



**HAL**  
open science

# Stratégie thérapeutique envisagée après échec de la metformine : évaluation des pratiques des médecins généralistes

Julien Lacombrade

## ► To cite this version:

Julien Lacombrade. Stratégie thérapeutique envisagée après échec de la metformine : évaluation des pratiques des médecins généralistes. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02974241

**HAL Id: dumas-02974241**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02974241>**

Submitted on 21 Oct 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER  
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

**THÈSE**

Pour obtenir le titre de

**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par

**Julien LACOMBRADE**

Le 24 mai 2018

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ENVISAGÉE APRÈS ÉCHEC DE LA  
METFORMINE : ÉVALUATION DES PRATIQUES DES MÉDECINS  
GÉNÉRALISTES

Directrice de thèse : Madame le Professeur SULTAN Ariane

JURY

Président : Monsieur le Professeur LAMBERT Philippe

Assesseurs : Monsieur le Professeur AVIGNON Antoine

Madame le Professeur SULTAN Ariane

Madame le Docteur LOGNOS Béatrice



## ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves  
ALRIC Robert  
ARNAUD Bernard  
ASTRUC Jacques  
AUSSILLOUX Charles  
AVEROUS Michel  
AYRAL Guy  
BAILLAT Xavier  
BALDET Pierre  
BALDY-MOULINIER Michel  
BALMES Jean-Louis  
BALMES Pierre  
BANSARD Nicole  
BAYLET René  
BILLIARD Michel  
BLARD Jean-Marie  
BLAYAC Jean Pierre  
BLOTMAN Francis  
BONNEL François  
BOUDET Charles  
BOURGEOIS Jean-Marie  
BRUEL Jean Michel  
BUREAU Jean-Paul  
BRUNEL Michel  
CALLIS Albert  
CANAUD Bernard  
CASTELNAU Didier  
CHAPTAL Paul-André  
CIURANA Albert-Jean  
CLOT Jacques  
D'ATHIS Françoise  
DEMAILLE Jacques  
DESCOMPS Bernard

DIMEGLIO Alain  
DU CAILLAR Jacques  
DUBOIS Jean Bernard  
DUMAS Robert  
DUMAZER Romain  
ECHENNE Bernard  
FABRE Serge  
FREREBEAU Philippe  
GALIFER René Benoît  
GODLEWSKI Guilhem  
GRASSET Daniel  
GROLLEAU-RAOUX Robert  
GUILHOU Jean-Jacques  
HERTAULT Jean  
HUMEAU Claude  
JAFFIOL Claude  
JANBON Charles  
JANBON François  
JARRY Daniel  
JOYEUX Henri  
LAFFARGUE François  
LALLEMANT Jean Gabriel  
LAMARQUE Jean-Louis  
LAPEYRIE Henri  
LESBROS Daniel  
LOPEZ François Michel  
LORIOT Jean  
LOUBATIERES Marie  
Madeleine  
MAGNAN DE BORNIER  
Bernard  
MARY Henri  
MATHIEU-DAUDE Pierre

MEYNADIER Jean  
MICHEL François-Bernard  
MICHEL Henri  
MION Charles  
MION Henri  
MIRO Luis  
NAVARRO Maurice  
NAVRATIL Henri  
OTHONIEL Jacques  
PAGES Michel  
PEGURET Claude  
POUGET Régis  
PUECH Paul  
PUJOL Henri  
PUJOL Rémy  
RABISCHONG Pierre  
RAMUZ Michel  
RIEU Daniel  
RIOUX Jean-Antoine  
ROCHEFORT Henri  
ROUANET DE VIGNE LAVIT  
Jean Pierre  
SAINT AUBERT Bernard  
SANCHO-GARNIER Hélène  
SANY Jacques  
SENAC Jean-Paul  
SERRE Arlette  
SIMON Lucien  
SOLASSOL Claude  
THEVENET André  
VIDAL Jacques  
VISIER Jean Pierre

#### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude  
BLANC François  
BOULENGER Jean-Philippe  
BOURREL Gérard  
BRINGER Jacques  
CLAUSTRES Mireille  
DAURES Jean-Pierre  
DAUZAT Michel  
DEDET Jean-Pierre  
ELEDJAM Jean-Jacques

GUERRIER Bernard  
JOURDAN Jacques  
MAURY Michèle  
MILLAT Bertrand  
MARES Pierre  
MONNIER Louis  
PRAT Dominique  
PRATLONG Francine  
PREFAUT Christian  
PUJOL Rémy

ROSSI Michel  
SULTAN Charles  
TOUCHON Jacques  
VOISIN Michel  
ZANCA Michel

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

### PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)  
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé  
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie  
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale  
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation  
COMBE Bernard - Rhumatologie  
COSTA Pierre - Urologie  
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile  
COUBES Philippe - Neurochirurgie  
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie  
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire  
DAVY Jean Marc - Cardiologie  
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation  
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale  
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie  
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
ELIAOU Jean François - Immunologie  
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale  
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie  
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation  
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation  
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence  
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie  
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire  
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention  
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation  
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire  
MERCIER Jacques - Physiologie  
MESSNER Patrick - Cardiologie  
MOURAD Georges-Néphrologie  
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation  
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale  
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales  
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation  
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie  
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion  
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale  
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie  
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

### PU-PH de 1<sup>re</sup> classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion  
AVIGNON Antoine-Nutrition

AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie  
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie  
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale  
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive  
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie  
CAMU William-Neurologie  
CANOVAS François-Anatomie  
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion  
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
COLSON Pascal-Anesthésiologie-réanimation  
CORBEAU Pierre-Immunologie  
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques  
COURTET Philippe-Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale  
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation  
DAUVILLIERS Yves-Physiologie  
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale  
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire  
DEMOLY Pascal-Pneumologie ; addictologie  
DEREURE Olivier-Dermatologie - vénéréologie  
DROUPY Stéphane -Urologie  
DUCROS Anne-Neurologie -  
FRAPIER Jean-Marc-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence  
KOENIG Michel-Génétique moléculaire  
LABAUGE Pierre- Neurologie  
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation  
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie  
LECLERCQ Florence-Cardiologie  
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire  
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire  
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire  
MATECKI Stéfan -Physiologie  
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie  
MONDAIN Michel-Oto-rhino-laryngologie  
MORIN Denis-Pédiatrie  
NAVARRO Francis-Chirurgie générale  
PAGEAUX Georges-Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie  
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire  
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie  
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)  
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
TOUITOU Isabelle-Génétique  
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie  
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

#### **PU-PH de 2ème classe**

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie  
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire  
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
CAPTIER Guillaume-Anatomie  
CAYLA Guillaume-Cardiologie  
CHANQUES Gérald-Anesthésiologie-réanimation

COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie  
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale  
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation  
DAIEN Vincent-Ophtalmologie  
DE VOS John-Cytologie et histologie  
DORANDEU Anne-Médecine légale -  
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation  
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
GARREL Renaud -Oto-rhino-laryngologie  
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie  
GENEVIEVE David-Génétique  
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -  
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie  
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale  
HAYOT Maurice-Physiologie  
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie  
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie  
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence  
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile  
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie  
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie  
LAVIGNE Jean-Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
LE MOING Vincent-Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
LUKAS Cédric-Rhumatologie  
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale  
MORANNE Olivier-Néphrologie  
MOREL Jacques -Rhumatologie  
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
NOCCA David-Chirurgie digestive  
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale  
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie  
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie  
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
PRUDHOMME Michel-Anatomie  
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques  
RIVIER François-Pédiatrie  
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques  
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion  
ROUBILLE François-Cardiologie  
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation  
SEGNARBIEUX François-Neurochirurgie  
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie  
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire  
SULTAN Ariane-Nutrition  
THOUVENOT Éric-Neurologie  
THURET Rodolphe-Urologie  
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie  
VILLAIN Max-Ophtalmologie  
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
VINCENT Thierry-Immunologie  
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

### 2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

### 2<sup>ème</sup> classe :

AMOUYAL Michel

## **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

DAVID Michel

RAMBAUD Jacques

## **PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine**

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie)

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

## **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

### **MCU-PH Hors classe**

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RAMOS Jeanne-Anatomie et cytologie pathologiques

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

STOEBNER Pierre -Dermato-vénéréologie

### **MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

ALLARDET-SERVENT Annick-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOULLE Nathalie-Biologie cellulaire

BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline -Hématologie biologique

COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie

GIANSILY-BLAIZOT Muriel-Hématologie ; transfusion

GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion

LE QUINTREC Moglie-Néphrologie

MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie

MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire

PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire

PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction

RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie

SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie

STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie

TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière



YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie  
**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**  
BERTRAND Martin-Anatomie  
BRUN Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie  
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire  
GOUZI Farès-Physiologie  
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie  
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire  
LESAGE François-Xavier-Médecine et Santé au Travail  
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales  
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

#### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale**

COSTA David  
FOLCO-LOGNOS Béatrice

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard  
GARCIA Marc  
MILLION Elodie  
PAVAGEAU Sylvain  
REBOUL Marie-Catherine  
SEGURET Pierre

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

#### **Maîtres de Conférences hors classe**

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

#### **Maîtres de Conférences de classe normale**

BECAMEL Carine - Neurosciences  
BERNEX Florence - Physiologie  
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé  
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire  
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire  
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques  
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques  
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques  
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé  
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé  
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques  
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé  
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques  
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences  
MOUTOT Gilles - Philosophie  
PASSERIEUX Emilie - Physiologie  
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie  
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

### **PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie  
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
FAILLIE Jean-Luc-  
Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique  
HERLIN Christian -Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie  
HERRERO Astrid-Chirurgie générale  
PANTEL Alix-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
PERS Yves-Marie-Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie

## REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Philippe LAMBERT qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon respect le plus profond.

À Monsieur le Professeur Antoine AVIGNON et Madame le Docteur Béatrice LOGNOS, qui me font l'honneur de juger ce travail. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon respect le plus profond.

À Madame le Professeur Ariane SULTAN, qui m'a fait l'honneur de diriger ces travaux, à vous qui m'avez si bien guidé depuis le début et qui m'avez permis de trouver la motivation nécessaire à ce travail. Merci pour l'investissement, l'aide précieuse et la bienveillance dont vous avez fait preuve tout au long de ce projet.

A mes parents, qui m'ont donné les moyens d'arriver à ce jour et qui ont continué à y croire malgré les peurs que j'ai pu leur faire à l'école et à la faculté. Merci pour vos sacrifices et votre investissement dans l'aboutissement de mes études, sans vous je ne serais jamais devenu ce que je suis aujourd'hui.

A Antoine, Marie Hélène et François, mes maîtres de stages qui ont su me donner une belle vision de la médecine générale rurale et me conforter dans le choix de cette belle spécialité. Encore bravo pour cette magnifique maison de santé dans laquelle j'adore venir travailler.

A Paul, sans qui je n'aurai probablement jamais réussi la P1, comme quoi un peu de rivalité de temps en temps ne fait pas de mal ;). Merci d'avoir été là tout le long de mes études (jusqu'à cette thèse pour lequel tu as fait le travail du DIM), pour me soutenir lors des moments difficiles et surtout pour bien se marrer, en espérant que les week-end 14 juillet à Vacqueyras reviennent un jour ! #mercijoséphine

A Guigui, merci à toi aussi pour le soutien et les rigolades qu'on a pu avoir à la faculté, le placard à la coloc et les discussions (pseudo) philosophiques associées, toutes ces soirées et week end vécus ensemble qui ont probablement contribué à l'honneur que tu m'as fait d'être le témoin de ton mariage et dont je suis très fier. #mercilaurent

Aux copings de Marseille qui connaissent l'ancienne version de moi-même : Tom, Simon, Benoit, Vincent et Alex, jamais les premiers à aller se coucher, jamais les derniers pour aller s'amuser ! #bonlesenfants

A Léa, parce qu'il faut toujours mettre une dédicace à Léa !

Et plus sérieusement merci pour ton soutien dans les moments difficiles et tes conseils toujours judicieux, pour les soirées passées et à venir à Giottani ; et bien entendu pour ton caractère légendaire ! #lebisoudupariauski

A mes anciens colocs de Sète : Bastien pour tes soutiens et ton écoute et Mathieu pour ton humour et tes râleries éternelles #carcafamily

Aux copings de Montpellier qui connaissent une nouvelle version de moi-même (apparemment mieux que le précédente !) : Clem, Lolo, Hicham , Margaux, Jean Eudes, Lucille, Jacques, Maya et Bruno. Merci pour votre humour, votre bonne humeur et votre motivation éternelle. #lerockstorecetaitmieuxavant

A Martinours, puit de pop culture, merci pour les parties de Mario Kart, les lundi soir devant DBS et les fast food divers et variés le midi ! Et surtout merci pour avoir supporté mes râleries incessantes (même si je persiste à dire que je ne trouve pas que je râle tant que ca!) #lerouxtemmerdes

A Ali, merci pour ces moments passés en service d'addicto et à la coloc et surtout merci de m'avoir permis de rencontrer Carolours. Probablement que ton rôle sera important dans l'avenir de cette belle relation ! #teasingpirequelaprochainesaisondeGOT

A Carolours, mère des dragonours, reine de la tanière des ours et gardienne du mauvais caractère du Choupinours. Merci de l'amour et du soutien que tu as pu m'apporter durant ces 2 années, de tous ces beaux voyages passés ensemble (et ce n'est que le début !), d'avoir su m'accepter au quotidien malgré mes « rares » défauts et mes râleries (Cf paragraphe Martinours), et bien entendu pour ta motivation et ton énergie inépuisables qui nous ont permis de faire tant de belles choses. Merci à ta famille d'avoir fait de toi une si belle personne, toujours prête à aider son prochain et à rendre service aux autres, qui font de toi la personne que j'aime tant. Vivement que la saison 2 commence ;) #ours

Et bien sûr à Charlotte pour ton être un bon et gentil toutou ! #Ocôtèdeboeuf

# SOMMAIRE

## **INTRODUCTION**

### PARTIE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2

#### A. Les mécanismes de l'insulinorésistance

#### B. Les altérations de l'insulinosécrétion

### PARTIE 2 : LA PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE DE TYPE 2

#### A. Les objectifs de la prise en charge des personnes diabétiques de type 2 (DT2)

1. Effets sur le micro angiopathie
2. Effets sur la macro angiopathie
3. Les conseils nutritionnels et d'activité physique chez les patients DT2

#### B. Les Antidiabétiques Oraux (ADO) disponibles en France et leurs modes d'action

1. Les médicaments agissant sur l'insulinorésistance
2. Les médicaments agissant sur l'insulinosécrétion
3. Les incrétinomimétiques

#### C. Individualisation de l'objectif glycémique : quelle Hba1c pour quel patient ? (HAS 2013)

1. Patients présentant un DT2 (cas général)
2. Patients de plus de 75 ans
3. Patients ayant un antécédent cardiovasculaire connu
4. Patients présentant une insuffisance cardiaque
5. Patients présentant une insuffisance rénale chronique

#### D. La pratique des médecins généralistes (MG) français

## **MATERIEL ET MÉTHODES**

A. Objectifs

B. Type d'étude

C. Population cible

D. Outils

E. Transmission du questionnaire

F. Analyse des résultats

## **RESULTATS**

A. Réponses aux questionnaires

B. Analyse des données

1. Analyse descriptive de la population de MG
2. Analyse descriptive des pratiques des MG
3. Analyse bivariée des réponses en fonction des caractéristiques socio démographiques

## **DISCUSSION**

A. Analyse et interprétation des réponses aux questionnaires

1. Résumé des caractéristiques des MG
2. Quels sont les éléments qui vont orienter la prescription des MG ?
3. Points de concordance entre les différentes classes thérapeutiques
4. Points de différence entre les différentes classes thérapeutiques

*B. Commentaires de l'analyse bivariée*

1. Principaux points de différence en fonction des caractéristiques des MG
2. Interprétation

*C. Avantages et Limites de l'étude*

1. Avantages
2. Limites

*D. Corrélations et différence entre les recommandations et la pratiques des MG*

1. Elements pris en compte dans les recommandations
2. Elements non pris en compte dans les recommandations

**CONCLUSIONS**

**REFERENCES**

**ANNEXES (CD)**

# INTRODUCTION

## PARTIE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2

Le diabète de type 2 se définit par une hyperglycémie chronique. Selon L'OMS (1), le diabète de type 2 est lié à deux anomalies physiopathologiques : d'une part une diminution de la sensibilité à l'insuline au niveau des tissus cibles (ou insulino-résistance) et d'autre part un déficit de l'insulinosécrétion (ou insulino-pénie).

### A. PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2

L'hyperglycémie à jeun et post prandiale observée dans le diabète de type 2 est secondaire à la diminution du captage périphérique du glucose, et à une augmentation de la production hépatique de glucose, liée à l'incapacité de l'insuline à inhiber celle-ci et à contrôler la lipolyse.

#### 1. MÉCANISMES DE L'INSULINORÉSISTANCE

Plusieurs facteurs vont participer à l'insulino-résistance.

##### **Le rôle de l'environnement**

Les conditions d'environnement des sociétés dites développées favorisent l'obésité et donc l'insulino-résistance : alimentation hypercalorique, l'urbanisation, la mécanisation du travail, ainsi que celle des transports conduisent à une sédentarité croissante.

Les études interventionnelles fondées sur une simple modification de l'alimentation et une réadaptation de l'activité physique ont fait la preuve de leur efficacité en prévention primaire et secondaire du diabète de type 2 en diminuant l'insulino-résistance (2 ;3 ;4).

##### **Le rôle du vieillissement**

Par ailleurs, le vieillissement favorise aussi le développement du diabète de type 2 du fait d'une diminution de la masse musculaire, responsable d'une augmentation des besoins en insuline. La prévalence du diabète augmente donc avec l'âge (5).

### **Le rôle de l'obésité**

L'obésité est associée dans 80% des cas au diabète de type 2 et est en elle-même un facteur responsable de l'insulinorésistance (6). Les mécanismes par lesquels l'augmentation de la masse adipeuse diminue l'action de l'insuline sont nombreux (6 ; 7) : activation de voies de l'inflammation, sécrétion de cytokines (exemple TNFalpha), libération d'acides gras libres dans la circulation systémique entre autre.

### **Le rôle des déterminants génétiques**

Il existe des déterminants génétiques qui contrôlent le métabolisme énergétique, c'est à dire la plus ou moins grande susceptibilité à développer un excès pondéral pour une même situation nutritionnelle (7).

## **2. ALTÉRATIONS DE L'INSULINOSÉCRÉTION**

Les altérations de l'insulinosécrétion sont le dénominateur commun de toutes les formes de diabète. Elles apparaissent dès le stade d'hyperglycémie modérée à jeun et sont dues à plusieurs mécanismes.

### **Les anomalies de pulsatilité de la sécrétion d'insuline**

Chez les sujets non diabétiques, l'insuline, comme la plupart des hormones, est sécrétée à l'état basal selon un mode pulsatile, avec des pics de périodicité, compris entre 10 et 15 minutes et des oscillations plus amples et plus lentes de périodicité comprise entre 60 et 120 minutes (8).

Au cours du diabète de type 2, une diminution ou une disparition de la sécrétion oscillatoire rapide de l'insuline est décrite, et constitue un des éléments de la dysfonction insulaire (9 ;10 ;11). Cette anomalie apparaît précocement dans l'histoire naturelle du diabète de type 2.

### **Les anomalies de la cinétique de l'insulinosécrétion**

Une disparition de la phase précoce de l'insulinosécrétion a été décrite chez les Personnes atteintes de diabète de type 2 (12 ;13), dès que les glycémies à jeun dépassent 1,15g/l (14). Elle est présente tôt au cours de la maladie.



### **Les anomalies quantitatives et qualitatives de l'insulinosécrétion**

Les patients atteints de diabète de type 2 ont une insulino-pénie franche à l'état basal et après charge en glucose (15 ;16) (qu'ils soient de poids normal ou obèses).

Il existe en revanche une sécrétion anormale de pro-insuline et de peptides immatures, telle que la pro-insuline clivée en 32-33, qui représentent 60% des peptides sécrétés par la cellule Béta contre 20 à 30% chez les témoins non diabétiques (17).

### **Evolution des altérations de l'insulinosécrétion**

L'une des caractéristiques de l'insulinosécrétion du diabète de type 2 est sa réduction progressive et inéluctable dans le temps.

En effet, l'exposition chronique de la cellule beta à l'hyperglycémie et à des concentrations élevées de triglycérides et d'acides gras libres circulants induirait de façon progressive et irréversible une altération de l'insulinosécrétion induite par le glucose.

### **Composante héréditaire des anomalies de l'insulinosécrétion**

De nombreuses études cliniques et épidémiologiques, réalisées sur des paires de jumeaux mono et hétérozygotes notamment, ont démontré la forte composante héréditaire du diabète de type 2. La mutation de plusieurs gènes, exprimés dans la cellule Beta, pourrait effectivement rendre compte de la prédisposition au diabète de type 2 (18).

### **Composante environnementale in utero et altérations de l'insulinosécrétion**

Des facteurs non génétiques pourraient aussi intervenir dans le développement du diabète de type 2. La phase de développement in utero et post natale semble avoir un rôle fondamental dans le risque de survenue de DT2 à l'âge adulte. (19).

### **Origine des anomalies de l'insulinosécrétion dans le diabète de type 2**

Le seul fait observé est une réduction du nombre de cellules Beta de 20 à 40% chez les sujets diabétiques de type 2 (20). Elle contraste néanmoins avec l'hyperplasie des cellules Beta observée dans les états d'insulinorésistance avancés primitives tels que l'obésité. Les mécanismes sont mal connus.

## **PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE DE TYPE 2**

### **A. LES OBJECTIFS GLOBAUX DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DIABÉTIQUES DE TYPE 2**

La prévention des complications du diabète de type 2 passe par une prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque, incluant un contrôle individualisé de l'équilibre glycémique.

#### **1. EFFETS SUR LA MICRO-ANGIOPATHIE**

Les études cliniques disponibles permettent de fixer les repères suivants : l'hyperglycémie chronique – évaluée de façon indirecte par le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) - est associée au risque de micro-angiopathie (rétinopathie, néphropathie, neuropathie).

Si d'autres facteurs (âge, présence d'une hypertension artérielle, conditions hémodynamiques locales...) et plusieurs marqueurs génétiques viennent moduler cette corrélation de causalité, l'équation statistique « 1 point d'HbA1c en plus ou en moins = 25 à 30% de complications de micro-angiopathie en plus ou en moins sur 5 à 10 ans » est retrouvée dans tous les types de diabète et justifie que l'HbA1c soit considérée comme un critère de substitution acceptable pour la survenue de complications micro-angiopathique.

On sait aujourd'hui qu'un équilibre glycémique optimal pendant au moins 5 ans permet de réduire le risque de complications rétinienne et rénales, avec un bénéfice persistant à long terme (21 ; Étude CONTROL).

#### **2. EFFETS SUR LA MACRO-ANGIOPATHIE**

Le rôle de l'hyperglycémie dans la physiopathologie de la macro-angiopathie est suggéré par de nombreuses études épidémiologiques. Cependant, le vieillissement, le tabagisme, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie ont un impact sans doute prépondérant dans la physiopathologie des complications macro-vasculaires. Le rôle de l'hyperglycémie dans l'aggravation à la phase aiguë des accidents vasculaires cérébraux (AVC) est établi mais sa responsabilité dans la survenue des AVC de même que dans celle des lacunes

cérébrales est discutée. Son impact serait moins marqué que celui de l'hypertension artérielle (22). L'hyperglycémie est aussi un marqueur de risque important d'insuffisance cardiaque (23).

En revanche, il n'existe pas à ce jour d'étude ayant démontré, de façon formelle, qu'un contrôle optimal de la glycémie pouvait prévenir les complications cardiovasculaires chez les patients diabétiques de type 2. Seules les méta-analyses (24) montrent une réduction du risque de survenue d'un infarctus du myocarde (IDM) de 15% pour une différence d'HbA1c de 1 point sur 5 à 10 ans.

### 3. LES CONSEILS NUTRITIONNELS ET D'ACTIVITÉ PHYSIQUE CHEZ LES PATIENTS DT2

Les interventions ciblant le niveau d'activité physique d'un individu et son alimentation sont des éléments essentiels de la prise en charge du DT2, Ces interventions visent à modifier le mode de vie des patients diabétiques de type 2 dans le but d'améliorer leur état de santé (25 ;26).

La perte de poids, obtenue grâce à des conseils nutritionnels seuls ou associés à un traitement chirurgical de l'obésité, a un impact favorable sur le contrôle de la glycémie et des autres facteurs de risque cardiovasculaire (27). Une perte de poids considérée comme modeste (de 5 à 10%) contribue, de façon significative, à améliorer le contrôle de la glycémie.

Les conseils nutritionnels doivent être personnalisés (SFD 2017) :

- Encourager les patients à avoir une alimentation équilibrée, diversifiée tenant compte des préférences individuelles et culturelles.
- Promouvoir la consommation d'aliments riches en fibres, les produits laitiers pauvres en graisses et la consommation de poisson.
- Réduire la quantité et la fréquence de consommation des aliments riches en graisses saturées et en glucides à fort index glycémique ;
- Limiter la consommation d'alcool.

L'activité physique doit être promue autant que possible, en visant idéalement au moins 150 minutes par semaine d'activité physique modérée comprenant de l'exercice en

aérobie, en résistance et des assouplissements. Une activité physique régulière améliore la sensibilité à l'insuline, l'équilibre glycémique et -modifie la composition corporelle avec une réduction de la masse grasse abdominale au profit de la masse musculaire.

## **B. LES ANTIDIABÉTIQUES ORAUX DISPONIBLES EN FRANCE ET LEUR MODE D'ACTION**

### **1. LES MÉDICAMENTS AGISSANT SUR L'INSULINORÉSISTANCE**

#### **Les Biguanides**

Les biguanides ne stimulent pas l'insulinosécrétion. Leur action principale est d'induire une diminution de la production hépatique de glucose en freinant la néoglucogenèse. Ils favorisent également l'action périphérique de l'insuline, y compris au niveau pancréatique (induisent une augmentation de la phosphorylation du récepteur à l'insuline et une augmentation de l'activité du transport du glucose insulinosensible).

Les biguanides n'entraînent pas de prise de poids. Du fait de leur mode d'action, ils n'induisent pas d'hypoglycémie et peuvent avoir un effet protecteur au niveau pancréatique.

En terme d'efficacité, on retrouve en moyenne une diminution de l'HbA1c de-1% vs placebo à des doses allant de 2000 à 2500 mg/j).

La metformine a un profil plutôt favorable sur le risque cardiovasculaire, en particulier chez les patients obèses et en comparaison avec les sulfamides hypoglycémiant (28, 29,30). Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées...).

### **2. LES MÉDICAMENTS AGISSANT SUR L'INSULINOSÉCRÉTION**

#### **Les Sulfamides hypoglycémiant**

Les sulfamides hypoglycémiant agissent en stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans. Les sulfonylurées se lient à un récepteur spécifique présent sur la membrane des cellules  $\beta$ . Ils régulent la sécrétion d'insuline en fermant les canaux potassiques ce qui entraîne une dépolarisation de la membrane et l'entrée de calcium dans les cellules  $\beta$ . L'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire stimule la libération d'insuline par exocytose.

Leur efficacité anti-hyperglycémique est bonne (en moyenne HbA1c -1% vs placebo), avec toutefois une faible durabilité et une tendance à l'échappement thérapeutique (31).

En revanche, leur utilisation s'accompagne d'un risque hypoglycémique élevé ainsi que d'une prise pondérale (32). Il n'existe pas d'étude randomisée visant spécifiquement à déterminer leur sécurité cardiovasculaire, et celle-ci reste discutée (33 ;34 ;35). Enfin, tous les sulfamides ne semblent pas avoir les mêmes effets de sélectivité cardiovasculaire, pouvant ainsi expliquer l'hétérogénéité des études de sécurité cardiovasculaire (36).

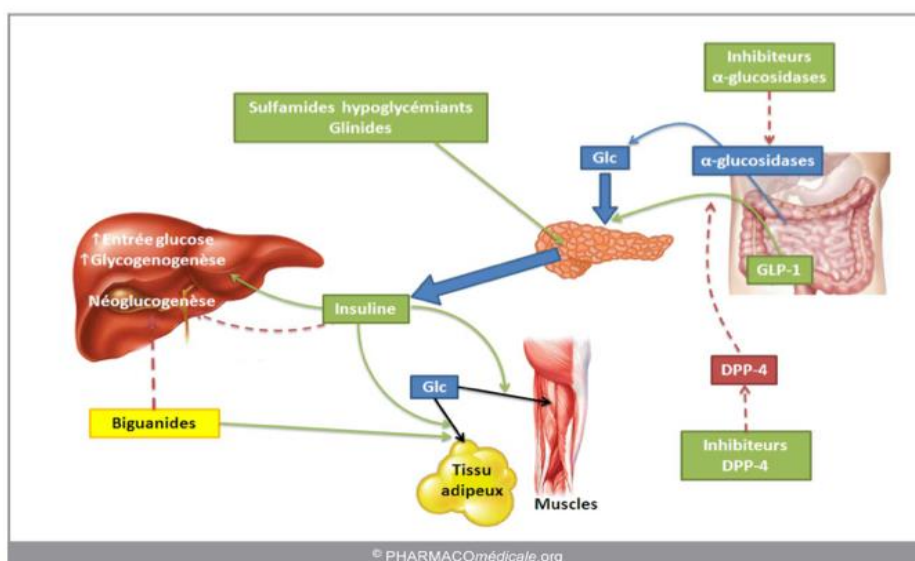
### Les Glinides

Ce sont des agents insulino-sécrétagogues. Ils stimulent l'insulino-sécrétion en agissant sur le canal potassique ATP-dépendant, mais leur site de liaison sur la cellule bêta est différent de celui des sulfamides. Ils stimulent le pic précoce d'insulino-sécrétion et ont une action préférentielle sur la glycémie post-prandiale. Les effets secondaires sont comparables à ceux des sulfamides hypoglycémifiants.

### Les inhibiteurs des alpha-glucosidases

Ils ralentissent l'absorption intestinale des glucides alimentaires complexes et vont donc agir indirectement sur la glycémie post-prandiale. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases ne sont pas responsables d'hypoglycémie.

Tableau 1 : Mécanismes d'action des ADO ([pharmacomedicale.org](http://pharmacomedicale.org))



### 3. LES INCRÉTINOMIMÉTIQUES

L'effet « incrétine » correspond à la stimulation de la sécrétion d'insuline par des hormones intestinales : le GIP (glucose-dependent insulintropic peptide) et le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) en réponse à la prise de glucides. Ces hormones sont sécrétées au niveau de l'intestin proximal. Nous ne détaillerons que les actions du GLP-1, dont les propriétés sont utilisées en Diabétologie :

- Stimulation de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose (action uniquement glucose-dépendante), produisant un effet initiateur et potentialisateur de l'insulinosécrétion
- Inhibition de la sécrétion de glucagon
- Ralentissement de la vidange gastrique
- Diminution de la prise alimentaire par un effet central

Il existe 2 classes médicamenteuses dites incrétinomimétiques : les inhibiteurs des DPP-4 et les agonistes du GLP-1

#### **Les Gliptines : inhibiteurs des DPP4**

Ils inhibent la dégradation du GLP-1 endogène ce qui permet d'augmenter sa demi-vie et sa concentration plasmatique. L'efficacité anti-hyperglycémique des iDPP4 est relativement bonne (HbA1c -0,7 à 0,9% vs placebo), leur effet pondéral est neutre et ils ne comportent pas de risque hypoglycémique en dehors de l'association aux sulfamides ou à l'insuline (37 ;38).

Les études de sécurité cardiovasculaire menées avec les iDPP4 sont favorables, retrouvant toutes une neutralité versus placebo sur le critère composite primaire de jugement - décès d'origine cardiovasculaire, IDM non fatals, AVC non fatals (39 ;40 ;41). Ces études témoignent de la sécurité d'emploi des iDPP4 dans des populations à très haut risque cardiovasculaire : c'est le cas pour l'alogliptine (non commercialisé en France) après un syndrome coronarien aigu dans l'étude EXAMINE (39) ou pour la sitagliptine chez des patients en prévention cardiovasculaire secondaire dans l'étude TECOS (40). Pour la saxagliptine toutefois, il existe une majoration du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'étude SAVOR- TIMI 53 (41), notamment dans des sous-

populations à haut risque de cette pathologie. Il n'existe pas d'étude de sécurité cardiovasculaire menée avec la vildagliptine.

### **Les agonistes du GLP1**

Ils ne sont actuellement commercialisés que sous forme injectable sous cutanée, injection quotidienne ou hebdomadaire.

L'efficacité des GLP-1 RA sur la diminution de l'HbA1c est importante (-0,8 à 1,9% vs placebo), avec par ailleurs un effet favorable de perte pondérale et de baisse tensionnelle (42 ;43). Leurs effets secondaires sont principalement digestifs.

Les études de sécurité cardiovasculaire ont démontré une neutralité cardiovasculaire après syndrome coronarien aigu pour le lixisénatide, GLP-1 RA d'action courte - non commercialisé en France - dans l'étude ELIXA (44), et un bénéfice cardiovasculaire chez des diabétiques de type 2 en prévention secondaire ou à haut risque cardiovasculaire pour deux GLP-1 RA d'action prolongée : le liraglutide dans l'étude LEADER (45) et le sémaglutide - produit qui n'est pas encore commercialisé - dans l'étude SUSTAIN-6 (46). Dans l'étude LEADER, des patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 50 ans en prévention cardiovasculaire secondaire (80% des sujets de l'étude) ou âgés de plus de 60 ans en prévention primaire mais avec au moins un facteur de risque associé (parmi: albuminurie, hypertension avec hypertrophie ventriculaire gauche, dysfonction ventriculaire gauche ou artériopathie des membres inférieurs) présentent une diminution significative du risque d'événements cardiovasculaires majeurs de 13%, de mortalité totale de 15% et de mortalité cardiovasculaire de 22% sous liraglutide 1,8 mg/j vs placebo, sans bénéfice sur l'insuffisance cardiaque .

Leur prix est très élevé (en moyenne 200€ par mois).

**Tableau 2 : Outils d'aide à la décision dans le traitement du DT2 (Prise de position SFD 2015 sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2)**

	 Efficacité sur la baisse de la glycémie	 Effet sur le poids	 Risque d'hypoglycémie	 Modalité d'administration	 Auto-surveillance glycémique	 Effets secondaires	 Bénéfices cardio-vasculaires (CV) potentiels en prévention CV secondaire	 Recul
<b>Metformine</b>	★★	↔ (vs + modeste)	Non	2 à 3 prises/jour	Fas Indispensable	Digestifs	Sécurité démontrée	50 ans
<b>Sulfamides et glinides</b>	★★	↑	Oui ++	1 à 4 prises/jour	Pour éviter les hypoglycémies	Hypoglycémies, prise de poids	Sécurité non démontrée (jeune durée)	20 à 50 ans
<b>Inhibiteurs des alpha-glucosidases</b>	★	↔	Non	3 à 4 prises/jour	Fas Indispensable	Digestifs	Étude en cours	+ 20 ans
<b>Gliptines (inhibiteurs de DPP-4)</b>	★★	↔	Non	1 à 2 prises/jour	Fas Indispensable	-	Sécurité démontrée (particulièrement pour le sitagliptine)	+ 10 ans
<b>Agonistes du récepteur du GLP1</b>	★★★★	↓ ↓	Non	1/jour à 1/semaine	Fas Indispensable	Digestifs	Bénéfices démontrés pour le fraigotide	3 à 10 ans
<b>Analogues lents de l'insuline</b>	★★★★★	↑ ↑	Oui ++	1/jour	1 à 2/jour	Hypoglycémies, prise de poids	Sécurité démontrée pour la glargine	4 à 17 ans

**C. INDIVIDUALISATION DE L'OBJECTIF GLYCÉMIQUE : quelle HbA1c pour quels patients ? (Recommandations HAS 2013 : Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2)**

Il s'agit ici des objectifs optimaux pour prévenir les risques liés à l'hyperglycémie avec un risque limité d'effets indésirables chez les patients diabétiques de type 2 (cas général) et dans quatre sous-populations particulières : les sujets âgés, les personnes ayant des antécédents cardio-vasculaires, les insuffisants rénaux chroniques et les femmes enceintes ou envisageant de l'être.



L'objectif à court terme de réduire le niveau de l'hyperglycémie est l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës.

L'objectif à long terme est la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie), macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la diminution de la mortalité.

### 1. PATIENTS PRÉSENTANT UN DIABÈTE DE TYPE 2 (CAS GÉNÉRAL)

Quelle que soit l'étape de la stratégie thérapeutique du contrôle glycémique, il est recommandé dans tous les cas :

- De prendre en compte l'environnement social, familial et culturel du patient
- De réévaluer l'application des mesures hygiène diététiques et de les renforcer si nécessaire

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, le traitement médicamenteux sera débuté aux doses minimales recommandées et seront progressivement augmentée jusqu'aux doses maximales tolérées ou jusqu'à atteinte de l'objectif.

En l'absence de signes cliniques (syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement), le traitement est débuté par une monothérapie.

Il n'est pas recommandé d'associer deux médicaments de même mécanisme d'action.

En première intention : Monothérapie

Il est recommandé de prescrire la METFORMINE en première intention.

En cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, il est recommandé de prescrire un sulfamide hypoglycémiant en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.

D'autres alternatives sont possibles :

- le répaglinide si la prise alimentaire est irrégulière, en raison de son administration et de sa demi vie courte

- les inhibiteurs des alpha-glucosidases si la survenue d'hypoglycémie est une situation préoccupante
- les inhibiteurs des DPP4 ne sont pas remboursés en monothérapie en raison d'un recul insuffisant

En deuxième intention : Bithérapie

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par metformine, l'association metformine - sulfamide est recommandée en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.

En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiants et un écart à la cible d'HbA1C < 1% :

- association metformine + repaglinide si irrégularité de la prise alimentaire
- association metformine + inhibiteurs des alphaglucosidases si le risque hypoglycémie est élevé
- association metformine et inhibiteurs de la DPP4 si la survenue d'hypoglycémie et/ou la prise de poids est préoccupante

En cas d'intolérance ou de contre indication aux sulfamides hypoglycémiants et un écart à la cible d'HbA1C > 1% :

- association metformine +insuline
- association metformine + analogue du GLP1 si IMC > 30 ou si la prise de poids et ou la survenue d'hypoglycémie est une situation préoccupante

En troisième intention : trithérapie

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine et sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à la cible d'HbA1c < 1 %, plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être proposés :

- association metformine + sulfamide + inhibiteurs des alpha-glucosidases
- association metformine + sulfamide + inhibiteur des DPP4

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine et sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à la cible d'd'HbA1c > 1 %, plusieurs schémas thérapeutiques peuvent être proposés :

- association metformine + sulfamide + insuline

- association metformine + sulfamide + analogue du GLP1 si IMC > 30 ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.

## 2. PATIENTS DE PLUS DE 75 ANS

Plusieurs caractéristiques doivent être prises en compte au cours de prise en charge des personnes âgées : altération de la fonction rénale, poly médication, comorbidités, risque élevé d'hypoglycémie.

Si la situation le permet (c'est à dire pour les personnes dont la fonction rénale n'est pas altérée et avec une balance bénéfices risques positive) la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant peuvent être utilisés avec précaution.

Dans cette population, lorsque les sulfamides ne peuvent être utilisés, les inhibiteurs des DPP4 peuvent être une alternative, en bithérapie associés à la metformine.

Lorsque les antidiabétiques oraux ne peuvent pas être utilisés, l'insulinothérapie est recommandée. Cependant pour les personnes âgées fragiles ou polypathologiques, et si l'écart à la cible est faible (< 0,5%) l'absence de traitement médicamenteux peut être envisagée avec une surveillance glycémique.

L'utilisation des analogues du GLP1 n'est actuellement pas recommandée chez les personnes âgées du fait d'une expérience clinique limitée.

## 3. PATIENTS AYANT UN ANTÉCÉDENT CARDIOVASCULAIRE CONNU

Patient en prévention cardiovasculaire secondaire

- Chez les patients diabétiques de type 2 avec un antécédent de pathologie cardiovasculaire considérée comme non évoluée, on visera une HbA1c cible inférieure ou égale à 7 %.
- Chez les patients diabétiques de type 2 avec un antécédent de pathologie cardiovasculaire considérée comme évoluée, on visera une HbA1c cible inférieure ou égale à 8 %.

#### 4. PATIENT PRÉSENTANT UNE INSUFFISANCE CARDIAQUE

Chez un patient diabétique de type 2 présentant une insuffisance cardiaque :

- la metformine doit être le traitement de première intention s'il s'agit d'une insuffisance cardiaque stable non sévère sans IRC sévère associée ( $DFG > 30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{M}^2$ ), mais doit être évitée en cas d'insuffisance cardiaque instable et/ou nécessitant une hospitalisation ;
- la sitagliptine a démontré, dans l'étude TECOS, sa sécurité vis-à-vis du risque de mortalité et/ou d'hospitalisation liés à l'insuffisance cardiaque, alors que la saxagliptine augmente le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans l'étude SAVOR-TIMI 53 et doit donc être évitée (40 ;41)
- toutes les autres classes d'antidiabétiques oraux peuvent être utilisés, mais aucun médicament n'a montré, à ce jour, de bénéfice particulier sur les événements liés à l'insuffisance cardiaque.
- les sulfamides et le répaglinide ne seront pas privilégiés, en raison du risque hypoglycémique ;
- les GLP1-RA doivent être évités en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée, compte tenu de l'accélération du rythme cardiaque et du signal défavorable observé avec le liraglutide dans les études LIVE (47) chez de tels patients.

#### 5. PATIENTS PRÉSENTANT UNE INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Au stade de l'insuffisance rénale chronique modérée (clairance comprise entre 30 et 60  $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ), les molécules à élimination rénale doivent être utilisées avec précaution car il existe un risque accru d'effets secondaires dont les hypoglycémies pour certaines classes thérapeutiques. La posologie de la metformine sera adaptée au niveau de clairance (ANSM 2012).

Au stade de l'insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), les seules classes autorisées sont l'insuline, le répaglinide, les inhibiteurs des alpha-glucosidases jusqu'à 25 ml/min et les inhibiteurs des DPP4 à posologie adaptée.

### Objectifs glycémiques selon le profil du patient

	Profil du patient	HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 16 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % <sup>1</sup>
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (&lt; 5 ans)</li> <li>ou avec des complications macrovasculaires évoluées</li> <li>ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (&gt; 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères</li> </ul>	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> <li>infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque</li> <li>atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritroncuaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal)</li> <li>atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques)</li> <li>artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique</li> <li>accident vasculaire cérébral récent (&lt; 6 mois)</li> </ul>	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A <sup>2</sup> et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

## D. LA PRATIQUE DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES FRANÇAIS

Les médecins généralistes sont les premiers acteurs de la prise en charge du diabète de type 2 : 70 à 90% des patients atteints de DT2 sont suivis uniquement par leur MG (48,49,50).

Dans l'étude ENTRED 2007, la metformine était la classe d'ADO la plus prescrite (62%) devant les sulfamides (49%), les glitazones (13%), les inhibiteurs des alpha - glucosidases (9%) et le répaglinide (8%) (48).

Une étude nationale observationnelle de 2010 confirmait la place prépondérante de la metformine dans le traitement du diabète de type 2 traités par ADO (74%), devant les sulfamides (47%), les inhibiteurs des DPP-4 (19%), les glitazones (10%), le répaglinide (7%) et les inhibiteurs des alpha-glucosidases (6%) (51).

Les résultats de l'enquête EVOLUTIV menée en France en 2013 ont permis de mettre en évidence par le biais de patients virtuels auprès de 135 médecins généralistes et 135 médecins spécialistes, une différence de comportement entre généralistes et spécialistes en termes d'intensification thérapeutique : les médecins généralistes privilégiaient le maintien des formes orales et utilisaient peu les formes injectables, alors qu'elles étaient plus largement et plus précocement mise en route par les spécialistes, en particulier si l'HbA1c était > 8% et l'IMC > 29 (52).

La thèse observationnelle rétrospective du Dr Adrien Durand (53), réalisée entre juillet 2013 et Juillet 2014 concernant 22 médecins et 349 patients sur la zone de Montpellier, mettait en évidence une préférence pour les DPP4 plutôt que les SH en 2ème intention après échec de la Metformine en monothérapie, principalement chez les patients obèses. Les trithérapies associaient essentiellement la metformine à un sulfamide et un inhibiteur des DPP-4 dans plus de 75% des cas.

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### **A. OBJECTIF**

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer les pratiques des médecins généralistes français dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 après échec d'une monothérapie par metformine.

L'objectif secondaire est de déterminer les facteurs associés au choix d'ADO par les médecins généralistes.

### **B. TYPE D'ÉTUDE**

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive. L'enquête est initialement monocentrique et était réalisée dans la région Occitanie.

### **C. POPULATION CIBLE**

Les médecins généralistes français, installés en cabinet libéral, remplaçant, salarié dans une structure ou ayant une activité mixte.

N'étaient pas inclus les internes de DES de médecine générale ayant validé moins de 6 semestres d'internat.

### **D. OUTILS**

#### **Recueil des données**

Réalisé via le logiciel en ligne Google Forms au travers d'un questionnaire anonyme de 20 questions à choix multiples. Le questionnaire a été établi en collaboration avec le Pr Ariane Sultan du département de Diabétologie – Nutrition de l'hôpital Lapeyronie à Montpellier.

Le questionnaire (Annexe 17) est scindé en 2 parties distinctes :

- la partie d'évaluation des profils des médecins généralistes
- la partie d'évaluation des pratiques des médecins généralistes

#### **Transmission du questionnaire**

Le questionnaire a été envoyé via un lien hypertexte à :

- l'ensemble des URPS français avec notamment 2 relances au niveau de l'URPS Languedoc- Roussillon

- plusieurs groupes de FMC du département de l'Hérault
- groupe Facebook du Syndicat Des Internes du Languedoc Roussillon

Les premiers envois ont débuté le 14 avril 2017 et ont été clôturés le 12 janvier 2018, soit une période de recueil de 9 mois.

## **E. ANALYSE DES RESULTATS**

### 1. Recueil brut des données

Les données brutes ont été recueillies directement par le logiciel Google Forms et transformées sous forme de tableaux et de diagrammes via le logiciel Microsoft Excel.

### 2. Analyse descriptive

L'analyse descriptive, les tableaux et les figures ont été réalisés via le logiciel Microsoft Excel et XLSTATS

### 3. Analyse statistique bivariée

Les réponses aux questionnaires ont été analysées en analyse bivariée utilisant les tableaux de contingence et le test de CHI<sup>2</sup> sur les variables binaires.

Le logiciel XLSTATS a été utilisé pour le calcul des tableaux de contingence avec un degré de significativité  $\alpha = 5\%$ .

Les réponses du degré d'importance des médecins généralistes sur chaque classe médicamenteuse (sulfamides hypoglycémifiants, inhibiteurs des DPP4 et agonistes des GLP1) ont été regroupées en 2 catégories afin d'obtenir des variables binaires :

- Les réponses « Nul » et « Peu Important » ont été regroupées pour obtenir un groupe « Peu Important »
- Les réponses « Important » et « Très Important » ont été regroupées pour obtenir un groupe « Important »



# RÉSULTATS

## A. RÉPONSES AUX QUESTIONNAIRES

### Réponses des URPS

Seule l'URPS Occitanie a répondu de façon positive à la demande de diffusion du questionnaire, les refus étant justifiés par la demande trop importante de diffusion de questionnaires et le fait que l'étude soit effectuée par un interne non affilié à la région.

3 relances ont été réalisées au niveau de l'URPS Occitanie pour un total d'envoi de questionnaires à 1144 médecins généraliste du Languedoc- Roussillon.

### Réponses des FMC

76 médecins faisant parti des FMC de l'Hérault ont répondu aux questionnaires.

### Total

Un total de **1220 questionnaires a été envoyé.**

### Taux de participation

Le questionnaire en ligne étant anonymisé, nous ne pouvons différencier les réponses provenant des différents groupes auxquels les questionnaires ont été envoyés.

Il y a eu **131 réponses** au questionnaire sur Google Forms, soit un **taux de participation de 10,74%**

## B. ANALYSE DES DONNÉES

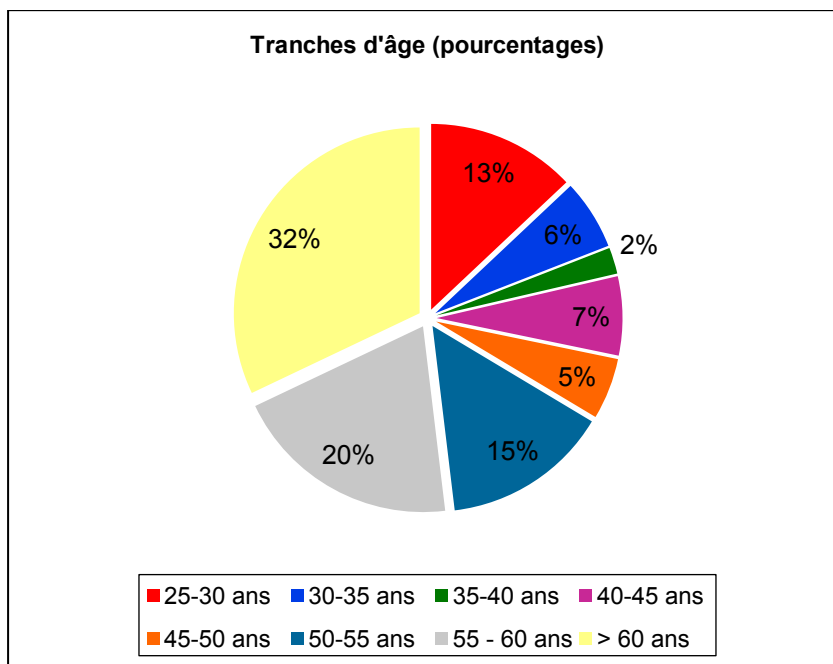
### 1. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION DE MG

Chaque question a été analysée de façon indépendante des autres. Les données brutes ainsi que les différents graphiques ont été récoltées via le logiciel Google Forms et analysées via le logiciel XLSTATS.

#### Question 1 : Quelle est votre tranche d'âge?

L'échantillon comprend (Tableaux 1.1 et 1.2)

- 42 médecins soit 32% de plus de 60 ans
- 23 médecins soit 20% de 55- 60 ans
- 19 médecins soit 14,5% de 50-55 ans
- 7 médecins soit 5,3% de 45-50 ans
- 9 médecins soit 6,9% de 40-45 ans
- 3 médecins soit 2,3% de 35-40 ans
- 8 médecins soit 6,1% de 30-35 ans
- 17 médecins soit 13% de 25-30 ans



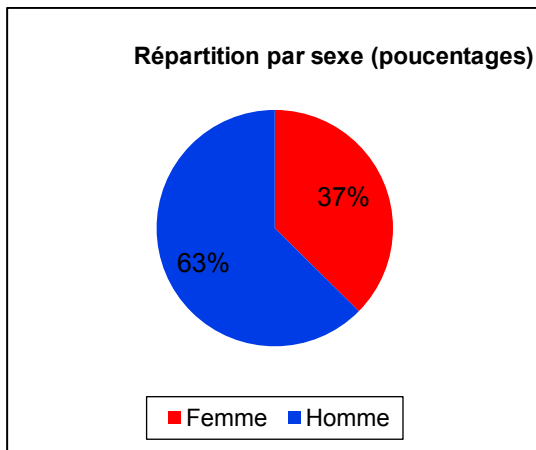
En regroupant les effectifs en 2 catégories distinctes : âge inférieur à 45 ans et supérieur à 45 ans on obtient :

- 94 médecins soit 72% de plus de 45 ans
- 37 médecins soit 28% de moins de 45 ans

Question 2 : Quel est votre sexe?

L'échantillon comprend (Tableaux 2.1 et 2.2) :

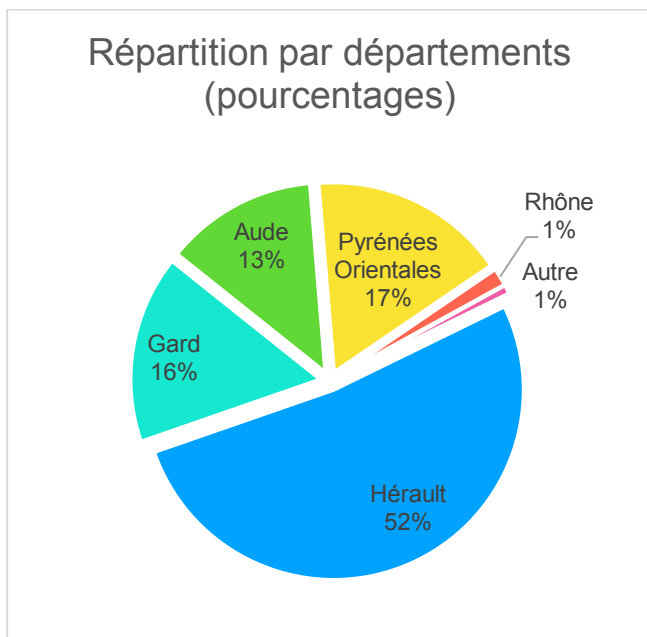
- 49 soit 37% de femmes
- 82 soit 63% d'hommes



Question 3 : Quel est votre département d'exercice?

L'échantillon comprend (Tableaux 3.1 et 3.2) :

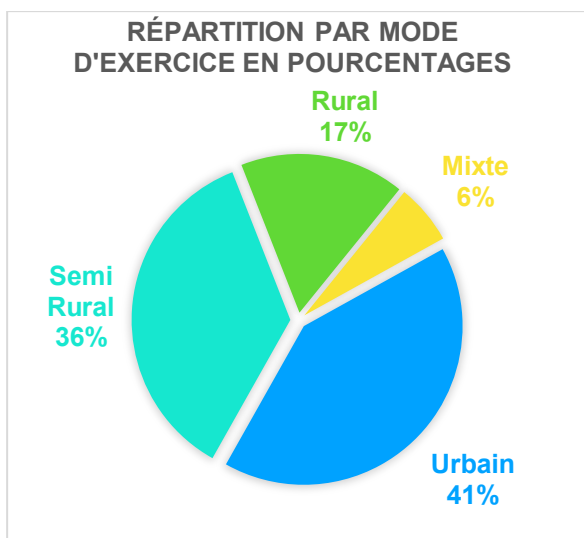
- 68 médecins de l'Hérault soit 52%
- 21 médecins du Gard soit 16%
- 22 médecins des Pyrénées Orientales soit 16,8%
- 17 médecins de l'Aude soit 13%
- 2 médecins du Rhône soit 1,5%
- 1 médecin de Haute Vienne soit 0,8%



#### Question 4 : Quel est votre mode d'exercice?

L'échantillon comprend (Tableaux 4.1 et 4.2) :

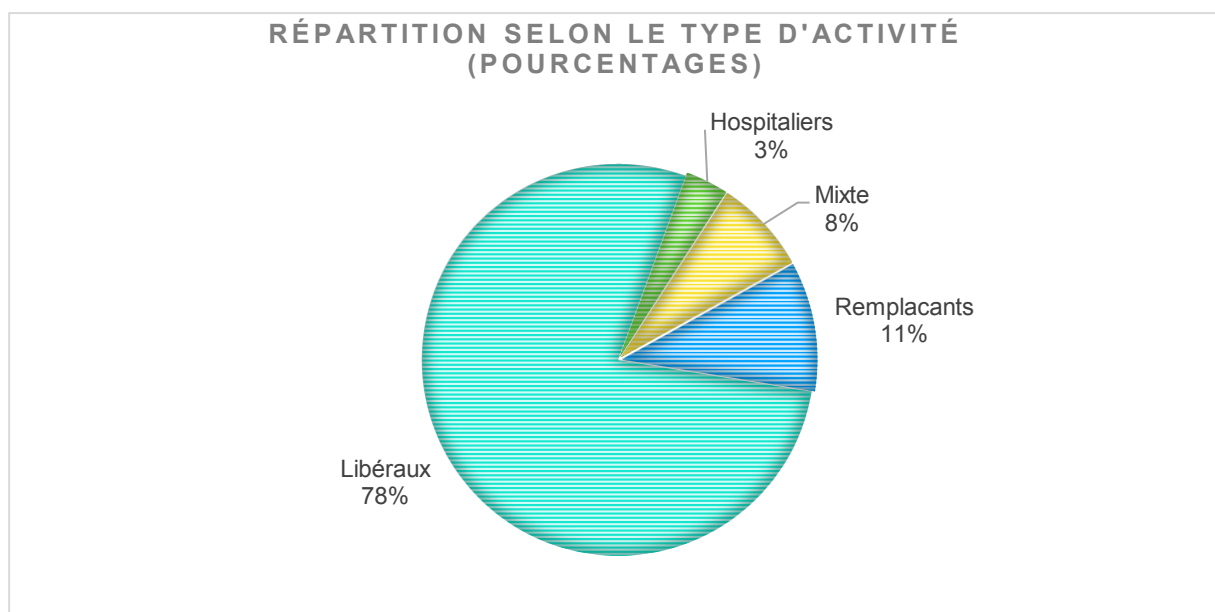
- 54 médecins installés en secteur Urbain soit 41%
- 47 médecins installés en secteur semi rural soit 36%
- 22 médecins installés en secteur rural soit 17%
- 8 médecins exerçant une activité mixte soit 6%



### Question 5 : Quel est votre statut professionnel et depuis combien de temps?

L'échantillon comprend :

- 15 Médecins remplaçants soit 27% dont 11 en activité depuis moins de 5 ans; 1 en activité depuis entre 5 et 15 ans; 3 en activité depuis plus de 15 ans (tableau 5.1)
- 110 médecins libéraux installés en cabinet soit 78% dont 16 en activité depuis moins de 5 ans ; 13 en activité depuis entre 5 et 15 ans ; 81 en activité depuis plus de 15 ans (Tableau 5.2)
- 5 médecins hospitaliers soit 4% en activité depuis moins de 5 ans (Tableau 5.3)
- 11 médecins ayant une activité mixte soit 8% dont 4 en activité depuis moins de 5 ans ; 2 en activité depuis entre 5 et 15 ans; 5 en activité depuis plus de 15 ans (Tableau 5.4)
- Au total, l'échantillon comprend : 15 médecins remplaçants (11%); 110 médecins libéraux (78%); 5 médecins hospitaliers (3%) et 11 médecins ayant une activité mixte (8%) (Tableaux 5.5 et 5.6)



Question 6.1 : Etes vous abonnés à une revue de médecine générale?

L'échantillon comprend (Tableaux 6.1 et 6.2) :

- 80 médecins abonnés à une revue de médecine générale soit 61%
- 51 médecins non abonnés à une revue de médecine générale soit 39%

Question 6.2 : Si oui, laquelle ou lesquelles?

Parmi les médecins généralistes abonnés à une revue de médecine générale (Tableaux 6.3 et 6.4) :

- 60 sont abonnés à la revue Prescrire soit 75%
- 20 sont abonnés à la Revue du Praticien soit 25%
- 14 sont abonnés à la Revue du Praticien Médecine Générale soit 18%
- 14 sont abonnés à la revue Exercer 18%
- 10 sont abonnés à d'autres revues soit 13% comprenant : Le Concours Médical, Médecine, Egora, Preuves et Pratiques, EMC, Le Généraliste.

Question 7.1 : Exercez vous une activité universitaire?

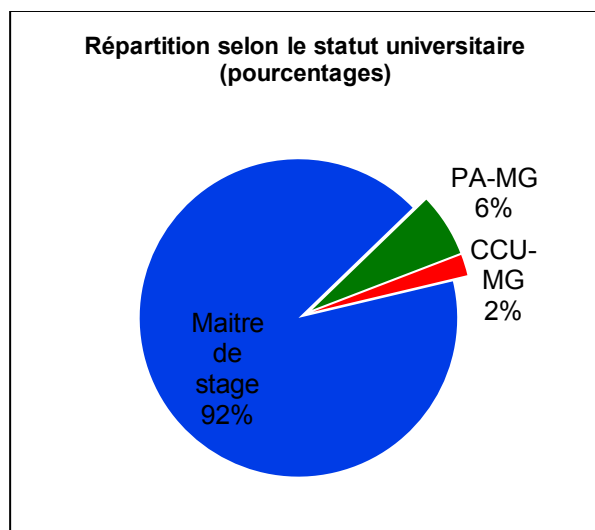
L'échantillon comprend (Tableaux 7.1 et 7.2) :

- 45 médecins soit 34% exerçant une activité universitaire
- 86 médecins soit 66% n'exerçant pas une activité universitaire

Question 7.2 : Si oui laquelle ou lesquelles?

Parmi les médecins exerçant une activité universitaire (Tableaux 7.3 et 7.4) :

- 43 sont maître de stage soit 91%
- 3 sont PA-MG soit 6%
- 1 est CCU-MG soit 2%



Question 8.1 : Connaissez-vous les recommandations de la HAS 2013 "

Recommandations de bonne pratique : stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2?

L'échantillon comprend (Tableau 8.1 et 8.2):

- 110 médecins soit 84% qui estiment connaître les recommandations de bonne pratique : stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 de la HAS 2013
- 21 médecins soit 16% qui estiment ne pas connaître les recommandations de bonne pratique : stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 de la HAS 2013

Question 8.2 : Si oui, comment en avez vous eu connaissance? (Plusieurs réponses possibles)

Parmi les médecins qui connaissent les recommandations de bonne pratique de la HAS (Tableaux 8.3 et 8.4) :

- 64 soit 56% en ont eu connaissance directement en regardant sur le site de la HAS
- 54 soit 46% en ont eu connaissance au cours d'une FMC
- 16 soit 14% en ont eu connaissance au cours des études médicales
- 15 soit 14% en ont eu connaissance par un laboratoire
- 8 soit 7% en ont eu connaissance au cours d'un congrès
- 11 soit 14% ne savent plus comment ils en ont eu connaissance
- 9 soit 8% par d'autres moyens : formation universitaire, revue médicale, groupe de pairs

Question 9.1 Avez vous suivi une formation particulière en diabétologie?

L'échantillon comprend (Tableaux 9.1 et 9.2) :

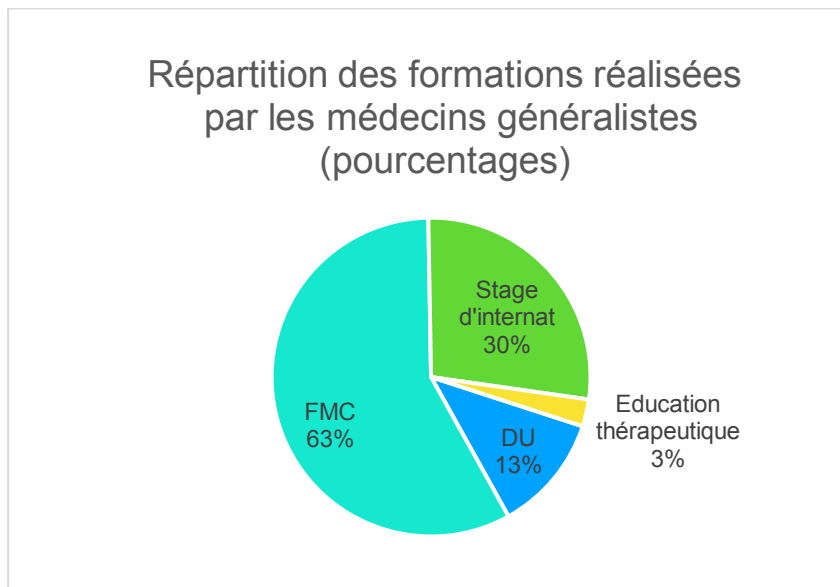
- 59 médecins soit 45% ayant reçu une formation particulière en diabétologie
- 72 médecins soit 55% n'ayant pas reçu une formation particulière en diabétologie



Question 9.2 : Si oui laquelle ou lesquelles?

Parmi les médecins ayant reçu une formation particulière (Tableaux 9.3 et 9.4) :

- 38 soit 63% ont reçu une formation au cours d'une FMC
- 18 soit 30% ont reçu une formation au cours d'un stage d'internat
- 8 soit 13% ont reçu une formation au cours d'un DU
- 2 soit 3% ont reçu une formation au cours d'un groupe d'éducation thérapeutique



Question 10.1 : Vous estimez vous suffisamment formé quant à la gestion du diabète de type 2 après échec d'une monothérapie par metformine?

L'échantillon comprend (Tableaux 10.1 et 10.2) :

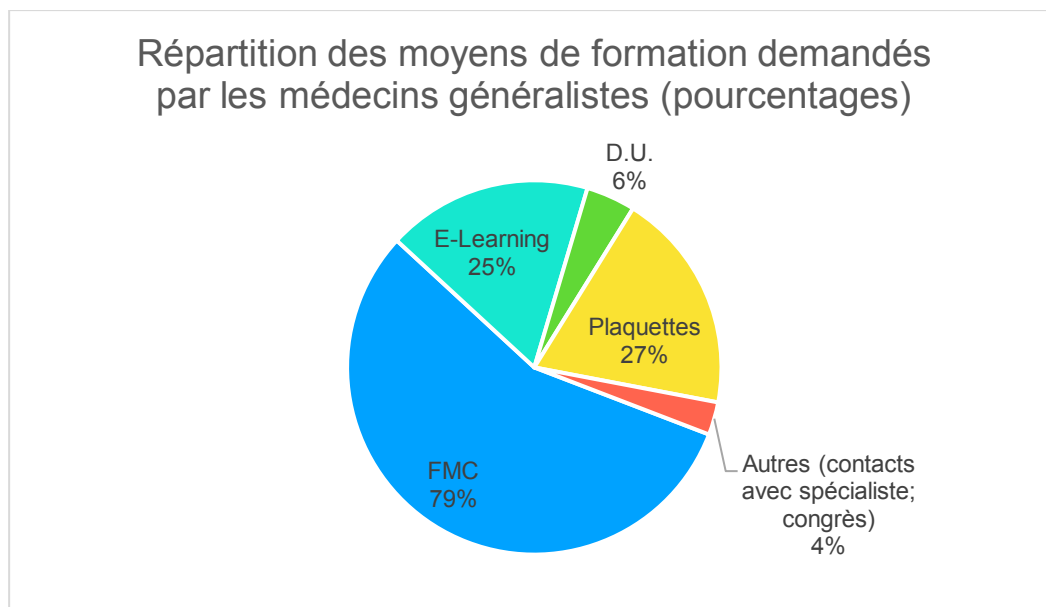
- 99 médecins soit 77% s'estimant suffisamment formé à la gestion du diabète de type 2 après échec d'une monothérapie par Metformine
- 30 médecins soit 23% ne s'estimant pas suffisamment formé à la gestion du diabète de type 2 après échec d'une monothérapie par Metformine

Question 10.2 : Si non, par quels moyens voudriez bénéficier de plus de formations?

(Plusieurs réponses possibles)

Parmi les médecins ne s'estimant pas suffisamment formés après échec d'une monothérapie par Metformine (Tableaux 10.3 et 10.4) :

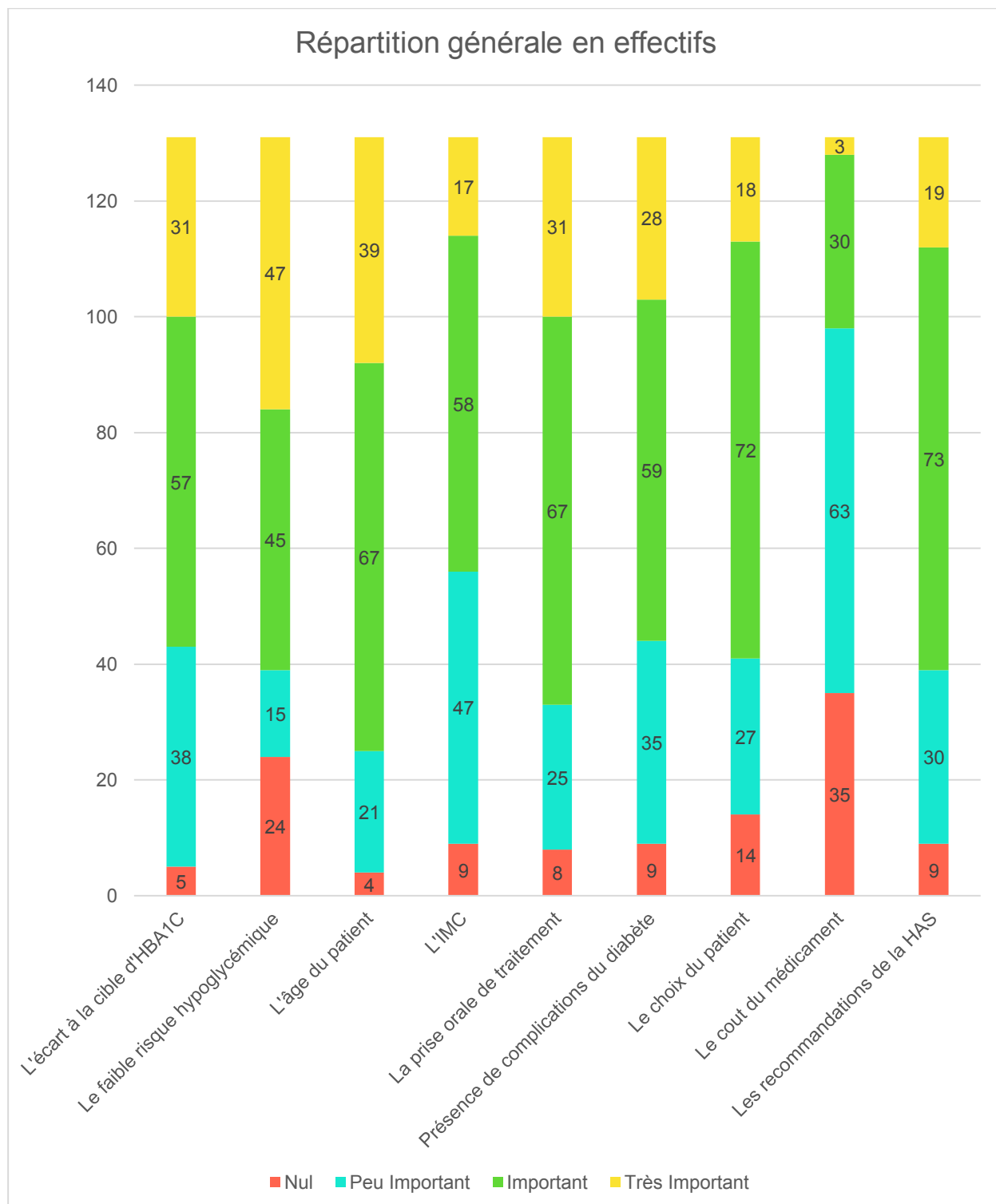
- 38 soit 79% estiment pouvoir être mieux formés via des FMC
- 13 soit 27% estiment pouvoir mieux se former via des plaquettes d'information
- 12 soit 25% estiment pouvoir mieux se former via le E-Learning
- 2 soit 4% estiment pouvoir mieux se former via d'autres moyens tels que contacts avec les spécialistes et lors de congrès



## 2. ANALYSE DESCRIPTIVE DES PRATIQUES DES MG

Question 1 : Après échec d'une monothérapie par METFORMINE, quels facteurs vont faire privilégier un sulfamide hypoglycémiant en bithérapie en première intention?

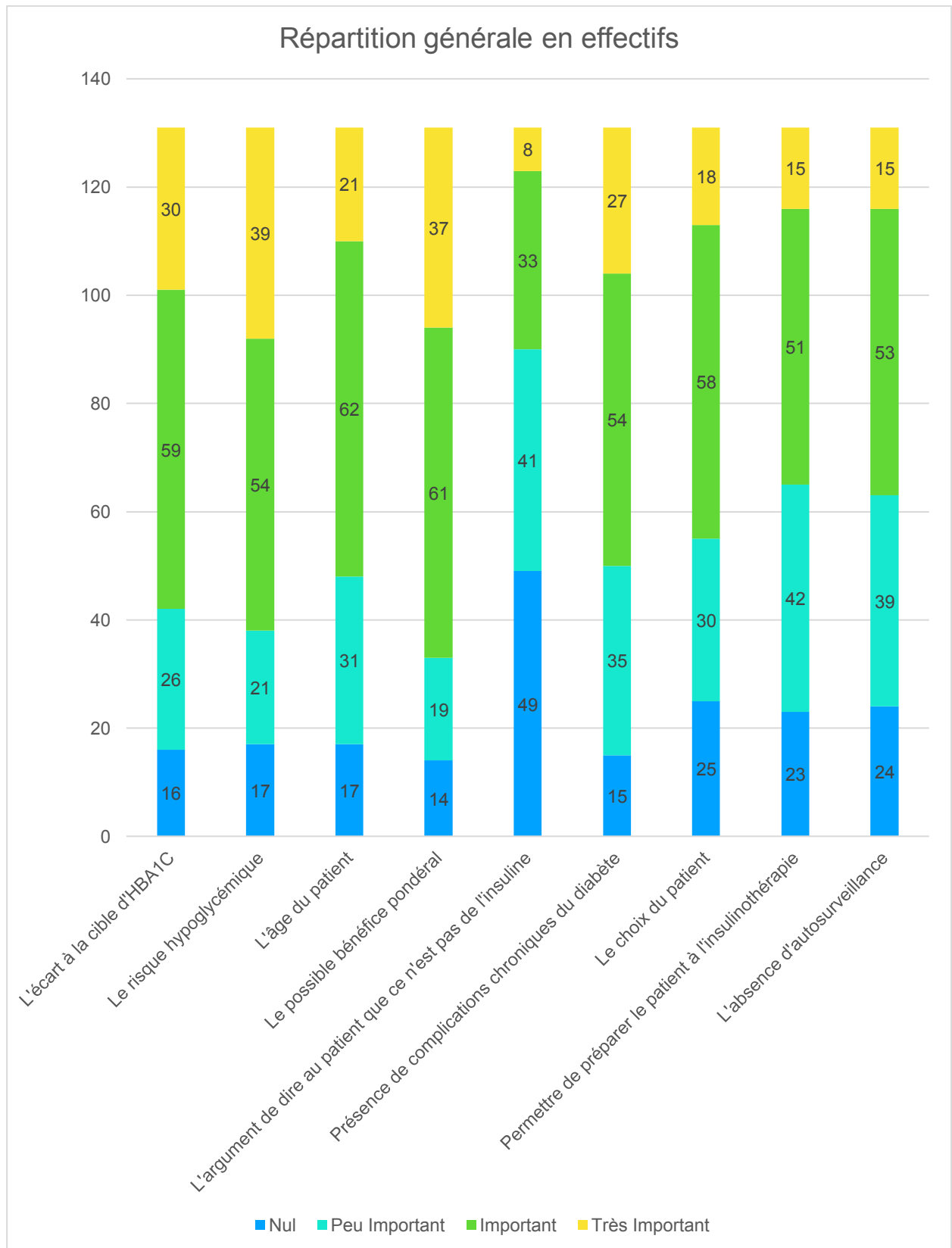
(Diagramme 11)



- L'écart à la cible d'HbA1c (diagramme 11.1) :
  - 5 médecins ont répondu NUL soit 4%
  - 38 médecins ont répondu Peu Important soit 29%
  - 57 médecins ont répondu Important soit 43%
  - 31 médecins ont répondu Très Important soit 24%
  
- Le faible risque hypoglycémique (diagramme 11.2) :
  - 24 médecins ont répondu NUL soit 18%
  - 15 médecins ont répondu Peu Important soit 12%
  - 45 médecins ont répondu Important soit 34%
  - 47 médecins ont répondu Très Important soit 36%
  
- L'âge du patient (diagramme 11.3) :
  - 4 médecins ont répondu NUL soit 3%
  - 21 médecins ont répondu Peu Important soit 16%
  - 67 médecins ont répondu Important soit 51%
  - 39 médecins ont répondu Très Important soit 30%
  
- L'IMC (diagramme 11.4) :
  - 9 médecins ont répondu NUL soit 7%
  - 47 médecins ont répondu Peu Important soit 36%
  - 58 médecins ont répondu Important soit 44%
  - 17 médecins ont répondu Très Important soit 13%
  
- La prise orale de traitement (diagramme 11.5) :
  - 8 médecins ont répondu NUL soit 6%
  - 25 médecins ont répondu Peu Important soit 19%
  - 67 médecins ont répondu Important soit 51%
  - 31 médecins ont répondu Très Important soit 24%

- La présence de complications du diabète notamment cardiovasculaire (diagramme 11.6) :
  - 9 médecins ont répondu NUL soit 7%
  - 35 médecins ont répondu Peu Important soit 27%
  - 59 médecins ont répondu Important soit 46%
  - 28 médecins ont répondu Très Important soit 21%
  
- Le choix du patient (diagramme 11.7) :
  - 14 médecins ont répondu NUL soit 11%
  - 27 médecins ont répondu Peu Important soit 20%
  - 72 médecins ont répondu Important soit 55%
  - 18 médecins ont répondu Très Important soit 14%
  
- Le cout du médicament (diagramme 11.8) :
  - 35 médecins ont répondu NUL soit 27%
  - 63 médecins ont répondu Peu Important soit 48%
  - 30 médecins ont répondu Important soit 23%
  - 3 médecins ont répondu Très Important soit 2%
  
- Les recommandations de bonne pratique de la HAS (diagramme 11.9) :
  - 9 médecins ont répondu NUL soit 7%
  - 30 médecins ont répondu Peu Important soit 23%
  - 73 médecins ont répondu Important soit 56%
  - 19 médecins ont répondu Très Important soit 14%

Question 2 : Après échec d'une monothérapie par METFORMINE, quels facteurs vont vous faire privilégier un agoniste des GLP1 (exemple VICTOZA) en bithérapie en première intention? (diagramme 12)

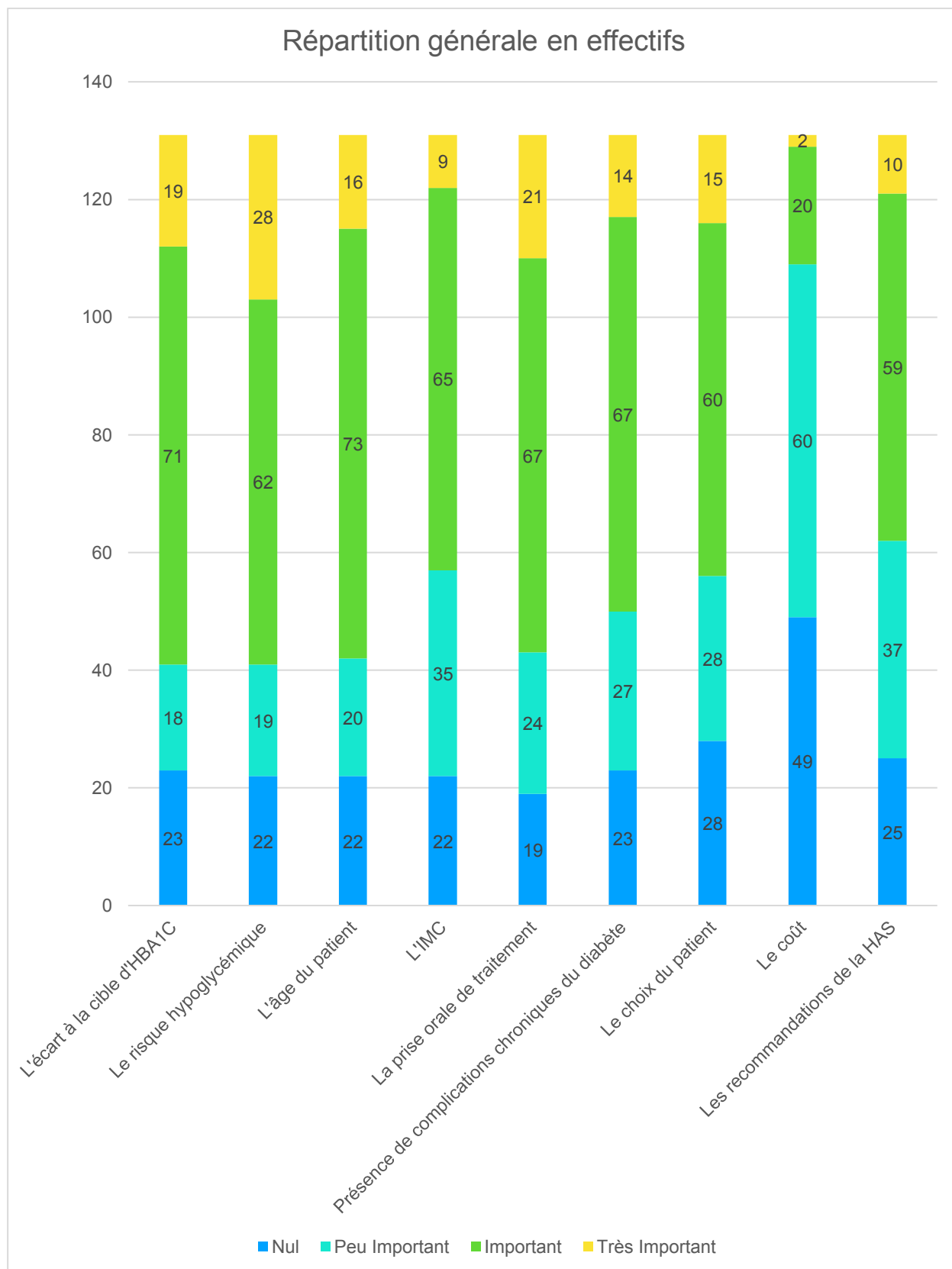


- L'écart à la cible d'HbA1c (diagramme 12.1) :
  - 16 médecins ont répondu NUL soit 12%
  - 26 médecins ont répondu Peu Important soit 20%
  - 59 médecins ont répondu Important soit 45%
  - 30 médecins ont répondu Très Important soit 23%
  
- Le risque hypoglycémique (diagramme 12.2) :
  - 17 médecins ont répondu NUL soit 13%
  - 21 médecins ont répondu Peu Important soit 16%
  - 54 médecins ont répondu Important soit 41%
  - 39 médecins ont répondu Très Important soit 30%
  
- L'âge du patient (diagramme 12.3) :
  - 17 médecins ont répondu NUL soit 13%
  - 31 médecins ont répondu Peu Important soit 24%
  - 62 médecins ont répondu Important soit 47%
  - 21 médecins ont répondu Très Important soit 16%
  
- Le possible bénéfice pondéral (diagramme 12.4) :
  - 14 médecins ont répondu NUL soit 11%
  - 19 médecins ont répondu Peu Important soit 14%
  - 61 médecins ont répondu Important soit 47%
  - 37 médecins ont répondu Très Important soit 28%
  
- La prise orale de traitement (diagramme 12.5) :
  - 8 médecins ont répondu NUL soit 6%
  - 25 médecins ont répondu Peu Important soit 19%
  - 67 médecins ont répondu Important soit 51%
  - 31 médecins ont répondu Très Important soit 24%
  
- La présence de complications chroniques du diabète (diagramme 12.6) :

- 15 médecins ont répondu NUL soit 11%
  - 35 médecins ont répondu Peu Important soit 27%
  - 54 médecins ont répondu Important soit 41%
  - 27 médecins ont répondu Très Important soit 21%
- Le choix du patient (diagramme 12.7) :
- 25 médecins ont répondu NUL soit 19%
  - 30 médecins ont répondu Peu Important soit 23%
  - 58 médecins ont répondu Important soit 44%
  - 18 médecins ont répondu Très Important soit 14%
- Permettre de préparer le patient à l'insulinothérapie (diagramme 12.8) :
- 23 médecins ont répondu NUL soit 18%
  - 42 médecins ont répondu Peu Important soit 32%
  - 51 médecins ont répondu Important soit 39%
  - 15 médecins ont répondu Très Important soit 11%
- L'absence d'autosurveillance (diagramme 12.9) :
- 24 médecins ont répondu NUL soit 18%
  - 39 médecins ont répondu Peu Important soit 30%
  - 53 médecins ont répondu Important soit 41%
  - 15 médecins ont répondu Très Important soit 11%



Question 3 : Après échec d'une monothérapie par METFORMINE, quels facteurs vont faire privilégier un inhibiteur des DPP4 (exemple JANUVIA) en bithérapie en première intention? (Diagramme 13)



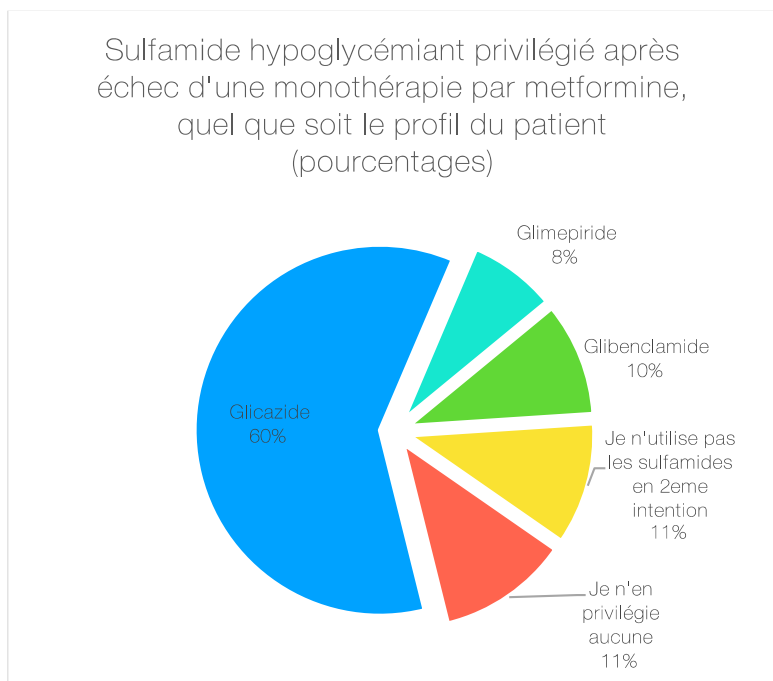
- L'écart à la cible d'HbA1c (diagramme 13.1) :
  - 23 médecins ont répondu NUL soit 18%
  - 18 médecins ont répondu Peu Important soit 14%
  - 71 médecins ont répondu Important soit 54%
  - 19 médecins ont répondu Très Important soit 14%
  
- Le faible risque hypoglycémique (diagramme 13.2) :
  - 22 médecins ont répondu NUL soit 17%
  - 19 médecins ont répondu Peu Important soit 15%
  - 62 médecins ont répondu Important soit 47%
  - 28 médecins ont répondu Très Important soit 21%
  
- L'âge du patient (diagramme 13.3) :
  - 22 médecins ont répondu NUL soit 17%
  - 20 médecins ont répondu Peu Important soit 15%
  - 73 médecins ont répondu Important soit 56%
  - 16 médecins ont répondu Très Important soit 12%
  
- L'IMC (diagramme 13.4) :
  - 22 médecins ont répondu NUL soit 17%
  - 35 médecins ont répondu Peu Important soit 27%
  - 65 médecins ont répondu Important soit 49%
  - 9 médecins ont répondu Très Important soit 7%
  
- La prise orale de traitement (diagramme 13.5) :
  - 19 médecins ont répondu NUL soit 15%
  - 24 médecins ont répondu Peu Important soit 18%
  - 67 médecins ont répondu Important soit 51%
  - 21 médecins ont répondu Très Important soit 16%
  
- La présence de complications du diabète notamment cardiovasculaire (diagramme 13.6) :

- 23 médecins ont répondu NUL soit 17%
  - 27 médecins ont répondu Peu Important soit 21%
  - 67 médecins ont répondu Important soit 51%
  - 14 médecins ont répondu Très Important soit 11%
- Le choix du patient (diagramme 13.7) :
- 28 médecins ont répondu NUL soit 21%
  - 28 médecins ont répondu Peu Important soit 21%
  - 60 médecins ont répondu Important soit 46%
  - 15 médecins ont répondu Très Important soit 12%
- Le cout du médicament (diagramme 11.8) :
- 49 médecins ont répondu NUL soit 37%
  - 60 médecins ont répondu Peu Important soit 46%
  - 20 médecins ont répondu Important soit 15%
  - 2 médecins ont répondu Très Important soit 2%
- Les recommandations de bonne pratique de la HAS (diagramme 11.9) :
- 25 médecins ont répondu NUL soit 19%
  - 37 médecins ont répondu Peu Important soit 28%
  - 59 médecins ont répondu Important soit 45%
  - 10 médecins ont répondu Très Important soit 8%

Question 4 : Après échec d'une monothérapie par METFORMINE, quel sulfamide hypoglycémiant, privilégiez vous en 1ere intention, quel que soit le profil du patient?  
figure

L'échantillon comprend (diagramme 12.1 et 12.2) :

- 79 médecins soit 60% privilégient le Gliclazide
- 10 médecins soit 8% privilégient le Gliméripide
- 13 médecins soit 10% privilégient le Glibenclamide
- 14 médecins soit 11% n'utilisent pas les sulfamides hypoglycémiant en 2ème intention
- 15 médecins soit 11% ne privilégient aucune molécule de sulfamide par rapport à une autre



Question 5 : Après échec d'une monothérapie par metformine, adressez vous systématiquement vos patients à un diabétologue?

L'échantillon comprend (diagramme 13.1 et 13.2) :

- 127 médecins soit 97% qui n'adressent pas systématiquement leurs patients à un diabétologue après échec d'une monothérapie par Metformine
- 4 médecins soit 3% qui adressent systématiquement leurs patients à un diabétologue après échec d'une monothérapie par Metformine

3. ANALYSE BIVARIÉE DES RÉPONSES EN FONCTION DES CARACTÉRISTIQUES DES MG

**Rappel de méthode**

Les réponses aux items de chaque classe médicamenteuse (sulfamides hypoglycémiant, inhibiteurs des DPP4 et agonistes du GLP1) ont été analysées de façon bivariée avec une catégorie socio démographique des médecins.

5 catégories socio-démographiques ont été analysées sous forme de variables binaires :

- L'âge des médecins : ce dernier à été regroupé en 2 catégories : le groupe de médecins de moins de 45 ans et le groupe de médecins de plus de 45 ans.
- Le sexe des médecins
- Leur statut abonné/non abonné à une revue médicale
- Leur statut universitaire / non universitaire
- Leur statut a bénéficié d'une formation en diabétologie/ n'a pas bénéficié de formation en diabétologie

Concernant les réponses aux questions :

- les catégories initiales comportant les grades « Nul » et « Peu Important » ont été regroupées en une seule catégorie « Peu Important »

- les catégories initiales comportant les grades « Important » et « Très Important » ont été regroupées en une seule catégorie « Important »

L'analyse statistique a été réalisée sous forme de tableaux de contingence et le test de Chi2 prédéfini avec un risque alpha à 5% via le logiciel XLSTATS.

## Résultats

### Concernant les sulfamides hypoglycémisants :

- Selon l'âge des médecins (Tableau 14.1) : il apparaît une différence significative sur les réponses aux items :
  - « **L'écart à la cible de l'HBA1C** » : le groupe < 45 ans ayant répondu à 48% Peu Important et 52% Important; le groupe > 45 ans ayant répondu à 26% Peu Important et à 74% Important.  $p = 0,022$  ; OR = {1,19-5,71}
  - « **La présence de complications du diabète notamment cardiovasculaires** » : le groupe < 45 ans ayant répondu à 60% Peu Important et 40% Important; le groupe > 45 ans ayant répondu à 23% Peu Important et à 77% Important.  $p = 0$  ; OR = {2,15-10,7}
  - « **L'IMC** » : le groupe < 45 ans ayant répondu à 56% Peu Important et 43% Important ; le groupe > 45 ans ayant répondu à 37% Peu Important et à 63% Important.  $p = 0,051$  ; OR = {1,03-4,75}
- Selon le statut universitaire (Tableau 14,2) : il apparaît une différence significative sur les réponses aux items :
  - « **L'IMC** » : le groupe non universitaire ayant répondu à 34% Peu Important et 66% Important; le groupe universitaire ayant répondu à 57% Peu Important et à 43% Important.  $p = 0,016$  ; OR = {0,19-0,81}
  - « **Les recommandations de bonne pratique de la HAS** » : le groupe non universitaire ayant répondu à 23% Peu Important et 73% Important; le groupe

universitaire ayant répondu à 42% Peu Important et à 58% Important.  $p = 0,028$ ;  $OR = \{0,19-0,89\}$

- Selon le statut Abonné / Non Abonné à une revue médicale ( Tableau 14.3): il apparait une différence significative sur les réponses à l'item :
- « **La présence de complications du diabète notamment cardiovasculaires** » : le groupe non abonné ayant répondu à 45% Peu Important et 55% Important; le groupe abonné ayant répondu à 26% Peu Important et à 74% Important.  $p = 0,037$ ;  $OR = \{1,11-4,81\}$
  
- Selon le sexe (Tableau 14.4) : il apparait une différence significative sur les réponses à l'item :
- « **Le coût du médicament** » : le groupe Femme ayant répondu à 61% Peu Important et 39% Important; le groupe Homme ayant répondu à 79% Peu Important et à 21% Important.  $p = 0,042$ ;  $OR = \{0,19-0,89\}$
  
- Selon le statut Formation en diabétologie/ pas de formation en diabétologie (Tableau 14.5) : il n'apparait pas de différence significative entre les 2 groupes sur les réponses à tous les items.

### Concernant la catégorie des inhibiteurs des DPP4

- Selon l'âge (Tableau 15.1) : il apparait une différence significative sur les réponses aux items :
  - « **Le risque hypoglycémique** » : le groupe <45 ans ayant répondu à 46% Peu Important et 54% Important; le groupe > 45 ans ayant répondu à 25% Peu Important et à 75% Important.  $p = 0,035$ ; OR = {1,13-5,44}
  - « **La présence de complications chroniques diabète** » : le groupe <45 ans ayant répondu à 54% Peu Important et 46% Important; le groupe > 45 ans ayant répondu à 30% Peu Important et à 70% Important.  $p = 0,017$ ; OR = {1,22-5,70}
  
- Selon le statut universitaire (Tableau 15.2) : il apparait une différence significative sur les réponses aux items :
  - « **La présence de complications chroniques du diabète** » : le groupe non universitaire ayant répondu à 31% Peu Important et 69% Important; le groupe universitaire ayant répondu à 48% Peu Important et à 52% Important.  $p = 0,059$ ; OR = {0,23-0,997}
  
- Selon le statut Abonné / Non Abonné à une revue médicale (Tableau 15.3) : il n'apparait pas de différence significative entre les 2 groupes sur les réponses à tous les items.
  
- Selon le sexe (Tableau 15.4) : il n'apparait pas de différence significative entre les 2 groupes sur les réponses à tous les items.
  
- Selon le statut Formation en diabétologie/ pas de formation en diabétologie (Tableau 15.5) : il n'apparait pas de différence significative entre les 2 groupes sur les réponses à tous les items.



### Concernant la catégorie des agonistes du GLP-1

- Selon l'âge (Tableau 16.1) : il apparait une différence significative sur les réponses aux items
  - « **Le risque hypoglycémique** » : le groupe <45 ans ayant répondu à 43% Peu Important et 56% Important; le groupe > 45 ans ayant répondu à 25% Peu Important et à 75% Important.  $p = 0,055$ ; OR = {1,06-5,19}
  - « **La présence de complications chroniques du diabète** » : le groupe <45 ans ayant répondu à 54% Peu Important et 46% Important; le groupe > 45 ans ayant répondu à 32% Peu Important et à 68% Important.  $p = 0,027$ ; OR = {1,16-5,42}
  - « **L'âge du patient** » : le groupe <45 ans ayant répondu à 51% Peu Important et 48% Important; le groupe > 45 ans ayant répondu à 30% Peu Important et à 70% Important.  $p = 0,043$ ; OR = {1,09-5,11}
  
- Selon le statut universitaire (Tableau 16.2) : il apparait une différence significative sur les réponses aux items :
  - « **La présence de complications chroniques diabète** » : le groupe non universitaire ayant répondu à 32% Peu Important et 68% Important; le groupe universitaire ayant répondu à 51% Peu Important et à 49% Important.  $p = 0,04$ ; OR = {0,21-0,91}
  
- Selon le statut Abonné / Non Abonné à une revue médicale (Tableau 16.3) : il apparait une différence significative sur les réponses aux items :
  - « **Le risque hypoglycémique présenté par le patient** » : le groupe non abonné ayant répondu à 41% Peu Important et 59% Important; le groupe abonné ayant répondu à 22% Peu Important et à 78% Important.  $p = 0,03$ ; OR = {1,13-5,14}

- Selon le sexe (Tableau 16.4): il apparait une différence significative sur les réponses aux items :
- « ***L'argument dire au patient que ce n'est pas de l'insuline*** » : le groupe Femme ayant répondu à 57% Peu Important et 43% Important; le groupe Homme ayant répondu à 76% Peu Important et à 24% Important.  $p = 0,03$ ; OR = {0,2-0,91}
- Selon le statut Formation en diabétologie/ pas de formation en diabétologie (Tableau 16.5): il n'apparait pas de différence significative entre les 2 groupes sur les réponses à tous les items.

## DISCUSSION

### A. ANALYSE ET INTERPRETATION DES RÉPONSES AUX QUESTIONNAIRES

#### 1. RÉSUMÉ DES CARATÉRISTIQUES DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES

Cette étude comporte une majorité de médecins généralistes âgés de plus de 50 ans, de sexe masculin situés dans l'Hérault, exerçant une activité libérale depuis plus de 15 ans en milieu urbain et semi-rural. La plupart sont abonnés à au moins une revue de médecine générale et n'ont pas d'activité universitaire (essentiellement maîtres de stage pour ceux qui en ont une).

Une grande majorité (84%) estiment connaître les recommandations de bonne pratiques 2013 de la HAS : « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 ». La plupart en se renseignant directement sur le site de la HAS (n=64) puis au cours d'une FMC (n = 51). Plusieurs réponses étant possibles, il est envisageable que les médecins peuvent avoir connaissance très facilement des recommandations de la HAS directement sur le site, du fait de sa rapidité et de sa simplicité ; et qu'ils en aient eu connaissance par les autres moyens proposés.

Une formation en diabétologie était déclarée chez 45% des médecins (Tableau 9.2). La participation à des FMC était le premier type de formation retrouvé (63%), suivi par les stages d'internat (30%). La aussi, plusieurs réponses étant possibles, il est envisageable que les médecins formés en FMC aient pu avoir une autre formation associée (notamment D.U.).

Concernant la question : « Vous estimez vous suffisamment formé quant à la gestion du diabète de type 2 après échec d'une monothérapie par Metformine ? » : 77% des médecins ont répondu OUI. La question suivante concernant les moyens de formation demandés ne concernait que les médecins ayant répondu NON mais les effectifs de réponses

étaient supérieurs (n= 68) au nombre de médecins ayant répondu NON (n=30). 2 hypothèses sont possibles : soit certains généralistes s'estimant suffisamment formés ont quand même donné leur avis sur les moyens de formations qu'ils envisagent, mais cet effectif ne peut pas être connu. ; soit les médecins ayant répondu NON à la question précédente ont répondu à plusieurs items.

## 2. QUELS SONT LES ÉLÉMENTS QUI VONT ORIENTER LA PRESCRIPTION DES MG ?

L'objectif de l'étude était de mettre en évidence les facteurs influençant la prescription des MG quant aux différentes classes thérapeutiques utilisées en association après échec d'une monothérapie par Metformine (SH, GLP1-RA et IDPP4).

Les pourcentages donnés représentent la somme des réponses « Très Important » et « Important » des médecins généralistes.

### **Concernant les SH :**

- Facteurs considérés « Très Important » ( >75% de réponses « Très Important » et « Important ») : **l'âge du patient (81%) et la prise orale du traitement (75%)**
- Facteurs considérés « Important » (Entre 50% et 75% de réponses « Très Important » et « Important ») : Le risque hypoglycémique du patient ( 70%), les recommandations de bonne pratique de la HAS (70%) , Le choix du patient (69%) , l'écart à la cible de l'HBA1C (67%) , la présence de complications du diabète (66%) et l'IMC (57%)
- Facteurs considérés « Très peu Important » (< 25% de réponses « Très Important » et « Important ») : **Le coût du médicament (25%)**

### Concernant les A-GLP1 :

- Facteurs considérés « Très Important » ( >75% de réponses « Très Important » et « Important » ) : **le possible bénéfice pondéral (75%)** : Ceci peut être expliqué par les connaissances et les formations des médecins généralistes qui connaissent l'effet des A-GLP1 sur la perte de poids.
- Facteurs considérés « Important » (Entre 50% et 75% de réponses « Très Important » et « Important » ) : **le risque hypoglycémique du patient (71%)** , l'écart à la cible de l'HBA1C (68%), l'âge du patient (63%) et l'absence d'auto-surveillance (52%)
- Facteurs considérés « Peu Important » (Entre 25% et 50% de réponses « Très Important » et « Important ») : préparer le patient à l'insulinothérapie (50%) et L'argument de dire au patient que ce n'est pas de l'insuline (31%) : La relative importance accordée aux 3 dernières questions peut être expliquée par le fait que les médecins généralistes sont moins souvent amenés à utiliser l'insulinothérapie, et pourraient donc avoir tendance à adresser leur patient à un diabétologue après échec d'une bi-thérapie.

### Concernant les I-DPP4 :

- Facteurs considérés « Très Important » ( >75% de réponses « Très Important » et « Important » ) : aucun
- Facteurs considérés « Important » (Entre 50% et 75% de réponses « Très Important » et « Important » ) : l'écart à la cible de l'HBA1C (68%) , le risque hypoglycémique (68%) , l'âge du patient (68%) , la prise orale du traitement (67%), la présence de complications du diabète (62%) , le choix du patient (58%) , l'IMC (56%) , les recommandations de la HAS (53%).

- Facteurs considérés « Très peu Important » (< 25% de réponses « Très Important » et « Important ») : **le coût du médicament (17%)**.

### 3. PRINCIPAUX POINT DE CONCORDANCE ENTRE LES DIFFÉRENTES CLASSES THÉRAPEUTIQUES

Plusieurs éléments de réponses des médecins généralistes vont être similaires dans la prescription des SH, des GLP1-RA et des IDPP4 :

- **L'écart à la cible d'HBA1C** : une importance similaire est retrouvée entre les différentes classes thérapeutiques : en regroupant les réponses « Important » et « Très Important » on retrouve un taux de réponses à respectivement 67% , 68% et 68% avec légèrement moins de réponses « Très Important » pour les DPP4 (14% contre 23% pour les A-GLP1 et 24% pour les sulfamide). L'écart à la cible de l'HBA1C va donc peu influencer la prescription d'une classe thérapeutique par rapport à une autre, alors que les agonistes des GLP1 ont un effet plus important en termes de perte de point d'hémoglobine glyquée. Néanmoins, l'écart à la cible de l'HBA1C est un facteur important de prescription d'une classe thérapeutique visant à améliorer la prise en charge du DT2 après échec d'une monothérapie par Metformine.
- **Le risque hypoglycémique** : une importance similaire est retrouvée entre les différentes classes thérapeutiques : en regroupant les réponses « Important » et « Très Important » on retrouve un taux de réponses à respectivement 70% , 71% et 68% avec légèrement moins de réponses « Très Important » pour les DPP4 (21% contre 30% pour les A-GLP1 et 36% pour les sulfamide). La prise en compte du risque hypoglycémique présenté par le patient est un facteur important dans la prescription d'une classe thérapeutique. Bien que l'importance globale soit similaire entre les différentes classes, on dénote néanmoins une plus grande importance accordée aux sulfamides hypoglycémiant (36% de réponses « Très Important »), qui présentent comme principal inconvénient d'augmenter le risque d'hypoglycémie ; et une moindre importance

accordée aux inhibiteurs des DPP4 (21% de réponses « Très Important » ) et aux agonistes du GLP1 (30% de réponses « Très Important ») , ces 2 classes thérapeutiques possédant un risque hypoglycémique nul.

Malgré les différences majeures concernant le risque hypoglycémique entre chaque classe, il semble normal que l'importance globale ne soit pas modifiée entre chaque classe thérapeutique car le risque hypoglycémique du patient ne varie pas entre chaque situation. Le risque hypoglycémique est donc pris en compte en fonction du profil du patient (un patient à faible risque hypoglycémique se verra probablement prescrire plus de sulfamides hypoglycémiant alors qu'un patient à haut risque hypoglycémique se verra prescrire plus facilement de GLP1-RA et de IDPP4) ; ceci ne diminuera pas l'importance de ce facteur dans la prescription).

- **La présence de complications chroniques du diabète** : une importance similaire est retrouvée entre les différentes classes thérapeutiques : en regroupant les réponses « Important » et « Très Important » on retrouve un taux de réponses à respectivement 66% , 62% et 62% avec légèrement moins de réponses « Très Important » pour les DPP4 (11% contre 21% pour les A-GLP1 et 21% pour les sulfamide).

La présence de complications chroniques du diabète et notamment cardiovasculaires est donc un facteur important dans la prescription d'une classe thérapeutique, avec une importance légèrement plus importante accordée aux sulfamides hypoglycémiant pour lesquels la sécurité clinique n'a pas été démontrée sur le plan cardiovasculaire (référence) contrairement aux IDPP4 (sécurité démontrée notamment pour la sitagliptine) et aux GLP1-RA (qui apportent un bénéfice en terme de morbi-mortalité cardiovasculaire).

- **Le coût du médicament** : une importance similaire est retrouvée entre les SH et les I-DPP4 (la question n'a pas été posée concernant les A-GLP1) : en regroupant les réponses « Important » et « Très Important », on retrouve pour les SH 25% de réponses (dont Très

Important 2%) et 17% de réponses pour les I-DPP4 (dont Très Important 2%).

Le coût du médicament est donc un argument très peu pris en compte dans la prescription des médecins généralistes, et ce malgré le contexte actuel de réduction des dépenses de santé mais qui peut être discutable devant le nombre d'hospitalisation et la mortalité liée aux effets secondaires des SH (étude Jean Eudes)

- **La prise orale du traitement** : une importance similaire est retrouvée entre les SH et les I-DPP4 (la question n'a pas été posée concernant les A-GLP1) : en regroupant les réponses « Important » et « Très Important », on retrouve pour les SH 75% de réponses (dont Très Important 24%) et 67% de réponses pour les I-DPP4 (dont Très Important 16%).

Les médecins généralistes accordent donc une grande importance au traitement oral, probablement beaucoup mieux accepté par les patients que les traitements injectables, bien que leurs effets secondaires soient plus importants (pour les SH) et leur efficacité moindre en termes de perte de points d'HBA1C et de réduction pondérale (comparativement aux A-GLP1).

- **L'IMC** : une importance similaire est retrouvée entre les SH et les I-DPP4 (la question n'a pas été posée concernant les A-GLP1) : en regroupant les réponses « Important » et « Très Important », on retrouve pour les SH 57% de réponses (dont Très Important 13%) et 56% de réponses pour les I-DPP4 (dont Très Important 7%).

Les médecins généralistes accordent donc une importance relative à l'IMC de leur patient, bien que les SH peuvent provoquer une augmentation du poids, effet secondaire qui n'est pas retrouvé pour les I-DPP4.



#### 4. PRINCIPAUX POINT DE DIFFÉRENCES ENTRE LES DIFFÉRENTES CLASSE THÉRAPEUTIQUES

- **L'âge** : on retrouve une plus grande importance de l'âge du patient lors de la prescription des sulfamides hypoglycémisants : en regroupant les réponses « Important » et « Très Important » on retrouve 81% de réponses pour les SH (dont 30% de réponses « Très Important ») ; 63% (dont 16% de réponses Très Important) pour les A-GLP1 et 68% (dont 12% de Très Important) pour les I-DPP4.

Les médecins généralistes semblent donc accorder une très forte importance à l'âge de leurs patients lors la prescription d'une bithérapie, en particulier concernant la classe des sulfamides, réputée comme pouvant provoquer de nombreux effets secondaires chez les personnes âgées, comparativement aux I-DPP4 et aux A-GLP1 qui se limitent à des effets secondaires digestifs.

Une meilleure connaissance des effets secondaires des sulfamides peut aussi expliquer cette différence d'importance.

- **Le choix du patient** : on retrouve une plus grande importance du choix du patient lors de la prescription des SH : en regroupant les réponses « Important » et « Très Important » on retrouve 69% de réponses pour les SH (dont 14% « Très Important »), 58% de réponses pour les A-GLP1 (dont 14% de « Très Important ») et 58% de réponses pour les I-DPP4 (dont 12% « Très Important ») .

Cette différence peut s'expliquer par la présence d'effets secondaires plus importants des SH par rapport aux autres classes et donc nécessitant un consentement éclairé du patient.

Néanmoins on peut s'apercevoir que les médecins généralistes accordent relativement peu d'importance au choix du patient concernant les A-GLP1 et les I-DDP4 : seulement 58% ont répondu « Très Important » et Important » et donc 42% « Peu Important » ou « Nul » .

Dans un contexte d'évolution de la médecine centrée sur l'approche médecin-patient et la prise de décision conjointe, ces résultats peuvent paraître surprenant.

Ceci pourrait être expliqué par plusieurs raisons :

- Les médecins généralistes n'ont pas toujours le temps d'expliquer les différents et nombreux traitements, parfois complexes, au cours de consultations durant entre 15 et 20 minutes (et donc de laisser le choix au patient de son traitement).
- Dans les cas des I-DPP4, les formes en association avec la metformine ne modifient pas le schéma de prise médicamenteuse pour le patient et donc facilitent l'introduction et l'acceptabilité de cette classe médicamenteuse sans prendre en compte le choix du patient.
- Dans le cas des AGLP1 , la forme injectable et invasive de cette classe médicamenteuse paraît difficilement envisageable sans le consentement du patient.
- Certains généralistes sont amenés à traiter des patients ne pouvant souvent pas exprimer leur choix (le plus souvent dans les démences) et dans les structures en EHPAD ou en Maison de Retraite dans lesquels les traitements sont directement modifiés sur le logiciel de prescription sans consultation du patient.

- **Les recommandations de bonne pratique de la HAS** : on retrouve une plus grande prise en compte des recommandations dans la catégorie des SH : en regroupant les réponses « Important » et « Très Important » on retrouve 70% de réponses pour les SH (dont 14% Très Important) et 53% pour les I-DPP4 (dont 8% de Très Important). La question n'a pas été posée concernant la classe des A-GLP1. Ceci pourrait être expliqué par le coût et la simplicité d'utilisation des sulfamides : il est alors plus simple de suivre les recommandations pour un patient sans complications et à plus faible risque d'hypoglycémie avec un traitement peu onéreux. Néanmoins, le coût des I-DPP4 et leur profil de tolérance va plutôt avoir tendance à moins favoriser le suivi des recommandations que les SH qui sont préconisés par la HAS en 2<sup>ème</sup> intention en association après échec d'une monothérapie par Metformine.

## **B. COMMENTAIRES DE L'ANALYSE BIVARIÉE**

L'objectif secondaire de cette étude était de mettre en évidence via des analyses bivariées, les caractéristiques socio démographiques des MG influençant leur prescription d'une classe médicamenteuse par rapport à une autre.

5 critères ont été choisis car d'une part considérés comme ayant un intérêt pour l'étude et d'autre part réalisables avec des calculs statistiques simples pouvant mettre en évidence des différences significatives : l'âge des médecins, leur sexe, leur statut universitaire/non universitaire, leur statut abonnement/non abonnement à une revue médicale et leur statut formation en diabétologie / pas de formation en diabétologie.

### **1. QUELS SONT LES PRINCIPAUX POINT DE DIFFÉRENCE EN FONCTION DES CARACTÉRISTIQUES DES MÉDECINS GÉNÉRALISTES ?**

#### **L'écart à la cible de l'HBA1C**

- On retrouve une différence selon l'âge des médecins seulement pour la prescription des SH : les médecins > 45 ans estiment qu'il est plus important de prendre en compte ce facteur que les < 45 ans. En effet, la perte de point d'HBA1C est assez bonne (en moyenne -1%) avec les SH, ce facteur est donc considéré par la HAS comme un facteur important de prescription de cette classe thérapeutique. Ceci peut être lié à une meilleure connaissance des recommandations par les MG plus agés.

#### **Le risque hypoglycémique**

- On retrouve une différence selon l'âge des médecins pour la prescription des IDPP4 et pour les GLP1-RA
- Selon le statut abonné/non abonné à une revue médicale pour la prescription des GLP1-RA : les MG abonnés à une revue médicale estiment que le risque hypoglycémique du patient est plus important que les MG non abonnés pour la prescription des GLP1 RA

### **L'âge du patient**

- On retrouve une différence selon l'âge des médecins quant à la prescription des GLP1-RA

### **La présence de complications du diabète**

- On retrouve une différence selon l'âge des médecins et le statut abonné/non abonné quant à la prescription des SH
- Selon l'âge des médecins et le statut universitaire/non universitaire pour les IDPP4
- Selon l'âge des médecins et le statut universitaire/non universitaire pour la prescription des GLP1-RA

### **L'IMC**

- On retrouve une différence selon l'âge des médecins et le statut universitaire pour la prescription des SH

### **Le coût du médicament**

- On retrouve une différence selon le sexe des médecins pour la prescription des SH

## **2. INTERPRETATION**

L'analyse bivariée permet de mettre en évidence une différence essentiellement lorsqu'on sépare le groupe étudié selon l'âge : en effet, les MG agés > 45 ans vont avoir plus tendance à prendre en compte les caractéristiques du patient que les jeunes MG.

Les MG > 45 ans sont probablement mieux formés à la gestion du DT2 grâce à l'obligation de la Formation Médicale Continue, via les groupes d'échanges, la maîtrise de stage, la présence des visiteurs médicaux et l'expérience acquise au cours des années. Les jeunes MG sont probablement moins investis dans la FMC du fait du rapprochement de leurs études médicales.

## C. AVANTAGES ET LIMITES DE L'ÉTUDE

### 1. AVANTAGES

Il s'agit d'un travail original sur le plan méthodologique, en effet plusieurs thèses et travaux ont voulu mettre en évidence les facteurs qui vont influencer les MG dans leur pratique mais jamais au moyen de questionnaires reproductibles.

Les questionnaires sont anonymisés, le statut et les réponses du médecin n'étant pas connus, celui-ci peut répondre en toute objectivité sans risque de jugement ou d'appréciation.

La population de MG ayant répondu au questionnaire a des données socio démographiques variées, en adéquation avec les données du CNOM et pourrait être considérée comme représentative de la population de MG français.

Le travail a porté sur les 3 principales classes thérapeutiques qui amènent un bénéfice dans la prise en charge du DT2 en association à la metformine. Il est donc possible de pouvoir analyser les réponses pour chaque classe et de les comparer entre elles.

Le questionnaire comprend de nombreuses questions et permet donc une analyse descriptive plus fine des pratiques des MG.

Le temps de réponse au questionnaire est court (< 10minutes), cela permet d'obtenir des réponses des médecins généralistes avec plus de réflexion sur chaque question plutôt qu'un questionnaire long et un remplissage automatique des dernières questions pour terminer plus rapidement.

L'analyse statistique bivariée était simple à mettre en œuvre grâce à l'utilisation des variables binaires et des tableaux de contingence.

Le regroupement des 4 catégories de réponses des médecins généralistes sur chaque classe médicamenteuse « Très Important », « Important », « Peu Important » et « Nul » en 2 catégories « Important » et « Peu Important » a permis d'apporter un gain de significativité à l'étude, tout comme le nombre de réponses aux questionnaires (131) qui est relativement élevé.

## 2. LIMITES

Concernant l'envoi des questionnaires : seuls les MG de la région du Languedoc Roussillon (en excluant le département de la Lozère) ont répondu aux questionnaires, à cause des difficultés de transmission des URPS de chaque région aux MG. Cette étude ne permet donc pas d'extrapoler ces résultats sur la population des médecins généralistes français.

La population ayant répondu au questionnaire est probablement aussi non représentative de la population de MG français dans son ensemble : en effet, on peut considérer que les MG ayant répondu au questionnaire sont plus investis dans les temps de formation et donc probablement mieux formés à la gestion du DT2 que ceux qui n'ont pas répondu.

L'interprétation des questions de la partie analyse des pratiques peut aussi être ambiguë pour certains MG : par exemple concernant l'importance du risque hypoglycémique dans la prescription des I-DPP4 : il est possible d'interpréter la question « le risque hypoglycémique présenté par le patient est-il important quant à la prescription des I-DPP4 ? » de plusieurs manières. En effet, on peut répondre Oui il est important à prendre en compte car les I-DPP4 ne provoquent pas d'hypoglycémies et il est donc plus judicieux d'utiliser cette classe médicamenteuse par rapport à d'autres qui peuvent en provoquer ; ou non, celui-ci n'est pas important car justement les I-DPP4 ne provoquent pas d'hypoglycémies et il n'est pas nécessaire de prendre en compte le risque hypoglycémique.

La participation par questionnaires à choix orientés est aussi sujet à biais : à la différence des questionnaires qualitatifs où on envisage d'interroger directement le MG qui donne seulement les réponses auxquelles il pense, la présence de tous les items estimés comme « importants » dans la prescription d'une classe médicamenteuse peut faciliter une réponse auquel le MG ne pense pas dans sa pratique de tous les jours et peut a fortiori aussi amener une suggestion de prise en charge.

Par ailleurs, l'utilisation de l'insuline en bithérapie n'a pas été évoquée, bien qu'elle soit recommandée par la revue Prescrire après échec d'une monothérapie par Metformine (reference). Cette pratique restant anecdotique chez les MG nous avons décidé de ne pas l'inclure dans le questionnaire.

Les résultats de cette étude sont en concordance avec les recommandations de la HAS mais ne permettent pas de dire quelle classe médicamenteuse est privilégiée par les MG par rapport à une autre en fonction des critères cliniques et biologiques, elle permet seulement de dire quelle importance attachent les MG à ces critères pour chaque classe médicamenteuse.

#### **D. CORRÉLATION ET DIFFÉRENCES ENTRE LES RECOMMANDATIONS ET LA PRATIQUE DES MG**

Plusieurs éléments de l'étude sont retrouvés dans les critères de prescription de la HAS et de la SFD.

Le principal point de divergence de la HAS et de la SFD vient essentiellement sur la prescription de la classe médicamenteuse à privilégier après échec d'une monothérapie par Metformine. En effet, les recommandations de la Has 2013 vont avoir tendance à privilégier une association Metformine + SH (population < 75 ans sans comorbidités de type cardiovasculaires ou rénales) alors que la SFD dans son dernier communiqué de 2017, privilégie les iDPP4 en bithérapie du fait d'une efficacité en terme de gain de point d'HBA1C comparable et d'une diminution des effets secondaires liée l'absence de risque hypoglycémique et de prise de poids.

La prescription des A-GLP1 est privilégiée chez les personnes obèses (IMC > 30) et en prévention cardiovasculaire secondaire avec le liraglutide, tout en prenant en compte le cout élevé du médicament.

Plusieurs éléments de l'étude sont retrouvés dans les critères d'aide à la prescription de la HAS et de la SFD.

## 1. ÉLÉMENTS PRIS EN COMPTE DANS LES RECOMMANDATIONS

### **Concernant la personne âgée**

On constate que l'âge est un élément de prescription très Important dans la prescription des SH, élément pris en compte par la HAS chez les patient de plus de 75 ans (recommandation 27) : « Si la situation le permet (pour les personnes dont la fonction rénale n'est pas altérée et pour lesquelles la sécurité de la prise médicamenteuse est assurée): la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant peuvent être utilisés avec précaution. Dans cette population, lorsque les sulfamides hypoglycémians ne peuvent être utilisés, les inhibiteurs de la DPP-4 peuvent être une alternative aux sulfamides, en bithérapie avec la metformine. » L'utilisation des A-GLP1 n'était pas encore recommandée en 2013 (recommandation 30) : L'utilisation des analogues du GLP-1 n'est actuellement pas recommandée chez les personnes âgées du fait d'une expérience clinique limitée. »

La SFD diverge de la HAS dans le sens où elle aura tendance à privilégier une association IDPP4 d'emblée en association avec la metformine mais les SH peuvent être utilisés chez les patients décrit comme « en bonne santé ».

### **Concernant la personne obèse**

L'IMC est un facteur de prescription relativement important et similaire concernant les SH (57%) et des IDPP4 (56%).

La HAS et la SFD s'accordent quant à la prescription en association avec la metformine, seul diffère le seuil de prise en compte de l'obésité qui est considérée avec un IMC > 35kg/m<sup>2</sup> pour la SFD et IMC > 30kg/m<sup>2</sup> pour la HAS. L'utilisation de molécules n'entraînant pas de gain de poids est privilégiée et donc exclue les SH en association (Avis 22 SFD 2015 : Chez le patient diabétique de type 2 obèse avec IMC ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>, après la metformine, on privilégiera les classes thérapeutiques neutres sur le plan pondéral (iDPP4, IAG) ou capables d'induire une perte de poids (GLP-1 RA). » et Recommandation 18a HAS 2013 : « En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémians, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c: association metformine + inhibiteurs de la DPP-4 si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes. ».



Néanmoins, l'interprétation des recommandations de la HAS 2013 peut être sujet à débat concernant les contre-indications à l'utilisation des SH, si l'IMC peut être considéré comme tel.

La perte de poids conférée par les A-GLP1 est un facteur considérée comme Très important par les MG (75% de réponses « très important » + « important » à l'item « le possible bénéfice pondéral »). La aussi, la SFD et la HAS s'accordent pour son utilisation chez les personnes obèses, bien que la HAS considère son efficacité sur l'HBA1C et/ou l'inefficacité d'une autre bithérapie comme des critères de prescription.

### **Autres éléments pris en compte par les MG**

L'écart à la cible de l'HBA1C, le risque hypoglycémique du patient et la présence de complications du diabète sont des éléments relativement importants pour les MG quel que soit la classe médicamenteuse.

## **2. ÉLÉMENTS NON PRIS EN COMPTE DANS LES RECOMMANDATIONS**

Les résultats de l'étude montrent que les MG vont accorder de l'importance au suivi des recommandations (70% pour les SH et 53% pour les IDPP4) alors que certains items ne sont pas pris en compte comme le coût du médicament, la prise orale du traitement et le choix du patient sont 3 éléments très importants pour les médecins généralistes et qui ne sont pas évoquées explicitement dans les recommandations de la HAS et de la SFD.

**La possibilité d'une prise orale** : celle-ci apparait comme très importante (75%) pour les SH, et à une moindre mesure pour les IDPP4 (67%). Cet item ne pouvait pas être posé concernant les A-GLP1 mais aurait pu être évalué par exemple comme « la prise injectable du médicament ». **Le coût du médicament** est un élément très peu important dans la prescription des MG : en effet, seulement 25% pour les SH et 17% pour les IDPP4, la question n'ayant pas été posée pour les A-GLP1 bien qu'il s'agisse de l'un des principaux inconvénients de cette classe médicamenteuse.

Ces 2 éléments vont donc plutôt à l'encontre de la prescription de la classe des A-GLP1.

**Le choix du patient** est aussi un élément qui n'est pas pris en compte explicitement dans les recommandations, alors qu'il est accordé une importance assez élevée par les MG aux SH (69%) et moindre concernant les A-GLP1 (58%) et les IDPP4 (58%).

ITEM	RECO HAS 2013	PRISE DE POSITION SFD 2015	RESULTATS THESE
L'écart à la cible de l'HBA1C	Pris en compte	Pris en compte	Important (67%)
Le risque hypoglycémique	Pris en compte	Pris en compte	Important (70%)
La présence de complications chroniques du diabète	Non pris en compte	Pris en compte	Important (64%)
Le cout du médicament	Non pris en compte explicitement	Non pris en compte explicitement	Très Peu Important (22%)
La prise orale du traitement	Non pris en compte	Non pris en compte	Important (72%)
L'IMC et le possible bénéfice pondéral	Pris en compte	Pris en compte	GLP1-RA : Très Important (75%) , SH et IDPP4 : Important (56%)
L'âge	Pris en compte	Non pris en compte explicitement	SH : Très Important (81%) ; GLP1-RA et IDDP4 : Important (65%)
Le choix du patient	Non pris en compte	Non pris en compte	Important (SH : 69% ; GLP1-RA et IDPP4 : 58%)
Insuffisance rénale	Pris en compte	Pris en compte	Non demandé
L'absence d'autosurveillance	Non pris en compte	Non pris en compte	Relativement Important (GLP1-RA : 52%)

## CONCLUSION

La prise en charge du diabète de type 2 en Médecine générale peut être parfois difficile. En effet, devant la diversité des traitements disponibles, leurs effets secondaires, leurs coûts et les profils des patients, choisir une classe médicamenteuse parmi d'autres peut parfois poser problème.

En première intention, après échec des mesures hygiéno-diététiques, les recommandations de bonne pratique de la HAS 2013 et la prise de position de la SFD 2017 s'accordent quant à la molécule à privilégier en 1<sup>ère</sup> intention : la metformine.

Le problème se pose lorsque la metformine (et les mesures associées) ne sont plus efficaces : 3 grandes classes médicamenteuses sont disponibles : les SH, les IDPP4 et les agonistes du GLP-1

Dans le cas général, la HAS recommande la classe des SH, thérapeutique efficace et peu chère mais pourvoyeuse d'effets secondaires non négligeables ; alors que la SFD va plutôt avoir tendance à privilégier les IDPP4, aussi efficaces, avec moins d'effets secondaires mais à un coût un peu plus élevé.

La classe des GLP1-RA peut aussi être recommandée mais dans des situations particulières : antécédents cardio-vasculaires, IMC > 30, risque hypoglycémique élevé.

Le but de cette thèse était donc de mettre en évidence les facteurs qui orientent le choix de la prescription des MG en deuxième intention grâce à un questionnaire en ligne.

Sur un échantillon de 131 médecins généralistes du Languedoc Roussillon, nous avons pu mettre en évidence une grande importance accordée à l'âge du patient et la possibilité de prise orale pour la prescription des SH, la possibilité du bénéfice pondéral et le faible risque hypoglycémique pour les GLP1-RA, une absence de facteur évident orientant la prescription en faveur des IDPP4.

Par ailleurs, les MG sont peu influencés par le coût du médicament et accordent une importance relative au choix du patient quant au choix de la thérapeutique envisagée.

En revanche, les MG plus âgés et exerçants une fonction universitaire (essentiellement maîtres de stage dans l'étude) vont avoir tendance à plus prendre en compte les antécédents et les comorbidités du patient dans le choix de la bithérapie.

En conclusion : le choix des MG est orienté à la fois par les recommandations de la HAS et par leur expérience clinique. Une mise à jour des recommandations de la HAS est donc nécessaire pour tenir compte des prises de position de la SFD, des récentes données de la littérature et du choix des médecins.

## REFERENCES

1. Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabet Med* 1998;15:539-553.
2. Pan XR, Li GW, Hu YH, *et al.* Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
3. Tuomilhto J, Lindström J, Eriksson JG, *et al.* Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
4. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
5. Wingard DL, Sinsheimer P, Barret-Connor EL, *et al.* Community-based study of prevalence of NIDDM in older adults. *Diabetes Care* 1990;13(suppl. 2):3-8.
6. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106:473-481
7. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106:171-6. Kahn CR. Insulin action, diabetogenesis, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994;43:1066-1084.
8. Bergsten P. Pathophysiology of impaired pulsatile insulin release. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:179-91
9. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, *et al.* Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:1231-9.
10. O'Meara NM, Sturis J, Van Cauter EV, Polonsky KS. Lack of control of ultradian insulin secretory oscillations in impaired glucose tolerance and in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 92:262-71.

11. O'Rahilly S, Turner RC, Matthews DR. Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1988;318:1225-30
12. Cerasi E, Luft R. The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Kbh)* 1967;55:278-304.
13. Fujita Y, Herrow AL, Seltzer HS. Confirmation of impaired early insulin response to glycemic stimulus in non obese mild diabetes. *Diabetes* 1975;24:17-27.
14. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, *et al.* Relationship between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:222-9.
15. Temple RC, Carrington GA, Luzio SD, *et al.* Insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1989;1:293-295.
16. Davies MJ, Metcalfe J, Gray IP, *et al.* Insulin deficiency rather than hyperinsulinemia in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1993;10:305-12.
17. Temple RC, Clark PMS, Nagi DK, *et al.* Radio immunoassay may overestimate insulin in non-insulin-dependent diabetics. *Clin Endocrinol* 1990;32:689-693.
18. De Fronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev* 1997; 5:177-246.
19. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, *et al.* Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-22.

20. Guillausseau PJ. Anomalie de l'insulinosécrétion et diabète de type 2 : données récentes. *Diabetes Metab* 1994;20:325-9.
21. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC et al; Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017. pii: S2213-8587(17)30104-3.
22. Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE et al. Diabetes, hyperglycaemia and acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol* 2012;11:261-71
23. Bahtiyar G, Gutterman D, Lebovitz H. Heart Failure: a Major Cardiovascular Complication of Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep* 2016;16:116
24. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98. Erratum in: *Diabetologia* 2009; 52:2470.
25. Duclos M, Oppert JM, Verges B et al, for the SFD diabetes and physical activity working group Physical activity and type 2 diabetes. Recommendations of the SFD (Francophone Diabetes Society) diabetes and physical activity working group. *Diabetes Metab* 2013;39:205-16
26. Référentiel de bonnes pratiques de la SFD paramédical. Nutrition et Diététique. Diabète de type 2 de l'adulte. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2014;8:Hors Série n°1
27. The Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369 :145-54
28. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS Group) Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications of overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352: 834-65



29. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-579
30. Roumie CL, Hung AM, Greevy RA et al. Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157: 601-1
31. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43
32. Phung OJ, Scholle JM, Talmwar M et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-18
33. University Group Diabetes Program (UGDP). A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1970;19(Suppl 2):747
34. Forst T, Gislason GH, Vaag A et al. Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10:302-14
35. Schramm TK, Gislason GH, Vaaq A et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32:1900-8
36. Simpson SH, Lee J, Choi S et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:43-51
37. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for

Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:497-502

38. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:7-18

39. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35

40. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-42

41. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigation. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369: 1317-26

42. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes - a review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:762-67

43. Parks M, Rosebraugh C. Weighing risks and benefits of liraglutide - the FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N Engl J Med* 2010;362:774-77

44. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R et al ; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247-57

45. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al; for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and

Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:311-22

46. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al; for the SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375:1834-44

47. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial.

48. Institut de Veille Sanitaire. Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques, Entred 2007 - 2010 [Internet]. Disponible sur: [http://www.invs.sante.fr/content/download/71713/270647/version/2/file/rapport\\_echantillon\\_national\\_temoin\\_representatif\\_personnes\\_diabetiques\\_Entred\\_2007-2010.pdf](http://www.invs.sante.fr/content/download/71713/270647/version/2/file/rapport_echantillon_national_temoin_representatif_personnes_diabetiques_Entred_2007-2010.pdf)

49. Mosnier-Pudar H, al. How patients' attitudes and opinions influence self-care behaviours in type 2 diabetes. Insights from the French DIABASIS Survey. Diabetes Metab. déc 2010;36(6P1):476-83.

50. Morel A, Lecoq G, Jourdain-Menninger D. Evaluation de la prise en charge du diabète [Internet]. Inspection générale des affaires sociales IGAS; 2012.

51. Halimi S, Balkau B, Attali C, Detournay B. Therapeutic management of orally treated type 2 diabetic patients, by French general practitioners in 2010: the DIAttitude Study. Diabetes Metab. mars 2012;38(S3):36-46.

52. Krempf M, Hochberg G, Eschwège E, Danchin N. Diabète de type 2 et stratégies thérapeutiques : quelles pratiques aujourd'hui en France ? Résultats de l'enquête EVOLUTIV. Médecine Mal Métaboliques. févr 2013;7(1):58-78.

53. Evaluation des prescriptions thérapeutiques dans le diabète de type 2 en médecine générale / par Adrien Durand ; sous la direction d'Eric Renard

## ANNEXES

Tableau 1.1 : Répartition des médecins généralistes par tranches d'âge en effectifs

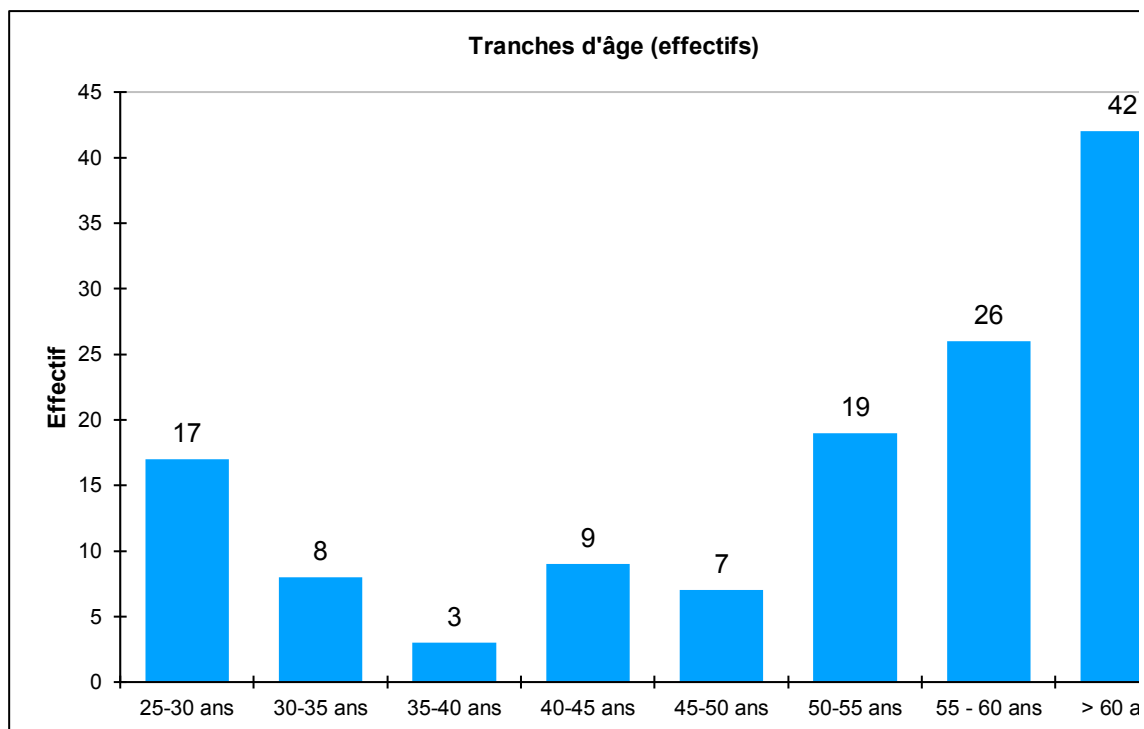


Tableau 1.2 : Répartition des médecins généralistes par tranches d'âge en pourcentages

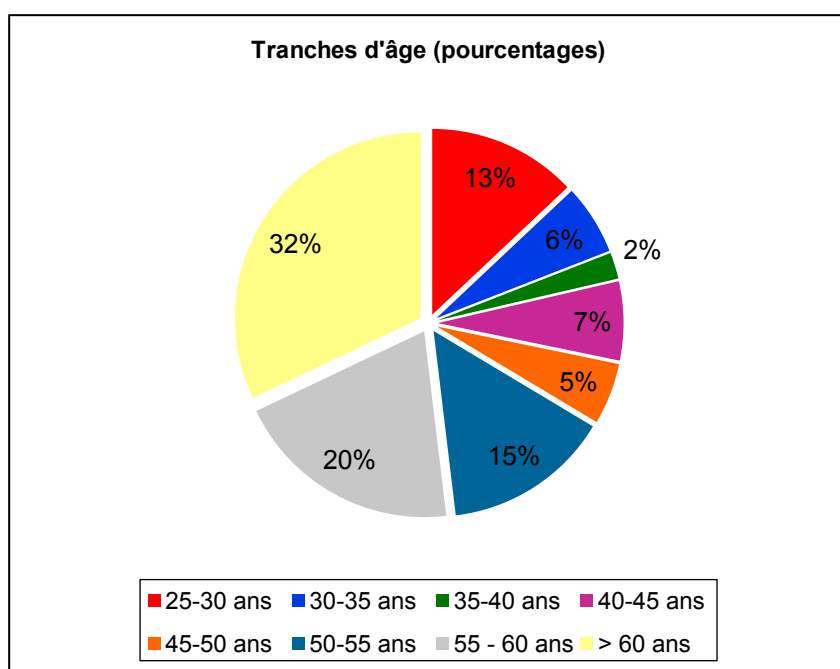


Tableau 2.1 : Répartition des médecins généralistes selon le sexe en effectifs

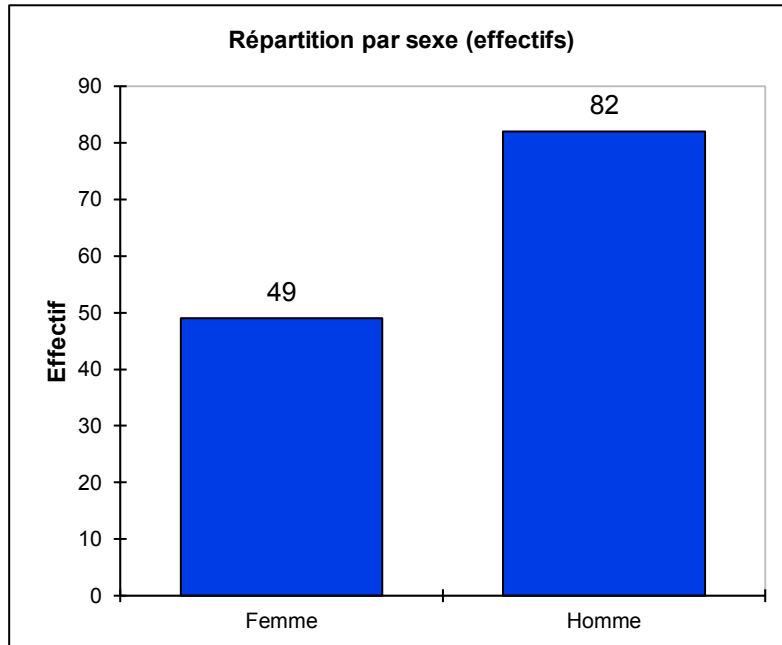


Tableau 2.2 : Répartition des médecins généralistes selon le sexe en pourcentages

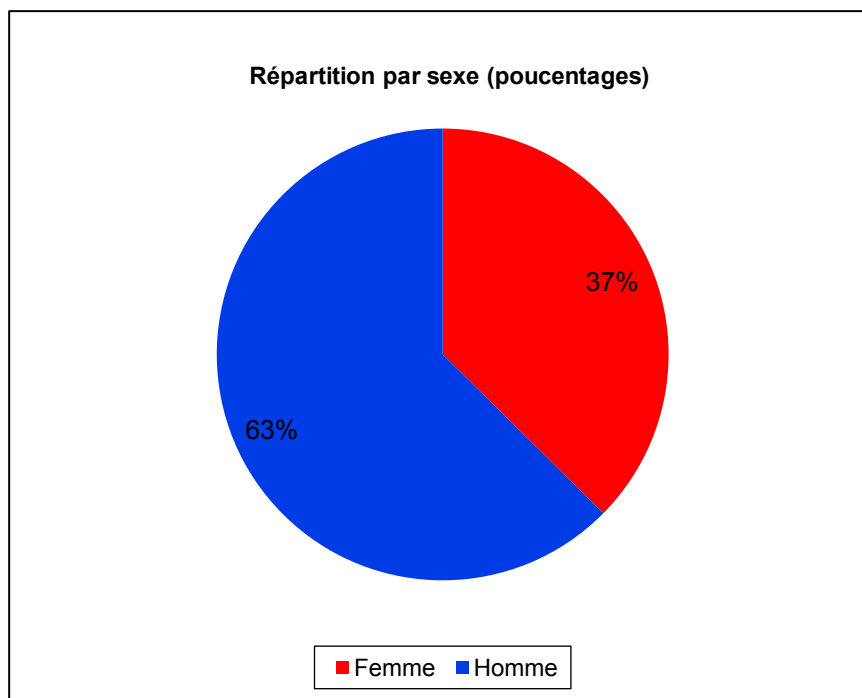


Tableau 3.1 : Répartition des généralistes selon leur département d'exercice en effectifs

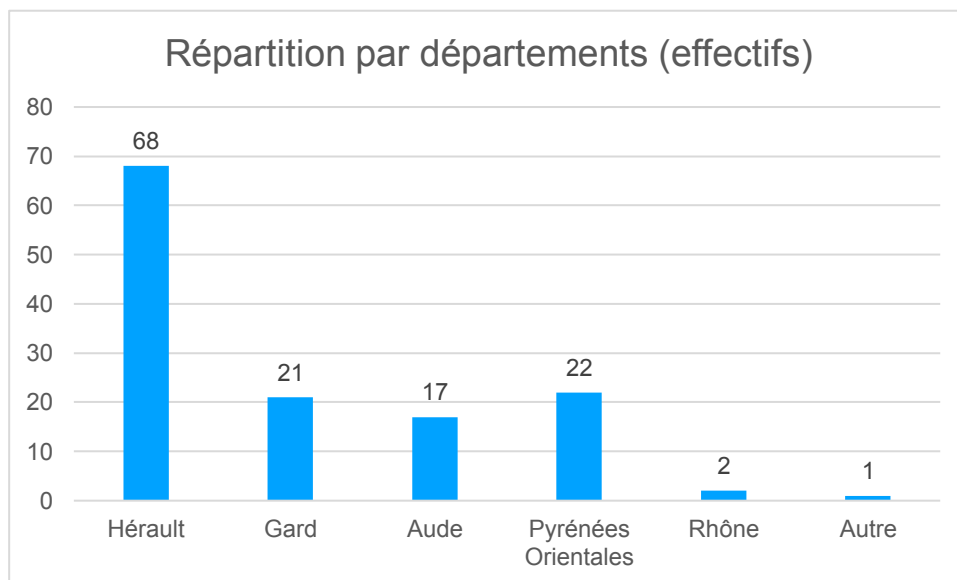


Tableau 3.2 : Répartition des généralistes selon leur département d'exercice en pourcent

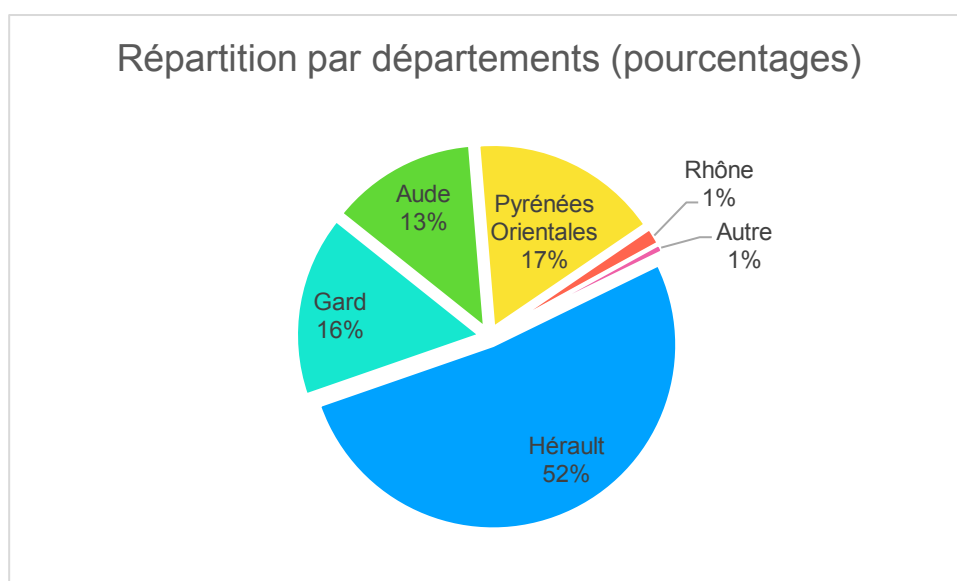


Tableau 4.1 : Répartition des médecins généralistes selon leur mode d'exercice en effectif

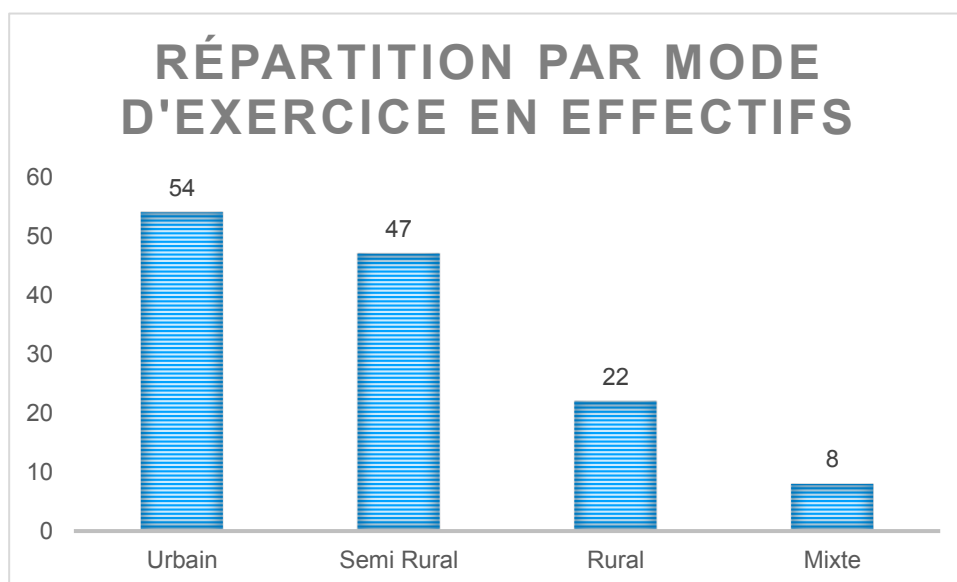


Tableau 4.2 : Répartition des médecins généralistes selon leur mode d'exercice en pourcentages

## RÉPARTITION PAR MODE D'EXERCICE EN POURCENTAGES

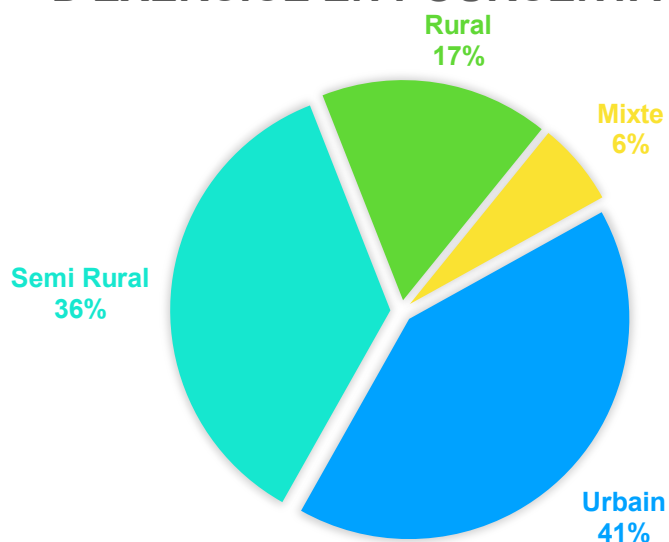


Tableau 5.1 : Répartition des médecins généralistes remplaçants selon leur durée d'activ

## RÉPARTITION DES MÉDECINS REMPLAÇANTS SELON LEUR DURÉE D'ACTIVITÉ (EFFECTIFS)

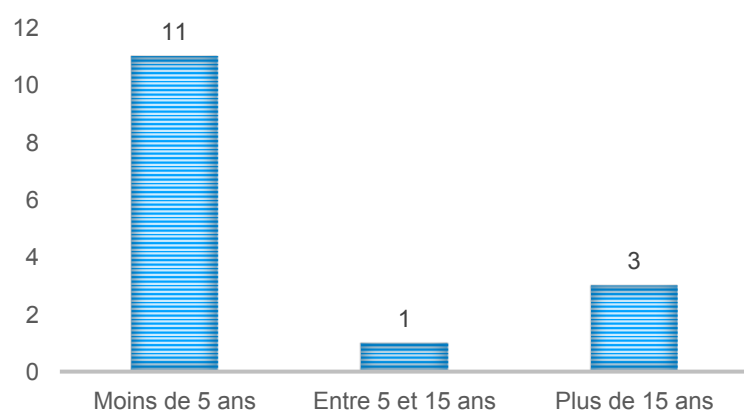




Tableau 5.2 : Répartition des médecins généralistes libéraux selon leur durée d'activité

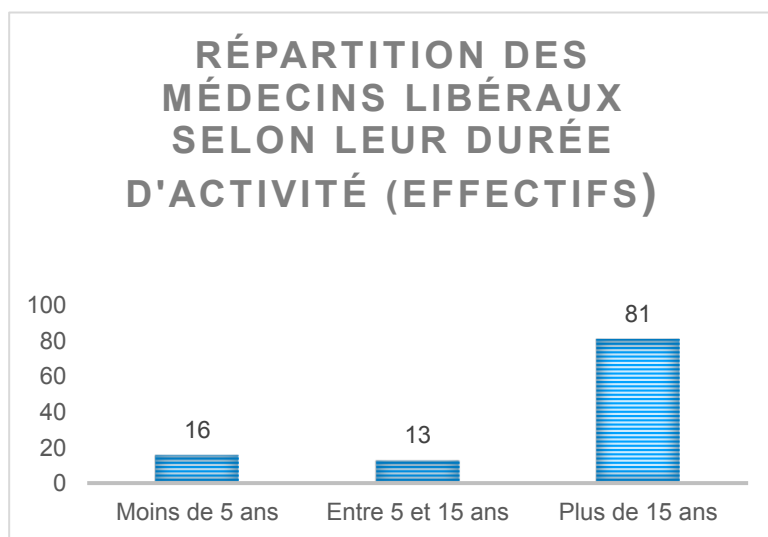


Tableau 5.3 : Répartition des médecins généralistes hospitaliers selon leur durée d'activité

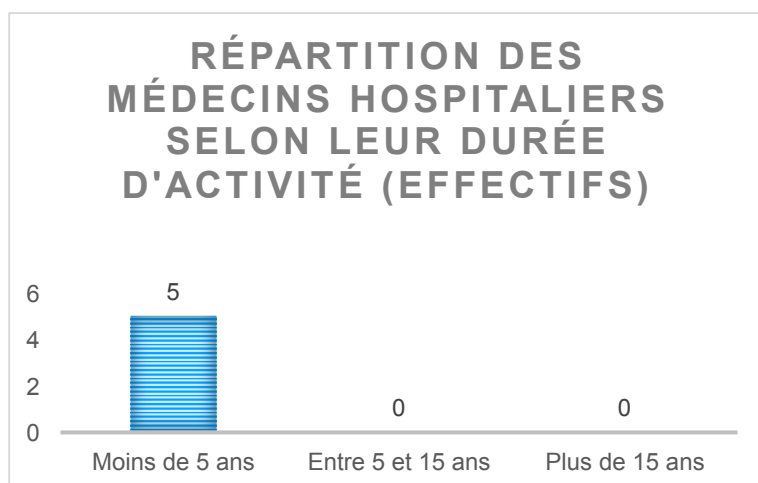


Tableau 5.4 : Répartition des médecins généralistes avec une activité mixte selon leur durée d'activité

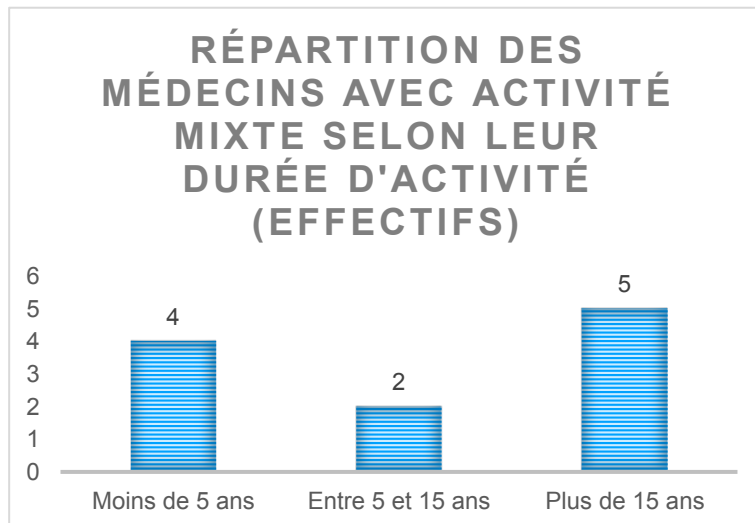


Tableau 5.5 : Répartition des médecins généralistes selon leur type d'activité en effectifs

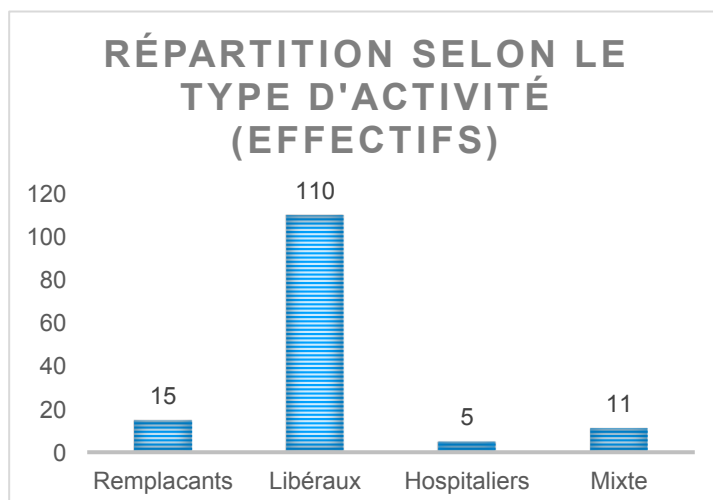


Tableau 5.6 : Répartition des médecins généralistes selon leur type d'activité en pourcen

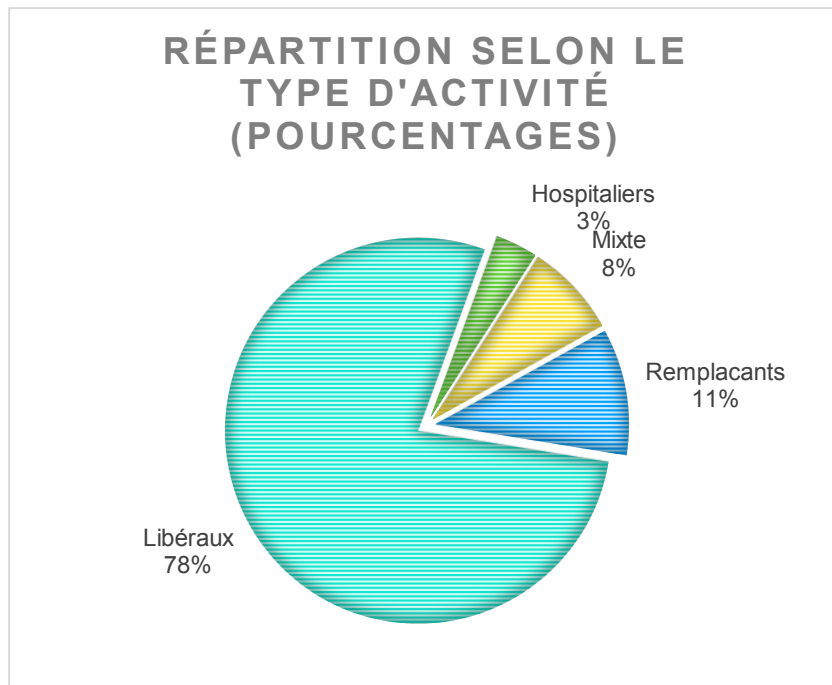


Tableau 6.1 : Répartition des médecins généralistes selon leur abonnement à une revue médicale en effectifs

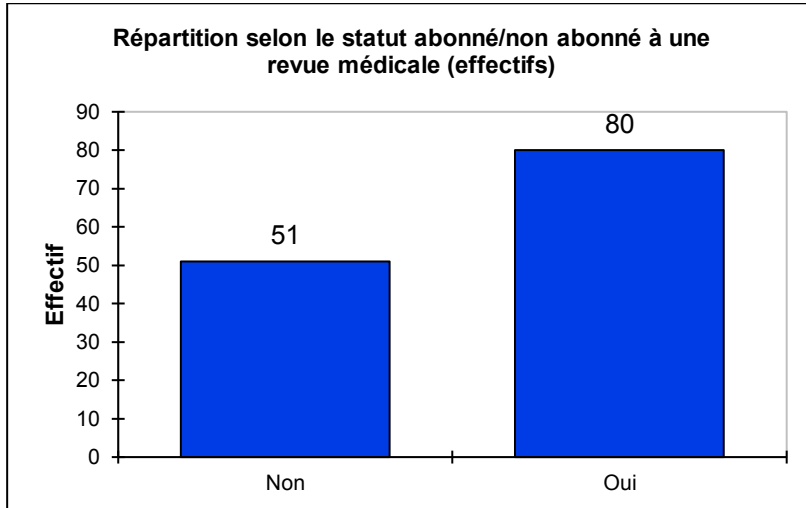


Tableau 6.2 : Répartition des médecins généralistes selon leur abonnement à une revue médicale en pourcentages

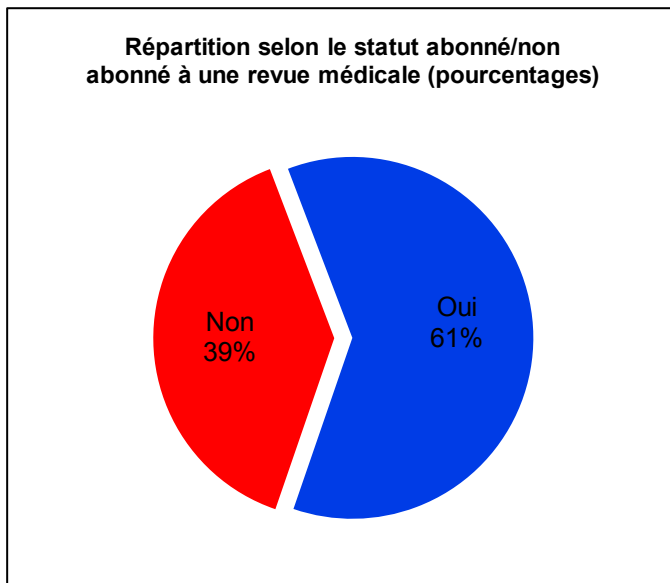


Tableau 6.3 : Répartition des revues médicales auxquelles sont abonnés les médecins généralistes en effectifs

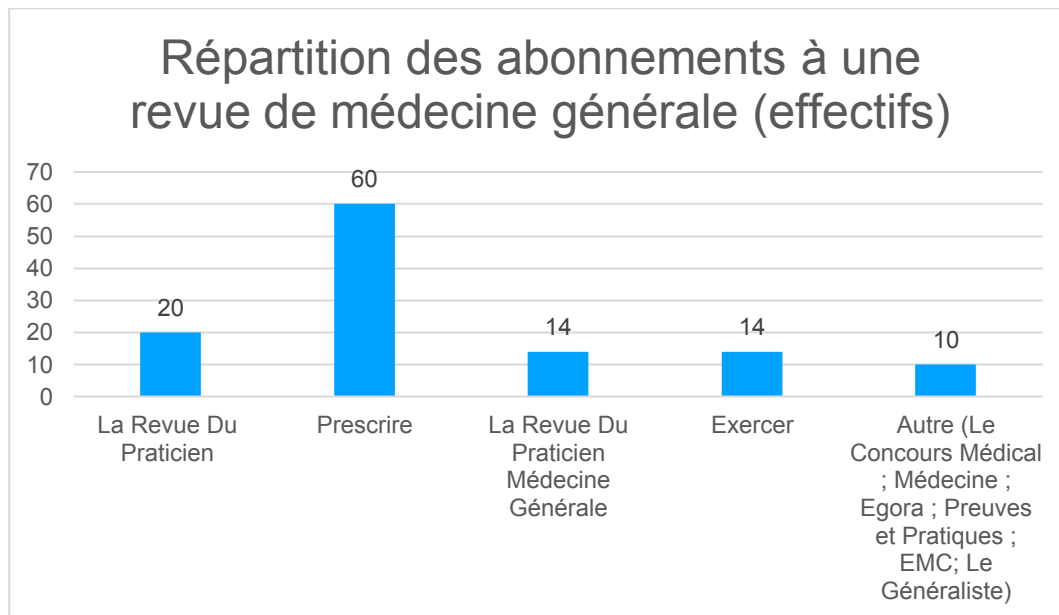


Tableau 6.4 : Répartition des revues médicales auxquelles sont abonnés les médecins généralistes en pourcentages

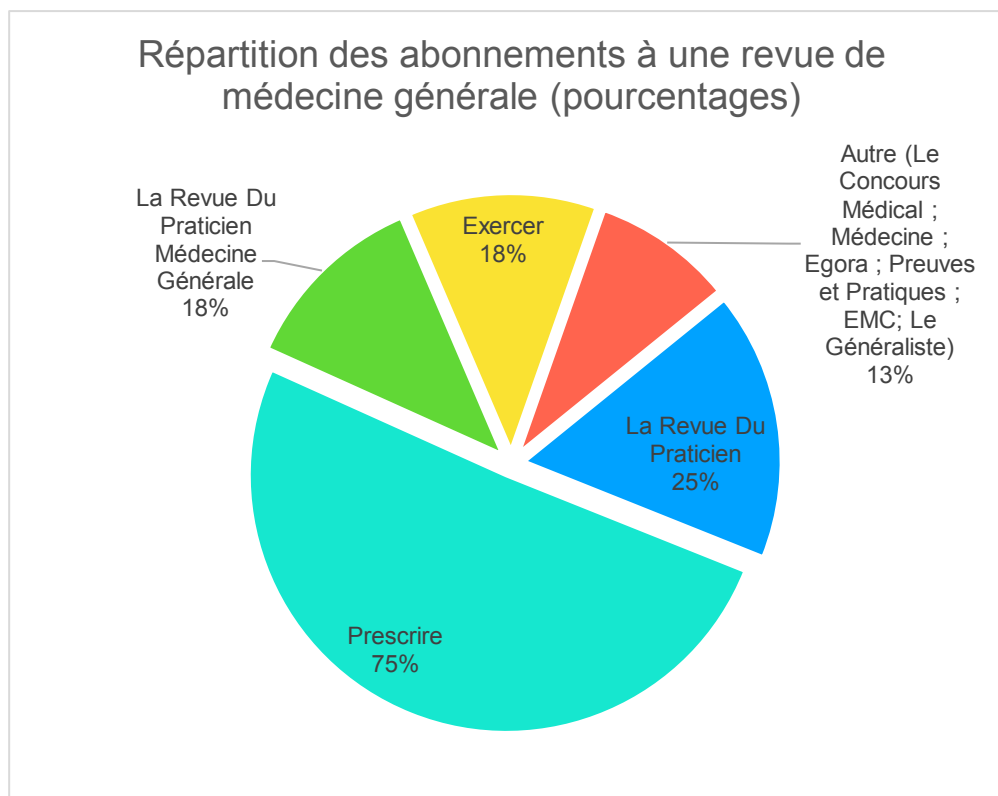


Tableau 7.1 : Répartition des médecins généraliste selon le statut universitaire en effectif.

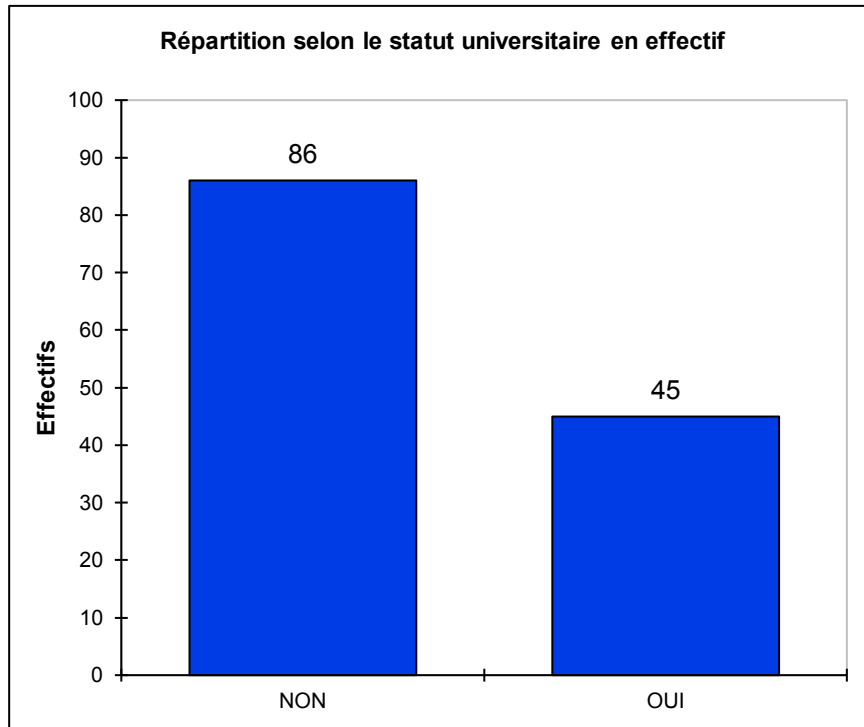


Tableau 7.2 : Répartition des médecins généraliste selon le statut universitaire en pourcentages

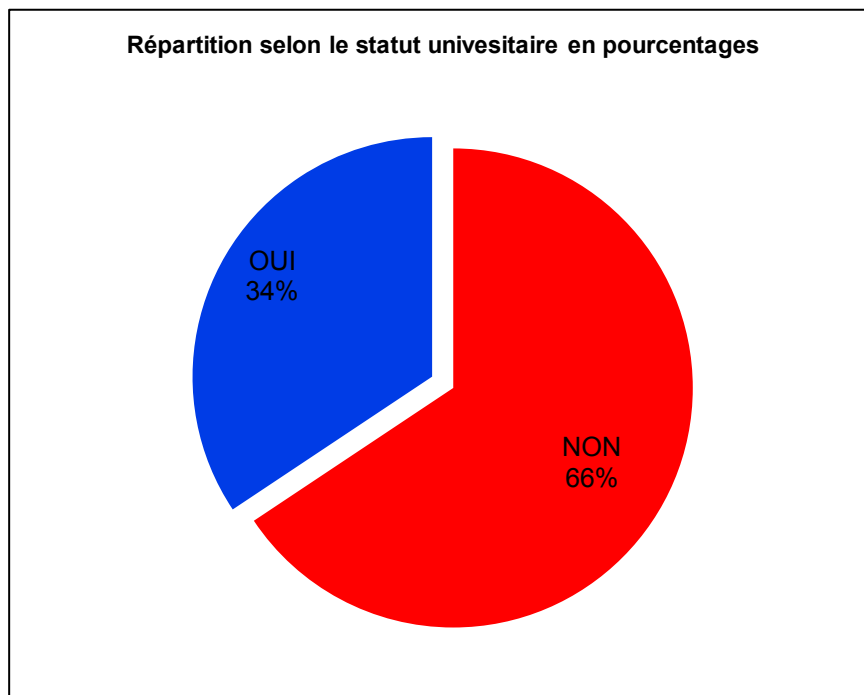


Tableau 7.3 : Répartition des généralistes selon le type d'activité universitaire en effectif

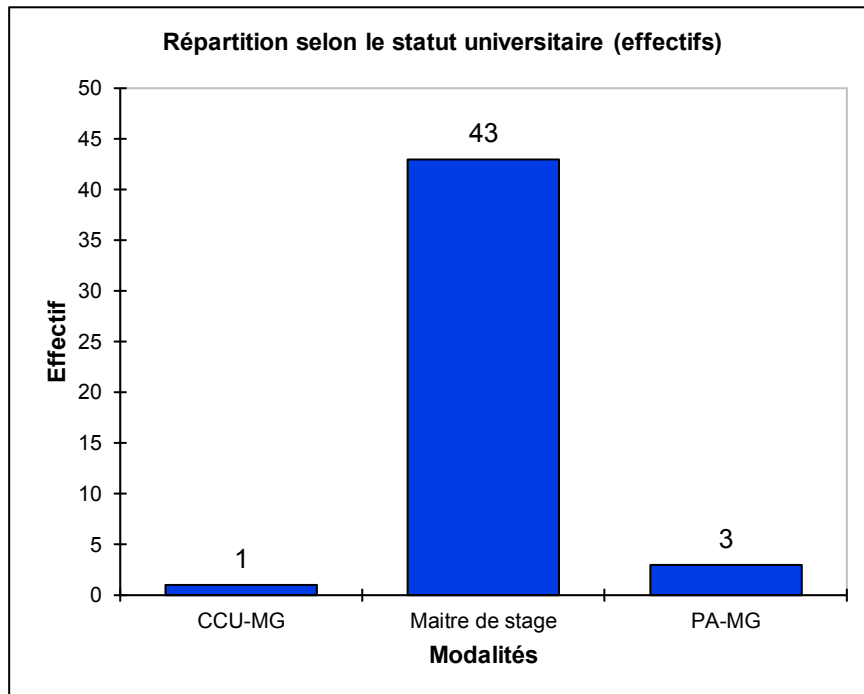


Tableau 7.4 : Répartition des généralistes selon le type d'activité universitaire en pourcentages

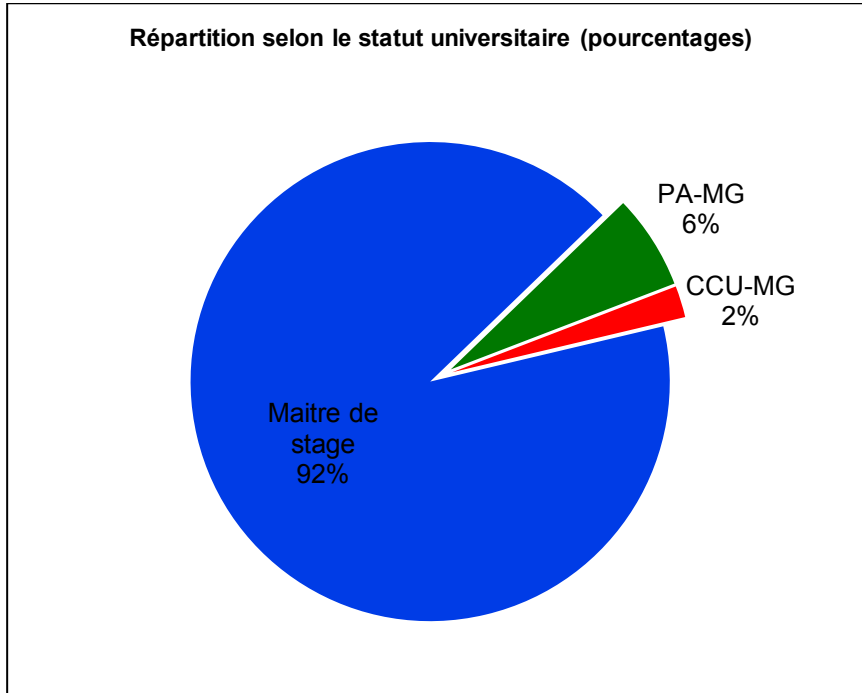


Tableau 8.1 : Répartition des médecins généraliste en fonction de leur réponse concernant la connaissance des recommandations de bonne pratique de la HAS 2013 en effectifs

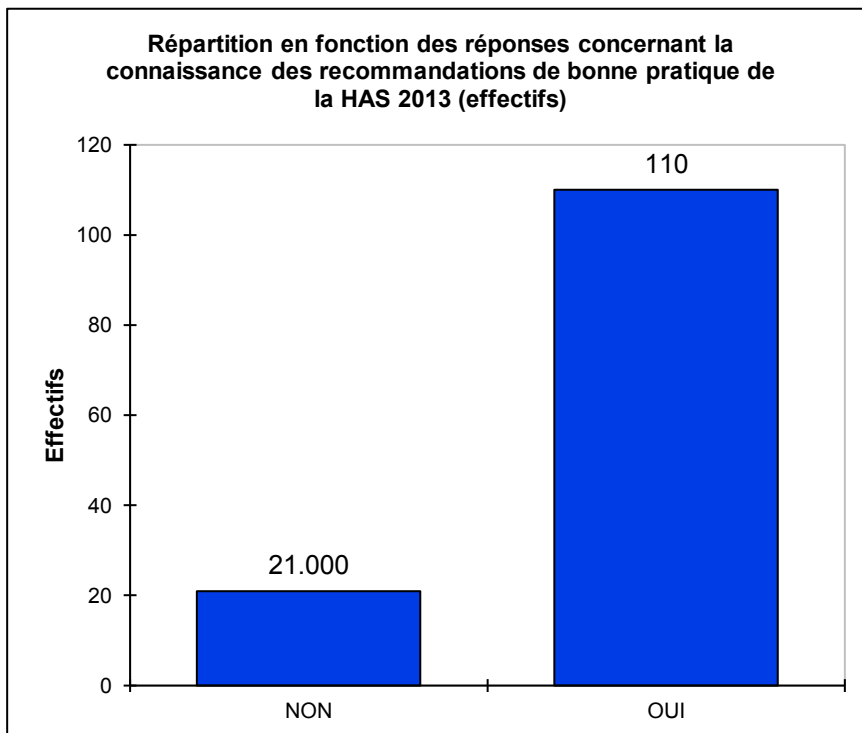




Tableau 8.2 : Répartition des médecins généraliste en fonction de leur réponse concernant la connaissance des recommandations de bonne pratique de la HAS 2013 en pourcentages

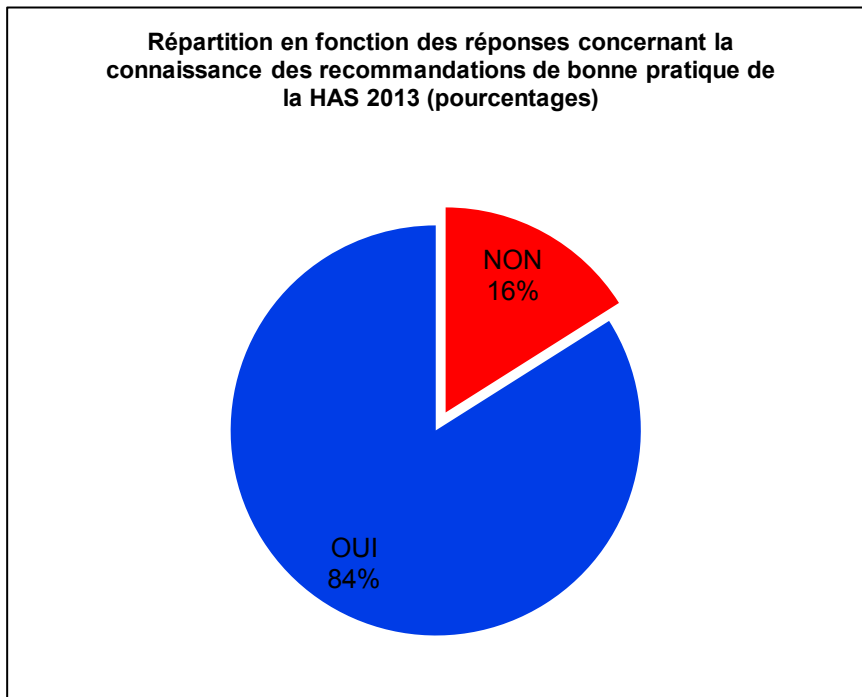


Tableau 8.3 : Répartition des moyens de connaissance des recommandations de bonne pratique de la HAS 2013 en effectifs

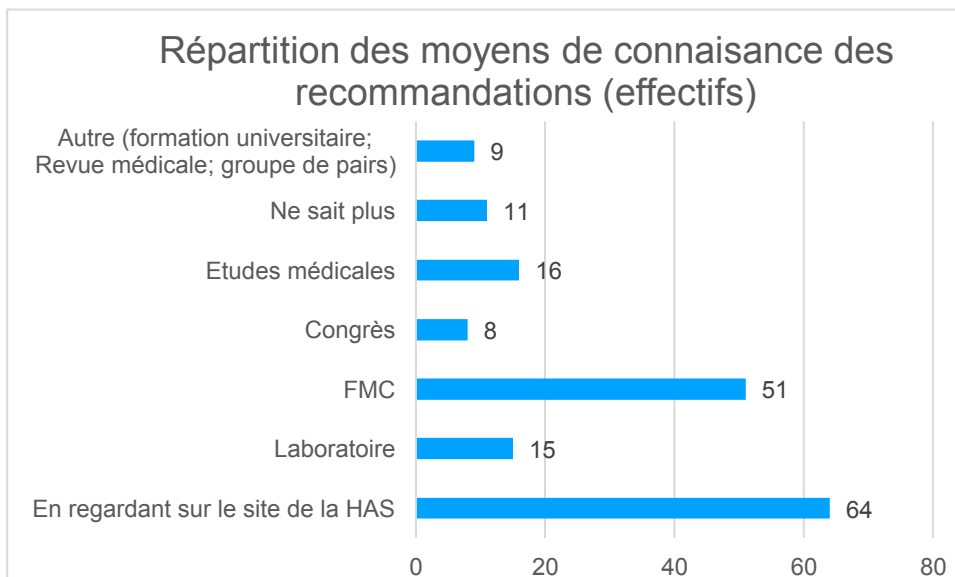
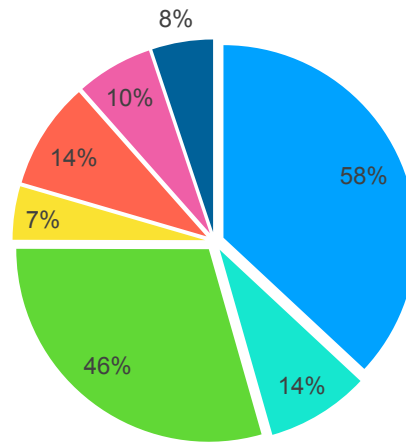


Tableau 8.4 : Répartition des moyens de connaissance des recommandations de bonne pratique de la HAS 2013 en pourcentages

Répartition des moyens de connaissance des recommandations (pourcentages)



- En regardant sur le site de la HAS
- Laboratoire
- FMC
- Congrès
- Etudes médicales
- Ne sait plus
- Autre (formation universitaire; Revue médicale; groupe de pairs)

Tableau 9.1 : Répartition des médecins généraliste en fonction de leur statut de formation diabétologie en effectifs

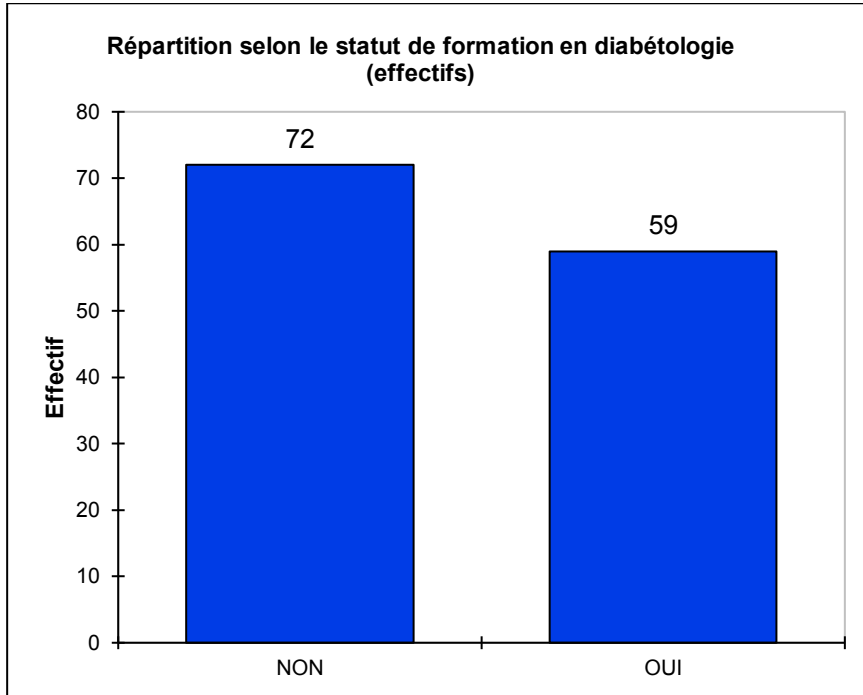


Tableau 9.2 : Répartition des médecins généraliste en fonction de leur statut de formatio diabétologie en pourcentages

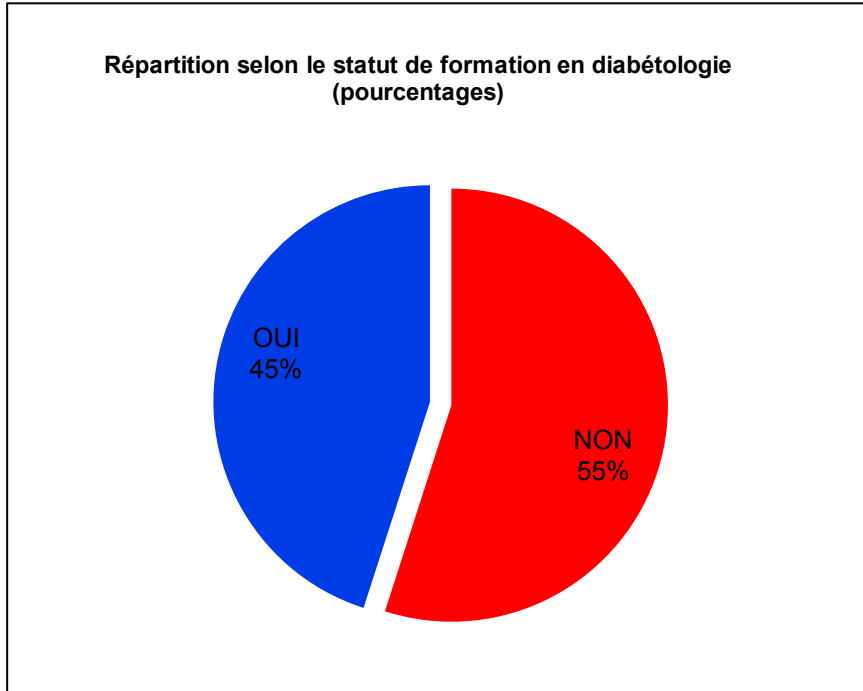


Tableau 9.3 : répartition des formations réalisées par les médecins généralistes en effecti

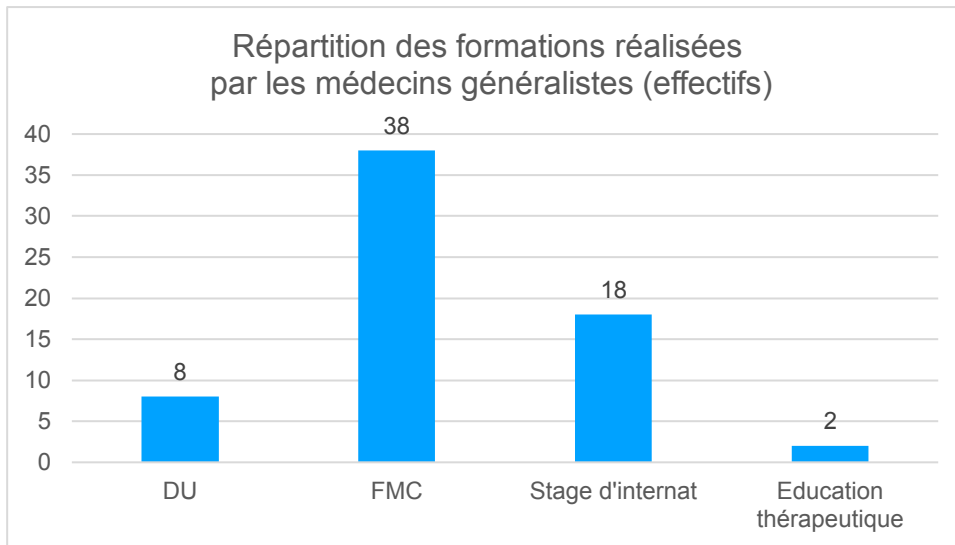


Tableau 9.4 : Répartition des formations réalisées par les médecins généralistes en pourcentages

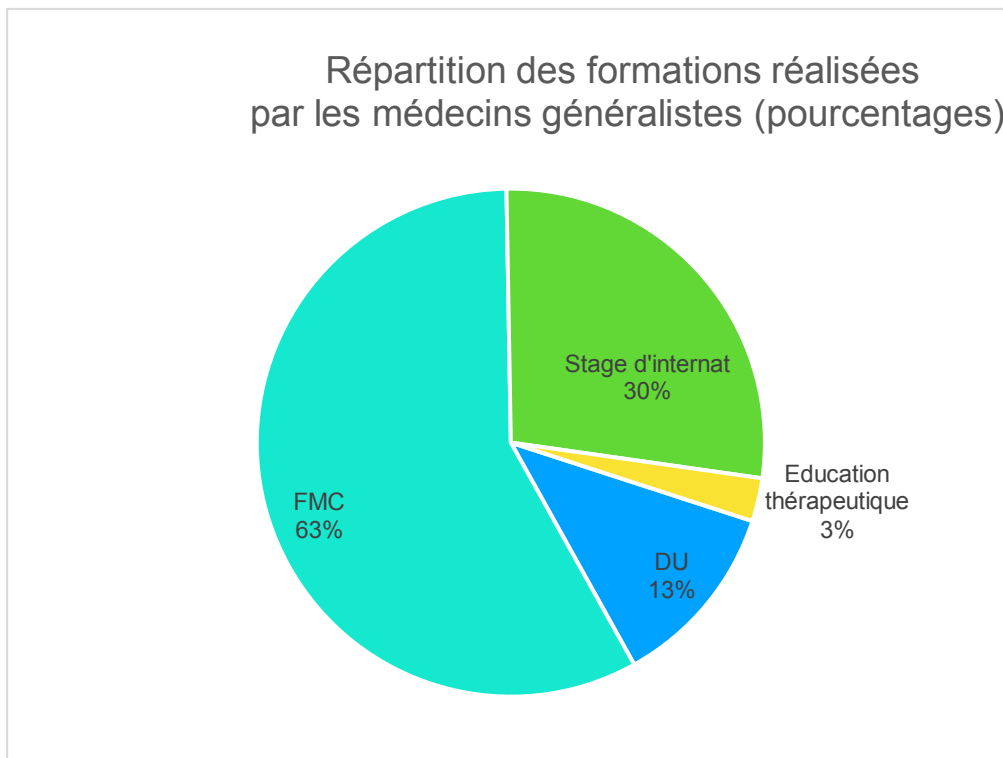


Tableau 10.1 : Répartition des réponses à la question « Vous estimez vous suffisamment formé quant à la gestion du diabète de type 2 après échec d'une monothérapie par Metformine ? » en effectifs

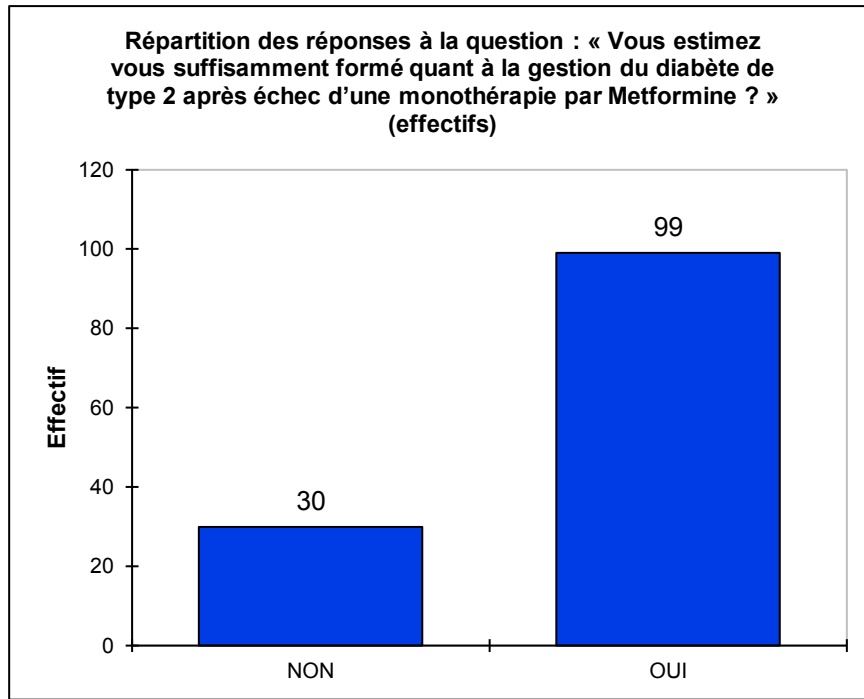


Tableau 10.2 : Répartition des réponses à la question « Vous estimez vous suffisamment formé quant à la gestion du diabète de type 2 après échec d'une monothérapie par Metformine ? » en pourcentages

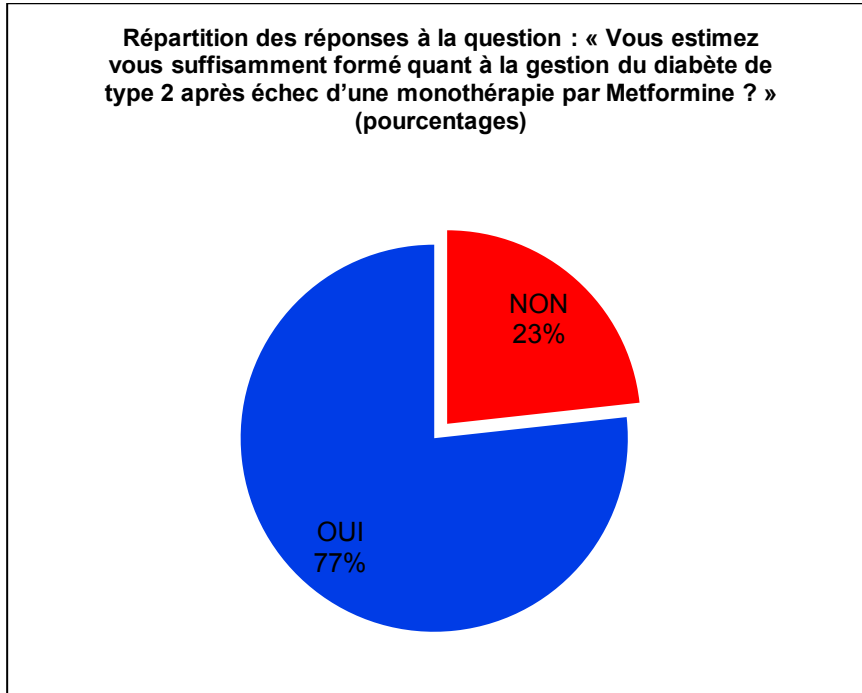


Tableau 10.3 : Répartition des moyens de formation demandés par les médecins généralistes en effectifs

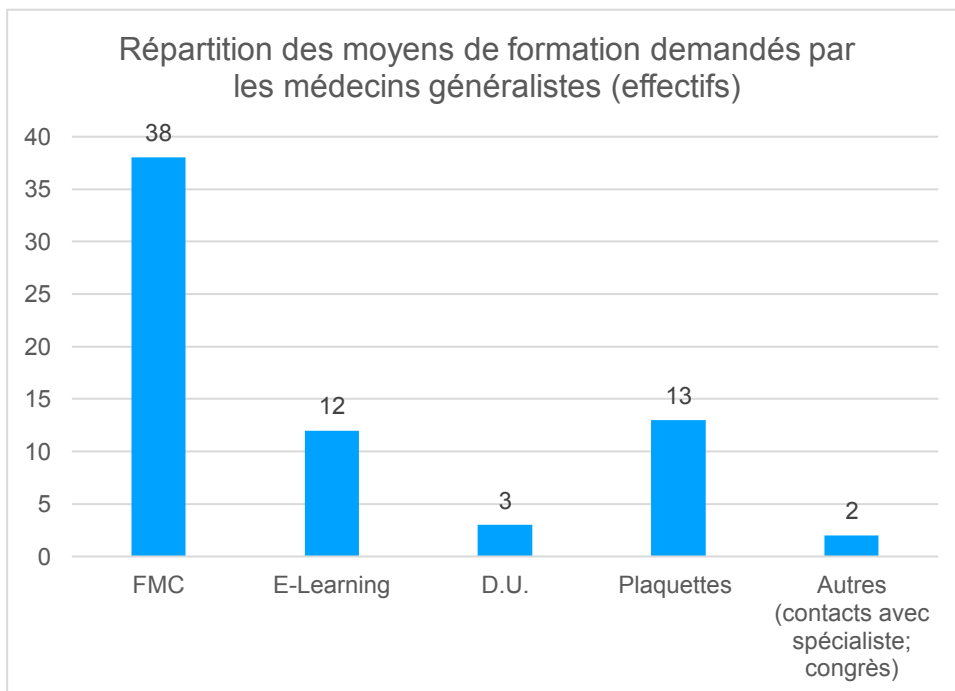
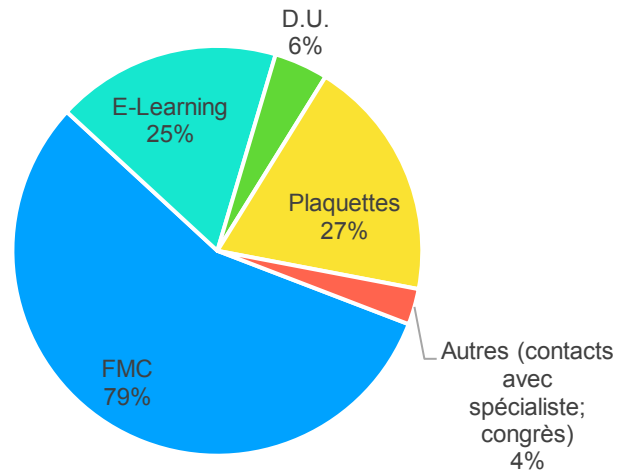


Tableau 10.4 : Répartition des moyens de formation demandés par les médecins généralistes en pourcentages

Répartition des moyens de formation demandés par les médecins généralistes (pourcentages)



Pour chaque item, on considèrera que si la moyenne en pourcentage des réponses « Très Important » et « Important » est supérieur à 75%, ce critère est considéré comme Très Important pour les médecins généralistes ; entre 50 et 75% Important ; entre 25 et 50% Important et inférieur à 25% Importance Très faible.

Diagramme 10 : Répartition générale en effectifs des réponses à la question : « Après éc d'une monothérapie par Metformine, quels facteurs vont vous privilégier un sulfamide hypoglycémiant en bithérapie en première intention ? »

Répartition générale en effectifs des réponses à la question : « Après échec d'une monothérapie par Metformine, quels facteurs vont vous privilégier un sulfamide hypoglycémiant en bithérapie en première intention ? »

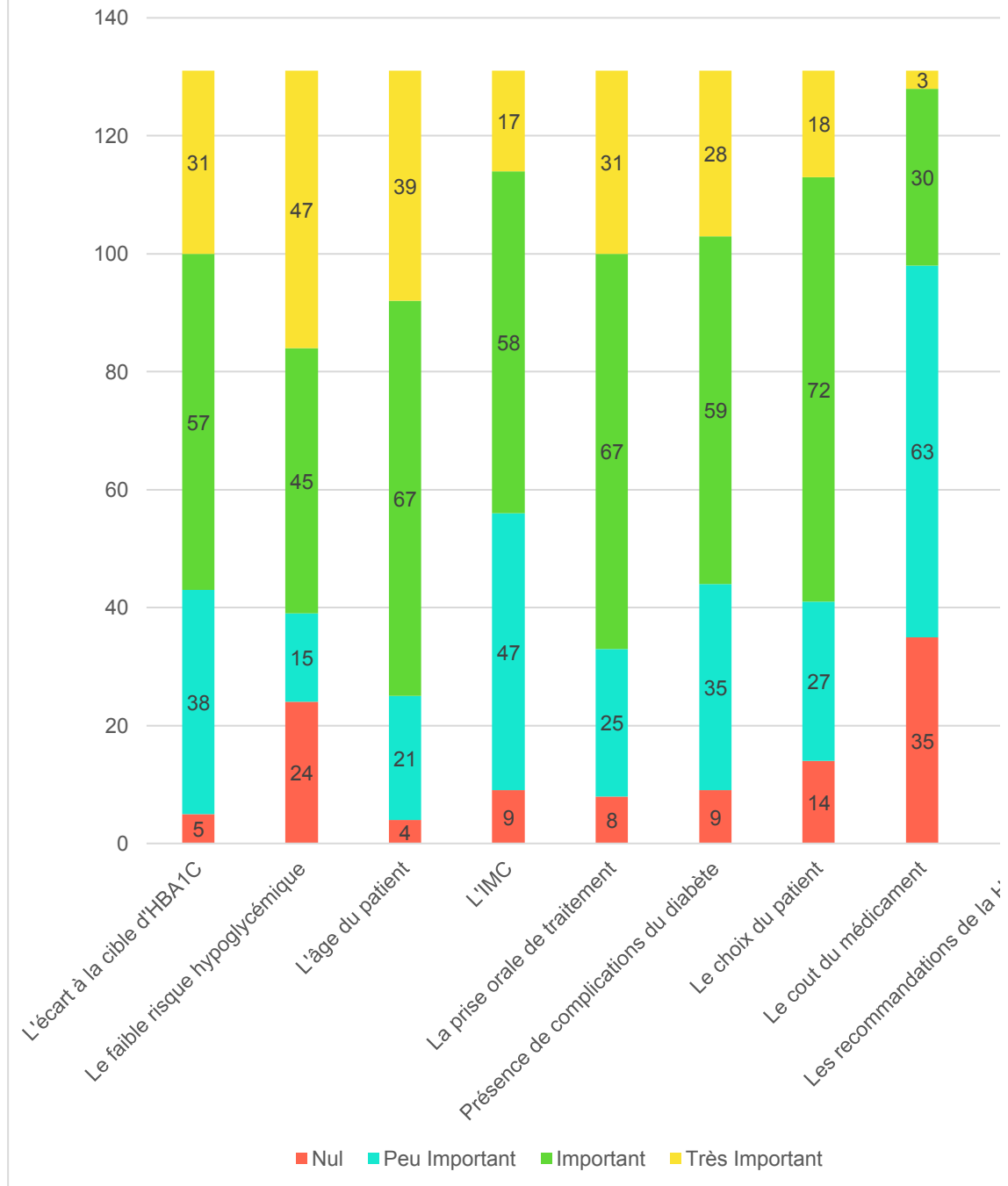
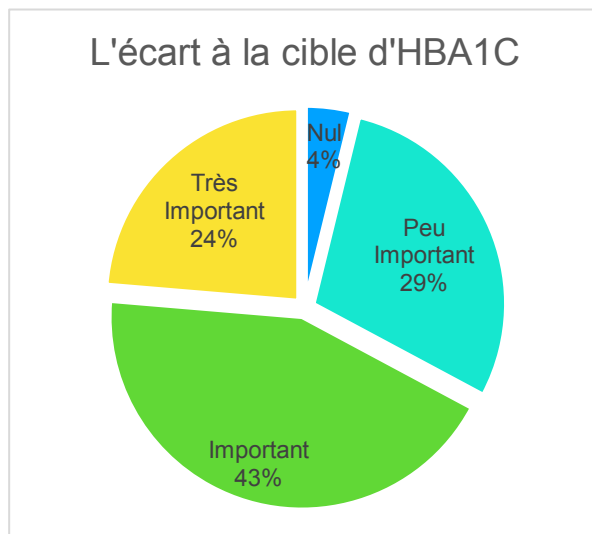


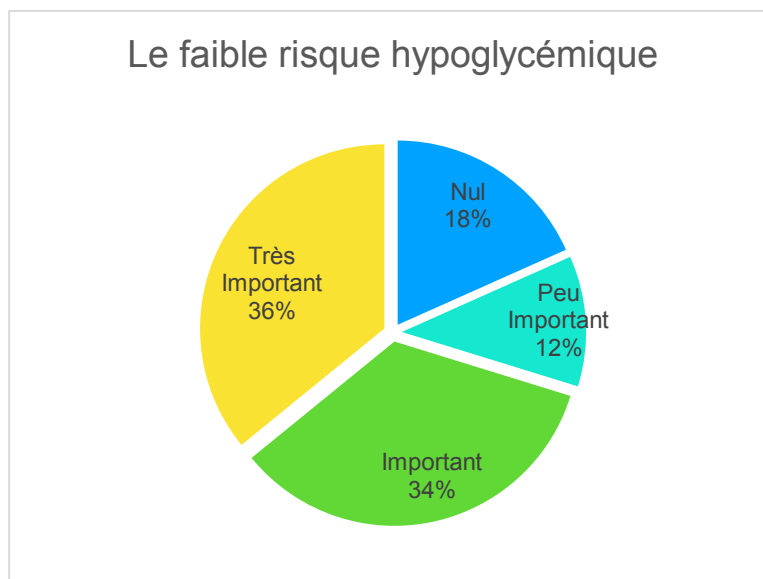


Diagramme 10.1 : Réponses en pourcentages à l'item « l'écart à la cible d'HBA1C »



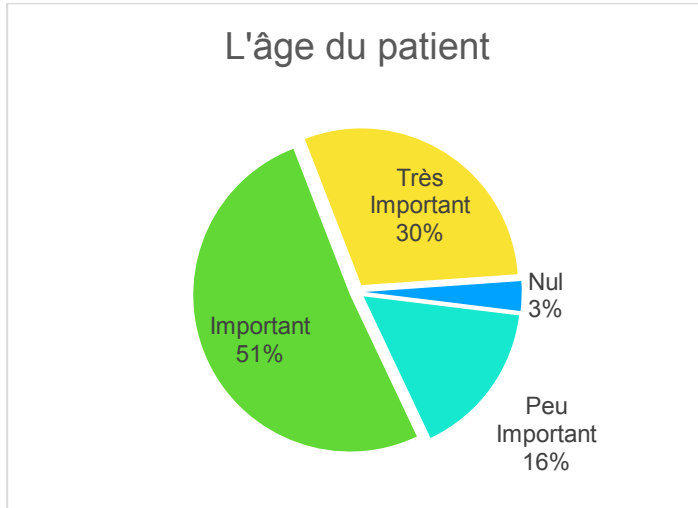
L'écart à la cible d'HBA1C est un élément jugé important (67% en regroupant la catégorie Très Important et Important) dans la prescription des sulfamides hypoglycémiant.

Diagramme 10.2 : Réponses en pourcentages à l'item « le faible risque hypoglycémique »



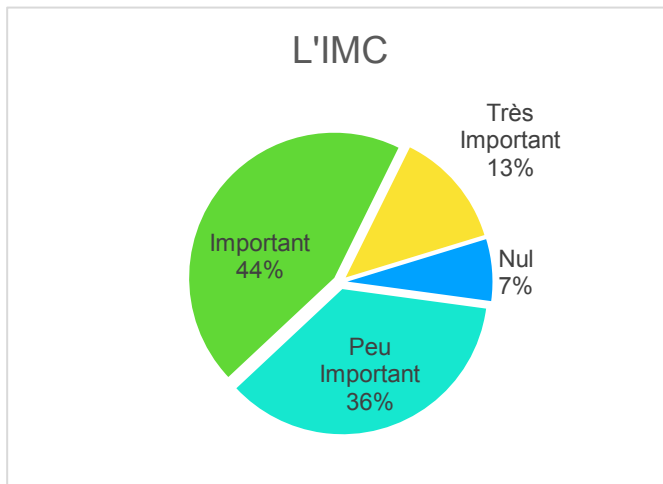
Le risque hypoglycémique est considéré comme un élément Important (70%) dans la prescription des sulfamides hypoglycémiant.

Diagramme 10.3 : Réponses en pourcentages à l'item « l'âge du patient »



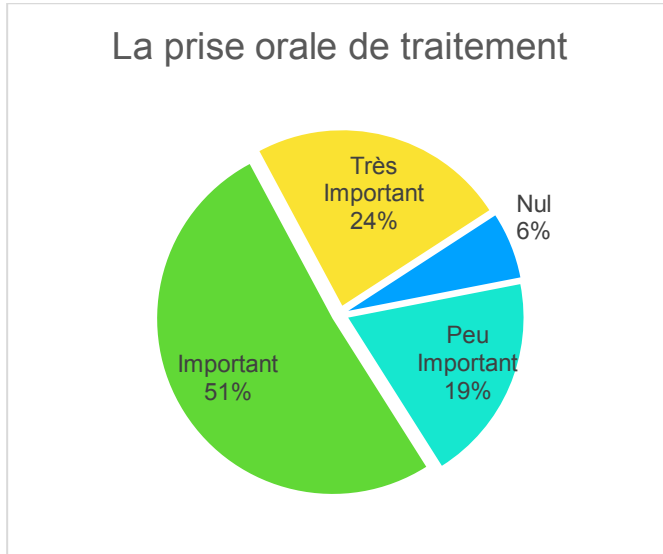
L'âge du patient est élément très important (81%) dans la prescription des sulfamides hypoglycémiant.

Diagramme 10.4 : Réponses en pourcentages à l'item « L'IMC »



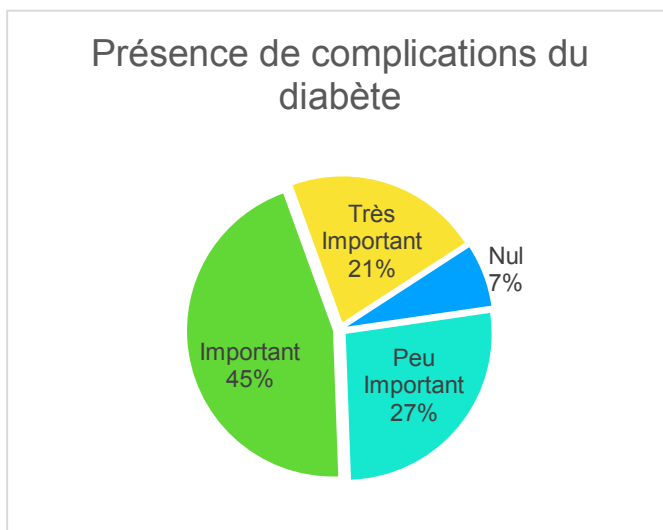
L'IMC est un élément important dans la prescription des sulfamides hypoglycémiant.

Diagramme 10.5 : Réponses en pourcentages à l'item « la prise orale de traitement »



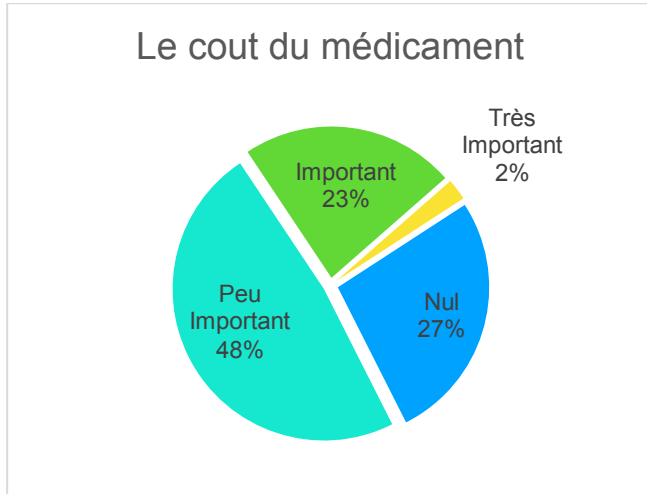
La prise orale du traitement est un élément Très important dans la prescription des sulfamides hypoglycémiants.

Diagramme 10.6 : Réponses en pourcentages à l'item « la présence de complications du diabète notamment cardiovasculaires »



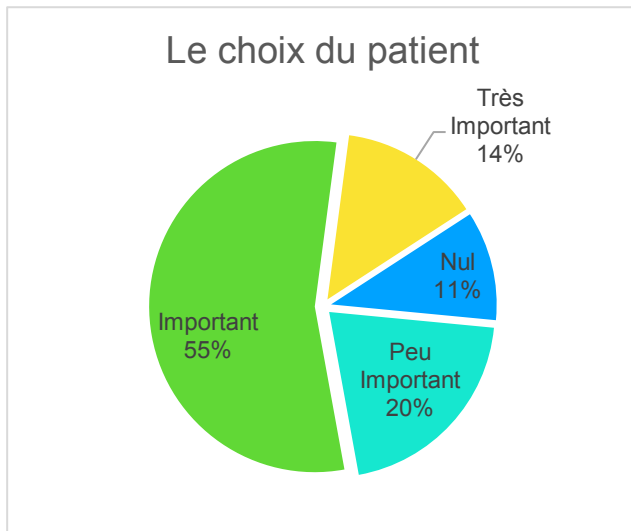
La présence de complications du diabète est un élément important (66%) dans la prescription des sulfamides hypoglycémiants.

Diagramme 10.7 : Réponses en pourcentages à l'item « Le coût du médicament »



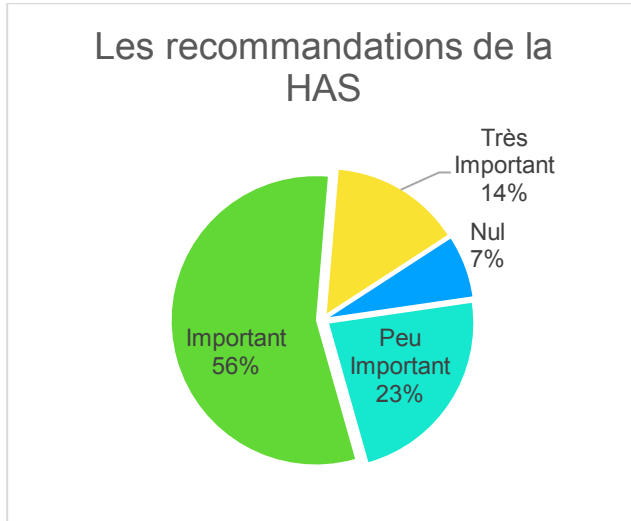
Le coût du médicament est un élément de très faible importance dans la prescription des sulfamides hypoglycémiantes

Diagramme 10.8 : Réponses en pourcentages à l'item « Le choix du patient»



Le choix du patient est un critère important dans la prescription des sulfamides hypoglycémiantes

Diagramme 10.9 : Réponses en pourcentages à l'item « les recommandations de la HAS



Les recommandations de bonne pratique de la HAS sont un élément important dans la prescription des sulfamides hypoglycémiantes.

Diagramme 11 : Répartition générale en effectifs des réponses à la question : « Après échec d'une monothérapie par Metformine, quels facteurs vont vous privilégier un agoniste de GLP1 (exemple Victoza) en bithérapie en première intention ? »

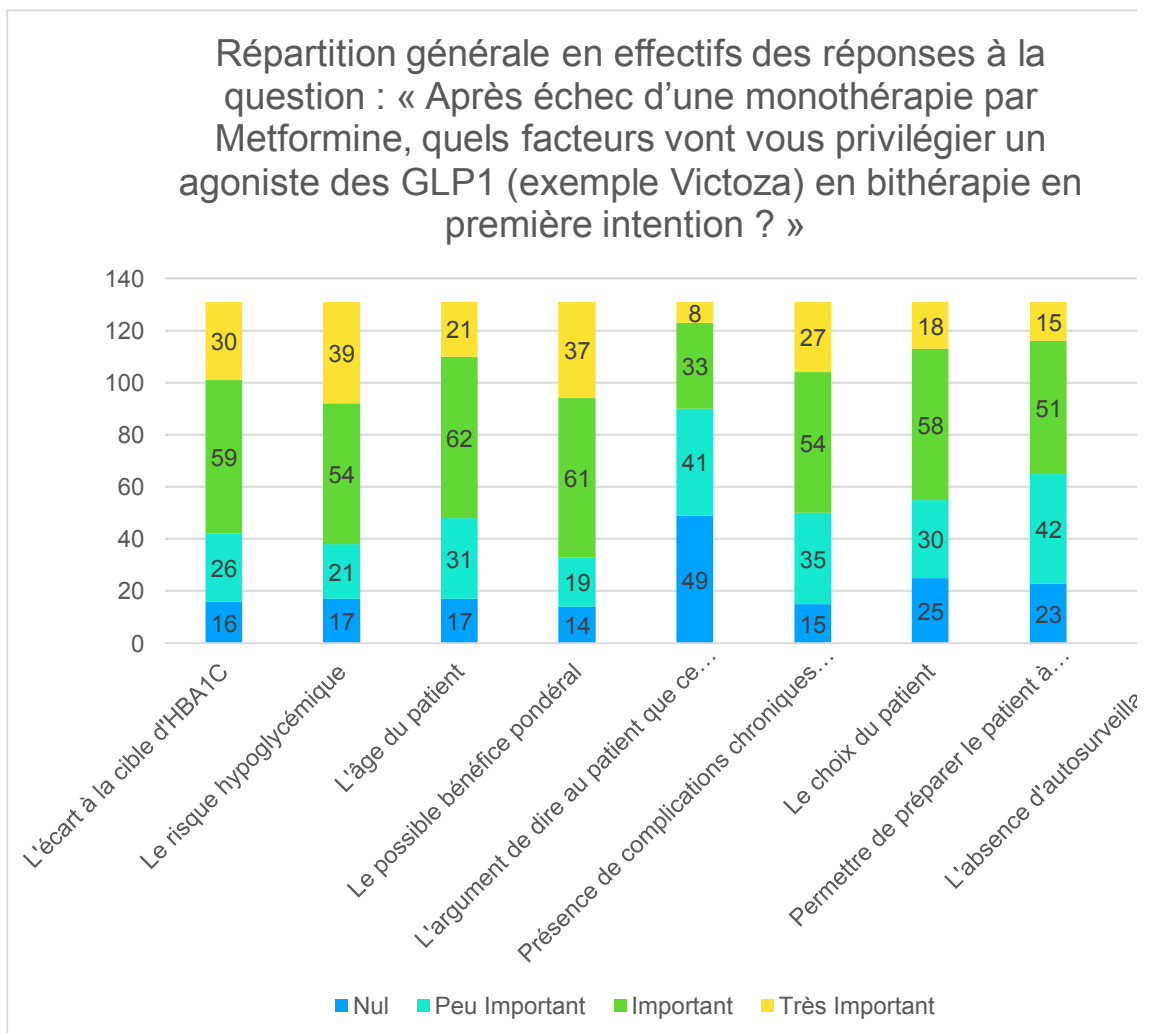
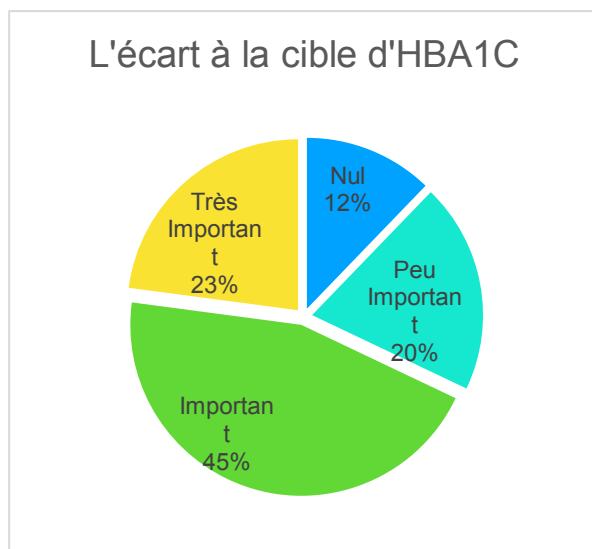
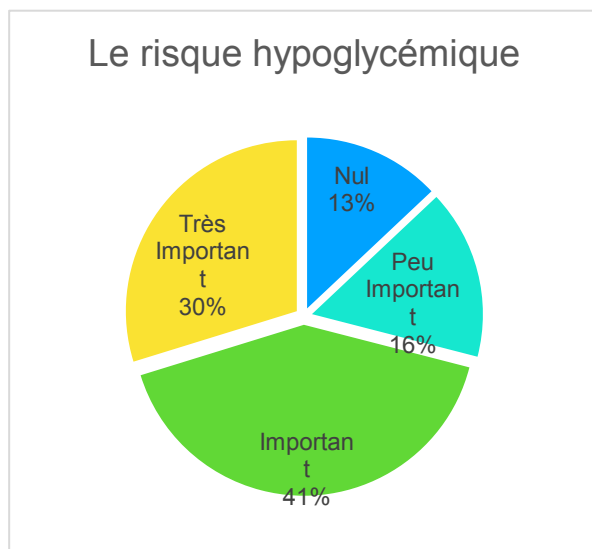


Diagramme 11.1 : Réponses en pourcentages à l'item « L'écart à la cible d'HBA1C »



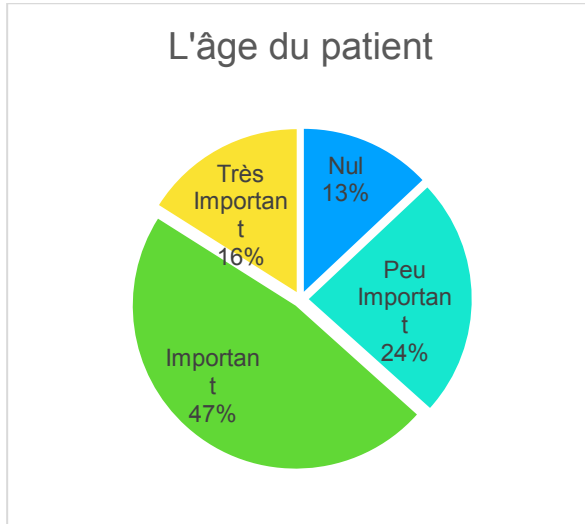
L'écart à la cible d'HBA1C est un élément jugé important (68% en regroupant la catégorie Très Important et Important) dans la prescription des agonistes du GLP1.

Diagramme 11.2 : Réponses en pourcentages à l'item « Le risque hypoglycémique »



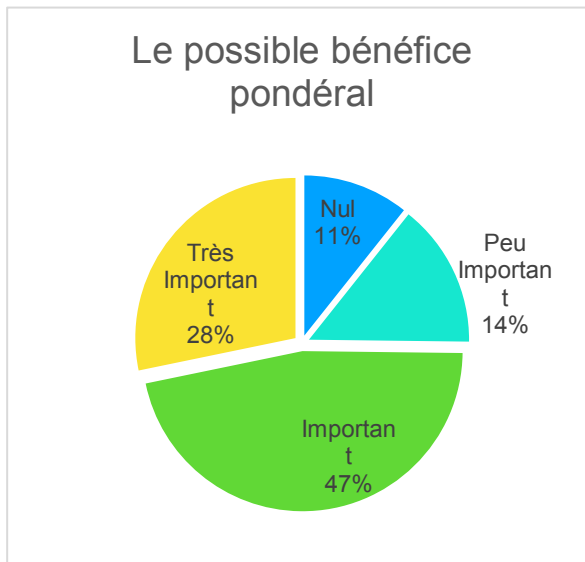
Le risque hypoglycémique est un élément jugé important (71 %) dans la prescription des agonistes du GLP1.

Diagramme 11.3 : Réponses en pourcentages à l'item « L'âge du patient »



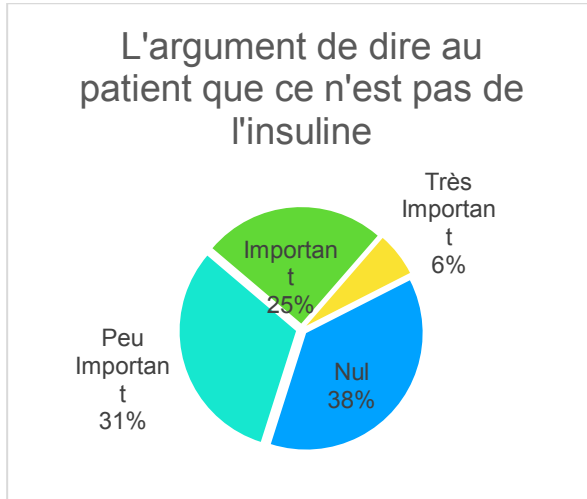
L'âge du patient est un élément jugé important (63%) dans la prescription des agonistes du GLP1.

Diagramme 11.4 : Réponses en pourcentages à l'item « Le possible bénéfice pondéral »



Le possible bénéfice pondéral est un élément jugé très important (75%) dans la prescription des agonistes du GLP1.

Diagramme 11.5 : Réponses en pourcentages à l'item « L'argument de dire au patient qu'il n'est pas de l'insuline »

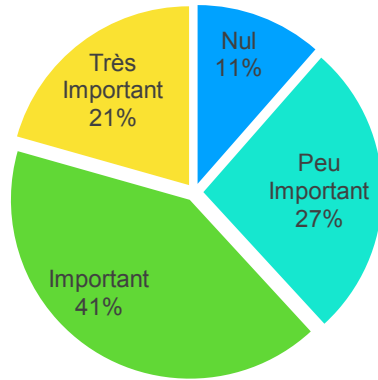


L'argument de dire au patient que ce n'est pas de l'insuline est un élément jugé peu important (31% en regroupant la catégorie Très Important et Important) dans la prescription des agonistes du GLP1.

Diagramme 11.6 : Réponses en pourcentages à l'item « La présence de complications chroniques du diabète »



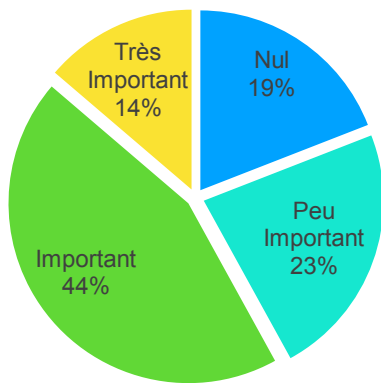
### Présence de complications chroniques du diabète



La présence de complications chroniques du diabète est un élément jugé important (62% en regroupant la catégorie Très Important et Important) dans la prescription des agonistes du GLP1.

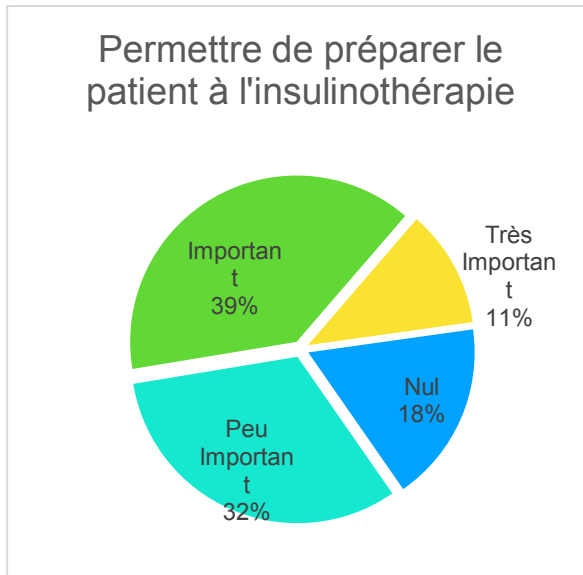
Diagramme 11.7 : Réponses en pourcentages à l'item « Le choix du patient »

### Le choix du patient



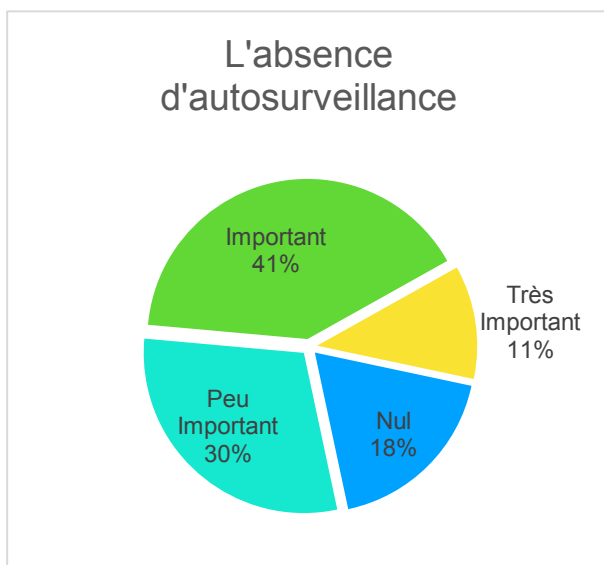
Le choix du patient est un élément jugé important (58% en regroupant la catégorie Très Important et Important) dans la prescription des agonistes du GLP1.

Diagramme 11.8 : Réponses en pourcentages à l'item « Préparer le patient à l'insulinothérapie »



La préparation du patient à l'insulinothérapie est un élément jugé peu important (50% en regroupant la catégorie Très Important et Important) dans la prescription des agonistes du GLP1.

Diagramme 11.9 : Réponses en pourcentages à l'item « L'absence d'autosurveillance »



L'absence d'autosurveillance glycémique est un élément jugé important (52% en regroupant la catégorie Très Important et Important) dans la prescription des agonistes du GLP1.

Diagramme 12 : Répartition générale en effectifs des réponses à la question : « Après éc d'une monothérapie par Metformine, quels facteurs vont vous privilégier un inhibiteur d DPP4 (exemple Januvia) en bithérapie en première intention ? »

Répartition générale en effectifs des réponses à la question : « Après échec d'une monothérapie par Metformine, quels facteurs vont vous privilégier un inhibiteur des DPP4 (exemple Januvia) en bithérapie en première intention ? »

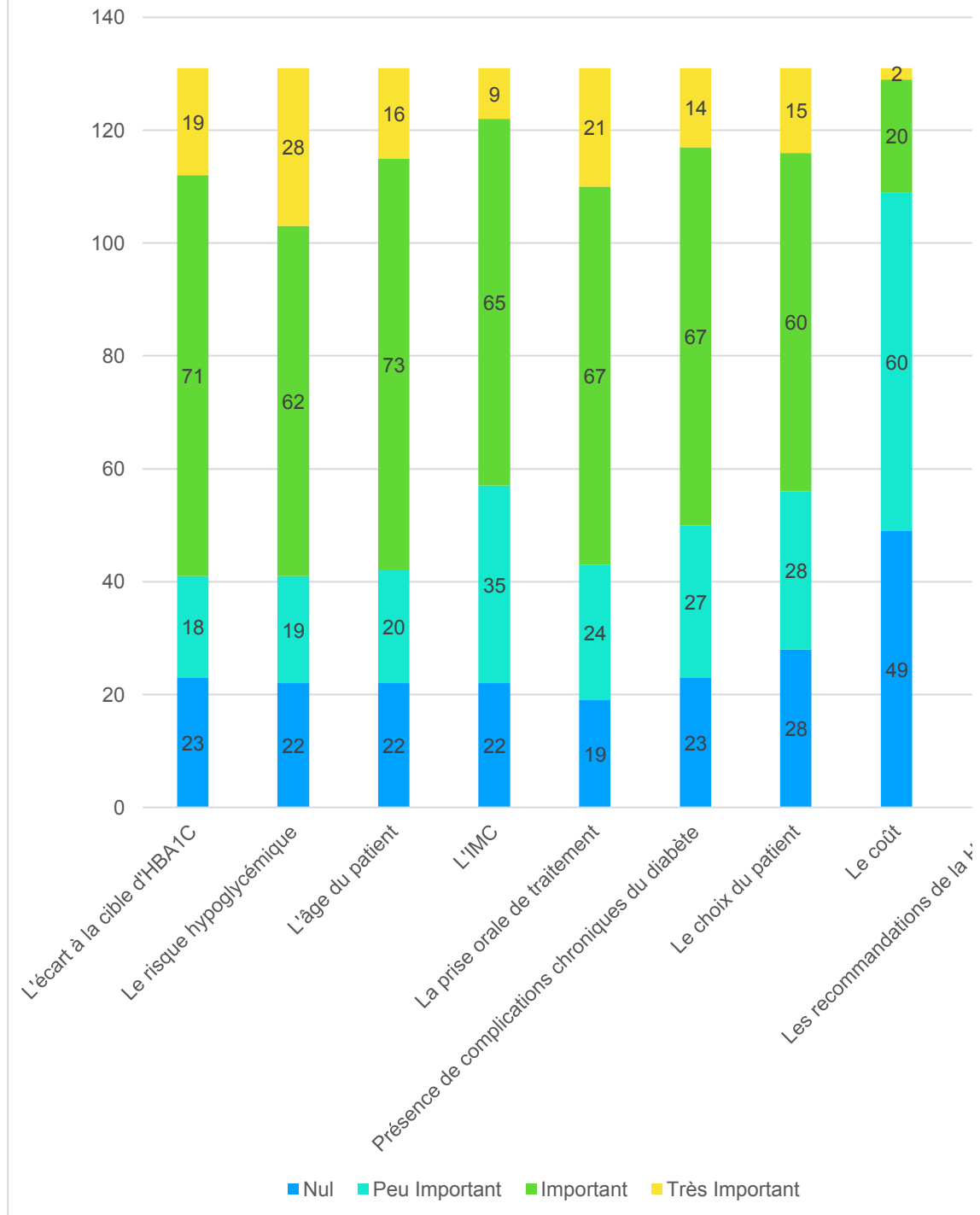
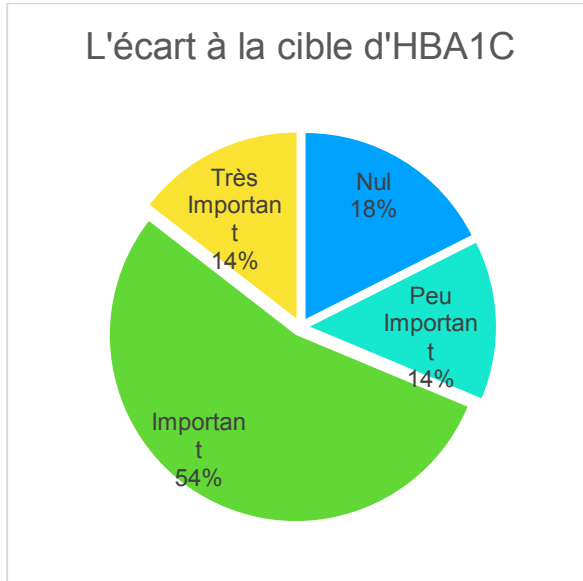
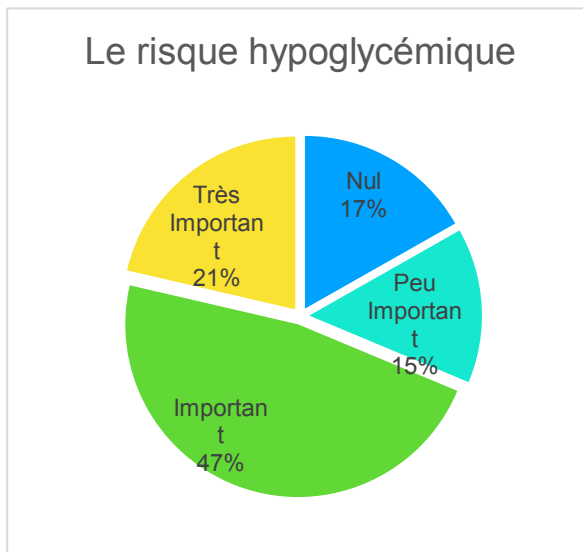


Diagramme 12.1 : Réponses en pourcentages à l'item « L'écart à la cible d'HbA1C »



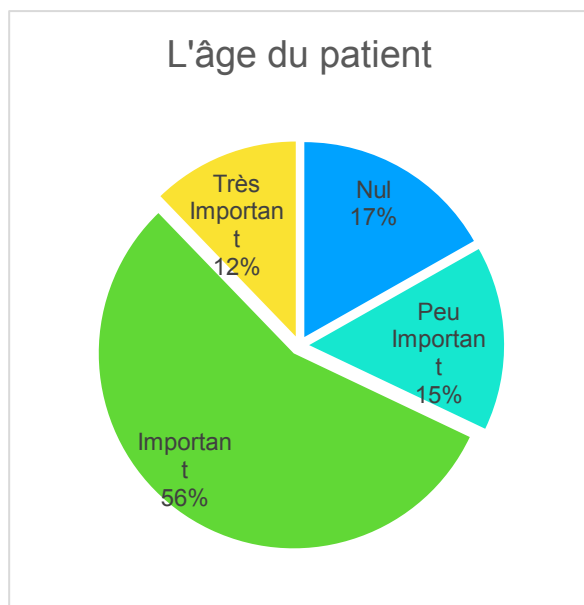
L'écart à la cible d'HBA1C est un élément jugé important (68% en regroupant la catégorie Très Important et Important) dans la prescription des inhibiteurs des DPP4.

Diagramme 12.2 : Réponses en pourcentages à l'item « Le risque hypoglycémique »



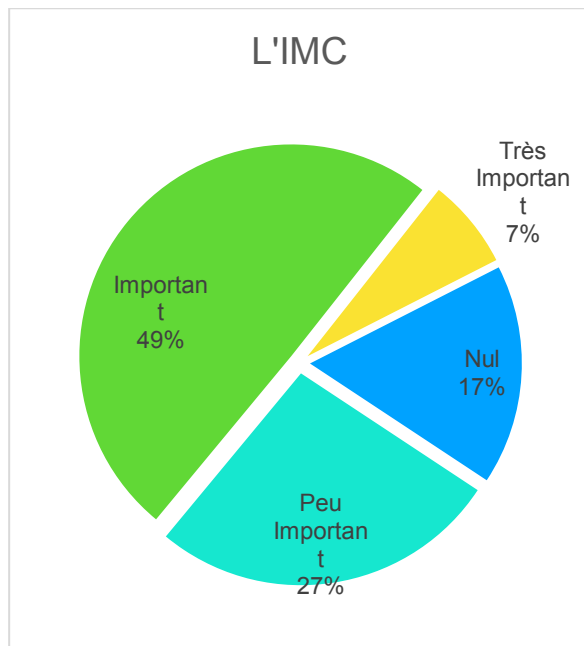
Le risque hypoglycémique est un élément important (68% en regroupant la catégorie Très Important et Important) dans la prescription des inhibiteurs des DPP4.

Diagramme 12.3 : Réponses en pourcentages à l'item « L'âge du patient »



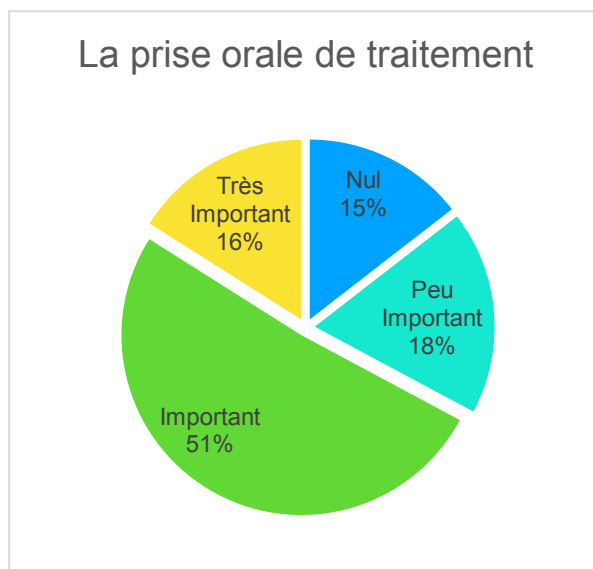
L'âge du patient est un élément jugé important (68% en regroupant la catégorie Très Important et Important) dans la prescription des inhibiteurs des DPP4.

Diagramme 12.4 : Réponses en pourcentages à l'item « L'IMC »



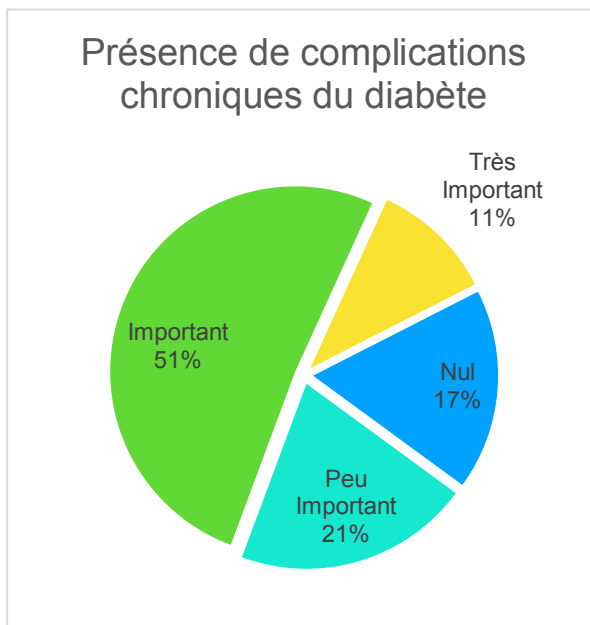
L'IMC est un élément jugé important (56% regroupant la catégorie Très Important et Important) dans la prescription des inhibiteurs DPP4.

Diagramme 12.5 : Réponses en pourcentages à l'item « La prise orale de traitement »



La prise orale du traitement est un élément jugé important (67% en regroupant la catégorie Très Important et Important) dans la prescription des inhibiteurs des DPP4.

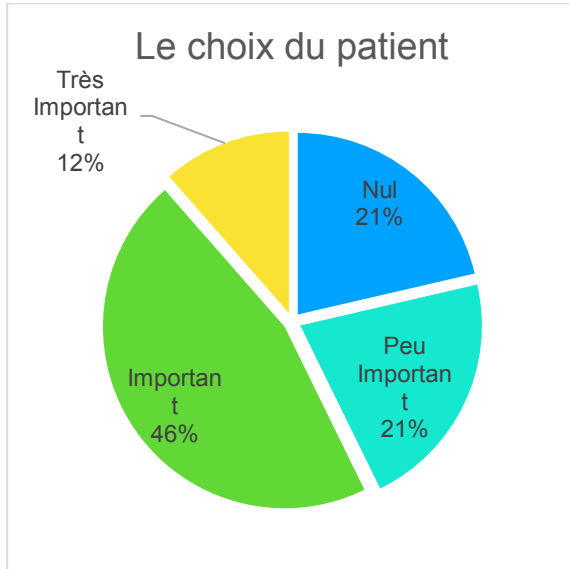
Diagramme 12.6 : Réponses en pourcentages à l'item « La présence de complications chroniques du diabète »



La présence de complications chroniques diabète est un élément jugé important (62% en regroupant la catégorie Très Important et Important) dans la prescription des inhibiteurs des DPP4.

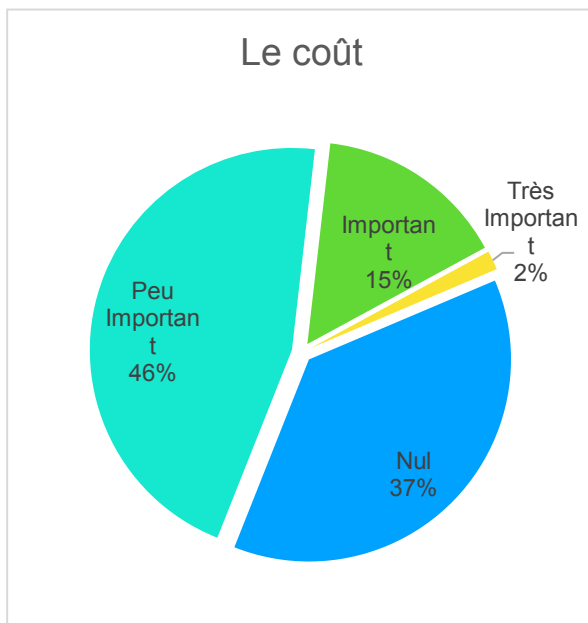
Diagramme 12.7 : Réponses en pourcentages à l'item « Le choix du patient »





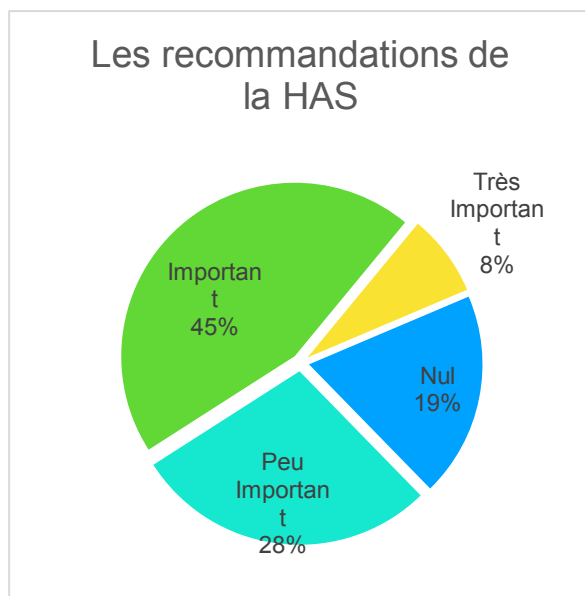
Le choix du patient est un élément jugé important (58% en regroupant la catégorie Très Important et Important) dans la prescription des inhibiteurs des DPP4.

Diagramme 12.8 : Réponses en pourcentages à l'item « Le coût »



Le coût du médicament un élément jugé peu important (17% en regroupant la catégorie Très Important et Important) dans la prescription des inhibiteurs des DPP4.

Diagramme 12.9 : Réponses en pourcentages à l'item « Les recommandations de la HAS



Les recommandations de bonne pratique de la HAS est un élément jugé important (53% en regroupant la catégorie Très Important et Important) dans la prescription des inhibiteurs des DPP4.

Diagramme 12.1 : Réponses en effectifs à la question : « Après échec d'une monothérapie Metformine, quel sulfamide hypoglycémiant privilégiez vous en 2<sup>ème</sup> intention quel que le profil du patient ? »

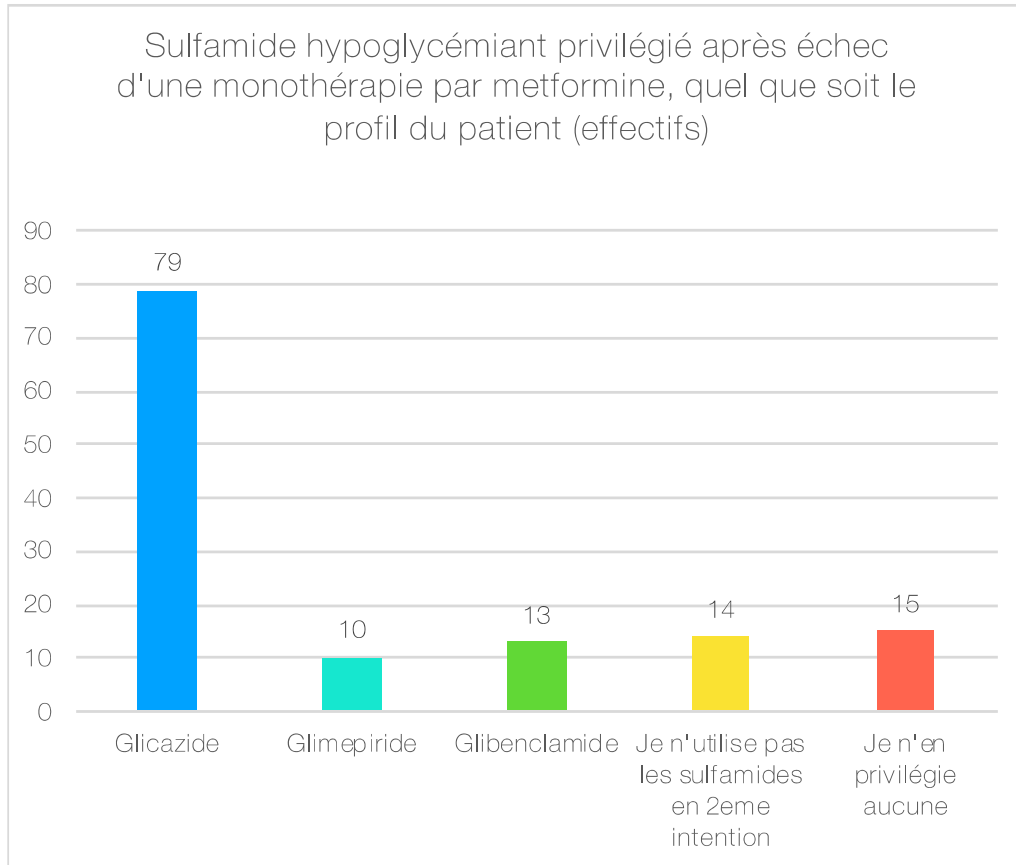


Diagramme 12.2 : Réponses en pourcentages à la question : « Après échec d'une monothérapie par Metformine, quel sulfamide hypoglycémiant privilégiez vous en 2<sup>ème</sup> intention quel que soit le profil du patient ? »

Sulfamide hypoglycémiant privilégié après échec d'une monothérapie par metformine, quel que soit le profil du patient (pourcentages)

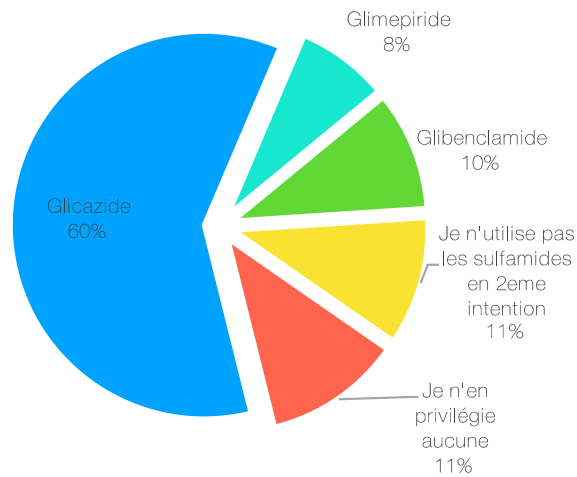


Diagramme 13.1 : Réponses en effectifs à la question : « Après échec d'une monothérapie Metformine, adressez vous systématiquement vos patients à un diabétologue ? »

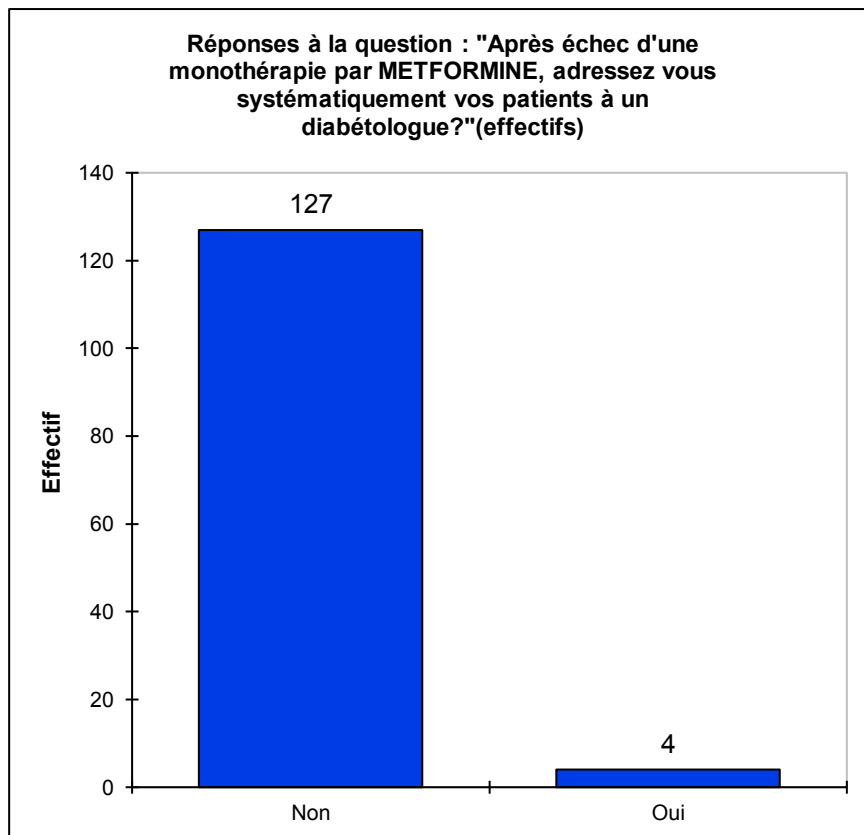


Diagramme 13.2 : Réponses en pourcentages à la question : « Après échec d'une monothérapie par Metformine, adressez vous systématiquement vos patients à un diabétologue ? »

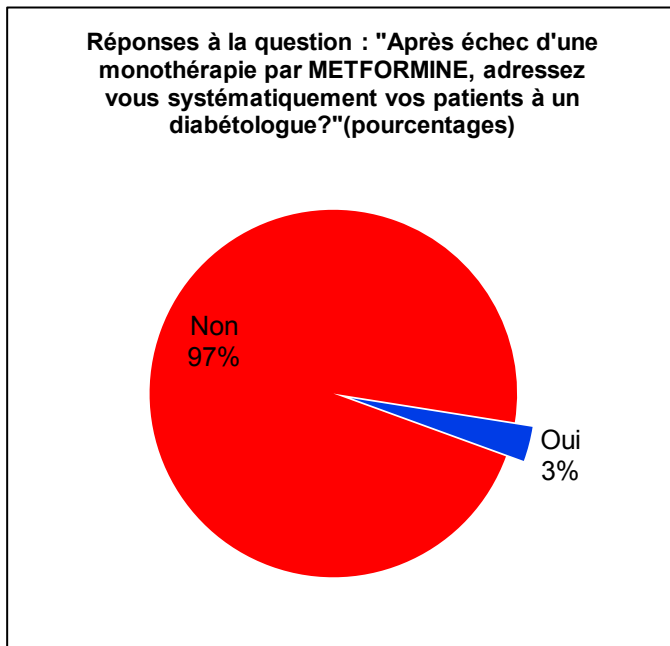


Tableau 14.1 : Tableaux de contingence Réponses aux questions sur les Sulfamide hypoglycémiant VS Âge des médecins

	Age	Peu Important (%)	Important (%)	p (alpha = 5%)	Odds Ratio
L'écart à la cible d'HBA1C	< 45 ans	48	52	0,022	1,19 - 5,71
	> 45 ans	26	74		
Le faible risque hypoglycémique	< 45 ans	21	79	0,288	0,23- 1,34
	> 45 ans	32	67		
L'âge du patient	< 45 ans	10	90	0,148	0,14- 1,26
	> 45 ans	22	77		
L'IMC	< 45 ans	56	43	0,051	1,03- 4,75
	> 45 ans	37	62		
La présence de complications du diabète notamment cardiovasculaires	< 45 ans	60	40	0	2,15- 10,7
	> 45 ans	23	77		
La prise orale de traitement	< 45 ans	21	78	0,65	0,31- 1,85
	> 45 ans	26	73		
Le choix du patient	< 45 ans	27	72	0,41	0,3- 1,56
	> 45 ans	35	64		
Le cout du médicament	< 45 ans	81	19	0,197	0,77- 4,75
	> 45 ans	69	31		
Les recommandations de bonne pratique de la HAS	< 45 ans	32	67	0,67	0,53- 2,67
	> 45ans	28	71		

Tableau 14.2 : Tableaux de contingence Réponses aux questions sur les Sulfamide hypoglycémiant VS Statut universitaire

	Statut universitaire	Peu Important (%)	Important (%)	p (alpha = 5%)	Odds Ratio
L'écart à la cible d'HBA1C	non	31	68	0,7	0,39-1,76
	oui	35	65		
Le faible risque hypoglycémique	non	29	71	0,84	0,49-1,97
	oui	31	69		
L'âge du patient	non	15	85	0,16	0,20-1,17
	oui	26	73		
L'IMC	non	34	66	0,016	0,19-0,81
	oui	57	43		
La présence de complications du diabète notamment cardiovasculaires	non	36	63	0,44	0,64-2,99
	oui	28	71		
La prise orale de traitement	non	26	73	0,67	0,55-2,94
	oui	22	77		
Le choix du patient	non	36	63	0,33	0,70-3,39
	oui	26	73		
Le cout du médicament	non	73	27	0,84	0,50-2,45
	oui	71	29		
Les recommandations de bonne pratique de la HAS	non	23	76	0,028	0,19-0,89

	oui	42	57	
--	-----	----	----	--

Tableau 14.3 : Tableaux de contingence Réponses aux questions sur les Sulfamide hypoglycémiant VS Statut abonnement à une revue médicale

	Abonnement à une revue médicale	Peu Important (%)	Important (%)	p (alpha = 5%)	Odds Ratio
L'écart à la cible d'HBA1C	non	41	59	0,13	0,88-3,85
	oui	27	73		
Le faible risque hypoglycémique	non	29	71	1	0,45-2,07
	oui	30	70		
L'âge du patient	non	22	78	0,65	0,54-3,08
	oui	17	83		
L'IMC	non	39	41	0,59	0,39-1,60
	oui	45	55		
La présence de complications du diabète notamment cardiovasculaires	non	45	55	0,037	1,11-4,81
	oui	26	74		
La prise orale de traitement	non	16	84	0,063	0,17-0,98
	oui	31	69		
Le choix du patient	non	41	59	0,128	0,88-3,85
	oui	27	73		
Le cout du médicament	non	78	22	0,32	0,74-3,70
	oui	69	31		
Les recommandations	non	33	67	0,56	0,62-2,8



de bonne pratique de la HAS				
	oui	27	73	

Tableau 14.4 : Tableaux de contingence Réponses aux questions sur les Sulfamide hypoglycémiant VS Sexe

	Sexe	Peu Important (%)	Important (%)	p (alpha = 5%)	Odds Ratio
L'écart à la cible d'HBA1C	femme	35	65	0,85	0,54-2,40
	homme	27	73		
Le faible risque hypoglycémique	femme	34	66	0,43	0,68-3,09
	homme	26	73		
L'âge du patient	femme	26	74	0,11	0,88-5,01
	homme	14	86		
L'IMC	femme	49	51	0,28	0,74-3,04
	homme	39	61		
La présence de complications du diabète notamment cardiovasculaires	femme	39	61	0,35	0,69-3,01
	homme	30	70		
La prise orale de traitement	femme	20	80	0,41	0,29-1,51
	homme	28	71		
Le choix du patient	femme	28	71	0,45	0,34-1,56
	homme	35	64		
Le coût du médicament	femme	61	39	0,042	0,19-0,89

	homme	79	21		
Les recommandations de bonne pratique de la HAS	femme	20	80	0,8	0,21-1,06
	homme	35	64		

Tableau 14.5 : Tableaux de contingence Réponses aux questions sur les Sulfamide hypoglycémiant VS Formation en diabétologie

	Formation de diabétologie	Peu Important (%)	Important (%)	p (alpha = 5%)	Odds Ratio
L'écart à la cible d'HBA1C	non	33	67	1	0,51-2,17
	oui	32	68		
Le faible risque hypoglycémique	non	30	70	0,85	0,51-2,29
	oui	29	71		
L'âge du patient	non	22	78	0,375	0,65-3,84
	oui	15	85		
L'IMC	non	50	50	0,077	0,96-3,94
	oui	34	66		
La présence de complications du diabète notamment cardiovasculaires	non	37	63	0,35	0,71-3,08
	oui	29	71		
La prise orale de traitement	non	32	68	0,068	1,006-1,26
	oui	17	83		
Le choix du patient	non	33	67	1	0,51-2,18

	oui	32	68		
Le cout du médicament	non	76	24	0,33	0,72-3,29
	oui	67	33		
Les recommandations de bonne pratique de la HAS	non	33	67	0,34	0,69-3,12
	oui	25	75		

Tableau 15.1 : Tableaux de contingence Réponses aux questions sur les inhibiteurs des I VS Âge

	Age	Peu Important (%)	Important (%)	p (alpha = 5%)	Odds Ratio
L'écart à la cible d'HBA1C	< 45 ans	38	62	0,4	0,68-3,33
	> 45 ans	29	71		
Le risque hypoglycémique	< 45 ans	46	54	0,035	1,13-5,44
	> 45 ans	25	75		
L'âge du patient	< 45 ans	40	60	0,216	0,77-3,70
	> 45 ans	28	71		
L'IMC	< 45 ans	56	43	0,048	1,07-4,98
	> 45 ans	36	63		
La présence de complications du diabète	< 45 ans	54	46	0,017	1,22-5,70
	> 45 ans	30	70		
La prise orale de traitement	< 45 ans	40	60	0,3	0,73-3,51
	> 45 ans	30	70		

Le choix du patient	< 45 ans	40	60	0,845	0,41-1,89
	> 45 ans	43	56		
Le cout du médicament	< 45 ans	86	14	0,612	0,49-4,00
	> 45 ans	81	18		
Les recommandations de bonne pratique de la HAS	< 45 ans	60	40	0,12	0,92-4,25
	> 45ans	42	58		

Tableau 15.2 : Tableaux de contingence Réponses aux questions sur les inhibiteurs des I VS Statut Universitaire

	Statut universitaire	Peu Important (%)	Important (%)	p (alpha = 5%)	Odds Ratio
L'écart à la cible d'HBA1C	non	30	70	0,55	0,34-1,59
	oui	35	65		
Le risque hypoglycémique	non	30	70	0,84	0,40-1,86
	oui	33	67		
L'âge du patient	non	28	72	0,17	0,27-1,23
	oui	40	60		
L'IMC	non	40	60	0,46	0,36-1,54
	oui	46	53		
La présence de complications du diabète	non	31	69	0,059	0,23-0,997
	oui	48	52		

La prise orale de traitement	non	32	68	0,69	0,39-1,76
	oui	35	65		
Le choix du patient	non	40	60	0,57	0,38-1,61
	oui	47	53		
Le cout du médicament	non	83	17	0,81	0,43-2,83
	oui	82	18		
Les recommandations de bonne pratique de la HAS	non	42	58	0,09	0,25-1,08
	oui	58	42		

Tableau 15.3 : Tableaux de contingence Réponses aux questions sur les inhibiteurs des I VS Abonnement à une revue médicale

	Abonnement à une revue médicale	Peu Important (%)	Important (%)	p (alpha = 5%)	Odds Ratio
L'écart à la cible d'HBA1C	non	29	71	0,85	0,41-1,84
	oui	32	68		
Le risque hypoglycémique	non	30	70	0,847	0,40-1,84
	oui	32	68		
L'âge du patient	non	27	73	0,44	0,33-1,5
	oui	35	65		
L'IMC	non	33	66	0,146	0,27-1,137
	oui	47	53		

La présence de complications du diabète	non	40	60	0,853	0,55-2,32
	oui	36	64		
La prise orale de traitement	non	23	77	0,087	0,22-1,06
	oui	39	61		
Le choix du patient	non	45	55	0,72	0,58-2,36
	oui	41	59		
Le cout du médicament	non	80	20	0,63	0,29-1,79
	oui	85	15		
Les recommandations de bonne pratique de la HAS	non	49	50	0,85	0,55-2,24
	oui	46	54		

Tableau 15.4 : Tableaux de contingence Réponses aux questions sur les inhibiteurs des I VS Sexe

	Sexe	Peu Important (%)	Important (%)	p (alpha = 5%)	Odds Ratio
L'écart à la cible d'HBA1C	femme	37	63	0,33	0,71-3,14
	homme	28	72		
Le risque hypoglycémique	femme	37	63	0,33	0,71-3,14
	homme	28	72		
L'âge du patient	femme	41	59	0,12	0,89-3,95
	homme	27	73		

L'IMC	femme	49	51	0,27	0,77-3,21
	homme	38	62		
La présence de complications du diabète	femme	47	53	0,095	0,926-3,92
	homme	32	68		
La prise orale de traitement	femme	31	69	0,705	0,40-1,80
	homme	34	66		
Le choix du patient	femme	37	63	0,36	0,33-1,38
	homme	46	54		
Le cout du médicament	femme	82	18	0,81	0,33-2,09
	homme	84	16		
Les recommandations de bonne pratique de la HAS	femme	47	53	1	0,48-1,97
	homme	47	53		

Tableau 15.5 : Tableaux de contingence Réponses aux questions sur les inhibiteurs des I VS Formation de diabétologie

	Formation de diabétologie	Peu Important (%)	Important (%)	p (alpha = 5%)	Odds Ratio
L'écart à la cible d'HBA1C	non	32	68	1	0,51-2,23
	oui	30	70		
Le risque hypoglycémique	non	36	64	0,37	0,71-2,85
	oui	25	75		

L'âge du patient	non	33	67	0,85	0,55- 2,37
	oui	30	70		
L'IMC	non	46	54	0,37	0,71- 2,85
	oui	37	63		
La présence de complications du diabète	non	40	60	0,47	0,65- 2,67
	oui	34	66		
La prise orale de traitement	non	36	64	0,45	0,67- 2,91
	oui	29	71		
Le choix du patient	non	46	54	0,48	0,66- 2,65
	oui	39	61		
Le cout du médicament	non	83	17	1	0,41- 2,51
	oui	83	17		
Les recommandations de bonne pratique de la HAS	non	49	51	0,86	0,56- 2,22
	oui	46	54		

Tableau 16.1 : Tableaux de contingence Réponses aux questions sur les agonistes des G<sub>1</sub> VS Âge

	Age	Peu Important (%)	Important (%)	p (alpha = 5%)	Odds Ratio
L'écart à la cible d'HBA1C	< 45 ans	32	67	1	0,46- 2,28
	> 45 ans	31	68		



Le risque hypoglycémique présenté par le patient	< 45 ans	43	56	0,055	1,06-5,19
	> 45 ans	25	75		
L'âge du patient	< 45 ans	51	48	0,043	1,095-5,11
	> 45 ans	30	70		
Le possible bénéfice pondéral	< 45 ans	30	70	0,5	0,6-3,20
	> 45 ans	23	76		
La présence de complications du diabète	< 45 ans	54	46	0,027	1,162-5,42
	> 45 ans	32	68		
Ce n'est pas de l'insuline	< 45 ans	70	30	1	0,49-2,50
	> 45 ans	68	32		
Le choix du patient	< 45 ans	32	68	0,176	0,26-1,25
	> 45 ans	46	54		
Préparer l'insulinothérapie	< 45 ans	54	46	0,56	0,6-2,72
	> 45 ans	47	53		
L'absence d'autosurveillance	< 45 ans	43	57	0,56	0,36-1,62
	> 45ans	50	50		

Tableau 16.2 : Tableaux de contingence Réponses aux questions sur les agonistes des GI VS Statut Universitaire

Statut universitaire	Peu Important (%)	Important (%)	p (alpha = 5%)	Odds Ratio
----------------------	-------------------	---------------	----------------	------------

L'écart à la cible d'HBA1C	non	29	71	0,33	0,32-1,43
	oui	38	62		
Le risque hypoglycémique présenté par le patient	non	28	72	0,55	0,36-1,67
	oui	33	66		
L'âge du patient	non	35	65	0,57	0,38-1,68
	oui	40	60		
Le possible bénéfice pondéral	non	23	76	0,53	0,33-1,67
	oui	29	71		
La présence de complications du diabète	non	32	68	0,04	0,21-0,91
	oui	51	49		
Ce n'est pas de l'insuline	non	64	36	0,117	0,22-1,15
	oui	78	22		
Le choix du patient	non	38	62	0,27	0,32-1,34
	oui	48	51		
Préparer l'insulinothérapie	non	48	52	0,58	0,39-1,63
	oui	53	47		
L'absence d'autosurveillance	non	45	55	0,46	0,35-1,48
	oui	53	47		

Tableau 16.3 : Tableaux de contingence Réponses aux questions sur les agonistes des GVS  
Abonnement à une revue médicale

	Abonnement à une revue médicale	Peu Important (%)	Important (%)	p (alpha = 5%)	Odds Ratio
L'écart à la cible d'HBA1C	non	29	71	0,7	0,38- 1,73
	oui	34	66		
Le risque hypoglycémique présenté par le patient	non	41	59	0,03	1,13- 5,14
	oui	22	78		
L'âge du patient	non	35	65	0,85	0,44- 1,87
	oui	37	63		
Le possible bénéfice pondéral	non	25	75	1	0,46- 2,27
	oui	25	75		
La présence de complications du diabète	non	37	63	1	0,46- 1,92
	oui	38	62		
Ce n'est pas de l'insuline	non	66	33	0,703	0,4- 1,80
	oui	70	30		
Le choix du patient	non	45	55	0,59	0,6- 2,49
	oui	40	60		
Préparer l'insulinothérapie	non	49	51	1	0,48- 1,93
	oui	50	50		
L'absence d'autosurveillance	non	47	52	0,86	0,46- 1,81
	oui	48	51		

Tableau 16.4 : Tableaux de contingence Réponses aux questions sur les agonistes des GI VS Sexe

	Sexe	Peu Important (%)	Important (%)	p (alpha = 5%)	Odds Ratio
L'écart à la cible d'HBA1C	femme	37	63	0,44	0,67-2,95
	homme	29	71		
Le risque hypoglycémique présenté par le patient	femme	39	61	0,11	0,92-4,18
	homme	24	76		
L'âge du patient	femme	43	57	0,27	0,74-3,15
	homme	33	67		
Le possible bénéfice pondéral	femme	26	74	0,83	0,5-2,49
	homme	24	76		
La présence de complications du diabète	femme	37	63	0,85	0,44-1,87
	homme	39	61		
Ce n'est pas de l'insuline	femme	57	43	0,033	0,2-0,91
	homme	76	24		
Le choix du patient	femme	37	63	0,36	0,34-1,45
	homme	45	55		
Préparer l'insulinothérapie	femme	53	46	0,59	0,61-2,51
	homme	47	53		
L'absence d'autosurveillance	femme	39	61	0,11	0,27-1,12
	homme	54	46		

Tableau 16.5 : Tableaux de contingence Réponses aux questions sur les agonistes des G<sub>1</sub> VS Formation en diabétologie

	Formation de diabétologie	Peu Important (%)	Important (%)	p (alpha = 5%)	Odds Ratio
L'écart à la cible d'HBA1C	non	33	67	0,85	0,55-2,37
	oui	30	70		
Le risque hypoglycémique présenté par le patient	non	31	69	0,85	0,51-2,29
	oui	29	71		
L'âge du patient	non	42	58	0,21	0,79-3,34
	oui	30	70		
Le possible bénéfice pondéral	non	29	71	0,31	0,72-3,59
	oui	20	80		
La présence de complications du diabète	non	40	60	0,59	0,6-2,47
	oui	35	65		
Ce n'est pas de l'insuline	non	72	28	0,35	0,69-2,99
	oui	64	36		
Le choix du patient	non	42	58	1	0,48-1,194
	oui	42	58		
Préparer l'insulinothérapie	non	53	47	0,48	0,66-2,62
	oui	46	54		
l'absence d'autosurveillance	non	49	51	1	0,53-2,07

	oui	47	53	
--	-----	----	----	--

## ANNEXE 17 : Questionnaire adressé aux médecins généralistes

### **1<sup>ère</sup> partie : évaluation des profils des médecins généralistes**

1.1 Quelle est votre tranche d'âge?

- 25-30 ans
- 30-35 ans
- 35-40 ans
- 40-45 ans
- 45-50 ans
- 50-55 ans
- > 60 ans

1.2 Quel est votre sexe?

- Femme
- Homme

1.3 Quel est votre mode d'exercice?

- Rural
- Semi rural
- Urbain
- Mixte

1.4. Quel est votre statut professionnel et depuis combien de temps? (Grille à choix multiples)

- Remplaçant
- Libéral installé en cabinet

- Hospitalier
  - Mixte
  - Autre
- 
- En activité depuis moins de 5 ans
  - En activité depuis entre 5 et 15 ans
  - En activité depuis plus de 15 ans

1.5 Etes vous abonnés à une revue de médecine générale?

- Oui
- Non

1.6 Si oui, laquelle ou lesquelles? (plusieurs réponses possibles émises en ordre aléatoires)

- La revue du praticien
- La revue du praticien médecine générale
- Prescrire
- Exercer
- Autre : réponse libre

1.7 Exercez vous une activité universitaire?

- Oui
- Non

1.8 Si oui, laquelle?

- Maître de stage
- CCU-MG
- MCU-MG
- PU-MG
- Autre : réponse libre

1.9 Connaissez vous les recommandations de la HAS 2013 : Recommandations de bonne pratique : stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2?

- Oui
- Non

1.10 Si oui, comment en avez vous eu connaissance? (plusieurs réponses possibles)

- En regardant directement sur le site de la HAS
- Par un laboratoire pharmaceutique
- Lors d'une FMC
- En congrès
- Au cours de mes études médicales
- Ne sait plus
- Autre : réponse libre

1.11 Avez vous suivi une formation particulière en diabétologie?

- Oui
- Non

1.12 Si oui, laquelle? (plusieurs réponses possibles)

- D.U.
- FMC
- Stage d'internat
- Autre : réponses libres

1.13 : vous estimez vous suffisamment formé quant à la gestion du diabète de type 2 après échec du monothérapie par metformine?

- Oui
- Non

1.14 Si non, par quels moyens voudriez vous bénéficier de plus de formations? (plusieurs réponses possibles)

- FMC



- E - Learning
- D.U.
- plaquettes d'information
- Autre : réponse libre

## **2eme partie : évaluation de pratiques des médecins généraliste**

2.1 Après échec d'une monothérapie par metformine, adressez vous vos patients systématiquement à un diabétologue?

- Oui
- Non

2.2 Après échec d'une monothérapie par METFORMINE, quels facteurs vont vous faire privilégier un sulfamide hypoglycémiant en bithérapie en première intention? (grille à choix multiples)

- l'écart à la cible d'HBA1C
- Le faible risque hypoglycémie
- l'âge du patient
- l'IMC
- La présence de complications du diabète notamment cardiovasculaire
- la prise orale de traitement
- le choix du patient
- le coût du médicament
- les recommandations de bonnes pratiques de la HAS

chaque item est associé à une stratification d'importance qualitative en :

- Nul
- peu important
- Important
- Très Important

2.3 Après échec d'une monothérapie par METFORMINE, quel sulfamide hypoglycémiant, privilégiez vous en 1ère intention, quel que soit le profil du patient? (Chaque item est affiché dans un ordre aléatoire)

- GLIBLENCLAMIDE (ex : DAONIL)
- GLICLAZIDE (ex : DIAMICRON )
- GLIMEPIRIDE (ex : AMAREL)
- Je n'utilise pas les sulfamides en 2eme intention
- Je n'en privilégie aucune

2.4 Après échec d'une monothérapie par METFORMINE, quels éléments vous orientent plutôt vers le choix d'un analogue du GLP-1 (exemple Victoza) en bithérapie? (Grille à choix multiples)

- l'écart à la cible d'HBA1C
- le risque hypoglycémie
- l'âge du patient
- le possible bénéfice pondéral
- la présence de complications chroniques du diabète
- le choix du patient
- permettre de préparer le patient à l'insuline
- l'absence d'autosurveillance
- l'argument de dire au patient que ce n'est pas de l'insuline

chaque item est associé à une stratification d'importance qualitative en :

- Nul
- peu important
- Important
- Très Important

2.5 Après échec d'une monothérapie par METFORMINE, quels éléments vous orientent plutôt vers le choix d'un inhibiteur des DPP4 (exemple Januvia) en bithérapie?

- l'écart à la cible d'HBA1C
- le risque hypoglycémie
- l'âge du patient

- l'IMC
- la présence de complications chroniques du diabète
- le choix du patient
- la prise orale de traitement
- le cout du médicament
- les recommandations de bonnes pratiques de la HAS

Chaque item est associé à une stratification d'importance qualitative en :

- Nul
- Peu important
- Important
- Très Important

## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, 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.*

## RÉSUMÉ

### Introduction :

La prise en charge des patients diabétiques de type 2 (DT2) après échec d'une monothérapie par Metformine est sujet à débat. En effet, la diversité des classes médicamenteuses, leurs effets secondaires et leurs efficacités sont variables et peut représenter une difficulté pour les médecins généralistes (MG). L'objectif de ce travail est donc de mettre en évidence les facteurs qui vont influencer la prescription des MG et leur concordance avec les choix de prescription proposés par la HAS.

### Matériel et Méthodes :

Il s'agit d'une étude monocentrique descriptive réalisée via un questionnaire anonyme en ligne adressé aux MG du Languedoc-Roussillon, comprenant (I) une partie de caractérisation des MG (II) une partie d'évaluation des pratiques de prescription portant sur les 3 principales classes médicamenteuses : Sulfamides Hypoglycémiantes (SH), inhibiteurs des DPP4 (IDPP4) et agonistes du GLP1 (GLP1-RA). Une analyse descriptive a été réalisée à partir des réponses aux questionnaires.

Résultats et conclusion : 131 MG ont répondu au questionnaire sur période de 9 mois. L'échantillon comprenait une majorité de médecins généralistes âgés de plus de 50 ans, de sexe masculin situés dans l'Hérault, exerçant une activité libérale depuis plus de 15 ans en milieu urbain et semi-rural. L'âge jeune du patient et la prise orale du traitement étaient 2 facteurs de prescription très importants en faveur des SH, le possible bénéfice pondéral et le faible risque hypoglycémique du patient pour les GLP1-RA. Le coût était un élément très faiblement important. On notait une plus grande prise en compte des comorbidités des patients chez les MG de plus de 45 ans. En conclusion : les MG prennent en compte les facteurs proposés par la HAS ainsi que les facteurs liés à leur expérience clinique.

**MOTS-CLÉS :** médecine générale ; diabète de type 2 ; évaluation des pratiques ; sulfamides hypoglycémiantes ; metformine ; inhibiteurs des DPP4 ; agonistes des GLP1, HAS