prise de position de la SFD chez les patients à haut risque CV	81
1.3	Connaissances et pratiques des médecins généralistes au sujet de la bithérapie chez le diabétique de type 2 à haut risque CV en général (Questions 14 à 19)	83
1.3.1	Bithérapie chez le diabétique de type 2 à haut risque CV.....	83
1.3.2	Critères de choix de la bithérapie.....	84
1.3.3	Suivi des recommandations d'experts	85
1.3.4	Application en soins primaires et les moyens d'amélioration de la diffusion de l'information.....	86
2	Analyse comparative	88
2.1	Comparaison des caractéristiques des médecins avec le nombre de diabétiques de type 2 suivis par mois	88
2.2	Comparaison des caractéristiques des médecins avec la connaissance de la prise de position de la SFD 2019 (Question 10)	88
2.3	Comparaison des caractéristiques des médecins et le suivi de la prise de position de la SFD 2019 (Question 12)	88
2.4	Comparaison des caractéristiques des médecins avec les critères de choix de la bithérapie et avec le type de bithérapie choisie (uniquement metformine/SH et metformine/GLP1-RA) (Question 14).....	90
2.5	Comparaison des caractéristiques des médecins avec les critères de choix de la bithérapie (Question 15).....	93
2.6	Comparaison des caractéristiques des médecins et les recommandations d'experts (Question 16).....	93
	Discussion	94
1	Choix du sujet et forces de l'étude	94
2	Choix de la méthode.....	96
3	Discussion des principaux résultats.....	97
3.1	Caractéristiques des médecins	97
3.2	Connaissance et suivi de la prise de position de la SFD 2019	98
3.3	Raisons de ne pas suivre la prise de position de la SFD 2019 (soit la prescription de la bithérapie metformine/GLP1-RA chez le diabétique de type 2 à haut risque CV)	99

3.4	Quelle bithérapie en général chez le diabétique de type 2 à haut risque CV ?	101
3.5	Critères de choix de la bithérapie	103
3.6	Recommandations suivies.....	104
3.7	Recommandations claires et adaptées.....	105
4	Limites de l'étude.....	106
5	Perspectives.....	108
	Conclusion.....	110
	Liste des tables.....	112
	Liste des figures	113
	Références	115
	Annexe 1 – Stratégie médicamenteuse, HAS 2013.....	123
	Annexe 2 - Questionnaire	124
	Annexe 3 - CNIL	131
	Annexe 4 - Résultats	132

Introduction

1 Généralités sur le diabète

1.1 Définition

Le diabète est une **maladie chronique** définie comme une **affection métabolique** qui apparaît lorsque les îlots béta pancréatiques ne produisent plus suffisamment d'insuline ou que les tissus cibles n'utilisent plus correctement l'insuline produite par les îlots béta pancréatiques.

L'insuline est une hormone qui régule la concentration de glucose et lors du diabète, une hyperglycémie chronique s'installe, laquelle va conduire avec le temps à des complications avec atteintes graves de nombreux systèmes organiques et plus particulièrement des nerfs et des vaisseaux sanguins [1–3].

On retrouve principalement :

Le diabète de type 1, qui est une pathologie auto-immune, complexe, où sont intriqués différents facteurs, génétiques et environnementaux. Il est secondaire à une destruction par des auto-anticorps des cellules béta des îlots de Langerhans pancréatiques, amenant le plus souvent à une carence totale en insuline.

Environ 10% des personnes diabétiques sont de type 1 [1].

Le début est très souvent brutal avec l'apparition d'un syndrome cardinal, associant polyuro-polydypsie, asthénie, amaigrissement et polyphagie chez un sujet jeune, ainsi qu'une cétonurie associée à la glycosurie. Toutefois, il peut survenir à un stade ultérieur de la vie et il est parfois associé à d'autres pathologies auto-immunes [4].

Le diabète de type 2 représente 90% des formes de diabète. Il associe à des degrés divers, une insulino-résistance et une insulino-pénie. Classiquement, l'évolution se fait en trois étapes : une insulino-résistance, c'est-à-dire un défaut de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles, suivie d'un hyperinsulinisme (adaptation du pancréas du fait de l'insulino-résistance), conduisant après plusieurs années d'évolution à une insulino-pénie progressive.

Ce diabète est favorisé par différents facteurs, notamment l'obésité, la sédentarité, la mauvaise alimentation. Il est souvent associé à l'hypertension artérielle (HTA), à la dyslipidémie. Une hérédité familiale est souvent retrouvée [2].

La découverte de l'hyperglycémie est très souvent fortuite chez un sujet de plus de 40 ans, avec un retard au diagnostic d'environ 5 ans. En effet, ce diabète est asymptomatique les premières années malgré les anomalies de la glycorégulation déjà présentes. On estime que dans environ 20% des cas, il existe une complication du diabète au moment du diagnostic.

Ce diabète se développe en général à l'âge adulte mais sa fréquence augmente chez l'enfant et l'adolescent ces dernières années [5].

On cite **les diabètes dits « secondaires »** aux endocrinopathies, à une pancréatopathie, à l'hémochromatose, aux médicaments et **les diabètes « génétiques »** (diabète de type Mody).

1.2 Diagnostic

Le diagnostic du diabète est défini, selon les critères proposés en 2006 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [6] et reprise par la Haute Autorité de Santé (HAS) [2], par :

- une **glycémie > 1,26 g/l** (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- la présence de **symptômes de diabète** (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une **glycémie** (sur plasma veineux) **≥ 2 g/l** (11,1 mmol/l) mesurée à n'importe quel moment de la journée;
- une glycémie (sur plasma veineux) **≥ 2 g/l** (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose.

L'*American Diabetes Association* (ADA) [7] proposait une définition du diabète à partir d'une HbA1c supérieure ou égale à 6,5% en utilisant une mesure par méthode certifiée par le *National Glycohemoglobin Standardization Program* (NGSP). Celle-ci n'a pas été retenue par l'OMS en raison d'un coût élevé et d'un résultat non toujours fiable ainsi qu'une indisponibilité de dosage dans certains pays.

« Le **prédiabète** ou **intolérance au glucose** », correspond à une hyperglycémie modérée, c'est-à-dire n'atteignant pas le seuil diagnostique de diabète, mais associée à une augmentation du risque de progression vers le diabète de type 2.

Il est défini, selon les critères proposés en 2006 par l'OMS [2,6], par :

- une hyperglycémie modérée à jeun : glycémie **entre 1,10 g/l** (6,1 mmol/l) **et 1,25 g/l** (6,9 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises ;
- et/ou une intolérance au glucose : glycémie (sur plasma veineux) comprise entre 1,40 g/l (7,8 mmol/l) et 1,99 g/l (11,0 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose ».

2 Épidémiologie du diabète de type 2

2.1 Etat des lieux du diabète de type 2 dans le monde

Le diabète de type 2 représente l'essentiel du problème de santé publique constitué par "l'épidémie de diabète" puisque plus de 90 % des diabétiques ont un diabète de type 2 [8].

Le diabète de type 2 est l'une des plus importantes causes de décès et de morbidité dans le monde, avec une augmentation constante du nombre de cas et de la prévalence de la maladie au cours de ces dernières décennies.

Selon l'OMS, il y avait **422 millions d'adultes diabétiques de type 2** dans le monde en **2014**, comparé à 108 millions en 1980 [9].

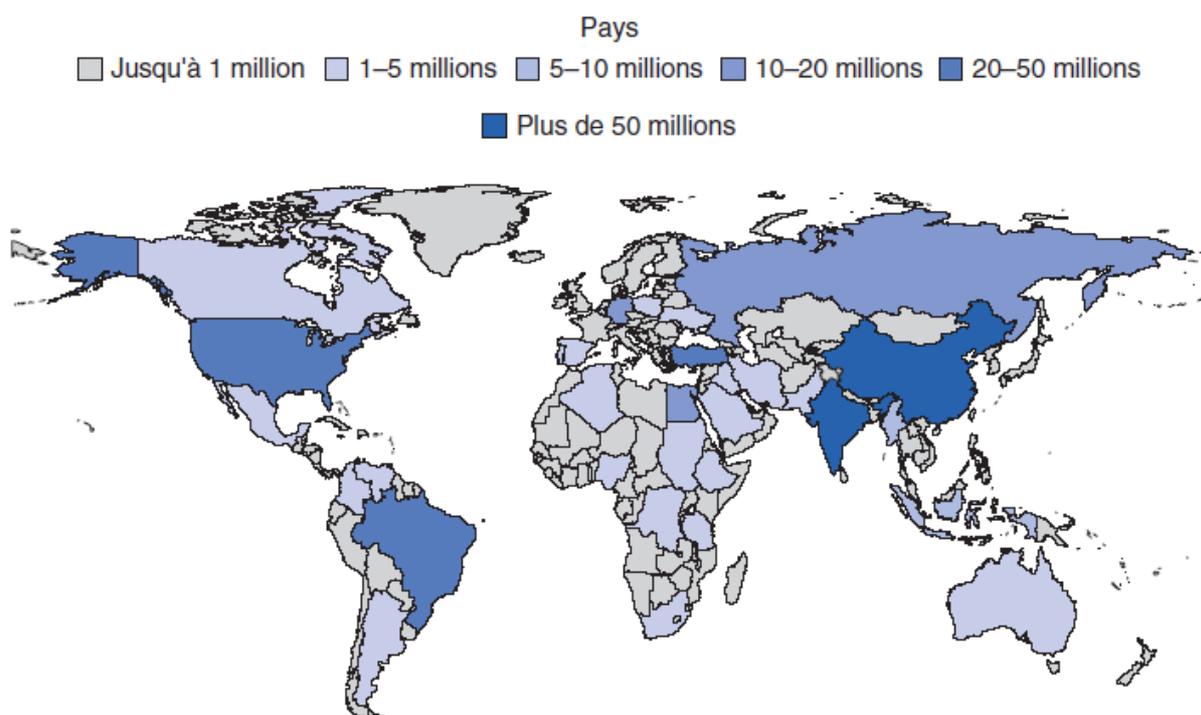


Figure 1. Nombre de patients diabétiques par pays en 2014 (source : International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas update poster, 6th ed. Brussels, Belgium : International Diabetes Federation, 2014)

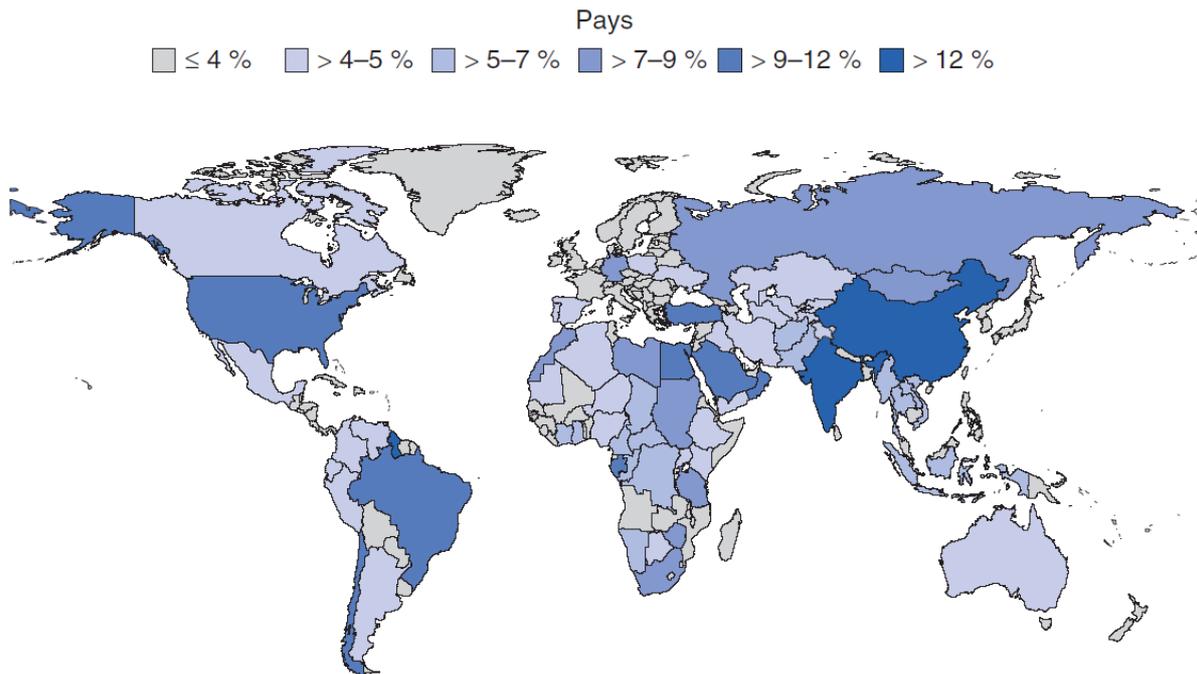


Figure 2. Prévalence du diabète par pays en 2014 (source : International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas update poster, 6th ed. Brussels, Belgium : International Diabetes Federation, 2014)

« La **prévalence du diabète, tous types confondus**, chez l'adulte (de 20 à 79 ans) dans le monde était de **8,3 %** en **2013** et devrait atteindre 10,1 % en 2035 » [8].

L'Inde, la Chine, les États-Unis comprenaient le plus grand nombre de diabétiques en 2000, en raison de la taille de leur population, et ce classement devrait rester le même en 2030 [8,9] (Figure 1).

Les pays avec les plus fortes prévalences du diabète sont des petits pays comme les îles du Pacifique et les pays du Moyen-Orient (Figure 2).

Le nombre de diabétiques est le plus élevé en Chine et en Inde en raison de la taille des populations alors que la prévalence du diabète n'était que de 9% en 2014 dans ces pays [8].

2.2 Etat des lieux du diabète de type 2 en France

Des données précises de prévalence du diabète sont désormais disponibles en France depuis 1998 grâce au Système d'Information de l'Assurance Maladie (SIAM), élargi depuis 2003 au Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), qui couvre la population métropolitaine ainsi que les départements d'outre-mer, à l'exception de Mayotte.

Il s'agit d'une base de données individuelles anonymisées enregistrant toutes les prestations remboursées, notamment les médicaments, de la plupart des régimes d'assurance maladie. Le SNIIRAM comprend également des informations sur les professionnels de santé et des données sociodémographiques des assurés.

L'insuline et les antidiabétiques oraux (ADO) étant spécifiques à la maladie, il est possible de connaître la prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France [8,10].

La première estimation de cette **prévalence** était de 3,06 % en 1998 ; elle est passée à 4,6 % en 2012 et **5 % en 2016**, soit plus de 3,3 millions de personnes traitées pharmacologiquement pour un diabète (tous types confondus) [8,10,11].

A structure d'âge identique, **les hommes** sont **davantage touchés** que les femmes par le diabète (prévalence en 2012 de 5,5% chez les hommes versus 3,8% chez les femmes) [8,10].

La **fréquence** du diabète augmente avec **l'âge**. Un pic de prévalence est observé entre 70 et 85 ans chez les hommes (1 homme sur 5) et entre 75 et 85 ans chez les femmes (1 femme sur 7) [11].

Il existe de **fortes disparités territoriales** : les taux de prévalence les plus élevés sont observés dans les départements d'Outre-Mer. La prévalence, à âge égal, est deux fois plus élevée à la Réunion que sur l'ensemble du territoire, suivie de la Guadeloupe (1,8 fois) et de la Guyane (1,6 fois). En métropole, on observe les prévalences les plus élevées (standardisées sur l'âge et le sexe) dans les régions des Hauts-de-France et du Grand Est, puis en Ile de France. Les départements bretons et le Pays de la Loire enregistrent les taux de prévalence les plus faibles [10,11] (Figure 3).

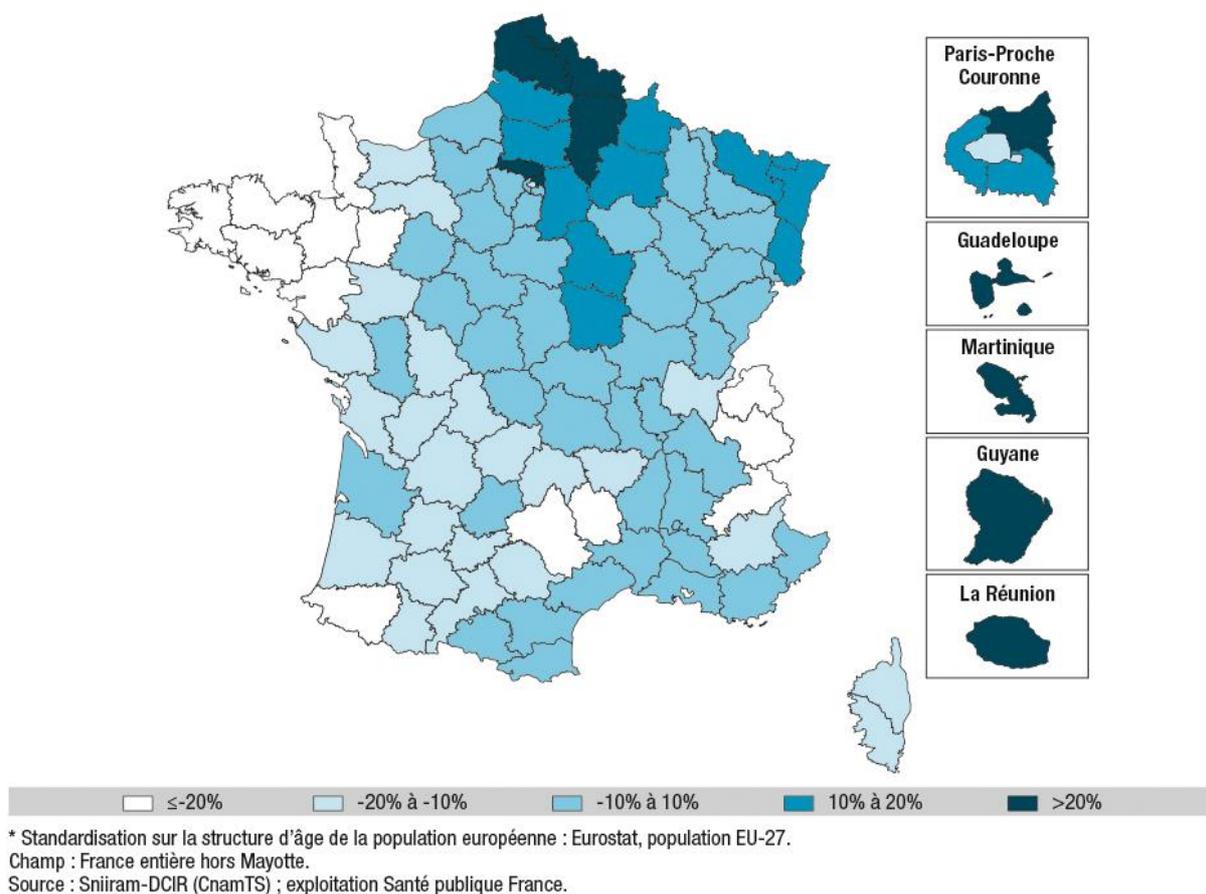
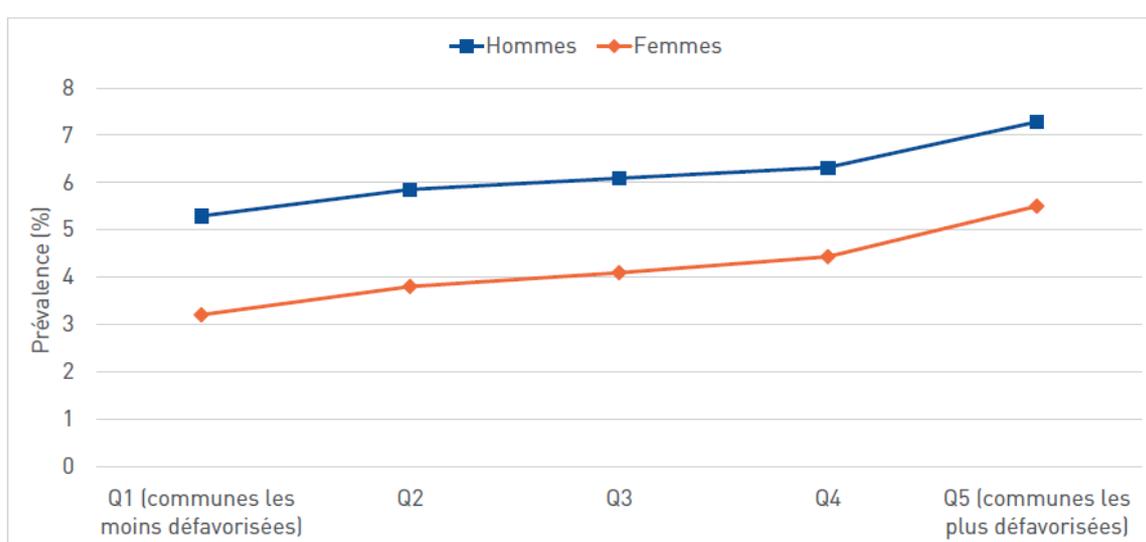


Figure 3. Variations de la prévalence* départementale du diabète traité pharmacologiquement par rapport à la prévalence* nationale en 2015 en France[10]

Les **personnes défavorisées sont plus touchées** par le diabète et la prévalence du diabète traité pharmacologiquement augmente également en fonction d'un indice territorial de désavantage social calculé à l'échelle de la commune à partir de données socio-économiques issues du recensement de la population (Figure 4).

Chez les moins de 60 ans, elle était deux fois plus élevée chez les personnes bénéficiant de la Couverture Maladie Universelle Complémentaire (CMUC) que chez celles n'en bénéficiant pas [8,11].



* Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne 2010 : Eurostat, population EU-27 / Champ : France métropolitaine, hors sections locales mutualistes / Source : SNDS-DCIR ; exploitation Santé publique France

Figure 4. Prévalence standardisée* du diabète traité pharmacologiquement selon le niveau de désavantage social de la commune de résidence en France métropolitaine en 2016[11]

Cependant, la prévalence du diabète pourrait être sous-estimée car les diabétiques non diagnostiqués ou non traités ne sont pas pris en compte. Selon l'étude nationale nutrition santé de 2006-2007 (ENNS), la **fréquence du diabète non diagnostiqué** était de **1%** en France et la **prévalence de l'hyperglycémie modérée** à jeun dans la population métropolitaine des 18-74 ans, était de **5,6%**. Cette prévalence de l'hyperglycémie modérée à jeun augmente avec l'âge et est deux fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes [12,13].

La prévalence du diabète a continué d'augmenter entre 2001 et 2011 et serait liée au vieillissement de la population ainsi qu'à l'accroissement de l'espérance de vie. Cette évolution serait également la conséquence d'une augmentation du surpoids et de l'obésité, ainsi qu'à l'amplification du dépistage.

Enfin, **l'incidence** du diabète en France peut être proche du **nombre d'admissions en affection longue durée (ALD)** pour le diabète [14].

Le **taux brut d'incidence** des ALD pour diabète était, en 2006 et en métropole, de **289 pour 100 000 habitants** soit 178 000 nouvelles admissions.

Le taux (standardisé sur l'âge) d'incidence était plus élevé chez l'homme que chez la femme et augmentait avec l'âge jusqu'à 64-75 ans avant de diminuer. Les différences régionales retrouvées pour la prévalence étaient également constatées avec l'incidence, plus élevée dans le Nord-Est et plus faible dans l'Ouest. Les taux d'incidence du diabète étaient plus élevés dans les Département d'Outre-Mer (DOM) qu'en métropole, et plus importants chez les femmes que chez les hommes [8,12].

En ce qui concerne la **mortalité du diabète**, celle-ci est calculée à partir des certificats de décès et de l'analyse de la cause initiale et des causes associées au décès.

Le taux brut de mortalité liée au diabète était estimé à **51/100 000 habitants** en 2006. Le diabète était mentionné comme cause initiale du décès dans 2,2% des certificats de décès et dans 6,1% des certificats comme cause associée au décès [12].

3 Physiopathologie

Le diabète de type 2 est la combinaison de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs environnementaux et sociaux (âge élevé, sédentarité, surpoids, alimentation riche en glucides rapides ou lipides). La principale anomalie métabolique précédant le diabète de type 2 est **l'insulinorésistance**, définie comme une moindre sensibilité tissulaire à l'insuline. Pour compenser et maintenir une normoglycémie, le pancréas va sécréter plus d'insuline (**hyperinsulinisme compensateur**), mais au fur et à mesure, ce dernier s'épuise et **l'insulinodéficience** apparaît, responsable de l'hyperglycémie [15].

L'excès de graisse au niveau du muscle et du tissu adipeux viscéral est responsable de l'insulinorésistance, c'est-à-dire une diminution de la sensibilité à l'insuline qui s'exerce au niveau périphérique, mais également hépatique.

3.1 L'insulinorésistance

- **Insulinorésistance périphérique :**

Elle existe constamment au cours du diabète de type 2. L'action de l'insuline sur les tissus périphériques est secondaire à la liaison de l'insuline à la membrane cellulaire par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique. Une anomalie de liaison de l'insuline à son récepteur (baisse du nombre de récepteurs), couplée à une modification de la transmission post-récepteur, sont responsables de l'insulinorésistance. Ceci aboutit à un défaut de captation musculaire du glucose, responsable en partie de l'hyperglycémie postprandiale.

- **Insulinorésistance hépatique :**

L'obésité conduit à la sécrétion d'acides gras libres par lipolyse et favorise la synthèse hépatique des triglycérides ainsi que la néoglucogenèse hépatique, participant au mécanisme d'insulinorésistance.

La production hépatique de glucose joue un rôle primordial dans l'élévation de la glycémie à jeun [16].

3.2 Les anomalies de l'insulinosécrétion

- **Anomalies cinétiques et quantitatives :**

La réponse insulinique à une stimulation glucosée intraveineuse s'effectue en deux phases [17] :

- une phase immédiate appelée pic précoce d'insulinosécrétion dans les premières minutes suivant le stimulus;
- une phase secondaire d'insulinosécrétion qui dure 60 à 120 minutes.

Au cours du diabète de type 2, le pic précoce est altéré très précocement. Par ailleurs, la réponse tardive et l'insulinémie qui en résulte restent dans tous les cas insuffisants par rapport à l'hyperglycémie contemporaine.

D'autre part, dans le diabète de type 2, il existe de façon constante une hyperglucagonémie relative qui participe à l'entretien de l'hyperglycémie.

- **Anomalies qualitatives :**

La maturation de l'insuline s'effectue dans la cellule bêta pancréatique à partir d'une prohormone nommée proinsuline. Celle-ci subit plusieurs scissions enzymatiques aboutissant à la sécrétion d'une molécule d'insuline mature et d'une molécule de peptide C. Chez le sujet normoglycémique, l'insuline mature représente plus de 95% de l'ensemble des produits insuliniques et les précurseurs (proinsuline et molécules intermédiaires) moins de 5%.

Il existe chez tous les patients diabétiques de type 2, des anomalies de la maturation de l'insuline ayant deux conséquences principales :

- la diminution proportionnelle de la quantité d'insuline mature, biologiquement active sécrétée (< 85%) ;
- l'augmentation quantitative et proportionnelle de la sécrétion des précurseurs insuliniques (> 15%) [15,16].

4 Les complications du diabète

Le diabète de type 2 est responsable de nombreuses complications qui procèdent de mécanismes complexes. Il faut distinguer les complications métaboliques, que nous citerons simplement, et les complications chroniques, microangiopathiques et macroangiopathiques.

4.1 Les complications métaboliques ou aiguës

Nous citons, sans développer, les comas hypoglycémique, hyperosmolaire, acidocétosique et l'acidose lactique.

4.2 Les complications chroniques

L'hyperglycémie prolongée, importante ou ignorée pendant de longues périodes, peut entraîner de façon indolore et silencieuse, une altération de la paroi interne des artères de petit et de gros calibre, avec des conséquences nombreuses, selon les organes concernés. Les mécanismes associent hyperglycémie, insulino-résistance, inflammation de bas grade et athérogénèse accélérée [18].

On distingue : la microangiopathie, atteinte des petits vaisseaux au niveau des yeux, des reins et des nerfs et la macroangiopathie, atteinte des artères de plus gros calibre au niveau des artères coronaires, carotides, cérébrales et des membres inférieurs jusqu'aux pieds.

4.2.1 La microangiopathie

- **La rétinopathie diabétique**

Première cause de cécité dans les pays développés chez les sujets de 20 à 60 ans, la rétinopathie diabétique reste longtemps asymptomatique et son évolution est pernicieuse [19].

Elle est absente lors du diagnostic du diabète de type 1 mais existe déjà dans 10 à 20 % des cas lors de la découverte du diabète de type 2 [19].

Elle est la **conséquence de l'hyperglycémie chronique** (corrélée au degré d'équilibre glycémique et à la durée du diabète) mais son évolution est également influencée par **l'équilibre tensionnel**.

La rétinopathie diabétique évolue de deux façons : l'ischémie se caractérisant par des territoires non perfusés, des hémorragies intra rétiniennes, des nodules cotonneux, des anomalies du calibre veineux et des néovaisseaux; la maculopathie œdémateuse (œdème maculaire), non systématiquement associée à la rétinopathie, est responsable d'une baisse de l'acuité visuelle [19].

Une prise en charge optimale du diabète avec **équilibre glycémique** ainsi que le **traitement de l'HTA** permettent de prévenir l'apparition de la rétinopathie ou d'en freiner l'évolution.

Une **surveillance ophtalmologique annuelle** est indispensable afin de permettre la mise en route de moyens thérapeutiques adaptés si nécessaire (photocoagulation laser, vitrectomie...).

Le patient doit être informé et éduqué sur la nécessité de réaliser un dépistage annuel (FO +- angiographie en cas de lésions au FO) [18,20].

- **La néphropathie diabétique :**

Le diabète est la **première étiologie d'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale** et le diabète de type 2 est la première cause d'entrée en dialyse en Europe. Environ 75% des diabétiques dialysés sont de type 2 [18].

Les mécanismes physiopathologiques de l'insuffisance rénale du diabète de type 2 sont complexes : sont intriquées d'une part, **la microangiopathie**, véritable complication du diabète, et d'autre part, **d'autres comorbidités** comme l'HTA, l'âge, l'athérosclérose. Une ponction biopsie rénale serait nécessaire pour différencier les lésions mais n'est réalisée que dans 20% des cas.

Le (Tableau 1) représente les différents stades de la néphropathie diabétique selon l'histologie, ainsi que l'évolution de l'albuminurie, de la pression artérielle et de la filtration glomérulaire.

Tableau 1. Classification des néphropathies diabétiques (source : CEEDMM, 2019)

		Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
Histoire naturelle	Caractéristiques	Hypertrophie rénale, hyperfiltration glomérulaire	Phase silencieuse	Néphropathie incipiens	Néphropathie	Insuffisance rénale
	Années après le diagnostic (schématique)	1 an	2–6 ans	7–15 ans	15–20 ans	20–30 ans
Albuminurie		Normale	Normale	Microalbuminurie (30-300 mg/24 h ou 20-200 mg/l)	Protéinurie (albuminurie > 300 mg/24 h ou 200 mg/l)	Protéinurie massive à faible lorsque la fonction rénale est profondément altérée

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
Pression artérielle	Normale	Normale	Peut être discrètement augmentée, perte de la baisse nocturne	Souvent élevée	Souvent élevée
Filtration glomérulaire	Élevée (de l'ordre de + 20 %)	Élevée à normale	Normale ou discrètement abaissée	Baisse de 10 ml/min/an en l'absence de traitement	Basse à effondrée
Histologie*	Hypertrophie glomérulaire sans signes en microscopie optique		Début d'expansion mésangiale diffuse	Poursuite de l'expansion mésangiale, épaissement de la membrane basale, constitution de nodules de sclérose, hyalinose artériolaire	Sclérose puis destruction glomérulaire et interstitielle,

La progression vers l'insuffisance rénale marque une **étape dans la progression du risque CV**. A titre d'exemple, la présence d'une microalbuminurie chez un diabétique de type 2 de plus de 50 ans est un marqueur de risque vasculaire et multiplie par 3 le risque de mortalité coronarienne dans les 10 ans [18].

Le traitement de l'insuffisance rénale [21] repose sur un contrôle de la glycémie, de la pression artérielle (<140/85 mmHg), des facteurs de risque associés (tabac). Il est recommandé de prescrire un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (SARTAN), protecteur rénal, ainsi que le suivi d'un régime hypoprotidique (0,8 g/kg/j) et limité en sel (environ 6g/j).

Le dépistage précoce de la néphropathie se fait par un dosage annuel de la créatinine et de la microalbuminurie rapportée à la créatininurie [18,20].

- **La neuropathie diabétique :**

La neuropathie diabétique est une **complication** souvent **tardive** cliniquement. La prévalence se situerait à plus de 20% chez les diabétiques toutes définitions de la neuropathie confondues mais pourrait atteindre jusqu'à 50% des diabétiques [22].

L'équilibre métabolique et la **durée d'évolution** du diabète sont les deux **facteurs déterminants** principaux, comme pour la rétinopathie. L'âge supérieur à 50 ans, le sexe masculin, la grande taille, le tabagisme, les carences en vitamine B sont des facteurs favorisants [22].

Il existe une classification des neuropathies diabétiques : (Tableau 2)

Tableau 2. Classification de la neuropathie diabétique (source : CEEDMM, 2019)

Neuropathie sensorimotrice	<ul style="list-style-type: none"> – Polynévrite sensitive distale symétrique = polynévrite – Mononévrite (par exemple, paralysie oculomotrice) – Polyradiculopathie thoracique
Neuropathie autonome	<ul style="list-style-type: none"> – Neuropathie cardiaque autonome – Neuropathie vasomotrice – Dysrégulation de la sudation, de la commande des glandes sébacées, en général par atteinte des contingents sympathiques et parasymphatiques au cours de la polynévrite. – Neuropathie autonome gastro-intestinale <ul style="list-style-type: none"> • gastroparésie • alternance diarrhée/constipation • incontinence fécale – Neuropathie autonome génito-urinaire <ul style="list-style-type: none"> • dysfonction vésicale, le plus souvent une vessie rétionnelle, dilatée avec mictions par engorgement, plus rarement par une vessie intolérante au remplissage avec mictions fréquentes • éjaculation rétrograde, dysfonction sexuelle, troubles de l'érection

La neuropathie diabétique débutante est souvent silencieuse et doit être recherchée activement. Le dépistage repose sur la recherche annuelle d'une neuropathie, par l'examen des pieds avec le monofilament ainsi que la recherche de déformations, d'hyperkératose, un interrogatoire précis (douleurs des membres inférieurs, sensibilité...). **L'équilibre glycémique**, ainsi que **l'éviction des facteurs favorisants** sont les seuls traitements efficaces et préventifs [20].

Une fois la neuropathie installée, l'enjeu est d'éviter son aggravation vers les complications (notamment le mal perforant plantaire). Le traitement repose encore sur l'équilibre glycémique [20].

Le reste du traitement est symptomatique, avec des antalgiques classiques mais surtout des antiépileptiques et antidépresseurs [18–20].

4.2.2 La macroangiopathie

Le diabète est un **facteur de risque CV majeur et indépendant**. Les autres facteurs de risque (HTA, dyslipidémie, tabagisme), souvent présents chez les diabétiques, majorent l'effet délétère du diabète.

Être diabétique de type 2 projette dans la **zone de haut risque CV**.

Soixante-quinze pour cent des diabétiques décèdent des complications de l'athérosclérose et la mortalité liée à l'athérosclérose est multipliée par deux chez le diabétique par rapport aux non diabétiques [19].

L'hyperglycémie majore les processus de l'athérosclérose, aggravant la souffrance endothéliale liée à l'afflux de substrats glucidiques dans la cellule et au stress oxydant généré [23].

La présentation clinique est celle de l'**ischémie myocardique**, particulièrement **silencieuse** chez le diabétique. Les lésions coronaires sont plus sévères, plus diffuses, avec une atteinte multitronculaire dans environ 50 % des cas [18].

L'infarctus du myocarde est souvent responsable d'une insuffisance cardiaque séquellaire chez le diabétique.

Une autre particularité est l'**artériopathie des membres inférieurs**, dont la claudication intermittente est souvent absente en raison d'une neuropathie associée. Elle se caractérise chez le diabétique par sa topographie : dans un tiers des cas, elle est proximale et corrélée aux facteurs de risque classiques (HTA, dyslipidémie et tabac) ; dans un tiers des cas, elle est distale (au-dessous du genou) et dans un tiers des cas, elle est globale [19].

Le risque **d'accident vasculaire cérébral (AVC)** est augmenté de 2 à 5 fois dans le diabète. Les AVC sont caractérisés par une origine ischémique plus fréquente, une mortalité plus élevée et un handicap résiduel plus important [18].

La prévention de la macroangiopathie est essentielle et repose sur le traitement des facteurs de risque :

- Contrôle glycémique
- Traitement d'une dyslipidémie et d'une HTA
- Arrêt de l'intoxication tabagique
- Activité physique, alimentation équilibrée et contrôle du poids

4.2.3 Le pied diabétique

En raison des microtraumatismes auxquels il est soumis, le pied est particulièrement affecté par le diabète, fragilisé au préalable par l'artériopathie et la neuropathie distales.

L'association plus ou moins complète des trois composantes suivantes est responsable des troubles trophiques du pied [24]:

- **la neuropathie sensitive** (insensibilité du pied aux traumatismes, absence de message douloureux favorisant les déformations, l'hyperappui...) et **végétative** (sécheresse cutanée);
- **l'artérite distale** : moins d'oxygénation avec retard de cicatrisation, risque de gangrène ;
- l'augmentation du **risque infectieux** liée aux perturbations métaboliques et favorisant la dissémination osseuse profonde et/ou générale.

Les lésions les plus fréquentes sont le mal perforant plantaire, les ulcérations péri-unguéales et le pied de Charcot.

Le **dépistage annuel** des lésions doit être systématique et l'**éducation thérapeutique** du patient est essentielle (auto-examen, hygiène).

La prise en charge thérapeutique, nécessaire à la cicatrisation, repose sur une décharge du pied, une orthoplastie ainsi qu'une prise en charge globale métabolique, lésionnelle, anti-infectieuse [18,20].

4.2.4 Les autres complications

Les **infections** dans le diabète sont plus fréquentes, plus graves, avec une mortalité légèrement accrue. Certaines localisations sont particulièrement évocatrices du diabète : otite maligne externe, pyélonéphrite et cholécystite emphysemateuses, septicémie fongique...[25].

Le diabétique est également soumis aux risques de maladie parodontale, d'infections et d'abcès dentaires. Sur le plan ophtalmologique, d'autres complications se rencontrent : la cataracte, des paralysies oculomotrices (III, IV et VI) [18,20].

5 Prise en charge du diabète

5.1 Prise en charge médicale et thérapeutique

Le diabète est une maladie chronique, qui évolue dans le temps. Chaque patient est unique et la prise en charge doit être individualisée, personnalisée et réévaluée régulièrement.

La prise en charge médicale repose sur trois piliers :

- Mesures hygiéno-diététiques
- Traitements médicamenteux
- Education thérapeutique

5.1.1 Mesures hygiéno-diététiques

L'ensemble de la population, diabétique ou non, devrait observer en théorie les mesures hygiéno-diététiques du diabète, à quelques exceptions près. Au moment du diagnostic du diabète, le premier traitement à instaurer est (le plus souvent) non médicamenteux : il s'agit d'une **alimentation équilibrée et adaptée** à chaque patient ainsi que la pratique ou le renforcement d'une **activité physique**. Ces mesures sont à mettre en place dès le début mais surtout, elles doivent être maintenues tout au long du suivi du patient et donc, réévaluées régulièrement. Elles nécessitent une participation active du malade et une éducation thérapeutique adaptée [26].

- **Diététique :**

On recommande une **alimentation saine, variée et équilibrée**, et une éviction des restrictions.

Il est conseillé de réaliser trois repas par jour, aux horaires réguliers et d'éviter de sauter des repas pour limiter les hypoglycémies (notamment en cas de traitement par sulfamide ou par insuline).

La composition est d'environ 50% de glucides, 15-20% de protides, 30-35% de lipides, proche de celle recommandée pour la population générale.

Les **glucides complexes** sont à privilégier, apportant une part importante de la ration alimentaire et représentant également une source de vitamines, minéraux et fibres. Il est préférable de consommer des aliments à index glycémique moyen ou bas et de limiter les sucres simples (sodas...), responsables d'une élévation rapide et importante de la glycémie.

Les **matières grasses** doivent être **limitées** en quantité car les lipides sont les aliments les plus énergétiques. On recommande de limiter les lipides saturés (huile de palme, fromages, viandes et charcuterie) et d'augmenter la consommation en poissons et en huiles végétales, riches en lipides poly et mono-insaturés. Les protéines sont présentes dans la viande mais également dans les légumineuses (dans l'idéal, 50% de protéines animales et 50% de protéines végétales) [27].

Il n'est pas toujours facile pour les patients d'assimiler et d'appliquer ces mesures, chacun a ses propres habitudes, représentations, goûts et coutumes.

Le recours à une diététicienne est parfois nécessaire : il permet d'aider le patient et de renforcer sa motivation, sa confiance en soi [26,28].

- **Activité physique :**

L'activité physique régulière chez le patient diabétique a **plusieurs avantages** : elle permet d'équilibrer les glycémies et de diminuer l'insulinorésistance, elle améliore les chiffres tensionnels et le bilan lipidique, réduisant les complications liées au diabète, notamment au niveau cardio-vasculaire. Elle permet également de perdre du poids ou de le stabiliser, de maintenir la force musculaire, ainsi qu'améliorer la qualité de vie et de renforcer l'estime et la confiance en soi.

Au cours d'un entretien particulier, le médecin doit rechercher les besoins, les souhaits, les capacités et la motivation du patient afin de conseiller l'activité physique la plus adaptée.

Les recommandations préconisent de pratiquer une **activité physique d'intensité modérée** (marche rapide, natation, vélo) 2h30 par semaine, associée à du **renforcement musculaire**, deux à trois par semaine.

De plus, dans la vie courante, toutes les activités de loisirs, jardinage, danse, marche, permettent de majorer l'activité physique.

Tous les types d'activités physiques doivent donc être encouragés, en évitant toutefois les sports dangereux.

Aujourd'hui, de nombreux outils existent pour accompagner le patient et favoriser sa motivation, comme les podomètres, les applications sur smartphone. Le recours à un éducateur sportif ou à l'inscription dans un club est parfois utile et de plus en plus fréquent.

5.1.2 Traitements médicamenteux

Si malgré les mesures précédentes, mises en place correctement et suivies, les objectifs glycémiques ne sont pas atteints au bout de 3 à 6 mois ou parfois, si les glycémies sont très déséquilibrées avant leur mise en œuvre, l'introduction d'un traitement médicamenteux est indispensable. De nombreux médicaments sont déjà présents sur le marché.

5.1.2.1 Les anciens traitements

➤ Les biguanides :

Les molécules commercialisées sont la **metformine** (Glucophage® et Stagid®).

La metformine est le **traitement de première intention** en monothérapie après échec des mesures hygiéno-diététiques. Elle peut être associée à toutes les autres classes.

Cette molécule est antihyperglycémiant en agissant à trois niveaux :

- Diminution de l'absorption intestinale du glucose
- Diminution de la néoglucogenèse hépatique
- Augmentation de la captation du glucose par les muscles squelettiques

La metformine est **le traitement de l'insulinorésistance**, elle n'a pas d'effet sur le poids et n'induit pas d'hypoglycémies.

Les principaux effets indésirables sont la survenue de troubles digestifs, pouvant être limités par une prise durant les repas, une augmentation progressive des doses, une utilisation de la metformine sous forme de Stagid®, mieux toléré, ainsi que la survenue d'une acidose lactique, rare mais dont la gravité est redoutée.

La metformine doit être adaptée à la fonction rénale et est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique, respiratoire et cardiaque [26,29,30].

➤ **Les Sulfamides hypoglycémiants (SH) :**

Les SH sont des insulinosécréteurs ; ils stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas mais leur efficacité est limitée dans le temps avec l'épuisement progressif des réserves pancréatiques en insuline.

Les principaux effets indésirables sont la **prise de poids** et la survenue d'**hypoglycémies**, préoccupantes et dangereuses en cas d'insuffisance rénale ou chez des sujets âgés, fragiles. Les avantages sont leur **faible coût** et l'**efficacité** marquée sur l'**HbA1c** en début de traitement.

La prescription de SH doit être prudente, progressive et nécessite une autosurveillance glycémique afin d'adapter la posologie et dépister d'éventuelles hypoglycémies. Les principales contre-indications sont l'insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire (DFG)<30ml/min/1,73m²) et l'insuffisance hépatique [26,29].

➤ **Les glinides** : Répaglinide (Novonorm®)

Le Répaglinide, également insulinosécréteur, est caractérisé par sa cinétique rapide et son élimination biliaire; il peut donc être **utilisé en cas d'insuffisance rénale**. Il nécessite **plusieurs prises quotidiennes** et de par son effet insulinosécréteur, il est responsable d'**hypoglycémies**. Il est surtout efficace sur les glycémies postprandiales et peut donc être utile chez les patients ayant des prises alimentaires irrégulières. Sa prescription nécessite également une autosurveillance glycémique [26,29].

➤ **Les inhibiteurs des alpha-glucosidases (IAG)** :

La classe des IAG, connue depuis de nombreuses années, ralentit l'absorption intestinale des glucides et réduit l'hyperglycémie post-prandiale. Les avantages sont le faible coût, l'absence d'hypoglycémies et une efficacité sur les glycémies post-prandiales. Son utilisation est limitée par la survenue de flatulences, de diarrhées et de douleurs abdominales [26].

➤ **L'insuline** :

L'insuline est le traitement de référence dans le diabète de type 1 et devient indispensable dans le diabète de type 2 lorsque l'insulinopénie devient profonde. Parmi les insulines [26,29], on retrouve :

- **Les analogues rapides** (Novorapid, Humalog, Apidra) / **ultrarapides** (Fiasp) et **l'insuline ordinaire d'action rapide** (Actrapid, Umuline rapide, Insuman), qui couvrent le métabolisme d'un repas (durée d'action : environ 3-4 heures pour un analogue rapide et 6 heures pour une insuline ordinaire);
- **Les insulines intermédiaires** (Insulatard, Umuline NPH), qui couvrent le besoin basal de la moitié d'une journée (durée d'action : 12 heures) ;

- **Les insulines mixtes** associent des analogues rapides dans des mélanges préconditionnés avec une insuline intermédiaire (Novomix 30, 50, 70 et Humalog Mix 25 et 50), pour couvrir aussi le besoin du repas suivant l'injection. Elles ne sont pratiquement plus utilisées ;
- **Les analogues lents**, qui visent à couvrir le besoin basal des 24 heures en une injection : Lévémir (durée d'action : 16 heures), Lantus/ Abasaglar (durée d'action : 24 heures), Toujeo (durée d'action : environ 36 heures), Tresiba. (durée d'action : 40 heures).

5.1.2.2 Les nouveaux traitements

Ils correspondent à la **voie des incrétines**. Les incrétines (*glucagon like peptide-1* (GLP-1) et *glucose-dependent insulintropic peptide* (GIP)) sont des hormones intestinales libérées après une prise orale de glucose, qui augmentent la sécrétion d'insuline en réponse à l'hyperglycémie et inhibent celle du glucagon. La sécrétion insulinaire n'est stimulée qu'en hyperglycémie, sans risque d'hypoglycémie. Le GLP-1 est dégradé physiologiquement par une enzyme, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) [31].

Deux classes thérapeutiques ont été développées à partir de ces incrétines (Figure 5): les gliptines (ou inhibiteurs de la DPP-4 (IDPP-4)) inhibent la DPP-4 et limitent la dégradation du GLP-1 endogène ; les analogues du GLP1 (GLP1-RA) qui miment l'action du GLP-1 endogène, tout en étant résistant à la DPP-4.

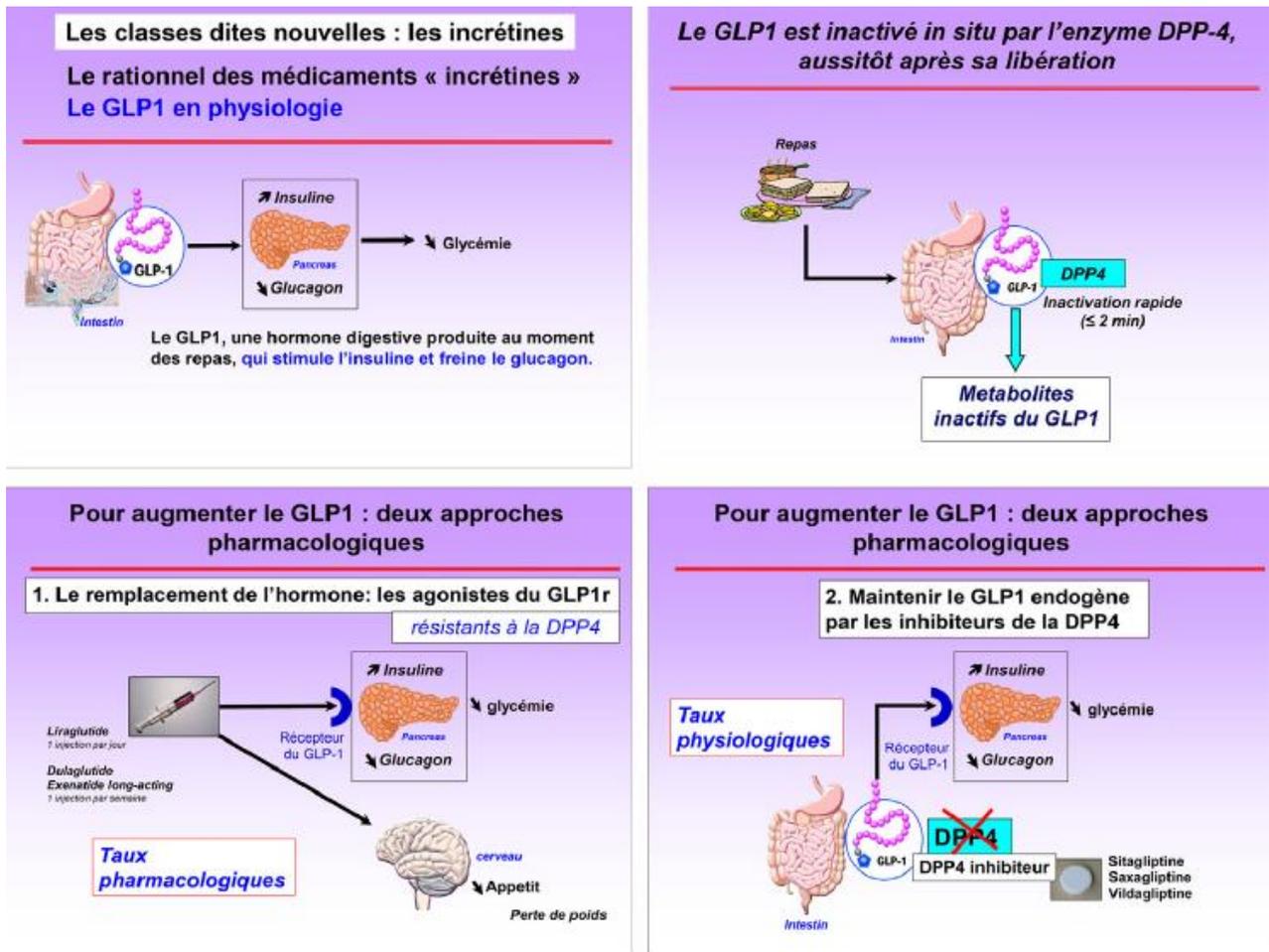


Figure 5. Les médicaments dits incrétines [32]

5.1.2.2.1 Les IDPP-4 ou gliptines :

De nombreux IDPP4 sont disponibles, trois en France, la sitagliptine, la saxagliptine et la vildagliptine. La prise se fait par voie orale, une à deux fois par jour selon les molécules. Ils n'entraînent **pas de troubles digestifs ni d'hypoglycémies** et leur **effet pondéral est neutre**. La posologie de certaines molécules nécessite une adaptation en cas d'insuffisance rénale modérée.

La sitagliptine (Januvia®, Xelevia®) est le chef de file des IDPP4. Elle a démontré, dans l'étude TECOS [26,33,34], sa sécurité vis-à-vis du risque de mortalité et/ou d'hospitalisation liées à l'insuffisance cardiaque alors que la saxagliptine augmente le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'étude SAVOR -TIMI 53[35] et doit donc être évitée.

Les IDDP4 ne sont pas recommandés en cas d'antécédent de pancréatite.

5.1.2.2.2 Les GLP1-RA :

➤ Rôles physiologiques du GLP-1

Le GLP-1, de nature polypeptidique, est sécrété par les cellules endocrines intestinales L, retrouvées à la fin de l'iléon et dans le colon, secondairement à la transformation de son précurseur, le proglucagon [36].

Le GLP-1 est libéré lors de la prise d'un repas, il exerce son action à différents niveaux et est rapidement dégradé par une enzyme, la DPP4 [37].

Ses différentes actions pharmacologiques sont à la fois directes et indirectes (via le système nerveux central) sur de nombreux organes [38,39]. Il se fixe sur son récepteur, exprimé sur les îlots pancréatiques, le système nerveux périphérique, les reins et le cœur.

Au niveau du pancréas, la fixation du GLP1 ou d'un GLP1-RA inhibe la sécrétion de glucagon par les cellules alpha et favorise la prolifération des cellules bêta, leur sensibilité au glucose et la sécrétion d'insuline [39].

Au niveau du système immunitaire, le GLP1-RA présente des propriétés anti-inflammatoires, entraînant des effets cardioprotecteurs et neuroprotecteurs [39].

Les GLP1-RA augmentent la sensation de satiété par leur action sur le système nerveux parasympathique [39,40] (Figure 6).

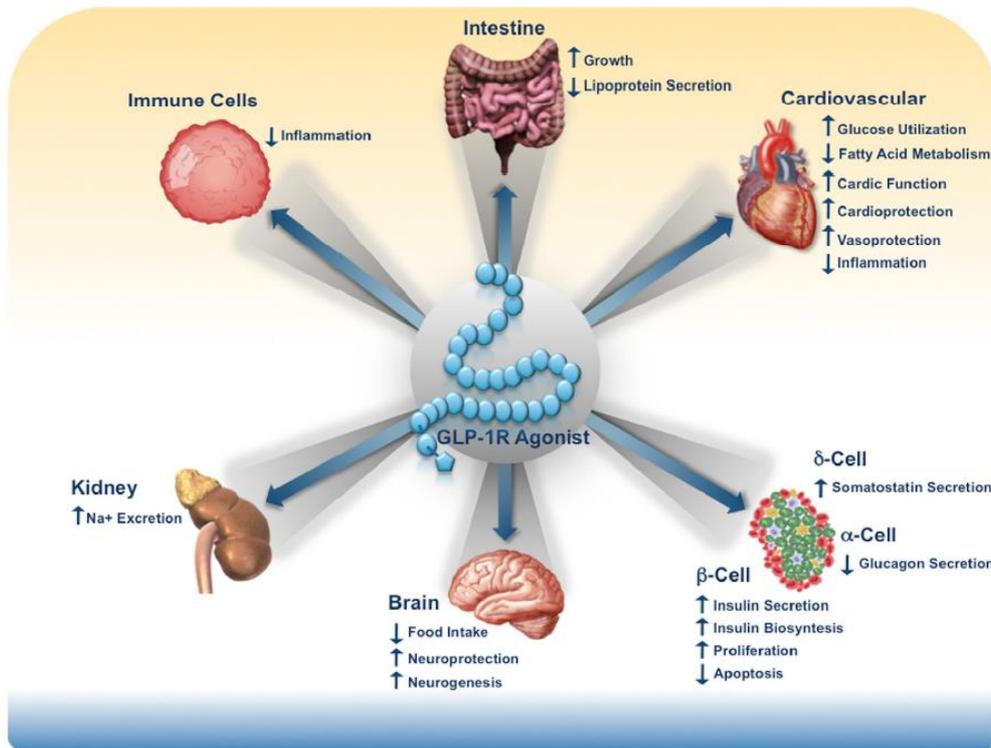


Figure 6. Effets pharmacologiques directs des analogues du GLP-1 [39]

Les effets pharmacologiques indirects (Figure 7) comprennent un ralentissement de la vidange gastrique et de la motilité intestinale, une réduction de la synthèse hépatique de glucose et de lipides, une diminution de la lipogénèse (tissu adipeux blanc). Ils favorisent également la thermogénèse (tissu adipeux brun) et l'assimilation du glucose par les adipocytes et les muscles squelettiques [39,40]. L'ensemble de ces actions contribue à induire une perte de poids.

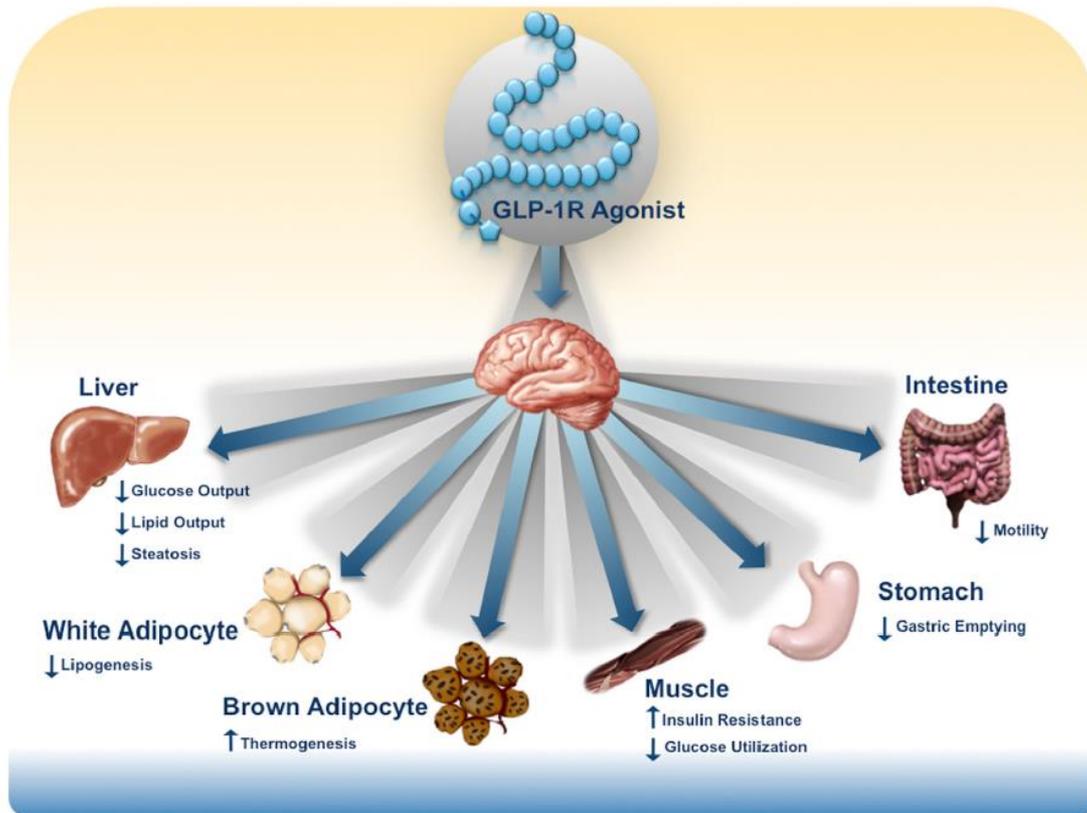


Figure 7. Effets pharmacologiques indirects des analogues du GLP-1 [39]

Les GLP1-RA agissent sur le récepteur au GLP-1 et exercent une action similaire au GLP-1 endogène. Ils ont été optimisés pour résister à la dégradation par la DPP4.

➤ Molécules

Les GLP1-RA peuvent être classés en deux catégories selon leur pharmacocinétique, les analogues courts et les analogues longs, mais peuvent être aussi classés selon leur poids moléculaire.

Les analogues courts, en raison de leur durée d'action de quelques heures, sont représentés en France par l'exenatide (Byetta®). Ce sont des analogues de l'exendine-4, reproduction synthétique d'une protéine issue du venin d'un lézard appelé *Gila monster* [41].

Ils ne sont plus guère employés car ils sont moins puissants en termes d'effet hypoglycémiant que les analogues longs, nécessitent deux injections par jour et sont sans bénéfice CV établi [32].

Les analogues longs sont définis par une durée d'action plus longue bien que très variable d'une molécule à l'autre, permettant soit une injection par jour pour le liraglutide (Victoza®), soit une injection par semaine pour le dulaglutide (Trulicity®), le sémaglutide (Ozempic®) et l'exénatide de longue durée d'action (Byduréon®). L'albiglutide n'est pas commercialisé en France.

Le dulaglutide (Trulicity®) est remboursé en 0,75 et 1,5 mg (Figure 8).



Figure 8. Trulicity® 0,75-1,5-3 et 4,5mg [42]

Le sémaglutide (Ozempic®) existe en 0,25, 0,5 et 1mg (Figure 9).



Figure 9. Ozempic® 0,25-0,5 et 1 mg[43]

Liraglutide (Victoza®) : 0,6, 1,2 et 1,8 mg (Figure 10).



Figure 10. Victoza® 0,6-1,2 et 1,8mg

L'exenatide (Byetta®) en 5 et 10 µg (Figure 11).



Figure 11. Byetta® 5 et 10 µg [44]

L'exenatide de longue durée d'action (Byduréon®) existe en 2mg (Figure 12).



Figure 12. Byduréon® 2 mg [45]

➤ Inconvénients

Les GLP1-RA ont l'**inconvénient** d'être injectables et présentent des effets secondaires à type de nausées et vomissements au moment de l'instauration du traitement, d'où une posologie réduite au départ. Ces effets secondaires digestifs disparaissent généralement en quelques semaines mais obligent parfois à l'arrêt du traitement et à la prudence chez le sujet âgé ou insuffisant rénal [32,37].

➤ **Avantages**

Les GLP1-RA ont des avantages importants qui en font un traitement antidiabétique majeur.

L'efficacité hypoglycémiante est importante (mais sans hypoglycémie), supérieure à celle des traitements oraux puisque la baisse d'HbA1c peut aller de 0,9 à près de 2% selon les molécules mais aussi selon la valeur d'HbA1c de départ. S'y ajoute l'avantage important de la **perte de poids** avec une perte moyenne de 2kg, pouvant aller à 5kg et même plus, dans environ 25% de cas bon répondeurs. Ils n'entraînent **pas d'hypoglycémies** [46–48].

Depuis 2008, la *Food and Drug Administration* (FDA) des Etats-Unis, puis l'*European Medicines Agency* (EMA), à la suite de doutes concernant certains effets cardiovasculaires néfastes [49] d'une classe thérapeutique, les glitazones, ont exigé pour tous les nouveaux antidiabétiques des **études de sécurité CV** avec pour critère principal le *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE). Le MACE regroupe l'ensemble des événements CV majeurs : la mortalité CV, les infarctus du myocarde et AVC non fatals [46,50].

Les principales études sont détaillées ci-dessous :

La première étude, **ELIXA** [51], a démontré une sécurité CV, mais sans bénéfice CV significatif du lixisénatide versus placebo.

L'étude **LEADER** [52], avec le liraglutide 1,8mg versus placebo, a mis en évidence une réduction significative du MACE (-13%), sur la mortalité CV et la mortalité toutes causes, sans baisse significative des IDM et des AVC non létaux, ni modification de la fréquence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque [46,53,54] (Tableau 3).

Tableau 3. Critères de jugement primaire et secondaires [52]

Outcome	Liraglutide (N=4668)	Incidence Rate	Placebo (N=4672)	Incidence Rate	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of patients (%)	no. of events/ 100 patient-yr	no. of patients (%)	no. of events/ 100 patient-yr		
Primary composite outcome†	608 (13.0)	3.4	694 (14.9)	3.9	0.87 (0.78–0.97)	0.01
Expanded composite outcome‡	948 (20.3)	5.3	1062 (22.7)	6.0	0.88 (0.81–0.96)	0.005
Death from any cause	381 (8.2)	2.1	447 (9.6)	2.5	0.85 (0.74–0.97)	0.02
Death from cardiovascular causes	219 (4.7)	1.2	278 (6.0)	1.6	0.78 (0.66–0.93)	0.007
Death from noncardiovascular causes	162 (3.5)	0.9	169 (3.6)	1.0	0.95 (0.77–1.18)	0.66
Myocardial infarction§	292 (6.3)	1.6	339 (7.3)	1.9	0.86 (0.73–1.00)	0.046
Fatal§	17 (0.4)	0.1	28 (0.6)	0.2	0.60 (0.33–1.10)	0.10
Nonfatal	281 (6.0)	1.6	317 (6.8)	1.8	0.88 (0.75–1.03)	0.11
Silent§	62 (1.3)	0.3	76 (1.6)	0.4	0.86 (0.61–1.20)	0.37
Stroke§	173 (3.7)	1.0	199 (4.3)	1.1	0.86 (0.71–1.06)	0.16
Fatal§	16 (0.3)	0.1	25 (0.5)	0.1	0.64 (0.34–1.19)	0.16
Nonfatal	159 (3.4)	0.9	177 (3.8)	1.0	0.89 (0.72–1.11)	0.30
Transient ischemic attack§	48 (1.0)	0.3	60 (1.3)	0.3	0.79 (0.54–1.16)	0.23
Coronary revascularization	405 (8.7)	2.3	441 (9.4)	2.5	0.91 (0.80–1.04)	0.18
Hospitalization for unstable angina pectoris	122 (2.6)	0.7	124 (2.7)	0.7	0.98 (0.76–1.26)	0.87
Hospitalization for heart failure	218 (4.7)	1.2	248 (5.3)	1.4	0.87 (0.73–1.05)	0.14
Microvascular event	355 (7.6)	2.0	416 (8.9)	2.3	0.84 (0.73–0.97)	0.02
Retinopathy	106 (2.3)	0.6	92 (2.0)	0.5	1.15 (0.87–1.52)	0.33
Nephropathy	268 (5.7)	1.5	337 (7.2)	1.9	0.78 (0.67–0.92)	0.003

* Hazard ratios and P values were estimated with the use of a Cox proportional-hazards model with treatment as a covariate.

† The primary composite outcome in the time-to-event analysis consisted of the first occurrence of death from cardiovascular causes (181 patients in the liraglutide group vs. 227 in the placebo group), nonfatal (including silent) myocardial infarction (275 vs. 304), or nonfatal stroke (152 vs. 163). The P value is for superiority.

‡ The expanded composite outcome included death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, coronary revascularization, or hospitalization for unstable angina pectoris or heart failure.

§ This analysis was not prespecified.

L'étude **SUSTAIN-6** [55] a montré que le sémaglutide 0,5 ou 1mg versus placebo était également associé à une réduction du MACE (-26%), avec réduction significative des AVC, sans diminution de la mortalité CV et des IDM [46,53] (Tableau 4).

Tableau 4. Critères de jugement primaire et secondaires [55]

Outcome	Semaglutide (N = 1648)		Placebo (N = 1649)		Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
	no. (%)	no./100 person-yr	no. (%)	no./100 person-yr		
Primary composite outcome†	108 (6.6)	3.24	146 (8.9)	4.44	0.74 (0.58–0.95)	<0.001 for noninferiority; 0.02 for superiority
Expanded composite outcome‡	199 (12.1)	6.17	264 (16.0)	8.36	0.74 (0.62–0.89)	0.002
All-cause death, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal stroke	122 (7.4)	3.66	158 (9.6)	4.81	0.77 (0.61–0.97)	0.03
Death						
From any cause	62 (3.8)	1.82	60 (3.6)	1.76	1.05 (0.74–1.50)	0.79
From cardiovascular cause	44 (2.7)	1.29	46 (2.8)	1.35	0.98 (0.65–1.48)	0.92
Nonfatal myocardial infarction	47 (2.9)	1.40	64 (3.9)	1.92	0.74 (0.51–1.08)	0.12
Nonfatal stroke	27 (1.6)	0.80	44 (2.7)	1.31	0.61 (0.38–0.99)	0.04
Hospitalization for unstable angina pectoris	22 (1.3)	0.65	27 (1.6)	0.80	0.82 (0.47–1.44)	0.49
Revascularization	83 (5.0)	2.50	126 (7.6)	3.85	0.65 (0.50–0.86)	0.003
Hospitalization for heart failure	59 (3.6)	1.76	54 (3.3)	1.61	1.11 (0.77–1.61)	0.57
Retinopathy complications§	50 (3.0)	1.49	29 (1.8)	0.86	1.76 (1.11–2.78)	0.02
New or worsening nephropathy¶	62 (3.8)	1.86	100 (6.1)	3.06	0.64 (0.46–0.88)	0.005

L'étude **REWIND** [56] a montré, avec le dulaglutide 0,75 ou 1,5 mg versus placebo, une réduction de 12% du MACE avec réduction significative de 24% des AVC, sans diminution significative de la mortalité toutes causes, de la mortalité CV et des IDM non fatals [53] (Tableau 5).

La différence entre l'étude REWIND et les autres études de sécurité CV porte sur le fait que la majorité des patients diabétiques type 2 inclus étaient en prévention CV primaire, alors que dans les autres études, les patients étaient majoritairement en prévention CV secondaire.

Tableau 5. Critères de jugement primaire et secondaires [56]

	Dulaglutide (n=4949)		Placebo (n=4952)		Hazard ratio (95% CI)	p value
	Number of patients (%)	Incidence rate (number of events per 100 person-years)	Number of patients (%)	Incidence rate (number of events per 100 person-years)		
Primary composite outcome	594 (12.0%)	2.35	663 (13.4%)	2.66	0.88 (0.79-0.99)*	0.026
Myocardial infarction	223 (4.5%)	0.87	231 (4.7%)	0.91	0.96 (0.79-1.15)	0.63
Non-fatal myocardial infarction	205 (4.1%)	0.80	212 (4.3%)	0.84	0.96 (0.79-1.16)	0.65
Fatal myocardial infarction	26 (0.5%)	0.10	20 (0.4%)	0.08	1.29 (0.72-2.30)	0.40
Stroke	158 (3.2%)	0.61	205 (4.1%)	0.81	0.76 (0.62-0.94)	0.010
Non-fatal stroke	135 (2.7%)	0.52	175 (3.5%)	0.69	0.76 (0.61-0.95)	0.017
Fatal stroke	26 (0.5%)	0.10	33 (0.7%)	0.13	0.78 (0.47-1.30)	0.34
Cardiovascular death†	317 (6.4%)	1.22	346 (7.0%)	1.34	0.91 (0.78-1.06)	0.21
Non-cardiovascular death	219 (4.4%)	0.84	246 (5.0%)	0.95	0.88 (0.73-1.06)	0.18
All-cause death	536 (10.8%)	2.06	592 (12.0%)	2.29	0.90 (0.80-1.01)	0.067
Hospital admission for heart failure or urgent visit	213 (4.3%)	0.83	226 (4.6%)	0.89	0.93 (0.77-1.12)	0.46
Hospital admission for unstable angina	88 (1.8%)	0.34	77 (1.6%)	0.30	1.14 (0.84-1.54)	0.41
Composite microvascular outcome (eye or renal outcome)	910 (18.4%)	3.76	1019 (20.6%)	4.31	0.87 (0.79-0.95)	0.0020
Eye outcome‡	95 (1.9%)	0.37	76 (1.5%)	0.30	1.24 (0.92-1.68)	0.16
Renal outcome§	848 (17.1%)	3.47	970 (19.6%)	4.07	0.85 (0.77-0.93)	0.0004

All hazard ratios (HRs) were estimated with Cox proportional hazards models and p values are two-sided. * After accounting for $\alpha=0.009$ spent on the primary outcome for the interim analysis, the α for the final analysis is 0.0467, and the HR is 0.88 (95.33% CI 0.79-0.99). †Includes deaths of unknown cause. ‡Photocoagulation, anti-vascular endothelial growth factor therapy, or vitrectomy. §New macroalbuminuria, a sustained decline in estimated glomerular filtration rate of 30% or more from baseline, or chronic renal replacement therapy.

L'étude **HARMONY OUTCOMES** [57] menée avec l'albiglutide versus placebo, a montré un effet cardioprotecteur, avec une réduction de 22% du MACE et -25% des IDM mortels et non mortels, sans diminution significative des AVC et de la mortalité CV [46,50] (Tableau 6).

Tableau 6. Critères de jugement primaire et secondaires [57]

Outcome	Albiglutide	Incidence	Placebo	Incidence	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	(N=4731)	Rate	(N=4732)	Rate		<i>Noninferiority</i> <i>Superiority</i>
	<i>no. of patients</i> (%)	<i>no. of events/ 100 patient-yr</i>	<i>no. of patients</i> (%)	<i>no. of events/ 100 patient-yr</i>		
Primary composite outcome [†]	338 (7.1)	4.57	428 (9.0)	5.87	0.78 (0.68 – 0.90)	<0.0001 =0.0006
Secondary outcomes						<i>Superiority</i> <i>(nominal)</i>
Expanded composite ^{††}	373 (7.9)	5.06	468 (9.9)	6.45	0.78 (0.69 – 0.90)	<0.001
Death from cardiovascular causes	122 (2.6)	1.61	130 (2.7)	1.72	0.93 (0.73 – 1.19)	0.578
Fatal or nonfatal myocardial infarction	181 (3.8)	2.43	240 (5.1)	3.26	0.75 (0.61 – 0.90)	0.003
Fatal or nonfatal stroke	94 (2.0)	1.25	108 (2.3)	1.45	0.86	0.300

Enfin, les **effets rénaux** des GLP1-RA ont été examinés dans plusieurs essais, en tant que critère secondaire. A ce jour, les effets bénéfiques des GLP1-RA sur le déclin de la fonction rénale ne sont pas démontrés, alors que les effets sur le débit d'albuminurie semblent prometteurs [52,55,56,58,59].

5.1.2.2.3 Les inhibiteurs du SGLT2 ou gliflozines :

Cette nouvelle classe médicamenteuse a été autorisée en France en avril 2020. Actuellement, deux traitements sont autorisés, la Dapagliflozine 10mg (Forxiga®) et l'Empagliflozine 10 et 25mg (Jardiance®).

Les ISGLT-2 empêchent la réabsorption du glucose au niveau du tubule contourné proximal, entraînant une glycosurie proportionnelle à l'hyperglycémie et permettent d'abaisser la glycémie. L'effet s'arrête quand la glycémie redevient normale, n'entraînant **pas d'hypoglycémies**. Parallèlement, la perte calorique de la glycosurie aide au **contrôle du poids** (perte moyenne de 2 à 4kg) [34], et la perte sodée a un **effet diurétique antihypertenseur** (baisse de 4mmHg en moyenne de la PAS et 1,6mmHg de la PAD) [60].

Les gliflozines ont démontré leur **sécurité cardiovasculaire** ainsi qu'une **protection rénale** dans plusieurs études [61–63]. La supériorité de ces molécules par rapport à un placebo sur la réduction du MACE pour l'empagliflozine et la canagliflozine, la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque pour la dapagliflozine, ont également été démontrées (Tableau 7).

Tableau 7. Résumé des résultats des études de sécurité CV ayant testé un ISGLT2 versus placebo[64]

Études	EMPA-REG OUTCOME [7]	CANVAS [8]	DECLARE-TIMI 58 [9]
Suivi médian (années)	3,1	3,6	4,2
Patients (n) iSGLT2 versus placebo	4 687 versus 2 333	5 795 versus 4 247	8 582 versus 8 578
Prévention CV secondaire versus primaire (%)	> 99 versus < 1	65 versus 35	40 versus 60
HbA _{1c} moyenne (%)	8,1	8,2	8,3
Inhibiteur de SGLT2	Empagliflozine 10 ou 25 mg	Canagliflozine 100-300 mg	Dapagliflozine 10 mg
Critère primaire composite CV	MACE 3 points 0,86 [0,74-0,99] <i>p</i> < 0,001	MACE 3 points 0,86 [0,75-0,97] <i>p</i> = 0,02	MACE 3 points 0,93 [0,84-1,03] <i>p</i> = 0,17
			----- Autre critère primaire CV pré-spécifié (mortalité CV ou hospitalisation pour IC) 0,83 [0,73-0,95] <i>p</i> = 0,005
IDM	0,87 [0,70-1,09] <i>p</i> = 0,23	0,85 [0,69-1,05] <i>p</i> = NT	0,89 [0,77-1,01] <i>p</i> = NT
AVC	1,18 [0,89-1,56] <i>p</i> = 0,26	0,87 [0,69-1,09] <i>p</i> = NT	1,01 [0,84-1,21] <i>p</i> = NT
Mortalité CV	0,62 [0,49-0,77] <i>p</i> < 0,001	0,87 [0,72-1,06] <i>p</i> = NT	0,98 [0,82-1,17] <i>p</i> = NT
Mortalité globale	0,68 [0,57-0,82] <i>p</i> < 0,001	0,87 [0,74-1,01] <i>p</i> = 0,24	0,93 [0,82-1,04] <i>p</i> = NT
Hospitalisation pour IC	0,65 [0,50-0,85] <i>p</i> = 0,002	0,78 [0,67-0,91] <i>p</i> = NT (a)	0,73 [0,61-0,88] <i>p</i> = NT
Critère composite rénal	0,61 (b) [0,53-0,70] <i>p</i> < 0,001	0,60 (c) [0,47-0,77] <i>p</i> < 0,001	0,53 (d) [0,43-0,66] <i>p</i> = NT

(a) Combiné à la mortalité CV.

(b) Progression vers la macroalbuminurie, doublement de la créatininémie, recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale.

(c) Réduction soutenue du DFG ($\geq 40\%$), recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale.

(d) Diminution de 40 % du DFG, progression vers une insuffisance rénale terminale ou décès d'origine rénale.

AVC : accident vasculaire cérébral ; CV : cardiovasculaire ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée ; iSGLT2 : inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 ; IC : insuffisance cardiaque ; IDM : infarctus du myocarde ; NT : non testé compte tenu de la séquence hiérarchique pré-spécifiée (positionné après la mortalité totale, non significative) ; MACE 3 points : mortalité CV, IDM non fatals, AVC non fatals.

Toutefois, plusieurs effets indésirables ont été rapportés. Il s'agit de mycoses génitales, de symptômes liés à l'hypovolémie, conséquence de l'effet diurétique, quelques cas d'acidocétoses normoglycémiques, ainsi qu'une tendance à l'augmentation des AVC. Enfin, une majoration des fractures et des amputations a été notée avec la canagliflozine [63].

L'instauration d'une gliflozine doit donc être évitée chez des patients ayant des facteurs identifiés comme augmentant le risque d'amputation (AOMI, ATCD d'amputation, neuropathie) ou arrêtée en cas d'ulcère cutané, d'infection.

Forxiga® n'est également pas recommandé en cas d'insuffisance rénale modérée et sévère [65,66].

5.1.3 Education thérapeutique

L'équilibre alimentaire et les **modifications des habitudes de vie** restent aujourd'hui, malgré la mise à disposition de nouvelles classes médicamenteuses, le **fondement du traitement** du diabète de type 2.

Cependant, la survenue d'une maladie chronique, qui va accompagner la personne tout au long de sa vie, nécessite la mise en place de phénomènes adaptatifs importants.

Il est donc nécessaire de prendre en compte ces facteurs humains.

Selon l'OMS [67], « l'éducation thérapeutique du patient a pour but de former les patients à l'autogestion, à l'adaptation du traitement à leur propre maladie chronique {...}. L'éducation thérapeutique doit être réalisée par des soignants formés à l'éducation du patient, et doit être conçue pour permettre au patient (ou à un groupe de patients et aux familles) de gérer le traitement de leur maladie et de prévenir les complications, tout en maintenant ou en améliorant leur qualité de vie ».

L'éducation thérapeutique repose sur un **échange d'informations** sur la maladie, les différents traitements possibles et sa prise en charge globale. Cependant, elle ne doit pas être une simple transmission de connaissances où le soignant enseigne et le patient reste passif. Celui-ci doit être acteur de ses soins et toute décision médicale prise doit être acceptée et partagée par le patient et son soignant [68].

Pour cela, le soignant doit être attentif en recherchant le stade d'acceptation dans lequel se trouve son patient ainsi que l'état de ses connaissances et ses souhaits actuels. Cela permettra l'élaboration d'un **projet éducatif personnalisé**, avec des objectifs réalisables, tout en favorisant l'autonomie du patient [69].

Cette approche replace le patient au centre de la démarche de soin et permet ainsi d'améliorer la qualité de la prise en charge.

L'éducation thérapeutique inclut entre autres la technique d'**entretien motivationnel**, qui utilise par exemple le renforcement positif ou la reformulation, permettant au patient de se sentir en confiance, de le motiver et de l'aider dans ses efforts [26]. Différents objectifs seront abordés, notamment les modifications du mode de vie, l'objectif glycémique individualisé, les techniques d'injection d'insuline et d'adaptation des doses, l'autosurveillance glycémique, et la prévention du pied diabétique. Enfin, la prise en charge de tous les facteurs de risque CV reste indispensable.

5.2 Les recommandations de prise en charge

Les **dernières recommandations** de la **HAS** sur le traitement du diabète de type 2 datent de **2013** et proposent un algorithme décisionnel de stratégie médicamenteuse (Annexe 1 – Stratégie médicamenteuse, HAS 2013).

Cet algorithme reprend les grandes lignes de traitements (mesures hygiéno-diététiques, ADO et insuline), individualisées à chaque profil de patient et à l'HbA1c cible.

Cependant, ces recommandations ne prennent **pas en compte les études de sécurité CV**. En effet, de nouvelles études interventionnelles sur la sécurité CV des ADO ont été publiées depuis, motivant la Société Francophone du Diabète (SFD) à prendre de nouvelles positions, publiées en 2017 et actualisées récemment en décembre 2019. Elle laisse notamment une place de plus en plus importante aux gliptines.

Ces données nouvelles ont amené la plupart des sociétés savantes nationales ou internationales à modifier leurs recommandations.

5.2.1 Les anciennes recommandations : HAS 2013

5.2.1.1 Objectif cible de l'HbA1c selon les populations

L'objectif glycémique est fonction du profil du patient et peut donc évoluer avec le temps.

Le diabète est une maladie chronique et évolutive. Le traitement doit être réévalué régulièrement en ce qui concerne les mesures hygiéno-diététiques, l'éducation thérapeutique et le traitement médicamenteux.

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux.

Les données suivantes sont issues des recommandations de bonne pratique sur la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète type 2, HAS 2013 [70].

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> ■ avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ■ ou avec des complications macrovasculaires évoluées ■ ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères 	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses », dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> ■ infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque ■ atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tronciliaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) ■ atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ■ artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ■ accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) 	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A ² et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

¹ Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des alphaglucosidases)

² Stades 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m², 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m², stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m² et 5 : < 15 ml/min/1,73 m²

Figure 13. Objectifs d'HbA1c selon le profil du patient [70]

5.2.1.1.1 La plupart des patients diabétiques de type 2

Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à **7 %** est recommandée. Le traitement médicamenteux doit être instauré ou réévalué si l'HbA1c est supérieure à 7 % (Figure 13).

« Pour les patients diabétiques de type 2, dont le **diabète est nouvellement diagnostiqué** et dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans, et sans antécédent CV, un objectif inférieur ou égal à **6,5 %** est recommandé » (Figure 13).

5.2.1.1.2 Les diabétiques de type 2 avec une comorbidité grave et/ou espérance de vie limitée ou des complications macrovasculaires ou une longue durée d'évolution du diabète

“Pour les patients diabétiques de type 2, avec une **comorbidité grave** avérée et/ou une **espérance de vie limitée** (<5ans); ou avec des **complications macrovasculaires** évoluées; ou ayant une **longue durée d'évolution** du diabète (> 10ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères, une cible d'HbA1c inférieure ou égale à **8 %** est recommandée”(Figure 13).

La HAS divise en plusieurs sous-groupes ce type de patient :

- les personnes âgées (> 75 ans) et qui sont “*vigoureuses*”, c'est à dire en bonne santé et indépendantes, l'objectif d'HbA1c est le même qu'un sujet plus jeune (7%) ;
- les sujets âgés “*fragiles*” (vulnérables et qui ont un risque de basculer dans les “malades”), un objectif inférieur ou égal à 8 % est demandé ;
- les sujets âgés “*malades*” (polypathologiques, dépendantes), l'objectif d'HbA1c est de 9% et/ou des glycémies préprandiales entre 1 et 2 g/l.

L'utilisation de la **metformine** et des **SH** doit être **prudente** chez la **personne âgée**, notamment en cas d'altération de la fonction rénale, de polymédication. L'utilisation des IDPP-4 peut être une alternative en bithérapie avec la metformine, et l'insuline est préconisée lorsque les ADO ne peuvent être utilisés, ou arrêtés temporairement ou en cas de situation à risque de déséquilibre.

L'utilisation des GLP1-RA n'est actuellement pas recommandée à cause du manque de recul.

5.2.1.1.3 Les diabétiques de type 2 avec un antécédent cardiovasculaire

Chez le patient diabétique de type 2 avec **antécédent cardiovasculaire**, la stratégie thérapeutique générale s'applique, tout en étant vigilant au risque d'hypoglycémie. **L'objectif de l'HbA1c** sera égal ou inférieur à **7 %** en cas de complication non évoluée et de **8 %** si les complications sont évoluées, c'est-à-dire en cas d'infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, d'atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur proximal), d'atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique, et d'accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) (Figure 13).

5.2.1.1.4 Les diabétiques de type 2 avec une insuffisance rénale chronique

En cas **d'IRC**, la posologie des molécules à élimination rénale sera adaptée selon le stade de la maladie. La cible d'HbA1c est de **7 %** pour l'IRC **modérée** (stades 3A et 3B) et **8 %** en cas d'IRC **sévère ou terminale** (stades 4 et 5).

Au stade d'IRC sévère, seuls l'insuline, le répaglinide, les IDPP4 à posologie adaptée et les IAG (jusqu'à 25 ml/min) sont autorisés (Figure 13).

5.2.1.1.5 La femme enceinte diabétique ou envisageant de l'être

Enfin, pour les patientes **enceintes** ou envisageant de l'être, la cible d'HbA1c inférieure à **6,5** % doit être atteinte avant et pendant la grossesse, avec des glycémies à jeun inférieures à 0,95 g/l et 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures (Figure 13).

Dans tous les cas, une **coordination étroite** entre médecin généraliste, endocrinologue et médecin spécialiste est nécessaire.

5.2.1.2 *Stratégie médicamenteuse pour les patients diabétiques de type 2*

De manière plus générale, la HAS recommande des **mesures hygiéno-diététiques** adaptées au patient durant 3 à 6 mois et si l'objectif cible d'HbA1c n'est pas atteint, l'introduction de **metformine** ou d'un **SH, repaglinide ou IAG**, en cas d'intolérance ou contre-indication à la metformine.

En traitement de **seconde ligne**, peut être associé de façon privilégiée à la metformine, un **SH**, moins coûteux mais pourvoyeur d'hypoglycémies et de prise pondérale. Il est également possible d'utiliser le **repaglinide**, un **IAG** ou un **IDPP-4**. Les GLP-1 RA arrivent après, en cas d'IMC ≥ 30 kg/m² ou si la prise de poids/hypoglycémies sont préoccupantes.

Une **trithérapie** est possible ou passage à une **insulinothérapie basale** en cas d'objectif glycémique non atteint sous bithérapie, avec maintien de la metformine.

L'insuline est le traitement de choix lorsque les traitements oraux ne permettent pas d'atteindre l'objectif glycémique. Cela nécessite une discussion avec le patient et son entourage, dans le cadre de l'éducation thérapeutique. Le patient doit être alors éduqué à l'autosurveillance glycémique.

La metformine sera poursuivie et les IDPP-4 /IAG seront arrêtés. La posologie des SH et du repaglinide sera adaptée si besoin.

Lors de l'instauration de l'insuline, il est recommandé d'introduire une **insuline basale (lente ou intermédiaire)** à une posologie de 6 à 10 UI/24 heures avec autosurveillance glycémique, selon les objectifs fixés par le médecin. L'**adaptation** se fait tous les **3 jours** selon les glycémies au réveil, avec une baisse ou augmentation de l'insuline de 1 à 2 UI.

Si malgré l'insuline basale, l'objectif glycémique n'est pas atteint, on peut introduire un schéma de type basal-bolus.

En cas de diabète très déséquilibré (HbA1c > 10% et/ou glycémies supérieures à 3g/l répétées), un avis auprès d'un endocrinologue est souhaitable.

La HAS recommande un **contrôle** du dosage de l'**HbA1c tous les 3 mois** avec réévaluation thérapeutique. Si le patient est non répondeur, le traitement ne doit pas être maintenu. Il n'est pas utile de prescrire deux médicaments de même mécanisme d'action.

Le patient sera informé, à chaque étape, des choix thérapeutiques co-décidés avec lui, de leurs avantages et inconvénients ; son adhésion sera recherchée et l'éducation thérapeutique renforcée.

5.2.2 Les nouvelles recommandations : la prise de position de la SFD

La SFD s'est prononcée en **2017** sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du diabétique de type 2, en prenant en compte les nouvelles molécules appartenant au diabète et en s'appuyant sur *l'évidence-based medicine*. (EBM). Elle s'est engagée à actualiser ses données tous les deux ans selon l'évolution des connaissances et l'arrivée d'éventuelles classes thérapeutiques.

Une **nouvelle prise de position** a été émise en décembre **2019** [71].

La SFD a introduit, dans sa nouvelle prise de position, les **inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (ISGLT2)** ou gliflozines, de nouveaux antihyperglycémiant oraux ayant démontré une protection cardio-rénale chez les diabétiques de type 2 à haut risque CV.

5.2.2.1 Ce qui ne change pas par rapport à 2017

De nombreux avis sont repris à l'identique, portant sur les éléments suivants :

- Approche centrée sur le patient
- Décision médicale partagée
- Modifications thérapeutiques du mode de vie
- Rôle majeur de l'éducation thérapeutique et de l'accompagnement du patient
- Réévaluation régulière de la réponse aux traitements, de l'adhésion et des règles d'arrêt, afin de lutter contre l'inertie thérapeutique et contre l'accumulation de médicaments
- Metformine, traitement médicamenteux de première intention
- Dimension économique (favoriser les génériques et biosimilaires)

Nous rappelons la stratégie thérapeutique chez le sujet âgé, chez le sujet en situation commune (<75 ans, IMC< 35 kg/m², patient indemne de pathologie CV et rénale), chez le patient avec une obésité grade 2 ou 3 et chez les femmes enceintes ou envisageant de l'être. Cela ne diffère pas de la prise de position de 2017.

5.2.2.1.1 Sujet âgé

La **metformine** reste le traitement de **première ligne**, à condition de respecter les contre-indications et de veiller à la tolérance. Les **SH** et les **glinides** sont à **éviter** chez les sujets âgés fragiles ou dépendants. Les **IDPP-4** sont à privilégier en **bithérapie** avec la metformine et le passage à l'insuline basale se fait en cas d'échec de la bithérapie metformine/IDPP-4, en cas de déséquilibre aigu du diabète ou de situations à risque.

La prescription de GLP1- RA et ISGLT2 après 75 ans doit être prudente, idéalement après avis endocrinologique. Ils peuvent être envisagés chez certaines personnes âgées en raison de leur protection cardio-rénale.

5.2.2.1.2 Situation commune

➤ **En première intention**

Après 3 à 6 mois de mesures hygiéno-diététiques bien conduites et si l'HbA1c reste supérieure à l'objectif cible, la **metformine** est recommandée et, en cas de contre-indication ou d'intolérance à la metformine, un IDPP-4 ou ISGLT2 ou IAG ou SH/repaglinide (en étant toujours prudent quant au risque d'hypoglycémie et de prise pondérale).

➤ **En seconde intention**

Contrairement à la HAS, la SFD préconise l'ajout d'un **IDPP-4** à la **metformine** (Figure 14).

Les SH et repaglinide seront réservés aux patients à faible risque hypoglycémique.

Les GLP1-RA et ISGLT2 peuvent être envisagés en cas d'obésité (IMC \geq 30kg/m²) ou en cas de maladie CV avérée, d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique (cf. paragraphe correspondant).

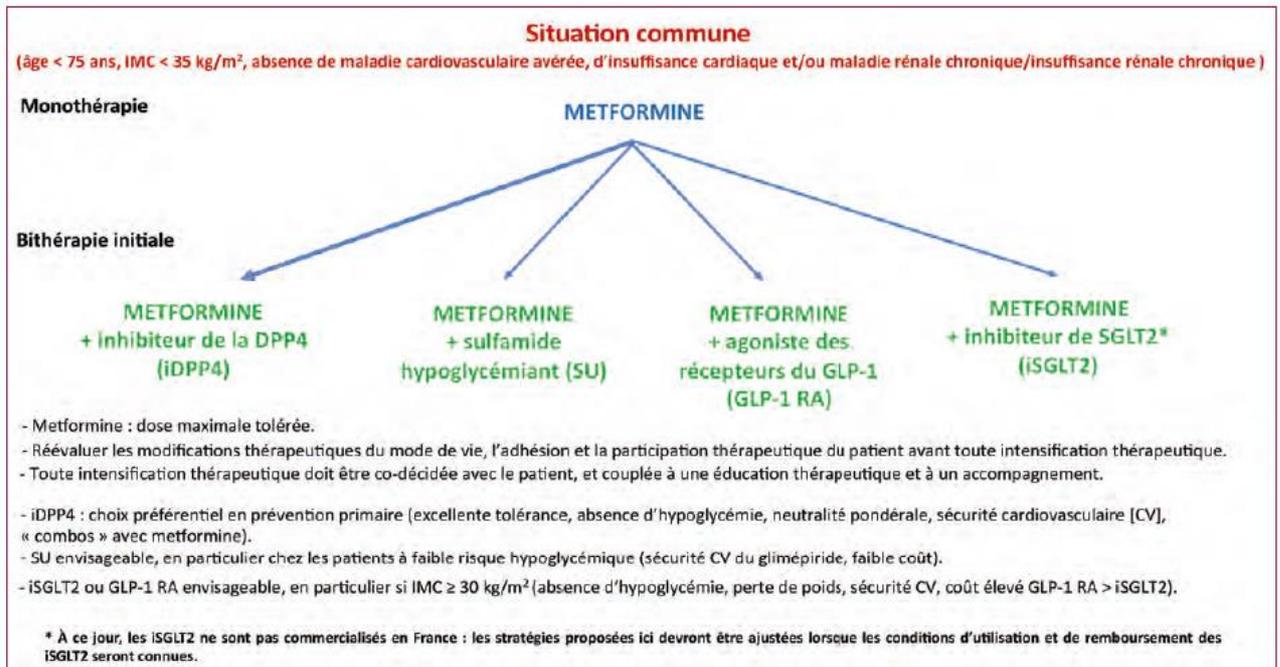


Figure 14. Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée chez un patient en situation « commune » [71].

➤ **En cas d'échec de la bithérapie metformine + IDPP4 :**

Trithérapie metformine + IDPP4 + SH ou ISGLT2 ou bithérapie metformine + GLP1-RA, avec arrêt des IDPP4 ou bithérapie metformine + SH ou ISGLT2 ou insuline basale (Figure 15).

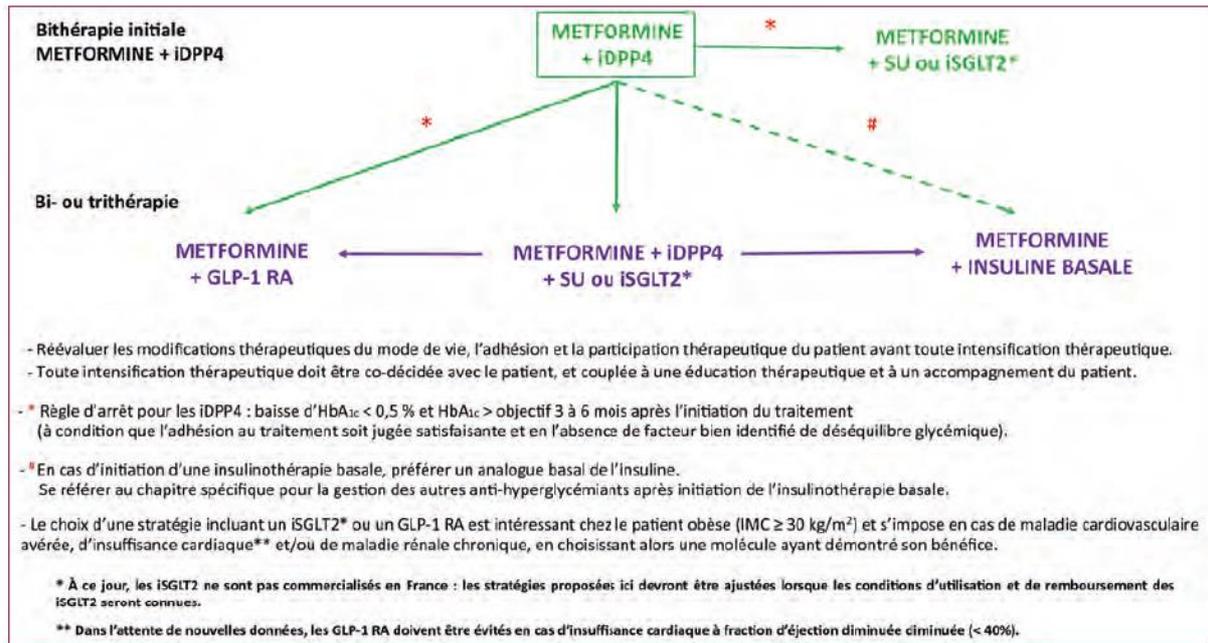


Figure 15. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + IDPP4 à dose optimale bien observée [71]

➤ **En cas d'échec de la bithérapie metformine + SH :**

Trithérapie metformine + SH + IDPP4 ou ISGLT2 ou bithérapie metformine + GLP1-RA avec +/- arrêt des SH ou bithérapie metformine + IDPP4 ou ISGLT2 ou insuline basale (Figure 16).

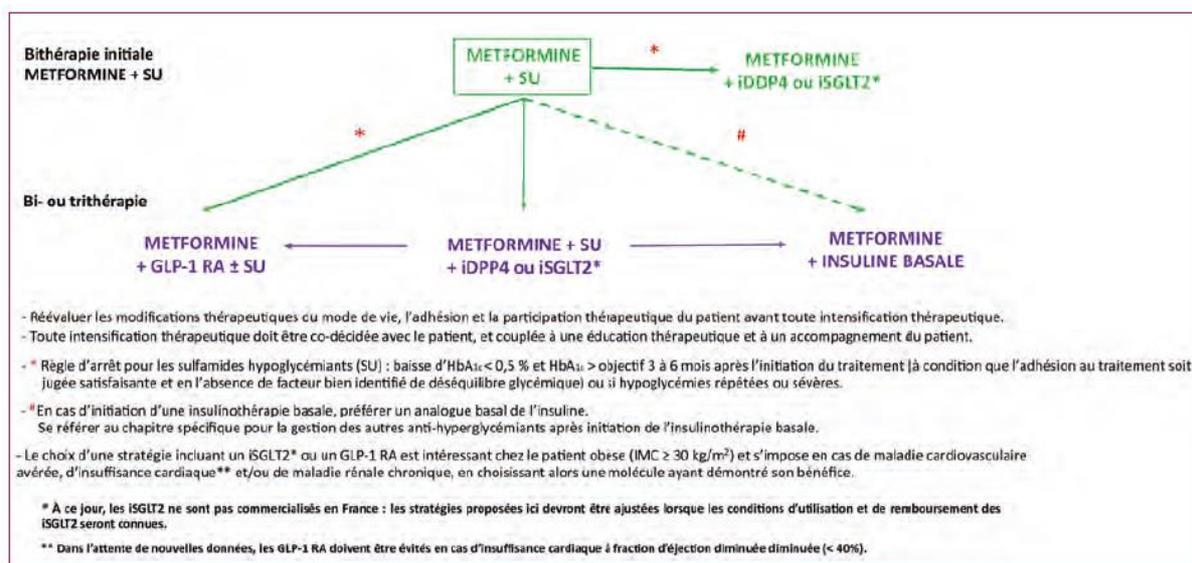


Figure 16. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + SH à dose optimale bien observée [71]

➤ **En cas d'échec de la bithérapie metformine + GLP1-RA :**

Trithérapie metformine + GLP1 + SH ou ISGLT2 ou bithérapie metformine + insuline basale avec +/- arrêt du GLP1-RA ou bithérapie metformine + SU ou ISGLT2 (Figure 18).

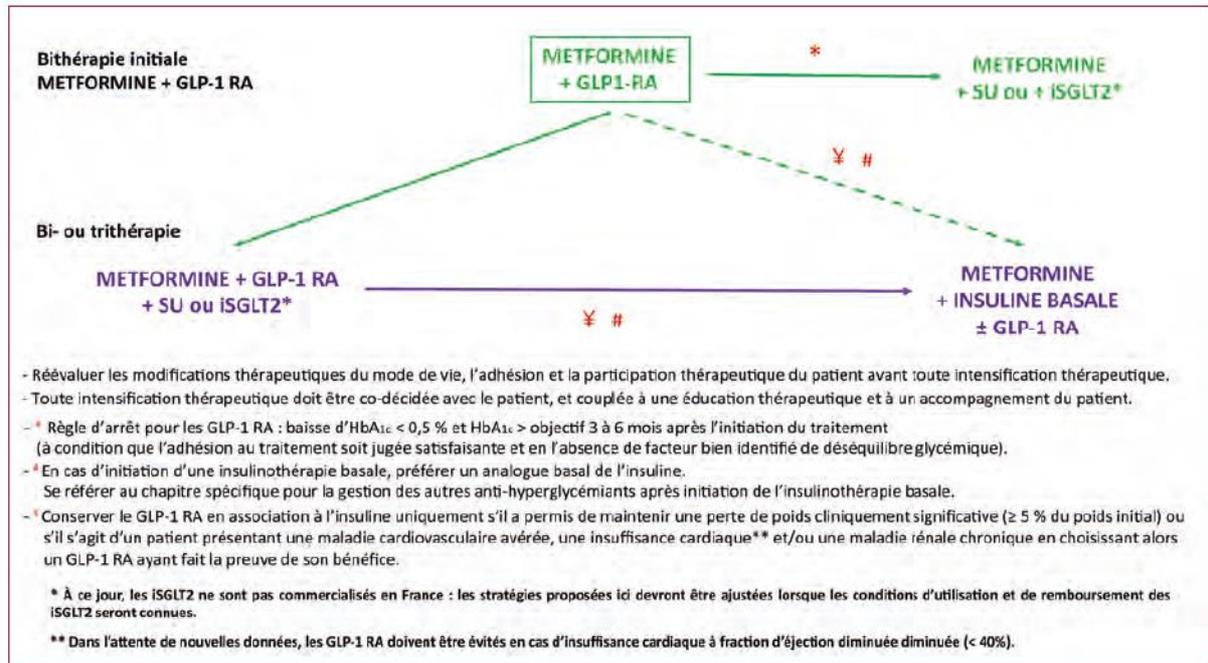


Figure 18. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + GLP1-RA à dose optimale bien observée[71]

➤ **En cas d'échec d'une trithérapie incluant metformine à dose optimale bien observée**

Quadrithérapie orale avec metformine + IDPP4 + ISGLT2 + SH ou metformine + GLP1-RA avec arrêt de IDPP4 et +- arrêt ISGLT2 et/ou SH ou metformine+ insuline basale (Figure 19).

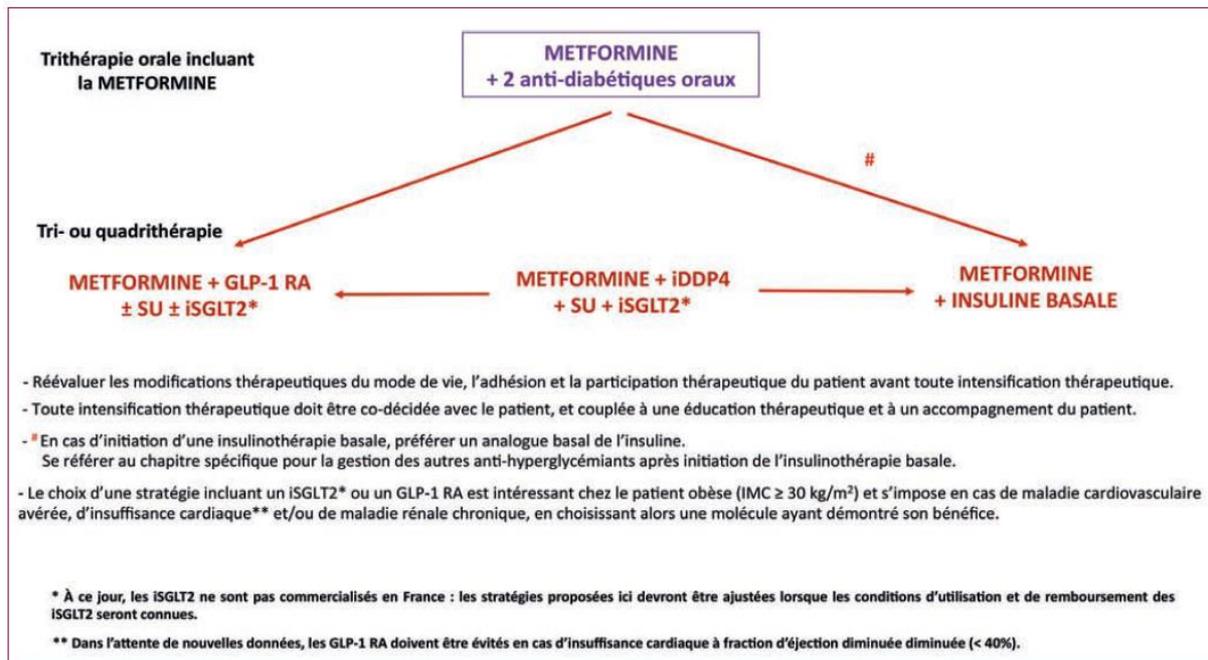


Figure 19. Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie et une trithérapie incluant la metformine, à dose maximale tolérée bien observée[71]

➤ **Initiation d'une insulinothérapie basale**

Les **modalités d'introduction** de l'insuline sont identiques à 2017 : il est conseillé de débiter par une injection quotidienne d'insuline basale (6 à 10 UI par jour), tout en préparant et éduquant le patient, ainsi que son entourage.

Une autosurveillance glycémique sera à mettre en place ou à renforcer.

Un analogue lent de l'insuline (glargine U100 ou son biosimilaire) est préférable à l'insuline NPH en raison d'un moindre risque hypoglycémique et d'une moindre variabilité glycémique. Les autres analogues lents de l'insuline (dégludec, glargine U300) sont utiles dans certaines situations, comme lorsque le risque hypoglycémique est préoccupant.

L'insuline basale peut être associée à la metformine ou à des injections d'insuline rapide. Il est souhaitable d'arrêter les autres traitements mais de maintenir les GLP1-RA et ISGLT2 si la perte de poids est cliniquement significative ($\geq 5\%$ du poids initial) ou en cas de maladie CV avérée, d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique.

La SFD rappelle que l'efficacité et la tolérance doivent être réévaluées 3 à 6 mois après le début ou l'intensification de tout traitement (y compris les mesures hygiéno-diététiques) et que la participation et l'adhésion du patient doivent être recherchées régulièrement. L'éducation thérapeutique du patient est donc nécessaire et doit être mise à jour systématiquement.

5.2.2.1.3 Grossesse et obésité

Les objectifs d'HBA1c chez la **femme enceinte** n'ont pas changé par rapport à 2017 : **HBA1c < 6,5%** avant et pendant la grossesse, avec des glycémies à jeun < 0,95 g/l et < 1,20g/l en postprandial à 2heures.

Chez le **patient obèse** (IMC > 35 kg/m²), après la metformine, sont privilégiés les IDPP-4 en raison de leur neutralité pondérale ou les GLP1-RA / ISGLT2, favorisant la perte de poids.

5.2.2.2 Ce qui change par rapport à 2017

Il s'agit de modifications, pour certaines mineures, pour d'autres plus importantes, de certains avis dans la nouvelle prise de position.

5.2.2.2.1 Les GLP1-RA : premier injectable avant l'insuline

En 2017, lors du passage au traitement injectable, le choix se portait sur le GLP1-RA ou sur l'insuline. En 2019, les GLP1-RA sont privilégiés à l'insuline pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, pour le bénéfice CV spécifique des GLP1-RA chez le diabétique avec une maladie CV avérée, bénéfice moindre mais demeurant chez les patients sans antécédent CV. L'insuline ne possède pas de bénéfice CV spécifique, au-delà du bénéfice CV en rapport avec la réduction glycémique.

Les GLP1-RA ont une efficacité hypoglycémiante plus puissante que l'insuline [72], un avantage pondéral (prise de poids sous insuline et perte de poids sous GLP1-RA), une absence de risque hypoglycémique et une facilité d'utilisation (pas d'adaptation de doses).

Le choix est discutable dans certains cas particuliers : en cas de signes d'insulinopénie ou lorsqu'une perte de poids est à éviter, par crainte des vomissements des GLP1-RA chez les sujets fragiles ou âgés.

5.2.2.2.2 Objectifs glycémiques « affinés » selon le profil du patient et introduction d'une borne inférieure d'HBA1c à ne pas dépasser dans certaines situations

En ce qui concerne l'**individualisation des objectifs glycémiques** (Figure 20), un objectif $\leq 7\%$ pour la plupart des diabétiques de type 2 est recommandé, un peu plus strict $\leq 6,5\%$ pour tout diabète de type 2 récent, sans antécédent CV avéré et avec une espérance de vie supérieure à 15 ans, ainsi que chez la femme enceinte ou envisageant de l'être.

La nouveauté est l'introduction d'une **borne inférieure d'HBA1c** au-dessus de laquelle il convient de se maintenir pour des raisons de prudence dans certaines situations.

Pour les patients avec une espérance de vie limitée (<5 ans) ou ayant une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s), ainsi que chez les patients ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7% est difficile à atteindre du fait du risque hypoglycémique, un objectif d'HBA1c $\leq 8\%$ est recommandé, **sans dépasser 7%**, en cas de traitement par SH, glinides ou insuline.

Pour les personnes âgées (>75 ans), le but est de minimiser le risque hypoglycémique.

Pour les personnes âgées "*en bonne santé*" (l'équivalent des "vigoureuses" de la HAS), l'objectif est de 7%, identique aux sujets plus jeunes ;

Pour celles dites "*fragiles*", l'objectif est $\leq 8,5\%$ avec une limite inférieure à 7,5% en cas de traitement hypoglycémiant ;

Pour les personnes âgées dites "*dépendantes et/ou à la santé très altérée*" (les "malades" de la HAS), l'objectif est de 9% (sans descendre sous les 8 %) et/ou d'obtenir des glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l avec une limite inférieure à 1,40 g/l en cas de traitement hypoglycémiant.

	Profil du patient	HbA _{1c} cible
Cas général	La plupart des patients avec un DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des modifications thérapeutiques du mode de vie, puis, en cas d'échec, par un ou plusieurs traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie.	≤ 6,5 %
	Patients DT2 : – avec une espérance de vie limitée (< 5 ans) – avec une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) – ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères.	≤ 8 % sans aller au-dessous de 7 % en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline
Personnes âgées ¹	Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante.	≤ 7 % ²
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée ».	≤ 8,5 % ³ sans aller au-dessous de 7,5 % ³ en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline⁴
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social.	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L sans aller au-dessous de 8 % et de glycémies préprandiales à 1,40 g/L en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline⁴
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A et 3B) ⁵	≤ 7 % ²
	IRC sévère et terminale (stade 4 et 5) ⁵	≤ 8 % sans aller au-dessous de 7 % en cas de traitement par glinide ou insuline (SU contre-indiqués)
Patientes enceintes ou envisageant de l'être ⁶	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5 %
	Durant la grossesse	≤ 6,5 % et glycémies capillaires < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 h

¹ De manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère, pouvant survenir sous SU, glinide, ou insuline ; le risque hypoglycémique est plus important lorsque l'HbA_{1c} est inférieure à 7 %, mais existe également si l'HbA_{1c} est plus élevée.

² Une attention particulière sera portée au risque d'hypoglycémie en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline.

³ Ces valeurs pourront être modulées en fonction du degré de fragilité et de dépendance.

⁴ Il est préférable d'éviter de prescrire un SU ou un glinide chez les sujets âgés « fragiles » ou « dépendants et/ou à la santé très altérée ».

⁵ Stades 3A : débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 45 et 59 mL/min/1,73 m² ; 3B : DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73 m² ; stade 4 : DFG entre 15 et 29 mL/min/1,73 m² ; stade 5 : DFG < 15 mL/min/1,73 m².

⁶ Diabète préexistant à la grossesse.

Figure 20. Objectifs d'HbA_{1c} selon le profil du patient d'après la SFD 2019 [71]

5.2.2.2.3 Stratégies thérapeutiques en cas de maladie rénale chronique, en cas d'insuffisance cardiaque et en cas de maladie CV avérée et introduction des ISGLT2 dans les stratégies de prise en charge (non commercialisés en 2019)

- En cas de maladie rénale chronique

Les objectifs d'HBA1c restent les mêmes qu'en 2017 :

≤ 7% en cas d'IRC modérée et ≤ 8% pour l'IRC sévère ou terminale.

La SFD rappelle que la posologie des traitements à élimination rénale doit être adaptée dès le stade d'IRC modérée en raison d'un risque important d'événements indésirables (notamment les hypoglycémies sous SH et insuline) et mentionne quels traitements peuvent être encore utilisés en cas d'IRC sévère ou terminale (Figure 21).

DFG (mL/min/1,73m ²)	60-89 (IRC légère)	30-44 et 45-59 (IRC modérée)	15-29 (IRC sévère)	< 15 ou dialyse (IRC terminale)
Insuline	■	■	■	■
Exénatide	■	■	■	■
Exénatide retard	■	■	■	■
Liraglutide	■	■	■	■
Dulaglutide	■	■	■	■
Sémaglutide	■	■	■	■
Sitagliptine	■	■	■	■
Saxagliptine	■	■	■	■
Vildagliptine	■	■	■	■
Dapagliflozine	■	■	■	■
Empagliflozine	■	■	■	■
Canagliflozine	■	■	■	■
Ertugliflozine	■	■	■	■
Metformine	■	■	■	■
Acarbose	■	■	■	■
Répaglinide	■	■	■	■
Glimépiride	■	■	■	■
Gliclazide	■	■	■	■

■ Pas de réduction de la dose

■ Pas d'initiation si DFG < 60 mL/min/1,73m², mais maintien possible jusqu'à 45 mL/min/1,73m², avec maintien ou réduction de la dose

■ Réduction de la dose

■ Non indiqué

* Forme commercialisée en France uniquement en combinaison avec 1 g de metformine

* Forme non commercialisée en France

Figure 21. Fonction rénale (DFG estimé) et utilisation des anti-hyperglycémiantes [71].

Certains GLP1-RA (liraglutide, sémaglutide, dulaglutide) ont montré un effet bénéfique sur la protéinurie [52,55,56] et les ISGLT2 (empagliflozine, canagliflozine et dapagliflozine) ont un effet positif sur un critère composite rénal (sur la protéinurie, la perte de la filtration glomérulaire et sur la progression vers l'insuffisance rénale terminale ou la mort d'origine rénale) [61–63].

En première intention, la metformine doit être maintenue ou introduite, en respectant les contre-indications.

En deuxième ligne, un ISGLT2 ayant un effet néphroprotecteur sera privilégié (empagliflozine, canagliflozine et dapagliflozine) (Figure 22).

En cas de mauvaise tolérance ou contre-indication aux ISGLT2, un **GLP1-RA** ayant démontré un bénéfice rénal pourra être introduit.

Si une insulinothérapie basale doit être débutée chez un patient déjà sous GLP1-RA ou ISGLT2, leur maintien doit être envisagé.

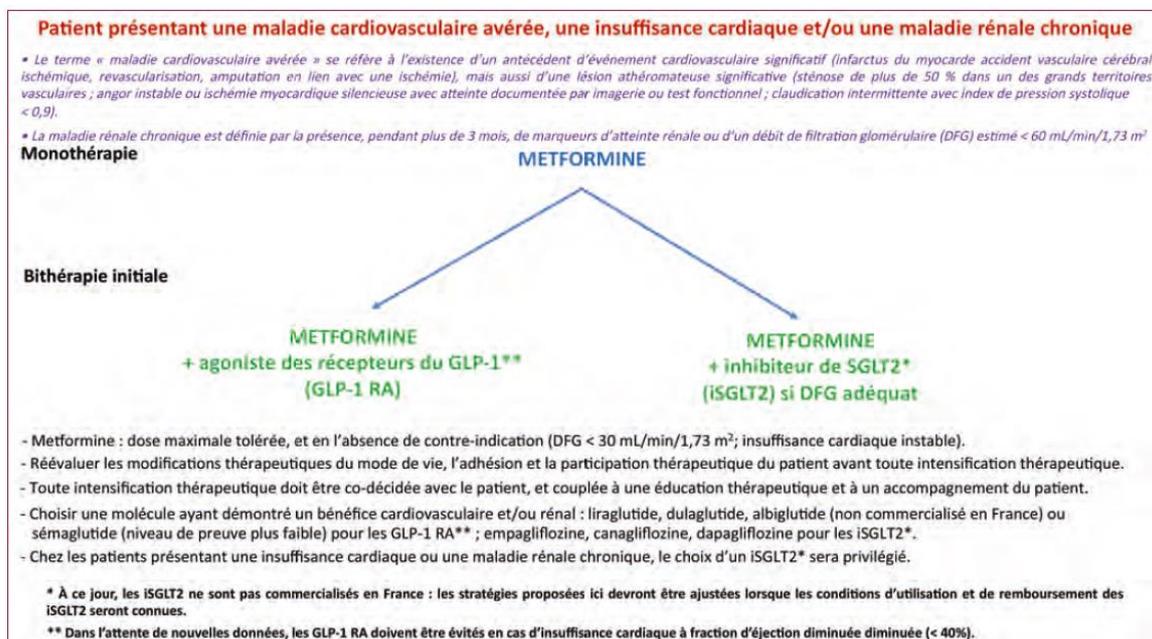


Figure 22. Stratégie thérapeutique chez le patient diabétique de type 2 avec une maladie CV avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique [71]

- En cas d'insuffisance cardiaque

En première intention, la **metformine** reste indiquée s'il s'agit d'une insuffisance cardiaque stable sans IRC sévère et doit être évitée en cas d'insuffisance cardiaque instable et/ou nécessitant une hospitalisation.

En cas de mauvaise tolérance ou contre-indication à la metformine ou en seconde intention, il faudra privilégier un **ISGLT2** ayant démontré un **effet protecteur** vis-à-vis de l'insuffisance cardiaque (empagliflozine, canagliflozine et dapagliflozine [61,63,62,73]).

En cas de mauvaise tolérance ou de contre-indication aux ISGLT2, il conviendra d'utiliser un **GLP1-RA** ayant démontré sa **sécurité d'emploi** vis-à-vis des événements cliniques liés à l'insuffisance cardiaque (liraglutide, sémaglutide, dulaglutide [52,55,56,74]).

Ils doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (<40%) en raison de leur effet tachycardisant (Figure 22).

Enfin, si un IDPP4 doit être introduit, il faudra privilégier la **sitagliptine** compte tenu de sa sécurité vis-à-vis des événements liés à l'insuffisance cardiaque [34].

Les SH et les glinides sont à éviter en raison du risque hypoglycémique.

- En cas de maladie CV avérée (hors insuffisance cardiaque)

En cas de maladie CV avérée (antécédent d'évènement vasculaire significatif (IDM, AVC ischémique, revascularisation, amputation en lien avec une ischémie) ou une lésion athéromateuse significative (sténose de plus de 50 % sur une coronaire, une carotide, ou une artère des membres inférieurs) ; angor instable/ischémie myocardique silencieuse avec atteinte documentée par imagerie ou test fonctionnel ; claudication intermittente avec index de pression systolique [IPS] inférieur à 0,9),

la **metformine** est le traitement de première intention, sous réserve du respect des contre-indications.

En seconde intention, un **GLP1-RA** ayant fait la preuve d'un bénéfice CV (liraglutide, dulaglutide, sémaglutide et albiglutide [52,55–57,74]) pourra être introduit lorsque le tableau clinique prédominant est celui d'une **maladie athéromateuse**.

Un **ISGLT2** ayant démontré un bénéfice CV (empagliflozine, canagliflozine et dapagliflozine [61,63,62,73]) sera privilégié en **cas d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique** associée (Figure 22).

Si une insulinothérapie basale doit être débutée chez un patient déjà sous GLP1-RA ou ISGLT2, leur maintien doit être envisagé.

Enfin, en cas de contre-indication ou mauvaise tolérance des GLP1-RA ou ISGLT2, la **sitagliptine** est à privilégier en raison de sa sécurité CV démontrée dans l'étude TECOS [34], sans majoration du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

5.2.2.2.4 Place de l'autosurveillance glycémique

L'autosurveillance glycémique est recommandée pour les patients diabétiques de type 2 sous insuline, afin d'adapter les doses et d'éviter les hypoglycémies, les patientes enceintes ou envisageant de l'être. Elle peut être également utile chez les diabétiques de type 2 traités par SH ou glinides afin de prévenir les hypoglycémies, pour évaluer l'effet des modifications du style de vie ou des traitements, en cas de risque de déséquilibre aigu (infection, corticothérapie...) et si l'HbA1c >8% dans le cadre d'un ajustement thérapeutique (notamment avec de l'insuline).

La nouveauté est la mise à disposition d'un **dispositif de mesure continue du glucose interstitiel par méthode flash**, permettant une autosurveillance glycémique à la demande. Il est indiqué pour les diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie intensifiée (au moins 3 injections d'insuline par jour ou pompe à insuline).

Matériels et méthodes

1 Contexte et justification de l'étude

Le diabète de type 2 est un problème de santé publique majeur. Nous avons vu que le patient diabétique est à haut risque de complications micro et macroangiopathiques, surtout si l'équilibre glycémique n'est pas atteint. Dans la quête de l'obtention du meilleur équilibre glycémique possible chez le diabétique, une cascade thérapeutique est souvent nécessaire. Les dernières recommandations de la HAS à ce sujet datent de 2013. La SFD a pris position en 2019 ; les options thérapeutiques se sont enrichies avec des controverses toutefois quant au choix des stratégies.

Il nous est apparu nécessaire de connaître les pratiques du médecin généraliste en se focalisant plus particulièrement sur le diabétique de type 2 à haut risque CV.

Selon la dernière prise de position de la SFD en 2019 **chez un patient diabétique de type 2 à haut risque CV** (ou maladie cardio-vasculaire avérée hors insuffisance cardiaque), un **analogue du GLP 1** est à initier en **bithérapie** avec la metformine, après une monothérapie par metformine et des mesures hygiéno-diététiques.

L'**objectif principal** de notre étude est de décrire l'état des connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais en 2020 sur la dernière prise de position de la SFD en 2019 à propos de l'instauration d'une bithérapie chez le sujet diabétique de type 2 à haut risque CV.

L'**objectif secondaire** est de savoir si les médecins généralistes suivent cette prise de position et de connaître, le cas échéant, la stratégie médicamenteuse préférentielle en bithérapie chez les diabétiques de type 2 à haut risque CV ainsi que les motivations de leur choix. Il apparaît intéressant de connaître les recommandations ou sources sur lesquelles se basent les médecins généralistes dans le cadre du traitement du diabète de type 2.

2 Type d'étude et recueil de données

Il s'agit d'une étude prospective réalisée du 13 octobre 2020 au 29 novembre 2020 à l'aide d'un questionnaire anonyme (Annexe 2 - Questionnaire) envoyé aux médecins généralistes des départements du Nord et du Pas-de-Calais.

3 Population étudiée dans l'étude

Critères d'inclusion : les médecins généralistes, thésés ou non, les internes en médecine générale, ayant une activité principalement libérale et exerçant dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais. Les médecins généralistes, thésés ou non, ayant une activité autre que libérale (EHPADS, hospitaliers) et soignant des diabétiques, pouvaient être inclus.

Critères d'exclusion : Les médecins généralistes à la retraite, les médecins spécialistes et ceux refusant de participer à l'étude, étaient exclus de l'étude.

Nous avons choisi de focaliser le recrutement de la population dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais.

4 Questionnaire

Le questionnaire comporte 19 questions, principalement fermées, à choix multiples, ainsi que 4 questions ouvertes. Il se compose de deux parties :

- L'une concernant le profil des médecins généralistes inclus (sexe, âge, lieu d'exercice...) ainsi que le nombre de diabétiques de type 2 suivis par mois et parmi eux, ceux à haut risque CV ;
- L'autre, leurs connaissances et pratiques en termes d'escalade thérapeutique chez le diabétique de type 2 à haut risque CV, ainsi que leurs sources d'informations.

Après validation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), le questionnaire a été retranscrit dans le logiciel *Limesurvey*. Il a été testé par deux internes en médecine générale avant l'envoi définitif. Sa diffusion a été réalisée par mail, à partir d'un lien URL menant au logiciel *Limesurvey*. Le questionnaire était en ligne du 13 octobre 2020 au 29 novembre 2020.

5 Modalités de recrutement

Nous ne disposons pas directement des adresses électroniques des médecins généralistes. Les médecins ont alors été contactés par mail, par le biais :

- du Conseil départemental du Nord de l'Ordre des Médecins et de la diffusion du questionnaire sur son site internet;
- du Conseil départemental du Pas-de-Calais de l'Ordre des Médecins;
- de l'Union Régionale des Professionnels de Santé Médecins Libéraux Hauts-de-France;
- des Maîtres de Stage des Universités (MSU) de la faculté de Médecine et de Maïeutique de Lille;
- de l'Agence Régionale de Santé Hauts-de-France;
- du Syndicat National des Jeunes Médecins Généralistes (SNJMG) et de la diffusion du questionnaire sur son site internet. Il était précisé sur leur site que cette enquête ne concernait que les médecins généralistes des départements du Nord et du Pas-de-Calais.

Le questionnaire a également été envoyé directement à 14 médecins généralistes et internes en médecine générale connus personnellement.

Chaque médecin recevait un courrier électronique avec une courte présentation de l'étude et de son objectif, accompagné du lien de l'enquête. Le questionnaire était anonyme, avec possibilité de se retirer à tout moment durant l'étude et d'être informé des résultats par courriel dans un second temps. Le médecin contacté était libre de répondre au questionnaire.

6 Analyse statistique

Les statistiques ont été réalisées par François Machuron, biostatisticien, via *Excel* et le logiciel R.

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée par l'intermédiaire du test de Shapiro-Wilks.

Les variables qualitatives ont été décrites par la fréquence et le pourcentage. Si les effectifs étaient suffisants, les variables qualitatives ont été comparées entre les groupes grâce à des tests de Khi-Deux. En cas de non validité de ces tests (effectifs théoriques < 5), des tests exacts de Fisher ont été utilisés.

Si les effectifs étaient suffisants, les variables quantitatives ont été comparées entre les groupes grâce à des tests T de Student. En cas de non validité de ces tests (distribution non normale), des tests non paramétriques de Wilcoxon ont été utilisés.

En cas de comparaison de plus de deux groupes, des modèles d'analyse de la variance (ANOVA) ont été utilisés.

Le seuil de significativité a été fixé à 0.05. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 3.6.2.

7 Précaution éthique

Le questionnaire de cette étude a été présenté et validé par la CNIL, confirmant l'absence de collecte de données personnelles (Annexe 3 - CNIL).

Résultats

Nous avons obtenu un total de 123 réponses dont 82 complètes et 41 incomplètes.

Nous avons décidé d'exclure les réponses incomplètes et d'analyser les 82 complètes.

Les résultats sont situés en Annexe 4 - Résultats.

1 Analyse descriptive

1.1 Caractéristiques générales de l'échantillon (Questions 1 à 9)

1.1.1 Sex ratio

Parmi les 82 réponses, il y avait 61% d'hommes et 39% de femmes (50 hommes et 32 femmes).

1.1.2 Age

La tranche d'âge la plus représentée était celle des 25-35 ans avec 29 médecins soit 35,4% de l'échantillon. Cependant, en additionnant les tranches d'âge 50-60 ans et les plus de 60 ans, 44 médecins avaient plus de 50 ans, soit 53,6% de l'échantillon.

Les médecins entre 35 et 50 ans étaient les moins représentés (11 % soit 9 médecins) (Figure 23).

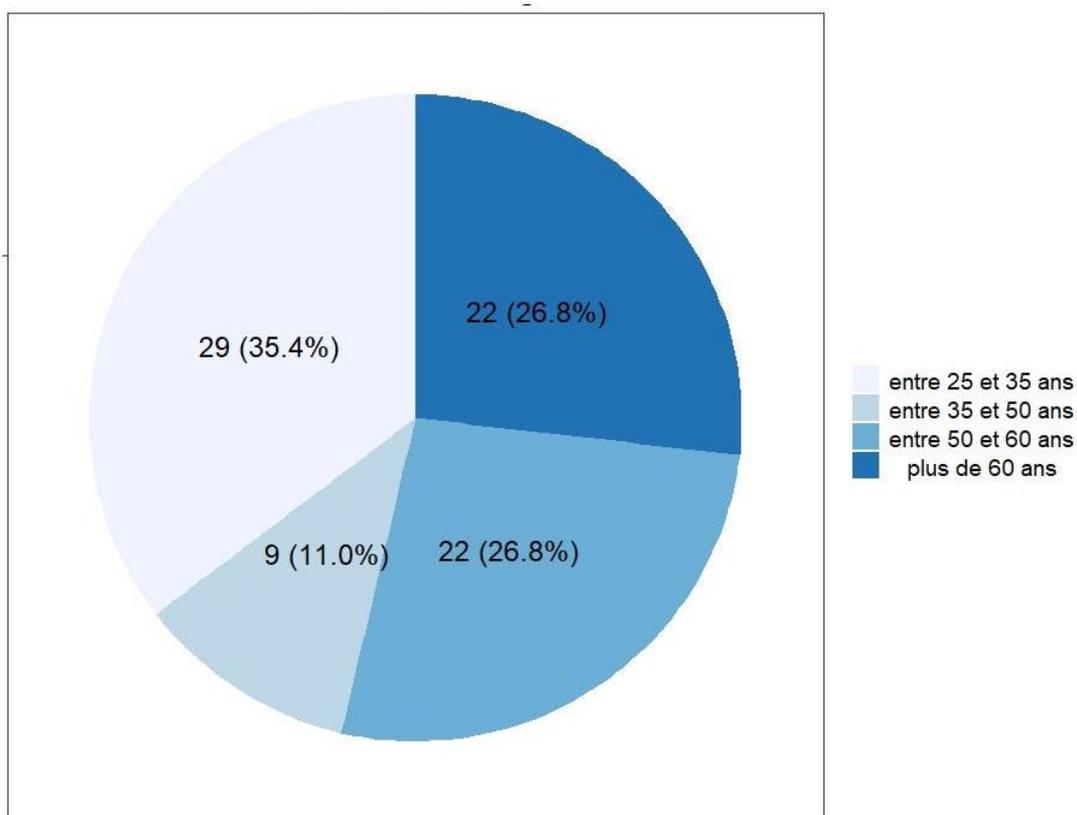


Figure 23. Répartition des 82 répondants selon la tranche d'âge

1.1.3 Secteur d'activité

Plus de la moitié des médecins travaillait en cabinet de groupe (57,3%), un peu plus d'un tiers en cabinet individuel (40,2%) et 2,4% dans un autre établissement (hôpital, EHPAD).

1.1.4 Milieu d'exercice

Un peu moins d'un médecin sur deux exerçait en milieu urbain (43,9%), un peu plus d'un tiers (36,6%) en milieu semi-urbain et 19,5% en milieu rural.

1.1.5 Niveau d'expérience

Plus des trois quarts des médecins étaient thésés (84,1%), 12 étaient remplaçants non thésés (14,6%) et un interne a répondu au questionnaire (1,2%).

Les médecins ayant débuté leur activité depuis moins de 10 ans étaient les plus nombreux (39,5%). Venaient ensuite ceux installés depuis plus de 30 ans (37%), ceux entre 20 et 30 ans (17,3%) et ceux entre 10 et 20 ans (6,2%).

La durée d'exercice allait de 1 à 48 ans, avec une durée moyenne d'exercice de 19,44 +- 15 ans.

25,6% des médecins étaient Maître de Stage Universitaire.

1.1.6 Patientèle diabétique

La majorité des médecins (environ $\frac{3}{4}$ soit 75,7%) suivait entre 1 et 60 diabétiques de type 2 par mois (Figure 24).

Le nombre moyen de diabétique de type 2 suivis par mois était de 44,33 +-42,8, avec un minimum de 2 et un maximum de 300 diabétiques de type 2 suivis par mois.

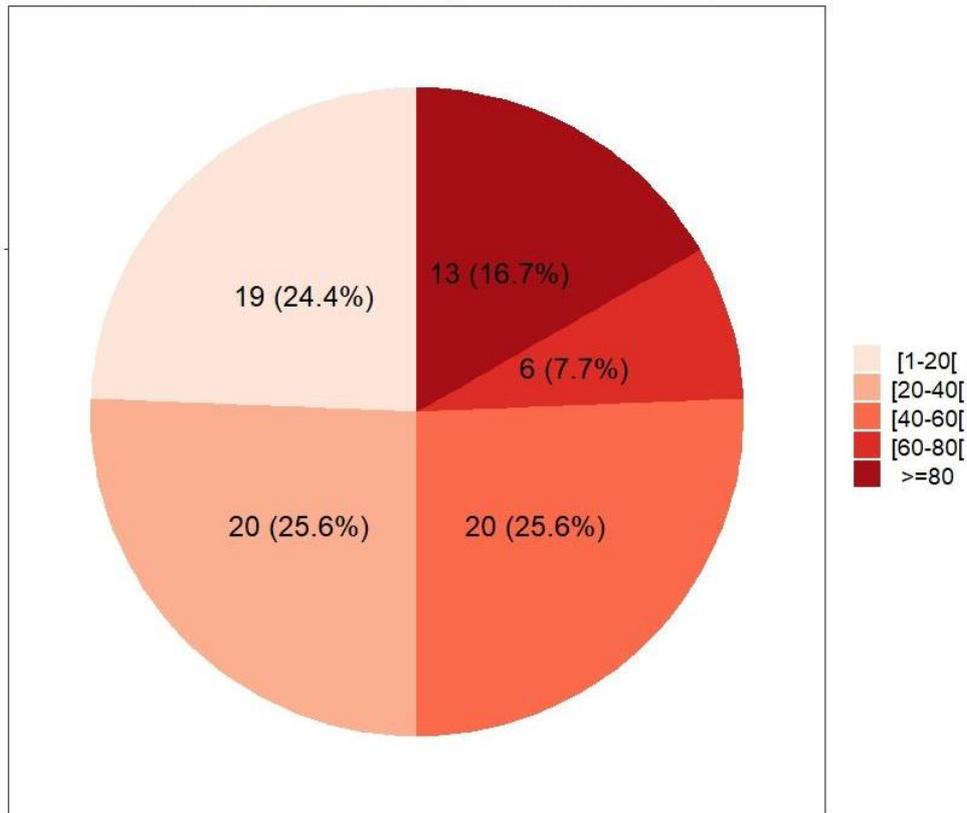


Figure 24. Répartition des 78 répondants (4 données manquantes) selon le nombre de patients diabétiques de type 2 suivis par mois

Parmi ces diabétiques de type 2, la plupart des médecins (83,4%) estimaient avoir entre 20 et 80% de diabétiques de type 2 à haut risque CV.

1.2 Connaissances et pratiques des médecins généralistes au sujet de la prise de position de la SFD de 2019 (Questions 10 à 13)

1.2.1 Connaissance de la prise de position de la SFD de 2019

Environ **deux tiers** des médecins (64,6%) connaissaient la dernière prise de position de la SFD en 2019 au sujet de l'instauration d'une bithérapie chez le diabétique de type 2 à haut risque CV après échec des mesures hygiéno-diététiques et de la metformine, soit l'association metformine-analogue du GLP-1 (Figure 25).

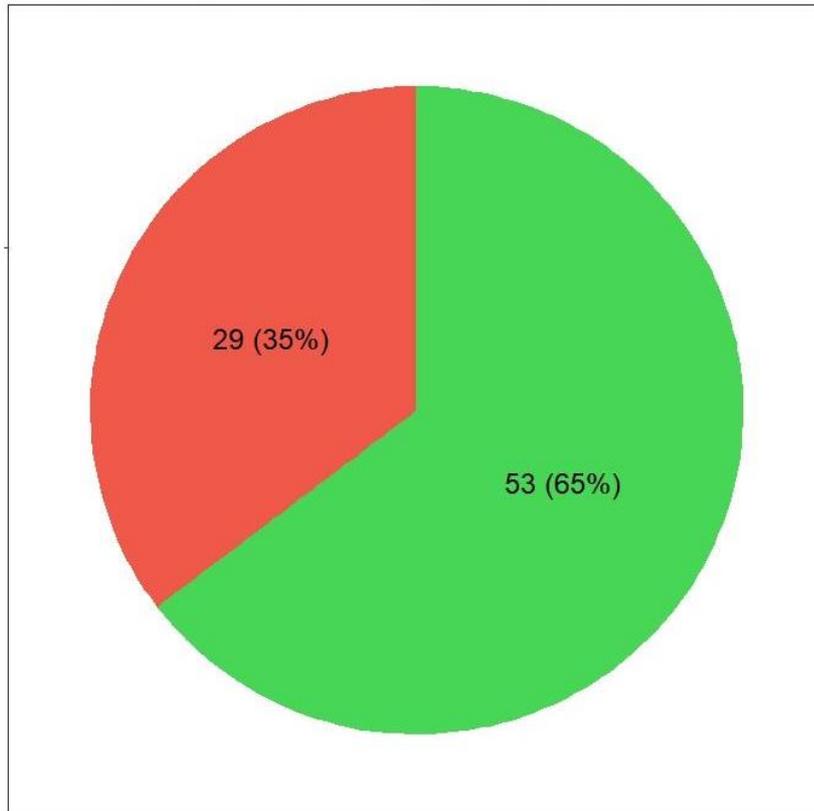


Figure 25. Répartition des 82 répondants selon la connaissance de la dernière prise de position de la SFD de 2019

1.2.2 Sources des connaissances médicales

Parmi ceux qui connaissaient cette prise de position, environ un tiers (31,7%) en avait entendu parler par l'intermédiaire des **laboratoires**, un autre tiers (30,5%) par les **formations médicales continues (FMC)**, puis venaient les revues scientifiques, internet, les confrères, et les congrès (respectivement 15,9%, 14,6%, 9,8% et 8,5%).

Six médecins ont répondu à la rubrique "autre", mentionnant principalement les groupes d'échanges de pratiques (GEP) durant l'internat ainsi qu'une autoformation sur les sites des sociétés savantes(Figure 26).

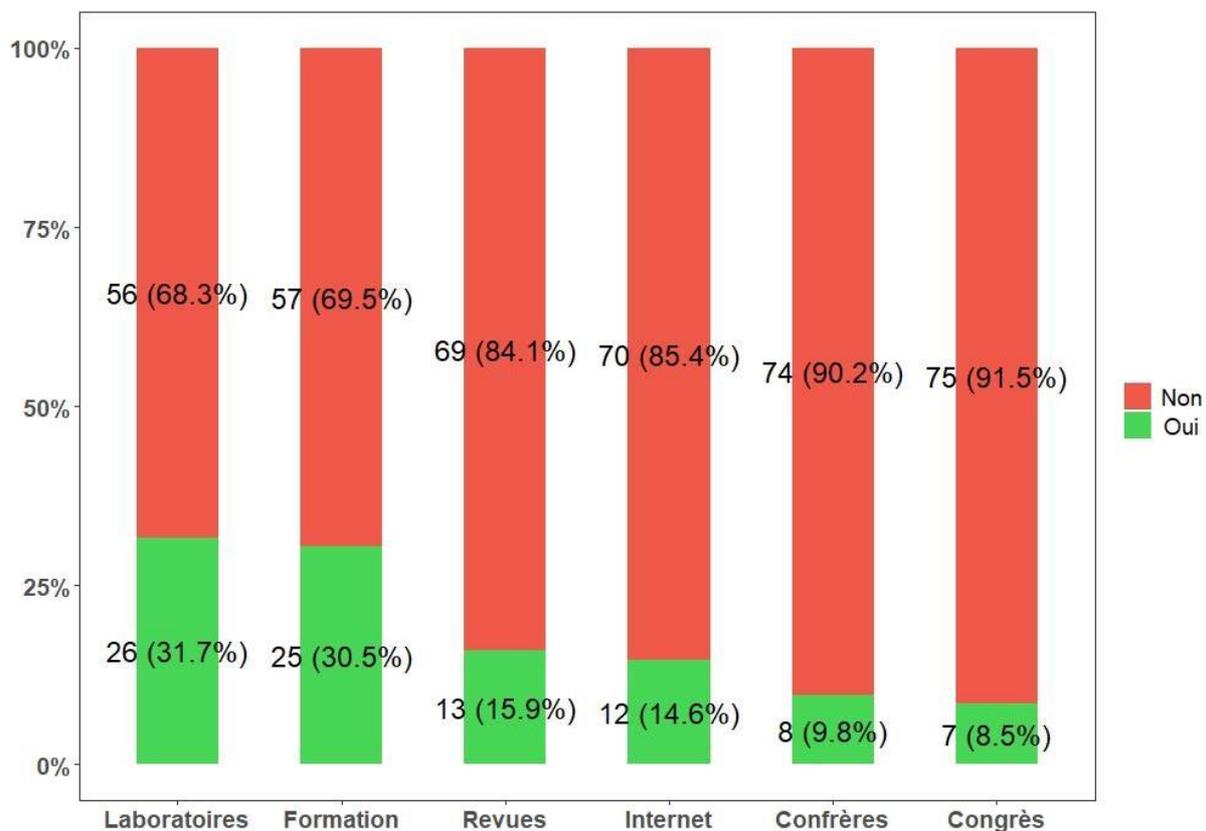


Figure 26. Répartition des 82 répondants selon la source d'information de la prise de position de la SFD

1.2.3 Suivi de la prise de position de la SFD chez les patients à haut risque CV

Environ la **moitié** des 82 médecins suivait cette prise de position (49,4%).

Parmi ceux qui ne la suivaient pas (50,6%), les deux principales raisons étaient une **absence de connaissance** de cette prise de position (58,5% soit 24 médecins) et la **réticence du patient** à la forme injectable (34,1% soit 14 médecins).

Douze médecins (29,3%) évoquaient le manque d'expérience ou de maîtrise des analogues du GLP-1, dix (24,4%) le manque de recul sur ce traitement et sept autres (17,1%) les effets secondaires.

Quatre médecins (soit 9,8%) estimaient ne pas avoir assez temps pour préparer et éduquer le patient à l'injection et un médecin n'avait pas envie de changer ses habitudes. Certains parlaient également du coût (3 médecins soit 7,3%) ou du manque d'efficacité (2 médecins soit 4,9%) ainsi que du refus du patient (4 médecins soit 9,8%).

Dans la rubrique "autre", six médecins attendaient soit l'avis du spécialiste (1 médecin) soit de nouvelles recommandations de la HAS (1 médecin), ou n'avaient pas eu l'occasion de prescrire un GLP1-RA (2 médecins). Un médecin a mentionné le fait de ne pas soigner des glycémies. Enfin, un dernier évoquait le fait d'être remplaçant et le manque de confiance des patients envers ses propositions thérapeutiques (Figure 27).

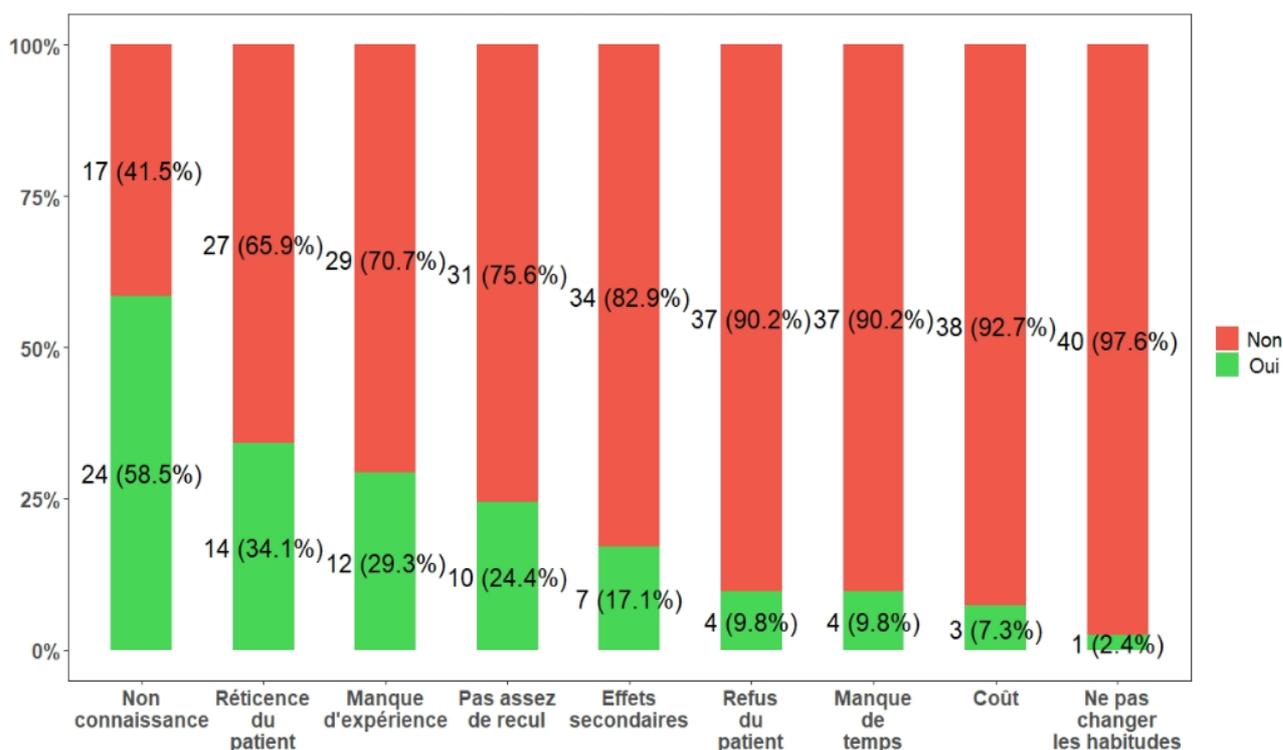


Figure 27. Répartition des 41 répondants qui ne suivent pas la SFD

1.3 Connaissances et pratiques des médecins généralistes au sujet de la bithérapie chez le diabétique de type 2 à haut risque CV en général (Questions 14 à 19)

1.3.1 Bithérapie chez le diabétique de type 2 à haut risque CV

Nous avons voulu connaître d'une façon générale quelle bithérapie prescrivait les médecins généralistes chez le diabétique de type 2 à haut risque CV.

Environ un tiers des médecins prescrivait l'association **metformine + IDPP-4** (31,2%), un autre tiers l'association **metformine + GLP1-RA** (28,7%). La bithérapie metformine-SH était prescrite par 17 médecins (21,2%). Venait ensuite l'association metformine-repaglinide (13,8%), puis metformine-insuline (3,8%). Aucun médecin ne prescrivait la bithérapie metformine-IAG. Un médecin a répondu "autre" sans précision (Figure 28).

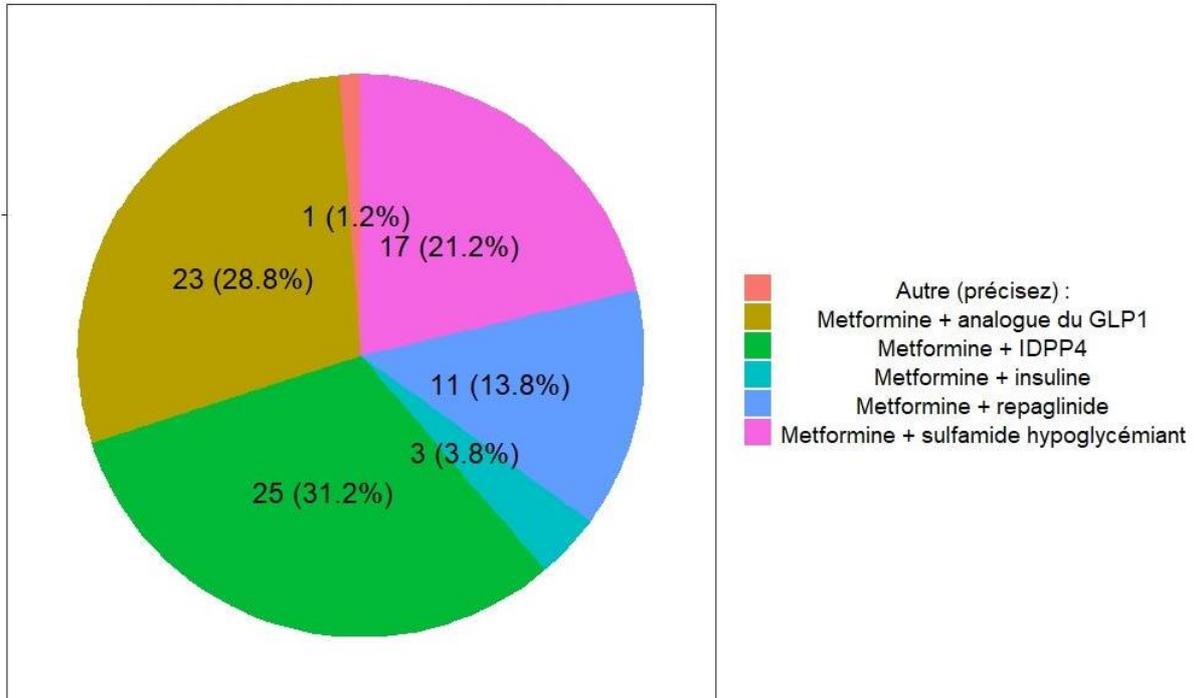


Figure 28. Répartition des 80 répondants (2 données manquantes) selon la prescription de bithérapie

1.3.2 Critères de choix de la bithérapie

Pour la plupart des médecins, le choix de la bithérapie se faisait selon plusieurs critères dont les principaux étaient la **pratique clinique habituelle** (52,4%) et **l'efficacité du traitement** (54,9%). La prise de position de la SFD 2017 ou 2019 représentait environ un tiers des réponses (30,5%), les recommandations de la HAS 2013 ainsi que les effets secondaires potentiels, 18,3% et 17,1% respectivement. Trois médecins, soit 3,7%, prenaient en compte le coût des traitements.

D'autres médecins évoquaient, comme critère de choix, l'observance du traitement favorisée par les prises combinées per os et le frein à l'injection sous-cutanée (5 médecins soit 55,5%). Un médecin (11,1%) prenait en compte l'avis du spécialiste, un autre (11,1%) la revue *Prescrire* et un dernier (11,1%) le haut niveau de preuve en termes de gain de morbi-mortalité. Enfin, un médecin (11,1%) évoquait les avantages en termes de perte de poids, prévention secondaire (Figure 29).

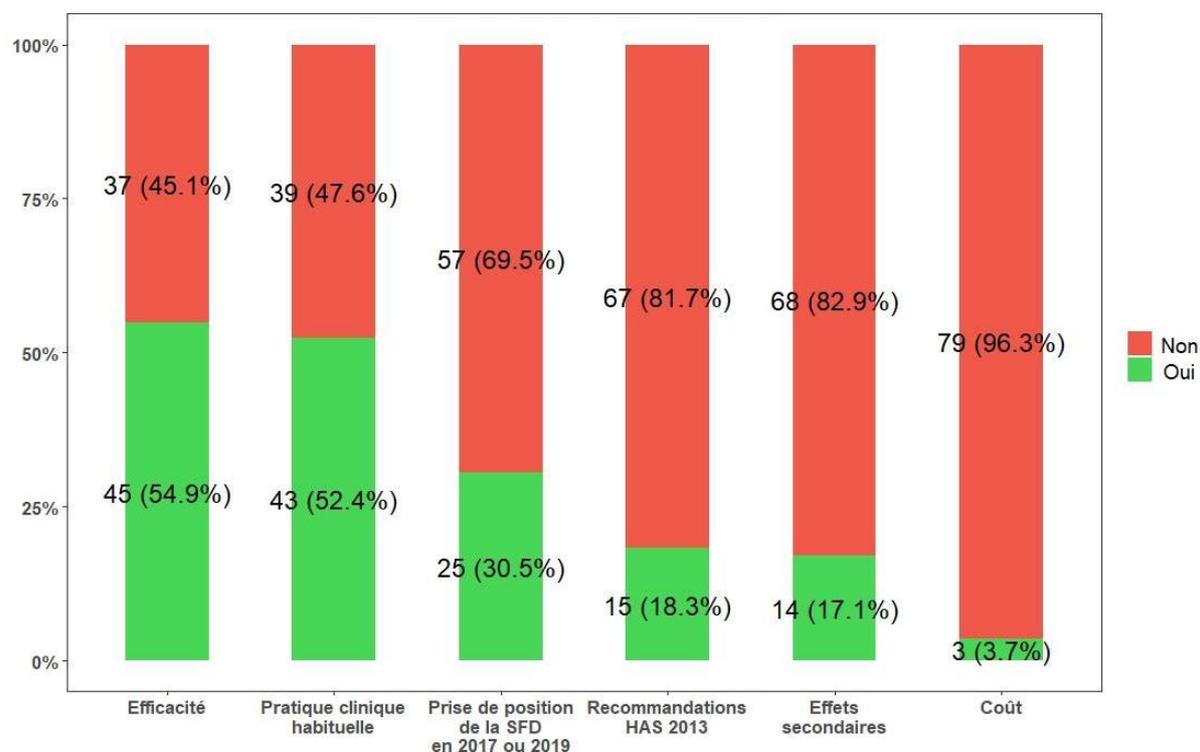


Figure 29. Répartition des 82 répondants selon les critères de choix de bithérapie

1.3.3 Suivi des recommandations d'experts

Nous avons ensuite voulu savoir sur quelles recommandations se basaient les médecins pour définir la stratégie de prise en charge thérapeutique du diabétique de type 2 en général.

L'élément le plus déterminant était la **FMC** qui représentait environ deux tiers des réponses (59,8%).

Les recommandations de la **HAS 2013**, la prise de position de la **SFD de 2019** et la **presse professionnelle** représentaient environ chacune un tiers des réponses (31,7%, 34,1% et 31,7%).

Sept médecins (soit 8,5%) utilisaient les messages diffusés par la sécurité sociale et six médecins (soit 7,3%) les plaquettes ou informations délivrées par les laboratoires.

4 médecins (4,9%) se référaient aux recommandations de l'Association Américaine du Diabète/Association Européenne pour l'étude du diabète (ADA/EASD), 5 (soit 6,1%) aux articles scientifiques (BMJ, NEJM...).

Enfin, un médecin a répondu "aucun" et 8 médecins utilisaient d'autres moyens comme l'avis du spécialiste (4 médecins, soit 50%), les revues *Minerva* ou *Prescrire* (2 médecins soit 25%), les recommandations du Vidal pour un médecin (12,5%) et les stages d'internat, congrès pour un autre médecin (12,5%) (Figure 30).

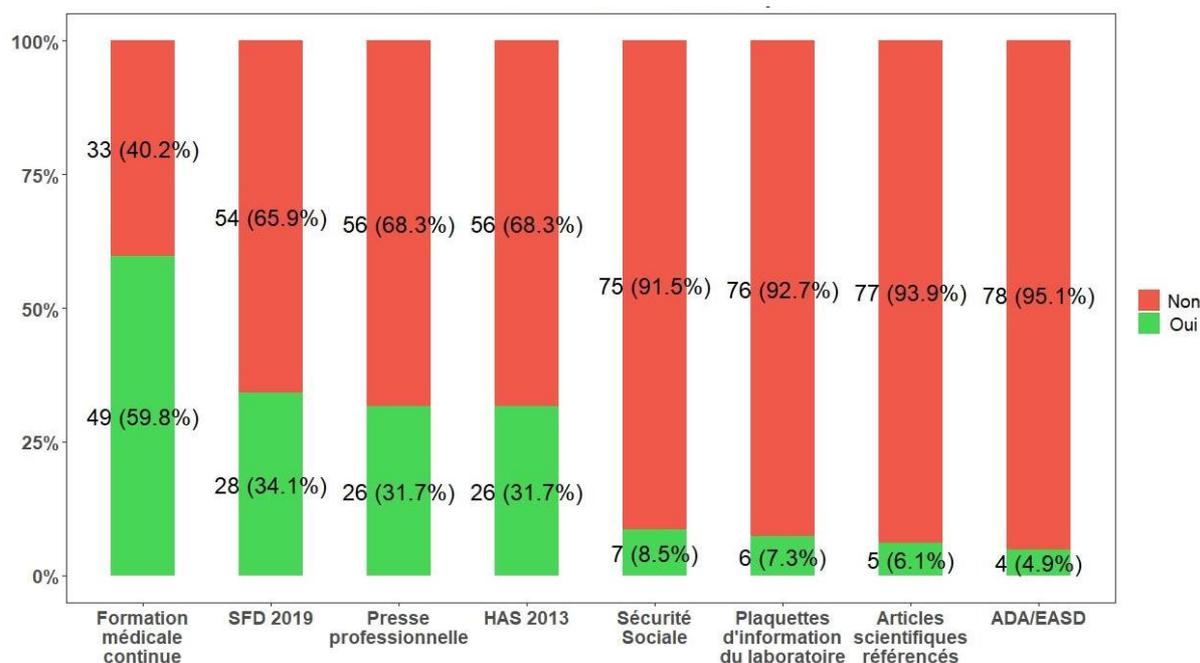


Figure 30. Répartition des 82 répondants selon le suivi des recommandations d'experts

1.3.4 Application en soins primaires et les moyens d'amélioration de la diffusion de l'information

Environ **deux tiers** des participants trouvaient ces recommandations claires et adaptées à la pratique courante en soins primaires (63,4%).

A la question ouverte concernant les **moyens idéaux** pour recevoir des recommandations claires et adaptées à la pratique courante au sujet de la prise en charge des diabétiques en général, la plupart des médecins proposaient de **renforcer les FMC** avec présence des référents endocrinologues et réalisation de cas cliniques concrets incluant les nouvelles recommandations.

D'autres évoquaient la **diffusion** des dernières recommandations **par newsletter** (mail ou courrier).

Certains préconisaient la création d'une **application** pour le diabète type Antibioclic, incluant un arbre décisionnel clair, précis et les thérapeutiques adaptées au cas par cas, avec leur nom commercial et leur posologie.

Plusieurs attendaient une **réactualisation** des recommandations de la HAS 2013 ou une **harmonisation des recommandations** entre les sociétés savantes, avec une source d'information unique.

La création d'un **site internet** ou d'un blog avec les dernières recommandations présentées en un message clair, précis, un algorithme simple avec le nom et posologie des molécules, étaient également mentionnés.

Enfin, certains médecins évoquaient d'ajouter en annexe dans les **courriers de diabétologie** les dernières recommandations résumées ou d'avoir accès gratuitement aux recommandations des sociétés savantes en ligne.

2 Analyse comparative

2.1 Comparaison des caractéristiques des médecins avec le nombre de diabétiques de type 2 suivis par mois

Il n'y avait pas de différence significative entre le nombre de diabétiques de type 2 suivis par mois et le sexe des médecins ($p=0,091$), leur statut ($p=0,084$), leur milieu d'exercice ($0,24$).

2.2 Comparaison des caractéristiques des médecins avec la connaissance de la prise de position de la SFD 2019 (Question 10)

On ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes (connaissance ou non de la prise de position) et la durée d'exercice ($p=0,64$), le milieu d'exercice ($p=0,096$), le sexe ($p=0,43$), le statut ($p=0,27$) et l'âge ($p=0,38$).

2.3 Comparaison des caractéristiques des médecins et le suivi de la prise de position de la SFD 2019 (Question 12)

Parmi les médecins qui suivaient la dernière prise de position de la SFD 2019, **les 50-60 ans puis les plus de 60 ans étaient les plus nombreux** (Figure 31), alors que les médecins entre 25 et 35 ans, les moins de 50 ans en général, étaient les plus nombreux à **ne pas suivre** la prise de position ($p=0,038$) (Figure 32).

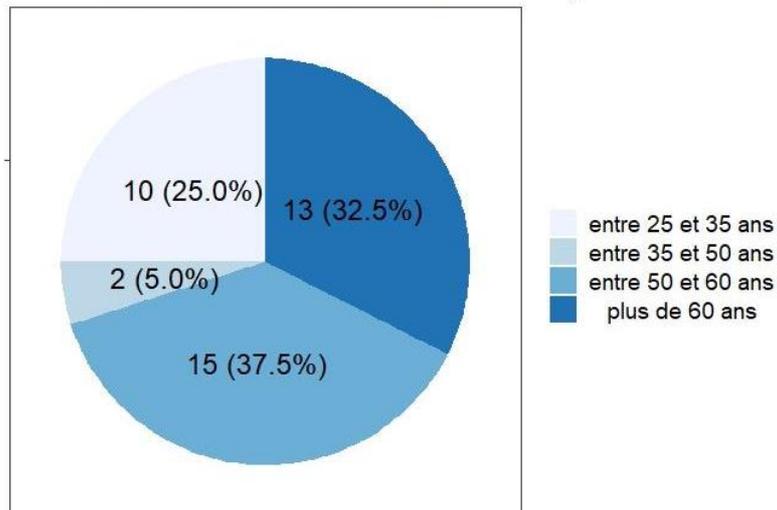


Figure 31. Répartition des 40 répondants qui suivent les recommandations de la SFD selon la tranche d'âge

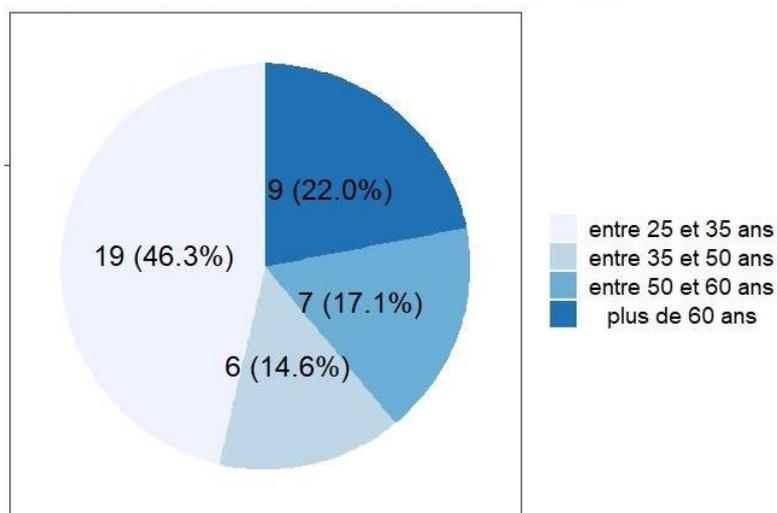


Figure 32. Répartition des 41 répondants qui ne suivent pas les recommandations de la SFD selon la tranche d'âge

Enfin, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes (suivi ou non de la prise de position) et la durée d'exercice ($p=0,064$), le milieu d'exercice ($p=0,81$), le sexe ($p=0,41$) et le statut ($p=0,59$).

2.4 Comparaison des caractéristiques des médecins avec les critères de choix de la bithérapie et avec le type de bithérapie choisie (uniquement metformine/SH et metformine/GLP1-RA) (Question 14)

Les médecins qui suivent la **prise de position de la SFD 2019** comme critère de choix de bithérapie, prescrivaient dans la majorité des cas la bithérapie **metformine/GLP1-RA** ($p < 0,001$) (Figure 33), alors que la bithérapie **metformine/SH** était plus prescrite par les médecins se référant aux recommandations de la **HAS 2013** ($p = 0,005$) (Figure 34).

La prescription de la bithérapie metformine/GLP1-RA ou metformine/SH n'était pas influencée significativement par le milieu d'exercice ($p = 0,40$), par le sexe ($p = 0,97$), par le statut ($p = 0,68$) ou par le fait d'être MSU ($p = 0,26$). En raison d'effectifs trop faibles, les tests n'ont pu être réalisés pour la durée d'exercice, la tranche d'âge, le critère de choix de bithérapie, le coût et les effets secondaires.

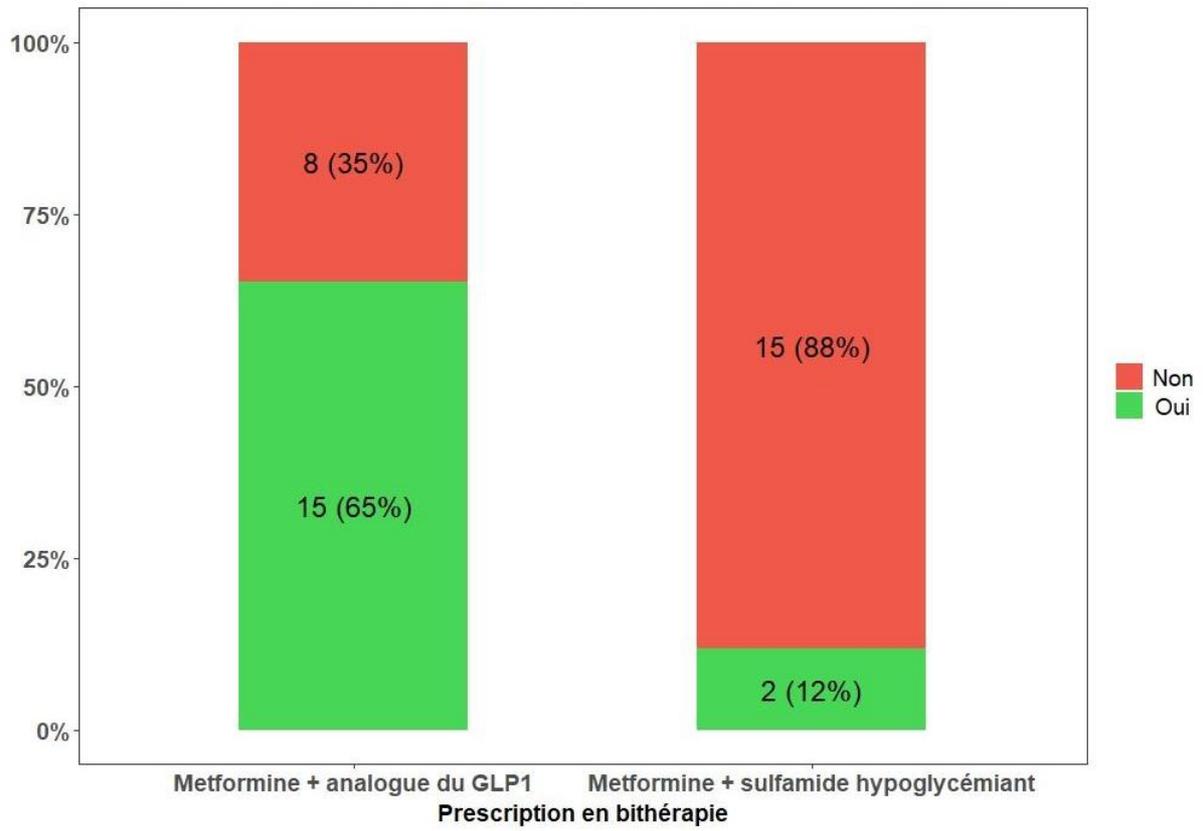


Figure 33. Répartition des répondants selon le critère de choix : prise de position de la SFD en 2017 ou 2019

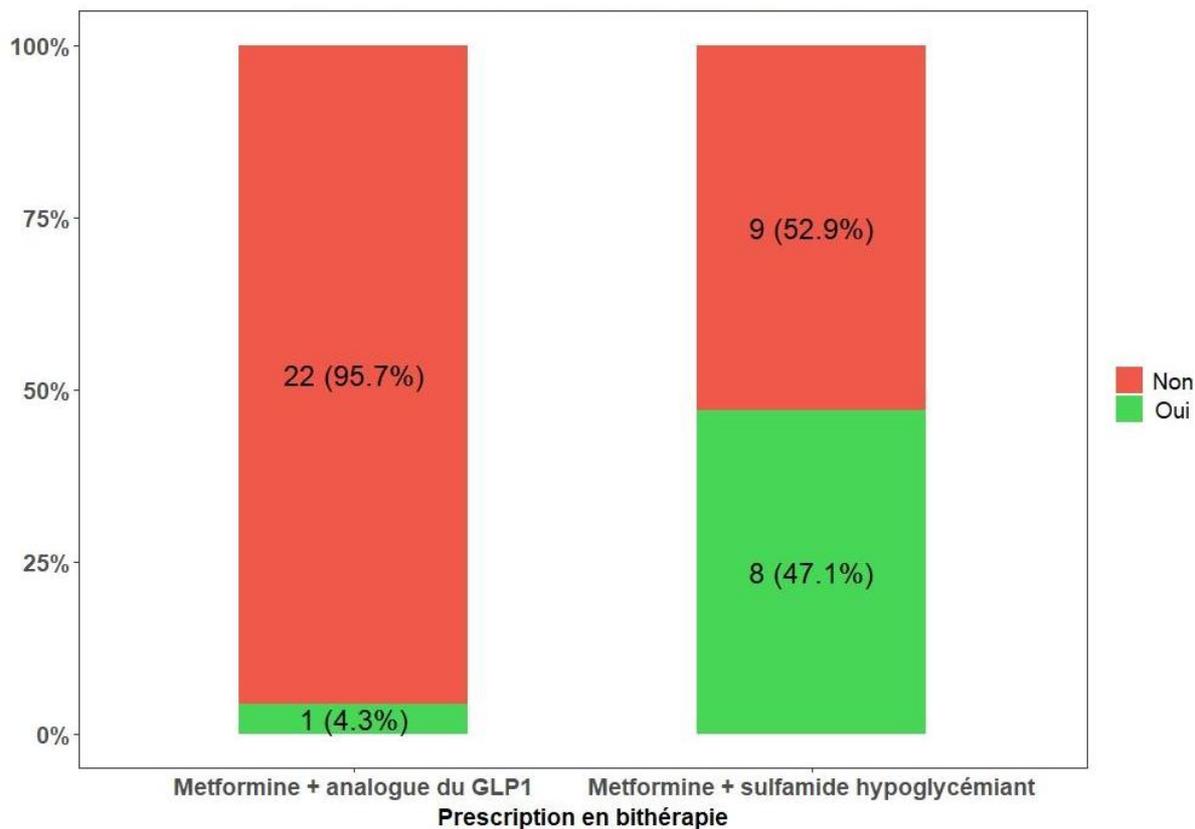


Figure 34. Répartition des répondants selon le critère de choix : Recommandations HAS 2013

Enfin, parmi les médecins ayant comme critère de choix de bithérapie l'efficacité ($p=0,25$) ou la pratique clinique habituelle ($p=0,13$), il n'y avait pas de différence significative entre la prescription de la bithérapie metformine/SH ou metformine/GLP1-RA.

2.5 Comparaison des caractéristiques des médecins avec les critères de choix de la bithérapie (Question 15)

Parmi les médecins ayant pour critère de choix de bithérapie **l'efficacité**, ils étaient 68,9% à avoir plus de 50 ans ($p=0,006$) et la moitié travaillait en milieu urbain ($p=0,04$) alors que les plus de 50 ans n'étaient que 35,1% à ne pas avoir choisi ce critère. Parmi ceux ayant pour critère de choix de bithérapie les recommandations HAS 2013 ou la SFD 2019 ou la pratique clinique habituelle, aucune différence statistiquement significative n'était retrouvée selon le milieu d'exercice et l'âge.

2.6 Comparaison des caractéristiques des médecins et les recommandations d'experts (Question 16)

Entre les médecins suivants ou non, dans leur stratégie thérapeutique, les recommandations de la HAS 2013, la prise de position de la SFD 2019, les informations de la sécurité sociale la FMC, la presse professionnelle ou les plaquettes de laboratoire, il n'y avait pas de différence significative selon le milieu d'exercice, le sexe, le statut ou le fait d'être MSU. Les effectifs étaient trop faibles pour le croisement des données avec la durée d'exercice.

Discussion

Les dernières recommandations de la HAS en 2013 préconisent un SH associé à la metformine en bithérapie. La nouvelle prise de position de la SFD en 2019 propose, quant à elle, plutôt les GLP1-RA en seconde ligne et en association à la metformine, notamment chez le diabétique de type 2 à haut risque CV.

L'objectif principal de notre étude était de décrire l'état des connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais en 2020 sur cette dernière prise de position de la SFD en 2019 à propos de l'instauration d'une bithérapie chez le sujet diabétique de type 2 à haut risque CV, soit la bithérapie metformine- GLP1-RA.

Parmi les objectifs secondaires, nous voulions savoir si les médecins généralistes suivaient cette prise de position, et connaître la bithérapie choisie de façon générale chez les diabétiques de type 2 à haut risque CV ainsi que leurs critères de choix et leurs sources d'informations.

1 Choix du sujet et forces de l'étude

Nous avons choisi ce sujet début 2020, quelques temps après la prise de position de la SFD fin 2019.

Nous nous sommes focalisés sur la bithérapie metformine-GLP1-RA chez le diabétique de type 2 à haut risque CV pour plusieurs raisons :

- La place importante des GLP1-RA dans la prise de position de 2019 en tant que premier injectable avant l'insuline, ainsi que la prise en compte des études de sécurité CV des GLP1-RA et de leur intérêt chez le diabétique de type 2 à haut risque CV ;
- Plusieurs thèses [75–79] étudiaient déjà les GLP1-RA chez le diabétique de type 2 mais sans se focaliser sur une population particulière. Nous n'avons trouvé aucune thèse étudiant les GLP1-RA chez le diabétique de type 2 à haut risque CV.

Il nous est apparu intéressant de savoir si les médecins généralistes connaissaient cette prise de position, en particulier chez le diabétique de type 2 à haut risque CV et s'ils la suivaient en pratique.

Notre étude avait plusieurs avantages :

Il s'agissait d'une **étude prospective**, ayant recueilli 82 réponses complètes.

Elle avait pour avantage de concerner **un type de population**, les diabétiques de type 2 à haut risque CV.

Le questionnaire était **court, rapide** et les questions avaient été formulées le plus simplement et clairement possible.

Le questionnaire, envoyé par mail et en ligne, permettait une **flexibilité et une rapidité** de réponse. L'**anonymat** était garanti.

Selon l'étude ENTRED [80], 82% des diabétiques de type 2 sont soignés par le médecin généraliste. Il apparaît primordial de connaître et améliorer les pratiques. Cela a pu inciter les médecins à répondre au questionnaire, étant fortement concernés par la problématique.

De plus, il s'agit d'un sujet original, unique, récent car la prise de position de la SFD datait de décembre 2019 et nous nous sommes intéressés au sujet début 2020. Pour ceux qui ne la connaissaient pas, ce questionnaire a pu faire connaître ces nouvelles recommandations et changer leurs pratiques.

Enfin, le fait de choisir une population précise (les diabétiques de type 2 à haut risque CV) a pu attirer l'attention des médecins, et les inciter à répondre, par curiosité et intérêt.

2 Choix de la méthode

Nous avons réalisé une étude observationnelle, transversale, prospective, décrivant les connaissances des médecins généralistes au sujet de la dernière prise de position de la SFD 2019 concernant la bithérapie à introduire, après échec de la metformine seule et des mesures hygiéno-diététiques bien suivies.

Nous avons fait le choix de l'envoi d'un questionnaire par mail pour la **rapidité** et la **facilité** de diffusion, un **nombre de réponses** espéré **plus important** et ce, malgré une incertitude quant au taux de participation, du fait de l'absence de contacts de médecins directement disponibles.

Nous avons pensé que le sentiment d'**anonymat** via le questionnaire en ligne éviterait un biais de déclaration et l'altération de la participation.

Le logiciel *LimeSurvey* permettait un **large choix** dans le format des questions posées, ainsi qu'une **collecte facile, rapide** des réponses et d'une extraction des données par fichier *Excel*, limitant le risque d'erreur d'une transcription manuelle.

Diffuser le questionnaire en ligne laissait également aux médecins le temps d'y répondre, non soumis au facteur temps, comme lors d'une enquête "en face à face".

Le questionnaire était facile d'utilisation, court (19 questions et moins de 5 minutes) afin d'éviter une lassitude et des réponses incomplètes. Son coût était nul.

Une première partie s'intéressait aux caractéristiques des médecins (âge, sexe, milieu d'exercice...), la deuxième partie aux connaissances et suivi de la prise de position de la SFD 2019 en termes d'escalade thérapeutique chez le diabétique de type 2 à haut risque CV, ainsi que leurs sources d'informations.

Les questions étaient principalement fermées, à choix multiples. Quatre questions étaient ouvertes, permettant aux médecins de s'exprimer spontanément, d'apporter d'autres données. Ces questions ont cependant pu être contraignantes pour le répondant et plus difficilement exploitables. Les questions étaient également obligatoires, évitant le saut de question et donc des réponses incomplètes.

3 Discussion des principaux résultats

3.1 Caractéristiques des médecins

Dans notre étude, il y avait environ deux tiers d'hommes (61%) et un peu plus d'un tiers de femmes (39%), soit un peu moins de femmes que les chiffres retrouvés dans la littérature. En effet, au 1er janvier 2020, **les femmes** représentaient **50,4% des effectifs** des médecins généralistes en activité régulière, confirmant la féminisation de la profession retrouvée depuis quelques années [81,82].

La tranche d'âge la plus représentée dans notre étude en pourcentage était celle des 25-35 ans, mais en additionnant les deux classes 50-60 ans et les plus de 60 ans (53,6%), les médecins de plus de 50 ans étaient les plus nombreux. Ceci confirme les données de la littérature qui relève un **âge moyen de 50 ans** pour les médecins généralistes ; 26% des médecins généralistes en activité régulière sont âgés de plus de 60 ans [80,81]. Le calcul de la moyenne d'âge n'a pu être réalisé à partir des classes d'âge.

La pyramide des âges des généralistes en activité régulière confirme un vieillissement déjà connu [83].

Début 2019, 61% des médecins généralistes libéraux exerçaient en groupe, avec d'autres médecins ou des paramédicaux selon la DREES, et 39% exerçaient seuls [84].

Les données de la littérature sont comparables à nos résultats, retrouvant environ 57% des médecins travaillant en cabinet de groupe et 40% en cabinet individuel.

3.2 Connaissance et suivi de la prise de position de la SFD 2019

Environ **deux tiers** (64,6%) des médecins généralistes connaissaient la prise de position de la SFD 2019 en ce qui concerne la bithérapie chez le diabétique de type 2 à haut risque CV, soit le fait de prescrire un GLP1-RA en bithérapie avec la metformine. **La moitié** (49,4%) des 82 répondants la suivait.

Les principaux canaux de connaissance de cette prise de position étaient les **formations médicales continues** (30,5%) et les **laboratoires** (31,7%) puis les revues scientifiques (15,9%) et internet (14,6%).

Nous pouvons rapprocher nos résultats de ceux retrouvés dans la thèse du Docteur Pourtau [75], où environ la moitié des répondants connaissait la prise de position de la SFD (celle de 2017) et les trois principaux canaux de connaissances des GLP1-RA étaient les FMC, la littérature et les visiteurs médicaux.

Parmi les médecins de notre étude suivant la prise de position, la plupart avaient plus de 50 ans ($p=0,038$) et nos résultats étaient significatifs pour cette tranche d'âge.

On peut se demander si les médecins plus âgés et installés depuis longtemps ont une patientèle plus volumineuse, avec plus de diabétiques de type 2, notamment compliqués et donc prescrivent plus de GLP1-RA, ayant du recul, une aisance de prescription et de l'expérience sur ce traitement. De plus, les médecins plus âgés ont sans doute plusieurs sources d'informations et prennent probablement un peu plus de liberté vis-à-vis des recommandations officielles dont la HAS 2013, comparativement aux médecins plus jeunes, plus frileux, moins expérimentés et se fiant volontiers aux recommandations officielles.

Toutefois, dans notre étude, il n'a pas été mis en évidence d'autres éléments de profil de médecin significativement associés à un choix de bithérapie.

Enfin, le milieu d'exercice des médecins généralistes n'influçait pas sur la connaissance et le suivi (ou non) de la prise de position de la SFD 2019. Il semblerait

que l'accès aux connaissances, à la formation médicale en général, ne diffère pas selon le mode d'exercice (rural / urbain) des médecins généralistes, bien que nous n'ayons pas trouvé de comparaison dans la littérature. L'accès à la formation médicale se fait aujourd'hui selon plusieurs moyens [85] , dont internet qui permet la consultation d'articles, de revues scientifiques en ligne, de sites de sociétés savantes ainsi que des enseignements à distance. Les médecins, qui exercent dans des endroits plus reculés et ne pouvant pas toujours bénéficier d'enseignements en présentiel, peuvent ainsi se former à distance.

3.3 Raisons de ne pas suivre la prise de position de la SFD 2019 (soit la prescription de la bithérapie metformine/GLP1-RA chez le diabétique de type 2 à haut risque CV)

Dans notre étude, les raisons évoquées par les médecins généralistes ne suivant pas la prise de position de la SFD 2019 et donc ne prescrivant probablement pas d'analogues du GLP1 en bithérapie chez le diabétique de type 2 à haut risque CV, du moins en première intention, étaient principalement le fait de **ne pas connaître cette prise de position** (58,5%) et **la réticence** du patient **à l'injection** (34,1%).

Raison également évoquée dans les thèses des Docteurs Pourtau et Foulloy où le frein le plus fréquemment cité à la prescription d'un GLP1-RA était la réticence du patient au traitement [75,77].

Le manque de maîtrise du traitement (18,7%), le manque de temps (14,6%), les effets secondaires (14,6%) ou le coût (3,3%) étaient également évoqués [75], chiffres comparables à notre travail, et également retrouvés dans d'autres études [86,87].

Les médecins évoquaient également le manque d'expérience/maîtrise vis-à-vis des GLP1-RA, comme réticence à la prescription [82,88].

En effet, le fait qu'il s'agisse d'un traitement injectable est très souvent assimilé à de l'insuline et peut faire peur au patient. Se piquer tous les jours, la crainte d'avoir mal, la comparaison faite à l'insuline, ainsi que sa gestion complexe freine le patient. Le passage à l'insuline est souvent assimilé aux complications et à la fin de vie [89–91].

De plus, les médecins généralistes sont souvent débordés du fait du nombre croissant de patients et du manque de médecins généralistes surtout dans certains territoires [92]. Ils ont peu de temps en consultation et le fait de devoir expliquer au patient un nouveau traitement, de plus injectable, en faire la démonstration, peut éventuellement les freiner dans la prescription [93].

Ils n'ont peut-être pas envie de changer leurs habitudes, même si seulement un médecin a évoqué cette raison.

Dans notre travail, le coût des GLP1-RA ne semblait pas être un frein à leur prescription, en tout cas pour peu de médecins car seulement 3 médecins le mentionnaient. Il semble que les médecins font bien la part des choses entre un coût, certes élevé des GLP1-RA par rapport aux SH, mais également un surcoût entraîné par les hypoglycémies sévères des SH et leur surveillance glycémique.

3.4 Quelle bithérapie en général chez le diabétique de type 2 à haut risque CV ?

Les médecins prescrivaient essentiellement en bithérapie, chez le diabétique de type 2 à haut risque CV, la **metformine** associée **aux IDPP-4** (31,2%) ou aux **GLP1-RA**(28,7%). Venaient ensuite les SH, le repaglinide et l'insuline.

Nous rencontrons dans notre étude une hétérogénéité de prescription concernant le choix de bithérapie, marquée par une proportion plus importante de bithérapie associant la **metformine aux IDPP-4**. Nos résultats sont similaires à ceux d'autres études [77,94–97].

La bithérapie **metformine/GLP1-RA** était prescrite par 23 médecins (28,7%), ce qui est élevé lorsque nous comparons les résultats d'autres travaux où la part des GLP1-RA est souvent faible [94,96,98–100].

Dans une autre thèse concernant l'état des lieux de la prescription des GLP1-RA par les médecins généralistes chez le diabétique de type 2 en Charente et Charente-Maritime [75], un peu plus de la moitié (53%) des jeunes installés (moins de dix ans d'ancienneté) prescrivait une autre alternative aux incrétines et les médecins avec plus de dix ans d'ancienneté prescrivaient dans plus de 50% des cas des incrétines. Parmi les médecins ayant choisi une incrétine, 78% prescrivaient un IDPP-4 (53% en bithérapie et 25% en trithérapie), 19% une bithérapie metformine/GLP1-RA.

Ces résultats se rapprochent des nôtres, notamment en ce qui concerne la tendance des médecins installés depuis plus longtemps (et donc plus âgés) à prescrire des incrétines.

Cependant, un biais de déclaration peut éventuellement entrer en jeu. En effet, les médecins ont peut-être déclaré prescrire un GLP1-RA en bithérapie de peur d'être jugés dans leur pratique, ne reflétant pas la réalité.

Toutefois, dans notre travail, la connaissance des recommandations par les médecins généralistes était associée de manière significative à un choix de bithérapie. Les médecins se référant à la SFD 2019 dans leur stratégie thérapeutique prescrivaient plus de bithérapie metformine/GLP1-RA, alors que les médecins suivant la HAS 2013, prescrivaient l'association metformine/SH. Environ deux tiers des médecins connaissaient cette prise de position et la moitié des médecins la suivait, ce qui est assez élevé et explique probablement une prescription de GLP1-RA en bithérapie plus importante.

Nous pouvons également penser que les avis émis par la SFD, en 2017 puis en 2019, commencent à être connus et suivis, se traduisant par une proportion plus élevée de GLP1-RA en bithérapie chez le diabétique de type 2 à haut risque CV.

Globalement, les médecins suivent les recommandations (HAS ou SFD) et prescrivent de plus en plus d'incrétines en bithérapie.

3.5 Critères de choix de la bithérapie

Le choix de la bithérapie se faisait selon plusieurs critères, essentiellement la **pratique clinique habituelle** (52,4%) ou l'expérience du médecin vis à vis d'un traitement, **l'efficacité** du traitement (54,9%) puis la **SFD 2019** (30,5%). En réponse libre, la prise orale (et non injectable) et l'association fixe metformine/IDDP-4 influençaient également le choix de la bithérapie.

Des données également retrouvées dans la littérature [88] et dans deux thèses [77,101], où parmi les principaux facteurs influençant la décision thérapeutique, étaient mentionnées l'expérience du médecin et l'association fixe du Janumet (sitagliptine/metformine), qui permet une meilleure observance.

De plus, **le coût** de nouveaux médicaments n'est pas un frein à leur prescription si ceux-ci présentent une efficacité supérieure à leurs alternatives, ou en cas d'intolérance ou d'inefficacité du traitement actuel [88], ce qui semble être le cas dans notre étude, car seulement 3 médecins évoquaient le coût comme critère de choix de bithérapie.

En effet, comme nous l'avons déjà mentionné, malgré un coût plus élevé (surtout pour les GLP1-RA), les médecins préfèrent de plus en plus prescrire un IDDP-4 ou un GLP1-RA en bithérapie et non un SH, évoquant comme argument le coût des hypoglycémies sévères sous SH, nécessitant souvent des hospitalisations ainsi que le coût de l'autosurveillance glycémique [95,100].

Enfin, nous aurions peut-être dû préciser dans le questionnaire les critères de choix de la bithérapie en général. Certains médecins ont pu être déstabilisés ou ont mal compris la question, pensant qu'il s'agissait des critères de choix chez le diabétique de type 2 à haut risque CV, les réponses ne reflétant donc peut-être pas tout à fait la réalité. Cependant, la question ouverte permettait aux médecins de s'exprimer et de compléter ainsi le choix de réponses.

3.6 Recommandations suivies

Les principales recommandations d'expert suivies par les médecins généralistes étaient **les FMC** (59,8%) puis la **SFD 2019** (34,1%), **la HAS 2013** (31,7%) et la **presse professionnelle** (31,7%).

Dans la thèse du Docteur Pourtau [75], les deux principales sources (soit environ chacune $\frac{1}{3}$ des réponses) étaient la SFD 2017 et la presse professionnelle. Seulement deux médecins se servaient des FMC d'endocrinologie.

Dans une autre thèse [99], la plupart des médecins se basaient sur les recommandations de la HAS 2013 puis sur la presse professionnelle et les articles ; seulement deux médecins pour la SFD.

Ces thèses ont été écrites avant la réactualisation de la prise de position de la SFD fin 2019, ce qui peut peut-être expliquer une moindre connaissance chez les médecins généralistes.

Les FMC semblent être un élément essentiel dans la formation des médecins. En effet, dans la question ouverte concernant les moyens idéaux pour recevoir des recommandations claires et adaptées, la plupart des médecins évoquaient de renforcer les FMC avec présence des endocrinologues.

La méthode des cas cliniques est souvent appréciée et permet de retenir concrètement des stratégies thérapeutiques. La présence des endocrinologues permet des échanges interactifs, des questions plus ou moins personnalisées et l'apport de leur expérience personnelle.

3.7 Recommandations claires et adaptées

Enfin, environ deux tiers des médecins (63,4%) trouvaient les recommandations, concernant la prise en charge des diabétiques de type 2 en général, claires et adaptées, ce qui se rapproche des résultats retrouvés dans la thèse du Docteur Camus [99].

Nous pouvons donc dire que les médecins sont globalement satisfaits des recommandations, même s'ils souhaitent une harmonisation et une source unique, comme mentionné dans la question ouverte, ainsi qu'un renfort des FMC.

De nouveaux outils seraient également appréciables, comme la création d'une application type Antibioclic, permettant une certaine autonomie du médecin ainsi qu'une prise en charge adéquate, individualisée pour chaque patient et régulièrement mise à jour.

4 Limites de l'étude

La première limite de l'étude est sa **durée et son faible effectif**. Le questionnaire était en ligne environ un mois et demi. N'ayant plus de nouvelles réponses, il a été clôturé et seulement 82 réponses étaient exploitables.

De façon à respecter les exigences de protection des données personnelles, les différents organismes contactés n'ont pas souhaité communiquer les adresses mails des médecins généralistes. Ne pas disposer directement de ces adresses était un grand frein à l'étude car nous ne pouvions pas prévoir de taux de réponse, ni réaliser de relance.

Plus de réponses auraient peut-être permis de dévoiler d'autres résultats, et d'avoir des effectifs plus importants pour les analyses comparatives.

La deuxième limite est un **biais de sélection**. Certaines structures (URPS, ARS) ont refusé la diffusion du questionnaire. Cela a pu réduire la taille de l'échantillon de médecins et le questionnaire n'a probablement pas été reçu par l'ensemble des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais, altérant la représentativité de l'échantillon. De même, les médecins répondant au questionnaire étaient probablement plus sensibilisés ou intéressés par le sujet, renforçant ce biais de sélection.

Certains médecins ont arrêté de répondre aux questions alors que le questionnaire n'était pas terminé, entraînant des réponses incomplètes et inexploitables.

La troisième limite est un **biais de déclaration**. En effet, les médecins interrogés pouvaient craindre un jugement de leur pratique et ainsi déclarer davantage ce qu'ils souhaiteraient faire, plutôt que ce qu'ils pratiquent réellement.

Un **biais de mémorisation** ne peut pas non plus être exclu en ce qui concerne la question du nombre de diabétiques de type 2 suivis par mois, et ceux à haut risque CV. Ces deux questions ne demandaient pas de chiffre précis en réponse mais une estimation du nombre de diabétiques de type 2 suivis par mois et un pourcentage pour ceux à haut risque CV. Les médecins généralistes ont peut-être répondu rapidement à ces deux questions n'exigeant pas de résultats précis, réponses ne reflétant peut-être pas tout à fait le nombre réel de diabétiques de type 2 suivis par mois et ceux à haut risque CV.

En ce qui concerne la méthode du questionnaire, comme nous l'avons déjà évoqué, certaines réponses étaient incomplètes, des questions ont pu être mal comprises, mal interprétées par leur formulation ou encore par manque d'information.

Nous avons utilisé des données issues des recommandations officielles et d'études sur le sujet [71,97,102–104]. Nous avons tenté d'être le plus exhaustif possible concernant les suggestions de réponse et y avons ajouté des possibilités de réponses libres, qui ont été classées de manière thématique en restant le plus fidèle possible aux réponses des médecins, mais il peut exister un **biais d'interprétation**.

La voie informatique présente malgré tout l'inconvénient d'exclure les médecins n'ayant pas d'adresse mail valide ainsi que des connaissances basiques en informatique. Elle peut aussi paraître chronophage et être considéré comme une perte de temps [105]. Cela a pu décourager certains médecins de participer à l'étude.

5 Perspectives

Les principaux freins au suivi de la prise de position de la SFD de 2019 étaient la réticence du patient à l'injection des GLP1-RA ainsi qu'une absence de connaissance de cette prise de position. Sont ressortis également le manque de temps, d'expérience, l'attente de nouvelles recommandations de la HAS ou d'un avis endocrinologique.

Afin d'améliorer les pratiques futures, il serait intéressant tout d'abord de **consacrer du temps** au patient en consultation, afin de l'éduquer aux GLP1-RA, aux techniques d'injection, de l'écouter quant aux craintes qu'il peut exprimer face au traitement injectable, qu'il assimile souvent à de l'insuline. Cela permettrait de rassurer le patient et le faire adhérer au projet thérapeutique.

Les médecins se plaignent souvent d'avoir peu de temps à dédier à l'éducation des patients en consultation. Il pourrait être judicieux de créer des consultations dédiées à l'éducation, consultations dont la rémunération serait majorée afin de les inciter à les proposer.

Les **FMC** restent l'un des premiers moyens de formation et de mise à jour des connaissances des médecins. A travers les cas cliniques réalisés, les médecins intègrent les différentes stratégies thérapeutiques selon les profils de patient ; ils sont au courant des dernières recommandations ou nouveautés thérapeutiques.

Cependant, la formation des médecins débute à la faculté. Il serait intéressant d'ajouter aux cours théoriques des cours, où des **cas cliniques concrets** seraient étudiés, voire mis en scène, concernant les stratégies thérapeutiques mais aussi l'éducation du patient, afin de rendre plus à l'aise et confiants les jeunes médecins.

Dans notre étude, certains médecins préconisaient une **harmonisation** des recommandations pour plus de clarté ; d'autres, la création d'une application proposant des algorithmes de prise en charge ou encore la diffusion des recommandations par newsletter ou sur des sites internet accessibles gratuitement.

Enfin, les **freins à la prescription** des GLP1-RA pourraient être étudiés d'un point de vue **qualitatif** dans une autre thèse ou étude, afin d'apporter plus de précisions et pouvoir ainsi améliorer les pratiques des médecins généralistes.

Conclusion

Le diabète de type 2 est un problème de santé publique. Les patients diabétiques à haut risque CV représentent environ 80% de la population diabétique [80].

Notre travail avait pour objectif de décrire l'état des connaissances des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais sur la dernière prise de position de la SFD en 2019 à propos de l'instauration d'une bithérapie chez le sujet diabétique de type 2 à haut risque CV (metformine+GLP1-RA).

A travers notre questionnaire, nous nous sommes rendus compte qu'environ deux tiers des médecins connaissaient cette prise de position et la moitié des médecins la suivait. En 2020, les médecins généralistes sont donc globalement informés et appliquent les avis émis par la SFD.

Ils ont intégré dans leur arsenal thérapeutique d'autres traitements comme les incrélines et les prescrivent notamment dans des cas particuliers, comme chez le diabétique à haut risque CV.

Le frein principal à la prescription des analogues du GLP-1 reste la réticence du patient à l'injection.

Des progrès sont donc à réaliser, avec peut-être la mise en place de consultations dédiées à la prescription et à l'éducation des patients aux GLP1-RA afin de prendre du temps et ainsi rassurer le patient quant à l'injection et l'autogestion du traitement à domicile.

Une étude qualitative permettrait également de mieux comprendre les freins à la prescription des GLP1-RA de la part des médecins, bien que quelques éléments aient été relevés dans notre étude.

Pourquoi ne pas renforcer dans les études médicales, par des cas cliniques concrets ou des jeux de rôle, l'étude des différentes stratégies thérapeutiques dans le diabète et l'éducation du patient afin de rendre les futurs médecins plus à l'aise vis à vis des différents traitements et leurs indications ?

Enfin, les FMC restent l'un des premiers moyens de formation et de mise à jour des connaissances des médecins.

Dans l'attente d'une réactualisation des recommandations de la HAS sur la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2, les médecins souhaitent de nouveaux outils (blog, application...) afin de faciliter les prises en charge des diabétiques et d'avoir un accès rapide et simple aux dernières recommandations.

Liste des tables

Tableau 1. Classification des néphropathies diabétiques (source : CEEDMM, 2019)	24
Tableau 2. Classification de la neuropathie diabétique (source : CEEDMM, 2019)..	25
Tableau 3. Critères de jugement primaire et secondaires [52]	43
Tableau 4. Critères de jugement primaire et secondaires [55]	44
Tableau 5. Critères de jugement primaire et secondaires [56]	45
Tableau 6. Critères de jugement primaire et secondaires [57]	46
Tableau 7. Résumé des résultats des études de sécurité CV ayant testé un ISGLT2 versus placebo[64]	48

Liste des figures

Figure 1. Nombre de patients diabétiques par pays en 2014 (source : International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas update poster, 6th ed. Brussels, Belgium : International Diabetes Federation, 2014).....	13
Figure 2. Prévalence du diabète par pays en 2014 (source : International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas update poster, 6th ed. Brussels, Belgium : International Diabetes Federation, 2014).....	14
Figure 3. Variations de la prévalence* départementale du diabète traité pharmacologiquement par rapport à la prévalence* nationale en 2015 en France[10]	16
Figure 4. Prévalence standardisée* du diabète traité pharmacologiquement selon le niveau de désavantage social de la commune de résidence en France métropolitaine en 2016[11]......	17
Figure 5. Les médicaments dits incrétines [32].....	35
Figure 6. Effets pharmacologiques directs des analogues du GLP-1 [39].....	37
Figure 7. Effets pharmacologiques indirects des analogues du GLP-1 [39]	38
Figure 8. Trulicity® 0,75-1,5-3 et 4,5mg [42]	39
Figure 9. Ozempic® 0,25-0,5 et 1 mg[43].....	40
Figure 10. Victoza® 0,6-1,2 et 1,8mg	40
Figure 11. Byetta® 5 et 10 µg [44].....	41
Figure 12. Byduréon® 2 mg [45].....	41
Figure 13. Objectifs d'HbA1c selon le profil du patient [70].....	51
Figure 14.Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée chez un patient en situation « commune »[71]...	58
Figure 15.Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + IDPP4 à dose optimale bien observée [71].....	59
Figure 16.Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + SH à dose optimale bien observée [71].....	60
Figure 17.Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + ISGLT2 à dose optimale bien observée [71].....	61
Figure 18.Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie metformine + GLP1-RA à dose optimale bien observée[71].....	62

Figure 19. Stratégie thérapeutique si HbA1c > objectif personnalisé malgré les modifications thérapeutiques du mode de vie et une trithérapie incluant la metformine, à dose maximale tolérée bien observée[71]	63
Figure 20.Objectifs d'HBA1c selon le profil du patient d'après la SFD 2019 [71]	67
Figure 21.Fonction rénale (DFG estimé) et utilisation des anti-hyperglycémifiants [71].	68
Figure 22. Stratégie thérapeutique chez le patient diabétique de type 2 avec une maladie CV avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique [71]	69
Figure 23. Répartition des 82 répondants selon la tranche d'âge.....	77
Figure 24. Répartition des 78 répondants (4 données manquantes) selon le nombre de patients diabétiques de type 2 suivis par mois	79
Figure 25. Répartition des 82 répondants selon la connaissance de la dernière prise de position de la SFD de 2019	80
Figure 26. Répartition des 82 répondants selon la source d'information de la prise de position de la SFD	81
Figure 27. Répartition des 41 répondants qui ne suivent pas la SFD.....	82
Figure 28. Répartition des 80 répondants (2 données manquantes) selon la prescription de bithérapie	83
Figure 29. Répartition des 82 répondants selon les critères de choix de bithérapie.	84
Figure 30. Répartition des 82 répondants selon le suivi des recommandations d'experts.....	86
Figure 31. Répartition des 40 répondants qui suivent les recommandations de la SFD selon la tranche d'âge	89
Figure 32. Répartition des 41 répondants qui ne suivent pas les recommandations de la SFD selon la tranche d'âge.....	89
Figure 33. Répartition des répondants selon le critère de choix : prise de position de la SFD en 2017 ou 2019.....	91
Figure 34. Répartition des répondants selon le critère de choix : Recommandations HAS 2013	92

Références

- [1] Organisation mondiale de la Santé. Diabète [Internet]. 2020 [cité 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- [2] Haute Autorité de Santé. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète [Internet]. 2012 [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete
- [3] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36 (Suppl 1):S67–74.
- [4] Pr Halimi, Serge. Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble, Avril 2013.
- [5] Theintz G. De l'obésité au diabète de type 2 chez l'enfant et l'adolescent. *Rev Med Suisse*. 2005 ;1(7) :477-80.
- [6] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15(7):539-53.
- [7] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan; 44(Suppl 1): S15-S33.
- [8] Simon, D. Epidémiologie du diabète. *EMC- Endocrinologie-Nutrition* 2016;13 (4):1-19 [Article 10-366-B-10].
- [9] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006 ; 3(11): e442.
- [10] Mandereau-Bruno L, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en France en 2015. Disparités territoriales et socio-économiques. *Bull Epidémiol Hebd*. 2017;(27-28):586-91.
- [11] Fosse-Edorh S., Mandereau-Bruno L., Piffaretti C. Le poids du diabète en France en 2016. Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice : Santé publique France ; 2018. 8 p. Disponible à partir de l'URL : www.santepubliquefrance.fr
- [12] Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, novembre 2010, 12 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr
- [13] Haute Autorité de Santé. Extrait de l'argumentaire scientifique de la RBP : « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ». Chapitre : Epidémiologie et coût du diabète de type 2 en France [Internet]. 2013 [cité 30 avr 2020]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/argumentaire_epidemiologie.pdf

- [14] Eschwege E, Basdevant A, Crine A, Moisan C, Charles M-A. Type 2 diabetes mellitus in France in 2012: Results from the ObEpi survey. *Diabetes Metab.* 2015;41(1):55–61.
- [15] Guillausseau P-J, Laloi-Michelin M. Physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Interne.*2003;24(11):730–7.
- [16] Halimi S. Le diabète de type 2 ou diabète non insulino- dépendant (DNID) (223b) [Internet]. Avril 2003 [cité le 09 mars 2020]. Disponible sur: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/endoc/diabeto/233b/lecon233b.html>
- [17] Bergsten P. Pathophysiology of impaired pulsatile insulin release. *Diabetes Metab Res Rev.*2000;16(3):179–91.
- [18] Schlienger J-L. Complications du diabète de type 2. *Presse Med.*2013;42(5):839–48.
- [19] Sachon C, Grimaldi A, Heurtier A. Complications du diabète. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine*, 3-0850, 1998, 7 p.
- [20] Item 245 - UE 8 Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications. In: Bachelot A, Borson-Chazot F, Chanson P, Chevalier N, Christin-Maitre S, Cosson E, et al. *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*. 4e éd. Paris: Elsevier Masson; 2019. p 304-318.
- [21] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2011. *Diabetes Care.* 2011;34(Suppl 1):S11–61.
- [22] Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic Somatic Neuropathies. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1458–86.
- [23] Garcia C, Fève B, Ferré P, Halimi S, Baizri H, Bordier L, et al. Diabetes and inflammation: Fundamental aspects and clinical implications. *Diabetes Metab.* 2010;36(5):327–38.
- [24] Recommandations pratiques de l'IWGDF sur la prévention et prise en charge du pied diabétique [Internet]. 2019 [cité 01 mai 2021]. Disponible sur: https://www.sfdiabeto.org/files/files/Recos-Référentiels/iwgdf-2019_fr_v2.pdf
- [25] Schuetz P, Castro P, Shapiro NI. Diabetes and Sepsis: Preclinical Findings and Clinical Relevance. *Diabetes Care* 2011;34:771–8.
- [26] Bauduceau B, Bordier L. Stratégie thérapeutique dans le traitement du diabète de type 2. *EMC - Endocrinologie-Nutrition* 2018;15(2):1-17 [Article 10-366-R-20].
- [27] Monnier L, editor. Chapitre 6 - Mesures hygiénodietétiques et états diabétiques. *Diabétologie*. 2e éd. Paris: Elsevier Masson; 2014. p. 91–114.
- [28] FMPMC-PS - Endocrinologie - Niveau DCEM1 - Examen National Classant [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.22.3.11.html>.
- [29] Rigalleau V, Cherifi B, Blanco L, Alexandre L, Mohammedi K. Prise en charge thérapeutique du diabète de type 2. *EMC - Traité de Médecine Akos* 2018;13(1):1-7 [Article 3-0810].

- [30] Halimi S. Individualisation du traitement de l'hyperglycémie du diabète de type 2 : choix selon la classe thérapeutique, ou selon la molécule: Quel poids accorder aux résultats des grandes études de sécurité cardiovasculaire exigées par la FDA ? *Med. des Mal. Metab.* 2017;11(Suppl 1):2S2–14.
- [31] Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology.* 2007 May;132(6):2131–57.
- [32] Charbonnel B. Les nouveaux traitements du diabète. *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat.* 2019;2019(274):13–9.
- [33] Halimi S. Sécurité cardiovasculaire des incrétines et des inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2). *Revue. Med. des Mal. Metab.* 2015;9(8):768–75.
- [34] 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.* 2015 Jul 16;373(3):232–42.
- [35] 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.* 2013 Oct 3;369(14):1317–26.
- [36] Bilous R, Donnelly R. Normal Physiology of Insulin Secretion and Action. *Handbook of Diabetes.* 4e éd. Wiley-Blackwell; 2010.
- [37] Ross SA, Ekoé J-M. Incretin agents in type 2 diabetes. *Can Fam Physician.* 2010 Jul;56(7):639–48.
- [38] Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:728–42.
- [39] Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab.* 2013 Jun 4;17(6):819–37.
- [40] Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006 Mar;3(3):153–65.
- [41] Cornell S. Differentiating among incretin therapies: a multiple-target approach to type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2012 Oct;37(5):510–24.
- [42] Lilly France [Internet]. Trulicity® (dulaglutide) [cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.lilly.fr/nos-medicaments/liste-medicaments/trulicity-lilly>
- [43] Novonordisk [Internet]. Domaine Thérapeutique: Diabète [mise à jour en mars 2021; cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <http://www.novonordisk.fr/nos-produits/diabete.html>
- [44] Vidal [Internet]. BYETTA [mise à jour le 23 mars 2021; cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/byetta-31077.html>
- [45] Vidal [Internet]. BYDUREON [mise à jour le 23 mars 2021; cité 22 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/bydureon-49433.html>
- [46] Halimi S. Leçons des grandes études cardiovasculaires et rénales portant sur les nouveaux antidiabétiques. *Arch. Cardiovasc. Dis. Suppl.* 2019;11(Suppl 4):S8–17.

- [47] Zinman B, Schmidt WE, Moses A, Lund N, Gough S. Achieving a clinically relevant composite outcome of an HbA1c of <7% without weight gain or hypoglycaemia in type 2 diabetes: a meta-analysis of the liraglutide clinical trial programme. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(1):77–82.
- [48] Ahrén B, Atkin SL, Charpentier G, Warren ML, Wilding JPH, Birch S, et al. Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Sep;20(9):2210–9.
- [49] Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med.* 2007;356(24):2457–71.
- [50] Bauduceau B, Monnier L. Impact des nouvelles classes d'antidiabétiques sur le risque cardiovasculaire dans le diabète de type 2. *Med. des Mal. Métab.* 2019;13(1):42–9.
- [51] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015 Dec 3;373(23):2247–57.
- [52] 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.* 2016 Jul 28;375(4):311–22.
- [53] Bourron O, Phan F. Résultats des études cliniques de sécurité cardiovasculaire avec les inhibiteurs des SGLT-2 et les agonistes des récepteurs du GLP-1 : quels enseignements ? *Med. des Mal. Métab.* 2021 May;15(3):252-259.
- [54] Disse E. Études LEADER et EMPA-REG OUTCOME : implications en pratique clinique. *Med. des Mal. Métab.* 2017;11(Suppl 2):2S49–55.
- [55] Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1834–44.
- [56] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 Jul 13;394(10193):121–30.
- [57] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018 Oct 27;392(10157):1519–29.
- [58] Scheen AJ. Effects of glucose-lowering agents on surrogate endpoints and hard clinical renal outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2019 April;45(2):110–21.
- [59] Thomas MC. The potential and pitfalls of GLP-1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2017 April;43(Suppl 1):2S20–7.

- [60] Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest.* 2013;124(2):499–508.
- [61] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117–28.
- [62] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347–57.
- [63] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644–57.
- [64] 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. *Med. des Mal. Metab.* 2019;13(2):195–209.
- [65] Haute Autorité de Santé [Internet]. Commission de la transparence. Avis 18 novembre 2020 FORXIGA [cité 11 mar 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3218350/fr/forxiga.
- [66] Haute Autorité de Santé [Internet]. Commission de la transparence. Avis 17 décembre 2014 JARDIANCE [cité 20 apr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2003853/fr/jardiance-empagliflozine-antidiabetique-oral.
- [67] Organisation mondiale de la Santé [Internet]. Education thérapeutique du patient : programmes de formation continue pour professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques : recommandations d'un groupe de travail de l'OMS. Copenhague; 1998 [cité 20 avr 2021]. Disponible sur: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/145296/E93849.pdf
- [68] Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Charbonnel B, Cosson E, Detournay B, Fontaine P, Grimaldi A, Gourdy P, Guerci B, Hanaire H, Penfornis A, et al. Prise de position de la SFD 2019 sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie chez le diabétique de type 2. *Med. des Mal. Metab.* 2019;13(8):711-32.
- [69] Stacey D, Légaré F, Lewis K, Barry MJ, Bennett CL, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 28;(1):CD001431.
- [70] Haute Autorité de Santé [Internet]. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [mise à jour le 4 avr 2013; cité 20 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2
- [71] 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. *Med. des Mal. Meta.* 2019;13(8):711–32.

- [72] Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009 Oct;52(10):2046–55.
- [73] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):31–9.
- [74] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Oct;7(10):776–85.
- [75] Pourtau A. Etat des lieux de la pratique des médecins généralistes de Charente et Charente- Maritime dans la prescription des analogues du GLP-1, dans le diabète de type 2. [Thèse de doctorat]. Poitiers: Université de Poitiers ;2014 [cité le 28 avr 2021]. Disponible sur: <http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/f7118e3c-553a-46fe-8079-c930a6f4214e>
- [76] Foyart C. La prescription des analogues du GLP1 dans le diabète de type II est-elle entrée dans la pratique des médecins généralistes picards? [Thèse de doctorat]. Amiens: Université de Picardie Jules Vernes; 2019 [cité le 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.sudoc.fr/24208155X>
- [77] Foulloy G. Stratégie médicamenteuse de contrôle glycémique du patient diabétique de type 2 (hors traitement par insuline). [Thèse de doctorat]. Amiens: Université de Picardie Jules Verne; 2019 [cité le 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.sudoc.fr/236737317>
- [78] Dumont P. Suivi de la prescription des analogues du GLP-1 chez le diabétique de type 2. [Thèse de doctorat]. Brest: Université de Brest-Bretagne occidentale; 2014 [cité le 5 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.sudoc.fr/183511247>
- [79] Verbeke A. Prescription des médicaments de la voie des incrétones par les médecins généralistes. Enquête auprès de 16 praticiens. [Thèse de doctorat]. Rouen: Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen; 2018 [cité le 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.sudoc.fr/231569971>
- [80] Santé publique France [Internet]. Etude Entred 2007-2010. 2019 [cité 27 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/etude-entred-2007-2010>
- [81] Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. Atlas de la démographie médicale en France 2020 - Tome 1 [mise à jour le 4 décembre 2020; cité le 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/lordre-medecins/conseil-national-lordre/demographie-medicale>.
- [82] Bachelet M, Anguis M. Les médecins d'ici à 2040 : une population plus jeune, plus féminisée et plus souvent salariée. *Études et résultats*. 2017 mai;1011.
- [83] Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. Approche territoriale des spécialités médicales et chirurgicales 2020 [mise à jour le 4 décembre 2020;

cité le 28 avr 2021. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/lordre-medecins/conseil-national-lordre/demographie-medicale>.

- [84] Chaput H, Monziols M, Fressard L, Verger P, Ventelou B, Zaytseva A. Plus de 80 % des médecins généralistes libéraux de moins de 50 ans exercent en groupe.  tudes et résultats. 2019 mai;1114.
- [85] IGAS. L'information des médecins généralistes sur le médicament. Rapport n RM2007-136P septembre 2007. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/sites/default/files/rapport/pdf/074000703.pdf>
- [86] Garj n FJ, Azparren A, Vergara I, Azaola B, Loayssa JR. Adoption of new drugs by physicians: a survival analysis. *BMC Health Serv Res.* 2012;12(1):56.
- [87] Prosser H, Walley T. New drug uptake: qualitative comparison of high and low prescribing GPs' attitudes and approach. *Fam Pract.* 2003;20(5):583–91.
- [88] Bogenmann L, Vidal P, Pereira B, Tauveron I. Profil des médecins prescripteurs des agonistes du récepteur du GLP-1 ou des inhibiteurs de la DPP4. *Med. des Mal. Metab.* 2015;9(3):311–5.
- [89] Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological Insulin Resistance in Patients With Type 2 Diabetes: The scope of the problem. *Diabetes Care.* 2005 Oct;28(10):2543–5.
- [90] Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al. Resistance to Insulin Therapy Among Patients and Providers: Results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care.* 2005 Nov;28(11):2673–9.
- [91] Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int J Obes.* 2002;26(Suppl 3):S18–24.
- [92] Anguis M, Bergeat M, Pisarik J, Vergier N, Chaput H, Monziols M, et al. Quelle démographie récente et à venir pour les professions médicales et pharmaceutique ? - Constat et projections démographiques. *Les dossiers de la DREES.* Mars 2021;76.
- [93] P tr  B, Degrange S, Tittaferante S, Legrand C, Vanmeerbeek M, Froidc ur X, et al. Pratiques hospitalières et de médecine générale d'éducation thérapeutique : l'exemple du diabète et de l'ob siti  en Belgique. *Sante Publique.* 2016;28(3):287–98.
- [94] Penfornis A, Baleyrier A, Clavel T. P303 - Facteurs déterminant l'instauration d'une bithérapie et le choix du second antidiabétique (AD) chez des patients diabétiques de type 2 (DT2) insuffisamment contrôlés par les mesures hygiéno-diététiques (MHD) et la monothérapie. Enquête ESCALADE en conditions pragmatiques en France m ropolitaine. *Diabetes Metab.* 2011;37(1 Suppl 1):A105.
- [95] Halimi S, Quéré S, Dejager S. P1118 Intensification thérapeutique après la metformine chez les diabétiques type 2 en France : chez quels patients, quels éléments de choix, importance de l'âge des patients ?  tude ENVISAGE. *Diabetes Metab.* 2013;39(1):A59.

- [96] Krempf M, Hochberg G, Eschwège E, Danchin N, Grignon C, Bekka S. Diabète de type 2 et stratégies thérapeutiques : quelles pratiques aujourd'hui en France ? Résultats de l'enquête EVOLUTIV. *Med. des Mal. Metab.* 2013;7(1):58–78.
- [97] Marrant H. 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 de doctorat]. Lille: Université de Lille, faculté de médecine Henri Warembourg; 2020.
- [98] Foulloy G. Stratégie médicamenteuse de contrôle glycémique du patient diabétique de type 2 (hors traitement par insuline. Enquête de pratique auprès de 64 médecins généralistes picards. [Thèse de doctorat]. Amiens: Université de Picardie Jules Vernes faculté de médecine d'Amiens; 2019 [cité le 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.sudoc.fr/236737317>
- [99] Camus C. Stratégie de prise en charge des patients diabétiques de type 2, en fonction des valeurs d'HbA1c, selon les recommandations : enquête réalisée auprès de médecins généralistes du Nord Pas de Calais, maîtres de stage des universités. [Thèse de doctorat]. Lille: Université du Droit et de la Santé - Lille 2 faculté de médecine Henri Warembourg; 2013 [cité le 28 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.sudoc.fr/172602106>
- [100] Krempf M, Gourdy P, Ferrières J. Évaluation nationale des pratiques de prise en charge thérapeutique des patients atteints de diabète de type 2 (EVADIA). *Med. des Mal. Metab.* 2018;12(5):447–52.
- [101] Loos M. Facteurs influençant la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, étude qualitative auprès de 10 médecins généralistes. [Thèse de doctorat]. Lille: Université Lille 2 Droit et Santé Faculté de médecine Henri Warembourg ; 2014 [cité le 29 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.sudoc.fr/183145380>
- [102] Haute Autorité de Santé [Internet]. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [mise à jour le 4 avril 2013; cité le 20 avr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2
- [103] Boullenger L. Diabétiques de type 2 suivis en médecine générale : séquences de traitements et évolution du poids et de l'HbA1c. [Thèse de doctorat]. Lille: Université de Lille-secteur Droit et Santé, Faculté de Médecine Henri Warembourg; 2019.
- [104] Bories T. Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure. [Thèse de doctorat]. Rouen: Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen; 2012 [cité le 27 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.sudoc.fr/162059876>.
- [105] Brindel L. L'informatisation du dossier médical chez les médecins généralistes : étude chez les praticiens en Corrèze. [Thèse de doctorat]. Limoges: Université de Limoges faculté de Médecine; 2015 [cité le 27 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.sudoc.fr/191666319>.

Annexe 2 - Questionnaire

Cher Confrère,

En tant qu'interne de médecine générale de la faculté de Lille, je réalise un travail de thèse sous la direction du Professeur PERIMENIS, endocrinologue à l'hôpital Saint Philibert, concernant l'état des connaissances des médecins généralistes du Nord-Pas-de-Calais en 2020, sur la dernière prise de position de la société française de diabétologie (SFD) de 2019, au sujet de l'instauration d'une bithérapie chez le sujet diabétique de type 2 à haut risque cardio-vasculaire*.

Dans la quête de l'obtention du meilleur équilibre glycémique possible chez le diabétique, une cascade thérapeutique est souvent nécessaire. Les dernières recommandations de la HAS à ce sujet datent de 2013. La SFD a pris position en 2019 ; les options thérapeutiques se sont enrichies avec des controverses toutefois quant au choix des stratégies. Il nous est donc apparu nécessaire de connaître les pratiques du médecin généraliste en se focalisant plus particulièrement sur le diabétique de type 2 à haut risque CV.

Ce questionnaire comporte deux parties, la première concerne votre profil, la seconde vos connaissances et pratiques en termes d'escalade thérapeutique chez le diabétique de type 2 à haut risque CV, ainsi que vos sources d'informations.

Je vous serai particulièrement reconnaissante de consacrer quelques instants à répondre à cette enquête dont les réponses resteront anonymes. Vous pouvez à tout moment y avoir accès, demander à retirer ou modifier vos données. Les résultats vous seront communiqués si vous le souhaitez. Ils serviront à établir des statistiques pour mon travail de thèse.

Je vous remercie d'avance de votre précieuse collaboration et vous prie, cher confrère, d'agréer mes sincères salutations.

Sophie Birette

*Haut risque cardio-vasculaire ou maladie cardio-vasculaire avérée : antécédent d'évènement vasculaire significatif (IDM, accident vasculaire cérébral [AVC] ischémique, revascularisation, amputation en lien avec une ischémie...) ou une lésion athéromateuse significative (sténose de plus de 50 % sur une coronaire, une carotide, ou une artère des membres inférieurs) ; angor instable/ischémie myocardique silencieuse avec atteinte documentée par imagerie ou test fonctionnel ; claudication intermittente avec index de pression systolique [IPS] inférieur à 0,9).

Questionnaire :

Votre profil :

1. Vous êtes :
 - (1) Une femme
 - (2) Un homme

2. Quelle est votre tranche d'âge ?
 - (1) entre 25-30 ans
 - (2) entre 30-35 ans
 - (3) entre 35-40 ans
 - (4) entre 40-45 ans
 - (5) entre 45-50 ans
 - (6) entre 50-60 ans
 - (7) Plus de 60 ans

3. Vous exercez principalement en milieu :
 - (1) Rural
 - (2) Semi-urbain
 - (3) Urbain

4. Quelle est votre modalité principale d'exercice ?
 - (1) En cabinet individuel
 - (2) En cabinet de groupe
 - (3) Autre établissement

5. Quel est votre statut ? (réponse unique)
 - (1) interne
 - (2) remplaçant non thésé
 - (3) médecin thésé

6. En quelle année avez-vous débuté votre activité (fin d'internat, début du remplacement)?

7. Etes-vous Maître de Stage Universitaire ?
 - (1) Oui
 - (2) Non

8. Combien de diabétiques de type 2 suivez-vous actuellement par mois ? (réponse libre)

9. Parmi ces diabétiques de type 2, combien sont à haut risque CV ? (réponse libre)

Vos connaissances et vos pratiques :

10. Avez-vous entendu parler de la dernière prise de position de la SFD en 2019 au sujet de l'instauration d'une bithérapie chez le diabétique de type 2 à haut risque CV, après échec des mesures hygiéno-diététiques et metformine à dose maximale bien tolérée? Il s'agit d'une bithérapie metformine + analogue du GLP1.

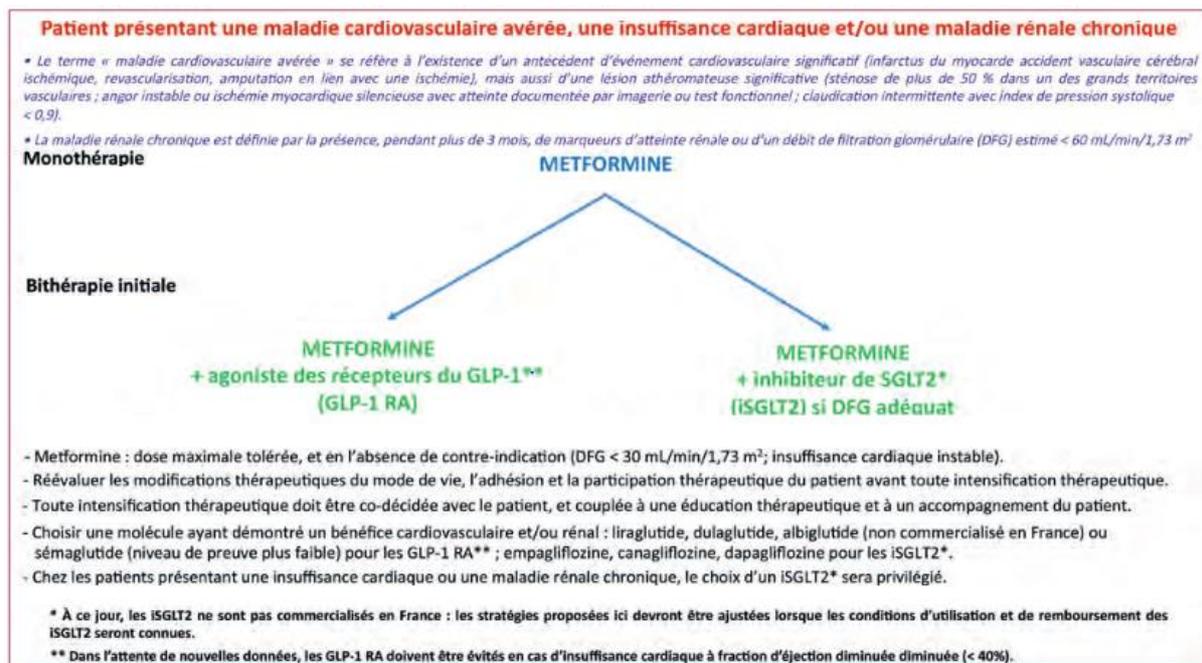


Figure 8. Stratégie thérapeutique si HbA_{1c} > objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée bien observée chez un patient présentant une maladie cardiovasculaire avérée, une insuffisance cardiaque et/ou une maladie rénale chronique.

(1) Oui

(2) Non

11. Si oui, comment en avez-vous entendu parler ? (plusieurs réponses possibles)

- (1) Internet
- (2) Formation médicale continue
- (3) Revues scientifiques
- (4) Congrès
- (5) Confrères
- (6) Laboratoires
- (7) Autre :

12. Suivez-vous actuellement cette prise de position ?

- (1) Oui
- (2) Non

13. Si non, quelle(s) est/sont la/les raison(s) de ne pas suivre cette prise de position ?

(Plusieurs réponses possibles)

- (1) Je ne connaissais pas cette prise de position
- (2) Je ne veux pas changer mes habitudes
- (3) Je manque d'expérience/ je ne maîtrise pas assez ce traitement
- (4) Je n'ai pas assez de recul sur les GLP1
- (5) Je manque de temps pour préparer et éduquer le patient sur l'injection
- (6) Le coût
- (7) Les effets secondaires (tolérance digestive, pancréatite...)
- (8) Le manque d'efficacité
- (9) Refus du patient
- (10) La réticence du patient à la forme injectable
- (11) Autre (précisez) :

14. De façon générale, que prescrivez-vous préférentiellement en bithérapie chez le diabétique de type 2 à haut risque CV en 2020 (après échec de la metformine seule, à dose maximale tolérée et des mesures hygiéno-diététiques) ?

(Réponse unique)

- (1) Metformine + sulfamide hypoglycémiant
- (2) Metformine + repaglinide
- (3) Metformine + IDPP4
- (4) Metformine + analogue du GLP1

- (5) Metformine + inhibiteurs des alphaglucosidases
- (6) Metformine + insuline
- (7) Autre (précisez) :

15. Quel(s) est (sont) votre/vos critère(s) de choix de la bithérapie ? (Plusieurs réponses possibles)

- (1) Pratique clinique habituelle
- (2) Efficacité
- (3) Recommandations HAS 2013
- (4) Prise de position de la SFD en 2017 ou 2019
- (5) Coût
- (6) Effets secondaires
- (7) Autre (précisez)

16. Sur quelle(s) recommandation(s) d'experts vous basez-vous en général pour définir la stratégie de prise en charge thérapeutique de vos patients diabétiques de type 2 ? (Plusieurs réponses possibles)

- (1) HAS 2013
- (2) SFD 2019
- (3) Association Américaine du Diabète/Association Européenne pour l'étude du diabète (ADA/EASD)
- (4) Information diffusée par la sécurité sociale
- (5) Formation médicale continue
- (6) Articles scientifiques référencés (ex : BMJ, NEJM)
- (7) Presse professionnelle (ex : exercer, revue du praticien...)
- (8) Plaquette(s) d'information de laboratoire
- (9) Autre (précisez) :
- (10) Aucune

17. Trouvez-vous ces recommandations suffisamment claires ?

- (1) Oui
- (2) Non

18. Adaptées à la pratique courante en soins primaires ?

- (1) Oui
- (2) Non

19. Pour vous, quel(s) serait/seraient le/les moyen(s) idéal/idéaux pour recevoir des recommandations claires et adaptées à la pratique courante en ce qui concerne la prise en charge des diabétiques en général ?

(Réponse libre)

Merci du temps que vous avez consacré à ce questionnaire.

Annexe 3 - CNIL



Université
de Lille

RÉCÉPISSÉ

DÉCLARATION DE CONFORMITÉ

Délégué à la protection des données (DPO) Jean-Luc TESSIER

Responsable administrative Yasmine GUEMRA

La délivrance de ce récépissé atteste que votre traitement est conforme à la réglementation applicable à la protection des données personnelles. Vous pouvez désormais mettre en œuvre votre traitement dans le strict respect des mesures qui ont été élaborées avec le DPO et qui figurent sur votre déclaration.

Toute modification doit être signalée dans les plus brefs délais: dpo@univ-lille.fr

Responsable du traitement

Nom : Université de Lille	SIREN : 13 00 23583 00011
Adresse : 42 rue Paul Duez 59000 LILLE	Code NAF : 8542Z Tél. : +33 (0) 3 62 26 90 00

Traitement déclaré

Intitulé : Instauration d'une bithérapie chez le sujet diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire
Référence Registre DPO : 2020-148
Responsable (s) Chargé (s) de la mise en œuvre : M. Dominique LACROIX Interlocuteur (s) : Mme Sophie BIRETTE
Spécificités : <i>Absence de collecte de données personnelles (Exonération de déclaration pour anonymisation à la source)</i>

Fait à Lille,

Le 14 septembre 2020

Jean-Luc TESSIER

Délégué à la Protection des Données

 Bureau DPO
42 rue Paul Duez - 59000 LILLE
Téléphone: 03 62 26 91 28
dpo@univ-lille.fr

Annexe 4 - Résultats

Paramètre	Modalité	Population N=82
Sexe	Femme	32 (39%)
	Homme	50 (61%)
	Données manquantes	0
Tranche d'âge	entre 25 et 35 ans	29 (35.4%)
	entre 35 et 50 ans	9 (11%)
	entre 50 et 60 ans	22 (26.8%)
	plus de 60 ans	22 (26.8%)
	Données manquantes	0
Expérience (en années)	N	81
	Données manquantes	1
	Moyenne ± Ecart-type	19.44 ± 14.94
	Médiane (Q1;Q3)	23 (2;32)
	Minimum ; Maximum	1 ; 48
Expérience (en années)	< 10 ans	32 (39.5%)
	[10-20 ans[5 (6.2%)
	[20-30 ans[14 (17.3%)
	≥ 30 ans	30 (37%)
	Données manquantes	1
Milieu d'exercice	Rural	16 (19.5%)
	Semi-urbain	30 (36.6%)
	Urbain	36 (43.9%)
	Données manquantes	0
Modalité principale d'exercice	Autre établissement	2 (2.4%)
	Cabinet de groupe	47 (57.3%)
	Cabinet individuel	33 (40.2%)
	Données manquantes	0
Statut	Interne	1 (1.2%)
	Médecin thésé	69 (84.1%)
	Remplaçant non thésé	12 (14.6%)
	Données manquantes	0
Maître de Stage Universitaire	Non	61 (74.4%)
	Oui	21 (25.6%)
	Données manquantes	0
Nombre de diabétiques de type 2 suivi par mois	N	78
	Données manquantes	4
	Moyenne ± Ecart-type	44.33 ± 42.8
	Médiane (Q1;Q3)	37.5 (20;50)
	Minimum ; Maximum	2 ; 300
Nombre de patients diabétiques de type 2 suivi par mois	[1-20[19 (24.4%)
	[20-40[20 (25.6%)
	[40-60[20 (25.6%)

Paramètre	Modalité	Population N=82
	[60-80[6 (7.7%)
	≥80	13 (16.7%)
	Données manquantes	4
Pourcentage de diabétiques de type 2 à haut-risque	N	78
	Données manquantes	4
	Moyenne ± Ecart-type	49.17 ± 23.02
	Médiane (Q1;Q3)	50 (30;66.67)
	Minimum ; Maximum	10 ; 100
Pourcentage de diabétiques de type 2 à haut-risque classes	[0-20%[8 (10.3%)
	[20-40%[28 (35.9%)
	[40-60%[19 (24.4%)
	[60-80%[18 (23.1%)
	[80-100%]	5 (6.4%)
	Données manquantes	4
Connaissance de la dernière prise de position de la SFD de 2019	Non	29 (35.4%)
	Oui	53 (64.6%)
	Données manquantes	0
Prise de connaissance : Internet	Non	70 (85.4%)
	Oui	12 (14.6%)
	Données manquantes	0
Prise de connaissance : Formation médicale continue	Non	57 (69.5%)
	Oui	25 (30.5%)
	Données manquantes	0
Prise de connaissance : Revues scientifiques	Non	69 (84.1%)
	Oui	13 (15.9%)
	Données manquantes	0
Prise de connaissance : Congrès	Non	75 (91.5%)
	Oui	7 (8.5%)
	Données manquantes	0
Prise de connaissance : Confrères	Non	74 (90.2%)
	Oui	8 (9.8%)
	Données manquantes	0
Prise de connaissance : Laboratoires	Non	56 (68.3%)
	Oui	26 (31.7%)
	Données manquantes	0
Suivi de cette prise de position	Non	41 (50.6%)
	Oui	40 (49.4%)
	Données manquantes	1
Raison du non suivi : Ne connaissais pas cette prise de position	Non	17 (41.5%)
	Oui	24 (58.5%)
	Données manquantes	41

Paramètre	Modalité	Population N=82
Raison du non suivi : Ne pas changer les habitudes	Non	40 (97.6%)
	Oui	1 (2.4%)
	Données manquantes	41
Raison du non suivi : Manque d'expérience / maîtrise du traitement	Non	29 (70.7%)
	Oui	12 (29.3%)
	Données manquantes	41
Raison du non suivi : Pas assez de recul sur les GLP1	Non	31 (75.6%)
	Oui	10 (24.4%)
	Données manquantes	41
Raison du non suivi : Manque de temps pour préparer et éduquer le patient sur l'injection	Non	37 (90.2%)
	Oui	4 (9.8%)
	Données manquantes	41
Raison du non suivi : Coût	Non	38 (92.7%)
	Oui	3 (7.3%)
	Données manquantes	41
Raison du non suivi : Effets secondaires	Non	34 (82.9%)
	Oui	7 (17.1%)
	Données manquantes	41
Raison du non suivi : Manque d'efficacité	Non	39 (95.1%)
	Oui	2 (4.9%)
	Données manquantes	41
Raison du non suivi : Refus du patient	Non	37 (90.2%)
	Oui	4 (9.8%)
	Données manquantes	41
Raison du non suivi : Réticence du patient à la forme injectable	Non	27 (65.9%)
	Oui	14 (34.1%)
	Données manquantes	41
Raison du non suivi : Autre	Derrière l'avis du spécialiste	1 (16.7%)
	en attente de prise de position de la HAS	1 (16.7%)
	Je ne soigne pas des glycémies	1 (16.7%)
	Je ne suis que remplaçante manque de confiance du patient envers mes propositions thérapeutiques	1 (16.7%)
	Pas encore eu la possibilité de l instaurer	1 (16.7%)
	Pour le moment aucun patient n a nécessité ce type de traitement	1 (16.7%)
	Données manquantes	76

Paramètre	Modalité	Population N=82
Prescription en bithérapie	Autre (précisez) :	1 (1.2%)
	Metformine + analogue du GLP1	23 (28.7%)
	Metformine + IDPP4	25 (31.2%)
	Metformine + insuline	3 (3.8%)
	Metformine + repaglinide	11 (13.8%)
	Metformine + sulfamide hypoglycémiant	17 (21.2%)
	Inhibiteurs des alphaglucosidases	0 (0.0%)
	Données manquantes	2
Critère de choix de bithérapie : Pratique clinique habituelle	Non	39 (47.6%)
	Oui	43 (52.4%)
	Données manquantes	0
Critère de choix de bithérapie : Efficacité	Non	37 (45.1%)
	Oui	45 (54.9%)
	Données manquantes	0
Critère de choix de bithérapie : Recommandations HAS 2013	Non	67 (81.7%)
	Oui	15 (18.3%)
	Données manquantes	0
Critère de choix de bithérapie : Prise de position de la SFD en 2017 ou 2019	Non	57 (69.5%)
	Oui	25 (30.5%)
	Données manquantes	0
Critère de choix de bithérapie : Coût	Non	79 (96.3%)
	Oui	3 (3.7%)
	Données manquantes	0
Critère de choix de bithérapie : Effets secondaires	Non	68 (82.9%)
	Oui	14 (17.1%)
	Données manquantes	0
Critère de choix de bithérapie : Autre	Avis du spécialiste	1 (11.1%)
	biothérapie en un médicament : Janumet	1 (11.1%)
	Facilité pour l'observance	1 (11.1%)
	Haut niveau de preuve en terme de gain de morbi-mortalité	1 (11.1%)
	meilleure observance , moins de frein qu'une injection sous cutanée	1 (11.1%)
	Perte poids prévention secondaire	1 (11.1%)
	praticité de prise (combiné à la metformine)	1 (11.1%)
	prise per os plus facile qu'injection SC	1 (11.1%)
	Reco prescrire	1 (11.1%)
	Données manquantes	73
Recommandation d'experts suivie : HAS 2013	Non	56 (68.3%)
	Oui	26 (31.7%)
	Données manquantes	0
Recommandation d'experts suivie : SFD 2019	Non	54 (65.9%)
	Oui	28 (34.1%)
	Données manquantes	0

Paramètre	Modalité	Population N=82
Recommandation d'experts suivie : ADA/EASD	Non	78 (95.1%)
	Oui	4 (4.9%)
	Données manquantes	0
Recommandation d'experts suivie : Sécurité Sociale	Non	75 (91.5%)
	Oui	7 (8.5%)
	Données manquantes	0
Recommandation d'experts suivie : Formation médicale continue	Non	33 (40.2%)
	Oui	49 (59.8%)
	Données manquantes	0
Recommandation d'experts suivie : Articles scientifiques référencés	Non	77 (93.9%)
	Oui	5 (6.1%)
	Données manquantes	0
Recommandation d'experts suivie : Presse professionnelle	Non	56 (68.3%)
	Oui	26 (31.7%)
	Données manquantes	0
Recommandation d'experts suivie : Plaquettes d'information du laboratoire	Non	76 (92.7%)
	Oui	6 (7.3%)
	Données manquantes	0
Recommandation d'experts suivie : Autre	Non	80 (97.6%)
	Oui	2 (2.4%)
	Données manquantes	0
Recommandation d'experts suivie : Aucune	avis de spécialistes	1 (12.5%)
	confre expert cardiologue	1 (12.5%)
	congres, stage d'interne	1 (12.5%)
	DIABETOLOGUE REFERENT	1 (12.5%)
	ENDOCRINO référent	1 (12.5%)
	Mirena, Prescrire	1 (12.5%)
	RECOS VIDAL	1 (12.5%)
	revue prescrire	1 (12.5%)
	Données manquantes	74
Recommandations suffisamment claires	Non	30 (36.6%)
	Oui	52 (63.4%)
	Données manquantes	0
Recommandations adaptées à la pratique courante en soins primaires	Non	30 (36.6%)
	Oui	52 (63.4%)
	Données manquantes	0

1. Relation entre sexe et nombre de diabétiques de type 2 suivis par mois

Paramètre	Modalité	Femme N=32	Homme N=50	pvalue
	N	30	48	
Nombre de diabétiques de type 2 suivi par mois	Données manquantes	2	2	
	Médiane (Q1 ; Q3)	30 (11.25;43.75)	40 (20 ;62.5)	0.091

2. Relation entre le statut et nombre de diabétiques de type 2 suivis par mois

Paramètre	Modalité	Médecin thésé N=69	Remplaçant non thésé N=12	pvalue
	N	68	9	
Nombre de diabétiques de type 2 suivi par mois	Données manquantes	1	3	
	Médiane (Q1;Q3)	40 (20;60)	15 (10;20)	0.084

3. Relation entre le milieu d'exercice et nombre de diabétiques de type 2 suivis par mois

Paramètre	Modalité	Semi-urbain N=30	Rural N=16	Urbain N=36	pvalue
	N	28	15	35	
Nombre de diabétiques de type 2 suivi par mois	Données manquantes	2	1	1	
	Médiane (Q1;Q3)	30 (20;41.25)	40 (21;75)	40 (15;55)	0.24

4. Croisement de Q10 avec les autres paramètres

Paramètre	Modalité	Q10 : connaissance de la dernière prise de position de la SFD en 2019		pvalue
		Non	Oui	
		N=29	N=53	
Expérience (en années)	< 10 ans	14 (48.3%)	18 (34.6%)	0.64
	[10-20 ans[2 (6.9%)	3 (5.8%)	
	[20-30 ans[4 (13.8%)	10 (19.2%)	
	≥ 30 ans	9 (31%)	21 (40.4%)	
	Données manquantes	0	1	
Milieu d'exercice	Rural	2 (6.9%)	14 (26.4%)	0.096
	Semi-urbain	13 (44.8%)	17 (32.1%)	
	Urbain	14 (48.3%)	22 (41.5%)	
	Données manquantes	0	0	
Sexe	Femme	13 (44.8%)	19 (35.8%)	0.43
	Homme	16 (55.2%)	34 (64.2%)	
	Données manquantes	0	0	
Statut	Médecin thésé	23 (79.3%)	46 (88.5%)	0.27
	Remplaçant non thésé	6 (20.7%)	6 (11.5%)	
	Données manquantes	0	1	
Tranche d'âge	entre 25 et 35 ans	13 (44.8%)	16 (30.2%)	0.38
	entre 35 et 50 ans	4 (13.8%)	5 (9.4%)	
	entre 50 et 60 ans	5 (17.2%)	17 (32.1%)	
	plus de 60 ans	7 (24.1%)	15 (28.3%)	
	Données manquantes	0	0	

5. Croisement de Q12 avec les autres paramètres

Paramètre	Modalité	Q12 : suivi des recommandations de la SFD		pvalue
		Non	Oui	
		N=41	N=40	
Expérience (en années)	< 10 ans	22 (53.7%)	10 (25.6%)	0.064
	[10-20 ans[2 (4.9%)	2 (5.1%)	
	[20-30 ans[5 (12.2%)	9 (23.1%)	
	≥ 30 ans	12 (29.3%)	18 (46.2%)	
	Données manquantes	0	1	
Milieu d'exercice	Rural	8 (19.5%)	8 (20%)	0.81
	Semi-urbain	16 (39%)	13 (32.5%)	
	Urbain	17 (41.5%)	19 (47.5%)	
	Données manquantes	0	0	
Sexe	Femme	18 (43.9%)	14 (35%)	0.41
	Homme	23 (56.1%)	26 (65%)	
	Données manquantes	0	0	
Tranche d'âge final	Médecin thésé	34 (82.9%)	34 (87.2%)	0.59
	Remplaçant non thésé	7 (17.1%)	5 (12.8%)	
	Données manquantes	0	1	
Tranche d'âge final	entre 25 et 35 ans	19 (46.3%)	10 (25%)	0.038
	entre 35 et 50 ans	6 (14.6%)	2 (5%)	
	entre 50 et 60 ans	7 (17.1%)	15 (37.5%)	
	plus de 60 ans	9 (22%)	13 (32.5%)	
	Données manquantes	0	0	

6. Croisement Q14 avec les autres paramètres

Paramètre	Modalité	Q14 : Prescription en bithérapie		pvalue
		Metformine + sulfamide hypoglycémiant N=17	Metformine + analogue du GLP1 N=23	
Expérience (en années)	< 10 ans	8 (47.1%)	7 (30.4%)	NA
	[10-20 ans[2 (11.8%)	0 (0%)	
	[20-30 ans[2 (11.8%)	6 (26.1%)	
	≥ 30 ans	5 (29.4%)	10 (43.5%)	
	Données manquantes	0	0	
Milieu d'exercice	Rural	2 (11.8%)	7 (30.4%)	0.40
	Semi-urbain	7 (41.2%)	7 (30.4%)	
	Urbain	8 (47.1%)	9 (39.1%)	
	Données manquantes	0	0	
Sexe	Femme	6 (35.3%)	8 (34.8%)	0.97
	Homme	11 (64.7%)	15 (65.2%)	
	Données manquantes	0	0	
Statut	Médecin thésé	15 (88.2%)	18 (81.8%)	0.68
	Remplaçant non thésé	2 (11.8%)	4 (18.2%)	
	Données manquantes	0	1	
Tranche d'âge	entre 25 et 35 ans	6 (35.3%)	7 (30.4%)	NA
	entre 35 et 50 ans	4 (23.5%)	0 (0%)	
	entre 50 et 60 ans	3 (17.6%)	8 (34.8%)	
	plus de 60 ans	4 (23.5%)	8 (34.8%)	
	Données manquantes	0	0	

Q14 : Prescription en bithérapie				
Paramètre	Modalité	Metformine + sulfamide hypoglycémiant N=17	Metformine + analogue du GLP1 N=23	pvalue
Critère de choix de bithérapie : Coût	Non	15 (88.2%)	23 (100%)	NA
	Oui	2 (11.8%)	0 (0%)	
	Données manquantes	0	0	
Critère de choix de bithérapie : Effets secondaires	Non	15 (88.2%)	21 (91.3%)	NA
	Oui	2 (11.8%)	2 (8.7%)	
	Données manquantes	0	0	
Critère de choix de bithérapie : Efficacité	Non	9 (52.9%)	8 (34.8%)	0.25
	Oui	8 (47.1%)	15 (65.2%)	
	Données manquantes	0	0	
Critère de choix de bithérapie : Pratique clinique habituelle	Non	7 (41.2%)	15 (65.2%)	0.13
	Oui	10 (58.8%)	8 (34.8%)	
	Données manquantes	0	0	
Critère de choix de bithérapie : Prise de position de la SFD en 2017 ou 2019	Non	15 (88.2%)	8 (34.8%)	<0.001
	Oui	2 (11.8%)	15 (65.2%)	
	Données manquantes	0	0	
Critère de choix de bithérapie : Recommandations HAS 2013	Non	9 (52.9%)	22 (95.7%)	0.005
	Oui	8 (47.1%)	1 (4.3%)	
	Données manquantes	0	0	

Paramètre	Modalité	Q14 : Prescription en bithérapie		pvalue
		Metformine + sulfamide hypoglycémiant N=17	Metformine + analogue du GLP1 N=23	

Maître de Stage Universitaire	Non	15 (88.2%)	17 (73.9%)	0.26
	Oui	2 (11.8%)	6 (26.1%)	
	Données manquantes	0	0	

7. Croisement Q16 avec les autres paramètres

Paramètre	Modalité	Q16 : Recommandation d'experts suivie : HAS 2013		pvalue
		Non N=55	Oui N=26	
		Expérience (en années)	< 10 ans	
	[10-20 ans[3 (5.5%)	2 (7.7%)	
	[20-30 ans[12 (21.8%)	2 (7.7%)	
	≥ 30 ans	25 (45.5%)	5 (19.2%)	
	Données manquantes	1	0	
Maître de Stage Universitaire	Non	39 (69.6%)	22 (84.6%)	0.15
	Oui	17 (30.4%)	4 (15.4%)	
	Données manquantes	0	0	
Milieu d'exercice	Rural	12 (21.4%)	4 (15.4%)	0.085
	Semi-urbain	16 (28.6%)	14 (53.8%)	

Paramètre	Modalité	Q16 : Recommandation d'experts suivie : HAS 2013		pvalue
		Non	Oui	
		N=55	N=26	
	Urbain	28 (50%)	8 (30.8%)	
	Données manquantes	0	0	
Sexe	Femme	20 (35.7%)	12 (46.2%)	0.37
	Homme	36 (64.3%)	14 (53.8%)	
	Données manquantes	0	0	
Statut	Médecin thésé	50 (90.9%)	19 (73.1%)	0.076
	Remplaçant non thésé	5 (9.1%)	7 (26.9%)	
	Données manquantes	1	0	

Paramètre	Modalité	Q16 : Recommandation d'experts suivie : SFD		pvalue
		2019		
		Non N=54	Oui N=27	
Expérience (en années)	< 10 ans	21 (38.9%)	11 (40.7%)	NA
	[10-20 ans[4 (7.4%)	1 (3.7%)	
	[20-30 ans[7 (13%)	7 (25.9%)	
	≥ 30 ans	22 (40.7%)	8 (29.6%)	
	Données manquantes	0	1	
Maître de Stage Universitaire	Non	41 (75.9%)	20 (71.4%)	0.66
	Oui	13 (24.1%)	8 (28.6%)	
	Données manquantes	0	0	
Milieu d'exercice	Rural	13 (24.1%)	3 (10.7%)	0.33
	Semi-urbain	18 (33.3%)	12 (42.9%)	
	Urbain	23 (42.6%)	13 (46.4%)	
	Données manquantes	0	0	
Sexe	Femme	21 (38.9%)	11 (39.3%)	0.97
	Homme	33 (61.1%)	17 (60.7%)	
	Données manquantes	0	0	
Statut	Médecin thésé	46 (85.2%)	23 (85.2%)	1.00
	Remplaçant non thésé	8 (14.8%)	4 (14.8%)	
	Données manquantes	0	1	

Paramètre	Modalité	Q16 : Recommandation d'experts suivie : Sécurité Sociale		pvalue
		Non	Oui	
		N=74	N=7	
Expérience (en années)	< 10 ans	30 (40.5%)	2 (28.6%)	NA
	[10-20 ans[4 (5.4%)	1 (14.3%)	
	[20-30 ans[13 (17.6%)	1 (14.3%)	
	≥ 30 ans	27 (36.5%)	3 (42.9%)	
	Données manquantes	1	0	
Maître de Stage Universitaire	Non	56 (74.7%)	5 (71.4%)	1.00
	Oui	19 (25.3%)	2 (28.6%)	
	Données manquantes	0	0	
Milieu d'exercice	Rural	13 (17.3%)	3 (42.9%)	0.26
	Semi-urbain	28 (37.3%)	2 (28.6%)	
	Urbain	34 (45.3%)	2 (28.6%)	
	Données manquantes	0	0	
Sexe	Femme	29 (38.7%)	3 (42.9%)	1.00
	Homme	46 (61.3%)	4 (57.1%)	
	Données manquantes	0	0	
Statut	Médecin thésé	63 (85.1%)	6 (85.7%)	1.00
	Remplaçant non thésé	11 (14.9%)	1 (14.3%)	
	Données manquantes	1	0	

Paramètre	Modalité	Q16 : Recommandation d'experts suivie : Formation médicale continue		pvalue
		Non	Oui	
		N=32	N=49	
Expérience (en années)	< 10 ans	17 (53.1%)	15 (30.6%)	NA
	[10-20 ans[2 (6.2%)	3 (6.1%)	
	[20-30 ans[4 (12.5%)	10 (20.4%)	
	≥ 30 ans	9 (28.1%)	21 (42.9%)	
	Données manquantes	1	0	
Maître de Stage Universitaire	Non	26 (78.8%)	35 (71.4%)	0.45
	Oui	7 (21.2%)	14 (28.6%)	
	Données manquantes	0	0	
Milieu d'exercice	Rural	6 (18.2%)	10 (20.4%)	0.96
	Semi-urbain	12 (36.4%)	18 (36.7%)	
	Urbain	15 (45.5%)	21 (42.9%)	
	Données manquantes	0	0	
Sexe	Femme	14 (42.4%)	18 (36.7%)	0.60
	Homme	19 (57.6%)	31 (63.3%)	
	Données manquantes	0	0	
Statut	Médecin thésé	24 (75%)	45 (91.8%)	0.078
	Remplaçant non thésé	8 (25%)	4 (8.2%)	
	Données manquantes	1	0	

Paramètre	Modalité	Q16 : Recommandation d'experts suivie : Presse professionnelle		pvalue
		Non	Oui	
		N=55	N=26	
Expérience (en années)	< 10 ans	20 (35.7%)	12 (48%)	NA
	[10-20 ans[3 (5.4%)	2 (8%)	
	[20-30 ans[12 (21.4%)	2 (8%)	
	≥ 30 ans	21 (37.5%)	9 (36%)	
	Données manquantes	0	1	
Maître de Stage Universitaire	Non	45 (80.4%)	16 (61.5%)	0.069
	Oui	11 (19.6%)	10 (38.5%)	
	Données manquantes	0	0	
Milieu d'exercice	Rural	9 (16.1%)	7 (26.9%)	0.19
	Semi-urbain	24 (42.9%)	6 (23.1%)	
	Urbain	23 (41.1%)	13 (50%)	
	Données manquantes	0	0	
Sexe	Femme	19 (33.9%)	13 (50%)	0.17
	Homme	37 (66.1%)	13 (50%)	
	Données manquantes	0	0	
Statut	Médecin thésé	46 (83.6%)	23 (88.5%)	0.81
	Remplaçant non thésé	9 (16.4%)	3 (11.5%)	
	Données manquantes	1	0	

Paramètre	Modalité	Q16 : Recommandation d'experts suivie : Plaquettes d'information du laboratoire		pvalue
		Non	Oui	
		N=76	N=6	
Expérience (en années)	< 10 ans	30 (40%)	2 (33.3%)	NA
	[10-20 ans[5 (6.7%)	0 (0%)	
	[20-30 ans[14 (18.7%)	0 (0%)	
	≥ 30 ans	26 (34.7%)	4 (66.7%)	
	Données manquantes	1	0	
Maître de Stage Universitaire	Non	55 (72.4%)	6 (100%)	0.31
	Oui	21 (27.6%)	0 (0%)	
	Données manquantes	0	0	
Milieu d'exercice	Rural	14 (18.4%)	2 (33.3%)	0.34
	Semi-urbain	27 (35.5%)	3 (50%)	
	Urbain	35 (46.1%)	1 (16.7%)	
	Données manquantes	0	0	
Sexe	Femme	31 (40.8%)	1 (16.7%)	0.46
	Homme	45 (59.2%)	5 (83.3%)	
	Données manquantes	0	0	
Statut	Médecin thésé	63 (84%)	6 (100%)	0.64
	Remplaçant non thésé	12 (16%)	0 (0%)	
	Données manquantes	1	0	

8. Croisement Q15 avec les autres paramètres

Paramètre	Modalité	Q15 : Pratique clinique habituelle		pvalue
		Non	Oui	
		N=28	N=24	
Expérience (en années)	< 10 ans	17 (43.6%)	15 (35.7%)	NA
	[10-20 ans[3 (7.7%)	2 (4.8%)	
	[20-30 ans[6 (15.4%)	8 (19%)	
	≥ 30 ans	13 (33.3%)	17 (40.5%)	
	Données manquantes	0	1	
Milieu d'exercice	Rural	5 (12.8%)	11 (25.6%)	0.33
	Semi-urbain	16 (41%)	14 (32.6%)	
	Urbain	18 (46.2%)	18 (41.9%)	
	Données manquantes	0	0	
Nombre de patients diabétiques de type 2 suivi par mois	[1-20[10 (35.7%)	9 (37.5%)	NA
	[20-40[7 (25%)	5 (20.8%)	
	[40-60[4 (14.3%)	5 (20.8%)	
	[60-80[2 (7.1%)	0 (0%)	
	≥80	5 (17.9%)	5 (20.8%)	
	Données manquantes	11	19	
Tranche d'âge	entre 25 et 35 ans	14 (35.9%)	15 (34.9%)	0.50
	entre 35 et 50 ans	6 (15.4%)	3 (7%)	
	entre 50 et 60 ans	8 (20.5%)	14 (32.6%)	
	plus de 60 ans	11 (28.2%)	11 (25.6%)	
	Données manquantes	0	0	

Paramètre	Modalité	Q15 : Efficacité		pvalue
		Non	Oui	
		N=24	N=28	
Expérience (en années)	[10-20 ans[2 (5.4%)	3 (6.8%)	NA
	[20-30 ans[4 (10.8%)	10 (22.7%)	
	< 10 ans	21 (56.8%)	11 (25%)	
	≥ 30 ans	10 (27%)	20 (45.5%)	
	Données manquantes	0	1	
Milieu d'exercice	Rural	5 (13.5%)	11 (24.4%)	0.04
	Semi-urbain	19 (51.4%)	11 (24.4%)	
	Urbain	13 (35.1%)	23 (51.1%)	
	Données manquantes	0	0	
Nombre de patients diabétiques de type 2 suivi par mois	[1-20[10 (41.7%)	9 (32.1%)	NA
	[20-40[7 (29.2%)	5 (17.9%)	
	[40-60[1 (4.2%)	8 (28.6%)	
	[60-80[0 (0%)	2 (7.1%)	
	≥80	6 (25%)	4 (14.3%)	
	Données manquantes	13	17	
Tranche d'âge	entre 25 et 35 ans	19 (51.4%)	10 (22.2%)	0.006
	entre 35 et 50 ans	5 (13.5%)	4 (8.9%)	
	entre 50 et 60 ans	4 (10.8%)	18 (40%)	
	plus de 60 ans	9 (24.3%)	13 (28.9%)	
	Données manquantes	0	0	

Paramètre	Modalité	Q15 : Recommandations HAS 2013		pvalue
		Non	Oui	
		N=39	N=13	
Expérience (en années)	< 10 ans	23 (34.8%)	9 (60%)	NA
	[10-20 ans[4 (6.1%)	1 (6.7%)	
	[20-30 ans[13 (19.7%)	1 (6.7%)	
	≥ 30 ans	26 (39.4%)	4 (26.7%)	
	Données manquantes	1	0	
Milieu d'exercice	Rural	15 (22.4%)	1 (6.7%)	0.14
	Semi-urbain	21 (31.3%)	9 (60%)	
	Urbain	31 (46.3%)	5 (33.3%)	
	Données manquantes	0	0	
Nombre de patients diabétiques de type 2 suivi par mois	[1-20[14 (35.9%)	5 (38.5%)	NA
	[20-40[7 (17.9%)	5 (38.5%)	
	[40-60[8 (20.5%)	1 (7.7%)	
	[60-80[1 (2.6%)	1 (7.7%)	
	≥80	9 (23.1%)	1 (7.7%)	
	Données manquantes	28	2	
Tranche d'âge	entre 25 et 35 ans	22 (32.8%)	7 (46.7%)	0.29
	entre 35 et 50 ans	6 (9%)	3 (20%)	
	entre 50 et 60 ans	19 (28.4%)	3 (20%)	
	plus de 60 ans	20 (29.9%)	2 (13.3%)	
	Données manquantes	0	0	

Paramètre	Modalité	Q15 : Prise de position de la SFD en 2017 ou 2019		pvalue
		Non	Oui	
		N=37	N=15	
Expérience (en années)	< 10 ans	22 (39.3%)	10 (40%)	NA
	[10-20 ans[3 (5.4%)	2 (8%)	
	[20-30 ans[10 (17.9%)	4 (16%)	
	≥ 30 ans	21 (37.5%)	9 (36%)	
	Données manquantes	1	0	
Milieu d'exercice	Rural	13 (22.8%)	3 (12%)	0.074
	Semi-urbain	16 (28.1%)	14 (56%)	
	Urbain	28 (49.1%)	8 (32%)	
	Données manquantes	0	0	
Nombre de patients diabétiques de type 2 suivi par mois	[1-20[15 (40.5%)	4 (26.7%)	NA
	[20-40[8 (21.6%)	4 (26.7%)	
	[40-60[7 (18.9%)	2 (13.3%)	
	[60-80[0 (0%)	2 (13.3%)	
	≥80	7 (18.9%)	3 (20%)	
Données manquantes	20	10		
Tranche d'âge	entre 25 et 35 ans	21 (36.8%)	8 (32%)	0.56
	entre 35 et 50 ans	5 (8.8%)	4 (16%)	
	entre 50 et 60 ans	14 (24.6%)	8 (32%)	
	plus de 60 ans	17 (29.8%)	5 (20%)	
	Données manquantes	0	0	

AUTEUR : Nom : BIRETTE-AMET

Prénom : Sophie

Date de Soutenance : 26 mai 2021

Titre de la Thèse : Bithérapie et diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Enquête auprès des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : *Médecine Générale*

DES + spécialité : *DES Médecine Générale*

Mots-clés : Diabète de type 2, haut risque CV, GLP-1, SFD, bithérapie, éducation.

Résumé :

Contexte : le diabète de type 2 est un problème de santé publique majeur. Les dernières recommandations de la HAS concernant le schéma thérapeutique datent de 2013. La SFD en 2019 recommande chez le diabétique de type 2 à haut risque CV une bithérapie associant un GLP1-RA à la metformine.

Matériels et Méthodes : Nous voulions décrire l'état des connaissances des médecins généralistes sur la prise de position de la SFD, leurs pratiques et leurs sources d'informations. Pour cela, nous avons réalisé une étude observationnelle par le biais d'un questionnaire anonyme envoyé aux médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais en octobre et novembre 2020.

Résultats : 64,6% des médecins connaissaient la dernière prise de position de la SFD et en avaient entendu parler par les laboratoires (31,7%) et lors des FMC (30,5%). La moitié des médecins suivait cette prise de position (49,4%). Les motifs principaux de non suivi étaient la réticence du patient à l'injection des GLP1 (34,1%) et le fait de ne pas connaître la prise de position (58,5%).

La bithérapie principale prescrite chez le diabétique de type 2 à haut risque CV était metformine/IDPP-4 (31,2%) ou metformine/GLP1-RA (28,7%). Puis les SH, le repaglinide et l'insuline.

Les principaux critères de choix de la bithérapie étaient leur pratique clinique habituelle (52,4%) et l'efficacité du traitement (54,9%). La prise en compte de la nouvelle prise de position de la SFD 2019 dans leurs critères de choix représentait environ un tiers des réponses.

Conclusion : Une large majorité des médecins généralistes appliquent les avis émis par la SFD en 2019. Le frein principal à leur application reste la réticence du patient à l'injection. Des progrès sont à réaliser, notamment dans l'éducation des diabétiques et dans l'harmonisation des recommandations.

Composition du Jury :

Président : Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs : Professeur Emmanuelle LETEURTRE, Docteur Jan BARAN, Docteur Christine HOBBER

Directeur de thèse : Professeur Pierrette PERIMENIS