



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Auto-évaluation des compétences par les médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant une nouvelle classe de médicaments : les gliflozines, dans une démarche d'amélioration des pratiques.

Présentée et soutenue publiquement le 08/10/2024 à 16h
au Pôle Formation
par Hugo TRYHOEN

JURY

Président :

Madame le Professeur *Anne VAMBERGUE*

Assesseurs :

Madame le Docteur *Orphyre FOSTIER*

Directeur de thèse :

Madame le Docteur *Judith OLLIVON*

AVERTISSEMENT

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

Liste des abréviations

FDRCV : Facteurs de Risque Cardio-Vasculaire

DT2 : Diabète de Type 2

IDM : Infarctus Du Myocarde

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

HTA : Hypertension Artérielle

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

IMC : Indice de Masse Corporel

PAS : Pression Artérielle Systolique

RCV : Risque Cardio-Vasculaire

IC : Insuffisance Cardiaque

ESC : European Society of Cardiology

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

HAS : Haute Autorité de Santé

MRC : Maladie Rénale Chronique

RAC : Rapport Albuminurie sur Créatininurie

iSGLT2 : inhibiteur du Cotransporteur Sodium-Glucose de Type 2

HBA1C : Hémoglobine Glyquée

FDA : Food and Drug Administration

iDPP4 : Inhibiteur de la Dipeptidylpeptidase-4

AR-GLP1 : Agoniste du Récepteur au Glucagon-Like-Peptide 1

SMR : Service Médical Rendu

SFD : Société Francophone du Diabète

SFC : Société française de Cardiologie

CNCF : Collège National des Cardiologues Français

ADA : American Diabetes Association

EASD : European Association for the Study of Diabetes

Table des matières

I) Contexte	11
A) Epidémiologie	11
B) Définition.....	11
1) Les facteurs de risques cardiovasculaires.....	11
a) L'âge et le sexe	12
b) Les antécédents familiaux.....	12
c) Le tabagisme	12
d) Le diabète	12
e) L'hypertension artérielle	13
f) Le cholestérol.....	13
g) L'obésité et le surpoids.....	13
2) La prévention cardiovasculaire.....	14
a) La prévention primaire.....	14
b) La prévention secondaire	15
C) Le diabète de type 2	15
1) Généralités	15
2) Epidémiologie	16
3) La physiopathologie du diabète de type 2	16
4) Conséquences et complications du diabète de type 2.....	17
a) Les complications à court terme.....	17
b) Les complications à long terme	17
D) L'insuffisance cardiaque.....	19
1) Généralités	19
2) Epidémiologie	20
3) Les complications	20
E) L'insuffisance rénale chronique	21
1) Généralités	21
2) Epidémiologie	22
3) Les conséquences et les complications de l'insuffisance rénale chronique	22
F) Les gliflozines	23
1) Généralités	23
2) Mécanisme d'action	23
3) L'effet des gliflozines	25

a)	Bénéfices dans le contrôle glycémique	25
b)	Perte de poids.....	25
c)	Réduction de la pression artérielle	25
d)	Autres effets métaboliques.....	25
e)	Protection cardiovasculaire	25
f)	Protection rénale.....	26
4)	Place du médicament dans la thérapeutique actuelle	27
a)	Dans le diabète de type 2.....	27
b)	Dans l'insuffisance cardiaque :.....	29
c)	Dans l'insuffisance rénale chronique :	31
5)	Effets indésirables et précaution d'utilisation	32
a)	Les infections génitales.....	32
b)	Les infections urinaires.....	32
c)	Les hypoglycémies.....	32
d)	Déplétion volémique et hypotension.....	33
e)	Modification de la fonction rénale	33
f)	L'acidocétose diabétique	34
g)	Amputation des membres inférieurs	34
h)	La gangrène de Fournier.....	35
6)	Les interactions pharmacocinétiques	35
II)	Introduction.....	36
III)	Matériel et méthodes	36
1)	Type d'étude et cadre légal	36
2)	Population étudiée	37
3)	Recueil de données	37
4)	Analyses des données.....	38
IV)	Résultats	38
A)	Caractéristiques épidémiologiques de la population interrogée.....	38
B)	Résultat du critère de jugement principal	39
1)	Résultats concernant l'estimation de leur niveau de compétence dans l'usage des gliflozines	39
2)	Proportion de patients traités par gliflozine dans notre cohorte de médecins généralistes.....	43
3)	Analyse multivariée.....	43
C)	Résultats du critère de jugement secondaire	46
D)	Effets indésirables.....	47
V)	Discussion	48

A)	Résultats principaux.....	48
B)	Comparaison avec les données de la littérature.....	49
C)	Les points forts.....	50
D)	Les limites et les biais	50
VI)	Conclusion.....	51
VII)	Bibliographie.....	52
VIII)	Annexe	58

I) Contexte

A) Epidémiologie

Les maladies cardio-vasculaires et leurs complications sont la première cause de décès dans le monde. En 2021, plus de 15 millions de personnes sont prises en charge en France pour une maladie cardio-vasculaire, un risque cardio-vasculaire ou un diabète. Parmi eux, 8,4 millions étaient traités pour un risque cardio vasculaire seul, avec un médicament anti-hypertenseur ou un médicament hypocholestérolémiant, et 4,2 millions étaient traités pour un diabète. (1)

Chaque année, 140 000 patients décèdent de maladie cardio-vasculaire en France. Elles représentent la 2^{ème} cause de mortalité après le cancer dans la population générale. Elle est la 1^{ère} chez les femmes et les personnes âgées de plus de 85 ans. (2) Elles sont une cause majeure de décès précoces, d'hospitalisation et de handicap acquis, et constituent un véritable enjeu de santé publique. (1)

Afin de réduire l'incidence et les complications de ces maladies cardio-vasculaires dans la population générale, la prévention primaire et secondaire sont essentielles et sont assurées en grande partie par les médecins généralistes. Entre 2007 et 2008, 83% des patients diabétiques étaient traités par leur médecin généraliste et seulement 20% étaient suivis par un diabétologue. Même constat pour les patients hypertendus, 92% d'entre eux étaient traités par leur médecin généraliste, et seulement 8% par un cardiologue. (3)

B) Définition

1) Les facteurs de risques cardiovasculaires

Le risque cardio-vasculaire est la probabilité de survenue d'une maladie ou d'un accident-cardiovasculaire. Les maladies cardio-vasculaires résultent de l'athérosclérose, un processus qui se développe lentement au fil des années, se caractérisant par le dépôt de plaques essentiellement composées de lipides sur les parois artérielles, réduisant ainsi leur lumière et les fragilisant.

Les FDRCV (facteurs de risque cardio-vasculaire) sont multiples, ce qui fait de l'athérosclérose une maladie plurifactorielle. On distingue 2 types de facteurs de risque :

- Ceux qui ne sont pas modifiables, comme l'âge, le sexe, et l'existence de maladies cardiovasculaires dans la famille.
- Ceux qui sont modifiables, comme le tabagisme, le diabète, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, le surpoids et la sédentarité. (4)

a) L'âge et le sexe

La probabilité de développer une maladie cardio-vasculaire augmente nettement chez l'homme à partir de 55 ans et chez la femme à partir de 60 ans. Le nombre de décès cardio-vasculaire est plus important chez la femme (54%), mais elle est 3 à 4 fois supérieur chez les hommes avant 65 ans. Cette différence d'âge entre les 2 sexes s'explique par la ménopause. (5)

b) Les antécédents familiaux

Le risque cardio-vasculaire est plus important s'il existe un cas d'évènement cardio-vasculaire chez un parent proche (père, mère, frère, sœur). Parmi ces évènements, on prend en compte :

- Un infarctus du myocarde (IDM) ou mort subite, du père ou d'un frère avant 55 ans, ou d'une mère ou d'une sœur avant 65 ans.
- Un accident vasculaire cérébral (AVC) d'un parent proche avant l'âge de 45 ans. (4)

c) Le tabagisme

Le tabagisme est la 1^{ère} cause de mortalité évitable dans le monde, y compris en France avec environ 75 000 décès (représentant 13% des décès totaux) en 2015. En moyenne, un fumeur sur deux meurt des conséquences de son tabagisme. (6)
Le risque est le même quel que soit le type de consommation (cigarette, pipe, cigare, etc) et le type d'inhalation (active ou passive). (4)

d) Le diabète

Le diabète se caractérise par une hyperglycémie chronique, ayant pour conséquence une altération de la paroi des artères.

On le définit par :

- Une glycémie, à n'importe quel moment de la journée, > 2 g/L en présence de symptômes, tels qu'une polyurie, une polydipsie, une perte de poids et une asthénie importante.
- Une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L, contrôlée à deux reprises en l'absence de symptômes.

Son diagnostic est le plus souvent fait lors d'un dépistage systématique à partir des 50 ans, et concerne particulièrement les sujets en surcharge pondérale avec une activité sédentaire. (5)

e) L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) concerne en France 1 adulte sur 3, soit 17 millions de personnes, dont plus de 6 millions qui n'ont pas connaissance de leur maladie. Elle représente en France la maladie chronique la plus fréquente. (7)

L'HTA se définit par une tension artérielle :

- $\geq 140/90$ mmHg en consultation médicale et persistant dans le temps, mais pas recommandé en raison de l'effet « blouse blanche »,
- $\geq 135/85$ mmHg en automesure à domicile,
- $\geq 130/80$ mmHg en mesure ambulatoire de pression artérielle (MAPA) sur 24 heures.

Elle est souvent asymptomatique, et retentit particulièrement sur 3 organes : le cœur en multipliant le risque d'insuffisance coronarienne et d'insuffisance cardiaque, le cerveau en majorant le risque d'AVC, et les reins avec un risque d'insuffisance rénale chronique (IRC). (5)

f) Le cholestérol

On peut diviser le cholestérol en plusieurs catégories :

- Le cholestérol total : Il inclut les taux de cholestérol HDL et LDL, ainsi qu'un cinquième du taux de triglycérides. Il est normalement inférieur à 2 g/L.
- Le LDL-cholestérol (cholestérol transporté par les lipoprotéines de basse densité) : L'hypercholestérolémie favorise l'athérosclérose en formant des dépôts lipidiques sur les parois artérielles. Le taux de LDL est normal pour un sujet sain s'il est inférieur à 1,6 g/L. Plus un sujet est porteur de FDRCV, plus le taux de LDL souhaité sera bas.
- Le HDL-cholestérol (cholestérol transporté par les lipoprotéines de haute densité) :
Le taux de HDL est trop faible s'il est inférieur à 0,35 g/L. En revanche, quand le taux est supérieur à 0,60 g/L, il protège des maladies cardiovasculaires et se soustrait à un facteur de risque cardiovasculaire.
- Les triglycérides : Ils constituent l'essentiel des graisses du sang qui ne se trouvent pas sous forme de cholestérol. (5)

g) L'obésité et le surpoids

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le surpoids et l'obésité avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) :

- ≥ 25 kg/m² pour le surpoids
- ≥ 30 kg/m² pour l'obésité

Le mode de vie occidental sédentaire, l'alimentation transformée riche en calories, et les inégalités économiques participent à la progression de l'obésité dans le monde.

En France, la surcharge pondérale concerne 45% de la population dont 14% souffre d'obésité. (2)

Les Hauts-de-France sont particulièrement touchés par l'obésité. En 2020, sa prévalence dépasse 20% de la population dans le Nord, moyenne la plus haute au niveau national. (8)

2) La prévention cardiovasculaire

a) La prévention primaire

La prévention primaire vise à réduire l'incidence de maladie cardiovasculaire, en dépistant et en contrôlant les FDRCV.

Toute consultation médicale doit être une opportunité pour aborder le sujet de la prévention.

Comme vu précédemment, il est nécessaire d'analyser le mode de vie du patient, de faire un bilan biologique afin de recueillir tous ses FDRCV, et d'estimer son risque cardiovasculaire global pour affiner les objectifs thérapeutiques. (Annexe 1)

Concernant :

- **La pression artérielle** : Des interventions sur le mode de vie sont recommandées pour tous les patients à partir d'une PAS > 130/80mmHg. Au stade 1 de l'HTA, c'est-à-dire pour une PAS > 130/90mmHg, c'est le RCV qui conduira ou non à l'introduction médicamenteuse.
Un traitement médicamenteux doit être introduit si la PAS > 140/80mmHg, sauf pour les patients de plus de 80 ans ou le seuil est fixé à > 160/90mmHg.
- **Le cholestérol** : Les cibles de LDL-c proposées dans les recommandations européennes de 2021 sont établis en fonction d'estimation du risque cardiovasculaire (RCV) (9)
Dans l'ensemble de la population (RCV faible à modéré) : LDL-c < 1 g/L.
Les traitements médicamenteux sont non recommandés, mais les mesures hygiéno-diététiques doivent être suffisantes pour viser cet objectif.
Chez les patients à RCV élevé : LDL-c < 0,7 g/L, avec une diminution d'au moins 50% du LDL-c de départ.
Chez les patients à RCV très élevé : LDL-c < 0,55 g/L avec une diminution d'au moins 50% du LDL-c de départ.
- **L'alimentation** : Le Programme national nutrition santé (PNNS), lancé en France en 2001, préconise dans le cadre de la prévention cardiovasculaire, une consommation d'au moins 5 fruits et légumes par jour, une consommation de poisson 2 fois par semaine, une limitation de la consommation des graisses saturés, des produits sucrés, et du sel. (5)
L'alimentation de type méditerranéenne riche en acide gras insaturés (huile d'olive), doit être promue. (10)
- **L'activité physique** : Les médecins doivent systématiquement évaluer le niveau d'activité physique de chaque patient. Pour l'évaluer, la HAS (Haute Autorité de Santé) a même proposé l'utilisation d'outils standardisés comme le

questionnaire RAPA ou IPAQ. Une fois réalisé, le médecin peut prescrire sur ordonnance des séances de sport adaptées au profil du patient. (11)

- **Le tabagisme** : Un sevrage tabagique total et définitif doit être l'objectif principal. Il faut dans un premier temps évaluer le niveau de motivation et de dépendance physique avec le test de Fagerström, puis proposer des aides psychologiques comme les thérapies comportementales et cognitives. On peut également proposer un traitement pharmacologique par des substituts nicotiques. (5)

b) La prévention secondaire

La prévention secondaire vise à réduire le risque de récurrence ou de complications d'une maladie cardiovasculaire déjà apparue. Elle doit être systématique pour toute personne ayant présenté un accident vasculaire, et prend en compte tous les FDR avec un traitement médicamenteux souvent nécessaire dans ces situations. Cette stratégie vise à réduire la morbidité et la mortalité CV. (5)

C) Le diabète de type 2

1) Généralités

Le diabète est une maladie chronique qui se définit par un excès de sucre dans le sang (hyperglycémie), due à un défaut de sécrétion d'insuline, d'une action inefficace de cette hormone, ou des deux. L'insuline est une hormone produite par le pancréas qui joue un rôle clé dans la régulation de la glycémie en facilitant l'entrée du glucose dans les cellules où il est utilisé pour produire de l'énergie. (12)

Il existe plusieurs types de diabète. Les principaux sont :

- Le diabète de type 1 : C'est une maladie auto-immune entraînant une suractivation des cellules de l'immunité à l'encontre des cellules bêta du pancréas, responsables de la production d'insuline. Il survient généralement chez les enfants et les jeunes adultes.
- Le diabète de type 2 : Il représente 92% des patients diabétiques. (12) Il est caractérisé par une résistance à l'insuline et/ou une production insuffisante d'insuline par le pancréas. Il est souvent associé à d'autres facteurs de risques cardiovasculaires tels que l'obésité, le surpoids, et un mode de vie sédentaire.
- Le diabète gestationnel.

2) Epidémiologie

En France, d'après l'assurance maladie, 4,2 millions de personnes en 2021 étaient diabétiques, et 3,6 millions d'entre eux étaient sous traitement anti-diabétique, représentant 5,4% de la population. (13)

En 2022, on note dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais un taux de prévalence du diabète traité le plus haut de France (hors DOM-TOM), de 6,45 et 6,72% respectivement, et un taux de 5,32% en France. (14) (Annexe 2)

3) La physiopathologie du diabète de type 2

La physiopathologie du diabète de type 2 est complexe et implique plusieurs mécanismes interconnectés.

En premier lieu, on retrouve une résistance à l'insuline des tissus cibles (muscles, foie, tissus adipeux) qui va engendrer un hyperinsulinisme compensatoire. A terme, la production d'insuline par les cellules bêta va s'épuiser induisant in fine un diabète (Annexe 3).

En parallèle, du fait d'une résistance des organes cibles à l'insuline :

- Le tissu hépatique va poursuivre sa néoglucogénèse et aggraver l'hyperglycémie systémique.
- Le muscle et le tissu adipeux vont progressivement diminuer leur capacité à capter le glucose entraînant une lipolyse avec libération d'acide gras participant à l'insulino-résistance (15)

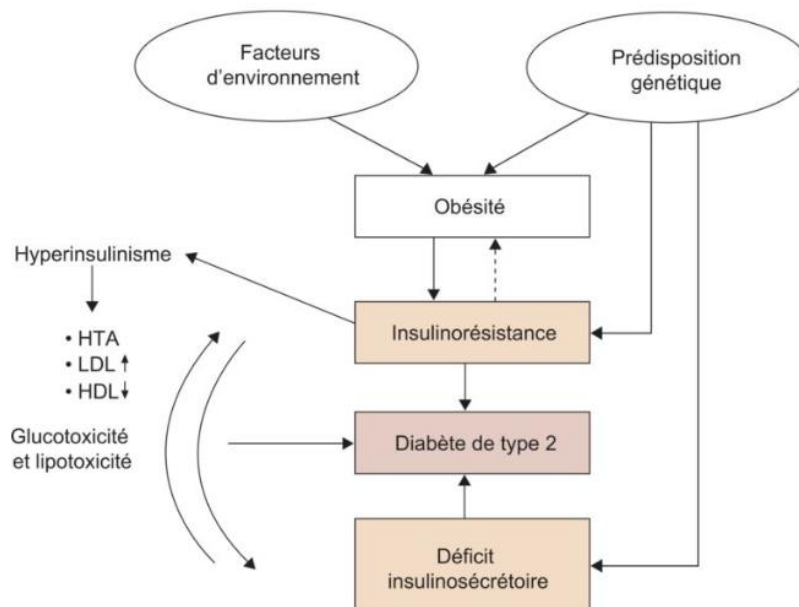


Figure 1 : Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 (CEEDMM, 2021)

4) Conséquences et complications du diabète de type 2

a) Les complications à court terme

L'hyperglycémie aiguë peut provoquer des symptômes tels que la soif excessive, une polyurie, une fatigue, et une vision floue. L'hypoglycémie d'origine iatrogène peut provoquer des symptômes incluant la confusion, les tremblements, la sueur, la faim, et dans les cas graves, une perte de connaissance.

b) Les complications à long terme

Parmi elles, on peut noter les complications microvasculaires :

- La rétinopathie diabétique : Elle est spécifique du diabète de type 2, et est provoquée par un endommagement des petits vaisseaux sanguins de la rétine pouvant conduire à la cécité. Elle représente la 1^{ère} cause de cécité acquise en France chez les moins de 55 ans. (16) Un simple examen ophtalmologique de surveillance annuelle permet d'éviter les conséquences cliniques graves.
- La néphropathie diabétique : Elle est la 1^{ère} cause d'insuffisance rénale terminale en Europe. (16) Elle peut évoluer vers une insuffisance rénale chronique et nécessiter une dialyse ou une transplantation rénale (Annexe 4 : Stade de l'insuffisance rénale diabétique). Elle est étroitement liée au risque cardiovasculaire qui est multipliée par 3 à 4 chez le diabétique de type 2. Le dépistage de l'atteinte rénale chez le patient diabétique est réalisé par l'intermédiaire d'un bilan sanguin et urinaire comprenant l'estimation du débit de filtration glomérulaire, de la créatinine, et un dosage de l'albuminurie sur un échantillon urinaire (albuminurie/créatininurie). Le bilan urinaire est absolument indispensable, puisqu'à la phase initiale de la néphropathie diabétique, seule la micro-albuminurie peut être présente (Annexe 4). Le dépistage doit être réalisé à minima une fois par an, puis en cas d'atteinte rénale avérée un suivi conjoint néphrologique est indispensable. (17)
- La neuropathie diabétique : Environ 50% de patients diabétiques atteints de neuropathie diabétique après 20 ans d'évolution de la maladie. (16)
On distingue 2 types d'atteintes nerveuses :
 - La neuropathie sensitivomotrice, qui touche les fibres nerveuses les plus longues induisant une polyneuropathie.
 - La neuropathie autonome diabétique, qui arrive plus tardivement, avec plusieurs atteintes cardiovasculaires, vasomotrices, digestives et urogénitales (hypotension orthostatique, gastroparésie, tachycardie...)Pour les dépister, il faut à l'interrogatoire rechercher une atteinte périphérique et végétative, faire un examen neurologique complet et rechercher un trouble

de la sensibilité en commençant par les pieds au moyen d'un mono filament, au moins une fois par an. (16)

Parmi les complications, on note celles qui sont macro-vasculaires en lien avec l'apparition de plaque d'athérome favorisé par l'hyperglycémie chronique :

- La coronaropathie : Le risque coronarien est multiplié par 2 à 3 chez le sujet diabétique. Un interrogatoire et examen clinique rigoureux est nécessaire pour le dépister. Un ECG de repos annuel doit aussi être pratiqué à la recherche d'ischémie silencieuse selon les recommandations en vigueur. (18)
- L'artériopathie des membres inférieurs (AOMI) : En lien avec un rétrécissement du calibre des artères des membres inférieurs, d'origine athéromateuse. Le surrisque d'AOMI chez le patient diabétique est multiplié par 5 à 10. (16) Son dépistage repose sur un interrogatoire (claudication des MI), un examen clinique vasculaire annuel avec une recherche des pouls associée à une mesure de l'index de pression systolique (IPS). (19)
- L'accident vasculaire cérébral : Les patients diabétiques ont un risque de développer un accident vasculaire ischémique multiplié par 1,5 à 2 en lien avec de l'athérome carotidien. L'échographie doppler des troncs supra aortiques doit être réalisée en cas d'anomalie auscultatoire, ou tous les 2 à 5 ans en fonction du risque cardiovasculaire (en particulier si une HTA est associée). (16)
- Le pied diabétique : Il existe plusieurs types de plaies chez le diabétique, et les mécanismes sont souvent intriqués : neuropathie, artériopathie et traumatisme mécanique. La prévention repose tout d'abord sur une information claire et une autosurveillance du patient, avec un suivi pédicure-podologique plusieurs fois par an. (16)
- L'insuffisance cardiaque (IC) : Le lien entre diabète de type 2 et insuffisance cardiaque est souvent méconnue, pourtant ils sont liés l'un et l'autre. Un patient diabétique a 2 à 5 fois plus de risque de développer une IC, et un patient IC a plus de chance de développer un diabète en raison d'un état d'insulino-résistance. On estime que 36% des patients présentant des signes d'insuffisance cardiaque aiguë en ambulatoire sont diabétiques contre 50% pour les décompensations plus sévères nécessitant des hospitalisations. (20)

D) L'insuffisance cardiaque

1) Généralités

L'insuffisance cardiaque est l'incapacité du cœur à délivrer un débit sanguin suffisant pour répondre aux besoins de l'organisme.

Elle est la conséquence de toute pathologie cardiovasculaire ou respiratoire, si elles sont suffisamment graves et non traitées à temps.

Elle peut se manifester de différentes manières, on distingue généralement 2 formes principales :

- L'insuffisance cardiaque gauche, qui affecte principalement le côté gauche du cœur, dont le rôle est de pomper le sang oxygéné vers le corps. Les symptômes incluent alors une dyspnée principalement à l'effort ou au décubitus (orthopnée).
- L'insuffisance cardiaque droite, qui affecte le côté droit du cœur, dont le rôle est de pomper le sang vers les poumons pour l'oxygénation. Les symptômes peuvent inclure des œdèmes aux membres inférieurs, une hépatomégalie, une turgescence jugulaire, voir même une ascite.

Il existe également une forme mixte où les 2 côtés du cœur sont affectés, entraînant une combinaison des symptômes ci-dessus.

L'insuffisance cardiaque se définit en 3 catégories d'après les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) 2021 : (21)

- L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (FeVG) : $FeVG \leq 40\%$
- L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection modérément altérée : FeVG entre 41 et 49%
- L'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée : $FeVG \geq 50\%$

Pour la diagnostiquer, il faut au moins des symptômes et/ou des signes cliniques et la preuve d'une anomalie structurelle et/ou fonctionnelle cardiaque, ayant pour conséquence une élévation des pressions intracardiaques et/ou une inadéquation du débit cardiaque au repos et/ou à l'effort. (21) (Fig 6)

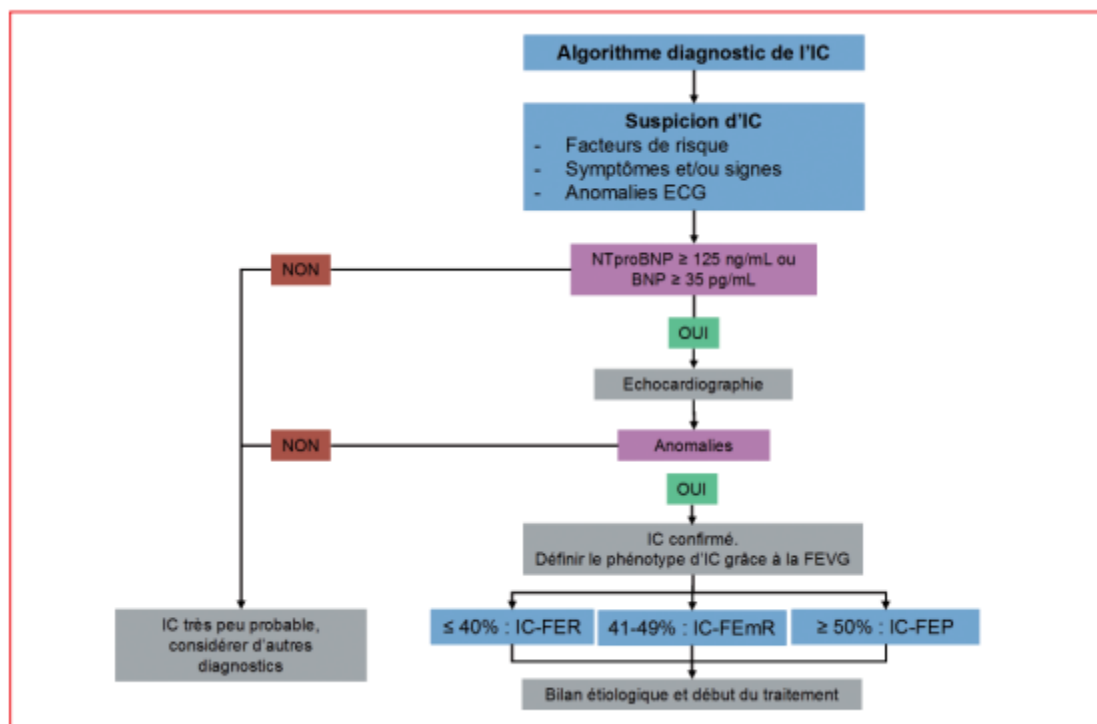


Figure 2 : Algorithme diagnostique de l'insuffisance cardiaque (Recommandations ESC 2021)

2) Epidémiologie

L'insuffisance cardiaque est un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. (22)

En France, 2,3% de la population est atteinte d'insuffisance cardiaque, représentant 1,5 millions de personnes.

Elle est la 1^{ère} cause d'hospitalisation chez les plus de 65 ans avec un taux d'hospitalisation en hausse depuis 2002, et est à l'origine de 70 000 décès par an. (23)

Dans les Hauts-de-France, le taux de patient hospitalisé pour IC et le taux de mortalité pour IC sont supérieurs de 10% à la moyenne nationale, ceux-ci s'expliquant par une prévalence des facteurs de risques cardiovasculaires supérieurs et un accès aux soins plus difficile. (24)

3) Les complications

Les complications de l'insuffisance cardiaque sont nombreuses, et représentent un enjeu important de santé publique :

Il peut s'agir :

- De décès : La mortalité est élevée dans l'insuffisance cardiaque, on note en moyenne 50% de décès à 5 ans.
- D'épisodes d'insuffisance cardiaque aigue nécessitant une hospitalisation et de lourds traitements.
- Des troubles du rythme.
- D'accident thromboembolique : AVC favorisé par l'insuffisance cardiaque et la fibrillation auriculaire (FA), ou des embolies pulmonaires (EP) favorisées par le bas débit et les épisodes d'aliments.

E) L'insuffisance rénale chronique

1) Généralités

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une pathologie dans laquelle les reins perdent progressivement et de manière irréversible leur capacité de filtration du sang, de régulation de sa composition, et de sécrétions d'hormones.

Elle est soit l'évolution d'une maladie rénale chronique, soit de la non-récupération après une agression rénale aigue.

Elle est définie par : (25)

- L'existence depuis plus de 3 mois d'une altération du débit de filtration glomérulaire (DFG) $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$,
- et/ou d'une anomalie rénale morphologique ou histologique à condition qu'elle soit cliniquement significative,
- et/ou d'une anomalie dans la composition du sang ou de l'urine secondaire à une atteinte rénale.

Pour pouvoir affirmer l'IRC :

- Il est nécessaire de mesurer le DFG. La HAS recommande d'utiliser la formule CKD-EPI. (26)
- Il faut identifier les conséquences métaboliques et morphologiques d'une IRC. On peut citer parmi elles : la présence d'anomalies du sédiment urinaire (microalbuminurie ou protéinurie, hématurie et leucocyturie), une diminution de la taille des reins (grand axe $< 10 \text{ cm}$ à l'échographie), ou des critères biologiques en cas d'IRC évoluée comme une anémie normochrome normocytaire arégénérative, une hypocalcémie avec hyperphosphatémie.

Le stade de la MRC est défini à partir du DFG estimé (DFGe) et de la présence de marqueurs d'atteinte rénale chronique. (27) (Annexe 5. Stade de l'insuffisance rénale)

L'albuminurie est non seulement un marqueur de progression de l'IRC, mais elle est aussi un moyen de détection précoce de l'atteinte rénale et un puissant indicateur de risque cardiovasculaire. (27)

Un tableau de la HAS permet de stratifier le risque de progression de la MRC en fonction du taux d'albuminurie, et propose une surveillance en fonction du risque de

progression. (Annexe 6. Stratification du risque de progression de la maladie rénale chronique par la HAS).

Son dépistage en France consiste à doser une fois par an la créatinine avec mesure de la clairance rénale, avec un dosage urinaire d'albumine / créatinine (RAC).

Il concerne les patients à risque de développer une MRC, c'est à dire les patients avec un ou des FDRCV, porteur de maladie de système ou auto-immune, d'affection urologique (telle que les infections urinaires récidivantes), d'antécédents familiaux de maladie rénale chronique, ou d'exposition à des produits de contrastes iodés ou à des toxiques professionnels tels que le plomb ou le mercure.

2) Epidémiologie

L'insuffisance rénale chronique est un problème de santé majeur en France comme dans le monde, à la fois comme cause directe de morbidité, de mortalité, et comme facteur de risque important de maladies cardiovasculaires. (28)

En France, on estime la prévalence d'IRC à 5,7 millions, touchant donc environ 10% de la population française. L'HTA et le diabète étant responsables de près d'un cas sur 2 de MRC. (29)

Cette moyenne nationale masque de larges variations régionales, avec des incidences allant de 1,3 à 2,8 fois plus élevée qu'au niveau national.

Elle est principalement associée au diabète, expliquant une large part de ces variations, dans les régions à risque élevé de diabète comme le Nord, l'Est et les territoires d'outre-mer. (30)

3) Les conséquences et les complications de l'insuffisance rénale chronique

Le rein joue un rôle essentiel dans l'homéostasie de l'organisme. Une fois l'insuffisance rénale chronique avec un DFG < 15mL/min/1,73m² installée, des troubles hydroélectrolytiques et des retentissements cliniques apparaissent : hyponatrémie et rétention hydrosodée, hyperkaliémie par défaut d'excrétion du potassium, acidose métabolique, troubles phosphocalciques et anémies par défaut de production d'érythropoïétine (EPO).

L'IRC est étroitement liée aux maladies cardiovasculaires : L'hypertension, l'hyperkaliémie, l'acidose, l'anémie et les troubles phosphocalciques augmentent le risque d'athérosclérose, d'hypertrophie ventriculaire gauche, et d'insuffisance cardiaque. Elles sont la principale cause de décès chez les patients atteints d'IRC. (31)

F) Les gliflozines

1) Généralités

Les facteurs de risques cardiovasculaires, notamment le diabète de type 2, l'insuffisance cardiaque et rénale, sont des maladies chroniques complexes qui touchent une proportion croissante de la population mondiale.

Malgré ces options thérapeutiques multiples, de nombreux patients diabétiques de type 2 ne parviennent pas à atteindre un contrôle glycémique satisfaisant, et restent à risque élevé de développer des complications cardiovasculaires et rénales.

Dans ce contexte, les gliflozines, ou inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), ont été introduites sur le marché européen à partir de 2012 avec la dapagliflozine.

Initialement introduit dans le cadre d'un diabète de type 2, les études cliniques ont rapidement révélé que les gliflozines possédaient d'autres propriétés, en particulier des bénéfices significatifs sur la réduction des événements cardiovasculaires majeurs (tels que l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral), ainsi qu'une protection rénale.

Ces découvertes ont conduit à une réévaluation des recommandations thérapeutiques, avec un élargissement des indications pour inclure des patients à haut risque cardiovasculaires et les patients atteints d'insuffisance cardiaque et rénale, même en l'absence de diabète.

A ce jour, 3 iSGLT2 sont recommandés par la HAS en France :

- Dapagliflozine 10mg (FORIXGA), et l'association Dapagliflozine 5mg + Metformine 1000mg (XIGDUO), commercialisés par le laboratoire Astrazeneca.
- Empagliflozine 10mg ou 25mg (JARDIANCE), et l'association Empagliflozine (5mg ou 12,5mg) + Metformine 1000mg (SYNJARDY) commercialisés par les laboratoires Boehringer Ingelheim France.
- Canagliflozine 100mg ou 300mg (INVOKANA), produite par le laboratoire Menarini, mais toujours non commercialisé en France.

2) Mécanisme d'action

Le rein joue un rôle essentiel dans l'homéostasie glucidique de l'organisme, via sa capacité de filtration glomérulaire (réabsorption ou excrétion en fonction des besoins) mais également de production de glucose. (32)

Chez le sujet sain, la réabsorption de glucose se fait par 2 sodium-glucose cotransporteurs :

- Le SGLT1, exprimé préférentiellement dans le tube digestif, mais aussi dans le rein au niveau de la portion S3 du tubule proximal.
- Le SGLT2, exprimé uniquement dans le rein au niveau des segments S1 et S2 du tubule proximal.

On estime que 90% de la réabsorption rénale du glucose se fait au niveau des SGLT2, et les 10% restants par les SGLT1. (Fig 3)

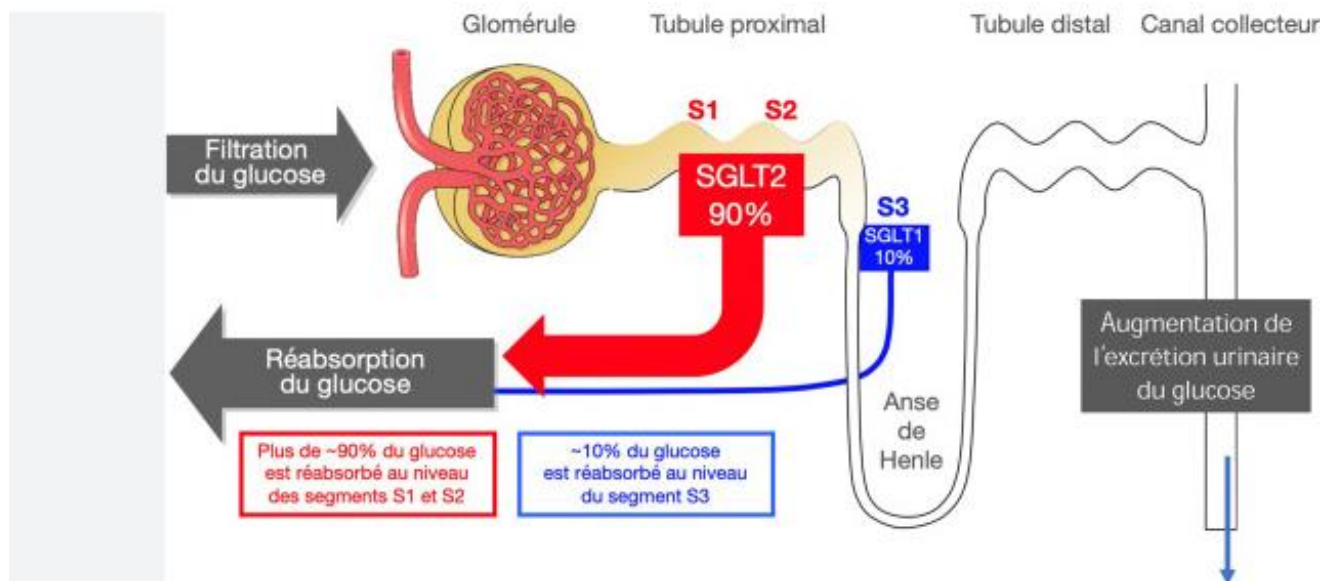


Figure 3 : Filtration et réabsorption rénale du glucose (Association Française des Diabétiques)

Le rein assure la filtration de 160 à 180 g de glucose par 24h, et 99% du glucose plasmatique filtré est réabsorbé au niveau du tubulaire lorsque la glycémie < 1,80 g/L. (33)

Ce seuil de réabsorption tubulaire est susceptible de varier en fonction du statut diabétique, ou des traitements mis en place. (32) (Annexe 7. Excrétion urinaire du glucose selon le profil de patient.)

Les gliflozines ont un mécanisme d'action qui repose sur l'inhibition du cotransporteur sodium-glucose de type 2, se distinguant fondamentalement des autres antidiabétiques.

En bloquant l'action de ce cotransporteur, les gliflozines empêchent la réabsorption de la majeure partie du glucose filtré en ramenant le seuil rénal du glucose à 0,80 g/L, provoquant ainsi une augmentation importante de la glycosurie, indépendamment de tout autre mécanisme.

Les différents médicaments issus de cette classe médicamenteuse se distinguent par leurs profils de sélectivité pour les récepteurs SGLT1 et SGLT2 :

L'empagliflozine a le plus haut degré de sélectivité pour les récepteurs SGLT2 (environ 2500 fois), puis l'ertugliflozine (2000 fois), puis la dapagliflozine (1200 fois), loin devant la canagliflozine (250 fois). (34)

3) L'effet des gliflozines

a) Bénéfices dans le contrôle glycémique

Les gliflozines ont montré des bénéfices significatifs dans le contrôle glycémique chez les patients atteints d'un diabète de type 2, en baissant l'hémoglobine glyquée (HbA1C) de 0,5% à 0,9% en moyenne, quel que soit l'iSGLT2 utilisé. (34)

b) Perte de poids

L'excrétion de glucose dans l'urine représente une perte calorique directe pour l'organisme. En moyenne, les patients sous gliflozines excrètent entre 60 à 80 grammes de glucose par jour, correspondant à une perte d'environ 240 à 320 kilocalories. (35)

Les études rapportent que les gliflozines s'accompagnent d'une perte de poids de 2 à 4 kg en moyenne.

c) Réduction de la pression artérielle

La réduction de la pression artérielle chez les patients sous gliflozines est principalement en lien avec son effet diurétique.

Les études rapportent une réduction de 4 à 6 mmHg la pression artérielle systolique et de 1 à 2 mmHg pour la diastolique, sans augmentation notable de la fréquence cardiaque, ce qui est souvent observé avec d'autres diurétiques. (36)

d) Autres effets métaboliques

Les gliflozines diminuent l'uricémie du fait de leurs propriétés uricosuriques. Des données issues d'une population de Taiwan, indiquent que les gliflozines réduiraient le risque de goutte de 15%. (37)

e) Protection cardiovasculaire

Avant la mise sur le marché des gliflozines, certains antidiabétiques oraux (notamment les thiazolidinediones), avaient été associés à un risque accru d'évènements cardiovasculaires. Ces préoccupations ont conduit les autorités de règlement, comme la FDA (Food and Drug Administration) aux Etats-Unis, à exiger que tous les nouveaux traitements antidiabétiques démontrent non seulement leur efficacité sur la glycémie, mais aussi sur le risque cardiovasculaire.

Dans ce contexte, 3 études prospectives ont été réalisées entre 2015 et 2019 chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardio-vasculaire, afin d'évaluer la

sécurité cardiovasculaire des gliflozines : (Annexe 8. Tableau comparatif des études de sécurité cardiovasculaires des gliflozines).

Parmi ces 3 études (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI-58), toutes ont démontré que les gliflozines offrent des bénéfices cardiovasculaires importants chez ces patients à haut risque cardiovasculaire (38), (39), (40).

Ces résultats significatifs incluaient la réduction des événements cardiovasculaires majeurs avec l'empagliflozine et la canagliflozine, ainsi que la réduction des hospitalisations pour l'insuffisance cardiaque et des bénéfices sur la mortalité cardiovasculaire.

D'autres études ont par la suite été réalisées incluant cette fois-ci la dapagliflozine et validant son efficacité sur la réduction de la mortalité cardiovasculaire et du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque chez les patients à FEVG altérée (Etude DAPA-HF, EMPEROR-Reduced) (41), (42) mais également chez les patients à FEVG préservée (Etude EMPEROR-Preserved, DELIVER). (43) (44).

Ces études ont été cruciales pour étendre l'indication des gliflozines à une population de patients insuffisants cardiaques, et inscrivent ces médicaments dans le traitement de référence de l'insuffisance cardiaque aux côtés des bêtabloquants, des diurétiques, des antagonistes aux récepteurs des minéralo-corticoïdes et des inhibiteurs de système rénine-angiotensine.

f) Protection rénale

Les études EMPA-REG OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI 58 réalisées entre 2015 et 2019 ont toutes les 3 montré plusieurs bénéfices des gliflozines chez les patients diabétiques atteints d'insuffisance rénale chronique, comme une réduction de progression de l'insuffisance rénale et une réduction significative de la progression de l'albuminurie.

3 études majeures ont évalué l'efficacité des inhibiteurs du SGLT2 chez des patients atteints de maladie rénale chronique.

- L'étude CREDENCE (45), a montré que la canagliflozine réduisait significativement la progression vers une insuffisance rénale terminale ou un décès d'origine rénale ou cardiovasculaire.
- L'étude DAPA-CKD (46), a démontré que la dapagliflozine diminuait de 39% le risque de progression de la MRC chez des patients, diabétiques ou non.
- L'étude EMPA-Kidney (47), a révélé que l'empagliflozine ralentissait efficacement la progression de la maladie rénale et réduisait le risque de décès d'origine rénale ou cardiovasculaire.

Ces résultats ont renforcé l'importance des inhibiteurs du SGLT2 comme traitement standard pour la protection rénale et cardiovasculaire chez les patients atteints de maladie rénales chroniques, qu'ils soient diabétiques ou non.

4) Place du médicament dans la thérapeutique actuelle

a) Dans le diabète de type 2

La 1^{ère} gliflozine à être utilisée et remboursée chez les patients atteints de diabète de type 2 en France a été la dapagliflozine en 2014.

Initialement, sa prescription était réservée aux spécialistes (endocrinologue et interniste). (48) Pour les médecins généralistes, il a fallu attendre 2016 pour qu'ils puissent avoir un droit de renouvellement. Les primo-prescriptions ont été autorisées en 2020.

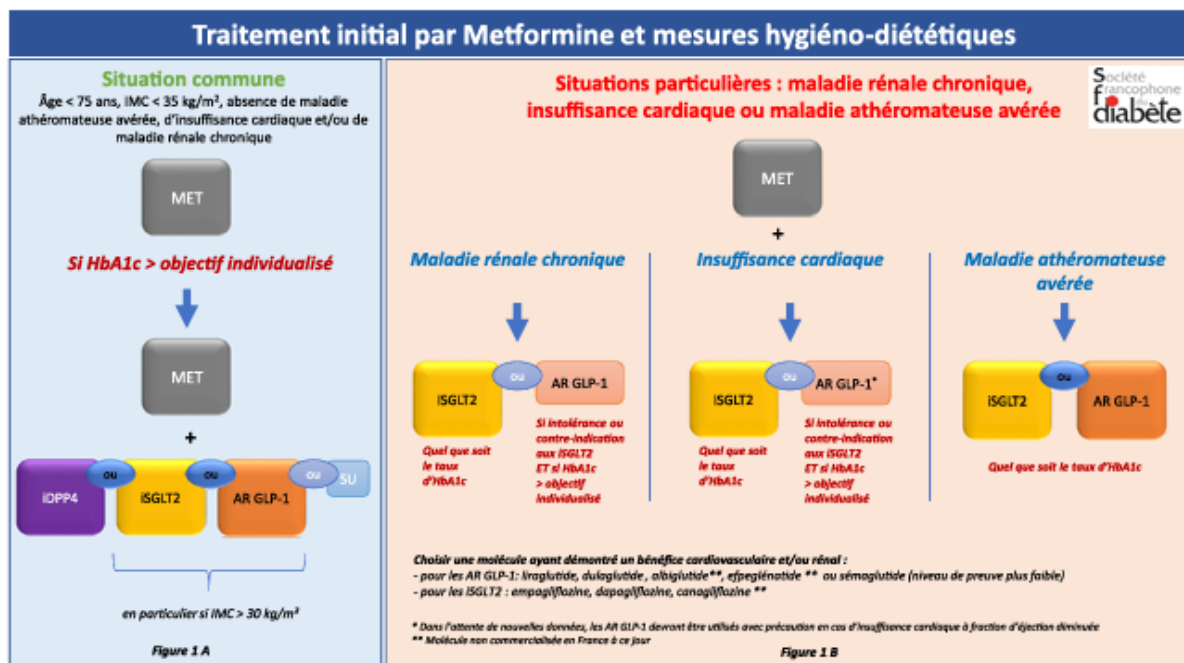
Progressivement, les gliflozines ont pris une place de plus en plus importante dans la prise en charge des patients atteints de diabète de type 2, au cours des 10 dernières années.

En 2021, la Société Francophone du Diabète (SFD) a pris position sur les stratégies d'utilisation des traitements dans le diabète de type 2, et font office de dernières recommandations à ce jour.(49)

- Elle recommande toujours d'introduire en 1^{ère} intention la metformine en monothérapie si les changements d'habitude et du mode de vie ne suffisent pas.
Les iSGLT2 peuvent être envisagés en monothérapie uniquement en cas d'intolérance ou de contre-indication.

- Si l'hémoglobine glyquée reste supérieure à l'objectif personnalisé malgré la modification du mode de vie et la metformine à dose maximale tolérée, on distingue 2 situations : (Tab 1)
 - La situation commune : Pour les patients de moins de 75 ans, avec un IMC < 35 kg/m², sans maladies graves (cardiaque, rénales ou athéromateuses), un iDPP4 est recommandé. Les iSGLT2 ou les AR-GLP1 sont des alternatives, notamment si l'IMC > 30.
 - Situations particulières : L'introduction d'un iSGLT2 est recommandée, quel que soit le taux d'HbA1C, pour les patients atteints d'IRC, d'IC ou de maladie athéromateuse. Les antagonistes des récepteurs au GLP1 sont une alternative en cas de maladie athéromateuse avérée, mais leur efficacité est moindre dans les maladies cardiaques ou rénale, ou les iSGLT2 sont préférés.

Tableau 1 : Stratégie thérapeutique si HbA1C supérieur à l'objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie et monothérapie par metformine à dose maximale tolérée. (Société Francophone du Diabète)



- Après l'introduction d'un iSGLT2 avec la metformine, si l'objectif glycémique n'est pas atteint, d'autres associations thérapeutiques peuvent être envisagées : (Annexe 9)
 - Soit changer de bithérapie : metformine + AR GLP-1
 - Soit passer à une trithérapie : Tous les antidiabétiques oraux peuvent être associés aux iSGLT2, y compris ajouter un AR GLP-1, particulièrement indiqué chez le patient obèse.
- En cas d'échec de trithérapie, incluant la metformine, un iSGLT2, et un anti-diabétique oral (ADO) : (Annexe 10)
 - Le choix d'une trithérapie orale avec la metformine + un AR GLP-1 avec un iSGLT2 est recommandée.
 - En cas d'intolérance à certains ADO, une possibilité est de recourir à l'insulinothérapie en association avec la metformine.
 - La quadrithérapie n'est recommandée par aucune étude scientifique.

En Avril 2024, la HAS a élargi les indications de l'empagliflozine dans le diabète de type 2 aux enfants âgés de 10 à 18 ans, avec un SMR jugé « important » en monothérapie en cas d'échec de la metformine, en bithérapie avec la metformine, et en trithérapie avec la metformine et l'insuline.

b) Dans l'insuffisance cardiaque :

La 1^{ère} gliflozine arrivée sur le marché en France est la dapagliflozine. Son autorisation sur le marché date de mars 2021 pour les patients insuffisants cardiaque chronique avec une FeVG < 40%, qui restent symptomatique (NYHA II à V), malgré un traitement standard optimisé (dont l'ENTRESTO pouvant remplacer l'inhibiteur du SRAA). (50)

Le traitement standard optimisé comprenait :

- Un IEC ou ARA II, un bêtabloquant, plus ou moins un diurétique (de l'anse ou thiazidique) en cas de signe de congestion.
- Chez les patients encore symptomatiques : Ajout d'un antagoniste des récepteurs aux minéralocorticoïde.
- En cas de persistance des symptômes : Ajout du sacubitril/valsartan (ENTRESTO).

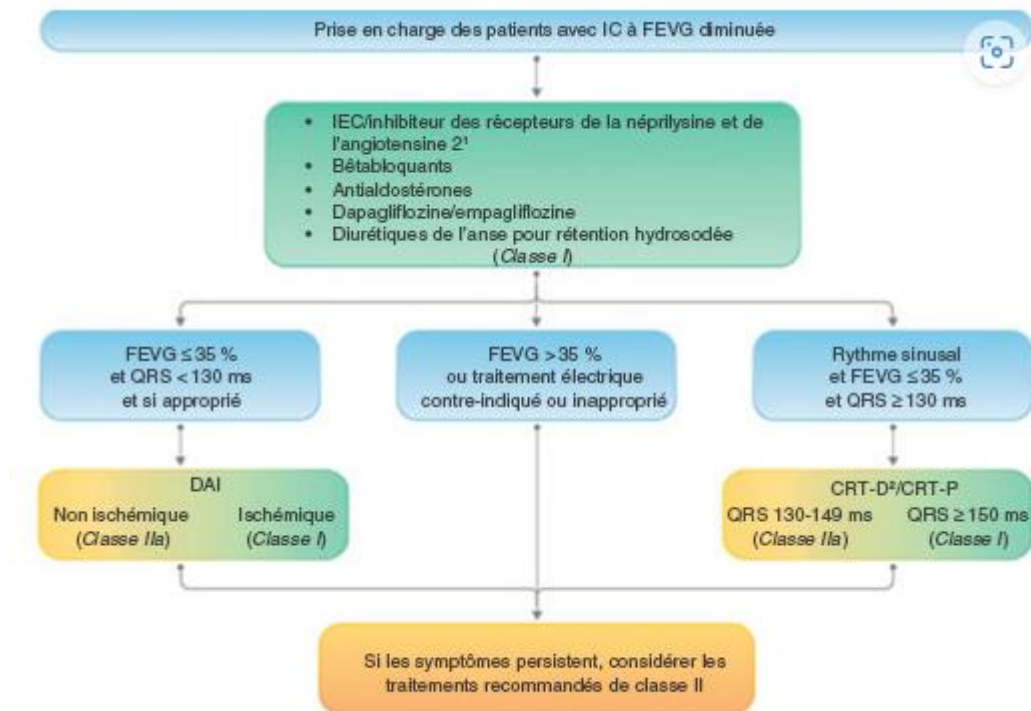
Les recommandations européennes par l'ESC parues en aout 2021 accordent davantage de place à la dapagliflozine et à l'empagliflozine dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique à FeVG altérée. (51)

Le traitement standard repose désormais sur 4 piliers : (Tab 2)

- Les inhibiteurs du SRAA : Les IEC, les ARA2, et le valsartan/sacubitril indiqué en remplacement des IEC ou des ARA2 chez les patients restants symptomatiques malgré un traitement conventionnel optimal.
- Les bêtabloquants : Efficacité démontrée par 4 molécules (cardévilol, métoprolol, bisoprolol et nébivolol).
- Les antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes : Spironolactone et éplérénone.
- Les iSGLT2 : Dapagliflozine et empagliflozine.

A ces 4 classes systématiquement introduites peuvent s'ajouter d'autres médicaments comme les diurétiques pour contrôler la rétention hydrosodée, des traitements de classes II (dits de seconde intention comme l'ivabradine et la digoxine) ou des techniques « électriques » en fonction de la persistance de symptômes ou lors de certaines conditions.

Tableau 2 : Prise en charge des patients avec IC à FEVG diminuée (Société Européenne de Cardiologie)



En 2023, la HAS a permis une extension importante des indications des iSGLT2 (dapagliflozine et empagliflozine) dans l'insuffisance cardiaque à FEVG > 40% chez les patients adultes. (52)

L'ESC a par la suite publié une mise à jour en 2023 de ses recommandations concernant la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée, avec désormais une triade comprenant : (53)

- Un iSGLT2 : Empagliflozine ou dapagliflozine.
- Diurétique à visée symptomatique si besoin : En particulier les diurétiques de l'anse comme le furosémide et le burinex.
- Contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires.

A ce jour, tous les patients insuffisants cardiaques, quelle que soit leur FEVG, doivent recevoir une prescription de gliflozine.

A noter que la canagliflozine n'a pas d'indication dans l'insuffisance cardiaque, principalement en raison de l'absence d'études cliniques majeures ciblant cette condition.

c) Dans l'insuffisance rénale chronique :

Depuis 2015 avec les études EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, les gliflozines sont utilisés comme néphroprotecteur chez les patients atteints de diabète de type 2. Les résultats de l'étude CREDENCE parue en 2019 ont renforcé les lignes directrices internationales et françaises qui recommandaient l'utilisation des gliflozines chez les patients atteints de diabète de type 2 avec atteinte rénale, indépendamment du contrôle glycémique. (45)

En 2021, la HAS a émis un avis favorable concernant le remboursement de la dapagliflozine dans le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, diabétique ou non, en ajout du traitement standard. (54)

En 2023, un consensus proposé par la société francophone du diabète (SFD), la Société Française de cardiologie (SFC), le collège national des cardiologues français (CNCF), et la société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT), recommande la prescription d'une gliflozine toujours en association avec un IEC ou d'un ARA2, que le patient soit diabétique ou non : (55) (Tab 3)

- En cas de DFG < 45 mL/min/1,73m² et/ou de RAC > 200mg/g,
- En cas de DFG < 60 mL/min/1,73m² et de RAC entre 30 et 300 mg/g s'il y a des signes d'évolution de l'IRC ou si le patient est à risque cardiovasculaire élevé.

Tableau 3 : Stade de maladie rénale chronique et de rapport albuminurie/créatininurie pour débuter une gliflozine. (Consensus de la SDF, SFC, CNCF, SDFNDT) :

	A1 (RAC < 30)	A2 (RAC : 30-199)	A2 (RAC : 200-299)	A3 (RAC > 300)
MRC 1 (>90)				
MRC 2 (60-89)				
MRC 3a (45-59)				
MRC 3b (30-44)				
MRC 4 (20-29)				
MRC 4 (15-19)				
MRC 5 (<15)				

	Si diabète de type 2 et prévention CV secondaire ou risque CV élevé, ou IC
	Si déclin rapide du DFG ou diabète de type 2 et prévention CV secondaire ou risque CV élevé, ou IC
	Néphroprotection et cardioprotection avec ou sans diabète type 2
	Ne pas débuter une gliflozine mais la poursuivre si en cours, jusqu'au stade de greffe rénale ou de dialyse

RAC : Rapport albumine/créatinine urinaire (mg/g)

MRC : DFG en mL/min/1,73m²

A noter que l'effet clinique des gliflozines n'a pas été étudié, et donc non utilisées, chez les patients IRC atteint d'un diabète de type 1.

En février 2024, la HAS vient appuyer ce consensus en émettant un avis favorable au remboursement de l'empagliflozine chez les patients atteints d'IRC, en ajout au traitement standard : (56)

- Avec un DFG compris entre 20 et 90 mL/min/1,73m² avec un RAC > 200 mg/g.
- En sus d'un traitement par IEC ou ARA2 à la dose maximale tolérée.

5) Effets indésirables et précaution d'utilisation

Les études scientifiques citées précédemment ont toutes évalué la sécurité des gliflozines. Globalement, la balance bénéfice-risque est de très loin en faveur de leur prescription.

L'apparition de certains effets secondaires peuvent conduire à faire interrompre transitoirement ou définitivement le traitement.

a) Les infections génitales

Les gliflozines augmentent le risque d'infection mycotiques génitales, principalement des balanites pour l'homme et des vulvovaginites chez la femme, avec un taux multiplié par 4 sous traitement. (57)

Une simple prévention suffit avec un traitement adapté si besoin. L'arrêt du traitement est rare. (55)

b) Les infections urinaires

Les gliflozines sont associées à une légère augmentation du risque d'infection urinaire, principalement basse. Une méta-analyse d'essais cliniques a relevé une augmentation modérée du risque d'infection urinaire pour la dapagliflozine. (58)

Les patients les plus à risque, et donc ceux où la balance bénéfice-risque est à évaluer, sont ceux qui présentent des infections urinaires à répétition (au moins 4 cystites par an).

Leur prescription sera à éviter chez les patients immunodéprimés ou ayant des cas urologiques compliqués. L'arrêt du traitement est temporaire lors d'un épisode de pyélonéphrite ou d'un sepsis urinaire. (55)

c) Les hypoglycémies

Les gliflozines n'induisent pas d'hypoglycémie, mais peuvent majorer le risque quand elles sont associées à l'insuline, aux sulfamides, ou aux glinides.

Ainsi, un consensus entre néphrologues et diabétologues français propose une adaptation des doses des traitements hypoglycémiant s'ils sont associés aux gliflozines, en fonction des objectifs glycémiques : (55)

- HbA1C < ou égale à 7% : Diminution de la dose d'insuline de 20%, et arrêt du sulfamide ou du glinide.
- HbA1C entre 7,1 et 8% : Diminution de la dose d'insuline de 10%, ou diminution de la dose du sulfamide ou du glinide de 50%.
- HbA1C > 8%, sans ATCD d'hypoglycémie lors des 6 derniers mois : Pas d'ajustement des traitements hypoglycémiant.
- HbA1C > 7% avec ATCD d'hypoglycémie lors des 6 derniers mois : Diminution de la dose d'insuline de 10%, ou diminution de la dose du sulfamide ou de la glinide de 50%.

d) Déplétion volémique et hypotension

Les gliflozines peuvent provoquer une déplétion volémique, entraînant des symptômes comme des hypotension orthostatiques.

Bien que rares et transitoires, elles surviennent surtout au début du traitement.

Une méta-analyse a confirmé une augmentation de 18% du risque d'événements liés à la déplétion volémique. (59)

Les patients à risques sont les patients âgés, fragiles, sous traitement antihypertenseur, prenant des diurétiques de l'anse.

Le consensus des néphrologues et cardiologues français proposent une adaptation thérapeutique chez ce type de patient :

- PAS > 130mmHg : poursuive les diurétiques aux mêmes doses.
- PAS entre 110 et 139 mmHg : Diminution des doses de diurétiques.
- PAS < 110 mmHg : Interruption, au moins transitoire des diurétiques, si possible.

e) Modification de la fonction rénale

Les gliflozines ralentissent le déclin du DFG sur le long terme, mais provoquent une diminution transitoire du DFG plus ample que le placebo à son introduction, en moyenne de l'ordre de 2 à 4 mL/min/1,73m². (60) Les courbes d'évolution du DFG entre un patient sous gliflozine versus un patient sous placebo se croisent entre 6 à 18 mois de traitement. (Annexe 11)

Il n'est pas recommandé de surveiller la fonction rénale après l'introduction d'une gliflozine. La société des néphrologues français propose tout de même un dosage de la créatinine et du DFG 1 mois après l'introduction d'une gliflozine chez certains patients : (55)

- Avec un DFG < 45mL/min/1,73m².
- Les sujets âgés ou fragiles.

- Traités par diurétiques de l'anse à fortes doses (équivalent à au moins 80 mg/j de furosémide).
- Avec des symptômes de déplétion volémique.
- Avec une pression artérielle < 120/70 mmHg.
- Avec un ajout concomitant ou rapproché d'autres traitement pouvant impacter le DFG, comme les IEC et ARA2, spironolactone, éplérénone, sacubtril/valsartan etc.

Les études scientifiques sont rassurantes quant au risque d'insuffisance rénale aigue (IRA) : une méta-analyse retrouve même une diminution relative du risque de 25% d'IRA sous gliflozine versus placebo. (59)

f) L'acidocétose diabétique

Les gliflozines majorent le risque d'acidocétose chez les patients diabétiques de type 2. Les acidocétoses induites par les gliflozines peuvent conduire à un retard diagnostic car elles présentent quelques particularités qui la distingue d'une acidocétose classique :

- Une glycémie peu élevée (<250 mg/dL), expliquée par l'augmentation de la glycosurie qu'elles provoquent.
- Une cétonémie positive et une cétonurie faible ou absente.

Le diagnostic d'acidocétose sous gliflozine repose donc sur la présence de signes cliniques, (perte de poids, soif excessive, nausées et vomissements, douleurs abdominales, asthénie intense inhabituelle) et biologiques (pH acide et cétonémie).

Avant de prescrire une gliflozine à un patient diabétique, il est important de rechercher les facteurs favorisants : insulinothérapie associée, apport alimentaires limités, diète cétogène, déshydratation sévère, diminution des doses d'insuline, chirurgie (arrêt 3 jours avant), et l'alcool.

Il est également important d'informer le patient sur ce surrisque, et l'inciter à utiliser un lecteur de corps cétonique sur sang capillaire en cas de signe clinique.

Les gliflozines sont contre-indiqués chez les patients avec un antécédent d'acidocétose sans cause évidente trouvée.

g) Amputation des membres inférieurs

L'étude CANVAS a révélé un risque accru multiplié par 1,97 le taux d'amputations des membres inférieurs chez les patients par la canagliflozine versus placebo.(39)

Une méta-analyse réalisée sur 12 essais cliniques (61), et excluant l'étude CANVAS, n'a pas rapporté de surrisque d'amputation, raison pour laquelle un consensus de septembre 2022 de l'association américaine du diabète (ADA) et de l'association européenne des études sur le diabète (EASD) a décidé de ne plus faire mention de ce risque et souligne au contraire l'intérêt des gliflozines chez les patients atteints d'artériopathie des membres inférieurs. (62)

Bien que les données soient rassurantes pour ceux ayant un artériopathie sévère ou des antécédents d'amputation, une évaluation prudente du rapport bénéfice risque est nécessaire en décision partagée avec un spécialiste.

La HAS recommande d'éviter les gliflozines chez les patients à risque élevé d'amputation, de les surveiller de près, et d'arrêter le traitement en cas de signes précoces d'amputation, comme un ulcère cutané, une infection ou une ostéomyélite.

h) La gangrène de Fournier

Tout comme le risque d'amputation des membres inférieurs, la relation causale entre gangrène de Fournier et gliflozine est incertaine.

En aout 2018, la FDA a relevé une augmentation de risque de gangrène de Fournier sous gliflozine en signalant l'apparition de 12 cas survenus entre mars 2013 et mai 2018 chez des patients diabétiques de type 2. (63)

Cependant, ce surrisque n'a pas été constaté dans les principaux essais cliniques comme les études DAPA-HF, DECLARE-TIMI 58, et DAPA-CKD.

Lors de la réévaluation des gliflozines en 2020, la HAS recommande aux patients présentant des symptômes évocateurs (comme une douleur, sensibilité, érythème ou tuméfaction dans la région génitale ou périnéale) de cesser immédiatement le traitement et de consulter rapidement.

Les gliflozines sont contre indiqués chez les patients avec un antécédent de gangrène de Fournier.

6) Les interactions pharmacocinétiques

Les gliflozines sont principalement métabolisées par le foie via la glucuroconjugaison, et non de manière significative par les enzymes du cytochrome P450. Ainsi, les médicaments inducteurs du CYP3A4 (comme la rifampicine, la phénytoïne, et la carbamazépine) et les inhibiteurs du CYP3A4 (comme le kétoconazole et l'itraconazole) peuvent légèrement réduire l'efficacité des gliflozines mais aucun ajustement posologique est nécessaire. (64)

La principale interaction médicamenteuse des gliflozines concerne le lithium. Elles entraînent une diminution des concentrations sanguines de lithium.

Il est donc recommandé de surveiller régulièrement les concentrations sériques de lithium chez les patients prenant simultanément ces 2 traitements.

Seule la canagliflozine présente des interactions avec la digoxine et le dabigatran en augmentant leur concentration sérique.

II) Introduction

Les maladies cardiovasculaires représentent un enjeu majeur de santé publique en France. Elles affectent des millions de patients et entraînent des coûts socio-économiques considérables en termes de dépenses de santé.

La prise en charge des maladies cardiovasculaires repose sur plusieurs approches complémentaires, notamment l'adoption de modes de vie sains et l'utilisation de thérapeutiques adaptés.

Au cours de ces dernières années, une nouvelle classe de médicaments, les gliflozines, a suscité un intérêt croissant en démontrant des bénéfices cardiovasculaires significatifs.

Avec l'extension rapide des indications des gliflozines, désormais prescrites pour le diabète de type 2, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale chronique, ces médicaments occupent une place importante dans la prise en charge des patients à risque cardiovasculaire en médecine générale.

L'utilisation des gliflozines par les médecins généralistes a déjà été étudiée dans quelques travaux et thèses, bien que ces recherches restent limitées et se concentrent généralement sur une seule pathologie. Par exemple, la thèse du Dr Leroy (65) analyse la prescription des gliflozines par les médecins généralistes en Picardie, mais uniquement dans le cadre du diabète de type 2.

C'est pourquoi, à travers notre étude, nous avons choisi de nous intéresser à la gestion et aux connaissances des médecins généralistes sur l'utilisation globale des gliflozines.

L'objectif principal de cette étude est de réaliser une auto-évaluation des compétences des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais sur la classe médicamenteuse des gliflozines dans la prise en charge du diabète de type 2, de l'insuffisance cardiaque, et de l'insuffisance rénale chronique chez les adultes.

L'objectif secondaire est de rechercher et de mettre en lumière des disparités d'accès à l'information selon les modes d'exercice.

III) Matériel et méthodes

1) Type d'étude et cadre légal

Nous avons mené une étude observationnelle, descriptive et quantitative.

Il n'était pas nécessaire de demander l'autorisation du comité de protection des personnes (CPP), ni de faire une déclaration à la commission nationale de

l'informatique et des libertés (CNIL) suivant la loi Jardé. L'étude est anonyme et observationnelle et concerne les pratiques des médecins généralistes, n'impliquant pas de modification dans la prise en charge des patients.

2) Population étudiée

La population étudiée concernait les médecins généralistes des départements du Nord et du Pas-de-Calais.

Le critère d'inclusion était d'être médecin généraliste installé.

Les critères de non-inclusion étaient d'être médecin généraliste remplaçant et/ou non thésé.

3) Recueil de données

Nous avons développé pour cette étude un questionnaire standardisé anonyme portant sur les connaissances et menant à l'analyse des pratiques suivant la littérature.

Le questionnaire est illustré dans l'annexe 12.

Ce questionnaire comprenait 15 questions, dont 12 questions à réponses fermées, et 3 à réponses ouvertes.

Le questionnaire a été créé à l'aide du logiciel SPHINX, permettant de conserver l'anonymat et la confidentialité des réponses.

Il a été diffusé par l'intermédiaire d'un lien internet renvoyant sur notre questionnaire SPHINX.

Celui-ci a été délivré de plusieurs manières :

- Par courriel à une base de 127 médecins généralistes rattachés à la Faculté Catholique de Médecine et Maïeutique, avec une relance par courriel le 28 août 2024.
- Par l'intermédiaire du site internet de l'ordre des médecins du Nord et du Pas-de-Calais.
- Par une diffusion sur le réseau social Facebook de la page « Le divan des médecins » comprenant plus de 30 000 membres.

Le recueil des données s'est déroulé du 23 juillet au premier septembre 2024.

Une fiche d'aide à la prescription des différents médicaments issus de la classe des gliflozines commercialisés en France était accessible une fois le questionnaire terminé. (Annexe 13)

4) Analyses des données

Les données étaient analysées à l'aide des logiciels SPSS 25.0 (IBM®).

Les données quantitatives étaient exprimées par leurs moyennes et écart types si elles suivaient une loi normale ou par leur médiane et leur espace interquartile dans le cas contraire.

Les variables qualitatives étaient exprimées par leur pourcentage ou leur fréquence. Les moyennes étaient comparées entre elles par un test de Student si les conditions d'application étaient vérifiées, ou un test U de Mann et Whitney dans le cas contraire. Les comparaisons de pourcentage étaient effectuées par un test du Khi2, avec si nécessaire un regroupement de données, ou à défaut, un test exact de Fisher quand les conditions d'application n'étaient pas respectées.

Des analyses multivariées ont été réalisées afin de rechercher des corrélations significatives parmi nos facteurs étudiés.

Les recherches de lien entre variables quantitatives étaient effectuées via une analyse de régression linéaire si une des variables était contrôlée ou par une analyse de corrélation si les 2 variables étaient aléatoires.

Le seuil de significativité était fixé à 5% pour l'ensemble des tests.

Les figures et tableaux présentés dans la partie résultat ont été réalisés par le statisticien, le Dr Ammeux.

IV) Résultats

A) Caractéristiques épidémiologiques de la population interrogée

Nous avons recueilli un total de 131 réponses, parmi lesquelles 96 provenaient de médecins généralistes installés et ont été considérées comme valides. Les 35 autres réponses provenaient de médecins généralistes remplaçants et n'ont donc pas pu être incluses dans l'étude.

Tableau 4 : Caractéristiques de la population de médecin généraliste installé interrogé

	(N=96)
Nombre d'années d'exercice	
<5 ans	26 (27,1%)
5-10 ans	31 (32,3%)
11-20 ans	16 (16,7%)
>20 ans	23 (23,9%)
Zone d'exercice	
Urbaine	52 (54,2%)
Rurale	44 (45,8%)
Mode d'exercice	
Seul	18(18,7%)
En groupe	78 (81,3%)
Maître de stage universitaire	
Oui	40 (41,7%)
Non	56 (58,3%)
Visite de représentants laboratoire	
Oui	76 (81,7%)
Non	17 (18,3%)
Participation à des FMC	
Oui	79 (84,9%)
Non	14 (15,1%)

Parmi les médecins généralistes installés (Tab 4), la tranche d'année d'exercice la plus représentée est celle qui avait entre 5 et 10 années d'exercice (32,3%).

72,9% des médecins généralistes avait au moins 5 années d'exercice.

54,2% des médecins généralistes étaient installés en zone urbaine et 81,3% avait un mode d'exercice en groupe. 58,3% n'était pas maître de stage universitaire.

Une grande proportion recevait des représentants laboratoire (81,7%), et participait à des formations médicales continues (FMC) (84,9%).

B) Résultat du critère de jugement principal

1) Résultats concernant l'estimation de leur niveau de compétence dans l'usage des gliflozines

75% des médecins généralistes installés (n=72) ont estimé leur niveau de compétence concernant la classe des gliflozines supérieur à 5 sur une échelle de 0 à 10 (0 étant mauvais et 10 excellent).

Deux médecins généralistes sur 96 étudiés estiment leurs connaissances sur les gliflozines à une note maximale de 10/10, alors que la réponse minimale recueillie de 3/10 a été attribué par 5 médecins généralistes. (Fig 4)

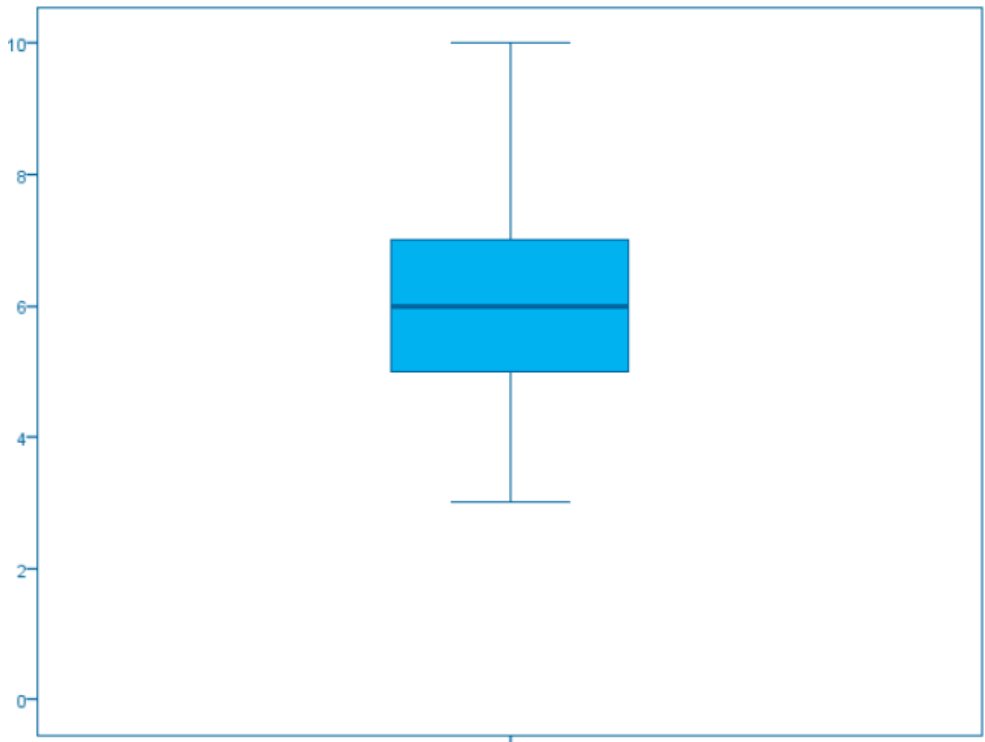


Figure 4 : Répartition du niveau de compétence concernant les gliflozines sur une échelle de 0 à 10 par les médecins généralistes installés.

Concernant les principales indications, 82,2% des médecins généralistes installés ont estimé leur connaissance satisfaisante ou plus, et 17,8% les ont jugés comme peu ou pas du tout satisfaisantes. (Fig 5.a).

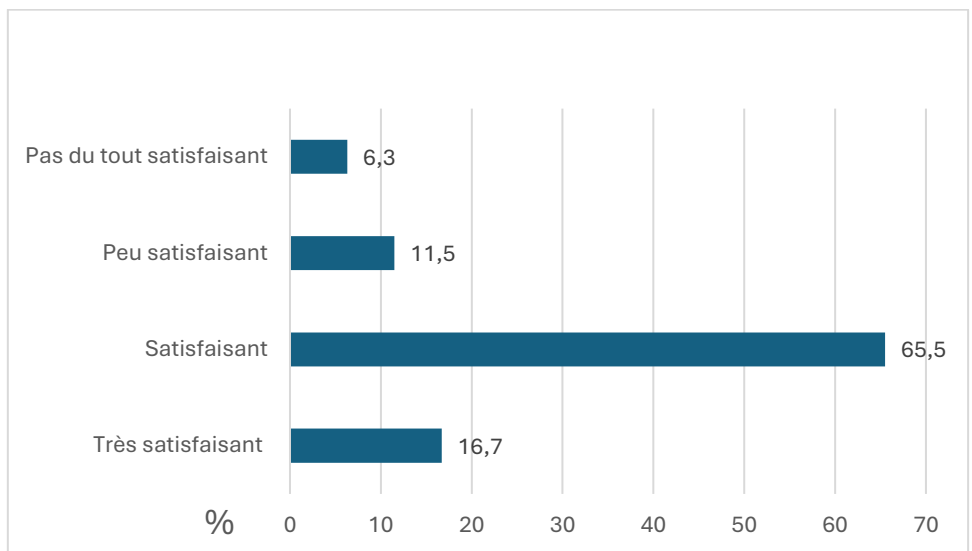


Fig 5.a Estimation des connaissances des principales indications

Concernant les précautions d'utilisations, 39,5% des médecins généralistes ont évalué leur compétence comme peu, voir pas du tout satisfaisante (Fig 5.b).

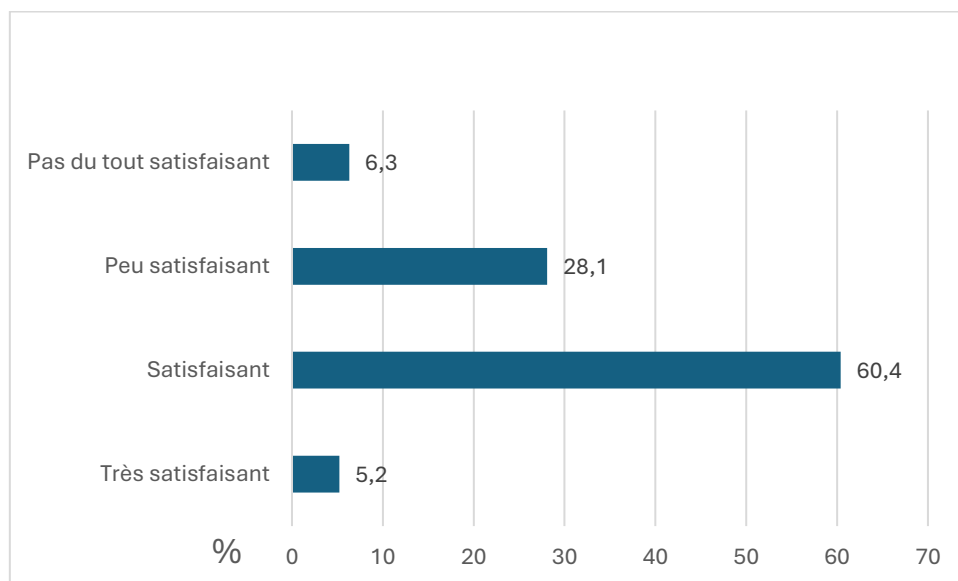


Fig 5.b Estimation des connaissances des précautions d'utilisation

Concernant les effets indésirables des gliflozines, 65,7% des médecins généralistes ont estimé leur connaissance satisfaisante ou plus (Fig 5.c).

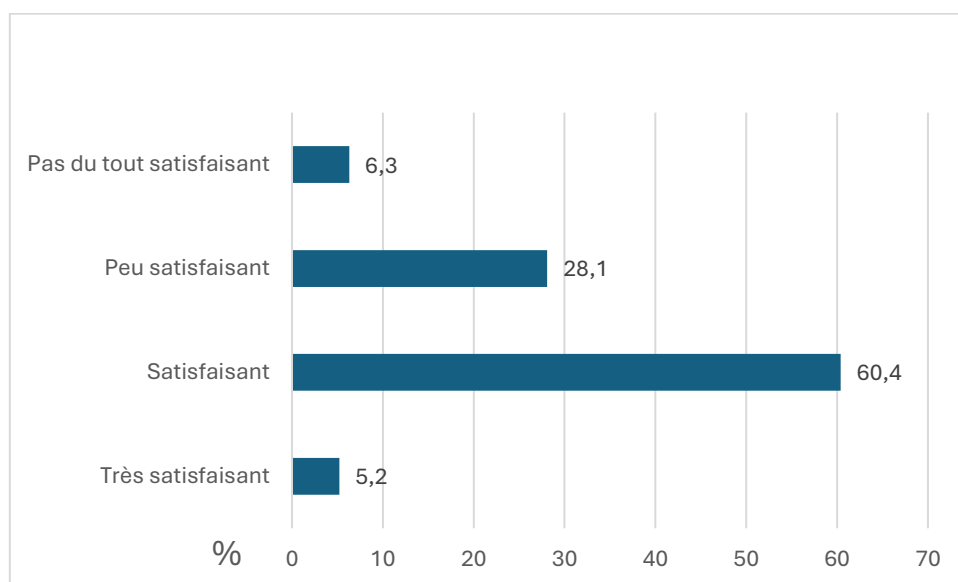


Fig 5.c Estimation des connaissances des effets indésirables

Concernant les principales interactions pharmacocinétiques, 76% des médecins ont jugé leur connaissance comme peu, voire pas du tout satisfaisante. (Fig 5.d)

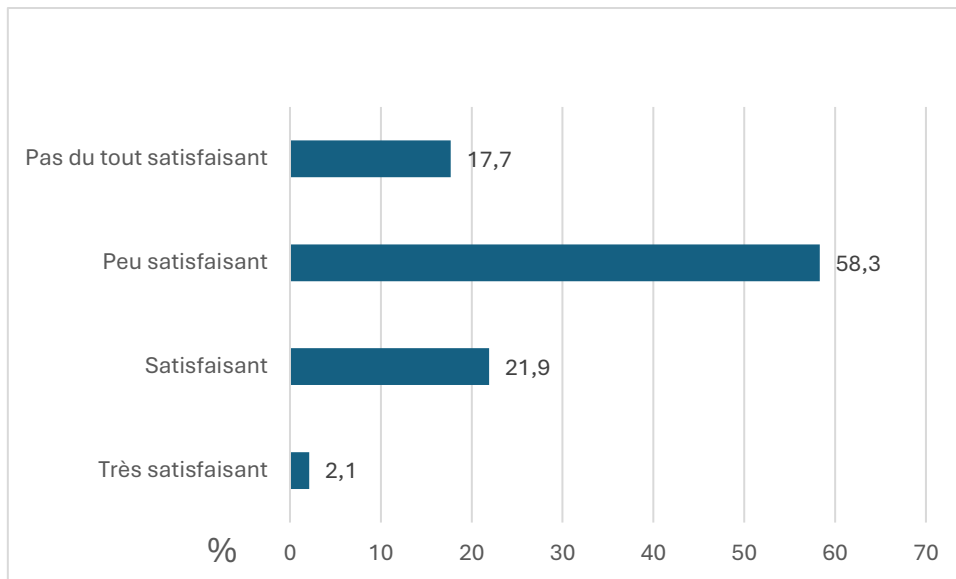


Fig 5.d Estimation des connaissances des principales interactions pharmacocinétiques

Concernant la posologie des gliflozines, 86,4% des médecins généralistes ont estimé leur connaissance satisfaisante ou plus (Fig 5.e).

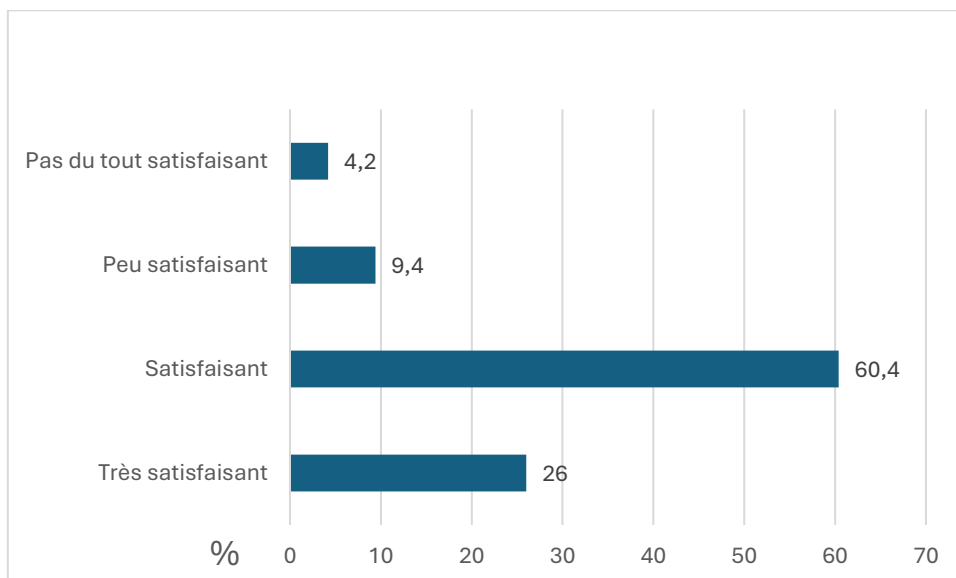


Fig 5.e Estimation des connaissances des posologies

2) Proportion de patients traités par gliflozine dans notre cohorte de médecins généralistes

Concernant la proportion que représente les gliflozines dans le traitement de certaines pathologies, 31,3% des médecins généralistes ont estimé qu'au moins la moitié de leur patient diabétique de type 2 sont traités par une gliflozine. 45,2% des médecins généralistes affirment qu'au moins la moitié de leur patient atteint d'insuffisance cardiaque sont traités par une gliflozine, et 23,7% des médecins disent qu'au moins la moitié de leurs patients insuffisants rénaux chroniques bénéficient aussi de ce traitement. (Fig 6)

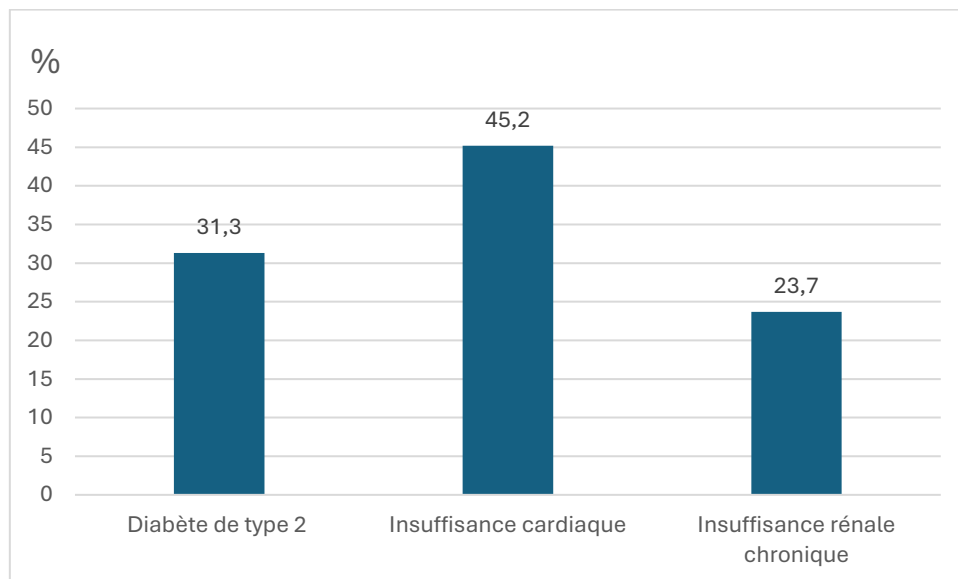


Figure 6 : Répartition de la prescription des gliflozines selon leurs indications

Parmi les 96 médecins généralistes ayant répondu au questionnaire, 63 (65,6%) ont déjà introduit une gliflozine quel que soit l'indication retenue.

Sur les 56 réponses interprétables (7 d'entre eux n'ont pas renseigné le nombre de primo-prescription réalisée), la moitié d'entre eux ont déjà réalisé au moins 10 primo-prescriptions, et un quart d'entre eux en ont réalisé plus de 18.

3) Analyse multivariée

Une corrélation statistiquement significative a été retrouvée entre l'auto-évaluation des compétences concernant l'usage des gliflozines par les médecins généralistes et leur nombre de primo-prescription. ($p < 0,08$) (Fig 7)

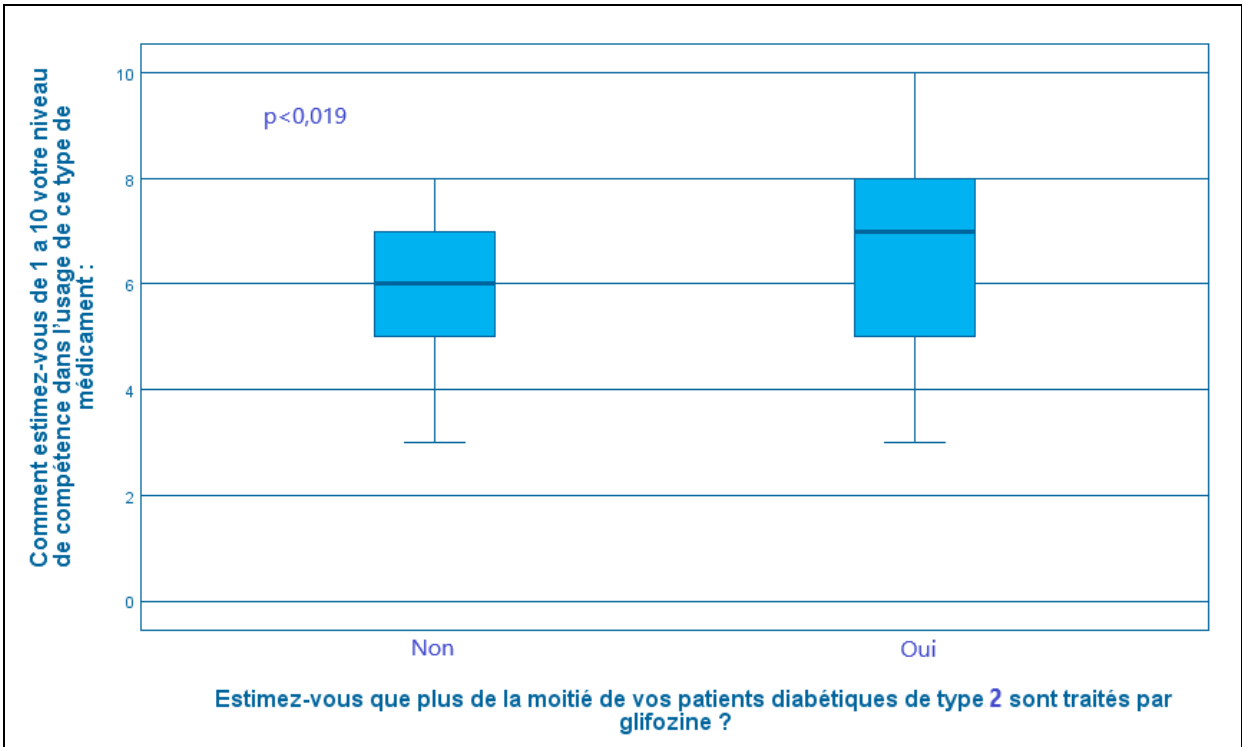


Figure 8.a : Corrélation entre l'auto-évaluation des compétences dans l'usage des gliflozines avec le nombre de patients diabétiques de type 2 >50% sous gliflozine

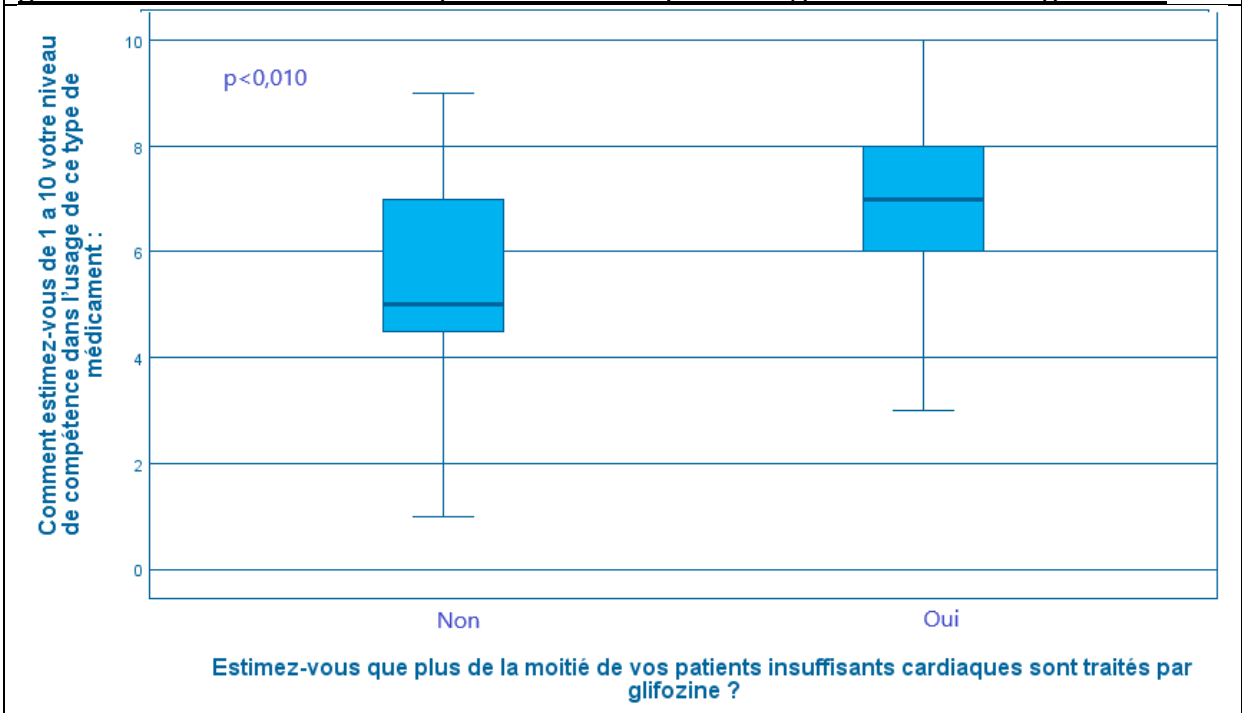
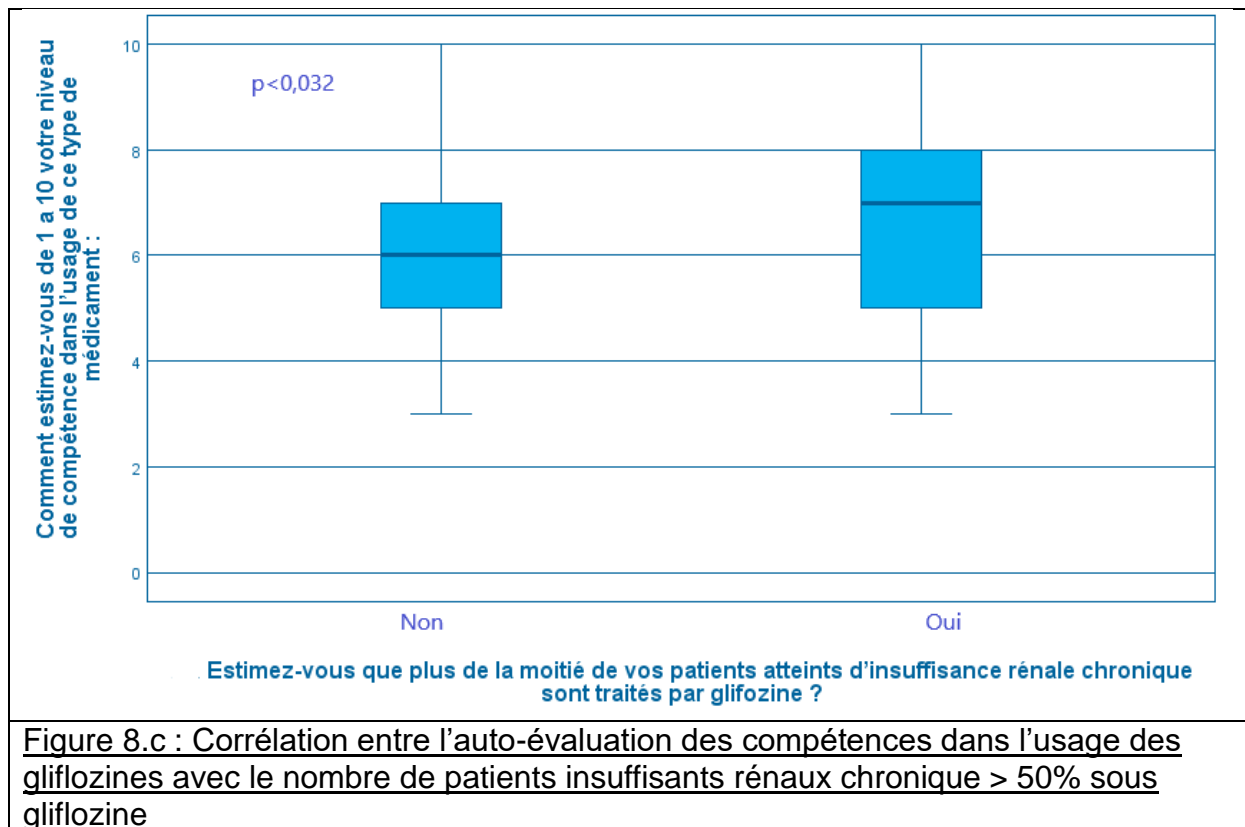


Figure 8.b : Corrélation entre l'auto-évaluation des compétences dans l'usage des gliflozines avec le nombre de patients insuffisants cardiaques > 50% sous gliflozine



C) Résultats du critère de jugement secondaire

Cette étude a permis de mettre en évidence que les 2 moyens les plus précocement utilisés en information sont les visites des représentants laboratoire (20,6%) et les FMC (14,5%). (Fig 9)

Parmi les autres réponses recueillis, nous pouvons noter : « jury de thèse », « cours universitaire », « stage hospitalier », « confrère », et « accident de nécrose tubulaire chez une patiente maintenant dialysée ».

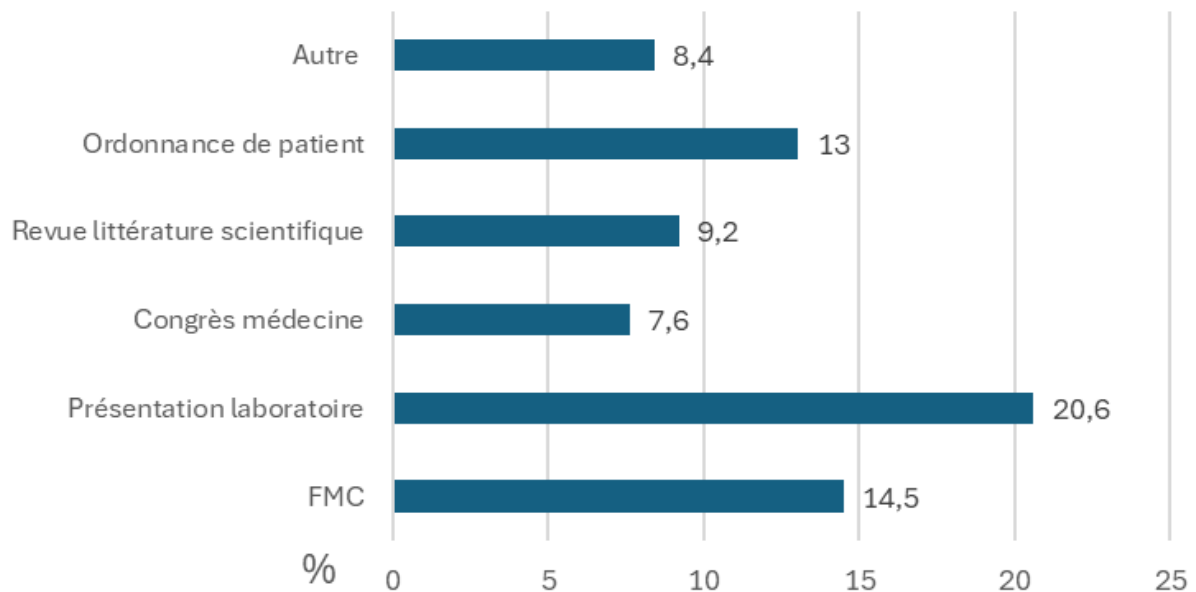


Figure 9 : Répartition des supports ayant permis la connaissance des gliflozines par les médecins généralistes.

Les analyses multivariées n'ont pas mis en évidence de corrélation significative entre l'auto-évaluation des connaissances des médecins généralistes installés avec leur zone géographique, ni avec un mode d'exercice seul ou en groupe.

Une relation significative a été trouvée entre l'évaluation de leur connaissance sur les gliflozines et leur statut de maître de stage universitaire ($p < 0,002$), leurs participations aux visites de représentants de laboratoire ($p < 0,010$), et leurs participations aux FMC ($p < 0,010$).

Si le lien entre la zone d'exercice et leur auto-évaluation n'a pas été établi, une corrélation significative a été trouvée entre la zone d'exercice et leurs participations aux représentations de laboratoire.

Les médecins généralistes ayant répondu au questionnaire et exerçant en zone rurale ont plus de visite de représentant de laboratoire à leur cabinet (90% pour la zone rurale contre 73% pour la zone urbaine). ($p < 0,038$)

D) Effets indésirables

Sur les 96 médecins généralistes ayant répondu, 56 d'entre eux (58,3%) ont noté des effets indésirables.

La majorité des effets indésirables observés était d'origine infectieuse (36,4%), urinaire (25,5%), et gastro-intestinale (9,1%).

Les autres effets indésirables moins fréquemment retrouvés étaient d'origine biologique (9,1%), cutanée (8,2%), musculosquelettique (5,4%), neurologique et métabolique (0,9%). (Fig 10)

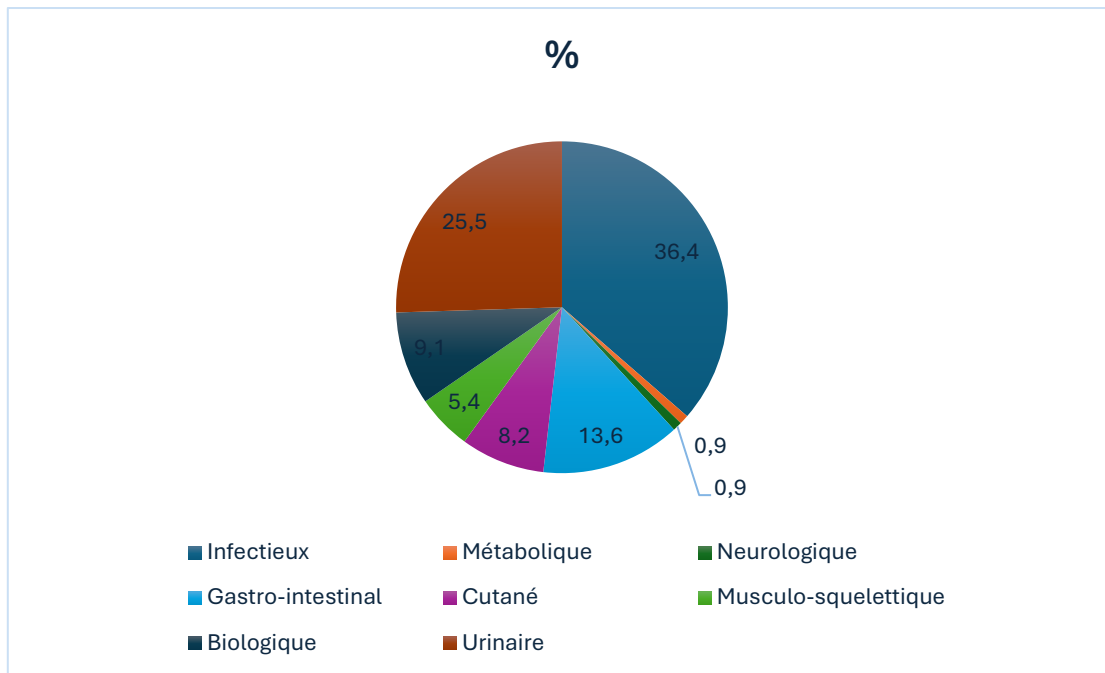


Figure 10 : Répartition en pourcentage des différentes origines sur les effets indésirables des gliflozines retrouvés par les médecins généralistes.

V) Discussion

A) Résultats principaux

Cette étude montre que les médecins généralistes installés dans le Nord et le Pas-de-Calais ont en globalité une bonne estime de leur connaissance concernant cette classe de médicament.

L'étude met en lumière quelques disparités au sein de notre population de médecin généraliste.

Un quart des médecins ont une mauvaise estime de leur connaissance des gliflozines (auto-évaluation inférieure à 5/10), et 17,8% d'entre eux ne semblent pas à l'aise avec les indications.

Ceci pourrait être expliqué par les multiples études effectuées ces dernières années, et l'extension progressive des indications d'introduction de ces médicaments depuis leurs apparitions en France en 2014.

Il est à noter qu'une proportion importante (35%) de médecins généralistes n'ont jamais introduit ces médicaments, probablement en raison des récents changements et du manque de connaissances concernant ses indications.

L'étude a permis de mettre en évidence que les principaux points faibles des médecins généralistes portaient sur les précautions d'utilisation (39,5% d'entre eux en ont une mauvaise connaissance) et sur les interactions pharmacocinétiques (76% d'entre eux en ont une connaissance insuffisante).

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait qu'il y en ait en réalité relativement peu, et donc ont pu être surestimé par les médecins généralistes.

Un lien significatif a été montré entre l'évaluation des connaissances des gliflozines et leur nombre de primo prescription. Plus les médecins actualisent leur connaissance, plus ils sont à l'aise avec les médicaments et sont enclins à les manipuler en pratique courante.

B) Comparaison avec les données de la littérature

Nous retrouvons un pourcentage de patients traités par gliflozine inférieur aux objectifs théoriques cités dans la littérature.

Concernant l'insuffisance cardiaque, seulement 45,2 % des médecins disent que plus de la moitié de leurs patients sont traités avec des gliflozines. Pourtant, la littérature rapporte des taux bien plus élevés.

La HAS affirme qu'il y aurait environ 545 000 patients insuffisants cardiaque en 2021, dont 237 100 auraient une fraction d'éjection < 40%, et 116 000 d'entre eux nécessiteraient un traitement par gliflozine. (52)

L'autre moitié aurait une FeVG > 40%, dont chacun d'entre eux devrait être traité par gliflozine selon les recommandations de l'ESC. (53)

On peut donc estimer qu'au moins 80% des patients atteints d'insuffisance cardiaque devrait être traité par gliflozine.

Concernant les patients diabétiques de type 2, 31,3% des médecins ayant répondu ont estimé que plus de la moitié de leurs patients diabétiques sont traités par une gliflozine. Ce pourcentage observé est plutôt en accord avec les objectifs fixés par la littérature.

La SFD a publié dans son rapport datant de 2021 des recommandations incitant à prescrire plus facilement les gliflozines, notamment dès lors qu'ils présentent un risque cardiovasculaire élevé, ou lorsque le diabète est associé à une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale.(55) Cette population de patients représente à elle seule environ 20 à 40% des patients atteints de diabète de type 2. (66)

En se basant sur les recommandations citées plus hauts et sur les études disponibles, nous pouvons élargir l'estimation du pourcentage du nombre de patient atteint de diabète de type 2 sous gliflozine à environ 30 à 50%.

Le mode d'information le plus précoce utilisé par les médecins généralistes pour se renseigner des nouvelles thérapeutiques et recommandations semble avoir été la visite de représentants de laboratoire. Ce résultat est discordant avec celui décrit par le Dr Rohart lors de sa thèse, qui semble indiquer que les revues médicales et les FMC sont bien plus représentées comme source d'information.(67)

Cette étude a montré que l'auto-évaluation des compétences dans l'utilisation des gliflozines n'était pas liée à la zone d'exercice ni au mode d'exercice du médecin.

L'auto-évaluation semble plutôt liée à leur participation aux FMC, aux visites des représentants de laboratoire, et à leur statut de maître de stage. Ce résultat est aussi retrouvé dans la thèse du Dr Rohart (67), indiquant que le lieu d'exercice n'a pas d'influence sur la qualité et le mode d'information des médecins généralistes.

Concernant les effets indésirables, les résultats obtenus semblent concordants avec les données issues de bases de données médicamenteuses comme le Vidal (64), avec principalement des effets secondaires d'origine infectieuse, urologique biologique et gastro-intestinale.

C) Les points forts

Les études sur les gliflozines sont naturellement de plus en plus nombreuses. Notre étude a l'originalité de s'intéresser aux 3 champs d'application des gliflozines en médecine générale. A notre connaissance, une seule autre thèse s'intéresse à ce sujet via une étude qualitative. (68)

Cette étude a également la qualité de s'interroger sur le mode d'acquisition des connaissances des médecins généralistes.

Elle s'intéresse à un sujet d'actualité, avec une classe médicamenteuse qui s'implante de plus en plus dans le quotidien du médecin généraliste. Les gliflozines intéressent 3 grandes pathologies pourvoyeuses de complications cardiovasculaires. Leur large champ d'application et leur facilité d'utilisation en font des options thérapeutiques attrayantes, particulièrement en médecine de ville, où les médecins généralistes jouent un rôle clé dans le suivi des maladies chroniques.

Elle a permis de mettre en lumière que les connaissances globales des gliflozines par les médecins généralistes étaient satisfaisantes, mais qu'elles étaient encore insuffisamment prescrites.

Nous avons recueilli 131 réponses, dont 96 exploitables, en 1 mois et demi avec une seule relance, ce qui peut montrer l'intérêt des médecins pour le sujet.

Le choix d'exclure les réponses des médecins généralistes remplaçants a permis de donner une meilleure représentation de la proportion de patients sous gliflozine dans une patientèle.

Notre questionnaire était anonyme, il a permis de recueillir des réponses libres et de s'affranchir du sentiment de jugement.

D) Les limites et les biais

Cette étude présente plusieurs biais avec en premier lieu un biais de déclaration et de mémorisation. Le recueil de données étant réalisé par l'intermédiaire d'un auto-questionnaire, celui-ci est soumis à l'estimation subjective du médecin et de sa mémoire.

On peut également citer un biais de sélection, le nombre moyen d'année d'exercice dans notre étude est de 12,9 années, correspondant à un âge moyen d'environ 40

ans. Or, la moyenne d'âge dans le département du Nord est de 48,3, et 50,6 dans le département du Pas de Calais. (69)

Il existe également un biais de recrutement, avec une forte proportion de maître universitaire (41,7%) dans notre population de médecin généraliste. Les médecins qui répondent aux questionnaires de thèse sont plus engagés, ce qui laisse penser qu'ils s'impliquent davantage dans leur formation continue.

Ces résultats sont logiques car une bonne partie des questionnaires ont été adressés via des bases de données issues de la faculté de médecine, en relation avec les maîtres de stage universitaire.

Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence en raison d'un probable manque de puissance statistique. Le questionnaire a permis d'obtenir 96 réponses exploitables, alors que le seuil de significativité fixé était de 95. En janvier 2023, le nombre de médecins généralistes dans les départements du Nord et du Pas-de-Calais était de 13 222. (69) Notre échantillon est peu représentatif de l'ensemble des médecins en exercice.

VI) Conclusion

Les gliflozines ont progressivement acquis une place centrale dans la prise en charge des patients atteints de diabète de type 2, d'insuffisance cardiaque et rénale. Leur mécanisme d'action novateur, permettant une réduction efficace de la glycémie tout en ayant des effets cardioprotecteurs et néphroprotecteurs, a marqué une véritable avancée thérapeutique.

Cette classe médicamenteuse est devenue centrale dans l'arsenal thérapeutique disponible pour les médecins généralistes.

Ces médicaments novateurs ont suscité beaucoup de révisions notamment dans leurs indications posant la question de la bonne utilisation et connaissances des gliflozines par les médecins généralistes.

Notre étude a permis de répondre à cette question en montrant, par le biais de notre questionnaire, que 75% d'entre eux estiment avoir une connaissance suffisamment correcte de ce médicament (supérieur ou égal à 5/10).

Des points d'ombre persistaient pour certains médecins (environ 20% d'entre eux) avec notamment des connaissances peu satisfaisantes sur les indications. Ceci peut avoir pour conséquence un défaut de primo-prescription de ce médicament lorsque celui-ci était indiqué.

On retrouve dans notre étude que seulement 65,6% des médecins étaient primo prescripteur avec un taux encore trop faible de patients traités par gliflozine notamment dans l'insuffisance cardiaque.

Même si nous pouvons conclure que la connaissance de cette classe de médicament est satisfaisante dans notre population, il reste encore des points d'apprentissage.

Cet apprentissage peut se faire de plusieurs manières : la formation médicale continue, les visites de laboratoires et autres. Dans notre population, le moyen de formation le plus utilisé semblait être les visites de laboratoire au cabinet. Etonnement, nous n'avons pas trouvé de franche disparité d'accès à la formation en fonction du milieu urbain ni rural. Le milieu rural avait tendance à avoir même une légère sur-représentation des visites de laboratoires permettant d'aider à connaître les nouvelles thérapeutiques. Il est apparu également qu'un lien entre les médecins généralistes et la faculté (maitre de stage) semblait améliorer le niveau de connaissance et de participation aux formations.

Cette thèse nous montre donc l'intérêt majeur de poursuivre les démarches de formation continue que ce soit par l'intermédiaire de visite de laboratoire, de publication littéraire ou autre. Ceci constitue un véritable enjeu puisque nous remarquons que des disparités de connaissances peuvent entraîner des manquements de prescription. Pour améliorer notre prise en charge d'autres outils notamment numériques peuvent être intéressants à développer dans une démarche de facilité d'accès, de rapidité et de clarté. Notre fiche résumée transmise aux médecins généralistes répondants s'inscrivait dans cette démarche, afin de tester un nouveau support d'informations avec des retours assez positifs.

VII) Bibliographie

1. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. 2024 [cité 26 févr 2024]. Maladies cardiovasculaires. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/article/maladies-cardiovasculaires>
2. Castaing E (DREES/DIRECTION). L'état de santé de la population en France. 2022;
3. Laura D. Risque cardiovasculaire global en prévention primaire et secondaire : évaluation et prise en charge en médecine de premier recours. 2021;
4. Qu'est-ce que le risque cardiovasculaire ? [Internet]. [cité 27 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/risque-cardiovasculaire/definition-facteurs-favorisants>
5. Chapitre 2 - Item 222 : Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention | Société Française de Cardiologie [Internet]. [cité 6 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.sfcardio.fr/page/chapitre-2-item-222-facteurs-de-risque-cardiovasculaire-et-prevention>
6. Tabagisme, conséquences sur la santé - Santé publique France [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/tabac/quelles-sont-les-consequences-du-tabagisme-sur-la-sante>

7. Hypertension artérielle en France : 17 millions d’hypertendus dont plus de 6 millions n’ont pas connaissance de leur maladie [Internet]. [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/hypertension-arterielle-en-france-17-millions-d-hypertendus-dont-plus-de-6-millions-n-ont-pas-connaissance-de-leur-maladie>
8. Cara G. Obésité et surpoids : près d’un Français sur deux concerné. État des lieux, prévention et solutions thérapeutiques [Internet]. Salle de presse de l’Inserm. 2023 [cité 31 août 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/obesite-et-surpoids-pres-dun-francais-sur-deux-concerne-etat-des-lieux-prevention-et-solutions-therapeutiques/66542/>
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). Eur Heart J. 7 sept 2021;42(34):3227-337.
10. Guasch-Ferré M, Salas-Salvadó J, Ros E, Estruch R, Corella D, Fitó M, et al. The PREDIMED trial, Mediterranean diet and health outcomes: How strong is the evidence? Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD. juill 2017;27(7):624-32.
11. Consultation et prescription médicale d’activité physique à des fins de santé chez l’adulte. 2022;
12. Qu’est-ce que le diabète ? [Internet]. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/diabete-adulte/diabete-comprendre/definition>
13. travail M du, solidarités de la santé et des, travail M du, solidarités de la santé et des. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. [cité 4 août 2024]. Diabète. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>
14. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#bbox=-1071789,6726987,2519518,1672591&c=indicator&f=0&i=diabete.diabete_tx_std&s=2022&t=a01&view=map2
15. chevalier.n@chu-nice.fr. Diabète de type 2 [Internet]. Société Française d’Endocrinologie. 2022 [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/diabete-de-type-2/>
16. chevalier.n@chu-nice.fr. Complications dégénératives et métaboliques du diabète [Internet]. Société Française d’Endocrinologie. 2022 [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/complications-degeneratives-et-metaboliques-du-diabete/>
17. Néphropathies diabétiques - Chapitre complet PDF - [Manuel de Néphrologie 9^e édition] [Internet]. [cité 4 août 2024]. Disponible sur: <https://cuen.fr/manuel2/spip.php?article55>
18. Cardiologie Pratique [Internet]. 2021 [cité 7 août 2024]. Stratification du risque et dépistage de la maladie coronaire chez les patients diabétiques asymptomatiques - Position commune de la Société francophone du diabète et de la Société française de cardiologie. Disponible sur: <https://www.cardiologie-pratique.com/journal/article/0032905-stratification-risque-depistage-maladie-coronaire-chez-patients-diabetiques>

19. VIDAL [Internet]. [cité 7 août 2024]. Recommandations Artériopathie des membres inférieurs. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/arteriopathie-des-membres-inferieurs-1472.html>
20. Dossier spécial : diabète et insuffisance cardiaque [Internet]. [cité 7 août 2024]. Disponible sur: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/2020/Dossier-special-diabete-et-insuffisance-cardiaque>
21. Weizman O. RECOMMANDATIONS ESC 202. 2021;
22. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Lond Engl.* 16 sept 2017;390(10100):1211-59.
23. Insuffisance cardiaque : diagnostic et surveillance [Internet]. [cité 21 août 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/sante-prevention/pathologies/insuffisance-cardiaque/insuffisance-cardiaque-diagnostic-precoce-indispensable>
24. Insuffisance cardiaque [Internet]. [cité 21 août 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/insuffisance-cardiaque>
25. Chapitre 15 Insuffisance rénale chronique chez l'adulte et chez l'enfant Item 264 - [Manuel de Néphrologie 10^e édition] [Internet]. [cité 26 août 2024]. Disponible sur: <https://cuen.fr/manuel3/spip.php?article66>
26. VIDAL [Internet]. [cité 26 août 2024]. Estimation du débit de filtration glomérulaire : les marqueurs endogènes. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29875-estimation-du-debit-de-filtration-glomerulaire-les-marqueurs-endogenes.html>
27. Nathalie P. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC). 2021;
28. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl.* 29 févr 2020;395(10225):709-33.
29. DGOS_Michel.C, DGOS_Michel.C. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. [cité 26 août 2024]. Maladie rénale chronique. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/maladie-renale-chronique>
30. rapport_rein_2021_2023-06-26.pdf [Internet]. [cité 26 août 2024]. Disponible sur: https://www.francerein.org/wp-content/uploads/2023/10/rapport_rein_2021_2023-06-26.pdf
31. Chapitre entier - [Physiologie et physiopathologie rénales] [Internet]. [cité 27 août 2024]. Disponible sur: <https://cuen.fr/lmd/spip.php?article138>
32. Girard J. Rôle des reins dans l'homéostasie du glucose. Implication du cotransporteur sodium–glucose SGLT2 dans le traitement du diabète. *Néphrologie Thérapeutique.* 1 avr 2017;13:S35-41.

33. Pruijm M, Beaud F, Humbert A, Zanchi A, Burnier M. Les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 comme nouveau traitement du diabète : aspects rénaux. *Rev Med Suisse*. 25 févr 2015;463:488-92.
34. Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, Cosson E, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine Mal Métaboliques*. mars 2019;13(2):195-209.
35. Buyschaert M. Les SGLT-2 inhibiteurs sont-ils une approche thérapeutique holistique du diabète de type 2 ? Le point après l'essai EMPA-REG OUTCOME.
36. Lechat P. Glifozines : actions cardiovasculaires et rénales. *Arch Mal Coeur Vaiss - Prat*. 1 mars 2021;2021(296):9-11.
37. Chung MC, Hung PH, Hsiao PJ, Wu LY, Chang CH, Wu MJ, et al. Association of Sodium-Glucose Transport Protein 2 Inhibitor Use for Type 2 Diabetes and Incidence of Gout in Taiwan. *JAMA Netw Open*. 1 nov 2021;4(11):e2135353.
38. 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*. 26 nov 2015;373(22):2117-28.
39. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 17 août 2017;377(7):644-57.
40. 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*. 24 janv 2019;380(4):347-57.
41. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 21 nov 2019;381(21):1995-2008.
42. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 8 oct 2020;383(15):1413-24.
43. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 14 oct 2021;385(16):1451-61.
44. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 22 sept 2022;387(12):1089-98.
45. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 13 juin 2019;380(24):2295-306.
46. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 8 oct 2020;383(15):1436-46.

47. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 12 janv 2023;388(2):117-27.
48. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 29 août 2024]. FORXIGA (dapagliflozine). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1740084/fr/forxiga-dapagliflozine
49. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gourdy P, Guerci B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémifiants dans le diabète de type 2 – 2021. *Médecine Mal Métaboliques*. déc 2021;15(8):781-801.
50. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 29 août 2024]. FORXIGA (dapagliflozine propanediol monohydraté). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263915/fr/forxiga-dapagliflozine-propanediol-monohydrate
51. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 21 sept 2021;42(36):3599-726.
52. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 29 août 2024]. FORXIGA (dapagliflozine) - Insuffisance cardiaque chronique (FEVG). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3473435/fr/forxiga-dapagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-fevg
53. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 1 oct 2023;44(37):3627-39.
54. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 29 août 2024]. FORXIGA (dapagliflozine) - maladie rénale chronique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305327/fr/forxiga-dapagliflozine-maladie-renale-chronique
55. Diévert F, Darmon P, Halimi JM, Hadjadj S, Angoulvant D, Prévost G, et al. Quand et comment utiliser les inhibiteurs de SGLT2 ou gliflozines en pratique clinique ? Un consensus proposé par la Société francophone du diabète (SFD), la Société française de cardiologie (SFC), le Collège national des cardiologues français (CNCF) et la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT): *Néphrologie Thérapeutique*. 1 août 2023;19(4):251-77.
56. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 29 août 2024]. JARDIANCE (empagliflozine) - Maladie rénale chronique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3497011/fr/jardiance-empagliflozine-maladie-renale-chronique
57. Adimadhyam S, Schumock GT, Calip GS, Smith Marsh DE, Layden BT, Lee TA. Increased risk of mycotic infections associated with sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors: a prescription sequence symmetry analysis. *Br J Clin Pharmacol*. janv 2019;85(1):160-8.
58. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Filion KB. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. mai 2018;55(5):503-14.

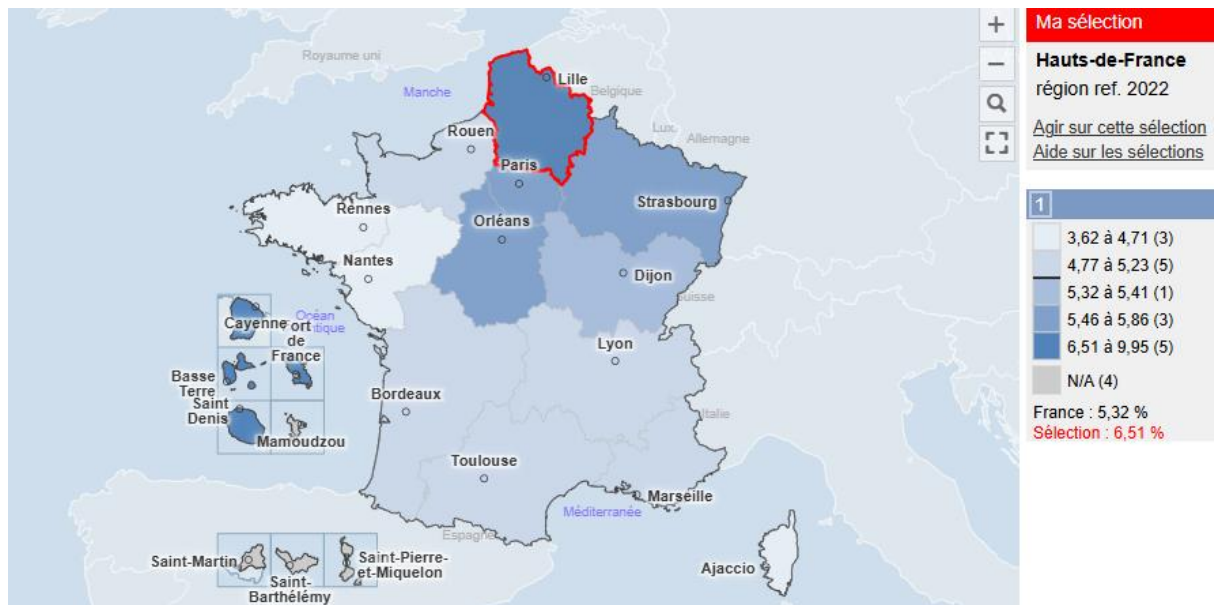
59. Johansen ME, Argyropoulos C. The cardiovascular outcomes, heart failure and kidney disease trials tell that the time to use Sodium Glucose Cotransporter 2 inhibitors is now. *Clin Cardiol.* déc 2020;43(12):1376-87.
60. Xie Y, Bowe B, Gibson AK, McGill JB, Maddukuri G, Al-Aly Z. Clinical Implications of Estimated Glomerular Filtration Rate Dip Following Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Initiation on Cardiovascular and Kidney Outcomes. *J Am Heart Assoc.* juin 2021;10(11):e020237.
61. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet Lond Engl.* 19 nov 2022;400(10365):1788-801.
62. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 3 mai 2022;79(17):e263-421.
63. Research C for DE and. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. FDA [Internet]. 7 déc 2024 [cité 31 août 2024]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes>
64. FORXIGA 10 mg cp pellic - VIDAL [Internet]. [cité 26 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/forxiga-10-mg-cp-pellic-123958.html>
65. Leroy L. État des lieux de la prescription des Inhibiteurs du SGLT2 dans le diabète de type II par les médecins généralistes picards.
66. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 7 janv 2020;41(2):255-323.
67. Rohart A. Les méthodes d'information utilisées par les médecins généralistes de Picardie. 30 sept 2021;66.
68. Mery-Corsini U. Thèse en binôme sur le recueil des pratiques de prescription des inhibiteurs du SGLT2 chez les médecins généralistes en vue de l'élaboration du contenu d'un outil d'aide à la prescription : étude qualitative par entretiens semi dirigés et consensus par méthode DELPHI. 19 avr 2024;45.
69. Arnault DF. ATLAS DE LA DÉMOGRAPHIE MÉDICALE EN FRANCE.

VIII) Annexe

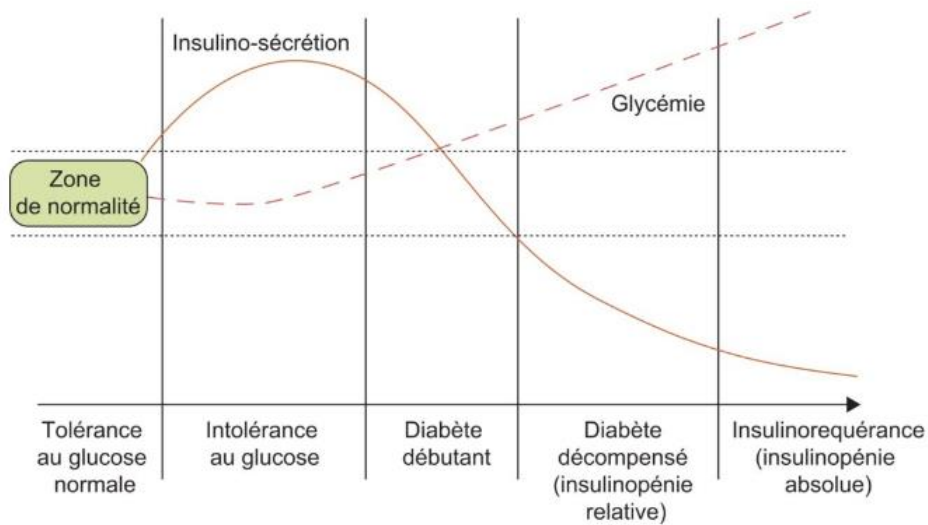
Annexe 1. Tableau : Catégories de risque cardiovasculaire global intégrant l'outil SCORE (Société Française de Cardiologie) :

Prévention primaire	
Bas risque	SCORE < 1%
Risque modéré	<ul style="list-style-type: none"> SCORE ≥ 1 % et < 5 % Diabète chez des sujets jeunes (type 1 < 35 ans, type 2 < 50 ans) et durée < 10 ans, sans autre facteur de risque
Risque élevé	<ul style="list-style-type: none"> SCORE ≥ 5 % et < 10 % Facteur de risque majeur de niveau sévère, spécifiquement CT > 8 mmol/L ou LDL-C > 4,9 mmol/L ou PA ≥ 180/110 mmHg HF sans autres facteurs de risque Insuffisance rénale modérée (DFG 30-59 mL/min) Diabète sans lésion d'organe cible, avec 1 facteurs de risque majeur, d'ancienneté > 10 ans
Risque très élevé	<ul style="list-style-type: none"> SCORE ≥ 10 % Hypercholestérolémie familiale avec un facteur de risque majeur associé Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min) Diabète avec : soit lésion d'organe cible, soit ≥ 3 facteurs de risque majeurs, soit diabète de type 1 de début précoce et évolution > 20 ans
Prévention secondaire	
Risque très élevé	Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse avérée : maladie coronarienne avec événement, AVC, AOMI

Annexe 2. Figure : Taux de prévalence standardisé du diabète pharmacologiquement traité dans les Hauts de France en 2022 (Santé publique France) :



Annexe 3. Figure : Histoire naturelle du diabète de type 2 (CEEDMM, 2021)



Annexe 4. Tableau : Les différents stades évolutifs de la néphropathie diabétique (Collège des Enseignants de néphrologie)

1	Au diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperfiltration glomérulaire chez 25 % des patients
2	2-5 ans	Silencieux, microalbuminurie intermittente
3	5-10 ans	<p>Néphropathie débutante</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microalbuminurie (30 à 300 mg/24 heures) • Pression artérielle normale-haute
4	10-20 ans	<p>Néphropathie avérée</p> <ul style="list-style-type: none"> • Protéinurie (albuminurie > 300 mg/24 heures) • HTA chez 75 % des patients • Syndrome néphrotique (SN) dans 10 % des cas • Progression de l'insuffisance rénale
5	> 20 ans	<p>Insuffisance rénale terminale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nécessité de dialyse et/ou transplantation rénale (± pancréatique)

Annexe 5. Figure : Stade d'insuffisance rénale chronique selon le DFG

Stade	DFGe (ml/min/1,73 m ²)	Définition
1	> 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59 Stade 3B : entre 30 et 44	Insuffisance rénale chronique modérée
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

Annexe 6. Tableau : Stratification du risque de progression de la maladie rénale chronique (HAS)

Risque de progression de la Maladie Rénale Chronique en fonction du DFG et de l'albuminurie				Catégories d'albuminurie persistante (Description et valeurs)		
				A1	A2	A3
				Normale-légère	Modérée	Sévère
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Catégories de Débit de filtration glomérulaire (DFG) (Description et valeurs)	Stade	Description	DFG (mL/min/1.73m ²)			
	G1	Normal ou haut	≥ 90			
	G2	Légèrement Diminué	60-89			
	G3a	Insuffisance rénale légère à modérée	45-59			
	G3b	Insuffisance rénale modérée à sévère	30-44			
	G4	Insuffisance rénale sévère	15-29			
	G5	Insuffisance rénale terminale	<15			

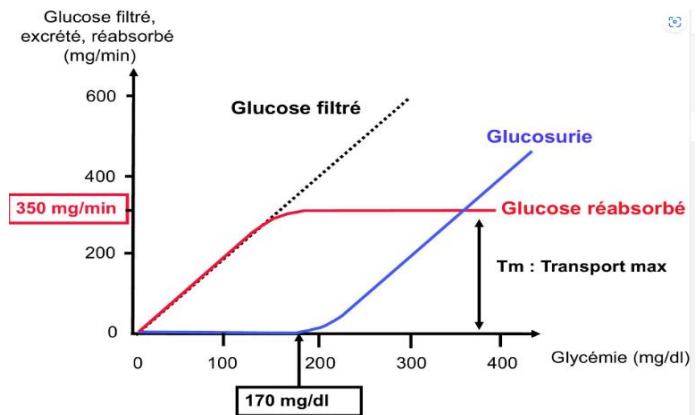
Vert : faible risque de progression : Surveillance et suivi 1 fois/an

Jaune : Risque modéré : Traiter et suivi 1 fois/an

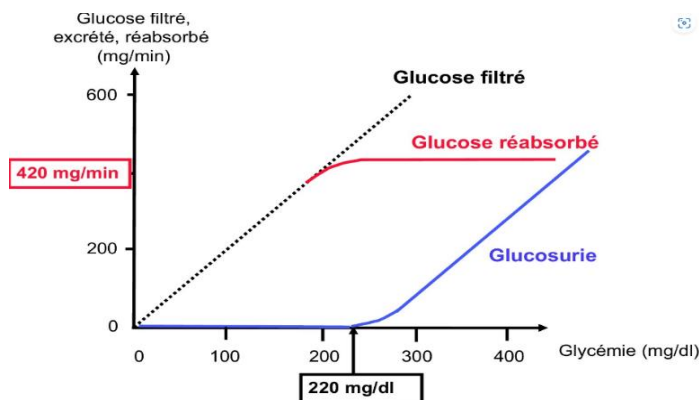
Orange : Haut risque : Traiter et adresser au néphrologue et suivi 3 fois/an

Rouge : Très haut risque : Traiter et adresser au néphrologue et suivi ≥ 4 fois/an

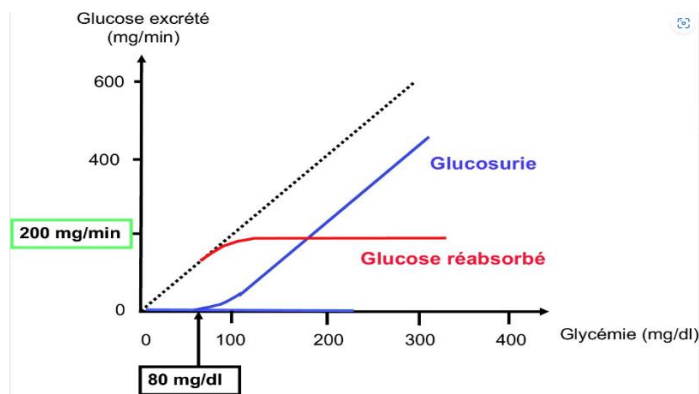
Annexe 7. Figure : Excrétion urinaire du glucose selon le profil de patient sain (a), diabétique de type 2 (b), et diabétique sous iSGLT2 (c)



Chez le sujet non diabétique (a)



Chez le sujet diabétique de type 2 (b)

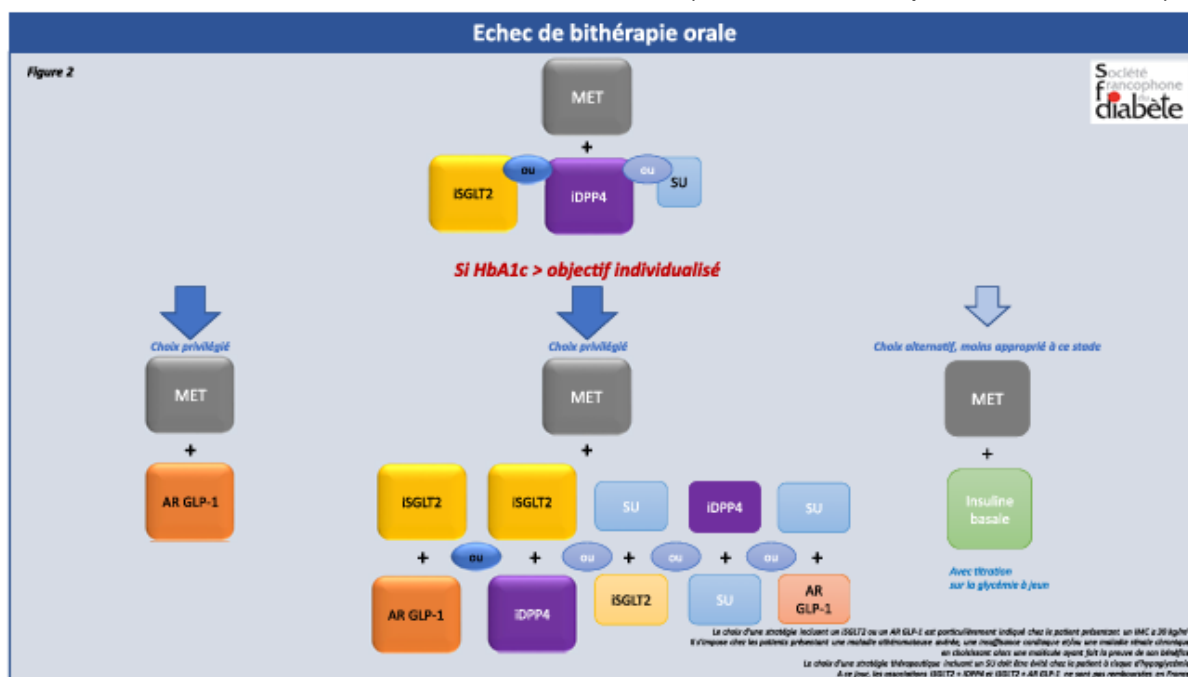


Chez le sujet diabétique de type 2 traité par iSGLT2 (c)

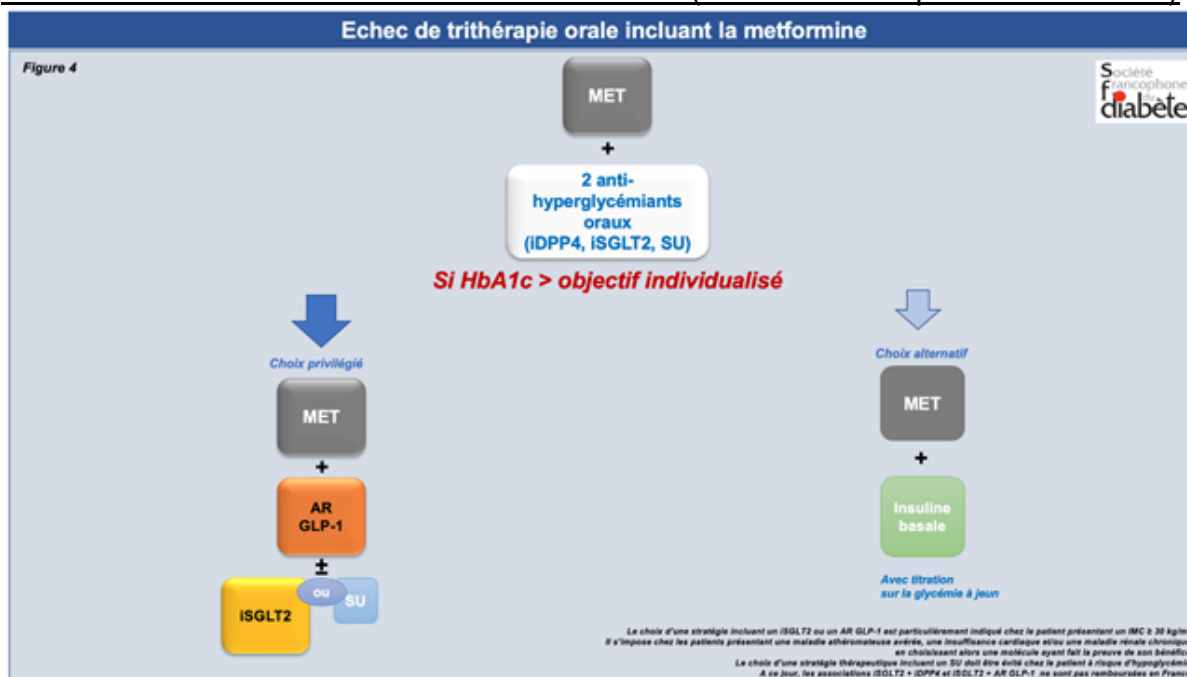
Annexe 8. Tableau : Résumé des résultats des études de sécurité CV ayant testé un iSGLT2 versus placebo.

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] $p < 0,001$	MACE 3 points 0,86 [0,75-0,97] $p = 0,02$	MACE 3 points 0,93 [0,84-1,03] $p = 0,17$ ----- Autre critère primaire CV pré-spécifié (mortalité CV ou hospitalisation pour IC) 0,83 [0,73-0,95] $p = 0,005$
IDM	0,87 [0,70-1,09] $p = 0,23$	0,85 [0,69-1,05] $p = NT$	0,89 [0,77-1,01] $p = NT$
AVC	1,18 [0,89-1,56] $p = 0,26$	0,87 [0,69-1,09] $p = NT$	1,01 [0,84-1,21] $p = NT$
Mortalité CV	0,62 [0,49-0,77] $p < 0,001$	0,87 [0,72-1,06] $p = NT$	0,98 [0,82-1,17] $p = NT$
Mortalité globale	0,68 [0,57-0,82] $p < 0,001$	0,87 [0,74-1,01] $p = 0,24$	0,93 [0,82-1,04] $p = NT$
Hospitalisation pour IC	0,65 [0,50-0,85] $p = 0,002$	0,78 [0,67-0,91] $p = NT$ (a)	0,73 [0,61-0,88] $p = NT$
Critère composite rénal	0,61 (b) [0,53-0,70] $p < 0,001$	0,60 (c) [0,47-0,77] $p < 0,001$	0,53 (d) [0,43-0,66] $p = NT$

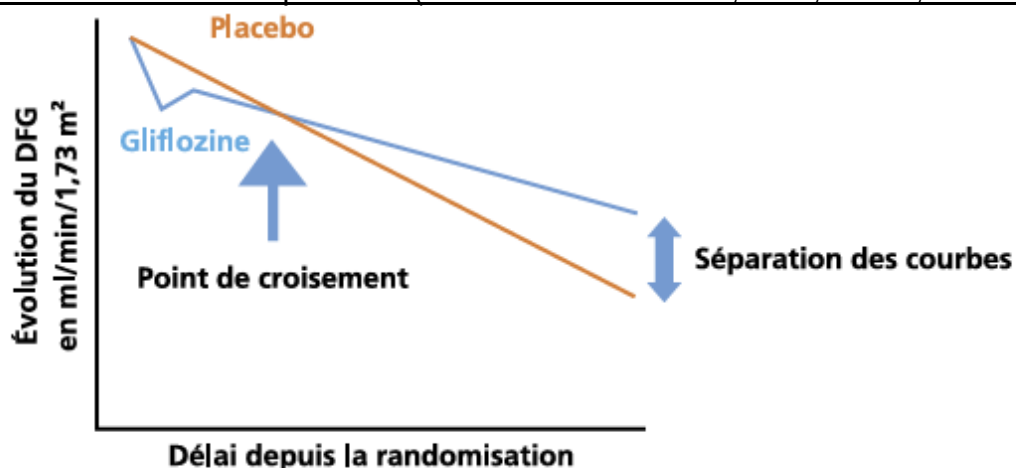
Annexe 9. Tableau : Stratégie thérapeutique si HbA1C supérieur à l'objectif personnalisé malgré modifications thérapeutiques du mode de vie + bithérapie orale incluant la metformine à dose maximale tolérée. (Société Francophone du Diabète)



Annexe 10 : Tableau : Stratégie thérapeutique si HbA1C reste supérieure à l'objectif personnalisé malgré modifications thérapeutique du mode de vie et trithérapie orale incluant la metformine à dose maximale tolérée. (Société Francophone du Diabète)



Annexe 11. Figure : Evolution de la progression du DFG chez les patients traités par gliflozine versus ceux sous placebo. (Consensus de la SDF, SFC, CNCF, SDFNDT)



Annexe 12 : Questionnaire adressé aux médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais.

1	Vous êtes :				
	a) Médecin thésé et installé				
	b) Médecin remplaçant non thésé			→ Fin du questionnaire	
	c) Médecin remplaçant thésé			→ Fin du questionnaire	
2	Depuis combien d'années exercez-vous la médecine générale ?				
	Réponse libre				
3	Selon vous, exercez-vous plutôt :				
	a) En zone rurale				
	b) En zone urbaine				
4	Exercez-vous seul ?				
	a) Oui				
	b) Non				
5	Etes-vous maître de stage universitaire ?				
	Oui				
	Non				
6	Recevez-vous des représentants de laboratoire/visiteurs médicaux dans votre cabinet ?				
	Oui				
	Non				
7	Participez-vous à des FMC (Formation médicale continue) ou DPC (Développement professionnel continu) ?				
	Oui				
	Non				
8	Concernant la classe thérapeutique des gliflozines : Dapagliflozine/ Empagliflozine/ Canagliflozine : Comment en avez-vous entendu parler ?				
	a) FMC				
	b) Présentation laboratoire				
	c) Congrès médecine				
	d) Revue de littérature scientifique				
	e) Ordonnance de patient				
	f) Autre			→ Texte libre	
9	Comment estimez-vous de 1 à 10 votre niveau de compétence dans l'usage de ce type de médicament :				
	Echelle proposée de : 1 : Mauvais à 10 : Excellent				
10	Comment qualifiez-vous votre niveau d'aisance avec :				
	a) Les principales indications	Très satisfaisant	Satisfaisant	Peu satisfaisant	Pas du tout satisfaisant
	b) Les précautions d'utilisation	Très satisfaisant	Satisfaisant	Peu satisfaisant	Pas du tout satisfaisant
	c) Les effets indésirables	Très satisfaisant	Satisfaisant	Peu satisfaisant	Pas du tout satisfaisant
	d) Les principales interactions	Très satisfaisant	Satisfaisant	Peu satisfaisant	Pas du tout satisfaisant
	e) La posologie	Très satisfaisant	Satisfaisant	Peu satisfaisant	Pas du tout satisfaisant
11	Avez-vous déjà été le primo-prescripteur de ce type de médicament :				
	a) Oui				
	b) Non				
12	Estimez-vous que plus de la moitié de vos patients diabétiques de type 2 sont traités par gliflozines ?				
	a) Oui				
	b) Non				
13	Estimez-vous que plus de la moitié de vos patients insuffisants cardiaques sont traités par gliflozines ?				
	a) Oui				
	b) Non				
14	Estimez-vous que plus de la moitié de vos patients atteints d'insuffisance rénale chronique sont traités par gliflozines ?				
	a) Oui				
	b) Non				
15	Avez-vous noté un ou des effets indésirables en lien avec cette classe thérapeutique ?				
	a) Oui				
	b) Non				

Annexe 13 : Fiche d'aide à la prescription des gliflozines fournie au médecin généraliste répondant au questionnaire

LES GLIFLOZINES				
DCI/ Nom commercial	<ul style="list-style-type: none"> - La dapagliflozine (FORXIGA) - L'empagliflozine (JARDIANCE) - La canagliflozine (INVOKANA) 			
Taux de remboursement	Fixé à 65% pour les indications ci-dessous. <i>A titre indicatif : Une boîte de 30cp de Dapagliflozine coûte 38,29 euros.</i>			
Mécanisme d'action	Les gliflozines sont des médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Leur mécanisme d'action est de réduire la réabsorption de sucre dans les reins, entraînant ainsi une augmentation de l'excrétion de glucose dans l'urine, réduisant ainsi la glycémie.			
		Dapagliflozine	Empagliflozine	Canagliflozine
Indications	Diabète de type 2	<ul style="list-style-type: none"> -En monothérapie si intolérance MET -En bithérapie avec SULF ou MET -En trithérapie avec SULF + MET -En trithérapie avec INS + MET 	<ul style="list-style-type: none"> -En monothérapie si intolérance MET -En bithérapie avec SULF ou MET -En trithérapie avec SULF + MET -En trithérapie avec INS + MET 	<ul style="list-style-type: none"> -En monothérapie si intolérance MET -En bithérapie avec SULF ou MET -En trithérapie avec SULF + MET -En trithérapie avec INS + MET
	Rein	IRC avec DFG entre 25 et 75 mL/min + RAC urinaire entre 200 et 5000 mg/g Avec IEC ou ARA II dose max depuis > 4 semaines	-IRC avec DFG entre 20 et 45 mL/min Avec IEC ou ARA II dose max depuis > 4 semaines -IRC avec DFG entre 45 et 90mL/min + RAC > 200mg/g Avec IEC ou ARA II dose max depuis > 4 semaines	-Diabète de type 2 + IRC stade 2 et 3 + albU Avec un IEC ou ARA II
	Cœur	<ul style="list-style-type: none"> -TT de 1^{ère} intention IC symptomatique* avec FEVG > 40% -TT de recours pour IC symptomatique avec FEVG < 40% malgré TT standard optimisé 	<ul style="list-style-type: none"> -TT de 1^{ère} intention IC symptomatique* avec FEVG > 40% -TT de recours pour IC symptomatique avec FEVG < 40% malgré TT standard optimisé 	
Posologie	Pour toutes les indications	10mg de dapagliflozine 1x/j, à tout moment de la journée	<ul style="list-style-type: none"> -Pour le diabète : Dose initiale de 10mg 1x/j puis majoration 25mg 1x/j (si DFG > 60mL/min) si besoin. -Pour le cœur et le rein : 10mg 1x/j 	Dose initiale de 100mg x1/j puis majoration 300mg x1/j (si DFG > 60mL/min) si besoin.
Surveillance		0	0	-Suivi de la fonction rénale : <ul style="list-style-type: none"> • Avant l'intro du TT, puis > 1 x/an • Avant l'intro de TT concomitants susceptibles de diminuer la fonction rénale, puis régulièrement

Formes	- Cp de 10mg	- Cp de 10mg - Cp de 25mg	- Cp de 100mg - Cp de 300mg
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> - Hypersensibilité. - Grossesse, par manque de données relatives. - Allaitement, par manque de données relatives. 		
Interactions	<ul style="list-style-type: none"> - Les diurétiques : Majoration de l'effet diurétique pouvant augmenter le risque de déshydratation et d'hypotension. - L'insuline et les sécrétagogues d'insuline : Majoration de l'effet hypoglycémiant. - Les médicaments thymo-régulateurs : Augmentation de l'excrétion rénale du lithium entraînant une diminution des concentrations sanguines de lithium. - Cas particulier pour la canagliflozine qui a des interactions avec : <ul style="list-style-type: none"> • Digoxine : Augmentation de la concentration plasmatique de digoxine • Dabigatran : Augmentation de la concentration plasmatique de dabigatran • Simvastatine : Augmentation de la concentration plasmatique de simvastatine. 		
Précautions d'emplois	<p><u>En cas d'insuffisance rénale :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dapagliflozine : Si DFG < 25 mL/min : Pas d'introduction - Empagliflozine : <ul style="list-style-type: none"> • Si DFG < 20 mL/min : Pas d'introduction • Si DFG < 60 mL/min : 10mg 1x/j quel que soit l'indication. - Canagliflozine : <ul style="list-style-type: none"> • Si DFG compris entre 30 et 60 mL/min : 100mg x1/j • Si DFG < 30 mL/min : Continuer avec 100mg si TT déjà présent, sinon pas d'introduction. <p><i>A noter une probable baisse d'efficacité anti-diabétique dès un DFG <45mL/min nécessitant une association avec un autre hypoglycémiant.</i></p> <p><u>En cas d'insuffisance hépatique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Dapagliflozine : Si IHC sévère : Dose initiale à 5mg 1x/j, possiblement majorée 10mg 1x/j si besoin. - Empagliflozine : Si IHC sévère : pas d'introduction. - Canagliflozine : si IHC sévère : pas d'introduction. 		
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> -Constipation -Sécheresse buccale/ Rash cutanée -Vertiges -Hypoglycémie et perte de poids -Hypotension -Dorsalgie -Nycturie, pollakiurie, Dysurie <hr/> <ul style="list-style-type: none"> -Risque accru d'infection uro-génitale (suspension du traitement recommandé). -Majoration initiale de la créatinine sanguine lors de la phase d'initiation du traitement. -Néphrite tubulo-interstitielle -Risque accru d'acido-cétose -Risque accru d'amputation 		

AUTEUR : TRYHOEN

Prénom : Hugo

Date de soutenance : 08/10/2024

Titre de la thèse : Auto-évaluation des compétences par les médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant une nouvelle classe de médicaments : les gliflozines, dans une démarche d'amélioration des pratiques.

Thèse - Médecine - Lille « Année 2024 »

Cadre de classement : *Thèse de médecine générale*

DES + FST/option : *Médecine générale*

Mots-clés : Gliflozine, diabète de type 2, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, médecine générale.

« Auto-évaluation des compétences par les médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais concernant une nouvelle classe de médicaments : les gliflozines, dans une démarche d'amélioration des pratiques »

Contexte : Les maladies cardiovasculaires sont un problème de santé publique majeur, représentant la 2^{ème} cause de mortalité en France. La prise en charge des patients à risque cardiovasculaire a changé dernièrement avec l'apparition des gliflozines. L'objectif principal était d'évaluer les connaissances des médecins généralistes et de leur utilisation. Les objectifs secondaires étaient de rechercher et de mettre en lumière des disparités d'accès à l'information.

Méthode : Il s'agit d'une étude quantitative, descriptive, observationnelle, par envoi d'un questionnaire à des médecins généralistes exerçant dans le Nord et le Pas-de-Calais.

Résultats : 96 questionnaires ont été inclus. 75% des médecins généralistes évaluent leur compétence dans l'usage des gliflozines comme $\geq 5/10$, et 65,6% d'entre eux ont déjà introduit une gliflozine. 31,3% des médecins affirment qu'au moins la moitié de leur patient atteint de diabète de type 2 est traitée par une gliflozine, 45,2% dans le cas de l'insuffisance cardiaque, et 23,7% dans le cas de l'insuffisance rénale chronique. Un lien a été démontré entre le niveau d'auto-évaluation des connaissances et le fait qu'ils soient maîtres de stage ou non ($p < 0,002$), qu'ils reçoivent des représentants de laboratoires ou non ($p < 0,010$), et qu'ils participent à des formations continues ($p < 0,010$). Les médecins généralistes installés en zone rurale reçoivent plus de visites de représentants de laboratoire. ($p < 0,038$)

Conclusion : Les médecins généralistes installés ont une bonne connaissance des gliflozines. Le nombre de patient sous gliflozine reste insuffisant, notamment dans l'insuffisance cardiaque, nécessitant de poursuivre la formation pour encourager leur primo-prescription.

Composition du Jury :

Président : Pr Anne VAMBERGUE

Assesseurs : Dr Orphyre FOSTIER

Directeur de thèse : Dr Judith OLLIVON