Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2019

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
Le 12 Décembre 2019 à Poitiers
Par **Madame Aurélia POURTAU**

Etat des lieux de la pratique des médecins généralistes de Charente et Charente-Maritime dans la prescription des analogues du GLP-1, dans le diabète de type 2

COMPOSITION DU JURY

Président :	Madame la Professeure Marie-Christine PERAULT-POCHAT
Membres :	Monsieur le Professeur Marc PACCALIN
	Monsieur le Professeur associé Pascal PARTHENAY
Directeur de thèse :	Madame le Docteur Sophie GAULIER

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2019

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
Le 12 Décembre 2019 à Poitiers
Par **Madame Aurélia POURTAU**

Etat des lieux de la pratique des médecins généralistes de Charente et Charente-Maritime dans la prescription des analogues du GLP-1, dans le diabète de type 2

COMPOSITION DU JURY

Président :	Madame la Professeure Marie-Christine PERAULT-POCHAT
Membres :	Monsieur le Professeur Marc PACCALIN
	Monsieur le Professeur associé Pascal PARTHENAY
Directeur de thèse :	Madame le Docteur Sophie GAULIER

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le Doyen,

Année universitaire 2019 - 2020

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- BOULETI Claire, cardiologie **(absente jusque début mars 2020)**
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation **(en détachement)**
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail **(en détachement)**
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- ALLAL Joseph, thérapeutique (08/2020)
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie (08/2020)
- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2020)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2020)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOTCatherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Madame la Professeure Marie-Christine PERAULT-POCHAT, je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse. Soyez assurée de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Marc PACCALIN, je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma totale gratitude.

A Monsieur le Professeur associé Pascal PARTHENAY, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, merci pour cette disponibilité, j'en suis infiniment reconnaissante.

A Madame le Docteur Sophie GAULIER, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse, de m'avoir fait confiance, merci pour ta disponibilité et tes précieux conseils.

A ma famille,

Merci particulièrement à mes parents et mes quatre grands-parents, pour leur amour inconditionnel et leur soutien indéfectible tout au long de ces années d'études. Merci de m'avoir aidée à devenir qui je suis.

A mon frère Matthieu, qui sillonne le monde de par son métier, je sais que je peux toujours compter sur toi. Merci à Sthefanya pour sa chaleur humaine.

A mon parrain, mon oncle, ma tante et mes cousins, merci pour ces moments chaleureux.

A Martin, merci d'avoir été présent durant ce long chemin, merci pour tout ce que tu m'apportes. J'espère qu'un bel avenir nous attend.

A mes amis,

A Diana et Steph, depuis le stage en gynécologie et la fabuleuse colocation angoumoisine, merci d'être toujours là pour moi, merci pour ces merveilleux moments et ceux à venir, je ne pourrai pas me passer de vous. Merci à Cécile, pour ta douceur, cette colocation à quatre a apporté une belle fin à cet internat.

A Marie et Audrey, mes Charentaises, vous faites partie de mes plus belles rencontres de ces dernières années. Merci Audrey pour ton aide si précieuse.

A Aude, le flamant rose de mon internat, merci Céline et merci Royan. Merci aux autres internes de Royan pour les nombreux couchers de soleil.

A Estelle et Romain, merci d'avoir rendu ces six mois dans le service d'endocrinologie incroyables, vous avez rempli mon cœur de rires et de petits bonheurs.

Aux internes d'Angoulême, merci pour ce premier semestre et ces souvenirs mémorables. A Poonam, pour ces conseils des derniers instants.

A Déborah, à nos quinze ans et plus d'amitié, j'ai arrêté de compter. A Fabien et Romain, merci pour votre soutien malgré la distance.

Aux équipes médicales et paramédicales,

Aux Docteurs CERF, FONTANAUD, TROUVÉ, BOURRUT-LACOUTURE, COLLE-LASSIME, pour avoir confirmé mon choix pour la médecine générale, merci pour la transmission de votre savoir, afin de pouvoir prendre confiance en moi.

Aux équipes médicales et paramédicales d'Angoulême, de Royan et de La Rochelle, merci pour cet accompagnement tout au long de mon internat, rempli d'échanges et de conseils.

A Eugénie, Cédric, Sylvie et Serge, merci de me faire confiance aujourd'hui.

PLAN DE THESE

I. Introduction 1
II. Le diabète : de l'épidémiologie aux complications 2
1. Définition et épidémiologie 2
2. Epidémiologie du diabète en Poitou-Charentes 3
3. Physiopathologie 4
4. Diagnostic 6
5. Complications 6
a) Micro et macro-angiopathiques 6
b) Infectieuses 7
c) Psychologiques 7
6. Diabète du sujet âgé 8
III. Les différentes classes thérapeutiques disponibles 9
1. Biguanides : Metformine 9
2. Glinides (répaglinide) 9
3. Sulfamides hypoglycémiants (Gliclazide, Glimépiride, Glibenclamide) 9
4. Inhibiteur des alpha-glucosidases (Acarbose) 10
5. Insuline (analogue rapide et analogue lent) 10
IV. Une classe thérapeutique plus récente : les incrétines 11
1. Mécanisme global des incrétines 11
2. Les gliptines ou inhibiteurs de la DiPeptidyl Peptidase -4 (Sitagliptine, Saxagliptine, Vildagliptine) 12
3. Les inhibiteurs de cotransporteurs Sodium/Glucose de Type 2 (SGLT2) 13
4. Les analogues du GLP-1 (Liraglutide, Dulaglutide, Semaglutide, Exenatide). 13
5. Controverses 15
V. La stratégie thérapeutique : objectifs et place des analogues du GLP-1 dans les différentes recommandations actuelles 18
1. Objectifs et prévention : une prise en charge individualisée pour une meilleure participation du patient 18
2. Diététique et activité physique 19
3. HAS 2013 20
4. SFD 2017 21
5. ADA/EASD 2018 24
VI. Présentation et justification de l'étude 26
1. Matériels et méthodes 27
a) Type d'étude 27
b) Population de l'étude 27

c) Diffusion de l'enquête 27
2. Résultats 28
a) Caractéristiques socio-démographiques des participants (questions 1 à 4) 28
b) Connaissance des analogues du GLP-1 et évaluation du patient diabétique (questions 5 et 6) 29
c) Prescription des incrétines : mise en situation clinique (questions 7 et 8) ... 30
d) Orientation vers un spécialiste diabétologue (questions 9 et 10) 32
e) Connaissances des recommandations et prescription des analogues du GLP-1 (questions 11 à 13) 33
f) Freins à la prescription et nécessité de formation complémentaire (questions 14 à 18) 35
3. Discussion 39
a) Méthode de recherche 39
b) Résultats de l'étude 40
VII. Conclusion 44
VIII. Bibliographie 45

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Variation de la prévalence départementale du diabète traité pharmacologiquement par rapport à la prévalence nationale en France, en 2015, *d'après Mandereau-Bruno L, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en France en 2015. Disparités territoriales et socio-économiques. Bull Epidémiol Hebd. 2017;(27-28):586-91.* 3
Figure 2 : Rôle de l'insuline dans le métabolisme du glucose, *d'après Lecompte Sophie, 2012/12/04, Study of the role of PROX1 gene in type 2 diabetes* 4
Figure 3 : Physiopathologie du diabète de type 2, *d'après sfendocrino.org/article 826/poly2016-item-245*..... 5
Figure 4 : Obésité et sensibilité à l'insuline, *d'après presse.inserm.fr/obésité et sensibilité à l'insuline* 5
Figure 5 : Physiopathologie de l'axe des incrétines, d'après Rev Med Suisse 2015; volume 11, 1227-1233 12
Figure 6 : Actions des analogues du GLP-1*, d'après Type 2 Diabetes Mellitus and Glucagon Like Peptide-1 Receptor Signalling; DOI 10.4172/2161-1459.1000138* 15
Figure 7 : Algorithme de la prise en charge du DT2, d'après *Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabete de type 2, HAS Janvier 2013* 21
Figure 8 : Stratégie thérapeutique en cas d'échec d'une monothérapie par Metformine à dose maximale tolérée bien observée, *d'après www.sfdiabete.org / Médecine des Maladies Métaboliques Volume 11, 2017, et www.medscape.com*.....22
Figure 9 : Stratégie thérapeutique en cas d'échec d'une bi-thérapie bien conduite, à dose optimale bien observée, d'après *www.sfdiabete.org / Médecine des Maladies Métaboliques Volume 11, 2017, et www.medscape.com*.....23
Figure 10 : Stratégie thérapeutique après échec d'une bi-thérapie Metformine et Sulfamide Hypoglycémiant bien observée, *d'après www.sfdiabete.org / Médecine des Maladies Métaboliques Volume 11, 2017 et www.semanticscholar.org/paper/Prise de position de la SFD* 23
Figure 11 : Recommandations ADA/EASD 2018 dans la prise en charge du DT2, d'après *Diabetes Care 2018 Dec; 41(12)* 25
Figure 12 : Ancienneté d'exercice de l'échantillon 29
Figure 13 : Canaux de connaissances des analogues du GLP-1.....29
Figure 14 : Paramètres considérés lors de l'adaptation thérapeutique.....30
Figure 15 : Adaptation thérapeutique réalisée dans le cas clinique 31
Figure 16 : Prescription des incrétines en fonction de l'ancienneté (p-value = 0.7959) 32
Figure 17 : Choix de l'incrétino-mimétique.....32
Figure 18 : Orientation vers un diabétologue en fonction de la prescription d'incrétines ou non(p-value = 0.148) 33
Figure 19 : Raisons de l'orientation vers un diabétologue.....33
Figure 20 : Connaissances des recommandations 34
Figure 21 : Sources utilisées pour la prescription dans le diabète de type 2 34
Figure 22 : Prescription des incrétines en fonction des sources mobilisés (p-value = 0.013)35
Figure 23 : Avis des médecins généralistes concernant l'effet protecteur cardio-vasculaire des analogues du GLP-1 35
Figure 24 : Freins à la prescription des analogues du GLP-1 36
Figure 25 : Facteurs facilitants la prescription des analogues du GLP-1.....36
Figure 26 : Souhaits d'une formation complémentaire 37
Figure 27 : Intérêt d'une formation complémentaire et ancienneté (p-value = 0.1631).....38
Figure 28 : Intérêt d'une formation et secteur d'activité (p-value = 0.5208).....38
Figure 29 : Intérêt d'une formation complémentaire et prescription d'incrétines (p-value = 0.4151).....39

LISTE DES ABREVATIONS

ACREDIA	Association Charentaise de Recherche et d'Education DIabétique
ADA	American Diabetes Association
ADO	Anti Diabétique Oral
AFD	Association Française des Diabétiques
AMM	Autorisation du Mise sur le Marché
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ASALEE	Action de Santé Libérale En Equipe
CDOM	Conseil Départemental de l'Ordre des Médecins
COGEMS	COllège des Généralistes Enseignants et Maitres de Stages
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DPP-4	DiPeptidyl Peptidase-4
DT2	Diabète de Type 2
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EBM	Evidence Based Medicine
EDWPOP	European Diabetes Working Party for Older People
EMA	European Medicines Agency
ETP	Education ThéraPeutique
FDA	Food and Drug Administration
FMC	Formation Médicale Continue
GIP	Glucose dependent Insulinotropic Peptide
GLP-1	Glucagon Like Peptide-1
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine glyquée ou glycosylée
IAGG	International Association of Gerontology and Geriatrics
IDE	Infirmière Diplômée d'Etat
IFD	International Diabetes Federation
MG	Médecins Généralistes
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ROSP	Rémunérations sur Objectifs de Santé Publique
SFD	Société Francophone du Diabète
SGLT	Sodium/Glucose coTransporteur
SH	Sulfamide Hypoglycémiant
SMR	Service Médical Rendu
URL	Uniform Resource Locator

I. Introduction

D'après le rapport de l'OMS d'octobre 2018, le nombre de diabétiques dans le monde s'élevait à 422 millions en 2014. La prévalence mondiale du diabète chez les adultes de plus de 18 ans est passée de 4.7% en 1980 à 8.5% en 2014 (1). Les derniers relevés de l'International Diabete Federation rapportent qu'il existait 425 millions d'adultes diabétiques en 2017.

Depuis les années 2000, le diabète de type 2 fait l'objet d'une multitude de recherches, tant sur son évolution physiopathologique que sur la démarche thérapeutique à adopter. En 2008, la famille des incrétines a rejoint la pluralité des molécules employées dans le DT2 : les gliptines ou inhibiteurs de la DPP4, traitement par voie orale, et les analogues du GLP-1, administrés par voie injectable.

Les sociétés savantes et les autorités de santé publient régulièrement de nouvelles stratégies thérapeutiques via leurs recommandations, enrichies par les différentes études scientifiques menées. Les recommandations de 2013 de la Haute Autorité de Santé classent les incrétines en troisième position dans l'escalade thérapeutique, alors que l'ADA et l'EASD ont confirmé en 2018 leur place majeure, dès la bithérapie, données avancées par la SFD en 2017. Il est à noter que les données de la HAS n'ont pas été mises à jour depuis 2013.

Le médecin généraliste intervient comme premier diagnostiqueur de cette maladie chronique. Dans ce contexte, il doit s'employer à opter, dans ce contexte, pour une prise en charge globale du patient diabétique, la plus individualisée possible, en le plaçant au cœur de celle-ci. C'est à lui que revient souvent la première prescription de thérapeutique antidiabétique. Il est constaté que moins de 20% des patients diabétiques de type 2 sont suivis par un diabétologue (2).

Les recommandations actuelles sont nombreuses, associées à des avancées thérapeutiques multiples et rapides. Elles peuvent rendre la prise en charge de l'hyperglycémie chronique complexe. Nous pouvons ainsi nous demander de quelle manière les médecins généralistes perçoivent la publication de ces récentes recommandations, mais aussi comment ils appréhendent la prescription des médicaments de la voie des incrétines en soins primaires. Les modalités de prescription de ces traitements n'ont jusqu'à présent été que rarement étudiées.

Nous nous sommes ainsi intéressées à la position des médecins généralistes de Charente et de Charente-Maritime quant à cette nouvelle classe thérapeutique et ces récentes recommandations de bonne pratique.

II. Le diabète : de l'épidémiologie aux complications

1. Définition et épidémiologie

Le diabète est une pathologie métabolique chronique définit par une anomalie de la sécrétion ou de l'action d'une hormone, l'insuline, responsable d'une hyperglycémie chronique.

Il existe plusieurs types de diabète. Le diabète de type 1, pour environ 10% des cas, est essentiellement retrouvé essentiellement chez l'enfant ou l'adulte jeune. Il est causé par une destruction auto-immune des cellules béta des îlots de Langerhans du pancréas, responsables de la sécrétion d'insuline. L'insulinopénie est totale, absolue et rapide, et le tableau clinique évocateur bruyant.

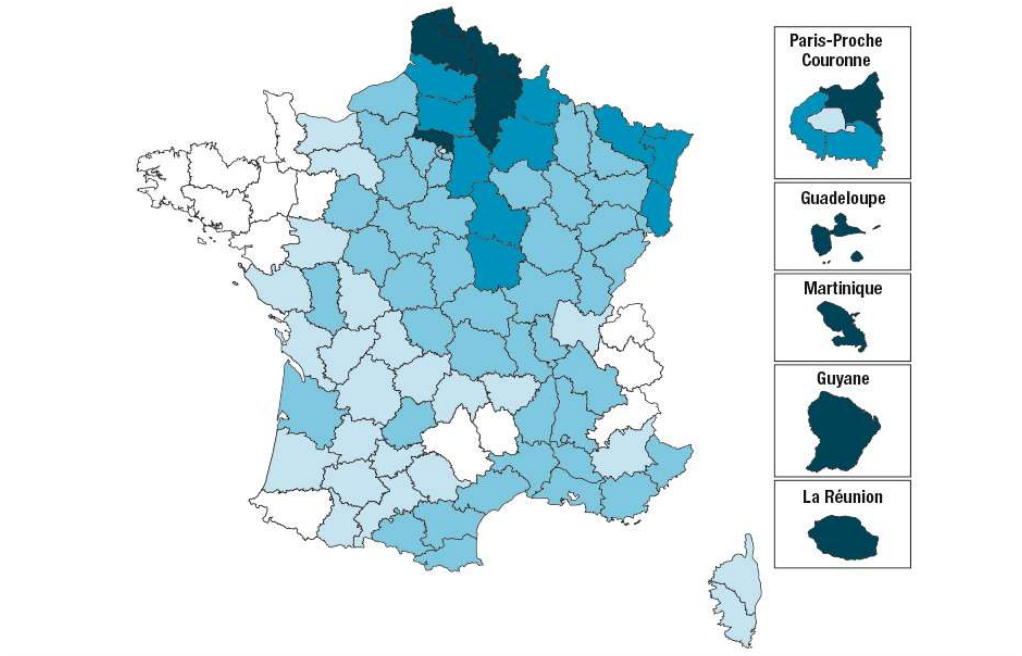
La forme à laquelle nous allons nous intéresser est le diabète de type 2, constaté plus fréquemment chez le sujet adulte à partir de 40 ans, sédentaire, au mode de vie et aux règles hygiéno-diététiques riches. Une part génétique peut être retrouvée. Il est lié à la fois à une résistance tissulaire des organes cibles à l'action de l'insuline et également à un défaut d'insulino-sécrétion des cellules béta du pancréas. Cette forme est majoritaire en France et dans le monde, représentant près de 90% des cas de diabète.

Ces dernières années, l'évolution de cette maladie chronique peut s'apparenter à une épidémie dans la mesure où la projection pour 2045 serait de 630 millions de diabétiques à travers le monde. On dénombre 58 millions de diabétiques en Europe en 2017 (3). Ce phénomène serait dû au vieillissement de la population, ainsi qu'à l'accroissement en parallèle de l'obésité et de la sédentarité, résultats d'un mode de vie modifié (4). Dans le monde, une personne décède toutes les six secondes du diabète. En 2015, 1,6 million de décès lui étaient imputables.

En France, en 2016, plus de 3,3 millions de personnes sont traitées pour un diabète, soit une prévalence de 5% de la population française, dont plus de 90% sont diabétiques de type 2 (5). Les travaux publiés par l'institut de Veille Sanitaire témoignent d'une progression continue de la prévalence du diabète traité en France, de 2.6% à 4.4% entre 2000 et 2009 (6). Toutefois, cette progression du diabète a connu, selon la Fédération Française des diabétiques un ralentissement, avec une diminution de la croissance annuelle de 2.6% sur l'année 2014-2015 (7).

A ces chiffres doivent s'ajouter le nombre de diabétiques diagnostiqués non traités par hypoglycémiant, ainsi que les diabétiques non diagnostiqués. Estimées par l'Etude Nationale Nutrition Santé de 2006-2007, leurs prévalences s'élèvent respectivement à 0.6% et 1%, relevé effectués sur la base d'une seule glycémie à jeun, chez les 18-74 ans (8). Ainsi, parmi les 18-74 ans, une personne diabétique sur 5 n'est pas diagnostiquée.

En France, le diabète fait partie des trente Affections Longue Durée (ALD), avec exonération du ticket modérateur. Le cout total de la prise en charge du diabète s'élevait en 2016 à presque 17 milliards d'euros.



* Standardisation sur la structure d'âge de la population européenne : Eurostat, population EU-27.
Champ : France entière hors Mayotte.
Source : Sniiram-DCIR (CnamTS) ; exploitation Santé publique France.

Figure 1 : Variation de la prévalence départementale du diabète traité pharmacologiquement par rapport à la prévalence nationale en France, en 2015, *d'après Mandereau-Bruno L, Fosse-Edorh S. Prévalence du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en France en 2015. Disparités territoriales et socio-économiques. Bull Epidémiol Hebd. 2017;(27-28):586-91.*

2. *Epidémiologie du diabète en Poitou-Charentes*

Les derniers chiffres de 2013 montrent que la région Poitou-Charentes est une des régions où la prévalence du diabète traité est inférieure à la moyenne nationale : 4%, contre presque 5% (4.67%) sur le territoire national. Le nombre de diabétiques en Poitou-Charentes s'élève à plus de 85 000, dont un tiers se situerait en Charente-Maritime, le reste équitablement réparti entre les trois autres départements (9). Cependant, la prévalence standardisée en Charente-Maritime est inférieure au chiffre régional (10).

Déjà, en Novembre 2010, l'Observatoire Régional de la Santé (ORS) Poitou-Charentes publiait le résultat d'études menées sur le plan départemental et régional : en 2007 en Poitou-Charentes, la prévalence du diabète traité, pour le régime général (près de 80% des patients) était de 3.6% contre 3.9% en métropole. Au sein des différents départements, les chiffres variaient de 3.4% en Charente Maritime, à 3.8% dans les Deux Sèvres (11).

3. ***Physiopathologie***

Nous nous concentrerons sur le diabète de type 2, objet de notre étude.

Au décours d'un repas, les hydrates de carbones ingérés vont être assimilés dans le tube digestif, puis relargués dans la circulation sanguine. Cette absorption conduit, dans les minutes suivantes, à l'excrétion d'une hormone, l'insuline, par les cellules béta des îlots de Langerhans du pancréas.

L'insuline, grâce à son action sur des organes cibles que sont le muscle, le foie, et le tissu adipeux, permet de maintenir l'homéostasie glucidique en post-prandial. Le glucose est stocké dans le muscle et le tissu adipeux, et l'insuline bloque la production hépatique de glucose.

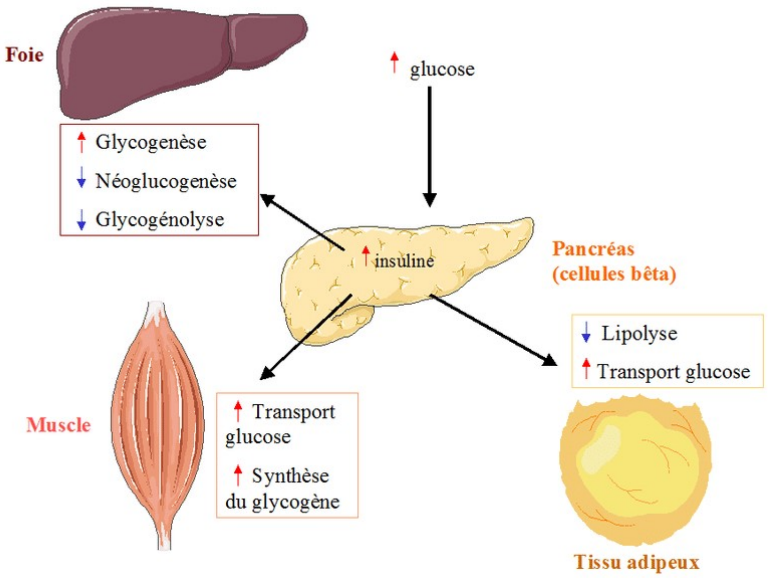


Figure 2 : Rôle de l'insuline dans le métabolisme du glucose, *d'après Lecompte Sophie, 2012/12/04, Study of the role of PROX1 gene in type 2 diabetes*

La transition entre équilibre glycémique physiologique et diabète est l'intolérance au glucose puis l'hyperglycémie chronique.

Il existe un lien non négligeable entre syndrome métabolique, notamment l'obésité androïde, la sédentarité, l'âge, et la survenue d'un diabète de type 2. Par ailleurs, les sujets avec une histoire familiale de diabète ont une plus grande probabilité de développer un diabète de type 2 en vieillissant : on parle de terrain génétique prédisposé.

L'hyperglycémie chronique résulte de plusieurs mécanismes autres que la génétique, encore mal codifiée.

En effet, il existe une **insulino-résistance**, c'est-à-dire une résistance des organes cibles à l'action de l'insuline. Il en résulte un défaut de captation du glucose par le muscle et le tissu adipeux. On note une augmentation de la production hépatique du glucose. Une période d'hyperinsulinisme commence, s'aggravant avec l'âge et la durée du diabète, qui finira par s'épuiser.

Parallèlement se développe une **insulinopénie** : le pancréas ne sécrète plus suffisamment d'insuline pour les apports glucidiques qu'il reçoit. L'insulinopénie est d'abord *relative* au début de la maladie, finit par s'aggraver jusqu'à être *totale*, et le pancréas ne sécrètera plus d'insuline.

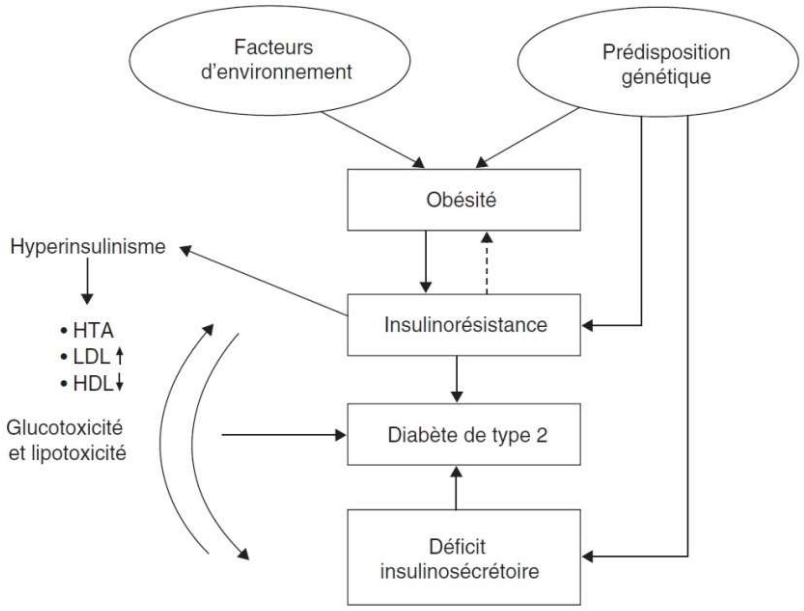


Figure 3 : Physiopathologie du diabète de type 2, *d'après sfendocrino.org/article 826/poly2016-item-245*

L'hyperglycémie chronique s'installe de façon progressive. Les différentes molécules à disposition pour traiter le DT2 permettent d'agir sur la sensibilisation à l'insuline des cellules cibles, ou sur la sécrétion d'insuline directement.

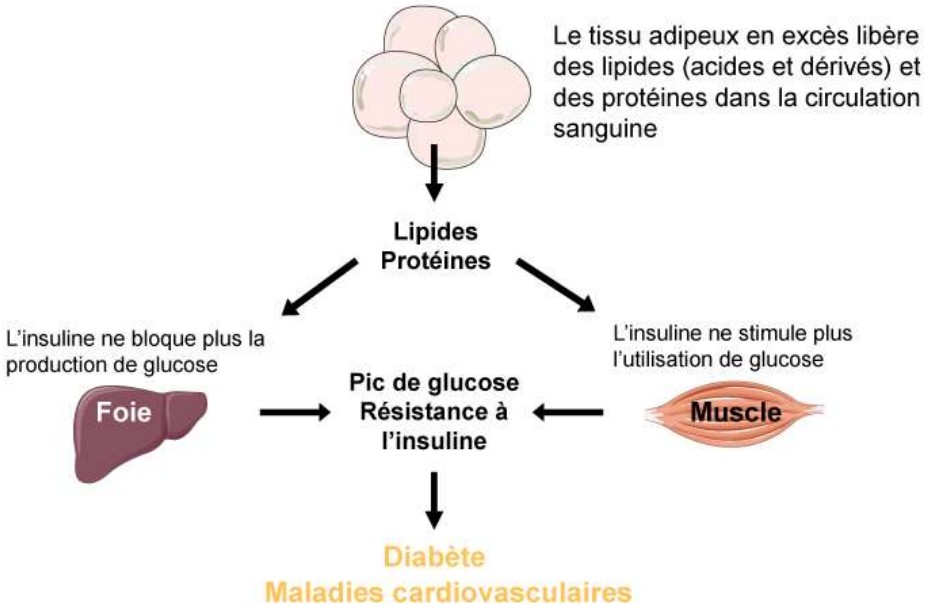


Figure 4 : Obésité et sensibilité à l'insuline, *d'après presse.inserm.fr/obésité et sensibilité à l'insuline*

4. Diagnostic

Cette forme de diabète peut évoluer à bas bruit sans symptômes pendant des années, y compris dès l'adolescence dans certains cas.

Il existe différents modes de découverte. Le plus commun reste lors d'une biologie de routine prescrite par le médecin généraliste.

Le cadre de dépistage a été défini par l'ANAES en 2003 et concerne :

- tous les patients présentant des signes cliniques de diabète,

- tous les sujets de plus de 45 ans, à répéter tous les 3 ans en l'absence de facteur de risque,

- tous les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque (hypertension artérielle, dyslipidémie, antécédent familial), à répéter tous les ans.

Son dépistage est alors réalisé à l'aide d'une biologie à jeun, mesurant la glycémie. Selon l'OMS, il est nécessaire d'avoir deux prises de sang à jeun montrant un taux supérieur à 1.26 g/l pour parler de diabète en France. Néanmoins, une seule biologie réalisée à n'importe quel moment de la journée retrouvant une glycémie > 2g/l avec des signes d'hyperglycémie, confirme également un diabète.

Les signes cliniques d'alerte en médecine générale sont essentiellement les infections récurrentes ou encore les symptômes ophtalmologiques comme la baisse d'acuité visuelle.

Sa forme la plus bruyante est le syndrome polyuro-polydipsique ou « syndrome cardinal » : polyurie, polydipsie, polyphagie, amaigrissement.

Chez le sujet âgé, le diagnostic peut parfois se montrer moins aisé, plus complexe. On peut le découvrir au décours de troubles du comportement, d'une altération de l'état général inexpliquée, d'une déshydratation, ou encore d'une incontinence urinaire. Le diabète du sujet âgé sera développé dans une partie spécifique.

5. Complications

Cette hyperglycémie chronique expose les patients à des risques de complications micro et macro-vasculaires. Une augmentation de 1% de l'HbA1c serait responsable d'une augmentation de 18% des évènements cardio-vasculaires, ainsi que de 37% des pathologies rétiniennes ou rénales.

a) Micro et macro-angiopathiques

Au premier plan, d'allure silencieuse, se distinguent les complications **micro-angiopathiques**, l'atteinte des petits vaisseaux périphériques (rein, œil, nerf). Au niveau rénal, l'atteinte glomérulaire par l'hyperglycémie chronique conduit à la naissance de **la néphropathie diabétique**, responsable d'une insuffisance rénale chronique progressive, le déclin de la filtration glomérulaire conduisant à une excrétion d'albumine pathologique dans les urines : la microalbuminurie. Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale en Europe, et les trois quarts des patients diabétiques dialysés sont diabétiques de type 2.

La **rétinopathie diabétique**, complication chronique de l'hyperglycémie conduit très progressivement à une baisse d'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité. Le diabète est la première cause de cécité acquise en France chez les moins de 50 ans. La durée de l'hyperglycémie et son intensité sont les facteurs de risques principaux. Les deux formes d'anomalies vasculaires oculaires sont l'ischémie rétinienne et la formation de néovaisseaux, et l'œdème maculaire. Il est à noter que la cataracte est plus fréquente et plus précoce chez les diabétiques.

Enfin, la **neuropathie diabétique** regroupe deux types d'atteinte : la neuropathie périphérique sensitivo-motice, et la neuropathie autonome (atteintes neurovégétatives comme la gastroparésie, dysfonctions vésicale et sexuelle). Elle concerne environ 50% des diabétiques après 20 ans d'évolution de la maladie. Elle est la conséquence d'une atteinte métabolique et vasculaire. La neuropathie sensitive représente un des piliers responsables de l'apparition de mal perforant plantaire, par le défaut de sensibilité qu'elle impute au patient, mesurable par le grade podologique (12).

Le vieillissement physiologique, le tabagisme actif, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie ont un impact sur la survenue des complications **macro-angiopathiques**. L'hyperglycémie entraine une souffrance endothéliale, responsable du développement de l'athérosclérose. Il peut arriver que ces évènements cardio-vasculaires majeurs soient les modes de révélations ou le mode d'entrée dans le diabète de type 2. Le risque cardio-vasculaire est multiplié par 2 à 3 en cas de diabète. Chez la femme, il est multiplié par 3 à 4.

Peuvent être cités bien évidemment l'Infarctus Du Myocarde (IDM), l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC), ou encore l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI), claudication intermittente et autre responsable du pied diabétique.

Le sur-risque associé au diabète est tel que : le risque coronarien est multiplié par 2 à 4, le risque d'AVC ischémique par 1.5 à 2, et le risque d'AOMI par 5 à 10. La mortalité par AVC ou IDM est supérieure en cas de DT2 (multiplié par 2)

b) Infectieuses

Par la diminution de l'immunité, le diabète de type 2 est responsable d'un risque infectieux majoré, entrainant un délai à la cicatrisation. Les infections sont elles-mêmes responsables d'un déséquilibre glycémique. L'état bucco-dentaire et cutané doivent être surveillés de près.

Lorsque que ce risque infectieux s'accompagne d'un défaut de vascularisation (artériopathie) et d'une diminution de la sensibilité (neuropathie), le patient diabétique peut présenter un mal perforant plantaire, devant être pris en charge dans les meilleurs délais.

c) Psychologiques

Comme dans toute maladie chronique, l'acceptation de la maladie est un long chemin. Les patients diabétiques sont plus sujets au syndrome dépressif. L'accompagnement dans la maladie est primordial. La surveillance des indices de l'apparition d'un mal-être, d'un déni ou de la non-acceptation de la maladie est particulièrement importante pour permettre la meilleure observance et éviter l'apparition des complications.

6. ***Diabète du sujet âgé***

Un quart des diabétiques de type 2 en France sont âgés de 75 ans et plus (13). Ce phénomène s'explique par l'augmentation régulière de l'espérance de vie, le vieillissement général de la population, et le développement d'un mode de vie plutôt sédentaire.Souvent, la présentation du diabète chez le sujet âgé est différente de la population générale, et les symptômes sont parfois atypiques (14). Le diabète chez la personne âgée se présente souvent par l'apparition ou l'aggravation d'un ou plusieurs syndromes gériatriques (troubles de la marche ou de l'équilibre, chute à répétition, dénutrition, troubles cognitifs aggravés, ou encore visuels) (15).

L'étude ACCORD de 2008 a démontré qu'un contrôle strict de l'HbA1c pouvait être néfaste, avec un risque accru de survenue d'hypoglycémies graves dans le bras « intensif » en raison d'un traitement anti-diabétique lourd. Chez la personne âgée, les hypoglycémies sont à risque de conséquences néfastes, notamment sur le plan cardio-vasculaire ou encore le risque de chute. Il apparait nécessaire de prendre en compte les comorbidités de ces patients âgés. Leur âge physiologique est également un indicateur important, le risque de décès par complication aigue comme l'hypoglycémie étant accru (16).

L'approche individuelle est primordiale chez ces patients. En fonction de leur risque cardio-vasculaire global ou des complications déjà acquises, l'objectif d'HbA1c se montre moins strict et se rapproche du 8%.

En association avec l'ADA et l'EASD, un consensus de prise en charge a été rédigé par l'International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG) et l'European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP). De même, les dernières recommandations de la SFD datant de 2017 déterminent trois profils de patients âgés, avec des cibles glycémiques adaptées à l'état fonctionnel du patient : « en bonne santé », « fragiles », et « dépendants ou à la santé très altérée ».

L'objectif principal est d'assurer un niveau de glycémie correct, tout en évitant les hypoglycémies, dont le vieillissement en modifie le seuil de détection. La prise en charge thérapeutique doit être la plus simple, et préférer la monothérapie, puis l'augmentation très progressive de l'escalade thérapeutique. Les objectifs thérapeutiques sont à réévaluer régulièrement, de même que l'efficacité et la tolérance des médicaments.

D'après les dernières recommandations de la SFD de 2017, les inhibiteurs de la DPP-4 sont recommandés chez la personne âgée dès la bithérapie, comme nous le verrons plus tard, devant un risque d'hypoglycémie ou d'effet secondaire faible, et utilisables en cas d'insuffisance d'organe jusqu'à un stade avancé, notamment rénale.

L'utilisation des analogues du GLP-1 est présentée comme prudente par la SFD. En effet, elle peut entrainer une fonte musculaire et une diminution de la force musculaire, responsable d'un risque de chute. La perte pondérale chez la personne âgée, même en surpoids, aggraverait la dénutrition, et freinerait ainsi les spécialistes. Les analogues du GLP-1 sont aussi responsables de troubles digestifs fréquents en début de traitement, pouvant également accroitre une dénutrition pré-existante. Enfin, le vieillissement entraine une diminution de la sensibilité pancréatique au GLP-1 (17).

III. Les différentes classes thérapeutiques disponibles

1. Biguanides : Metformine

La Metformine (diméthylbiguanide) est le seul traitement oral insulino-sensibilisateur. Il induit par diminution de l'insulino-résistance hépatique, une réduction de la libération hépatique de glucose et une diminution de la néoglucogénèse. Son effet anti-lipolytique favorise l'action de l'insuline sur le foie et le muscle.

Il n'y a pas de risque d'hypoglycémie, ni d'action sur la perte de poids. Elle permet une diminution en moyenne d'un point d'HbA1c. Sa prise est quotidienne et multiple, elle est préconisée en monothérapie mais également en association avec d'autres anti-diabétiques oraux ou injectables, ou encore avec l'insuline. Son coût est faible.

Les effets indésirables fréquemment retrouvés sont d'ordre digestif (douleurs abdominales, nausées, flatulences, diarrhées) et incitent à tort les patients à interrompre leur traitement. Il est possible d'y remédier par une augmentation progressive des doses ainsi qu'une prise en fin de repas. Le risque d'acidose lactique est faible (insuffisance rénale aigue fonctionnelle dans un contexte de déshydratation).

Un arrêt ou une CI à la Metformine est observée lors d'une insuffisance rénale chronique de stade 4 ou 5 (DFG < 30 ml/min) La CI est relative si le DFG est compris entre 30 et 60 ml/min, entrainant une diminution de moitié de la dose théorique maximale de 3g/jour.

Enfin, elle peut être contre-indiquée en cas d'insuffisance cardiaque, coronarienne ou respiratoire instable, et interdite en situation d'hypoxie.

2. Glinides (répaglinide)

Ils stimulent l'insulinosécrétion mais, à la différence des SH, ils ne sont pas à élimination rénale mais métabolisés par le foie, donc d'excrétion biliaire. Leur demi-vie est courte, entrainant plusieurs prises quotidiennes.

L'objectif anti-glycémique est satisfaisant (-1%), son prix est faible, et la prise s'effectue avant chaque repas : l'action majeure a lieu sur la glycémie post-prandiale précoce.

A noter qu'ils peuvent être employés jusqu'au stade d'insuffisance rénale terminale, moyennant une adaptation de dose. La prise de poids est très modérée sous glinides. Le risque d'hypoglycémies est à prendre en compte, leur utilisation est ainsi limitée chez le sujet âgé.

3. Sulfamides hypoglycémiants (Gliclazide, Glimépiride, Glibenclamide)

Insulino-secréteurs fonctionnant indépendamment du niveau de glycémie, ce sont des hypoglycémiants de longue date, leur coût est faible et leur efficacité correcte (diminution de 1% de l'HbA1c en moyenne).

Malgré tout, le risque principal est l'hypoglycémie prolongée, contraignant à une précaution d'emploi chez le sujet âgé ou fragile. Leur sécurité cardio-vasculaire est

discutée, au même titre que celle relative aux glinides. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale chronique modérée à sévère.

4. ***Inhibiteur des alpha-glucosidases (Acarbose)***

Leur action est destiné à ralentir l'absorption et la digestion des hydrates de carbone au niveau de l'intestin grêle. L'efficacité est malheureusement modeste (autour de -0.5% de réduction) bien qu'il y ait peu d'impact sur le poids, avec un coût et un risque d'hypoglycémie faibles.

Cette classe pharmacologique est peu utilisée du fait d'effets secondaires digestifs importants.

Le bénéfice cardio-vasculaire reste encore à prouver.

5. ***Insuline (analogue rapide et analogue lent)***

Cette hormone, injectée par voie sous-cutanée le plus généralement, agit par activation directe de ses récepteurs. Elle est utilisée dans le diabète de type 2 lorsque les objectifs ne sont pas atteints après plusieurs lignes d'anti-diabétiques oraux (ADO) ou en cas de contre-indication à ces derniers. Elle est également employée en relai lors de pathologie intercurrente, de décompensation aigue de systèmes, ou encore dans le diabète gestationnel.

Plusieurs types d'insuline existent, classables selon leur durée d'action. Elles s'administrent classiquement par stylo par voie sous-cutanée, ou encore par pompe à insuline pour les insulines rapides.

Par son activité, l'efficacité sur l'équilibre glycémique est importante (entre -1.5 et -3% de diminution d'HbA1c), avec néanmoins un risque hypoglycémique élevé et une prise de poids modérée.

Les autres effets indésirables peuvent être cutanés, au point d'injection (lipodystrophies). Sa prescription est à adapter au profil et au mode de vie du patient, nécessitant une éducation thérapeutique appropriée, voire le recours à un(e) infirmier(e) au domicile.

Une seule étude récente de sécurité cardio-vasculaire, l'étude DEVOTE, comparant l'insuline Degludec, en formule unique (analogue ultra-lent) à la Glargine, a pu montrer qu'elle était aussi « sûre » que la Glargine.

L'impact économique d'un traitement par insuline est surtout dû aux coûts annexes associés à l'insulinothérapie (IDE à domicile, lecteur de glycémie pour l'auto-surveillance glycémique,…).

IV. Une classe thérapeutique plus récente : les incrétines

1. Mécanisme global des incrétines

Les prémices de l' « effet incrétine » ont été découverts dès 1964, date à laquelle on découvrait qu'un facteur dérivé de l'intestin modifiait positivement la réponse insulinique. *(charge insulinique per os versus même charge en intraveineux : meilleure réponse)* Les deux peptides les mieux connus sont le Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) et le Glucose dependent Insulinotropic Peptide (GIP), et ont été mises en évidence respectivement en 1971 et 1985 (18). Ces hormones du tube digestif, sécrétées dans les suites d'un apport de glucose oral, sont dégradées très rapidement après leur sécrétion, entre une à deux minutes, par l'enzyme Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP-4). Cette DPP-4 se trouve dans plusieurs organes (poumons, surrénales, foie, rate, reins, pancréas, intestins).

Le GLP-1 est sécrété par les cellules L du jéjunum et de l'iléon au niveau intestinal, son action est multiple :

- il stimule la sécrétion d'insuline et inhibe celle du glucagon de façon gluco-dépendante,
- il provoque par action sur le système nerveux autonome un ralentissement de la vidange gastrique,
- il entraine une augmentation du phénomène de satiété sur l'hypothalamus et régule la prise alimentaire (19).

Le GIP, sécrété par les cellules K du duodénum, stimule la sécrétion d'insuline et augmente la prolifération des cellules béta-pancréatiques.

Dans le diabète de type 2, le GLP-1 conserve son activité insulino-secrétante mais sa concentration diminue, alors que le GIP conserve sa concentration mais il perd son activité. Nous approchons ainsi l'utilité des analogues du GLP-1 : améliorer l'équilibre glycémique par ces différentes actions.

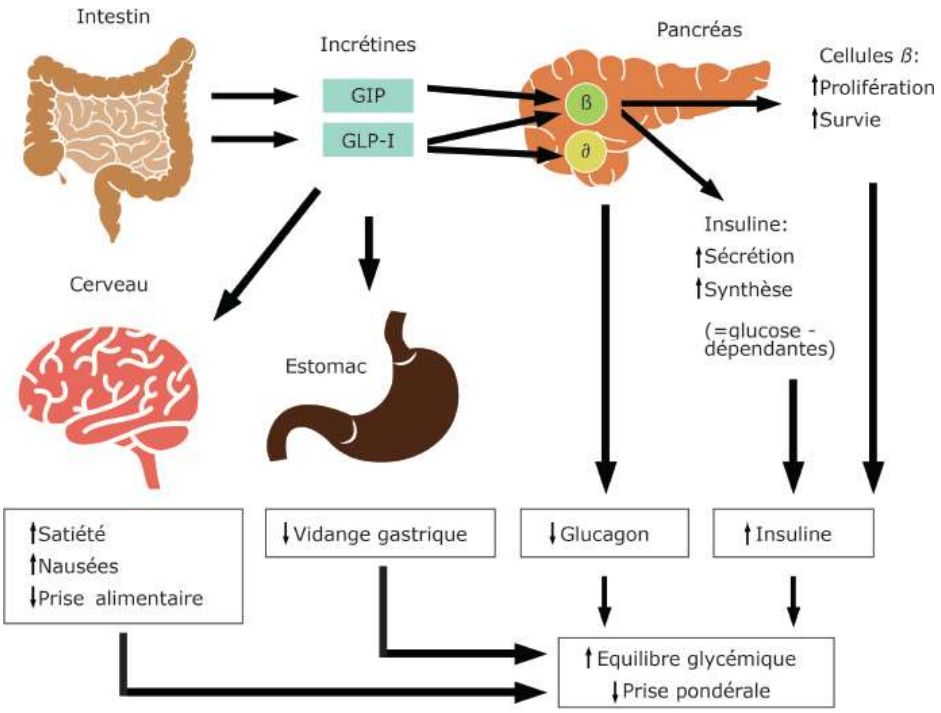


Figure 5 : Physiopathologie de l'axe des incrétines, d'après Rev Med Suisse 2015; volume 11, 1227-1233

2. ***Les gliptines ou inhibiteurs de la DiPeptidyl Peptidase -4 (Sitagliptine, Saxagliptine, Vildagliptine)***

Les inhibiteurs de la DPP-4 évitent la dégradation du Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1) et du Glucose dependant Insulinotropic Peptide (GIP), autrement appelés incrétines, en bloquant le fonctionnement de l'enzyme DPP-4.

Il en résulte une augmentation de la sécrétion d'insuline et une inhibition parallèle de la sécrétion de glucagon, favorisant ainsi l'équilibre glycémique, sans risque d'hypoglycémie, par son action glucose-dépendante.

Les analogues du GLP-1 se fixent sur les récepteurs de DPP-4, et les gliptines prolongent l'activité du GLP-1 : ces molécules ne doivent donc pas être employées simultanément.

Ces molécules orales ont une efficacité satisfaisante, avec une diminution de 0.7 à 0.9% d'HbA1c en association à d'autres anti-diabétiques.

Ils sont à élimination rénale, et leur posologie doit être adaptée dès le stade d'insuffisance rénale modérée (DFG < 60 ml/min). Ils peuvent encore être employés lors d'une insuffisance rénale sévère avec un DFG inférieur à 30 ml/min, mais seule la Vildagliptine peut être utilisée au stade d'insuffisance rénale terminale (comme l'insuline ou les glinides).

Leur seul risque hypoglycémique résulte dans l'association à un SH ou à l'insuline. Ils constituent ainsi la thérapeutique de choix pour la population âgée.

Les études de non-infériorité de sécurité cardio-vasculaires menées sur les iDDP-4 sont rassurantes dans des populations à très haut risque cardiovasculaire : c'est le cas pour la sitagliptine chez des patients en prévention cardiovasculaire secondaire dans l'étude TECOS (20) (21).

L'augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque rapportée dans l'étude SAVOR-TIMI 53 sous saxagliptine, notamment dans des sous-populations à haut risque, est à considérer avec prudence car ce risque n'entraine pas d'augmentation de la mortalité, et n'a pas été confirmé dans l'étude TECOS (22).

Les effets indésirables autres sont plus rares, comme les arthralgies. Ils sont contre-indiqués chez la femme enceinte ou allaitante.

Néanmoins, du fait d'un risque pancréatique évoqué en pharmacovigilance, mais non confirmé par les études épidémiologiques comme nous le verrons plus tard (23), il convient d'observer une précaution d'emploi voire une contre-indication de ces thérapeutiques chez les patients aux antécédents de pancréatite.

En 2006, la première gliptine obtenant l'AMM est la Sitagliptine, suivi en 2007 par la Vildagliptine et en 2009 par la Saxagliptine. Pour une meilleure observance, des formes combinées à la Metformine ont été déployées : Velmetia® et Janumet® (sitagliptine-metformine), Eucréas® (vildagliptine-metformine) et Komboglyze® (saxagliptine-metformine).

Enfin, leur inconvénient principal reste leur coût encore élevé : 28 euros/mois pour la Sitagliptine, 30 euros/mois pour la Saxagliptine. Il est également de 30 euros/ mois en moyenne pour les formes combinées, contre 2,50 euros/mois en moyenne pour la Metformine/Glucophage.

3. ***Les inhibiteurs de cotransporteurs Sodium/Glucose de Type 2 (SGLT2)***

Un mot sur les dernières molécules en date, les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2). Ils agissent en inhibant la réabsorption du glucose dans le tube proximal du néphron, exerçant ainsi un effet glycosurique (24). Ils sont efficaces à tous les stades du DT2, mais leur effet hypoglycémiant diminue conjointement avec la dégradation de la fonction rénale. C'est pour cela qu'ils ne sont pas indiqués lors d'insuffisance rénale chronique modérée (stade III). Des études de sécurité cardio-vasculaires ont été réalisées pour ces molécules, la canagliflozine et l'empagliflozine, revenues rassurantes. Ces molécules, de prescription initiale spécialiste, seront bientôt davantage à considérer dans l'arsenal de l'escalade thérapeutique, souvent citées dans les dernières recommandations ADA/EASD de 2018.

Actuellement, ces molécules ne sont pas disponibles en France.

4. ***Les analogues du GLP-1 (Liraglutide, Dulaglutide, Semaglutide, Exenatide)***

Ces « incrétino-mimétiques », ou agonistes des récepteurs au GLP-1, agissent par l'activation des récepteurs du GLP-1, en mimant son action. Au même titre que les inhibiteurs de la DPP-4, ils augmentent la sécrétion d'insuline et inhibe celle du glucagon sur un mode glucose-dépendant, ralentissent la vidange gastrique et accroissent la sensation de satiété.

A la grande différence des inhibiteurs de la DPP-4, il s'agit actuellement de thérapeutiques injectables par voie sous-cutanée, à un rythme quotidien ou hebdomadaire. Des formes orales seraient prévues pour 2020.

Le premier, Exenatide, obtient l'AMM pour sa première forme en 2006, et une nouvelle forme d'Exenatide sort en 2011.

C'est en 2009 que le Liraglutide (Victoza ®) l'obtient : sa demi-vie est plus longue et permet une seule injection par jour. Son efficacité a été évaluée lors des différentes études LEAD, et sa tolérance en France lors de l'étude EVIDENCE de 2014.

En 2014, une forme hebdomadaire obtient l'AMM : le Dulaglutide (Trulicity ®).

En 2017, une forme combinant une insuline basale et le Liraglutide est disponible : le Xultophy ®. Enfin, en 2019, le Sémaglutide (Ozempic ®) arrive sur le marché français.

L'efficacité sur la perte de poids est importante du fait de la diminution de la prise calorique induite par le ralentissement de la motilité gastrique et l'effet sur la satiété. Ils sont aussi peu à risque d'hypoglycémie que les inhibiteurs de la DPP-4, de par leur mécanisme d'action (25).

La diminution sur l'HbA1c est entre -0.8% et -1.9%. Ils sont utilisables jusqu'à une clairance de 30 ml/min, le Liraglutide jusqu'à 15 ml/min, et présente un effet modeste sur la diminution de la tension artérielle.

Les principaux effets négatifs sont leurs effets secondaires digestifs, qui s'atténuent dans les semaines suivant l'introduction (ralentissement du transit, diarrhées, nausées, vomissements). Ces effets sont particulièrement rencontrés avec le Sémaglutide. Il existe également un risque de palpitations, par son effet chronotrope positif.

En outre, même si l'avènement du risque pancréatique ou thyroïdien sous analogues du GLP-1 reste encore controversé, il persiste une prudence d'emploi voire une contre-indication (comme pour les inhibiteurs de la DPP-4) chez les patients aux antécédents de pathologies pancréatiques anciennes ou actives, aux antécédents familiaux au premier degré de néoplasie du pancréas, ou aux antécédents de néoplasie thyroidienne (ou de Néoplasie Endocrienne Multiple de type 2 -NEM2-).

Aucune précaution de dosage biologique n'est recommandée chez le patient asymptomatique avant la mise en route du traitement (dosage de la lipase par exemple), mais au moindre doute sur une cause secondaire, le praticien peut être amené à réaliser un scanner pancréatique.

Le prix public des analogues du GLP-1 est particulièrement élevé. Son prix de vente s'élève à 97 euros pour le Liraglutide (2 stylos pré remplis), 90 euros pour le Dulaglutide (4 stylos à usage unique, pour un mois), 80 euros pour le Sémaglutide (1 stylo et 4 aiguilles, pour un mois).

Ils ne doivent pas être utilisés chez le patient de moins de 18 ans, chez la femme enceinte ou allaitante.

Au sujet de la sécurité cardio-vasculaire, qui représente désormais une importance évidente dans les différentes recommandations des sociétés savantes, un analogue

du GLP-1 a démontré un bénéfice cardiovasculaire chez des diabétiques de type 2 en prévention secondaire ou à haut risque cardiovasculaire : le Liraglutide dans l'étude LEADER (26). Une diminution significative du risque d'évènements cardio-vasculaires majeurs de 13% a été observée, de 15% concernant la mortalité totale et surtout de 22% de mortalité cardio-vasculaire à dose maximale.

Enfin, depuis avril 2019, un nouvel analogue du GLP-1 hebdomadaire, le Sémaglutide, de nom commercial Ozempic ®, a été mis sur le marché. Il a également prouvé son efficacité cardiovasculaire chez les adultes diabétiques de type 2 déséquilibré, dans l'étude SUSTAIN, -avec un SMR important en bi ou trithérapie- (27). Il ne constitue pas de sur-risque cardio-vasculaire versus placebo, et il existe même une supériorité du Sémaglutide en association à la Metformine, par rapport au Dulaglutide dans la variation de l'HbA1c (28).

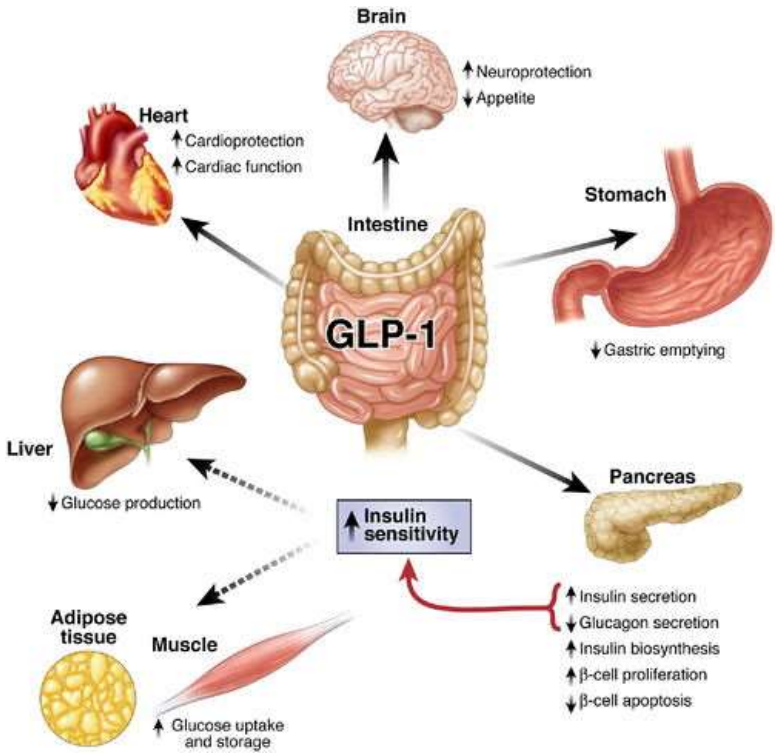


Figure 6 : Actions des analogues du GLP-1*, d'après Type 2 Diabetes Mellitus and Glucagon Like Peptide-1 Receptor Signalling; DOI 10.4172/2161-1459.1000138*

5. Controverses

Dans la littérature scientifique, plusieurs études ont terni l'image des analogues du GLP-1 et des gliptines. Dès 2008, le risque d'évènements pancréatiques de type pancréatite aiguë, sous analogues du GLP-1 ou gliptines est évoqué (29).

Le risque de néoplasie pancréatique sous ces traitements a été abordé lorsqu'a été mentionné le rôle trophique du GLP-1, sur la prolifération cellulaire des pancréas exocrine et endocrine. En 2011, une équipe de chercheurs indépendants établissait le lien entre traitement par incrétino-mimétiques et risque accru de pancréatites et de métaplasies des canaux pancréatiques, à potentiel évolutif cancéreux, sur la base d'échantillons histologiques pancréatiques recueillis post-mortem (30). Ces donneurs

d'organes étaient décédés d'une autre cause que d'un diabète, et l'étude comparait 8 tissus d'individus traités par incrétines, à 12 traités par d'autres classes thérapeutiques et 14 non atteints de diabète.

En 2013, l'European Medicines Agency a décidé de lancer des investigations supplémentaires dans les suites de cette étude (31). Les échantillons ne semblaient pas appareillés en âge, en genre et en durée de diabète, ce qui pouvait rendre les conclusions de l'étude discutables. De même, le risque de cancérogénicité pancréatique était rediscuté. Ainsi, l'EMA concluait que cette étude ne pouvait constituer un signal d'alarme concernant les analogues du GLP-1. Plusieurs initiatives étaient prévues ou en cours pour recueillir de nouvelles données sur les évènements pancréatiques, les informations concernant la sécurité pancréatique en 2013 étaient limitées. Cela étant, elle ne proposait pas de modification des recommandations, puisque seulement de rares cas de pancréatites avaient été rapportés lors de l'évaluation pour l'AMM. Des études spécifiques menées sur un plus long terme semblaient nécessaires pour l'évaluation du risque pancréatique.

D'autres études menées sur des modèles animaux interpellaient sur le risque d'augmentation d'état pré-cancéreux et de cancer médullaire de la thyroïde possible sous incrétines (Liraglutide notamment) (32). Ces observations, réalisées sur le rat, n'ont pas été retrouvées chez l'Homme, porteur de récepteurs du GLP-1 en faible quantité au niveau thyroïdien.

En 2014, de larges études de cohorte sont revenues rassurantes. En effet, l'incidence des cancers a été également étudiée dans les études de sécurité cardio-vasculaire des gliptines, telles que les études TECOS (Sitagliptine), SAVOR-TIMI (Saxagliptine) ou encore EXAMINE (Alogliptine).Ces dernières ont permis de conclure à l'absence de sur-risque de cancers du pancréas ou de la thyroïde chez les diabétiques de type 2 traités par gliptines (33). Toutes ont démontré une sécurité cardio-vasculaire rassurante, à l'exception d'une augmentation d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque sous Saxagliptine, mais sans augmentation de la mortalité.

D'autres études plus spécifiques comme SAFEGUARD, lancée en 2014, sont en cours et conçues spécifiquement pour évaluer les risques encourus sous incrétines.

En 2016, une large étude multicentrique internationale de cohorte rétrospective entre le Canada, les Etats-Unis et le Royaume-Unis, a permis de prouver que l'emploi des incrétines n'était pas en lien avec un risque accru de néoplasie pancréatique, en comparaison avec les sulfamides hypoglycémiants (34). Même si ces études sont rassurantes sur la sécurité des incrétines, des études complémentaires réalisées sur une plus longue durée semblent nécessaires, devant la latence de ce cancer.

Sur le territoire français, l'ANSM a souhaité mesurer le risque pancréatique chez les diabétiques de type 2 traités par incrétino-mimétiques (35).

Cette cohorte de 2013 est basée sur les données nationales inter-régimes de l'Assurance Maladie, couplées aux données d'hospitalisations, regroupant des patients diabétiques de type 2 entre 40 et 80 ans, du régime général. L'association cancer du pancréas et expositions aux gliptines est présente, et plus importante en cas de diabète récent. Cependant, ce risque accru de néoplasie existe également avec

les autres anti-diabétiques oraux. Ce risque décroit avec la durée d'exposition aux gliptines.

Dans cette étude, l'exposition aux analogues du GLP-1 n'était pas associée à un risque de néoplasie du pancréas. L'initiation des gliptines serait le résultat d'un déséquilibre du DT2 lui-même induit par un néo du pancréas non diagnostiqué, plutôt qu'une cause de cancer. Il n'existe donc pas d'argument en faveur d'un sur-risque spécifique pancréatique des incrétines, selon cette étude menée par l'ANSM, publiée en 2016.

Plus récemment en 2019, une analyse des évènements biliaires rapportés lors de l'étude LEADER a été menée. Cette étude, bien que non spécifiquement conçue pour évaluer les évènements de la vésicule biliaire et des voies biliaires, confirme l'augmentation des évènements biliaires sous Liraglutide, au sein des différentes catégories d'évènements biliaires (36). D'autres études axées sur les mécanismes pertinents de ce sur-risque qui semble, en partie, indépendant de la perte de poids, devraient voir le jour. A noter que le nombre de pancréatites était similaire dans les deux groupes.

Ainsi, les différentes études épidémiologiques ne fournissent pas d'argument suffisant en faveur d'un risque spécifique des incrétines à l'égard de la survenue de pancréatites aiguës, de cancers du pancréas, d'hyperplasies cellulaires thyroïdiennes voire de cancers médullaires de la thyroïde (observées chez sur modèle animal mais non démontrées chez l'Homme).

De ce fait, les autorités de santé (FDA, EMA, HAS, ANSM) et les sociétés savantes (ADA, EASD, IFD) ont pu conclure à l'absence de lien significatif entre les incrétino-mimétiques et la survenue d'évènements néoplasiques pancréatiques et thyroïdiens (23).

Toutefois, il reste recommandé de ne pas prescrire ces traitements chez des patients aux antécédents de pancréatite ou de néoplasie pancréatique. Il convient également d'éviter de prescrire des incrétines aux patients ayant un antécédent personnel ou familial de néoplasie thyroïdienne médullaire ou de Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM2). Il est enfin conseillé de ne pas poursuivre le traitement chez un patient ayant présenté un épisode de pancréatite aigüe sous traitement.

Parmi les nombreuses études ayant testé spécifiquement un médicament anti-hyperglycémiant, nous pouvons conclure que les analogues du GLP-1 ont prouvé leur sécurité d'emploi sur le plan cardio-vasculaire (37). Ceci explique leur position centrale désormais dans les dernières recommandations d'intensification thérapeutique à disposition des médecins généralistes et spécialistes en matière de DT2.

V. La stratégie thérapeutique : recommandations et place des analogues du GLP-1

Depuis 2010, le diabète est devenu la première Affection Longue Durée (ALD) du régime général.

Le diabète, maladie chronique et évolutive, nécessite des ajustements thérapeutiques tout au long de la vie du patient. L'objectif principal est de maintenir un équilibre glycémique optimal afin de prévenir la survenue ou l'aggravation des complications micro et macro angiopathiques. Il s'agit de la « mémoire » glycémique, ou héritage de l'optimisation glycémique initiale : si le contrôle glycémique est entrepris tôt, il sera bénéfique sur toutes les complications du diabète.

1. Objectifs et prévention : une prise en charge individualisée pour une meilleure participation du patient

Depuis l'étude ACCORD, première étude mettant en lumière l'importance d'une adaptation de l'objectif d'HbA1c et du contrôle glycémique personnalisés au profil du patient, les dogmes de la prise en charge du diabétique ont changé (38). D'une intensification généralisée à tous les patients, le traitement du diabète s'est personnalisé, en prenant en compte dans un premiers temps l'âge et les comorbidités. Selon les dernières recommandations de l'ADA, le risque cardio-vasculaire est un élément majeur dans cette prise en charge. Le traitement ne vise plus seulement à équilibrer le diabète mais également à traiter les comorbidités associées ayant un impact sur ce risque cardio-vasculaire.

L'objectif d'HbA1c doit être individualisé et fixé conjointement avec le patient : c'est une décision médicale partagée, dans le but d'améliorer son implication dans sa propre prise en charge. Il est nécessaire dans chaque maladie chronique, notamment dans la prise en charge du diabète, d'être en accord avec le patient sur les étapes et les modalités de son suivi. Cette médecine personnalisée et cette approche « centrée patient » semblent indispensables (39).

La participation et l'adhésion du traitement doivent être réévaluées régulièrement. Le patient doit être acteur de sa prise en charge. Pour cela, l'éducation thérapeutique et l'accompagnement de celui-ci dans la durée constituent des piliers fondamentaux. Sur le territoire du Poitou-Charentes, une aide à l'éducation thérapeutique a été lancée en 2004 dans les Deux-Sèvres puis s'est étendue à tout le territoire : le système d'infirmière ASALEE (Action de Santé Libérale En Equipe). Ces professionnelles suivent conjointement le patient au sein de la même structure de soins que le médecin généraliste, et évaluent fréquemment sa motivation et son implication dans son suivi, en vue d'améliorer la qualité de soins de premier recours.

De cette éducation thérapeutique bien encadrée et d'un accompagnement médical et paramédical bien mené en résulte une autonomisation du patient évidente et nécessaire. Cette adaptation de la pratique du corps médical autour du patient diabétique et de sa qualité de vie a pu être induite par l'étude ENTRED 2007-2010 à l'échelle nationale (40) (41). D'ailleurs, ENTRED 3 a été lancée cette année 2019 pour

approfondir cette double approche médecin-patient, et témoigner de l'évolution dans la prise en charge globale, pharmacologique et éducative, du patient diabétique (42).

En dehors de cet organisme, les patients diabétiques peuvent compter sur l'Association Française des Diabétiques 16 (AFD 16) pour la Charente, et ACREDIA (Association Charentaise de Recherche en Education DIabétique) Atlantique Diabète, comme support d'éducation thérapeutique. Ce dernier réseau regroupe des professionnels libéraux et hospitaliers avec médecins généralistes, spécialistes, infirmiers, podologues et diététiciens.

2. ***Diététique et activité physique***

L'ensemble des recommandations place l'activité physique associée à la diététique comme première étape de la prise en charge du diabète de type 2. Cette observance est essentielle dans la stratégie thérapeutique (43). Les modalités de modifications thérapeutiques du mode de vie tels que les changements des habitudes alimentaires, la lutte contre la sédentarité et l'activité physique adaptée sont détaillées dans tous les référentiels abordés (HAS 2013, SFD 2017 et ADA/EASD 2018) et sont à réaliser avant d'instaurer une thérapeutique médicamenteuse (44).

Une perte de poids modeste de 5 à 10% contribue à améliorer le contrôle glycémique. De ce fait, chaque patient diabétique devrait être inclus dans un programme d'éducation thérapeutique territorial, pluri-professionnel, visant à promouvoir l'activité physique, afin de fixer avec ses soignants des objectifs de maintien ou de perte de poids raisonnés.

La promotion de la prescription de l'activité physique par le médecin généraliste (ou le spécialiste), aux personnes atteintes de maladies chroniques, est apparue récemment en France. Depuis 2016, les médecins peuvent prescrire une activité physique adaptée, facilitée grâce au guide pratique publié par la HAS (45). Ce guide, prônant le bénéfice tant préventif que curatif de l'activité physique, véritable enjeu de santé publique, contient également des référentiels d'aide à la prescription d'activité physique par pathologie, notamment le diabète de type 2 (46).

Une évaluation médicale annuelle avec un calcul du niveau de risque cardio-vasculaire est recommandée pour tous les patients DT2, avant de recevoir des conseils ou une prescription d'activité physique. Une consultation auprès d'un diabétologue est préconisée en cas de complications, d'insulinothérapie intensive, ou de DT2 mal équilibré. Une épreuve d'effort reste recommandée chez les patients qui envisagent de débuter une activité physique d'intensité élevée. Des points de vigilance liés aux complications du DT2 sont à respecter lors de cette prescription (47).

Une activité physique régulière en endurance, en renforcement musculaire, ou les deux en association, est préconisée et améliore les facteurs de risque de progression du diabète de type 2 : elle réduit de 25 à 30 % le risque de complications micro-angiopathiques. Elle diminue également le risque de complications macro-vasculaires. Chez les insulino-requérants, elle permet de réduire les besoins en insuline.

Les activités d'intensité modérée sont initialement conseillées. L'intensité de l'effort est à adapter en fonction du profil du patient et à augmenter progressivement. La

promotion de l'activité physique vise 150 minutes d'activité modérée, fractionnée et répartie sur la semaine. Cette prescription s'accompagne d'une lutte contre la sédentarité.

3. HAS 2013

Les résultats des études d'intervention menées dans les années 2000 ont permis une modification des recommandations des sociétés savantes concernant la prise en charge du DT2 à travers le monde. La prise en charge glycémique est fondamentale dans la prévention des complications micro-vasculaires, notamment rénales, mais elle se veut essentiellement personnalisée (48).

La HAS a de ce fait publié en Janvier 2013 de nouvelles recommandations concernant la stratégie d'intensification thérapeutique, ainsi que les objectifs d'HbA1c à atteindre, en s'inspirant des recommandations de 2012 de l'ADA et de la SFD (49).

Ces recommandations se présentent sous forme de guides de personnalisation des objectifs glycémiques et de systèmes de priorisation des différentes méthodes de traitements, le tout accès sur des arguments économiques liés au prix des molécules.

Les objectifs d'HbA1c sont abordés en fonction de différents profils de patients, notamment le cas général avec ou sans comorbidité, le sujet âgé, les patients aux antécédents cardio-vasculaires et enfin les patients insuffisants rénaux chroniques.

Dans le cas le plus général, une monothérapie orale par Metformine est préconisée, suivie par une bithérapie associant Metformine et SH, avec une possible trithérapie avec un inhibiteur de la DPP-4, avant le recours aux thérapeutiques injectables.

Ces recommandations HAS sont relayées par le VIDAL, mises jour en 2019, et placent les analogues du GLP1 en troisième position sur leur arbre décisionnel (50). D'ailleurs, les conditions d'emplois d'un analogue du GLP-1 dans ces recommandations sont assez restreintes et bien codifiées.

En effet, les analogues du GLP-1 sont indiqués chez des patients **présentant un écart à l'objectif de plus de 1%, avec un IMC supérieur à 30 ou une prise de poids sous insuline**, dans différentes situations :

- en *bithérapie associé à la Metformine* en cas de contre-indication à un SH et échec d'une monothérapie par Metformine,

- en *bithérapie associé à un* SH en cas d'intolérance ou de contre-indication à la Metformine et si échec d'une monothérapie par SH,

- en *trithérapie associé à la Metformine et au SH* en cas d'échec d'une bithérapie Metformine et SH,

- en trithérapie associé à la Metformine et une insuline basale lors d'un échec de cette bithérapie et une contre-indication à la trithérapie Metformine-SH-insuline basale.

Il est à noter que la HAS place les inhibiteurs de la DPP-4 dès la bithérapie en association avec la Metformine ou les SH lors d'un écart à l'objectif moindre, inférieur à 1%.

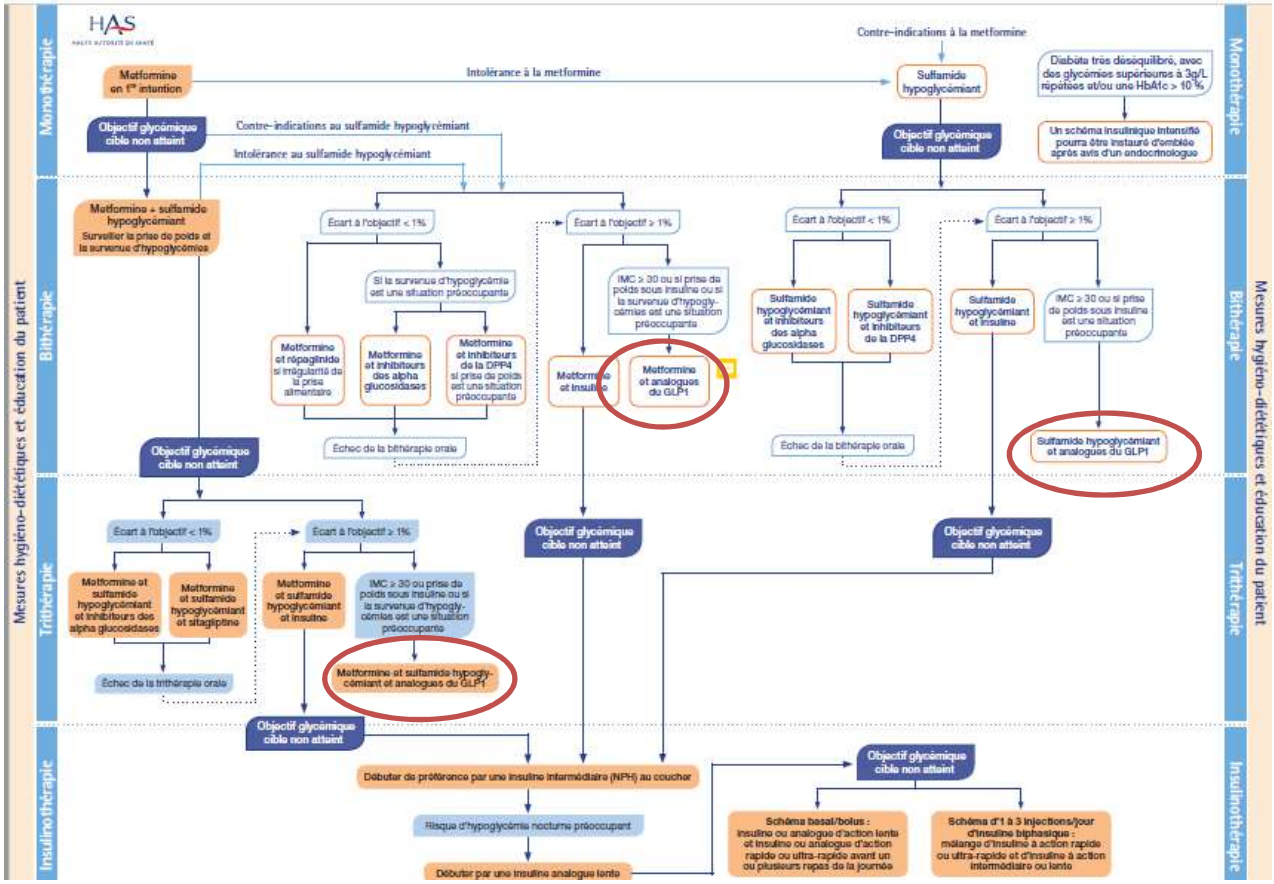


Figure 7 : Algorithme de la prise en charge du DT2, d'après *Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabete de type 2, HAS Janvier 2013*

4. *SFD 2017*

La prise en compte de la troisième composante de la médecine fondée sur les preuves et de la décision clinique, *les préférences du patient*, apparait primordiale. Au même titre que les recommandations de la HAS, les dernières recommandations de la SFD de 2017 décrivent plusieurs groupes de patients, pour une HbA1c la plus ciblée possible et décidée conjointement avec eux, dans le but d'une médecine personnalisée (51) :

- pour la plupart des patients : HbA1c inférieure ou égale à 7%,

- pour les nouvellement diagnostiqués avec espérance de vie au-delà de 15 ans et aucun facteur de risque cardio-vasculaire : 6,5%, d'abord par la modification du mode de vie et la lutte contre la sédentarité, avant d'utiliser des traitements oraux,

- pour les personnes « fragiles » avec des comorbidités associées rénales ou cardio-vasculaires : on propose 8% de cible d'HbA1c,

- pour le sujet dépendant ou à l'état de santé altéré : on propose une cible à 9%.

La place de la lutte contre la sédentarité et la modification des règles hygiéno-diététiques ne varient pas, et restent la première arme dans l'arsenal thérapeutique de la prise en charge du DT2. Lorsqu'il est estimé avec le patient que les modifications thérapeutiques de mode de vie ne suffisent pas, il est proposé la plupart du temps un

traitement médicamenteux en monothérapie par Metformine. La décision médicale se veut partagée et acceptée mutuellement par le soignant et le patient, pour toute adaptation thérapeutique.

Parmi les nouveautés, la SFD propose qu'au moment du diagnostic, une bi-thérapie soit d'emblée présentée en cas de déséquilibre glycémique important (HbA1c > 9%).

Ces recommandations accordent une place plus précoce aux incrétino-mimétiques que dans la stratégie de prise en charge préconisée par la HAS, avec une prise en compte majeure du risque cardio-vasculaire. Devant les résultats des grandes études de sécurité cardio-vasculaire menées sur les incrétines, la SFD semble faire confiance à cette classe thérapeutique.

En effet, en raison d'un haut niveau de preuves sur l'absence de risque hypoglycémique, et la sécurité cardio-vasculaire, les inhibiteurs des DPP-4 constituent une bithérapie préférentielle aux sulfamides. Pour une réponse identique sur les cibles glycémiques, l'effet sur le poids est favorable et l'incidence d'hypoglycémies moindre.

Par ailleurs, s'il existe une intolérance totale à la Metformine, la SFD propose une monothérapie par gliptine, mais n'ayant pas l'AMM en 2017.

Les analogues du GLP-1 quant à eux sont à introduire en bithérapie en cas d'échec d'une monothérapie par Metformine, surtout chez les patients obèses (IMC > 30) ainsi que ceux en situation de prévention cardio-vasculaire secondaire. Dans ce cas, il apparait préférable de prescrire le Liraglutide, alternative fondée sur les données de la science, retrouvée dans l'étude LEADER.

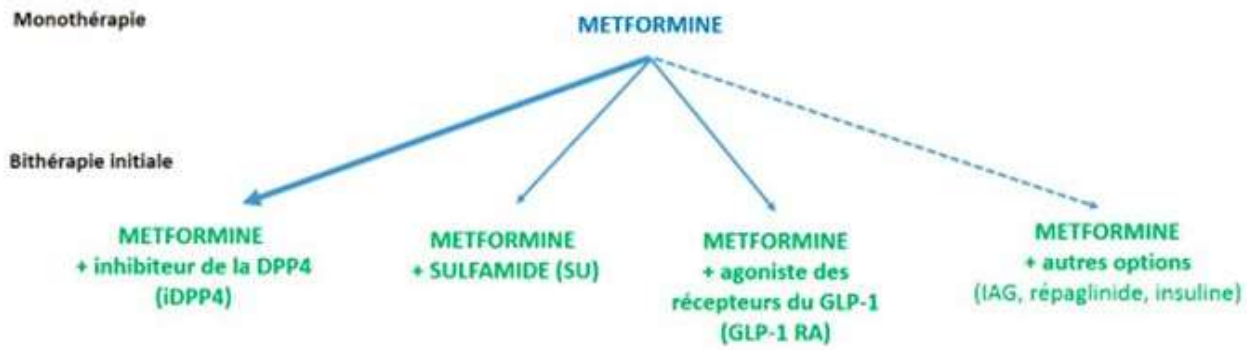


Figure 8 : Stratégie thérapeutique en cas d'échec d'une monothérapie par Metformine à dose maximale tolérée bien observée, *d'après www.sfdiabete.org / Médecine des Maladies Métaboliques Volume 11, 2017, et www.medscape.com*

Lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous bithérapie privilégiée, la trithérapie orale avec ajout d'un sulfamide est possible, pour surseoir à la forme injectable. Une autre possibilité serait d'arrêter la gliptine et de passer à un analogue du GLP-1, plus efficace sur le poids. Sinon, une insulinothérapie basale peut être instaurée.

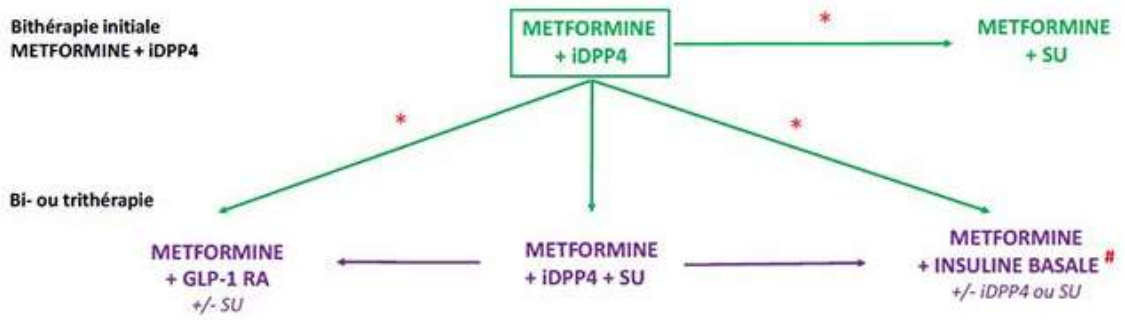


Figure 9 : Stratégie thérapeutique en cas d'échec d'une bi-thérapie bien conduite, à dose optimale bien observée, d'après *www.sfdiabete.org / Médecine des Maladies Métaboliques Volume 11, 2017, et www.medscape.com*

La SFD propose également un arbre décisionnel lorsque l'association Metformine et sulfamide bien observée n'est pas suffisante, bithérapie préconisée par la HAS depuis 2013. La trithérapie associant Metformine, sulfamide et gliptine parait intéressante pour se passer de la forme injectable, mais elle est moins efficace sur l'HbA1c. L'autre possibilité est d'ajouter un analogue du GLP-1, si l'IMC du patient est supérieur à 30 ou s'il est en prévention cardio-vasculaire secondaire, en laissant le clinicien adapter la posologie ou stopper le sulfamide. Enfin, une insulinothérapie basale associée à la Metformine seule peut être proposée.

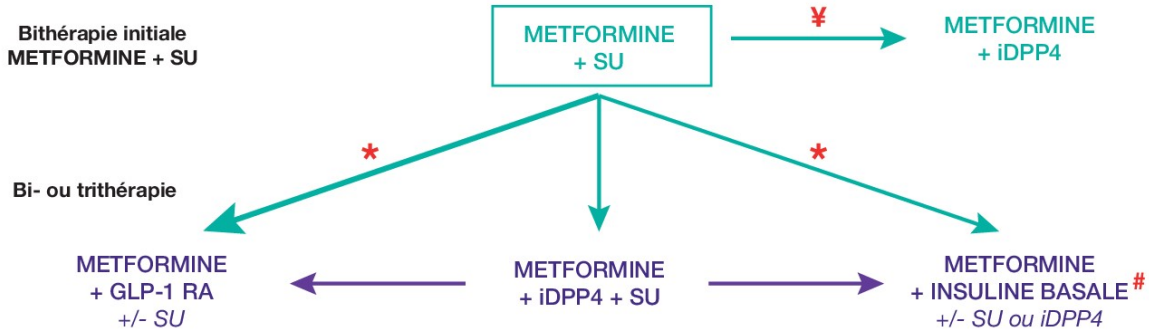


Figure 10 : Stratégie thérapeutique après échec d'une bi-thérapie Metformine et Sulfamide Hypoglycémiant bien observée, *d'après www.sfdiabete.org / Médecine des Maladies Métaboliques Volume 11, 2017 et www.semanticscholar.org/paper/Prise de position de la SFD*

Des adaptations thérapeutiques spécifiques sont préconisées chez le sujet âgé : après 75 ans, l'utilisation des analogues du GLP-1 doit être seulement réservée aux patients « en bonne santé », et après avis diabétologique (44). Ainsi, la monothérapie par Metformine reste le traitement de première ligne (en tenant compte des éventuelles insuffisances rénales hépatiques et cardiaques), puis une bithérapie par Metformine et inhibiteur des DPP4, et enfin la mise en place d'une insuline basale en bi ou trithérapie.

Certaines molécules, comme les SH, les glinides, ou les incrétines, seront à stopper si le bénéfice de diminution de l'HbA1c est inférieur à 0,5%, quand l'HbA1c reste supérieure à l'objectif, et 6 mois après l'instauration du traitement.

5. ADA/EASD 2018

Les dernières recommandations européennes et américaines de 2018 portent une attention particulière sur le mode de vie du patient, l'éducation de ce dernier et son implication dans la prise en charge de sa pathologie, pour une véritable stratégie centrée patient. Elles incitent le médecin à adapter ses propositions thérapeutiques en fonction des caractéristiques générales du patient (âge, comorbidités, mode de vie, impact du traitement dans la vie quotidienne), dans le but d'un plan de soin personnalisé, issu d'une négociation avec le patient et adaptable tout au long de sa vie (52).

Elles insistent sur une approche individualisée en fonction du profil du patient, en particulier cardio-vasculaire. En effet, la réduction du risque cardio-vasculaire semble être l'objectif majeur de la prise en charge du diabétique de type 2. La limitation du risque hypoglycémique et l'action sur le poids en sont les autres points clés.

Ces recommandations présentent différentes catégories de patients diabétiques, avec pour chacune une escalade thérapeutique détaillée. Les catégories de patients développées ont été :

- le patient diabétique coronarien,

- le patient diabétique insuffisant cardiaque ou rénal,

- le diabétique sans coronaropathie ou insuffisance rénale, chez qui l'adhérence thérapeutique doit être particulièrement considérée,

- le diabétique obèse mais sans coronaropathie ou insuffisance cardiaque.

De plus, un axe thérapeutique prenant en compte uniquement sur le coût des molécules a été dressé.

Dans l'ensemble des différents algorithmes thérapeutiques proposés, ces recommandations placent les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) systématiquement en seconde intention après la Metformine et la modification du mode de vie. Les analogues du GLP-1 apparaissent comme la thérapeutique injectable à privilégier.

Cependant, les inhibiteurs des SGLT2 ne sont pas encore présents sur le marché français.

Il est d'ailleurs recommandé une bithérapie d'emblée si l'HbA1c est supérieure à 1,5% de la cible théorique du dit patient.

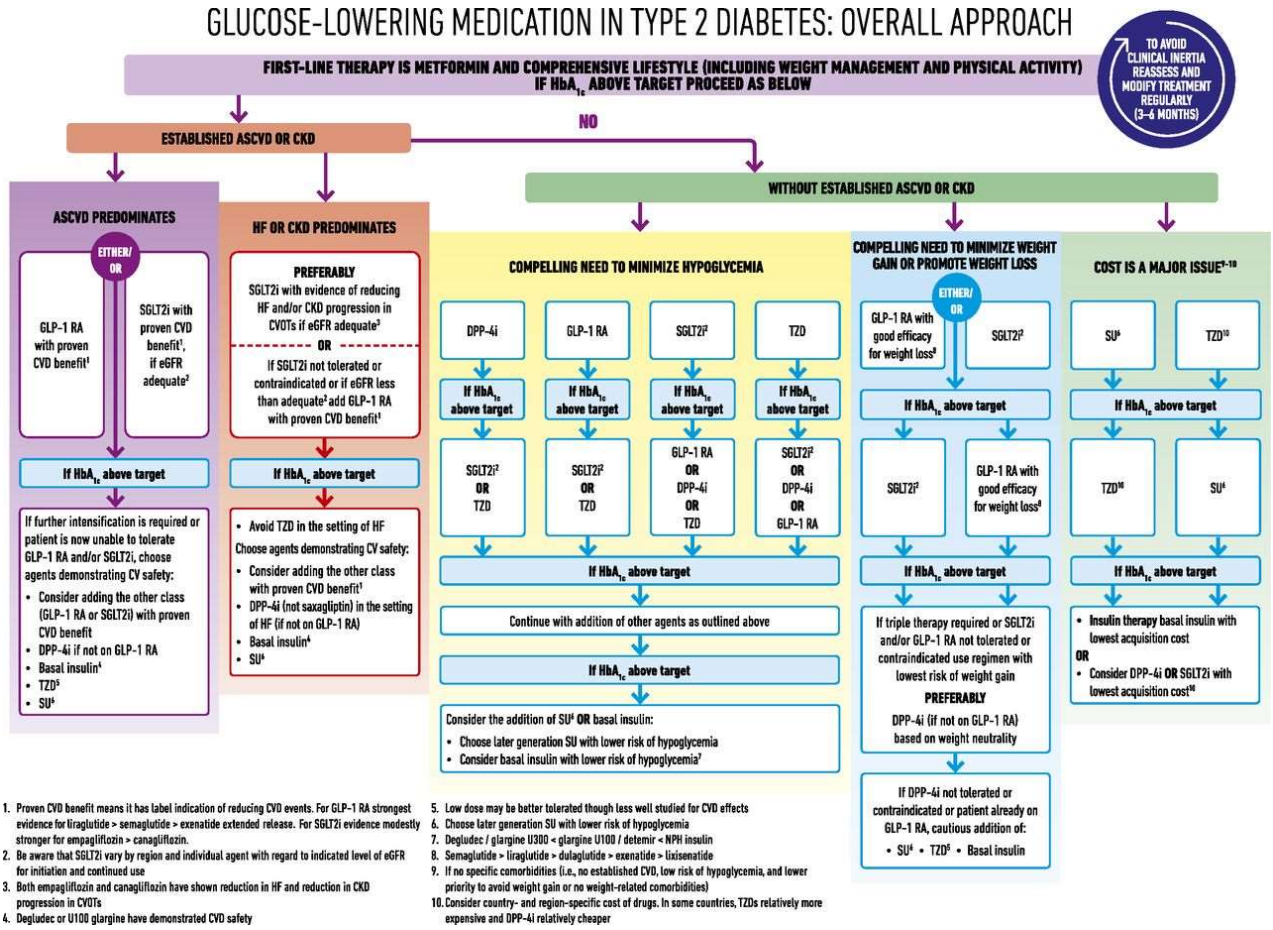


Figure 11 : Recommandations ADA/EASD 2018 dans la prise en charge du DT2, d'après *Diabetes Care 2018 Dec; 41(12)*

Le taux glycémique cible ne doit être atteint que progressivement, sans exposition au risque hypoglycémique, tout en s'adaptant au profil du patient.

Le patient diabétique de type 2 est exposé à une morbi-mortalité cardio-vasculaire importante. Les différentes études d'intensification du contrôle glycémique ont témoigné d'une amélioration du risque cardio-vasculaire à condition que le suivi soit prolongé. Les analogues du GLP-1 tels que le Liraglutide ou le Semaglutide, ont montré non seulement une non-infériorité versus un placébo, mais également une supériorité avec une réduction des évènements cardio-vasculaires majeurs (37).

Ces nouvelles données ont amené la plupart des sociétés savantes nationales et internationales à modifier leurs recommandations, comme nous venons de le voir.

VI. Présentation et justification de l'étude

Des évolutions majeures ont eu lieu depuis une quinzaine d'années, dans la prise en charge de cette maladie métabolique chronique. La prise en charge du patient diabétique dans sa globalité pour une médecine personnalisée et une approche centrée patient en sont les principaux fondements. Ainsi, dans la prise en charge coordonnée du patient diabétique de type 2, le médecin généraliste observe un rôle central. Devenue maladie chronique à la prévalence la plus élevée, elle est le quotidien des médecins généralistes, et il en va de leur action de soins primaires.

Le médecin généraliste est la plupart du temps le premier acteur de dépistage et œuvre dans la mise en route et le suivi du traitement. La prise en charge du patient diabétique de type 2 reste l'apanage du médecin généraliste. En effet, selon l'étude ENTRED de 2007, relayée par le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire de Santé Publique France de 2009 (53) et la HAS en 2013, les patients sont vus 9 fois dans l'année par le médecin généraliste en moyenne. 67% d'entre eux consultent leur médecin traitant au moins 6 fois (54).

Il est également le principal informateur au sujet de la maladie (82% des DT2 s'informent auprès de leur médecin), et le pivot de la surveillance de la mise en pratique des nouvelles conduites du patient : seulement 10% des patients diabétiques ont bénéficié d'une consultation avec un endocrinologue dans l'année (55).

La prise en charge, pour chaque patient, à chaque étape de l'escalade thérapeutique, se veut fondée sur l'Evidence Based Medecine (EBM) : les préférences du patient, l'expérience du clinicien prescripteur, et les données de la science. Les recommandations doivent ainsi être une aide à la décision du praticien. Or, les recommandations actuelles en termes de DT2 sont nombreuses, et la prise en charge de l'hyperglycémie chronique est devenue « extraordinairement complexe » comme précisé lors du congrès ADA/EASD de 2018.

Bien que les analogues du GLP-1 aient démontré leur efficacité à travers de nombreuses études (notamment l'étude LEADER), les modalités de prescription en condition n'ont jusqu'à alors été que peu étudiées. Une étude, réalisée en 2012 dans la région Midi-Pyrénées auprès des médecins spécialistes en charge du DT2 (56), a révélé que ces médecins sollicités témoignaient d'une aisance à la prescription de ces analogues du GLP-1.

Mais qu'en est-il de la position des médecins généralistes face à cette nouvelle classe thérapeutique, quelles connaissances en ont-ils ? Quelles recommandations suivent-ils pour leur prescription ?

Le propos principal de cette étude est de réaliser un état des lieux de la pratique des médecins généralistes de Charente et de Charente Maritime, dans la prescription des analogues du GLP1, dans le DT2, et d'analyser les raisons pour lesquelles ils les prescrivent ou les freins à cette prescription. Par cette étude nous souhaitions évaluer leurs connaissances et leur adhérence aux dernières recommandations en la matière. Notre volonté grâce à ce travail serait de faciliter la prescription de ces thérapeutiques chez les patients en échappement sous hypoglycémiants per os à doses maximales

tolérées. L'objectif secondaire était de définir le besoin de formation complémentaire au sujet de la prise en charge du DT2.

1. *Matériels et méthodes*

a) Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle transversale descriptive. La collecte des données pour cette évaluation de pratique professionnelle a été réalisée par le biais d'un questionnaire anonyme. Ce questionnaire interrogeait l'état des connaissances des médicaments de la voie des incrétines, ainsi que les habitudes et les modalités de prescription de la population étudiée.

b) Population de l'étude

Le recrutement a été réalisé chez les médecins généralistes de Charente et de Charente Maritime, inscrits à l'Ordre des Médecins, installés ou en cours d'installation, et exerçant une activité libérale de soins primaires. Les médecins généralistes œuvrant en structure hospitalière étaient exclus, de même que les médecins spécialistes. Nous devions être en possession de leurs coordonnées électroniques pour les contacter. Nous avons donc réalisé un échantillonnage de commodité (accessibilité et proximité du chercheur), en contactant environ 480 médecins sur les deux départements.

La géographie de recherche s'est portée sur ces deux départements car elle constitue les lieux de stages et/ou d'exercice de la thésarde.

c) Diffusion de l'enquête

La diffusion du questionnaire a été réalisée par mail, à partir d'un lien URL menant sur une page internet, à l'aide du logiciel Google Forms®. L'enquête était en ligne du 6 Octobre 2019 au 06 Novembre 2019.

Les médecins généralistes ont été contactés par mail, par le biais :

- du Conseil Département de l'Ordre des Médecins (CDOM) de Charente (16),
- d'une liste de recensement des médecins généralistes et spécialistes de Charente-Maritime (17) réalisée par un médecin généraliste de Charente Maritime, du Réseau Atlantique Diabète, recensement datant de 2017,
- d'une récupération des adresses mails de la plupart des Maitres de Stage Universitaires listés sur le COGEMS (correspondant aux terrains de stages disponibles en Charente-Maritime pour la période 2019-2020),
- de la diffusion, par le CDOM de Charente-Maritime, du questionnaire sur son site internet.

Nous n'avions pas accès à la liste de diffusion du CDOM 16. Chaque médecin a reçu un courriel présentant notre étude et son objectif principal, accompagné du lien URL internet permettant d'accéder à la page web pour la réponse à l'enquête. En ce qui concerne les médecins de Charente, le CDOM 16 se chargeait de transférer notre mail à l'ensemble des médecins répertoriés. Nous avons effectué un premier envoi par courrier électronique, puis une relance quinze jours après.

Nous avons fait le choix de l'envoi d'un questionnaire de participation par mail pour une rapidité de diffusion, un nombre de réponses espéré plus important malgré un taux de participation réservé par rapport au contact direct avec les médecins, une meilleure efficacité vis-à-vis du recueil de données par rapport aux outils plus traditionnels comme les entretiens semi-dirigés, ou les entretiens téléphoniques.

Pendant la durée de l'enquête, les réponses étaient encodées au fur et à mesure sur une base de données à l'aide du logiciel Excel. L'analyse a été réalisée via le logiciel « R-studio ».

Suite à ces deux envois, 61 médecins généralistes ont répondu via internet.

2. ***Résultats***

Nous avons obtenu un total de 61 réponses au questionnaire, sur environ 480 médecins contactés, soit un taux de réponses estimé de 12,7%.

a) Caractéristiques socio-démographiques des participants (questions 1 à 4)

72,1% des médecins répondants étaient installés en Charente Maritime, 27,9% en Charente.

La plupart des répondants exerçaient en milieu semi-rural (45,9%), 31,1% en zone urbaine, et 23% en milieu rural.

Parmi les médecins de Charente ayant répondu, une légère majorité venaient du milieu rural (41,2%), la répartition dans les autres secteurs était équivalente. Pour la Charente-Maritime, plus de la moitié des répondants venaient du secteur semi-rural (52,3%).

	Rural	Semi-rural	Urbain
En Charente (16)	41,2%	29,4%	29,4%
En Charente Maritime (17)	15,9%	52,3%	31,8%

Tableau 1 : Répartition des secteurs d'activité en fonction du département d'exercice

Concernant leur activité médicale, plus de la moitié des médecins répondants, soit 59,3% exerçaient en cabinet médical de groupe, quasiment un tiers en maison de santé pluri-disciplinaire (30,1%), et 10,2% exerçaient seul. Deux personnes n'ont pas répondu à cette question (3,4% de l'échantillon).

Nous n'avons pas directement demandé l'âge des médecins de l'échantillon, mais la variable choisie a plutôt été l'ancienneté d'exercice. Nous avons également décidé de ne pas traiter du genre dans ce questionnaire. 69% des répondants exerçaient en libéral depuis plus de 10 ans, 31% étaient installés depuis moins de 10 ans, et seulement 10% avaient entre 1 et 5 ans d'ancienneté.

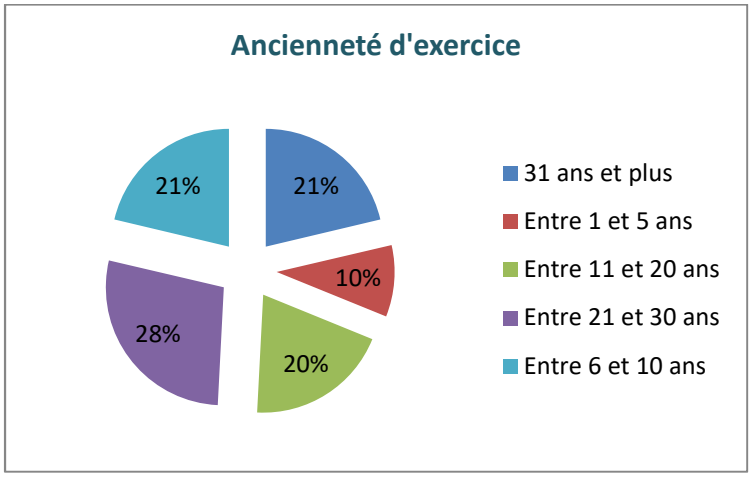


Figure 12 : Ancienneté d'exercice de l'échantillon

b) Connaissance des analogues du GLP-1 et évaluation du patient diabétique (questions 5 et 6)

Il résulte quatre canaux de connaissances principaux des incrétines et analogues du GLP-1. En majorité, les médecins ont pris connaissance des analogues du GLP-1 dans la littérature scientifique et médicale ou lors de la Formation Médicale Continue (38,5%). Un peu plus de 20% des réponses fait suite à l'intervention des visiteurs médicaux, et un peu moins de 20% à la lecture de compte-rendu d'hospitalisation ou de consultation de diabétologie. Enfin, les cours en faculté à ce sujet ou durant l'internat représentent 10,1% des réponses. Deux médecins en ont eu connaissance à l'occasion d'un appel à un spécialiste, et deux autres via le Réseau Atlantique Diabète. Enfin, un médecin mentionne l'apport de connaissances par ses internes.

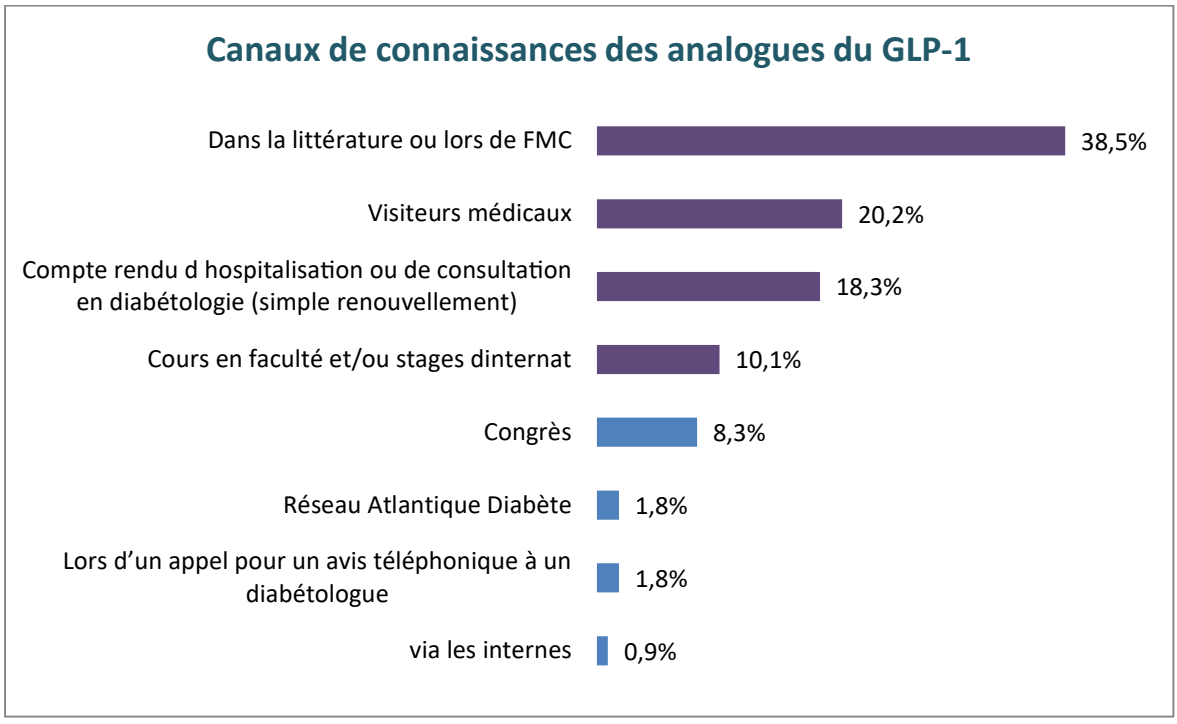


Figure 13 : Canaux de connaissances des analogues du GLP-1

Nous avons ensuite analysé les caractéristiques du patient auxquelles les médecins prêtaient le plus de considération pour effectuer leurs adaptations thérapeutiques.

L'élément le plus déterminant dans l'adaptation thérapeutique semble être la cible d'HbA1c, dans le pourcentage total de réponses, à 21,8%. Il faut noter que tous les médecins participants ont choisi la cible d'HbA1c, parmi tous les paramètres qui leur semblaient importants. Suivent de près la fonction rénale et l'âge du patient (respectivement 19,3% et 18,2% des réponses). La prise en compte des antécédents cardio-vasculaires dans la décision thérapeutique intervient en quatrième position. Le poids et le mode de vie du patient semblent également statistiquement représentatifs, mais de façon moindre.

Deux médecins ont souligné la balance bénéfice-risque, deux autres les éventuelles intolérances aux ADO. Un médecin soulève les préférences du patient comme paramètre déterminant l'adaptation thérapeutique, et un autre évoque la fonction hépatique.

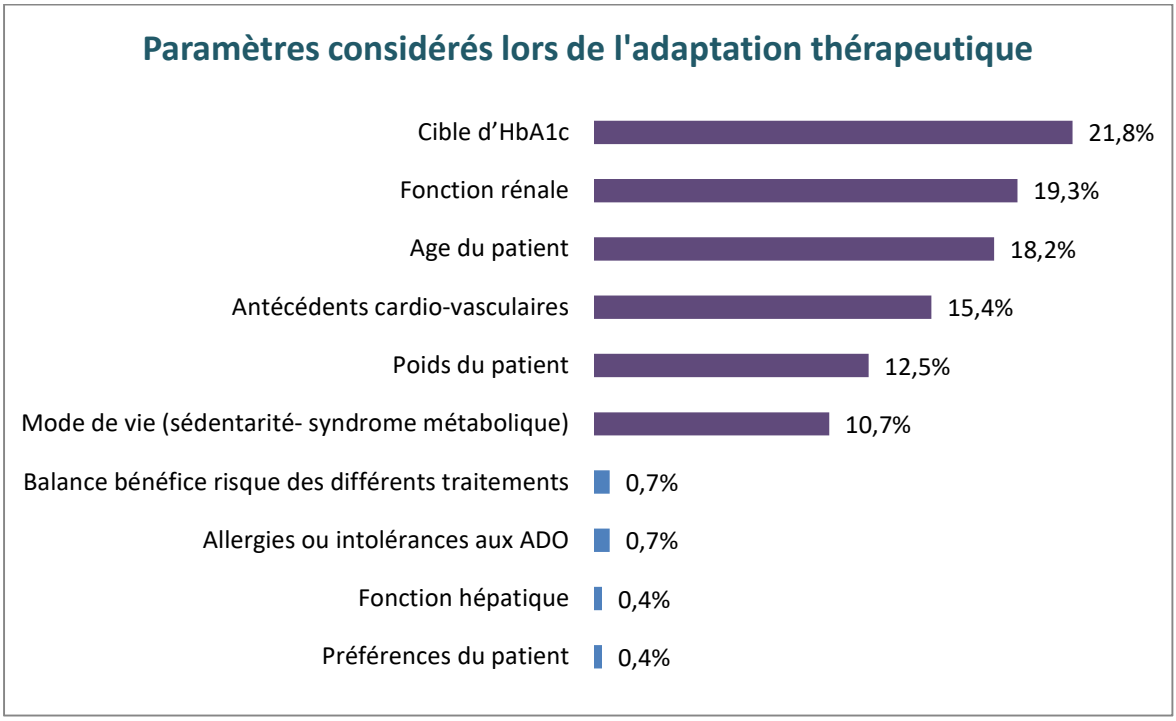


Figure 14 : Paramètres considérés lors de l'adaptation thérapeutique

c) Prescription des incrétines : mise en situation clinique (questions 7 et 8)

Une mise en situation a été proposée aux médecins participants sous la forme d'un court cas clinique, afin de mettre en évidence les différentes modalités d'adaptation thérapeutique. Quatre choix de réponses orientées avaient été proposés, mais les médecins avaient la possibilité d'évoquer une cinquième proposition.

Chez ce patient de 60 ans à l'antécédent d'infarctus du myocarde, de surpoids et de déséquilibre de son diabète (8.3% d'HbA1c) sous bithérapie Metformine et Sulfamide Hypoglycémiant, sans complication réelle micro-vasculaire, plus de la moitié des médecins répondants suggèrent un traitement de la voie des incrétines (54%). Un peu

plus d'un quart demande un avis auprès d'un diabétologue avant de réaliser une adaptation thérapeutique (26%), et 7% instaure une insulinothérapie en supplément.

Deux autres prescripteurs instaurent une insulinothérapie mais précisent également interrompre le sulfamide. Un des médecins interrompant le sulfamide pour instaurer une insulinothérapie évoque une augmentation de la mortalité avec l'association Metformine et sulfamide.

Trois médecins suggèrent une reprise voire un renforcement des mesures hygiéno-diététiques par le biais de l'éducation thérapeutique (réalisée par eux-mêmes ou par l'infirmière ASALEE de leur cabinet), avec une augmentation de la posologie de la bithérapie pour l'un d'entre eux.

Deux médecins estiment qu'il n'y a aucune adaptation à réaliser.

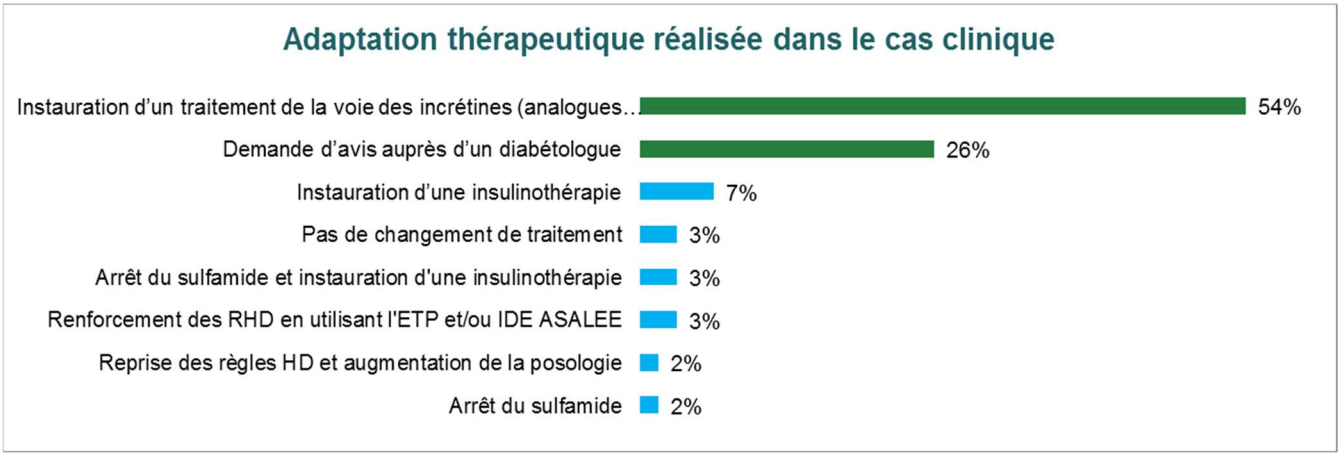


Figure 15 : Adaptation thérapeutique réalisée dans le cas clinique

Parmi les 54% ayant opté pour la mise en route d'un traitement de la voie des incrétines, nous avons comptabilisé un médecin ayant répondu « DPP-4 et arrêt des sulfamides », malgré le fait qu'il n'ait pas coché la case adéquate « instauration d'un traitement de la voie des incrétines ». Nous l'avons considéré comme souhaitant instaurer un traitement de la voie des incrétines pour cette question d'adaptation thérapeutique, mais nous ne l'avons pas pris en compte dans les prochains croisements réalisés.

En somme, 54% ont préconisé un traitement de la voie des incrétines, et 46% ont adopté une autre démarche.

Nous avons créé deux nouvelles variables afin d'étudier l'influence du secteur et de l'ancienneté d'exercice sur la prescription d'incrétines. Nous avons choisi dix ans d'exercice comme coupure. Il n'y a pas d'influence du secteur d'activité sur la prescription d'incrétines (p-value = 0.269).

Concernant l'ancienneté, un peu plus de la moitié des jeunes installés prescrivent plutôt une autre alternative que les incrétines (53%). Les médecins avec plus de dix ans d'ancienneté prescrivaient quant à eux dans plus de 50% du temps des incrétines (55%).

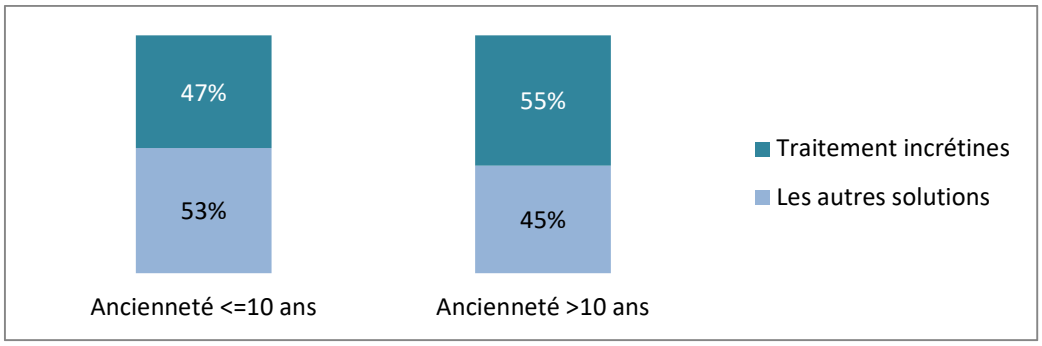


Figure 16 : Prescription des incrétines en fonction de l'ancienneté (p-value = 0.7959)

Pour faire préciser la prescription, nous avons demandé aux médecins ayant répondu en faveur d'une prescription d'incrétino-mimétiques, quelle option thérapeutique ils avaient choisi.

Parmi les 32 médecins ayant choisi spécifiquement de prescrire un traitement par incrétine, 78% prescrivent un inhibiteur des DPP-4, plus de la moitié en bithérapie après avoir supprimé le sulfamide (53%) et 25% en trithérapie.

19% des prescripteurs d'incrétines privilégient une bithérapie Metformine et analogue du GLP-1. Seulement un médecin prescrit l'analogue du GLP-1 en trithérapie.

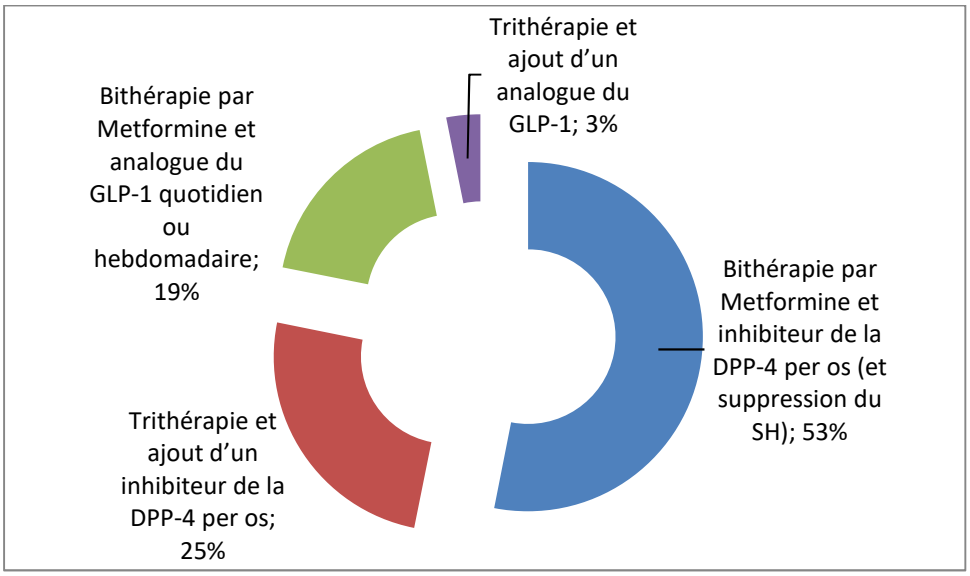


Figure 17 : Choix de l'incrétino-mimétique

d) <u>Orientation vers un spécialiste diabétologue (questions 9 et 10)</u>

54% des médecins répondant au questionnaire sollicitent l'avis d'un diabétologue après leur prescription. Cependant, nous avons souhaité savoir si la prescription d'incrétines modifiait la volonté d'orientation vers un diabétologue, grâce à la nouvelle variable crée.

43,8% des prescripteurs d'incrétines orientaient vers un diabétologue, 56,3% n'adressaient pas. En revanche, 65,5% des prescripteurs d'une autre solution que les incrétines orientaient vers un spécialiste.

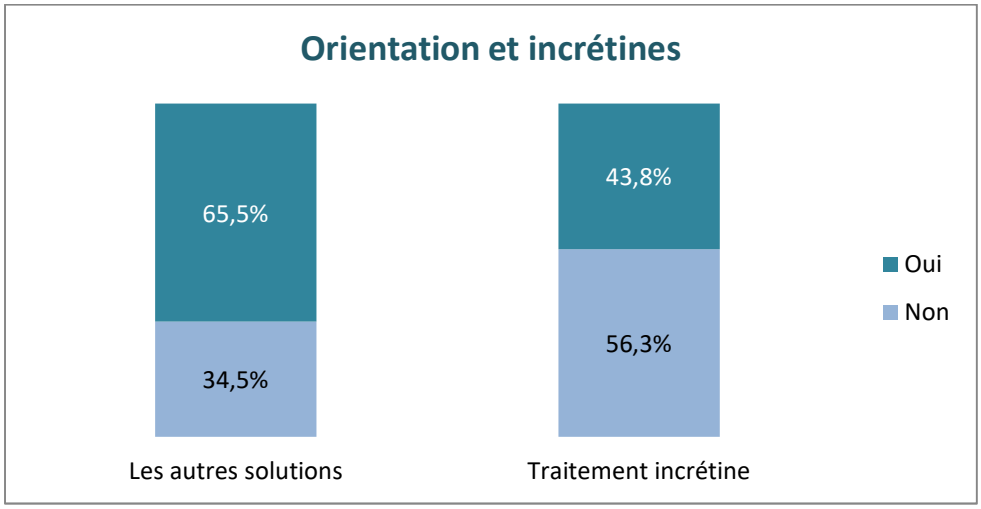


Figure 18 : Orientation vers un diabétologue en fonction de la prescription d'incrétines ou non(p-value = 0.148)

Parmi les médecins qui adressaient à un diabétologue, il apparaissait que la volonté principale était d'accentuer l'éducation thérapeutique du patient. L'organisation d'une coordination de soins et du suivi paraissait être le second intérêt. 22,4% des réponses représentaient les médecins désirant une réévaluation de leur choix thérapeutique. La réalisation d'un bilan des complications du diabète n'était pas un motif d'adressage.

Un médecin avait signifié dans cette question la difficulté d'obtenir un rendez-vous avec un diabétologue dans un délai acceptable.

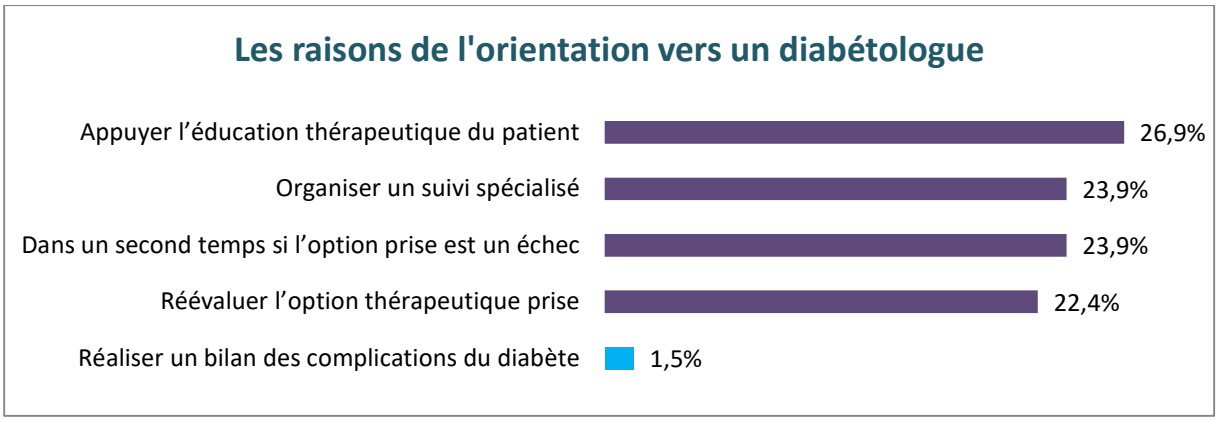


Figure 19 : Raisons de l'orientation vers un diabétologue

e) Connaissances des recommandations et prescription des analogues du GLP-1 (questions 11 à 13)

90,2% de l'échantillon connaissaient les recommandations de l'HAS de 2013, la moitié des médecins avaient connaissance de celles de la SFD, mais seulement 6,6% semblaient avoir lu celles de l'ADA/EASD de 2018, les plus récemment publiées.

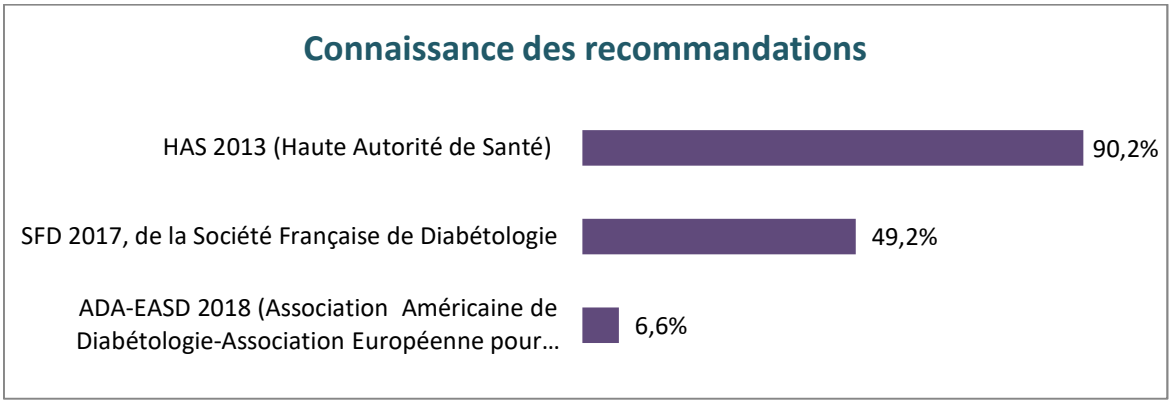


Figure 20 : Connaissances des recommandations

Nous nous sommes intéressés plus précisément aux sources mobilisées et utilisées dans la prescription du diabète de type 2.

Il apparaissait que les principales sources qui servaient aux prescriptions dans le cadre du diabète de type 2 étaient les recommandations de la SFD de 2017 ainsi que la revue « Prescrire », chacune à 29,8% de réponses, devant les recommandations de la HAS de 2013. Les Rémunérations sur Objectifs de Santé Publique (ROSP) et les recommandations ADA/EASD n'étaient que très peu utilisées. Deux médecins se servaient des Formations Médicales Continues (FMC) d'endocrinologie, et un médecin avait cité les travaux du Docteur BOUSSAGEON comme aide au choix dans la prescription. Un autre avait cité les réunions au sein du RAD.

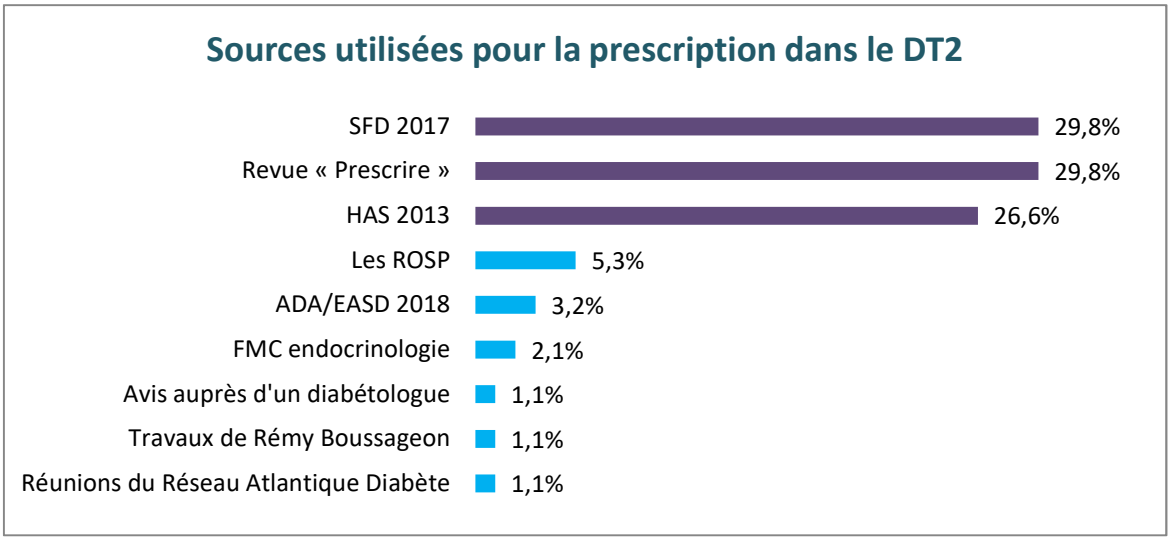


Figure 21 : Sources utilisées pour la prescription dans le diabète de type 2

Néanmoins, en croisant la variable de prescription des incrétines, et les sources utilisées pour la prescription d'une adaptation thérapeutique dans le diabète de type 2, il s'avérait que seulement 29% de ceux qui se servaient de la revue « Prescrire » prescrivaient des incrétines (gliptine ou analogue du GLP-1), dans 71% des cas ils prescrivaient autre chose.

Parmi ceux qui mobilisaient les recommandations de la SFD de 2017 pour leur prescription, 68% prescrivaient des incrétines. 60% des médecins généralistes qui se basaient sur les recommandations de la HAS de 2013 prescrivaient des incrétines.

4 médecins sur 5 qui utilisaient les ROSP comme base de prescription, introduisaient des incrétines.

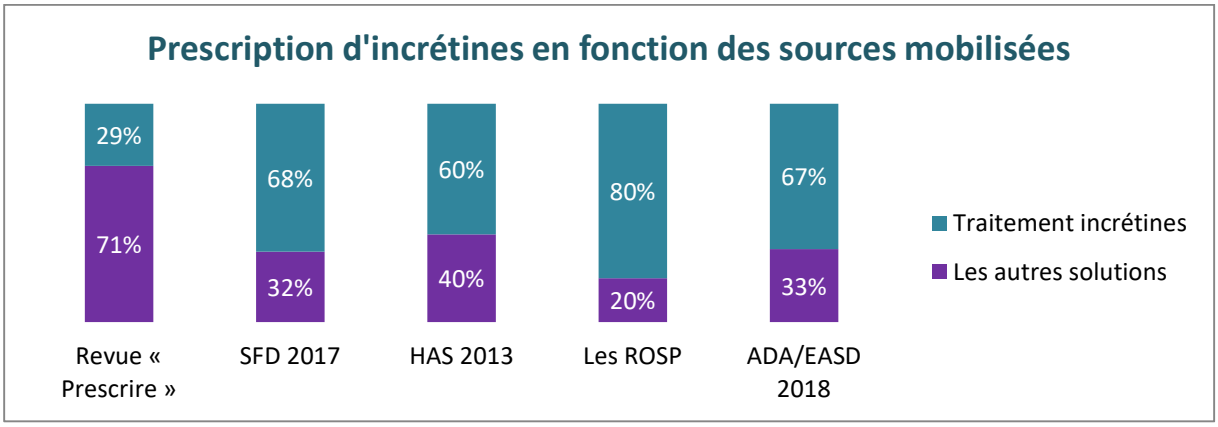


Figure 22 : Prescription des incrétines en fonction des sources mobilisés (p-value = 0.013)

Enfin, 62.4% des médecins répondant paraissaient d'accord avec le fait que les dernières recommandations plaçaient les analogues du GLP-1 très tôt dans l'intensification thérapeutique, pour bénéficier de leur effet protecteur cardio-vasculaire. Parmi eux, 11,5% sont tout à fait d'accord. 19,7% n'avaient pas d'avis à ce sujet.

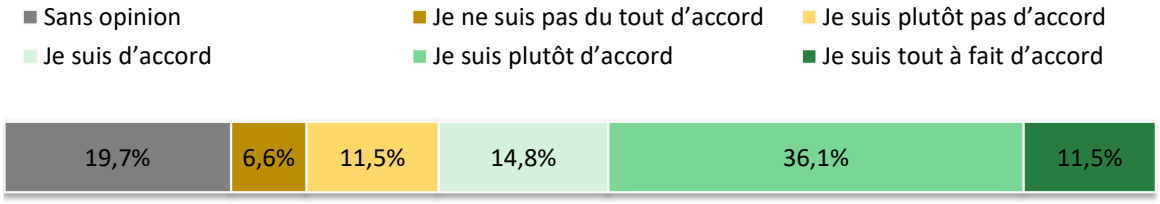


Figure 23 : Avis des médecins généralistes concernant l'effet protecteur cardio-vasculaire des analogues du GLP-1

f) Freins à la prescription et nécessité de formation complémentaire (questions 14 à 18)

Nous voulions comprendre quels étaient les freins à la prescription d'analogues du GLP-1.

Le frein le plus fréquemment cité était la crainte de la réticence du patient à ce type de traitement (était évoqué notamment une altération de la vie sociale, une compliance difficile, une observance ou une auto-gestion complexes), et ce dans 24,4% des réponses.

Le manque de formation ou de maitrise des modalités de prescription (du fait de recommandations nombreuses) était revenu souvent dans les réponses, à 18,7%.

L'appréhension des effets secondaires et le manque de temps en consultation pour l'instauration d'un tel traitement avaient été évoqué chacun à 14,6%.

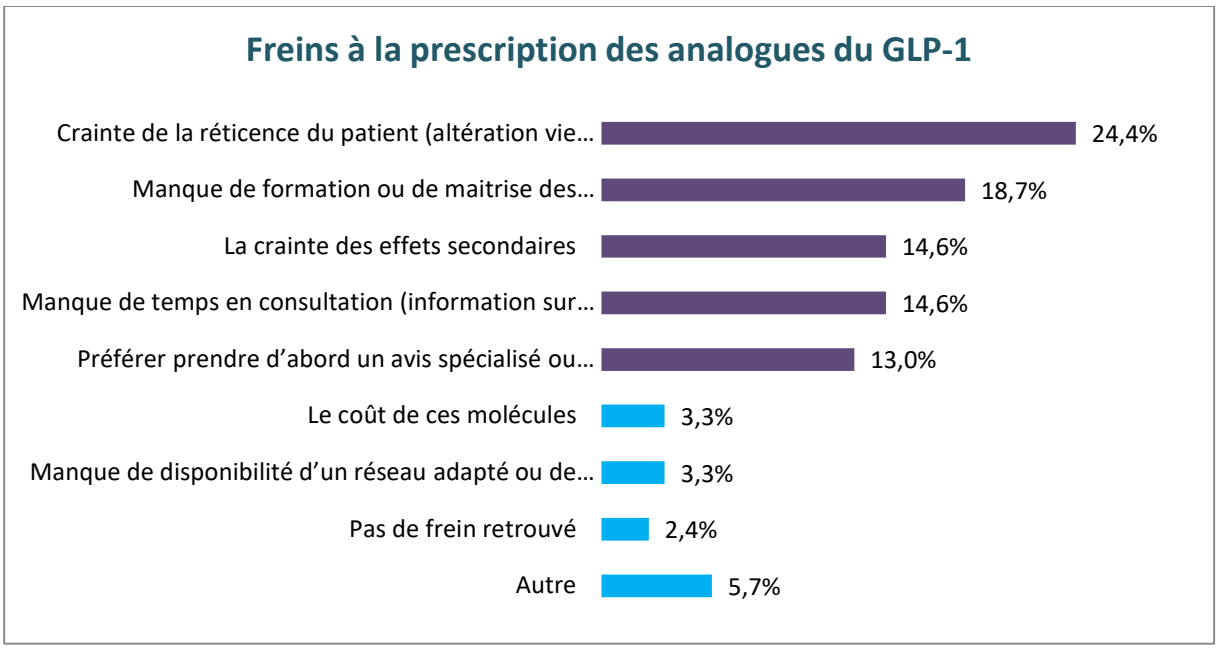


Figure 24 : Freins à la prescription des analogues du GLP-1

Selon les médecins répondants au questionnaire, le facteur principal facilitant la prescription d'analogues du GLP-1 semblait être la présence d'ateliers d'éducation thérapeutique en ambulatoire, pour 26,1% des réponses. L'aide d'une IDE à domicile pour la technique de thérapeutique injectable était sollicitée dans 22,5% des réponses.

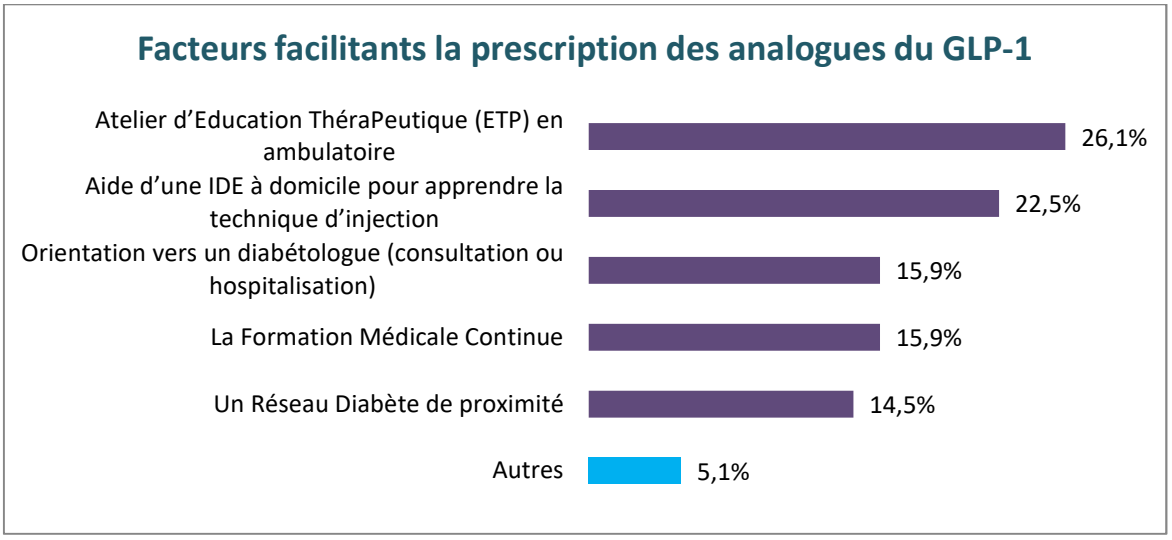


Figure 25 : Facteurs facilitants la prescription des analogues du GLP-1

Enfin, nous nous sommes intéressés au besoin et à la volonté de formation complémentaire dans le cadre d'une intensification de traitement à l'aide de ces récentes thérapeutiques.

75% des médecins ayant répondu au questionnaire évoquaient un intérêt pour une formation complémentaire de type « intensification du traitement chez le patient diabétique de type 2 ». La demande première visait à maitriser les modalités de l'escalade thérapeutique, dans 62,7% des cas. Un médecin avait précisé vouloir une information dénuée de tout conflit d'intérêt.

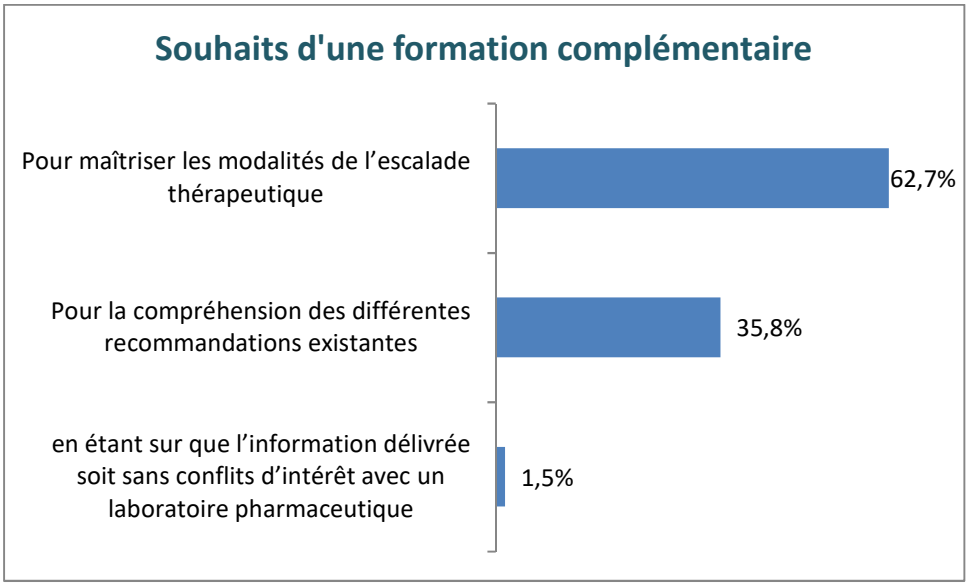


Figure 26 : Souhaits d'une formation complémentaire

Parmi le quart ne souhaitant pas de formation complémentaire, 29,4% évoquaient le manque de temps pour une formation complémentaire. 29,4% s'étaient déjà formés à ce sujet et commençaient à mettre cette prescription en pratique. Les autres médecins désiraient une formation indépendante, organisée par les médecins généralistes pour les médecins généralistes. D'autres évoquaient le simple fait de ne pas vouloir employer ces thérapeutiques.

Nous nous sommes rendu compte que l'ancienneté d'exercice n'influait pas sur l'intérêt apporté à une formation complémentaire : 89% des médecins ayant moins de dix ans d'exercice étaient intéressés par une formation complémentaire, et 69% des médecins installés depuis plus de 10 ans également.

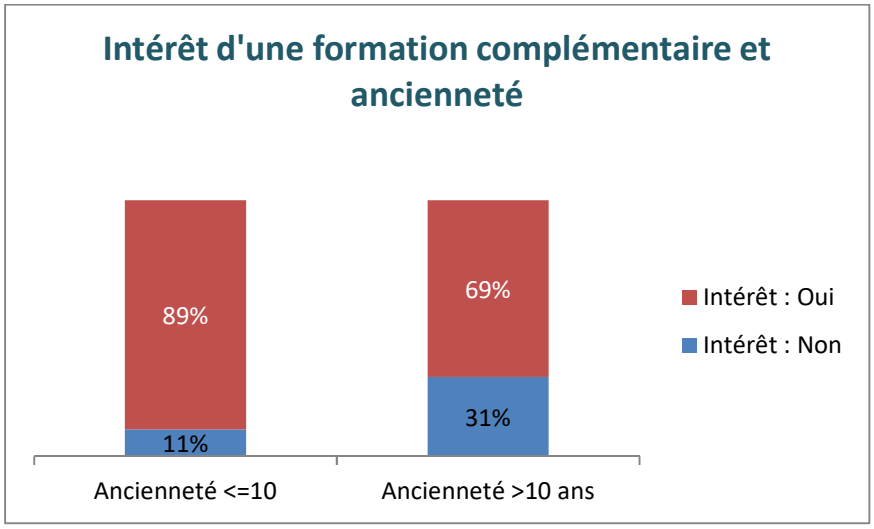


Figure 27 : Intérêt d'une formation complémentaire et ancienneté (p-value = 0.1631)

Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative du secteur d'activité dans la volonté d'une formation sur l'intensification du traitement, puisque 68% à 82% étaient intéressés, tous secteurs confondus. Les médecins en secteur semi-rural semblaient davantage demandeurs, mais étaient également les plus représentés dans l'échantillon.

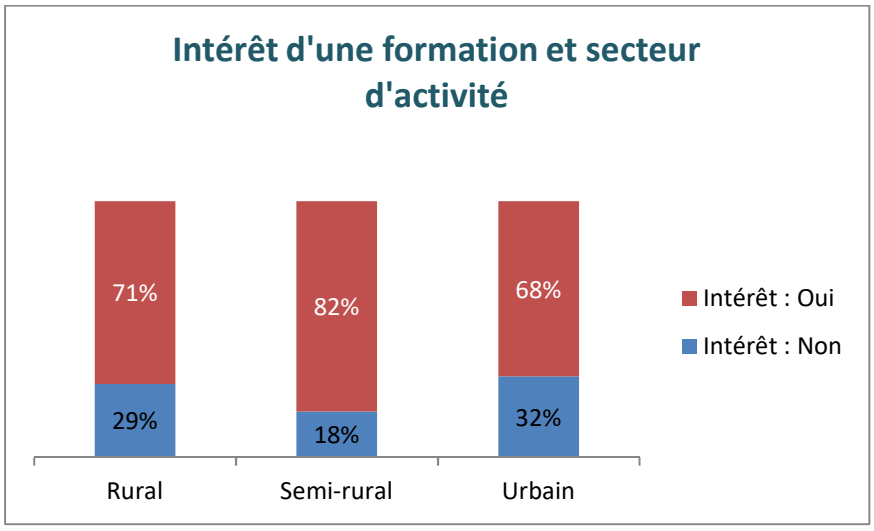


Figure 28 : Intérêt d'une formation et secteur d'activité (p-value = 0.5208)

En croisant la variable « prescription d'incrétines » et l'intérêt d'une formation complémentaire, nous nous sommes aperçues que 81% des médecins prescripteurs d'incrétines trouvaient un intérêt à cette formation. Parmi ceux qui prescrivaient autre chose qu'une incrétine, 69% étaient intéressés par cette formation.

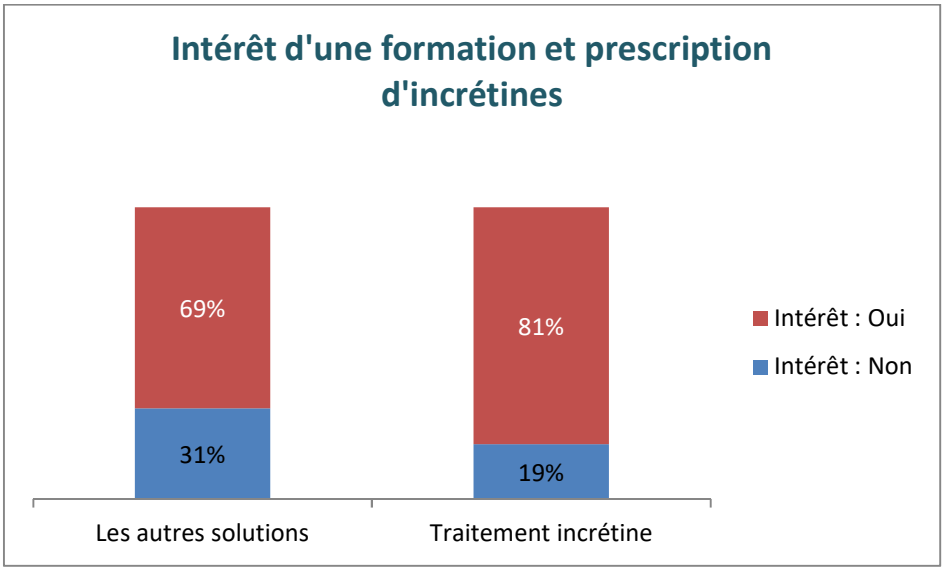


Figure 29 : Intérêt d'une formation complémentaire et prescription d'incrétines (p-value = 0.4151)

Enfin, le fait de connaitre une ou plusieurs des dernières recommandations n'influait pas sur l'intérêt porté pour une formation complémentaire : plus de 75% des médecins connaissant les dernières recommandations HAS, SFD et ADA/EASD souhaitaient tout de même une formation complémentaire sur l'intensification du traitement.

3. *Discussion*

a) Méthode de recherche

Nous avons préféré organiser notre état des lieux sur une page web à l'aide du logiciel Google Forms® pour la liberté dans le choix du moment de réponse à l'étude, pour faciliter la complétion des données recueillies ainsi qu'une extraction automatique de celles-ci par fichier Excel. Enfin, nous avons pensé que le sentiment d'anonymat, même si aucune donnée récupérée n'était sensible, éviterait un biais de déclaration et l'altération de la participation.

Les questions ont été adaptées à l'exercice de la médecine générale et le questionnaire court afin que la durée de l'enquête ne dépasse pas la dizaine de minutes. La majorité des questions étaient induites et fermées, et à réponses simples. L'enquête comportait cinq parties, avec une question « filtre » entre la deuxième et la troisième partie : cette question subsidiaire n'était adressée qu'aux médecins songeant aux incrétines pour l'adaptation thérapeutique du cas clinique proposé. Au total, 17 questions sur 18 au total étaient communes.

Nous avons obtenu un taux de participation de 12,7%, ce qui peut paraitre peu pour une étude. Le temps de recueil aurait pu être incriminé et jugé court, mais la relance effectuée au bout de quinze jours a démontré que les médecins répondaient dans les quelques jours suivants la diffusion ou la relance du questionnaire. Nous avons eu moins de réponses de la part des médecins généralistes de Charente, contactés directement par mail par le Conseil Départemental de l'Ordre. Les médecins

généralistes de Charente-Maritime ont été contactés personnellement par mails par l'auteure, et l'on pourrait penser que cela ait pu induire un biais de participation.

D'autre part, seulement 9,8% des médecins répondants avaient entre 1 et 5 ans d'ancienneté d'exercice, mais la liste des médecins, mise à disposition de l'auteure, datait de 2017, et pouvait ne pas comptabiliser les nouveaux installés, ce qui peut être un biais de recrutement. Cependant, la diffusion d'une enquête reste très complexe en Charente Maritime par rapport aux autres départements du Poitou-Charentes. Le fait que plus des deux tiers de l'échantillon avait plus de 10 ans d'exercice pouvait également constituer un biais d'amélioration des réponses.

Enfin, il persiste malgré tout dans un questionnaire un biais de déclaration. En effet, les médecins interrogés ou répondants peuvent craindre le jugement de leur pratique, et ainsi déclarer davantage ce qu'ils souhaiteraient faire plutôt que ce qu'ils pratiquent réellement, les réponses n'étant pas vérifiables. Cependant, au vue des réponses « Autres » disponibles dans la majeure partie des questions, les médecins répondants ont pu exprimer facilement leurs opinions.

b) Résultats de l'étude

L'âge moyen des médecins en Charente est de 52,6 ans, en Charente Maritime il est de 50 ans. La moyenne régionale de Nouvelle Aquitaine est de 50,85 ans, évaluation datant de 2018. L'échantillon semble donc représentatif de ces données (57).

Nous aurions pu nous demander si les médecins participants présentaient un attrait particulier ou s'ils étaient plus sensibilisés à la prise en charge du diabète de type 2. Or, nous n'avons pas seulement sélectionnés les médecins généralistes adhérant au Réseau Atlantique Diabète.

Le principal canal de connaissances des analogues du GLP-1 est la lecture de revues ou d'articles médicaux ainsi que la formation médicale continue, ce qui témoigne d'une envie certaines des médecins répondants de s'informer sur l'actualité thérapeutique. Néanmoins, l'influence des visiteurs médicaux et celle des comptes rendus de consultation ou d'hospitalisation de diabétologie est similaire. Le diabète de type 2 est l'une des maladies où les enjeux financiers pharmaceutiques sont les plus marqués, et cette présence des laboratoires n'est pas bien accueillie par un certain nombre de généralistes.

L'étude a permis de montrer que l'histoire cardio-vasculaire du patient n'arrive qu'en 4ème point de considération dans les paramètres permettant l'adaptation thérapeutique, ce qui pourrait témoigner d'un décalage entre les dernières recommandations diabétologiques et les habitudes de prise en charge et de prescription des MG. Les recommandations de la SFD et de l'ADA/EASD cherchent à mettre un point d'honneur aux antécédents cardio-vasculaires du patient dans la décision clinique. Toutefois, les praticiens semblent d'accord avec le fait que ces nouvelles recommandations mettent en avant l'effet protecteur cardio-vasculaire des analogues du GLP-1. La place des antécédents cardio-vasculaires dans la prise de décision clinique dans le diabète de type 2 s'avère désormais très importante, et les MG semblent être favorables à les prendre davantage en considération.

La cible d'HbA1c a été mentionnée par l'ensemble des médecins répondants et représente le premier critère observé pour réaliser l'adaptation thérapeutique.

Cependant, lors du cas clinique, les incrétines sont prescrites par plus de la moitié des médecins (54%). D'ailleurs, il n'y a pas d'influence du secteur d'activité dans la prescription d'incrétines (p-value = 0,269). D'autre part, l'ancienneté d'exercice n'influence pas non plus la prescription, même si les médecins avec plus de dix années d'exercice prescrivent un peu plus les incrétines que les plus jeunes installés (55% versus 47%).

Mais lorsqu'on analyse la prescription des incrétines, plus des trois quarts des médecins prescrivent une gliptine (78%), plutôt qu'un analogue du GLP-1. Ces analogues, thérapeutiques injectables, peuvent constituer un frein à l'acceptation du traitement ou à son observance. Les résultats de l'étude ENTRED 2007-2010 soulevaient déjà un défaut d'adhérence au traitement dans le diabète de type 2 (58). Or, dans cette pathologie chronique, l'adhésion est fondamentale pour diminuer le risque de complication, elle repose sur la relation de confiance médecin-patient. Le patient peut être frileux à un traitement injectable, ou méfiant face à la pertinence des conseils allégués en atelier d'éducation thérapeutique. Cette difficulté à l'adhésion du patient peut-elle constituer un obstacle à l'optimisation des connaissances dans les nouvelles thérapeutiques ? D'autre part, nous pouvons nous demander si ce n'est pas le médecin généraliste qui serait hésitant ou réservé quant à la prescription d'un traitement injectable. Cette question aurait pu être posée spécifiquement.

Néanmoins, ces comportements peuvent retarder la prescription des analogues du GLP-1, pour tenter d'induire une meilleure observance avec une galénique simplifiée. En effet, le premier frein retenu à l'initiation d'un traitement par analogue du GLP-1 est la crainte de la réticence du patient (24,4% des réponses). C'est à ce moment-là que le diabétologue entre en considération. En effet, l'éducation thérapeutique apparait dans notre questionnaire comme étant la raison principale d'orientation vers un diabétologue. L'orientation vers celui-ci apparait comme un facteur facilitant la prescription d'un analogue du GLP-1 dans 15,9% des cas. Les MG ont parfois recours au diabétologue dès l'échec d'une bithérapie (26% dans notre étude). Nous pouvons imaginer qu'ils songent à un traitement de la voie des incrétines et donc qu'ils sollicitent la confirmation du spécialiste. D'autres pourraient adopter une attitude plus prudente et interpeller l'avis du diabétologue afin d'effectuer la prise en charge médicamenteuse la plus efficace possible, du fait d'une HbA1c qui ne cesse d'augmenter dans un contexte cardio-vasculaire complexe.

L'orientation du patient vers le diabétologue reste toutefois partagée. 54% des médecins adressent leur patient, ceux prescrivant une autre solution qu'une incrétine orientant majoritairement (65,5%). Nous pouvons imaginer que les médecins prescrivant une incrétine n'orientent pas dans un premier temps vers le diabétologue, afin de se donner le temps d'observer l'efficacité de leur adaptation thérapeutique.

Néanmoins, nous aurions pu penser que les MG créaient davantage de coordination de soins avec le spécialiste. Malheureusement, dans les territoires examinés, notamment la Charente, il parait difficile de déléguer à un diabétologue, tant le délai pour une consultation ou une hospitalisation spécifique est parfois élevé, ou l'accès

difficile. Ceci constitue un réel frein à l'adressage. Ainsi, le pourcentage aurait probablement été plus élevé si la disponibilité des diabétologues sur ces territoires était plus importante. Cette question souligne le besoin et la nécessité des médecins généralistes d'un meilleur vecteur de communication entre la médecine de ville et les spécialistes hospitaliers. D'ailleurs, il aurait été intéressant de recouper le département avec l'orientation vers un diabétologue, pour évaluer le bénéfice, le soutien du Réseau Atlantique Diabète en Charente-Maritime.

Malgré tout, les MG semblent conscients de l'importance de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge de leurs patients, cet état d'esprit ressort dans notre étude : les ateliers d'éducation thérapeutique en ambulatoire apparaissent comme le premier facteur facilitant l'initiation d'un analogue du GLP-1. Vraisemblablement, cet engouement est dû au fait qu'une place importante est accordée à l'ETP sur le territoire de Poitou-Charentes, qui a vu naitre le système ASALEE en 2004 en Deux Sèvres, largement installé maintenant. Le manque de temps en consultation pour réaliser une information loyale, éclairée, adaptée et efficace est également soulevé comme frein à la prescription d'un analogue du GLP-1, jugée trop chronophage. Les ateliers d'ETP en ambulatoire permettent également de pallier à cette crainte.

Nous avons pu constater qu'au moins de la moitié des MG répondants connaissaient les dernières recommandations de la SFD de 2017, les premières françaises à évoquer la sécurité cardio-vasculaire des incrétines et à mettre en avant l'importance de la prévention cardio-vasculaire dans l'adaptation thérapeutique. Un des objectifs des spécialistes sera de les rendre plus accessibles aux MG, car il n'est pas facile de sélectionner la prise en charge idéale, tant les informations et sources disponibles sont nombreuses. La grande majorité des médecins connaissent les recommandations de la HAS de 2013 mais ne semblent pas forcément les prendre en compte puisque les deux sources primordiales à la base de leur prescription sont la revue « Prescrire » et les recommandations de la SFD de 2017 (29,8% chacune).

Nous pourrions ainsi nous dire que les médecins ne connaissant pas la SFD prescrivent essentiellement avec « Prescrire » et la HAS. Or, les lecteurs de « Prescrire » apparaissent nettement plus sceptiques quant à la prescription des incrétines, puisque dans 71% des cas, ils ne choisissent pas les incrétines. Dans 68% des cas, les connaisseurs de la SFD prescrivent des incrétines, et ceux qui se basent sur les ROSP en prescrivent dans 80% des cas.

Cette observation permet de mettre en exergue les deux préoccupations principales de nos médecins répondants : une information pauvre sur les effets secondaires avec un doute de l'efficacité sur la morbi-mortalité cardio-vasculaire des incrétines, mais également le besoin d'une indépendance pharmaceutique.

En effet, les médecins relèvent le manque de bénéfice démontré, notamment le manque de lectures sur la preuve d'une diminution des risques cardio-vasculaires à long terme. Cet effet protecteur reste à préciser selon eux, et la crainte des effets secondaires constituent un frein notable à la prescription des incrétines. Comme nous l'avons développé précédemment, des études ont été réalisés et sont plutôt rassurantes quant aux effets secondaires et au risque néoplasique pancréatique de

ces thérapeutiques. D'autres études sont en cours, notamment pour l'évaluation des risques sur le long terme.

D'autre part, ce qui ressort également du questionnaire est un besoin d'indépendance vis-à-vis des laboratoires. Nous pouvons retrouver et comprendre une certaine crainte, chez les praticiens de ville, d'être influencés par les laboratoires pharmaceutiques dans leurs prescriptions, quand on observe que les recommandations mettent en lumière une catégorie précise de médicaments.

75% des médecins généralistes répondants ne se sentent pas suffisamment formés et ressentent le besoin d'une nouvelle formation spécifique, ce qui démontre leur sensibilité à la prise en charge du DT2. La plupart du temps, leur désir est de maitriser les modalités de l'escalade thérapeutique. Ils évoquent également le besoin de formation faite le plus indépendamment des laboratoires, pour faciliter la compréhension et homogénéiser les recommandations en démarches « types ». Ce manque de formation ou de maitrise des modalités de prescription constitue le deuxième frein à la prescription des analogues du GLP-1.

Une des pistes d'amélioration visera la réalisation de formations complémentaires pour mieux appréhender les dernières recommandations, aider à la maitrise des modalités de l'escalade thérapeutique, afin d'homogénéiser la prise en charge sur le territoire et faciliter les interactions entre professionnels.

VII. Conclusion

Le diabète de type 2 est une maladie chronique évolutive qui nécessite une surveillance et une adaptation thérapeutique perpétuelle.

Les incrétino-mimétiques et notamment les analogues du GLP-1 apparaissent comme des thérapeutiques de choix chez le patient à risque modéré et haut risque cardio-vasculaire, du fait d'études de sécurité satisfaisantes. Ce traitement peut être instauré en ambulatoire, avec une augmentation croissante et progressive de sa posologie. L'adhésion du patient est primordiale dans l'instauration d'un tel traitement. Il doit être pris en charge dans sa globalité, et intégré à la décision clinique.

Seulement 10% des patients avaient bénéficié d'une consultation spécialisée de diabétologie, ce qui témoigne du rôle capital et central du médecin généraliste dans la prise en charge médicamenteuse et éducative du DT2.

Les dernières recommandations de l'HAS de 2013 ne positionnent que très loin les incrétines dans la prise en charge thérapeutique. Les recommandations récentes de la SFD et de l'ADA/EASD lui accordent une place plus précoce dans l'intensification thérapeutique.

A l'automne 2019, nous nous sommes intéressées à la pratique des médecins généralistes dans la prescription de ces nouvelles thérapeutiques, notamment les analogues du GLP-1, en soins primaires. Cette enquête de pratique a révélé que la moitié des médecins prescrivent des incrétines, cependant, les gliptines sont largement prédominantes. La principale raison réside tout d'abord dans la crainte de la réticence du patient à une thérapeutique injectable, pouvant entrainer une altération de la vie sociale, doutant également de l'observance et de la compliance du patient. D'autre part, l'autre frein rapporté à la prescription des analogues du GLP-1 est le manque de formation ou de maitrise des modalités de prescription.

Les médecins éprouvent le besoin de plus de preuves quant à la morbi-mortalité cardio-vasculaires et le risque d'apparition d'effets secondaires. Ils évoquent également un souci d'indépendance pharmaceutique de l'information diffusée. La lecture des diverses recommandations récemment publiées et validées, françaises européennes et américaines, relatives à la controverse des incrétines, se devrait d'être plus disponible.

Leur souhait pour faciliter l'initiation de ces traitements serait d'avoir accès à un accompagnement plus important sur les deux tableaux : pour le patient surtout, grâce à des ateliers d'ETP en ambulatoire ou la présence d'IDE pour les formes injectables ; mais également pour eux-mêmes. Nous ressentons, en outre, le besoin d'une disponibilité supérieure des diabétologues, éventuellement envisageable avec le développement de plus de réseaux de proximité, afin de faciliter l'accès à ce spécialiste. Le maillage territorial est une priorité pour nos médecins généralistes.

Enfin, le manque de formation a été mis en avant : 75% des médecins répondants souhaitent une formation complémentaire portant sur l'intensification thérapeutique. Une des pistes d'amélioration de la considération de ces thérapeutiques serait la réalisation de formation spécifique, animée par des spécialistes ou des généralistes à d'autres généralistes, qui pourrait dé-diaboliser et simplifier la complexité de l'escalade thérapeutique et l'emploi des analogues du GLP-1.

Les MG de Charente et de Charente Maritime sont conscients de leur implication dans la prise en charge du DT2, et souhaitent s'affranchir des difficultés pour prescrire ces nouvelles thérapeutiques.

VIII. Bibliographie

1. Diabète [Internet]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes

2. Diabète : trop de malades n'ont pas encore accès au diabétologue. 2016;2.

3. International Diabetes Federation - Facts & figures [Internet]. Disponible sur: https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html

4. Bonaldi C, Romon I, Fagot-Campagna A. Impacts du vieillissement de la population et de l'obésité sur l'évolution de la prévalence du diabète traité: situation de la France métropolitaine à l'horizon 2016. Bull Epidemiol Hebd. 7 mars 2006;10:69‑71.

5. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/le-poids-du-diabete-en-france-en-2016.-synthese-epidemiologique

6. Ricci P, Blotière P-O, Weill A. Diabète traité : quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ? :16.

7. Mandereau-Bruno L. PRÉVALENCE DU DIABÈTE TRAITÉ PHARMACOLOGIQUEMENT (TOUS TYPES) EN FRANCE EN 2015. DISPARITÉS TERRITORIALES ET SOCIO-ÉCONOMIQUES / PREVALENCE OF PHARMACOLOGICALLY-TREATED DIABETES (ALL TYPES) IN FRANCE IN 2015. TERRITORIAL AND SOCIO-ECONOMIC DISPARITIES. 2017;6.

8. Bonaldi C, Vernay M, Roudier C, Salanave B, Castetbon K, Fagot-Campagna A. O68 Prévalence du diabète chez les adultes âgés de 18 à 74 ans résidant en France métropolitaine. Étude nationale nutrition santé, 2006-2007. Diabetes Metab. mars 2009;35:A18.

9. Données épidémiologiques sur le diabète en régions [Internet]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/diabete/donnees-epidemiologiques-sur-le-diabete-en-regions

10. Gérard A, Joseph A, Benoît B, Frank B, Christophe B, Michel C, et al. LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE. :104.

11. BOSDiabete10.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.ors-poitou-charentes.org/pdf/BOSDiabete10.pdf

12. SFEndocrino [Internet]. Disponible sur: http://www.sfendocrino.org/article/826/poly2016-item-245-ndash-ue-8-diabete-sucre-de-types-1-et-2-de-l-enfant-et-de-l-adulte-complications

13. Les chiffres du diabète en France | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france

14. 438_MG_2013_912_859.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.bichat-larib.com/bichat_bibliotheque_articles/438_MG_2013_912_859.pdf?numero_etudiant=

15. Netgen. Diabète de la personne âgée : une prise en charge sur mesure [Internet]. Revue Médicale Suisse. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-389/Diabete-de-la-personne-agee-une-prise-en-charge-sur-mesure

16. Mordarska K, Godziejewska-Zawada M. Diabetes in the elderly. Przegląd Menopauzalny Menopause Rev. juin 2017;16(2):38‑43.

17. Chap17_Diab_age.pdf [Internet]. Disponible sur: http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap17_Diab_age.pdf

18. Kim W, Egan JM. The Role of Incretins in Glucose Homeostasis and Diabetes Treatment. Pharmacol Rev. déc 2008;60(4):470‑512.

19. Netgen. Analogues du GLP-1 versus inhibiteurs du SGLT-2 pour les diabétiques de type 2 obèses [Internet]. Revue Médicale Suisse. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-477/Analogues-du-GLP-1-versus-inhibiteurs-du-SGLT-2-pour-les-diabetiques-de-type-2-obeses

20. Bethel MA, Engel SS, Green JB, Huang Z, Josse RG, Kaufman KD, et al. Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). Diabetes Care. avr 2017;40(4):494‑501.

21. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 16 juill 2015;373(3):232‑42.

22. Netgen. Gliptines, sécurité cardiovasculaire et insuffisance cardiaque : le point après l'étude TECOS [Internet]. Revue Médicale Suisse. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2015/RMS-N-483/Gliptines-securite-cardiovasculaire-et-insuffisance-cardiaque-le-point-apres-l-etude-TECOS

23. Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs--FDA and EMA assessment. N Engl J Med. 27 févr 2014;370(9):794‑7.

24. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Drugs. janv 2015;75(1):33‑59.

25. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 5 oct 2011;(10):CD006423.

26. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 28 juill 2016;375(4):311‑22.

27. Diabète de type 2 : OZEMPIC, nouvel analogue du GLP-1 en injection hebdomadaire sous-cutanée [Internet]. VIDAL. Disponible sur:

https://www.vidal.fr/actualites/23196/diabete_de_type_2_ozempic_nouvel_analogue_du_glp_1_en_injection_hebdomadaire_sous_cutanee/

28. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. Lancet Diabetes Endocrinol. avr 2018;6(4):275‑86.

29. The French Pharmacovigilance Centers Network, Faillie J-L, Babai S, Crépin S, Bres V, Laroche M-L, et al. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. Acta Diabetol [Internet]. 19 déc 2013 [cité 4 nov 2019]; Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/s00592-013-0544-0

30. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas With Incretin Therapy in Humans With Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors. Diabetes. 1 juill 2013;62(7):2595‑604.

31. Anonymous. European Medicines Agency investigates findings on pancreatic risks with GLP-1-based therapies for type-2 diabetes [Internet]. European Medicines Agency. 2018. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-investigates-findings-pancreatic-risks-glp-1-based-therapies-type-2

32. EASD, antidiabétiques GLP-1, sigliptine, exenatide et risque de cancer [Internet]. Medscape. Disponible sur: http://francais.medscape.com/voirarticle/3280627

33. Halimi S. Cancers du pancréas et sécurité des incrétines : état des lieux en 2014. Médecine Mal Métaboliques. sept 2014;8(4):380‑91.

34. Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. BMJ. 17 févr 2016;i581.

35. Pas d'argument en faveur d'un sur-risque de cancer du pancréas associé aux incrétinomimétiques chez les patients diabétiques de type 2 : une étude de l'ANSM - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pas-d-argument-en-faveur-d-un-sur-risque-de-cancer-du-pancreas-associe-aux-incretinomimetiques-chez-les-patients-diabetiques-de-type-2-une-etude-de-l-ANSM-Point-d-Information

36. Nauck MA, Muus Ghorbani ML, Kreiner E, Saevereid HA, Buse JB, LEADER Publication Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Effects of Liraglutide Compared With Placebo on Events of Acute Gallbladder or Biliary Disease in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk for Cardiovascular Events in the LEADER Randomized Trial. Diabetes Care. 9 août 2019;

37. Scheen A-J. Historique des études cardiovasculaires : de l'UGDP… aux dernières études. Médecine Mal Métaboliques. 1 mars 2017;11:2S15‑26.

38. Halimi S. UKPDS, ACCORD, VADT, ADVANCE : qu'en retenir et pour quelle pratique ? Un espoir et la confirmation du bon sens médical – Lessons from UKPDS, ACCORD, VADT, ADVANCE. An incentive to treat early hyperglycemia in type 2 diabetes? :5.

39. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. janv 2015;38(1):140‑9.

40. Fosse-Edorh S, Fagot-Campagna A, Detournay B, Bihan H, Eschwege E, Gautier A, et al. Impact of socio-economic position on health and quality of care in adults with Type 2 diabetes in France: the Entred 2007 study. Diabet Med J Br Diabet Assoc. nov 2015;32(11):1438‑44.

41. État de santé des personnes diabétiques en France [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2909846/fr/etat-de-sante-des-personnes-diabetiques-en-france

42. Entred 3 [Internet]. Disponible sur: https://etudes-et-enquetes/entred-3

43. Duclos M, Oppert J-M, Verges B, Coliche V, Gautier J-F, Guezennec Y, et al. Physical activity and type 2 diabetes. Recommandations of the SFD (Francophone Diabetes Society) diabetes and physical activity working group. Diabetes Metab. mai 2013;39(3):205‑16.

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

45. Prescrire l'activité physique : un guide pratique pour les médecins [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2875944/en/prescrire-l-activite-physique-un-guide-pratique-pour-les-medecins

46. Activités physiques et sportives : un guide pour faciliter la prescription médicale [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2878690/fr/activites-physiques-et-sportives-un-guide-pour-faciliter-la-prescription-medicale

47. ref_aps_dt2_vf.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/ref_aps_dt2_vf.pdf

48. Cariou B. Diabète de type 2 : les leçons des grands essais des années 2000. De l'intensification à la personnalisation. MISE AU POINT. 2015;74:5.

49. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2

50. VIDAL - Diabète de type 2 : prise en charge initiale - Prise en charge [Internet]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1440/diabete_de_type_2_prise_en_charge_initiale/prise_en_charge/

51. Darmon P. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. Médecine Mal Métaboliques. 2017;11:17.

52. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. déc 2018;41(12):2669‑701.

53. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/article/prise-en-charge-des-personnes-diabetiques-de-type-2-en-france-en-2007-et-tendances-par-rapport-a-2001

54. argumentaire_epidemiologie.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-03/argumentaire_epidemiologie.pdf

55. Druet C, Bourdel-Marchasson I, Weill A, Eschwege E, Penfornis A, Fosse S, et al. [Type 2 diabetes in France: epidemiology, trends of medical care, social and economic burden]. Presse Medicale Paris Fr 1983. mai 2013;42(5):830‑8.

56. Gourdy P, Sanz C, Cazals L, Labrousse-Lherminé F, Hanaire H. P1124 Modalités d'initiation du traitement par analogue du GLP-1 : enquête de pratiques en Midi-Pyrénées. Diabetes Metab. mars 2013;39:A60.

57. Cartographie de la population médicale : les grandes disparités de Nouvelle-Aquitaine [Internet]. France 3 Nouvelle-Aquitaine. Disponible sur: https://france3-regions.francetvinfo.fr/nouvelle-aquitaine/cartographie-population-medicale-grandes-disparites-nouvelle-aquitaine-1586023.html

58. Tiv M, Viel J-F, Mauny F, Eschwège E, Weill A, Fournier C, et al. Medication adherence in type 2 diabetes: the ENTRED study 2007, a French Population-Based Study. PloS One. 2012;7(3):e32412.

Résumé

Introduction : L'évolution du diabète de type 2 en France est en permanente croissance et constitue un enjeu majeur de santé publique. L'optimisation de la stratégie thérapeutique devant la prévalence et les complications que cette pathologie entraine, semble fondamentale. L'innovation thérapeutique dans ce domaine est perpétuelle. Depuis une dizaine d'années, l'arsenal thérapeutique s'est élargi avec l'arrivée des médicaments de la voie des incrétines, notamment les analogues du GLP-1. De récentes recommandations des sociétés savantes de diabétologie ont été publiées.

Matériels et Méthodes : Dans ce contexte, nous nous sommes demandées comment les médecins généralistes appréhendaient la prescription des médicaments de la voie des incrétines en soins primaires, notamment ces analogues du GLP-1. Pour cela, à l'automne 2019, nous avons mené une étude observationnelle transversale descriptive par le biais d'un questionnaire anonyme, auprès de 61 médecins généralistes installés en Charente et en Charente-Maritime, afin d'évaluer leurs connaissances et leurs habitudes de prescription des analogues du GLP-1 dans le DT2.

Résultats : Nous avons pu mettre en évidence une hétérogénéité des pratiques : 54% des médecins prescrivaient des incrétines, et dans 78% des cas une gliptine. Ceux qui n'instauraient pas d'incrétines adressaient davantage leurs patients au diabétologue, dans 65,5% des cas, et ce pour renforcer l'éducation thérapeutique du patient. Néanmoins leur faible disponibilité avait été soulevée. Moins de la moitié des médecins avaient connaissance des dernières recommandations de la SFD. Les principaux freins soulevés à la prescription étaient la crainte de la réticence du patient à ces nouveaux traitements, et le manque de formation et de maitrise de ses modalités de prescription. De plus, l'effet protecteur cardio-vasculaire ne leur paraissait pas suffisamment démontré, et ils souhaitaient des preuves supplémentaires de leurs bénéfices au long terme. Les ateliers d'éducation thérapeutique en ambulatoire semblaient être la réponse la plus efficace pour faciliter l'initiation d'un tel traitement.

Conclusion : 75% des médecins répondants ne se sentaient pas suffisamment formés à l'intensification thérapeutique pour prescrire les analogues du GLP-1, et souhaitaient une formation complémentaire, cette dernière la plus indépendante des laboratoires pharmaceutiques. Le développement d'un maillage territorial plus important avec les diabétologues pour une meilleure collaboration était également une piste d'amélioration.

Mots clés : diabète de type 2, incrétines, analogues du GLP-1, gliptine, soins primaires, Charente

SERMENT

⌘⌖⌘⌖⌘

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

⌘⌖⌘⌖⌘