



HAL
open science

État des lieux de la prescription des Inhibiteurs du SGLT2 dans le diabète de type II par les médecins généralistes picards

Loïc Leroy

► **To cite this version:**

Loïc Leroy. État des lieux de la prescription des Inhibiteurs du SGLT2 dans le diabète de type II par les médecins généralistes picards. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04609843

HAL Id: dumas-04609843

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04609843>

Submitted on 12 Jun 2024

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 4.0 International License



Université de Picardie Jules Verne
FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS

Année 2024

N° 2024 - 11

« État des lieux de la prescription des Inhibiteurs du
SGLT2 dans le diabète de type II par les médecins
généralistes picards »

**THÈSE POUR L'OBTENTION DU
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Spécialité : Médecine générale

Présentée et soutenue publiquement
Le 03/04/2024

Par

Monsieur LEROY Loïc
Albino, Pierre

Président du jury

Monsieur le **Professeur Jean-Daniel LALAU**

Membres du jury

Monsieur le **Docteur Simon SOUDET**

Monsieur le **Docteur Yohann BOHBOT**

Madame le **Docteur Aurélie JACQUES**

Directeur de thèse

Monsieur le **Docteur Philippe PONTHEU**

DÉDICACES

Monsieur le **Professeur Jean-Daniel LALAU**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Nutrition)

Chef du Service Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition

Pôle “Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie”

(D.R.I.M.E)

CHU Amiens Picardie

Cher Professeur,

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider le Jury de ma thèse. Merci pour vos enseignements durant l'externat. Veuillez recevoir l'expression de mes sentiments respectueux.

Monsieur le **Docteur Simon SOUDET**

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier (Médecin vasculaire)

Service de Médecine Vasculaire

CHU Amiens Picardie

Cher Docteur,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon Jury de thèse. C'est un honneur pour moi, je garde un très bon souvenir de mes premières gardes aux urgences à vos côtés au CHU d'Amiens.

Monsieur le **Docteur Yohann BOHBOT**

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier (Cardiologie)

CHU Amiens Picardie

Cher Docteur,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour votre bienveillance ainsi que les conseils précieux que vous m'avez transmis lors de mes demandes d'avis durant mes gardes dans le service des urgences au CHU d'Amiens.

Madame le **Docteur Aurélie JACQUES**

Médecin Endocrinologue
Chef du service Endocrinologie – Diabétologie
CH Beauvais

Chère Aurélie,

Je suis profondément honoré par ta présence dans mon jury. J'ai apprécié travailler à tes côtés durant mon dernier semestre d'internat dans le service d'endocrinologie de l'hôpital de Beauvais. Tu es une médecin dotée de nombreuses qualités, à l'écoute de ses patients et de ses étudiants, bienveillante, pédagogue. Un grand merci pour tout.

Monsieur le **Docteur Philippe PONTHEU**

Médecin généraliste

Maître de stage universitaire

Capacité de Gériatrie

Cher Philippe,

Tu es celui qui m'a donné l'envie de devenir médecin depuis mon enfance en me transmettant ta passion. Ton humanité, ta rigueur, ton avidité de connaissance dans l'exercice de la médecine sont des qualités que j'ai toujours admirées chez toi. Tu as toujours été présent pour moi durant toutes ces années d'études. J'ai eu la chance d'enrichir mes connaissances au cours de stage à tes côtés. Tu as accepté de m'accompagner pour cette dernière étape en acceptant d'être mon directeur de thèse. Je t'en serai toujours reconnaissant.

REMERCIEMENTS

Mes Chers parents et mon petit frère, vous êtes ceux à qui je dois tout. Merci de m'avoir toujours encouragé et soutenu, merci pour les sacrifices que vous avez effectués pour me voir réussir, je suis conscient que ça n'a pas été facile tous les jours durant toutes ces années. Vous avez toujours cru en moi, et cela, même quand je vous ai dit que j'allais partir en première année de médecine après avoir obtenu mon diplôme infirmier.

Vous êtes des parents merveilleux et des modèles pour moi qui vient tout juste d'endosser depuis peu le rôle de père. J'espère assumer ce rôle aussi bien que vous l'avez fait pour moi.

Ma chérie, merci de me combler de bonheur chaque jour, d'avoir été à mes côtés, de m'avoir encouragé dans ce dernier sprint, d'avoir géré notre petit bébé seule quand je travaillais ma thèse. Tu es une femme merveilleuse et une maman en or. Je t'aime.

Ma petite Eve, mon petit rayon de soleil, un sourire suffit à oublier toute fatigue, toute incertitude. Tu as bouleversé ma vie et je vais me battre pour t'offrir une vie remplie de bonheur.

Merci à **ma famille**, oncles et tantes, cousins et cousines pour votre amour, votre bienveillance et d'avoir été toujours présents pour moi.

Une pensée à ma mémé. J'espère que tu es fière de moi de là-haut. Une pensée également à mon cousin parti bien trop tôt, je pense à toi. Vous êtes mes anges gardiens.

Merci, à **la BAD**, nous avons enduré ensemble les premières années et l'externat de médecine, discuté jusqu'à des 2-3h du matin tous les jours pour s'entraider, se rassurer mutuellement et rire à en pleurer. Merci à toi ma petite **Julie-Flore**, tu as toujours le sourire, tu es toujours dynamique, prête pour de nouvelles aventures, être à tes côtés est toujours un bon moment sauf lorsqu'il s'agit d'organiser les vacances ou les sorties. Tu as bien fait de choisir Grenoble, on pourra se retrouver pour skier. Ma petite **Claire-Hélène**, celle que j'aimais le plus embêter, quelle idée d'être partie à Chartres, je n'ai plus personne à taquiner. Mon **Maxou**, je ne compte plus le nombre de soirées que nous avons fait ensemble et dans lesquelles nous nous sommes perdus. Ma petite **Constance**, toujours dans l'exagération, je pense que Marseille était un choix évident pour toi. J'ai hâte de vous retrouver tous les deux à siroter un cocktail sur le vieux port.

Ma petite **Agathe**, quelle idée également d'être partie à Tours, j'aurais préféré avoir la meilleure future pédiatre de France près de moi. Merci, à vous d'avoir été là, votre présence a été pour moi essentielle dans la réalisation de ces années d'études.

Mon **Louis-Alexandre**, nous sommes amis depuis l'âge de 3 ans, qui aurait cru que nous en arriverions là, ce n'était pas gagné il y a quelques années, tu es désormais notaire, je suis admiratif de ton parcours.

Mes amis de lycée, **Quentin, Florian, Charles, Mélissa** et bien sûr, **Cécile, Andréa, Jessica, Pierre**. Merci d'avoir été présent pour moi et compréhensif durant ces années où il a fallu que je passe à côté de plein de moments.

Merci **Renaud**, on s'est rencontré surtout lors de notre internat, nos points communs ont fait que notre amitié était une évidence. Je te souhaite d'être heureux, je n'ai aucun doute pour toi avec la présence de **Léa** à tes côtés qui est une personne incroyable, c'est toujours un plaisir de vous voir.

Merci à la dream team de la **Polymed du CHU**, **Geoffrey** (et son adorable femme **Adeline**). Merci Geogeo, pour le temps que tu as passé à relire ma thèse et à me rassurer, merci à tous les deux pour votre gentillesse, pour votre simplicité. C'est toujours un moment agréable de vous voir. **Ma chère Soso**, je n'ai jamais retrouvé une collègue de bureau durant mes autres stages avec qui j'ai autant rigolé. Je me sens bien seul depuis derrière mon bureau. **Steven**, merci pour les parties de rigolades passées ensemble, tes expressions me manquent. C'était à n'en pas douter, mon meilleur semestre d'internat, vous êtes des personnes formidables, merci au covid d'avoir allongé ce semestre à 7 mois. Le temps est passé beaucoup trop vite. Merci aux chefs de la polymed qui ont rendu ce semestre inoubliable notamment au **Dr Fontaine Antoine**.

Mes amis IDE, notamment **Maxime** et **Antonin**, j'ai l'impression que c'est hier que nous avons été diplômés de l'IFSI, la vie a fait que nous nous sommes éloignés, mais c'est toujours un plaisir de se voir pour se remémorer nos souvenirs et en créer de nouveaux.

Merci à la Team de Néphrologie et Endocrinologie de Beauvais,

Thomas, l'interne le plus sérieux et investi que j'ai vu, tes patients auront beaucoup de chance de t'avoir, j'espère que tu pourras te libérer le jour de ma thèse et que tu ne seras pas bloqué à dicter des courriers. **Thibault**, l'interne le plus fou et fonceur que j'ai vu mais à qui je laisserai ma vie entre ses mains. **Pauline**, l'endoc la plus cool et patiente que j'ai vue, merci pour tes conseils. Merci également aux autres PH du service, **Aurélie, Claire, Nacera, Peline, Patrick, Mathilde, Justine, Joseph, Ryma**, pour la transmission de votre savoir.

Merci à mes amis co-internes de médecine générale : **Mathilde, Valentin, Jean, Clément** d'avoir égayé par nos conversations et nos repas du midi les cours.

Merci à mes anciens co-internes des urgences, la relève des urgences est entre de bonnes mains : **Thibaud, Alexandra, Cyril, Flore, Charlotte, Ali, Pauline, Charles-Emile, Alexandre, Lise**.

Merci à mes anciens maîtres de stage : **Dr Lambertyn, Dr Racho, Dr Léourier, Dr Pezé** qui ont su me faire apprécier la médecine générale et qui m'ont donné leurs confiances pour prendre soins de leurs patients. Merci aux autres médecins que j'ai remplacés pour leurs confiances.

Merci à la **bande de copains de Beauvais**, c'est toujours un plaisir de se voir tous ensemble. On finira peut-être par se rapprocher pour profiter encore plus du temps passé à vos côtés.

Merci à toute **l'équipe de SOS médecins de Beauvais** pour leur confiance, c'est un plaisir de travailler à vos côtés.

Merci à **Alexandre Da Cruz**, j'ai l'impression que tu es mon coach de formation depuis le début de mon internat, nos chemins n'ont pas fini de se croiser je pense.

Merci à toutes les personnes que je n'ai pas citées ci-dessus, qui se reconnaîtront, mais qui participent à mon bonheur et à mon épanouissement chaque jour par leurs présences.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- ADA : American Diabetes Association
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieures
- AR GLP1 : Agonistes des récepteurs au GLP-1
- CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés
- CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins
- CPP : Comité de protection des personnes
- DPP4 : Dipeptidyl peptidase-4
- DREES : Direction de la recherche, des études de l'évaluation et des statistiques
- DT1 : Diabète de type 1
- DT2 : Diabète de type 2
- EASD: European Association for the Study of Diabetes
- ENTRED : Échantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques
- ESC: European Society of Cardiology
- FDA: Food and Drugs Administration
- FMC: Formation Médicale Continue
- FEVG : Fraction d'éjection du ventricule gauche
- HAS : Haute autorité de santé
- HBA1C : Hémoglobine glyquée
- IDF : International Diabetes Federation
- IMC : Indice de masse corporelle
- INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
- ISGLT2 : Inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2
- MG : Médecin(s) généraliste(s)
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
- UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

TABLE DES MATIÈRES

DÉDICACES	3
REMERCIEMENTS	8
LISTE DES ABRÉVIATIONS	11
TABLE DES MATIÈRES	12
INTRODUCTION	14
Généralités	14
Les objectifs	16
Épidémiologie du diabète	17
Rappels concernant le diabète de type 2	20
Critères diagnostiques et de suivi.....	20
Physiopathologie du diabète de type 2	20
Complications du diabète	22
Les différentes classes thérapeutiques utilisées dans le diabète de type 2	25
Focus sur les ISGLT2	27
Historique des ISGLT2	27
Les ISGLT2 disponibles en France	27
Mécanisme d'action des ISGLT2	27
Les différentes propriétés des ISGLT2	30
Synthèse des principales études faites sur les ISGLT2 : Les bénéfices cardiovasculaires et rénaux.....	31
Effets indésirables des ISGLT2	36
Place des ISGLT2 dans les recommandations chez le patient diabétique de type 2.....	37
MATÉRIEL ET MÉTHODES	41
Type d'étude	41
Population étudiée	41
Mode de recueil	42
Analyse statistique	42
RÉSULTATS	43
Analyse descriptive	43
Caractéristiques générales de la population	43
Formation des médecins.....	46
Prescription des ISGLT2	47
Les indications des ISGLT2	48
Le choix entre la classe thérapeutique des ISGLT2 ou AR GLP1	49
Précautions adoptées dans l'utilisation des ISGLT2.....	51
Effets indésirables des ISGLT2	52
Analyse croisée	53
Impact des données sociodémographiques des médecins généralistes sur la prescription initiale	53
Impact d'une formation du diabète de type 2 dans les 12 mois sur la prescription initiale.....	54
Profil des médecins ayant participé à une formation de diabète de type 2 dans les 12 mois.....	54
Impact d'une formation de diabète de type 2 dans les 12 mois et le ressenti des médecins sur l'indication à prescrire un ISGLT2 plutôt qu'un AR GLP1.....	55

Impact d'une formation de diabète de type 2 dans les 12 mois sur les connaissances des indications des ISGLT2	55
Comparaison entre les effets indésirables constatés et la fréquence de prescription.....	56
DISCUSSION	57
Les limites de l'étude	57
Biais de sélection	57
Biais de recrutement	58
Biais lié au faible taux de réponses.....	58
Biais liés au questionnaire	59
Les forces de l'étude	59
Interprétation des principaux résultats	59
Les facteurs influençant la prescription initiale d'ISGLT2	60
La formation	60
Le mode d'exercice	61
Les indications	61
Les difficultés rencontrées par les médecins dans le choix entre ISGLT2 et AR GLP1	63
Les effets indésirables constatés et les précautions prises par les médecins.....	64
CONCLUSION	66
BIBLIOGRAPHIE.....	67
ANNEXES	72
Annexe 1 : Objectifs glycémiques d'Hba1c selon le profil du patient (HAS).....	72
Annexe 2 : Consensus 2021 de la société française de cardiologie et de la société française de diabétologie dans le repérage de l'ischémie silencieuse chez le patient diabétique.....	73
Annexe 3 : Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 selon la HAS	74
Annexe 4 : Questionnaire adressé aux médecins généralistes	75
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	79
RÉSUMÉ.....	80

INTRODUCTION

Généralités

Le diabète est un groupe de maladies caractérisé par une élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie), qui résulte d'une carence de sécrétion en insuline et/ou d'une résistance tissulaire à l'action de l'insuline (1).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé et la Fédération Internationale du Diabète, le diabète représente une épidémie à l'échelle mondiale, il est responsable d'un problème majeur de santé publique (2).

Il existe plusieurs types de diabète, le diabète de type 2 représente 90 % des diabètes. Il se caractérise par une évolution lente et insidieuse avec des complications dites micro et macrovasculaires graves à long terme. Les complications responsables de mortalité accrue sont notamment marquées par des atteintes du système cardiovasculaire et rénale.

La prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 a évolué ces dernières années, d'une approche glucocentrée visant à obtenir un contrôle strict de la glycémie, comme le préconisaient les études de l'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) depuis 1998 (3). Nous nous sommes orientés vers une approche organocentrée en vue d'une protection cardio-rénale comme en témoignent les recommandations des cinq dernières années de la Société Francophone du Diabète (SFD) (4,5), mais aussi du consensus de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) et de l'American Diabetes Association (ADA) (6).

Ce changement de vision est en grande partie lié aux effets protecteurs d'organes d'abord démontrés par les agonistes des récepteurs au GLP-1 (AR GLP1) et plus récemment par des nouveaux antidiabétiques oraux, les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (ISGLT2) ayant pour suffixe commun -gliflozine.

Les ISGLT2 novateurs par leur mécanisme d'action, inhibent la réabsorption du glucose au sein du tubule contourné rénal proximal entraînant une glycosurie permettant une baisse de la glycémie et une perte calorique. Ils induisent également une augmentation de la diurèse et de la natriurèse.

Les études portées sur les ISGLT2 chez les patients diabétiques qui se sont succédées ces dernières années ont révélé un effet favorable sur la glycémie, le poids, la pression artérielle, mais surtout sur l'amélioration du pronostic cardiovasculaire, la réduction du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et un ralentissement de la progression de l'atteinte rénale. Désormais, ils sont également recommandés dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque ou de la maladie rénale chronique indépendamment du diabète.

Cette classe thérapeutique a obtenu une autorisation de mise sur le marché en Europe fin 2012. Elle a tardé à être commercialisée en France en raison de doute sur son profil de tolérance. C'est en pleine épidémie de Covid-19, en avril 2020 que le premier ISGLT2, la dapagliflozine a obtenu le remboursement (7). Puis quelques mois après, en mars 2021, est arrivé sur le marché français, l'empagliflozine (8). Très récemment, la dernière molécule à avoir disposé d'un remboursement est la canagliflozine en septembre 2023 (9). Elle n'était pas disponible sur le marché français au moment de la réalisation de ce travail.

Les ISGLT2 ont d'abord été réservés dans la prise en charge du diabète de type 2 en prescription initiale par les médecins spécialistes en endocrinologie, médecine interne, cardiologie ou néphrologie avec un renouvellement autorisé par tout médecin.

L'étude DapaUse-DT réalisée dans les 7 premiers mois d'utilisation de la dapagliflozine en France montrait que 89,6 % des prescriptions initiales étaient réalisées en médecine de ville par les endocrinologues, mais que 8,8 % de médecins généralistes en dépit de la réglementation de prescription l'avaient initié. (10)

Il a fallu attendre fin octobre 2021 pour que les médecins généralistes puissent introduire un ISGLT2 afin de favoriser la qualité de prise en charge du patient diabétique. (11)

L'étude ENTRED 2007-2010 révélait que les patients diabétiques étaient vus en moyenne neuf fois dans l'année par leur médecin traitant. Les médecins généralistes suivaient seuls, sans recours aux endocrinologues 87 % des patients. (12)

Les médecins généralistes de par leurs rôles centraux dans le suivi et le traitement du diabète de type 2 sont concernés au premier plan par l'utilisation de cette nouvelle classe thérapeutique.

Devant ces nouvelles avancées et recommandations parues récemment, nous nous sommes demandé si le médecin généraliste s'était adapté et s'il avait réussi à intégrer les ISGLT2 dans la prise en charge thérapeutique de ses patients atteints de diabète de type 2.

Les objectifs

Objectif principal :

L'objectif principal de cette thèse était d'effectuer une observation de la prescription des ISGLT2 dans le traitement du diabète de type 2 par les médecins généralistes picards afin de déterminer si leurs utilisations étaient entrées dans la pratique courante.

Objectifs secondaires :

Les objectifs secondaires étaient d'explorer les connaissances des médecins généralistes Picards sur les ISGLT2 et de repérer des freins à la prescription.

Épidémiologie du diabète

Le diabète représente une épidémie au niveau mondial. En moyenne, 90 % des diabètes sont représentés par le diabète de type 2.

Dans le monde :

En 2021, la Fédération internationale du diabète (IDF) estimait que 537 millions d'adultes âgés de 20-79 ans étaient atteints de diabète, soit un adulte sur 10. Les estimations prévoient une hausse des personnes atteintes aux alentours de 643 millions en 2030 et 783 millions en 2045. Soit une augmentation de 46 % entre 2021 et 2045. Tous les continents sont concernés par cette hausse. Quatre personnes sur cinq atteintes de diabète vivent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire. Une personne diabétique sur cinq a plus de 65 ans. La prévalence du diabète chez les femmes est légèrement inférieure à celle observée chez les hommes. Le diabète a causé 6,7 millions de décès en 2021, soit 1 décès toutes les 5 secondes. (13)

En Europe :

En 2021, 61 millions de personnes âgées de 20-79 ans étaient diabétiques, soit un adulte sur 11. Les estimations prévoient 69 millions de personnes atteintes en 2045, soit une hausse de 13 %. Comparativement, à l'ensemble des autres continents, l'Europe est le continent qui connaîtra la moins forte hausse. Le taux de prévalence ajustée selon l'âge est de 7 %. Une personne sur 3 (36 %) vivant avec le diabète ne sont pas diagnostiquée. Le diabète a causé 1,1 million de décès en 2021.

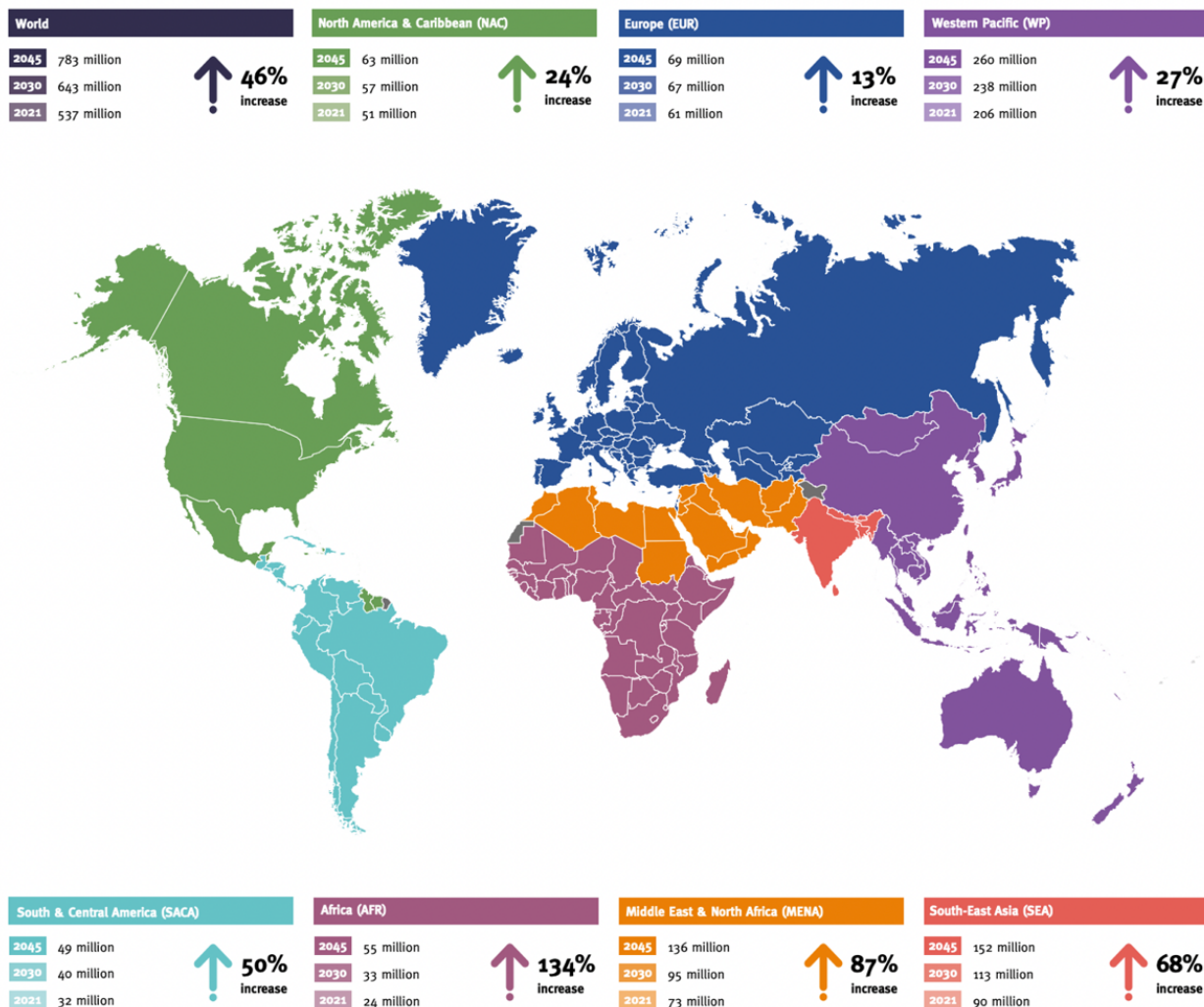


Figure 1 : Nombre de personnes diabétiques dans le monde selon l'IDF en 2021 et perspective en 2045

En France :

En 2021, selon Santé publique France, 4,2 millions de personnes étaient identifiées diabétiques par l'assurance-maladie (2).

La prévalence du diabète traité par médicaments était estimée à 5,4 % de la population, soit 3,6 millions de personnes. Les estimations projettent une progression de la prévalence à 6 % en 2030 et à 6,5 % en 2045.

Les taux de prévalence sont plus élevés en Outre-mer qu'en France métropolitaine. Près de 5 millions de personnes présente une intolérance au glucose. 1,5 % des décès chez les personnes de moins de 60 ans sont liés au diabète.

Dans la région Haut de France :

En 2022, selon Santé Publique France, la région Haut de France est la région métropolitaine la plus touchée par le diabète avec un taux de prévalence ajustée selon l'âge de 6,51 %. (14)

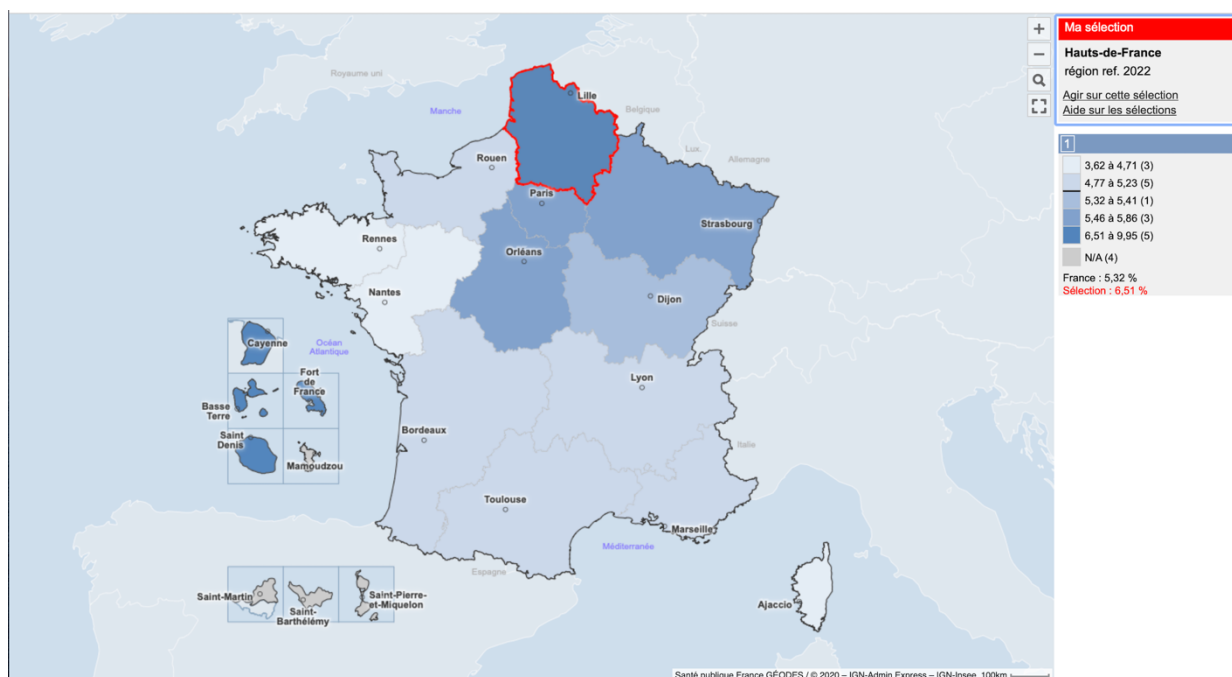


Figure 2 : Prévalence du diabète dans la région Haut de France en 2022 (Santé publique France)

L'augmentation du nombre de personnes diabétiques est liée à quatre principaux facteurs que sont :

- **L'urbanisation** par le manque d'espaces verts, d'infrastructures dédiés aux piétons, aux cyclistes et l'augmentation du temps passé dans les transports en commun. (15)
- **Le vieillissement de la population**, en France, les plus de 65 ans, représenteront près de 30 % de la population à partir de 2050. (16)
- **La diminution des niveaux d'activité physique**, l'étude ESTEBAN 2014-2016 mettait en évidence qu'en France, un adulte sur cinq présentait un niveau de sédentarité élevé en lien notamment avec une hausse du temps quotidien passé devant un écran. Ainsi qu'un niveau d'activité physique inférieur aux recommandations de l'OMS. (17)
- **L'augmentation du surpoids et de l'obésité**. Selon l'INSERM, en 2020, 47,3 % des Français étaient obèses ou en surpoids. (18)

Rappels concernant le diabète de type 2

Critères diagnostiques et de suivi

Le diagnostic du diabète de type 2 est souvent porté chez un patient asymptomatique.

Il est dépisté selon les recommandations de la HAS par la réalisation d'une glycémie veineuse à jeun > 1,26 g/l (7 mmol/l), à deux reprises. Ou en cas de glycémie > 2 g/l (11,1 mmol/l) à tout moment de la journée si le patient est symptomatique (amaigrissement, syndrome polyuro-polydipsique).

Le suivi est assuré par le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) qui reflète la moyenne des glycémies sur les 4 à 6 semaines précédant le prélèvement. Ce dosage est à réaliser tous les 3 mois et permet de fixer des objectifs d'équilibre glycémique en fonction du profil du patient.

(19) [Annexe 1]

Physiopathologie du diabète de type 2

De manière schématique, il existe deux mécanismes physiopathologiques centraux (1) expliquant l'élévation de la glycémie que sont :

- **L'altération des capacités d'insulinosécrétion** par les cellules bêta au niveau des îlots de Langerhans du pancréas favorisée par des prédispositions génétiques et aggravée par la glucotoxicité, les glycémies élevées provoquent une désensibilisation et un dysfonctionnement des cellules bêta pancréatique.
- **L'insulinorésistance** qui se caractérise par la nécessité d'une plus forte concentration d'insuline pour obtenir une réponse au niveau de ses organes cibles (muscles, foie, adipocytes). Elle est liée au mode de vie notamment la surcharge pondérale causée par une alimentation déséquilibrée et la sédentarité. Il existe aussi une part génétique.

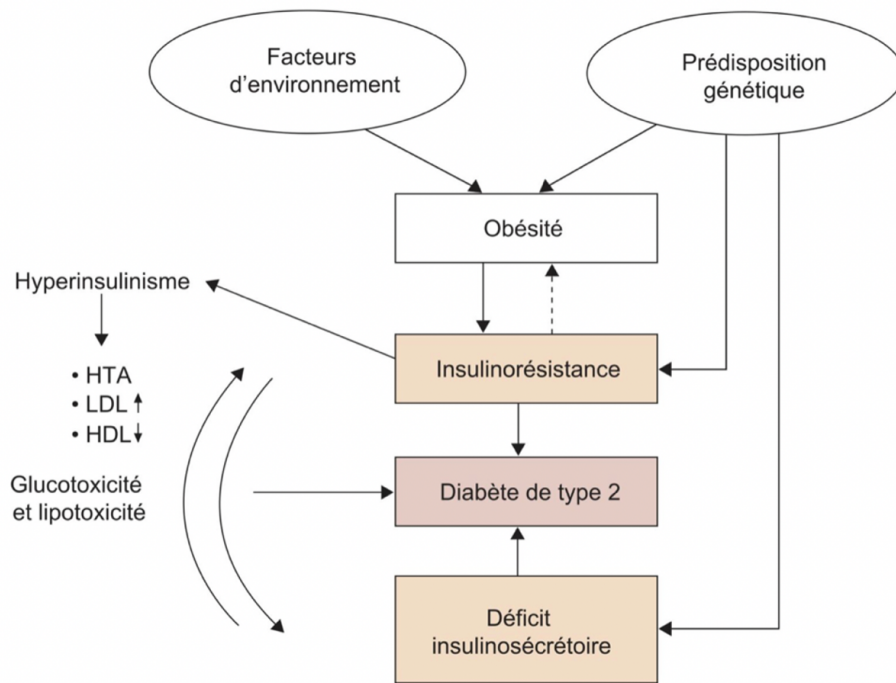


Figure 3 : Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 (CEEDM) (1)

L'insulinorésistance provoque une augmentation de la glycémie, il y a au départ une phase d'hyperinsulinisme pour maintenir un taux de glycémie dans la norme. Après plusieurs années, l'insulinosécrétion diminue et le diabète s'installe.

Histoire naturelle du diabète de type 2.

(Source : CEEDMM, 2021.)

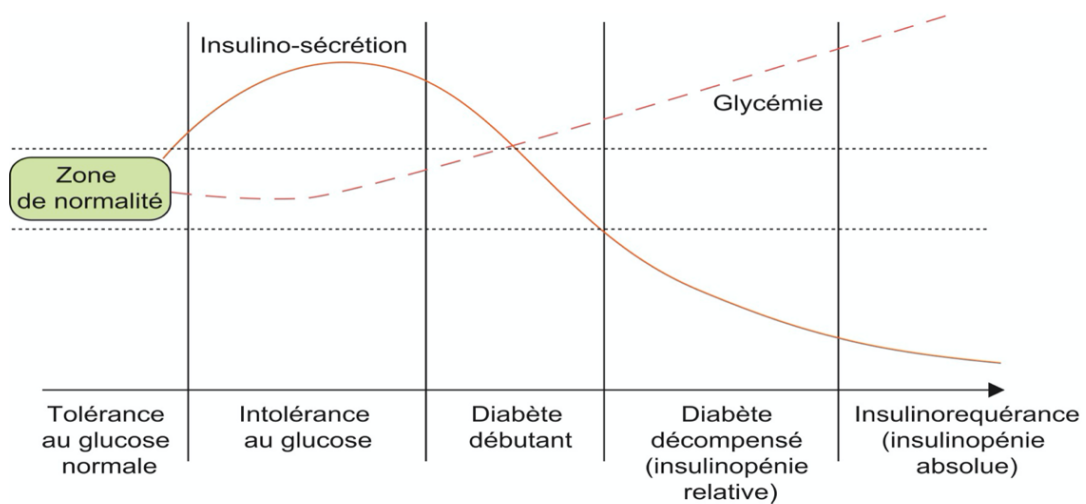


Figure 4 : Phases évolutives du diabète de type 2 (CEEDM) (1)

Complications du diabète

On distingue parmi les complications du diabète, les complications microvasculaires et les complications macrovasculaires. Tous les vaisseaux de l'organisme sont concernés. L'hyperglycémie chronique est étroitement liée aux complications microvasculaires (3). Cette hyperglycémie chronique favorise également une athérosclérose accélérée et une médiocalcose, ceux-ci combinés aux comorbidités fréquentes du patient diabétique, à savoir l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le surpoids constituant le syndrome métabolique favorise la survenue des complications macrovasculaires.

Selon les premiers résultats de l'étude ENTRED 3 débutée en 2019 (22), ces comorbidités étaient fréquentes puisque parmi l'échantillon de patients atteints de DT2 analysé, 80,1 % étaient en surpoids ou en obésité, 77,6 % étaient hypertendus, 63,8 % avaient une dyslipidémie. Autre fait important, 13,4 % des patients étaient tabagiques ce qui majore le risque de complications micro et macrovasculaires. (23)

Les complications microvasculaires :

- **La néphropathie diabétique** : c'est la première cause d'insuffisance rénale terminale. (24) Elle est étroitement liée au risque cardiovasculaire qui est multiplié par 3 à 4 chez le patient diabétique porteur d'une atteinte rénale avancée. Cette néphropathie se caractérise par une atteinte glomérulaire avec élévation de la pression intraglomérulaire secondaire à la souffrance endothéliale. Initialement, il existe une phase d'hyperfiltration avec des reins hypertrophiés, progressivement le filtre glomérulaire s'altère et laisse passer l'albumine dans les urines. Les glomérules se sclérosent, l'albuminurie se majore et apparaît alors, la baisse du débit de filtration.

Un dosage de la créatinémie avec estimation du débit de filtration glomérulaire et un dosage de l'albuminurie sur un échantillon urinaire exprimé sous la forme d'un rapport albumine/créatinine [RAC] doit être réalisé au moins une fois par an. On parle de microalbuminurie ou albuminurie A2 si le RAC ≥ 30 mg/g puis d'une protéinurie ou albuminurie A3 lorsque le RAC > 300 mg/g.

Par cette complication, le diabète est responsable de près de 40 % des cas de **maladie rénale chronique** qui se définit par :

- Une baisse du débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min
- **ET/OU** un marqueur de l'atteinte rénale persistant de plus de 3 mois : la présence d'un RAC au moins > 30mg/g, une hématurie > 10/mm³, leucocyturie > 10/mm³, anomalie morphologique à l'échographie. (25)

Risque de progression de l'insuffisance rénale chronique en fonction du DFG et de l'albuminurie				Albuminurie		
				A1	A2	A3
				Normale - légère	Modérée	Sévère
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Débit de filtration glomérulaire (DFG) (ml/min/1,73m ²)	Stade	Description	DFG (ml/min/1,73m ²)			
	G1	MRC* à fonction rénale normale	≥ 90	Surveiller Suivi : 1 fois / an	Traiter Suivi : 1 fois / an	Traiter et adresser au néphrologue Suivi : 3 fois / an
	G2	Insuffisance rénale légère	60-89	Surveiller Suivi : 1 fois / an	Traiter Suivi : 1 fois / an	Traiter et adresser au néphrologue Suivi : 3 fois / an
	G3a	Insuffisance rénale légère à modérée	45-59	Traiter Suivi : 1 fois / an	Traiter Suivi : 2 fois / an	Traiter et adresser au néphrologue Suivi : 3 fois / an
	G3b	Insuffisance rénale modérée à sévère	30-44	Traiter Suivi : 2 fois / an	Traiter et adresser au néphrologue Suivi : 3 fois / an	Traiter et adresser au néphrologue Suivi : 3 fois / an
	G4	Insuffisance rénale sévère	15-29	Traiter et adresser au néphrologue Suivi : 3 fois / an	Traiter et adresser au néphrologue Suivi : 3 fois / an	Traiter et adresser au néphrologue Suivi : au moins 4 fois / an
	G5	Insuffisance rénale terminale	< 15	Traiter et adresser au néphrologue Suivi : au moins 4 fois / an	Traiter et adresser au néphrologue Suivi : au moins 4 fois / an	Traiter et adresser au néphrologue Suivi : au moins 4 fois / an

*MRC : Maladie rénale chronique
 Source : Adapté des recommandations KDIGO 2022³.

■ Faible risque (en absence d'autres marqueurs de maladies rénales)
 ■ Risque modéré ■ Haut risque ■ Très haut risque

Figure 5 : Risque de progression de l'insuffisance rénale chronique en fonction du DFG et de l'albuminurie (KDIGO 2022)

- **La neuropathie diabétique** : l'hyperglycémie chronique provoque l'oblitération du fin réseau des vasa nervorum présent dans les différentes fibres nerveuses. On retrouve une **neuropathie sensitivomotrice** ascendante touchant d'abord les membres inférieurs puis les membres supérieurs. Un examen neurologique et un examen des pieds avec réalisation du test au monofilament au moins une fois par an doivent être réalisés. On retrouve également une **neuropathie autonome** : Cardiaque responsable d'une tachycardie sinusale, d'un allongement du QT, elle participe à l'ischémie myocardique silencieuse. Vasomotrice causant hypotension orthostatique et hypersudation. Gastro-intestinale avec une gastroparésie. Génito-urinaire avec dysfonction vésicale et dysfonction érectile.

- **La rétinopathie diabétique** : est provoqué par une atteinte de la microcirculation rétinienne. C'est la première cause de cécité avant l'âge de 55 ans. Un fond d'œil doit être effectué au moment du diagnostic puis tous les ans.

Les complications macrovasculaires :

- **La coronaropathie** : c'est le problème majeur des patients diabétiques, le risque coronarien est multiplié par 2 à 3 et la mortalité s'élève à 30 %. Un examen clinique attentif à chaque consultation de suivi avec auscultation cardiaque, repérage des signes d'insuffisance cardiaque, mesure de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, du périmètre abdominal et du poids doit être réalisé. Un électrocardiogramme de repos tous les ans est recommandé. Il est important de repérer les patients à risque cardiovasculaire asymptomatiques afin de déterminer les examens à réaliser pour dépister l'ischémie myocardique silencieuse. En 2021, la Société Française de Cardiologie et la Société Française de Diabétologie ont établi un consensus permettant le dépistage de la maladie coronaire chez le patient diabétique asymptomatique. (26) [Annexe 2]
- **L'artériopathie oblitérante des membres inférieures (AOMI)** : le diabète constitue un facteur de risque puissant et indépendant avec un risque multiplié par 2 à 4 et plus élevé encore en fonction de la durée du diabète. En lien avec la médiocalcose, l'atteinte distale est fréquente et moins accessible à la revascularisation, le risque d'amputation est élevé et multiplié par 5. (27) Lors de chaque consultation, une inspection des pieds, la recherche des pouls et d'une claudication doivent être réalisées. La HAS recommande une mesure de l'index de pression systolique (IPS) cheville/bras au moins une fois par an. L'écho-doppler artériel des membres inférieurs n'est pas systématique, il se réalise en fonction des résultats de l'IPS, s'il y a présence d'une claudication ou de plaies des pieds.
- **L'accident vasculaire ischémique** : le risque est multiplié par 1,5 à 2 chez le patient diabétique. L'examen des carotides doit être effectué à chaque consultation, en cas d'anomalie, un doppler des troncs supra-aortiques doit être proposé. Il sera également systématique tous les 2 à 5 ans si le risque cardiovasculaire est élevé.

Des complications liées aux atteintes micro et macrovasculaires :

- **Le mal perforant plantaire :** il est souvent provoqué par la coexistence de la neuropathie et de l'artériopathie. La neuropathie favorise sa survenue par l'hypoesthésie et l'artériopathie son retard de cicatrisation. La complication infectieuse est alors fréquente avec un risque d'amputation élevé.
- **L'insuffisance cardiaque :** le diabète concerne 30 à 40 % des patients insuffisants cardiaques. (28) L'insuffisance cardiaque peut s'expliquer par l'athérosclérose coronaire accélérée responsable d'une ischémie myocardique. Mais aussi par une atteinte microvasculaire avec épaissement et fibrose de la paroi des artéioles associées à une dysfonction endothéliale pouvant expliquer à elle seule la dysfonction myocardique.

Les différentes classes thérapeutiques utilisées dans le diabète de type 2

Les classes thérapeutiques utilisées dans le diabète de type 2 avant l'avènement des ISGLT2 avaient pour la plupart tous pour point commun d'agir sur l'insuline soit en agissant sur sa sécrétion ou bien en améliorant sa sensibilité.

- **Les biguanides :** ce sont des antidiabétiques oraux représentés par la metformine. Ils permettent une action anti-hyperglycémiant en dehors et après les repas sans entraîner d'hypoglycémie. Ils agissent en réduisant l'insulinorésistance, en retardant l'absorption intestinale du glucose et en réduisant la production du glucose par le foie.
- **Les sulfamides et les glinides :** ils stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas indépendamment de la glycémie en inhibant les canaux potassiques des cellules bêta pancréatiques. Ils entraînent des risques d'hypoglycémies et sont à risque notamment chez la personne âgée et sont de moins en moins utilisés. Ils se donnent avant les repas. Ils ne peuvent être utilisés qu'en cas d'insulinosécrétion résiduelle.
- **Les inhibiteurs des alpha-glucosidases :** ils réduisent l'absorption du glucose et réduisent les glycémies postprandiales. Devant leur efficacité modeste sur l'HbA1c et les effets indésirables digestifs importants (flatulences, diarrhées et douleurs abdominales), ils ne sont plus recommandés par la SFD en 2021.

- **Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (iDPP4) dits gliptines** : Le rôle de l'enzyme DPP4 consiste à dégrader les incrétines comme le GLP1. Ces incrétines permettent de stimuler la sécrétion de l'insuline lorsque la glycémie est élevée. En retardant la dégradation des incrétines, les iDPP4 permettent de favoriser son action.

Les antidiabétiques injectables :

- **Les AR-GLP1, dit incrétino-mimétiques** : cette classe mime l'action du GLP1 qui est sécrétée au niveau intestinal lorsque la glycémie augmente lors d'un repas. Le GLP1 augmente la sécrétion de l'insuline et diminue la sécrétion du glucagon. Il ralentit la vidange gastrique et diminue l'absorption intestinale du glucose. Ces AR GLP1 ont une durée de vie plus longue que le GLP1 physiologique, car ils ne sont pas dégradés rapidement par le DPP4. Ils ont la meilleure efficacité sur la réduction de l'hba1c et sur la perte de poids en renforçant la satiété avec une diminution des prises alimentaires.

Cette classe a été la première à démontrer une réduction significative des complications cardiovasculaires surtout sur la réduction du risque de survenue d'AVC. Elle a également démontré une réduction de la macroalbuminurie. Une diminution du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été constaté mais inconstamment selon les études avec des signaux défavorables en cas d'insuffisance cardiaque a FEVG diminuée. (29) (30)

- **Les insulines** : elles sont utilisées dans le diabète de type 2 quand le pancréas n'arrive plus à sécréter suffisamment d'insuline pour assurer le contrôle glycémique. Soit en ajout d'autres antidiabétiques déjà en place, soit devant des taux de glycémie très élevé avec des signes cliniques de carence en insuline.

Focus sur les ISGLT2

Historique des ISGLT2

Le premier ISGLT2 est connu depuis 1835, il s'agit de la phloridzine présent dans l'écorce de plusieurs arbres fruitiers, dont le pommier. L'effet glycosurique de cette molécule avait vite été constaté et considéré comme reproduisant les effets du diabète. Historiquement, le signe pathognomonique du diabète était la présence de glucose dans les urines dont le nom latin *diabetes mellitus* signifiait polyurie sucrée. Il faut attendre un siècle pour que cette molécule soit étudiée chez des rats diabétiques avec une efficacité sur la baisse de la glycémie. Cependant, la phloridzine inhibait les récepteurs SGLT2, mais aussi les récepteurs SGLT1 qui sont fortement exprimés au niveau de la muqueuse intestinale et elle entraînait des effets secondaires digestifs trop importants par un syndrome de malabsorption du glucose. (31) Il a fallu donc développer des inhibiteurs sélectifs aux SGLT2 et attendre le début du XXI^e siècle.

Les ISGLT2 disponibles en France

Au moment de notre travail, trois ISGLT2 disposaient d'un remboursement dans le diabète de type 2 et seulement les deux premiers ci-dessous étaient disponibles :

- **dapagliflozine** 10 mg (Forxiga®), et l'association dapagliflozine 5 mg + metformine (850 mg ou 1000 mg) (Xigduo®) commercialisée par le laboratoire Astrazeneca
- **empagliflozine** 10 mg, 25 mg (Jardiance®), et l'association empagliflozine (5 mg ou 12,5 mg) + metformine (850 mg ou 1000 mg) (Synjardy®) commercialisée par les laboratoires Boehringer Ingelheim et Lilly
- **canagliflozine** 100 mg, 300 mg (Invokana®), commercialisée par le laboratoire Menarini

Mécanisme d'action des ISGLT2

Les ISGLT2 ont un mécanisme d'action qui diffère des antidiabétiques déjà connus, car ils agissent indépendamment de la sécrétion d'insuline et de la résistance à l'insuline. Ils entraînent une glycosurie en inhibant la réabsorption rénale du glucose.

Chez le sujet sain, le rein assure la filtration de 160 à 180 g de glucose par 24 h. Plus de 99 % du glucose plasmatique filtré au niveau glomérulaire est réabsorbé au niveau tubulaire. Il y a moins de 1 % du glucose filtré qui est excrété dans les urines : la glycosurie est nulle.

Cette réabsorption est assurée par des sodium-glucose co-transporteurs SGLT exprimés au pôle apical des cellules tubulaires rénales qui transportent de façon conjointe le Na et le glucose en utilisant le gradient transmembranaire créé par la pompe Na⁺/K⁺ ATPase.

- Le transporteur SGLT1 : il est exprimé surtout au niveau du tube digestif dans l'intestin grêle, mais présent également dans la portion distale S3 du tubule rénal proximal et assure la réabsorption rénale de 10 % du glucose.
- Le transporteur SGLT2 : il est exprimé seulement dans le rein au niveau de la portion S1 et S2 du tubule rénal proximal et assure 90 % de la réabsorption rénale du glucose. C'est ce transporteur qui est inhibé par les ISGLT2.

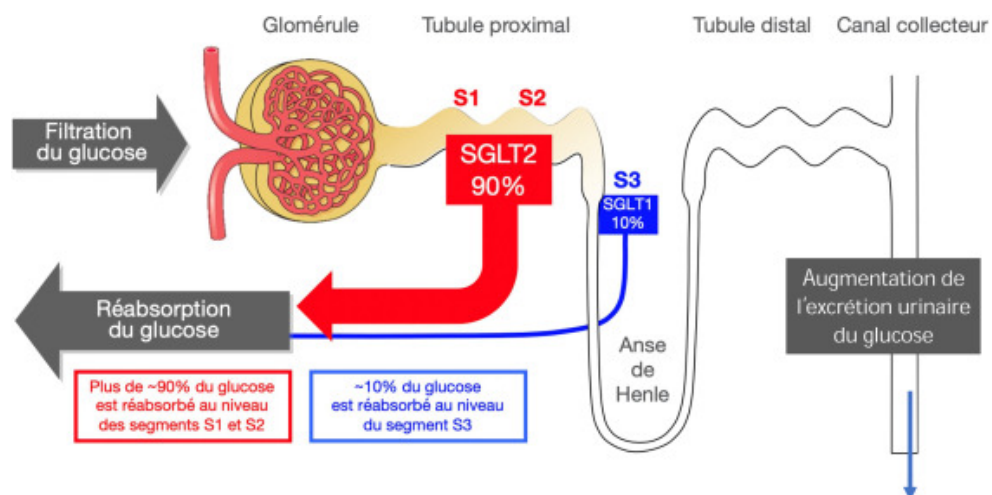


Figure 6 : Filtration et réabsorption rénale du glucose (Association Française des diabétiques)

Le rapport de couplage Na⁺/glucose est de 2 pour le SGLT1 et de 1 pour le SGLT2.

Au niveau de la membrane baso latérale, les transporteurs GLUT transportent de manière passive le glucose vers le sang. (32)

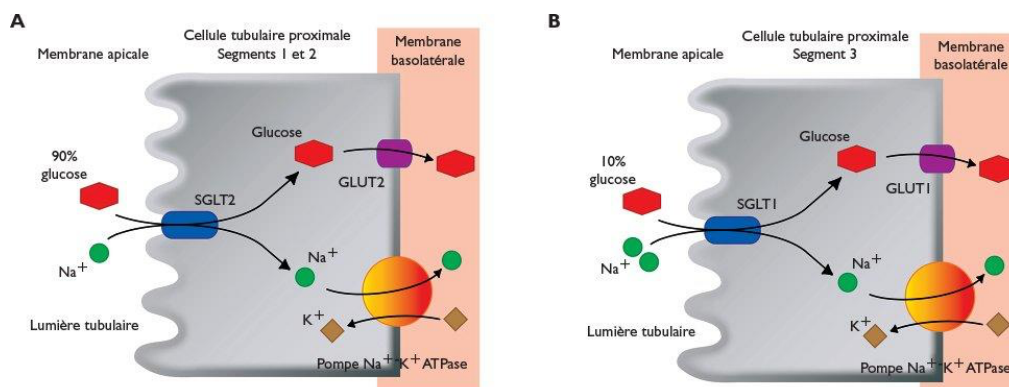


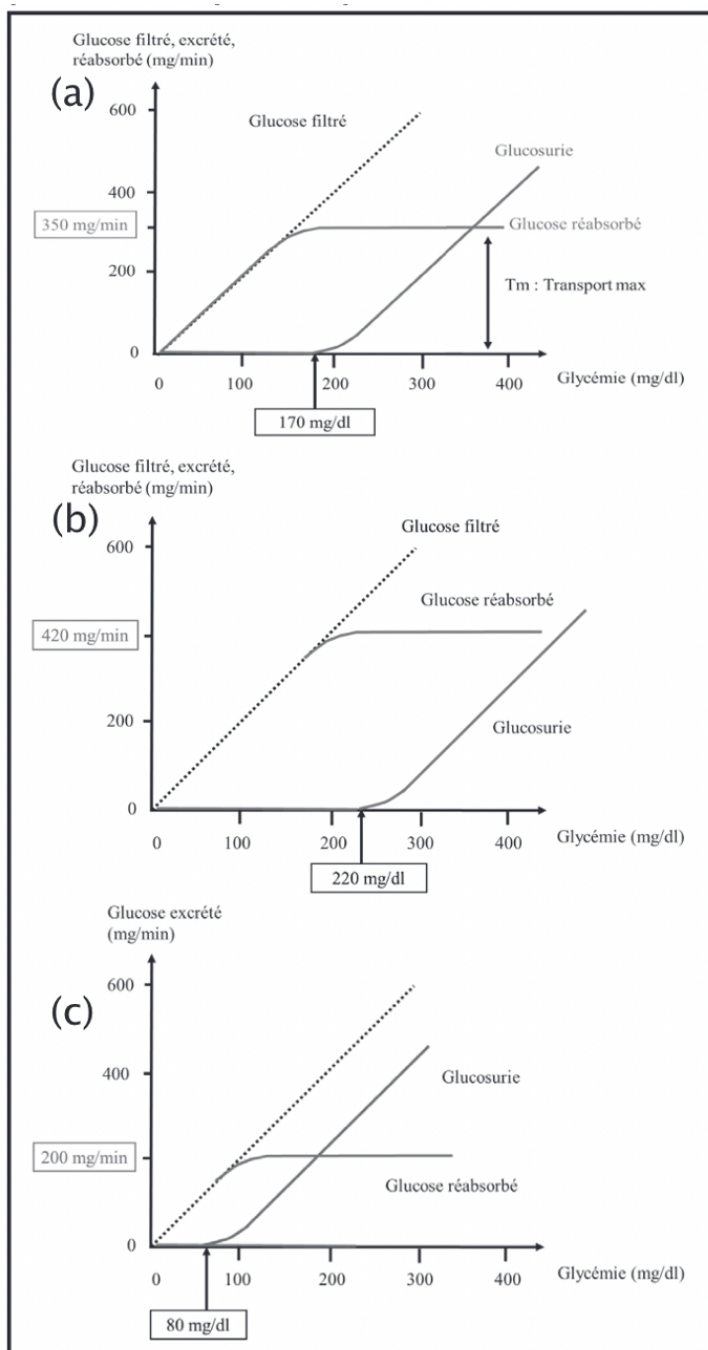
Figure 7 : Transport transmembranaire du glucose (Revue Médicale Suisse)

La capacité de réabsorption rénale du glucose est limitée en fonction de la glycémie.

Chez un sujet sain, si la glycémie est $< 1,70\text{g/l}$ (ou $1,80\text{g/l}$ selon les références), la totalité du glucose est réabsorbée et on ne retrouve pas de glucose dans les urines. Au-delà, la capacité de réabsorption est dépassée et la glycosurie apparaît.

Chez un patient diabétique, le seuil rénal du glucose est plus élevé, aux alentours de $2,20\text{g/l}$ en lien avec une surexpression du gène du SGLT2.

Par l'action des inhibiteurs du SGLT2, le seuil rénal de glucose va être ramené à $0,80\text{g/l}$ et la glycosurie sera donc présente avec une glycémie plus faible. (33)



Personne non diabétique (a)

Personne diabétique (b)

Personne diabétique traitée par
ISGLT2 (c)

Figure 8 : L'excrétion urinaire du glucose (33)

Les différentes propriétés des ISGLT2

Les effets sur le contrôle glycémique :

Les ISGLT2 permettent de diminuer la glycémie par un mécanisme indépendant de l'insuline en favorisant la glycosurie. La réduction de l'hyperglycémie va permettre de réduire les phénomènes de glucotoxicité en améliorant la fonction insulino-sécrétoire et en diminuant l'insulinorésistance périphérique.

On retrouve une réduction de 0,5 % à 0,9 % en moyenne de l'HbA1c.

L'importance de la glycosurie dépend du niveau d'hyperglycémie et du débit de filtration glomérulaire. La baisse du taux d'HbA1c est d'autant plus importante que le taux de glycémie est élevé. Cependant, l'efficacité des ISGLT2 sur la réduction de l'HbA1c diminue si le DFG < 45 ml/min.

Il n'y a pas de risque d'hypoglycémie, car les ISGLT2 n'interfèrent pas sur la production de glucose endogène en réponse à l'hypoglycémie et n'interfèrent pas sur la stimulation de la sécrétion d'insuline. Ceci explique l'absence de risque hypoglycémique des ISGLT2 excepté s'ils sont associés à une autre classe thérapeutique pourvoyeur d'hypoglycémie (Sulfamides, Glinides, Insulines), pour laquelle la dose devra être adaptée.

Les effets sur le poids :

La glycosurie entraîne une perte calorique permettant une perte de poids de 2 à 4 kg en moyenne.

Les effets sur la pression artérielle :

Les ISGLT2 provoquent une natriurèse et une diurèse osmotique permettant une baisse de la volémie. Cela explique l'effet favorable sur la pression artérielle. En moyenne, on note une réduction de la pression artérielle systolique de 4,0 mm Hg, une réduction de la pression artérielle diastolique de 1,6 mm Hg sans augmentation de la fréquence cardiaque.

Autres effets métaboliques :

Les ISGLT2 ont des propriétés uricosuriques et induisent une baisse de l'acide urique.

On note une élévation de l'hématocrite.

Ils peuvent entraîner une augmentation modeste du LDL Cholestérol compensée par une augmentation du HDL cholestérol.

Synthèse des principales études faites sur les ISGLT2 : Les bénéfices cardiovasculaires et rénaux

Comme pour tous les nouveaux antidiabétiques, la Food and Drugs Administration (FDA) et l'Agence Européenne du Médicament ont soumis les ISGLT2 à démontrer dans de grands essais prospectifs contrôlés, au minimum l'absence de toxicité cardiovasculaire et au mieux leur efficacité en termes de réductions des événements cardiovasculaires. Les premiers grands essais qui ont concerné les ISGLT2 se sont déroulés entre 2015 et 2019. C'était des essais de non infériorité des ISGLT2 versus placebo avec possibilité de considérer ensuite une hypothèse de supériorité. Les essais ont inclus des patients à haut risque cardiovasculaire. Les patients pouvaient recevoir n'importe quel médicament antidiabétique dans les deux bras tout au long de l'étude afin d'atteindre le meilleur équilibre glycémique. Ceci permettait donc à équilibre glycémique comparable d'évaluer les effets des ISGLT2 sur les événements cardiovasculaires. Les patients des deux bras disposaient également de traitements protecteurs cardiovasculaire optimaux (comme des antihypertenseurs, statines, antiagrégants). Le critère de jugement primaire était un critère composite MACE « Major Adverse Cardiovascular Events » combinant mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et accidents vasculaires cérébraux non fatals. Les critères de jugement secondaires comprenaient chaque composant individuel du critère composite primaire, mais aussi les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et un critère composite évaluant la progression de la maladie rénale chronique.

Ces grands essais ont concerné trois ISGLT2 :

- **EMPAREG-OUTCOME** avec l'empagliflozine en 2015 (35)
- Le programme **CANVAS** avec la canagliflozine en 2017 (36)
- **DECLARE-TIMI 58** avec la dapagliflozine en 2019 (37)

Chaque étude a non seulement démontré son innocuité sur le plan cardiovasculaire mais surtout des bénéfices sur la mortalité cardiovasculaire, sur la réduction du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et sur le ralentissement de la maladie rénale chronique.

Une méta-analyse sur ces trois essais réalisée en 2019 par *Thomas A.Zelniker* parue dans *The Lancet* révélait que les ISGLT2 réduisaient les événements cardiovasculaires indésirables de 11 % chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéromateuse. Ils réduisaient le risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 23 % et réduisaient le risque de progression de la maladie rénale chronique de 45 % indépendamment de maladie cardiovasculaire athéromateuse préexistante ou d'antécédent d'insuffisance cardiaque. (38)

Ces résultats ont enthousiasmé la communauté scientifique et ont conduit à la réalisation de nombreuses études.

Les études qui se sont intéressées aux bénéfices cardiovasculaires des ISGLT2 :

Au vu des résultats sur l'efficacité concernant la réduction du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, des études ont été effectuées sur **l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) réduite** indépendamment du statut diabétique en 2020 avec la dapagliflozine : **DAPA-HF** et avec l'empagliflozine : **EMPEROR-Reduced**.

Une méta-analyse de ces deux études en 2020 réalisée par *Faiez Zannad* parue dans *The Lancet* retrouvait une réduction significative de la mortalité totale de 13 %. Une réduction du critère décès cardiovasculaire ou première hospitalisation pour insuffisance cardiaque de 26 %. Une réduction de 38 % du critère aggravation rénale qui associait soit une réduction du débit de filtration glomérulaire de 50 %, soit l'apparition d'une insuffisance rénale terminale. (39)

C'est à la suite de ces deux études que les ISGLT2 sont entrés dans l'arsenal thérapeutique du patient insuffisant cardiaque à fraction d'éjection réduite indépendamment du diabète aux côtés des antagonistes aux récepteurs des minéralo-corticoïdes, des inhibiteurs du système rénine-angiotensine et des bêtabloquants. (40)

À la suite de l'efficacité démontrée dans l'insuffisance cardiaque à FEVG diminuée, des études se sont portées vers **l'insuffisance cardiaque à FEVG conservée** indépendamment du statut diabétique. Ce sont les études **EMPEROR-Preserved** en 2021 pour l'empagliflozine et **DELIVER** en 2022 pour la dapagliflozine qui ont randomisées des patients avec insuffisance cardiaque à FEVG préservée. Ces études ont montré une réduction de 20% du critère majeur qui associait décès cardiovasculaire ou première hospitalisation pour insuffisance cardiaque, comme on le retrouve dans la méta-analyse faite par *Muthia Vaduganathan* parue en 2022 dans *The Lancet* (41). Pour le moment seul l'empagliflozine est remboursée dans l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée en France, mais la dapagliflozine est en cours de négociation de remboursement.

D'autres études suggèrent des tendances positives pour l'insuffisance cardiaque dans un contexte aigue.

Mécanismes d'action supposés des bénéfices des ISGLT2 sur le système cardiovasculaire :

Ils font encore l'objet de recherche, la baisse de la glycémie ne peut expliquer à elle seule les bénéfices, car on retrouve un effet rapide sur la diminution des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Les bénéfices peuvent s'expliquer par des effets hémodynamiques en lien avec la diurèse osmotique, la natriurèse transitoire et une vasodilatation artérielle. On retrouve une diminution de la volémie qui permet de réduire la précharge. La diminution de la pression artérielle et la vasodilatation permettent de réduire la postcharge. Ils s'expliqueraient aussi par des effets sur les métabolismes énergétiques avec une augmentation du glucagon qui a un effet inotrope positif et une augmentation de la disponibilité des corps cétoniques qui sont un substrat énergétique de substitution pour le cœur. Également, par des actions directes sur les cellules cardiaques qui sont en cours d'études avec l'activation de certaines voies de signalisation comme les échangeurs de sodium/protons, la diminution de la fibrose, la diminution d'adipocytokines pro-inflammatoires. (42)

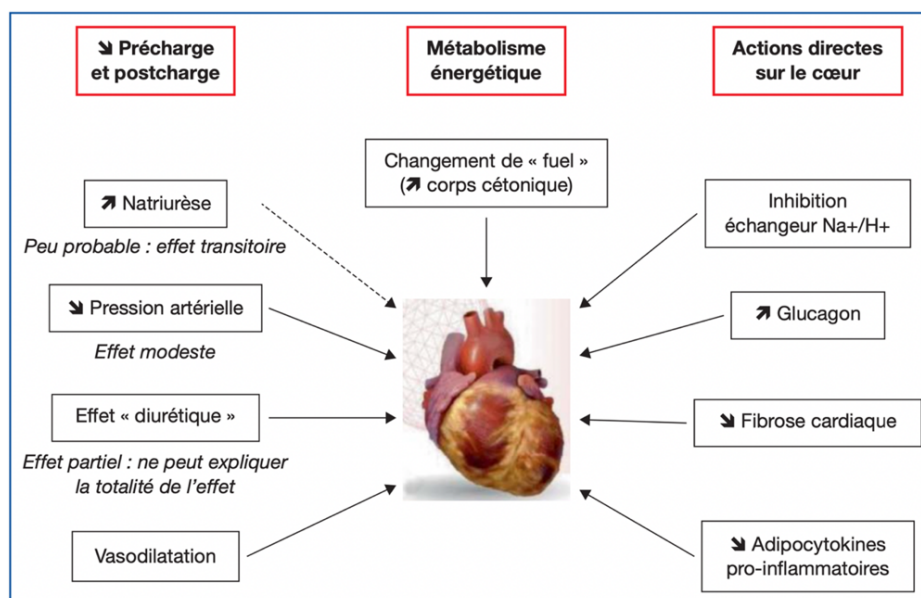


Figure 9 : Mécanismes supposés pour expliquer les bénéfices cardiovasculaires (42)

Les études qui se sont intéressées aux bénéfices rénaux des ISGLT2 :

Au vu des résultats positifs des trois grands essais préliminaires des ISGLT2 sur la diminution de la progression de la maladie rénale chronique, d'autres essais se sont intéressés aux bénéfices rénaux des ISGLT2.

L'étude **CRENCE** (2019) (43) a testé la canagliflozine versus placebo dans une population de patients diabétiques insuffisants rénaux albuminuriques disposant déjà d'un traitement néphroprotecteur par un bloqueur du système rénine-angiotensine. L'essai a été stoppé en raison d'un risque d'amputation des membres inférieurs constaté dans un autre essai. Dans le groupe canagliflozine, on retrouvait un risque plus faible de 30 % sur le critère de jugement principal composite d'insuffisance rénale terminale, d'un doublement du taux de créatinine sérique ou de décès d'origine rénale ou cardiovasculaire par rapport au groupe placebo.

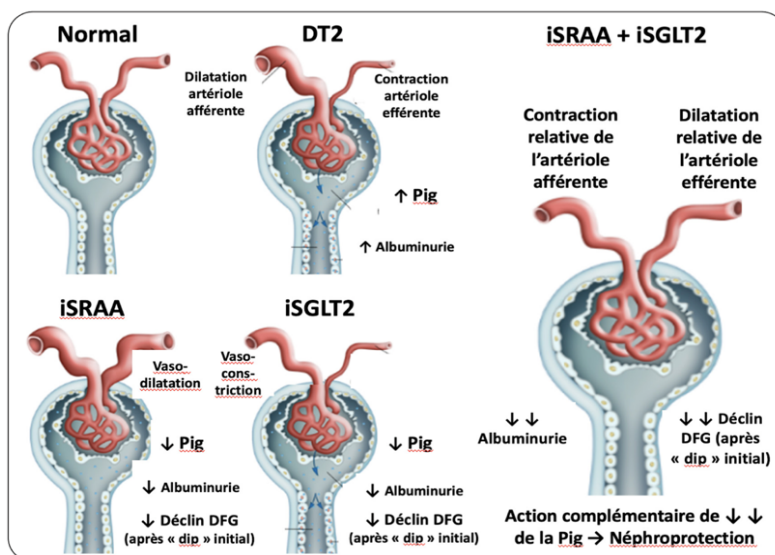
L'étude **DAPA-CKD** (2020) (44). Cette étude évaluait l'effet de la dapagliflozine versus placebo dans une population de patients qui présentaient une insuffisance rénale chronique avec un DFG entre 25 à 75 ml/min et un RAC compris entre 200 à 5 000 mg/g indépendamment du statut diabétique. Les patients étaient déjà traités par un bloqueur du système rénine-angiotensine depuis au moins 4 semaines. Elle a permis de conclure à une diminution du critère de jugement principal composite d'une baisse soutenue du DFG d'au moins 50 %, d'une insuffisance rénale terminale ou d'un décès d'origine rénale ou cardiovasculaire.

L'étude **EMPA-Kidney** (2022) pour l'empagliflozine versus placebo a inclus des patients ayant un DFG entre 20 à 45 ml/min quel que soit le niveau d'albuminurie et des patients avec un DFG entre 45 ml/min et 90 ml/min avec un RAC > 200 mg/g. Les patients recevaient ou non un bloqueur du système rénine-angiotensine et étaient diabétique ou non. L'empagliflozine montrait une diminution du critère jugement principal composite, progression d'une maladie rénale (insuffisance rénale terminale avec début de dialyse ou greffe, diminution soutenue du DFG < 10ml/min, diminution soutenue du DFG d'au moins 40 %, ou décès d'origine rénale) et décès d'origine cardiovasculaire.

Ces deux dernières études ont mené à utiliser les ISGLT2 chez le patient atteint d'une maladie rénale chronique indépendamment de son statut diabétique.

Mécanismes d'action supposés des effets bénéfiques des ISGLT2 sur le rein :

La réabsorption du glucose et du sodium est augmentée dans le diabète. La baisse de l'apport en distalité du sodium au niveau tubulaire désactive le rétrocontrôle tubuloglomérulaire qui entraîne une vasodilatation de l'artériole afférente préglomérulaire et par conséquent une augmentation de la pression intra glomérulaire. Les ISGLT2, par la diminution de la réabsorption du sodium, réinstaurent ce rétrocontrôle tubuloglomérulaire et provoque une vasoconstriction de l'artériole afférente permettant une diminution de la pression intraglomérulaire. Ils sont synergiques avec les IEC ou ARA2 qui entraînent une vasodilatation de l'artériole efférente. (45) S'ajoute, les effets bénéfiques, certes mineurs, de la baisse de la pression artérielle et de la volémie.



DFG : débit de filtration glomérulaire. DT2 : diabète de type 2. Pig : pression intra-glomérulaire.

Figure 10 : Modifications hémodynamiques intra-rénales avec les iSRAA et les ISGLT2 (45)

Effets indésirables des ISGLT2 (46) :

Les infections génitales : C'est l'effet indésirable le plus fréquent avec un risque multiplié par 2 à 6. La quantité excessive de glucose dans les urines crée le milieu propice à l'infection. La vulvo-vaginite est plus présente chez la femme, que ne l'est la balanite chez l'homme. Elles sont d'autant plus présentes que le diabète est déséquilibré.

Quelques cas exceptionnels de **gangrène de Fournier** (fasciite nécrosante périnéale) ont été rapportés sans qu'un lien avec la prise d'ISGLT2 ne soit véritablement établi.

Hypovolémie : Par l'effet diurétique et natriurétique, il existe un risque faible d'hypotension et de déshydratation chez des patients à risque comme ceux traités par antihypertenseur ou les personnes âgées sous diurétiques.

Les infections urinaires : Les infections urinaires sont 1,5 à 2 fois plus fréquentes chez le sujet diabétique en l'absence d'ISGLT2. Les études ont retrouvé de manière inconstante une discrète majoration du risque d'infections urinaires basses facile à traiter sans hausse des infections urinaires graves chez le patient traité par ISGLT2.

Acidocétose euglycémique : La présentation est dite euglycémique car par l'action glycosurique des ISGLT2, on ne retrouve pas d'hyperglycémie majeure ($< 2,5\text{g/l}$). Les ISGLT2 font baisser la glycémie, par conséquent, on retrouve une baisse modeste de l'insuline circulante, celle-ci étant moins présente assure de manière moins efficace l'inhibition de la lipolyse qui provoque une hausse des acides gras libres. Il y a une contre-régulation exercée par le glucagon qui s'élève et contribue à la production des corps cétoniques favorisant l'apparition de l'acidose. (47)

Le risque est considéré comme très faible et survient surtout dans des circonstances favorisantes (insulinopénie sévère, chirurgie, sepsis, déshydratation, alcool, jeûne). Ces circonstances favorisantes doivent être connus des patients par le biais de l'éducation thérapeutique. Les patients traités pas ISGLT2 peuvent bénéficier d'un système d'autosurveillance de la cétonémie (10 électrodes/an), qu'il convient de proposer en priorité chez les patients sous insuline. (48)

Insuffisance rénale : une diminution du DFG réversible peut être observée de l'ordre de 2 à 4 ml/min en début de traitement, parfois plus. Elle ne doit pas conduire à l'arrêt du traitement, mais être réévalué au cas par cas en fonction de la balance bénéfice risque pour le patient.

Chez les patients avec un DFG < 45 ml/min qui sont âgés/fragiles avec une TA < 120/70 mm Hg et sous diurétique, un contrôle du DFG à un mois de l'instauration doit être réalisé. Une adaptation des autres traitements comme les diurétiques peuvent être diminués.

De rares cas d'**amputations** en regard des membres inférieurs dits mineures (orteils, métatarses) ont été décrits dans les études concernant la canagliflozine surtout chez les patients ayant une AOMI ce qui a retardé sa mise sur le marché.

Place des ISGLT2 dans les recommandations chez le patient diabétique de type 2

Il est important de rappeler que la prise en charge première du diabète de type 2 passe par la promotion d'une alimentation variée et équilibrée et d'une activité physique adaptée. En prenant également en charge les comorbidités, en luttant contre l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le tabagisme.

Avant l'arrivée des ISGLT2, les recommandations se basaient essentiellement sur l'objectif glycémique cible défini en fonction du profil et des comorbidités du patient. La HAS en 2013, recommandait en première intention la metformine ou un sulfamide. Si l'objectif n'était pas atteint d'associer les 2. Puis si l'objectif n'était toujours pas atteint, de différencier s'il y avait un écart à l'objectif < 1%, dans ce cas d'ajouter un IDPP4 ou un inhibiteur des alpha glucosidases. Si l'écart à l'objectif était > 1%, d'introduire un analogue du GLP1 notamment si l'IMC était > 30 kg/m² ou que le risque d'hypoglycémie était préoccupant, sinon une insuline était recommandée en alternative. [Annexe 3]

En 2019, la SFD donne sa prise de position sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie en intégrant les ISGLT2 dans les options thérapeutiques alors qu'ils ne sont pas encore disponibles en France. Elle propose l'introduction des ISGLT2 en association avec la metformine si l'objectif personnalisé d'HbA_{1c} n'est pas atteint pour les patients présentant une insuffisance cardiaque, une maladie rénale chronique ou une maladie cardiovasculaire avérée. (49)

En 2020, la HAS qui n'avait pas actualisé ses recommandations depuis 2013, octroie un service médical rendu important aux ISGLT2 dans la prise en charge du DT2 et précise qu'ils doivent être utilisés en 2^{ème} et 3^{ème} ligne, toujours en association avec la metformine, ou sulfamide si intolérance ou avec la metformine associée à l'insuline. (50)

En 2021, La SFD réactualise ses recommandations sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2. (51)

Lorsque le patient a besoin d'une thérapie médicamenteuse, la metformine reste toujours le traitement de 1^{ère} intention, en raison de son efficacité sur la réduction de l'HbA1c, de son bon profil d'innocuité et de son faible coût. Elle doit être adaptée à la fonction rénale pour éviter le risque d'acidose lactique. (52)

Elle propose de différencier deux situations :

- **Une situation commune :** Âge < 75 ans, IMC < 35kg/m², absence de maladie athéromateuse avérée, d'insuffisance cardiaque et/ou de maladie rénale chronique. Dans cette situation, la metformine est le traitement de première intention. Si l'objectif individualisé d'HbA1c n'est pas atteint, elle recommande l'introduction d'un iDPP4. En alternative, on retrouve l'introduction d'un iSGLT2 ou d'un AR GLP1 en particulier si IMC > 30kg/m². Les sulfamides sont moins recommandés car à risque d'hypoglycémie.
- **Situations particulières :** Un changement important intervient car l'introduction d'un ISGLT2 est recommandée quel que soit le taux d'Hba1c chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, une maladie rénale chronique ou une maladie athéromateuse avérée.

Les AR GLP1 sont une alternative proposée quel que soit le taux d'HbA1c dans la maladie athéromateuse avérée mais doit tenir compte de l'Hba1c en cas d'intolérance ou de contre-indication aux ISGLT2 dans l'insuffisance cardiaque ou la maladie rénale chronique du fait des effets bénéfiques plus modeste démontrés par cette classe dans ces indications.

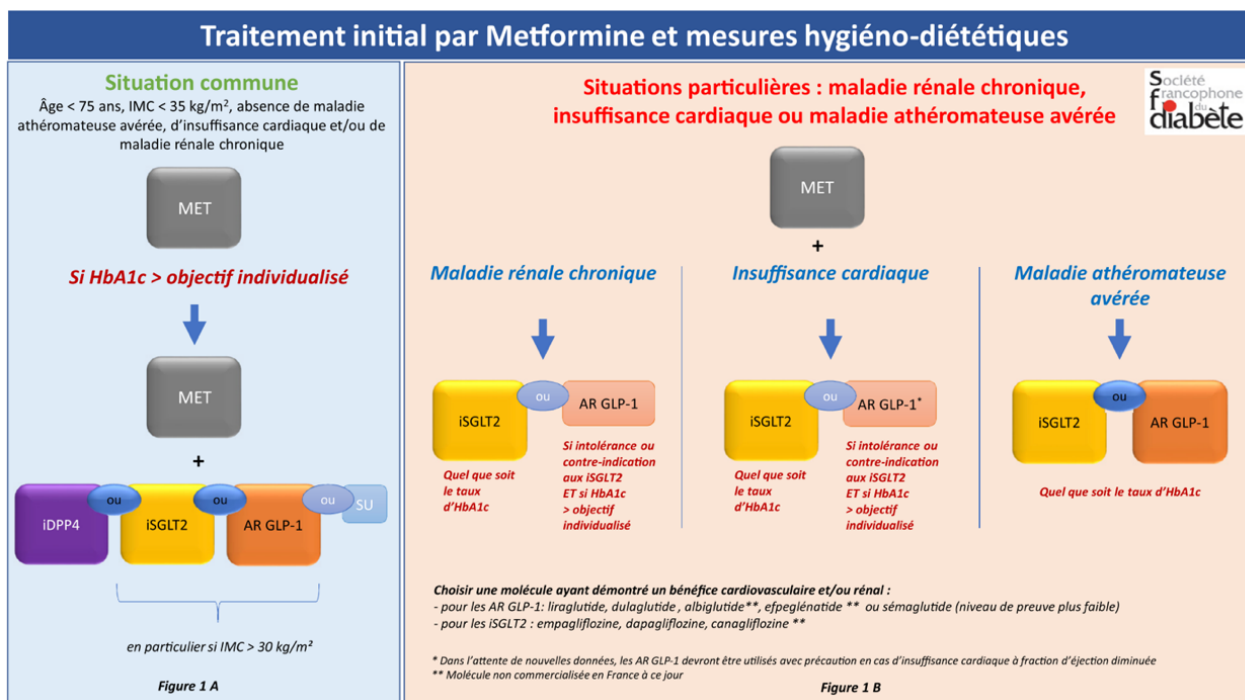


Figure 11 : Stratégie thérapeutique proposée par la SFD en 2021 (51)

Après instauration d'un ISGLT2 en bithérapie avec la metformine, si l'objectif ciblé d'HbA1c n'est pas atteint, d'autres associations sont envisageables. Les ISGLT2 peuvent être associés à tous les antidiabétiques. Cependant l'association ISGLT2 et AR GLP1 fait encore l'objet d'étude. Cette association n'est pas remboursée dans la prise en charge seule du diabète sans complications associées. Cette association est donc possible que s'il y a présence d'une insuffisance cardiaque ou d'une maladie rénale chronique et doit être discutée avec les autres spécialistes.

Ce changement de vision de la SFD est soutenu par le consensus ADA/EASD de 2023 qui préconise l'intérêt d'introduire un ISGLT2 même en première intention chez le patient diabétique présentant une insuffisance cardiaque, une maladie rénale chronique ou une maladie athéromateuse indépendamment de l'utilisation préalable ou non de la metformine. (6)

USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES



HEALTHY LIFESTYLE BEHAVIORS; DIABETES SELF-MANAGEMENT EDUCATION AND SUPPORT (DSMES); SOCIAL DETERMINANTS OF HEALTH (SDOH)

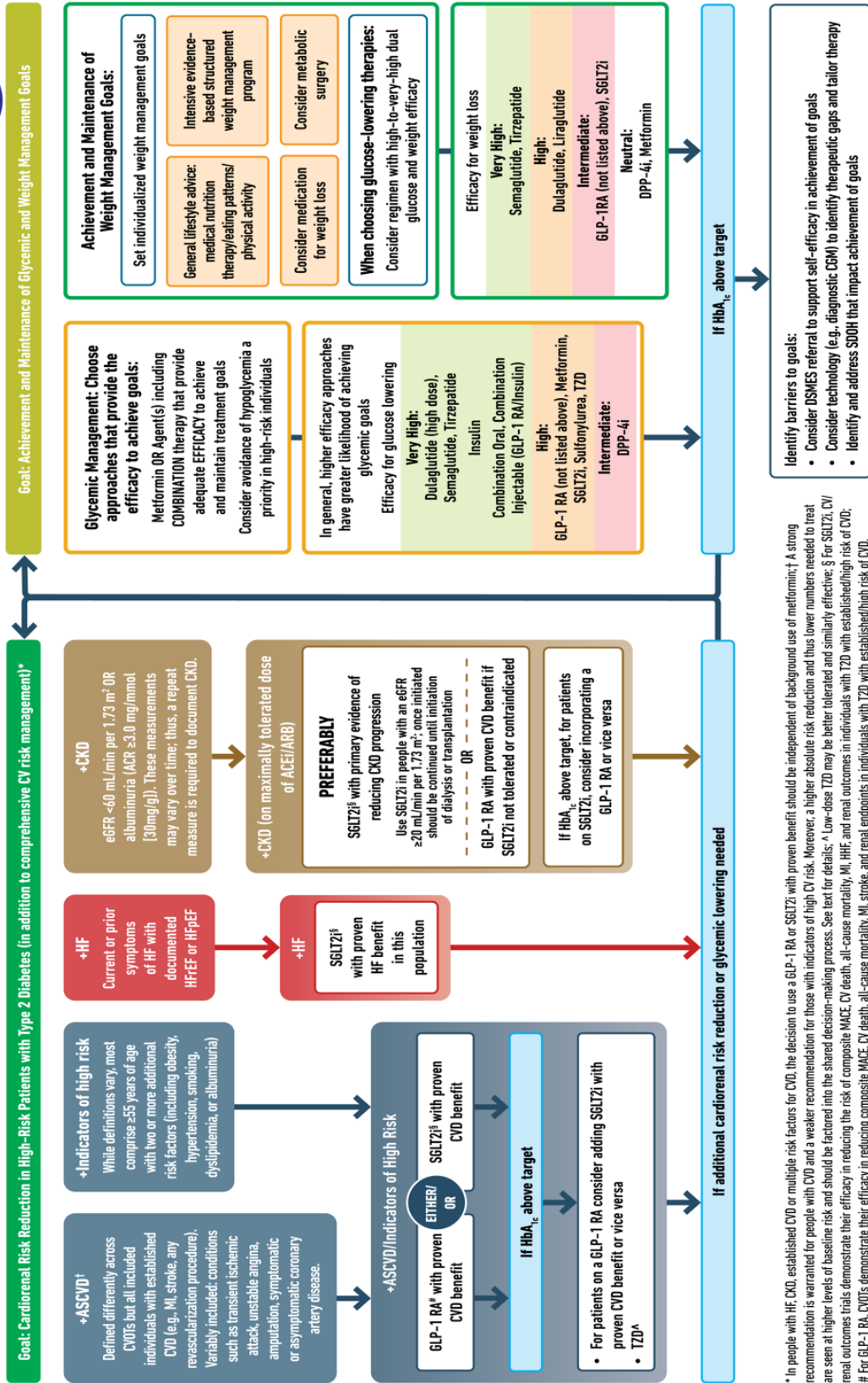


Figure 12 : Consensus ADA/EASD 2023 : Utilisation des médicaments anti hyperglycémiant dans le diabète de type 2.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive quantitative.

Cette étude a été réalisée via un questionnaire standardisé anonyme comprenant des données démographiques, des questions portant sur les connaissances et menant à l'analyse des pratiques. Le questionnaire comportait 16 questions, il comprenait des questions fermées, mais également deux questions avec réponses ouvertes. [Annexe 4]

Le questionnaire a été réalisé sur la plateforme Google Form©. Il a été élaboré avec le Dr PONTHEIU Philippe, directeur de thèse et a été relu par deux médecins généralistes et un médecin endocrinologue avant sa diffusion.

Il n'était pas nécessaire de demander l'autorisation du comité de protection des personnes (CPP), ni de faire une déclaration à la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), car notre étude était non interventionnelle et anonyme.

Population étudiée

La population étudiée comprenait les médecins généralistes picards des trois départements (Aisne, Oise, Somme).

1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient d'être médecin généraliste installé ou remplaçant.

2. Critères de non-inclusion

Ont été exclus les médecins exerçant en milieu hospitalier, les internes de 3^{ème} cycle de médecine générale exerçant leur stage ambulatoire.

Mode de recueil

Le questionnaire a été envoyé à 150 médecins généralistes installés en libéral (75 hommes et 75 femmes) par voie postale, 50 dans chacun des 3 départements. Ils ont été tirés au sort sur l'annuaire santé du site ameli.fr. Ils avaient comme possibilité pour réponse de retourner le questionnaire par voie postale avec une enveloppe affranchi à leurs dispositions ou par le biais d'un QRcode fourni avec le questionnaire renvoyant vers le questionnaire en ligne Google Form©. Lorsqu'ils optaient pour un retour par voie postale, les données étaient retranscrites dans le Google Form©.

Le lien du questionnaire a également été envoyé sur un groupe de médecins généralistes installés et remplaçants sur le réseau social Facebook© (groupe PICAGJIR comprenant 1387 membres au moment du recueil).

Le recueil des données s'est effectué du 15 septembre au 13 octobre 2023. Une relance sur le groupe PICAGJIR a été faite le 29 septembre 2023.

Analyse statistique

Nous avons tout d'abord réalisé une étude descriptive des variables puis en second lieu des analyses en sous-groupes.

Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel IBM SPSS 26.

Lorsque nous croisons ensemble deux variables qualitatives, un test du Chi Deux est effectué dans le cas où les effectifs théoriques sont supérieurs à 5. Dans le cas contraire un test exact de Fisher est utilisé (le symbole * est alors indiqué à côté de la pvalue). Les résultats sont sous la forme effectifs (pourcentages par colonne).

Le risque de première espèce alpha était arbitrairement fixé à 5 %, une différence était considérée comme significative pour une valeur de p inférieure à 0,05.

RÉSULTATS

Nous avons reçu 120 réponses au total, 35 retours par voie postale, 85 par le biais du questionnaire en ligne.

Nous avons exclu trois médecins. Deux ont été exclus, car le questionnaire retourné par voie postale était incomplet, un autre a été exclu, car il déclarait une activité hospitalière seule.

Dans cette étude, nous avons donc analysé les données recueillies auprès de **117 médecins généralistes picards installés ou remplaçants**.

Analyse descriptive

Caractéristiques générales de la population

1) Sexe et âge de la population

Concernant le sexe des médecins interrogés :

Parmi les 117 médecins généralistes inclus dans l'étude :

- **64,1 % (n= 75)** étaient des **femmes**.
- **35,9 % (n= 42)** étaient des **hommes**.

Concernant l'âge des médecins interrogés :

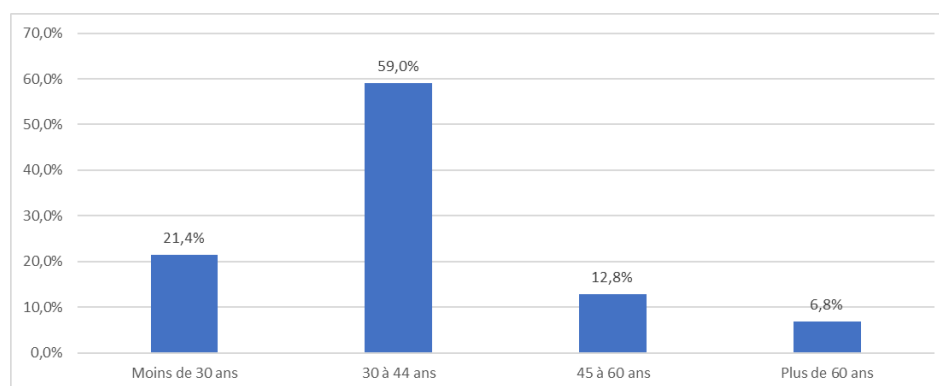


Figure 13 : Répartition de l'âge des médecins interrogés

La tranche d'âge **30-44 ans** était la plus représentée **59 % (n=69)** parmi les médecins interrogés. 21,4 % (n=25) avaient moins de 30 ans. 12,8% (n=15) avaient entre 45 et 60 ans. 6,8% (n=8) avaient plus de 60 ans.

2) Mode d'installation et d'exercice

Nous avons demandé aux médecins leurs **modes d'installation**.

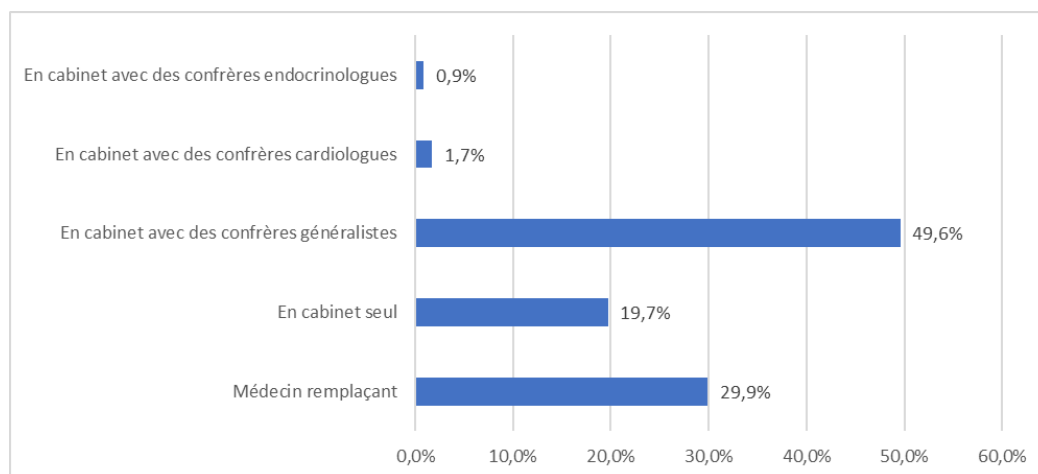


Figure 14 : Répartition des modes d'installation

Les médecins étaient majoritairement **installés avec des confrères généralistes 49,6 % (n=58)**. On retrouvait **29,9 % (n=35) médecins remplaçants**. 19,7 % (n=23) exerçaient en cabinet seul. 1 médecin exerçait dans un cabinet avec des confrères généraliste et cardiologues, 1 médecin exerçait avec des confrères cardiologues seulement et 1 seul médecin exerçait dans un cabinet avec des confrères endocrinologues.

Concernant la durée d'exercice des médecins interrogés :

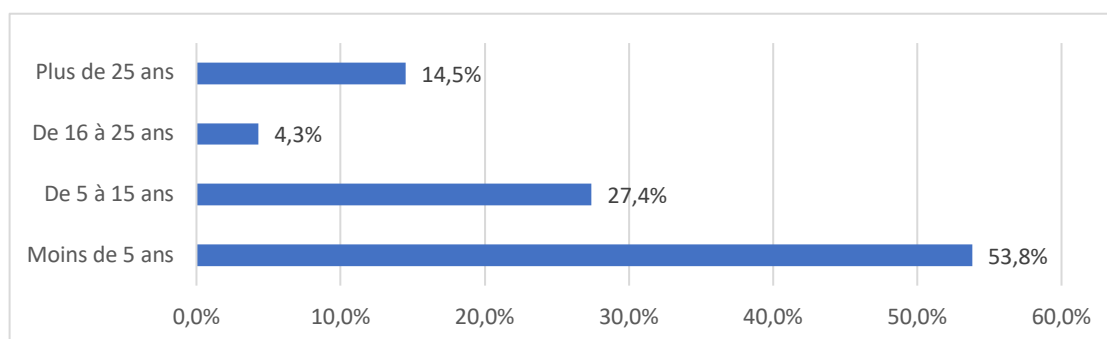


Figure 15 : Répartition de la durée d'exercice des médecins interrogés

Parmi les 117 médecins interrogés, **la majorité des médecins exerçaient depuis moins de 5 ans, ils étaient 53,8 % (n=63)**. Ensuite, ils étaient 27,4% (n=32) à exercer depuis 5-15 ans. Puis 14,5% (n=17) médecins exerçaient depuis plus de 25 ans et 4,3% (n=5) médecins exerçaient depuis 16 à 25 ans.

Concernant le département d'exercice :

Les médecins interrogés exerçaient **principalement dans la Somme**, ils étaient 54,7% (n=64). 32,5 % (n=38) médecins exerçaient dans l'Oise et 12,8 % (n=15) exerçaient dans l'Aisne.

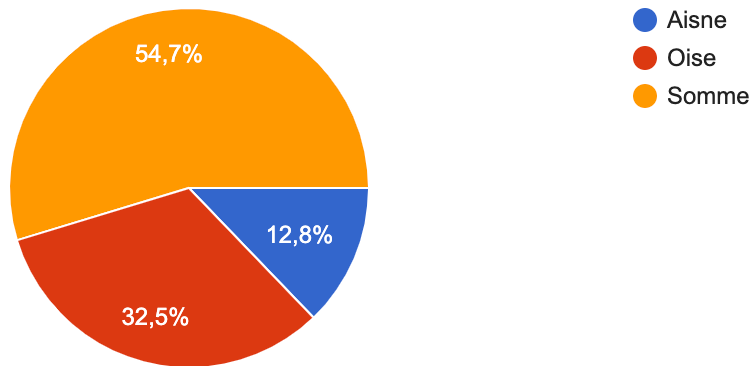


Figure 16 : Département d'exercice

Concernant le milieu d'exercice :

Nous avons 52,1 % (n= 61) médecins qui travaillaient en **zone semi-rural**, 25,6% (n= 30) médecins qui travaillaient en zone urbaine et 22,2 % (n= 26) médecins qui travaillaient en zone rurale.

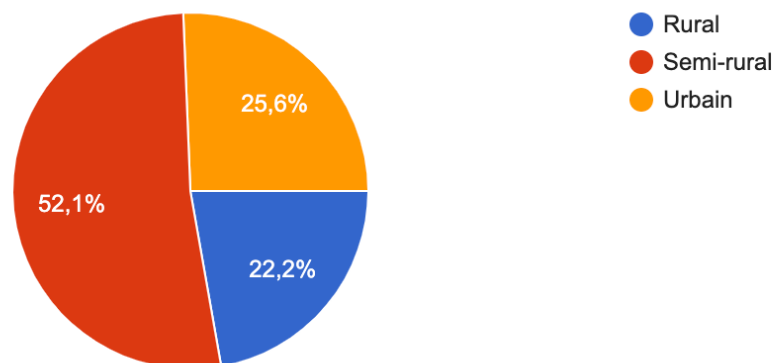


Figure 17 : Milieu d'exercice

Formation des médecins

En réponse à cette question « **Au cours des 12 derniers mois, avez-vous participé à une formation en relation avec le diabète de type 2 ?** ».

- **53% (n=62)** médecins ont répondu « **Non** ».
- **47% (n=55)** médecins ont répondu « **Oui** ».

En réponse à cette question à choix multiples et avec proposition libre « **Comment avez-vous découvert la classe des ISGLT2 ?** »

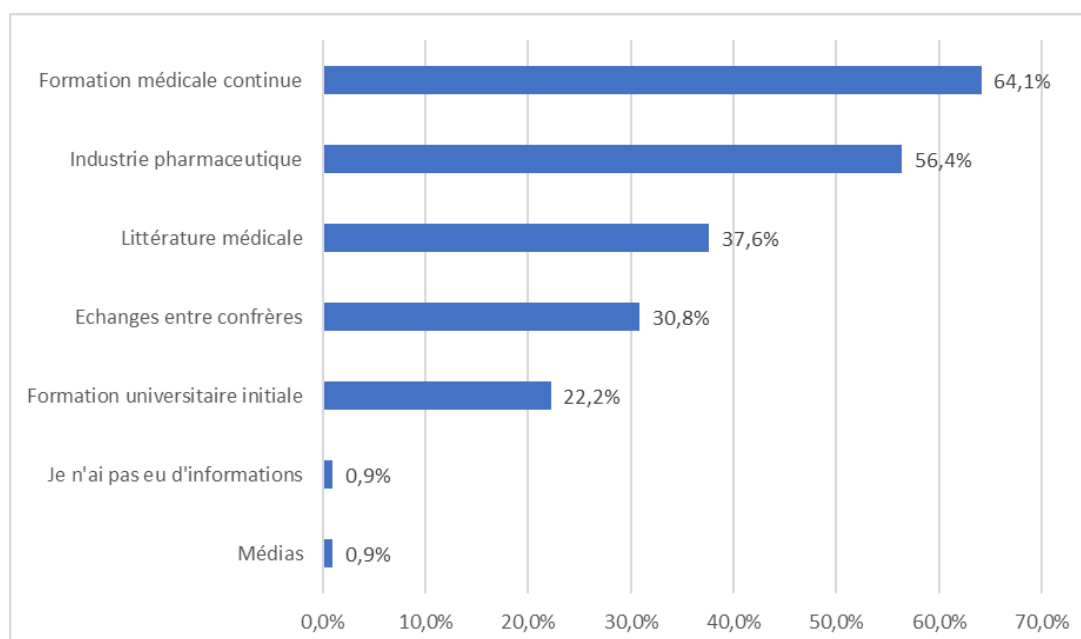


Figure 18 : Découverte de la classe des ISGLT2

- **La majorité** des médecins soit 64,1 % (n=75) ont déclaré avoir eu connaissance de la classe des ISGLT2 **par la formation médicale continue** regroupant les séminaires, congrès et conférences.
- Ils sont 56,4 % (n=66) a déclaré avoir été mis au courant par **l'industrie pharmaceutique** notamment par l'intermédiaire des visiteurs médicaux.
- 37,6 % (n=44) des médecins ont répondu avoir découvert les ISGLT2 par la lecture de littérature médicale comprenant les articles et les revues.
- 30,8 % (n=36) ont répondu en avoir eu connaissance par les échanges entre confrères.
- 22,2 % (n=26) ont déclaré en avoir pris connaissance au cours de la formation universitaire initiale.

- Un médecin par l'intermédiaire des médias.
- Un médecin a déclaré en avoir jamais entendu parler.

Dans les réponses libres, on retrouvait :

- « En stage durant mon internat »
- « Stage en service de diabétologie »
- « Compte-rendu de patient »
- « Par mon interne »
- « Être trop âgé pour en avoir entendu parler »

Prescription des ISGLT2

Nous avons demandé aux médecins généralistes s'ils avaient déjà prescrit des ISGLT2 en **prescription initiale**, en **renouvellement** ou **jamais**.

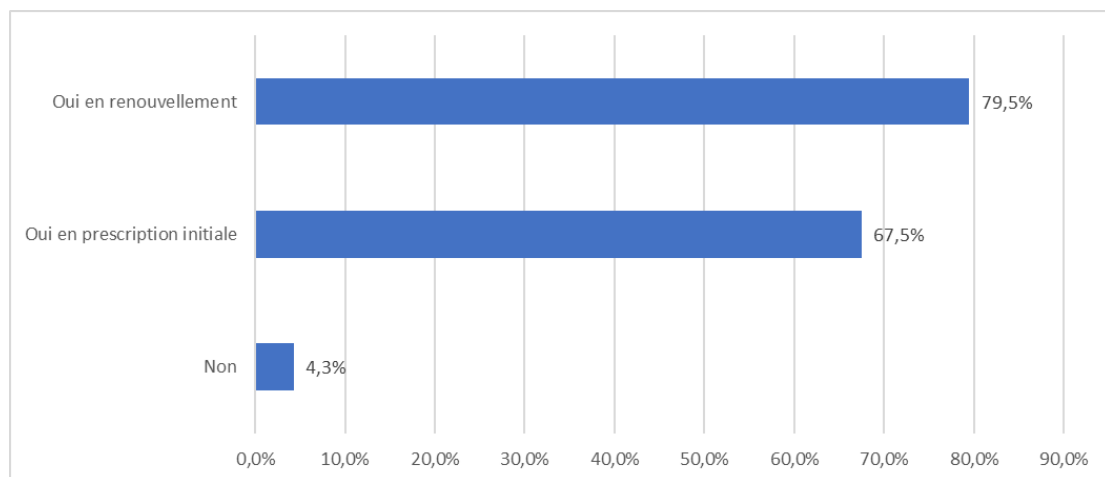


Figure 19 : Prescription d'un ISGLT2

67,5% (n=79) médecins déclarent avoir fait une **prescription initiale** d'ISGLT2 et 79,5% (n=93) médecins **renouvellent** ce traitement. Ils sont 4,3% (n=5) médecins à en avoir **jamais** prescrit.

Concernant la fréquence de prescription des ISGLT2

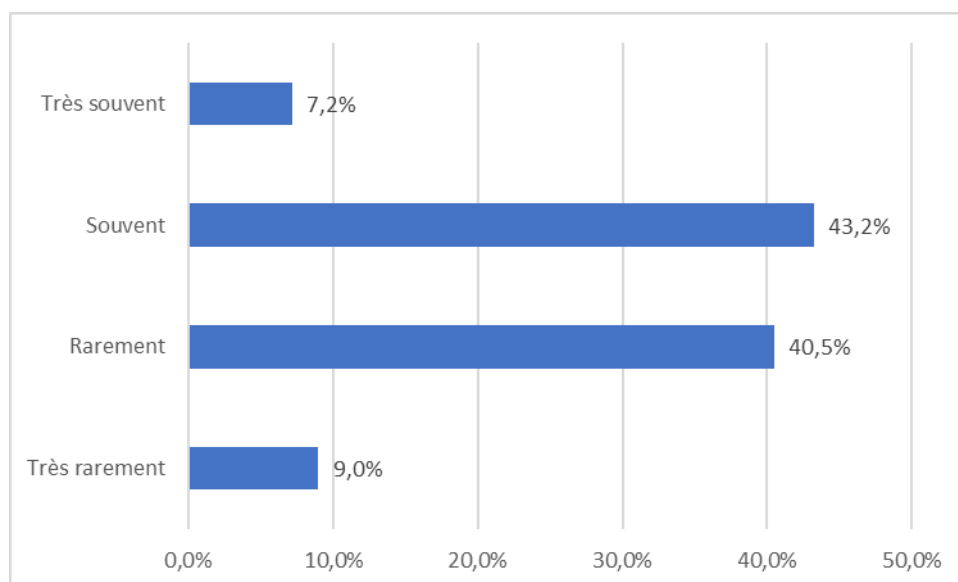


Figure 20 : Fréquence de prescription d'un ISGLT2

- La majorité des médecins 50,4 % (n=56) ont déclarés en prescrire très souvent et souvent. Ils étaient 49,5% (n=55) à en prescrire rarement et très rarement.

Les indications des ISGLT2

Nous avons demandé aux 117 médecins généralistes dans quelles autres indications selon eux étaient recommandés les ISGLT2.

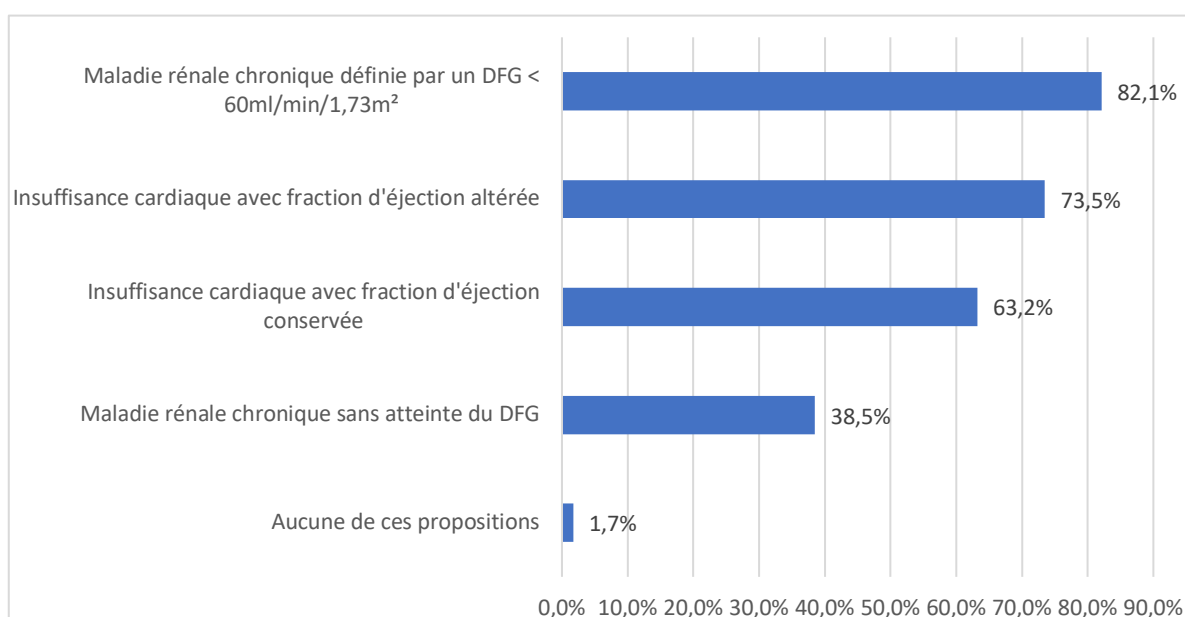


Figure 21 : Indication à prescrire un ISGLT2

- **Concernant la maladie rénale chronique** : pour 82,1% (n=96) médecins, l'indication d'un ISGLT2 était recommandée dans la maladie rénale chronique avec DFG <60ml/min, ils étaient 38,5% (n=45) médecins à déclarer que la maladie rénale chronique sans atteinte du DFG était une indication.
- **Concernant l'insuffisance cardiaque** : pour 86 médecins (73,5 %), l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection altérée était une indication. Pour 74 médecins (63,2 %), l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection conservée était une indication.
- Pour 1,7% (n=2) médecins, aucune de ces propositions n'étaient des indications.

Le choix entre la classe thérapeutique des ISGLT2 ou AR GLP1

1) Ressenti des médecins dans le choix entre ISGLT2 ou AR GLP1

Afin de déterminer si les médecins généralistes avaient une difficulté entre le choix des ISGLT2 ou AR GLP1. Nous avons demandé si pour eux l'indication à introduire un ISGLT2 plutôt qu'un AR GLP1 leur semblaient claire, peu claire, pas claire du tout ou s'ils laissaient la main à un confrère d'une autre spécialité.

Le choix entre les deux classes thérapeutiques était :

- **Pas claire du tout pour 6%** (n=7) des médecins.
- **11,1% (n=13) médecins ont répondu laisser la main à un confrère** d'une autre spécialité.
- **Peu claire pour 33,3%** (n=39) des médecins.
- **Claire pour 49,6%** (n=58) médecins.

2) Facteurs influençant leurs choix dans la classe des ISGLT2

Nous avons ensuite demandé aux médecins généralistes les facteurs qui influençaient la décision de prescrire préférentiellement dans la classe des ISGLT2 plutôt qu'un AR GLP1.

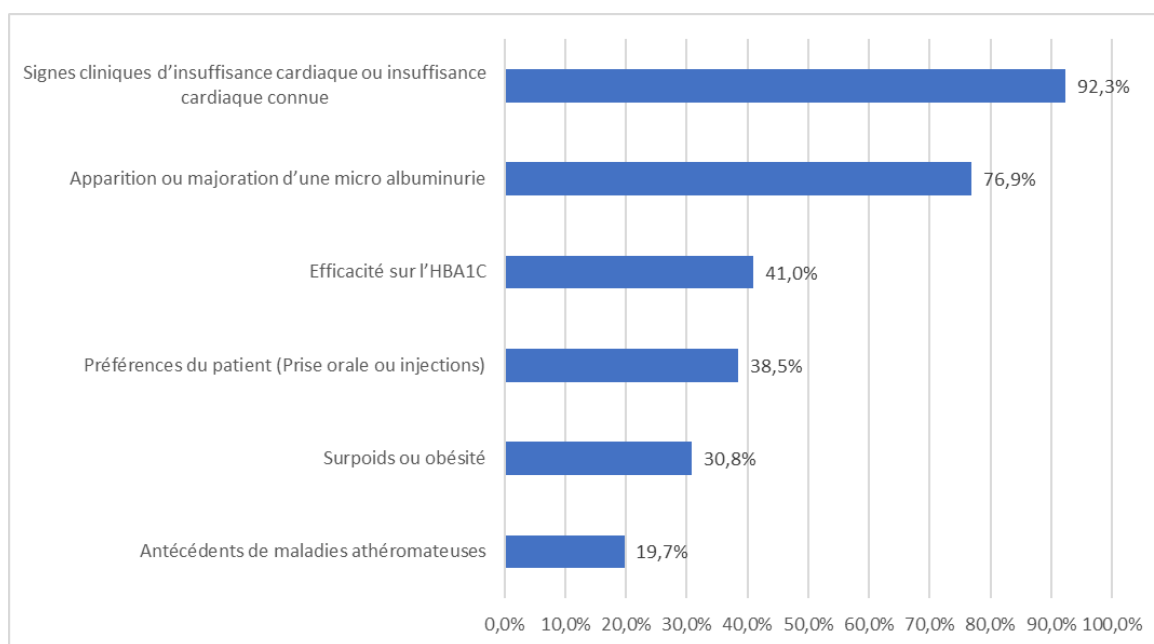


Figure 10 : Facteurs influençant la prescription dans la classe des ISGLT2 plutôt qu'un AR GLP1

Sur les 117 médecins généralistes,

- **92,3% (n=108) médecins** prenaient comme facteur décisionnel la présence d'une **insuffisance cardiaque**.
- **Pour 79,6% (n=90) médecins, la présence ou la majoration d'une microalbuminurie** était un critère de choix.
- Comme facteur de choix, 41% (n=48) médecins tenaient compte de l'efficacité des ISGLT2 sur l'HBA1C.
- Pour 38,5% (n=45) médecins, les préférences des patients (prise orale versus injections) guidaient leurs choix.
- Le surpoids ou obésité était un critère de choix pour 30,8% (n=36) médecins.
- Enfin, 19,7% (n=23) médecins l'introduisaient préférentiellement chez des patients aux antécédents de maladies athéromateuses.

Précautions adoptées dans l'utilisation des ISGLT2

Les médecins généralistes ont été interrogés sur les **précautions qu'ils adoptaient lors de la prescription des ISGLT2** auprès de leurs patients. Les réponses multiples étaient possibles.

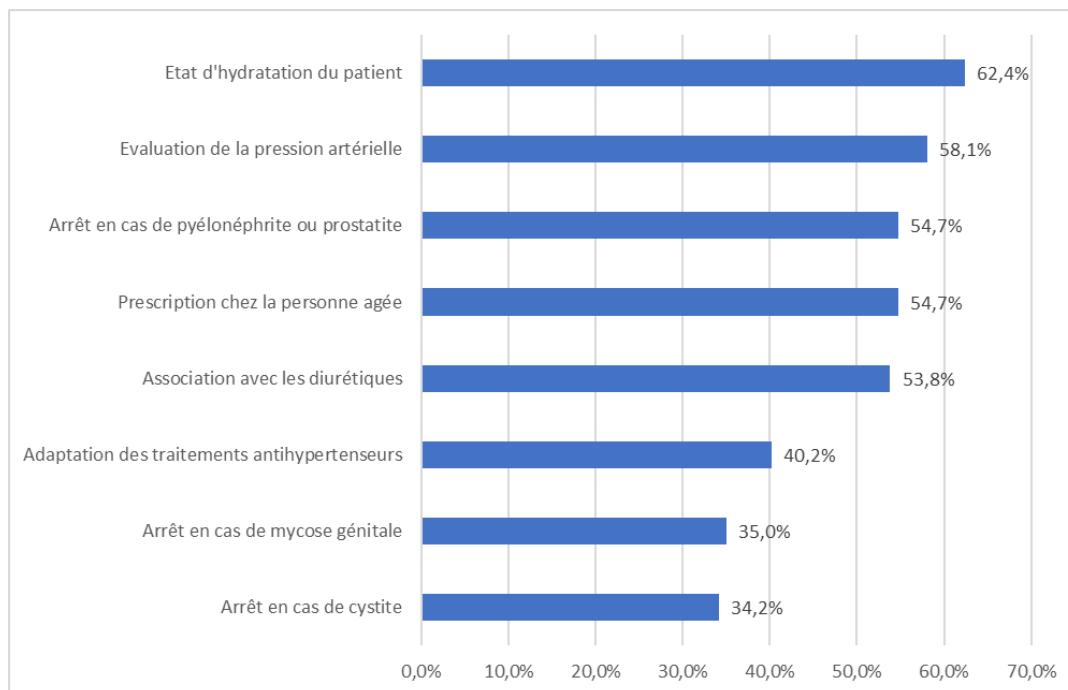


Figure 11 : Précautions à prendre lors de la prescription de médicaments dans la classe des ISGLT2

- L'état d'hydratation du patient était à prendre en considération pour 62,4% (n=73) des médecins lors de la prescription.
- 58,1% (n=68) médecins évaluaient la pression artérielle.
- 54,7% (n=64) médecins arrêtaient les ISGLT2 en cas de pyélonéphrite ou de prostatite.
- 54,7% (n=64) médecins déclaraient prendre des précautions lors de la prescription d'un ISGLT2 chez la personne âgée.
- L'association entre la classe des diurétiques et les ISGLT2 était à prendre en compte pour 53,8% (n=63) médecins.
- 40,2% (n=46) médecins adaptaient les antihypertenseurs.
- Une mycose génitale était un motif d'arrêt pour 35% (n=41) des médecins et une cystite pour 34,2% (n=40) des médecins.

Effets indésirables des ISGLT2

Nous avons demandé aux 117 médecins interrogés s'ils avaient **observé des effets indésirables** avec l'utilisation des ISGLT2 chez leurs patients.

- **62,5% (n=72)** médecins ont répondu « **Oui** ».
- **38,5% (n=45)** médecins ont répondu « **Non** ».

Les effets indésirables observés par les médecins généralistes chez leurs patients traités par ISGLT2 étaient les suivants :

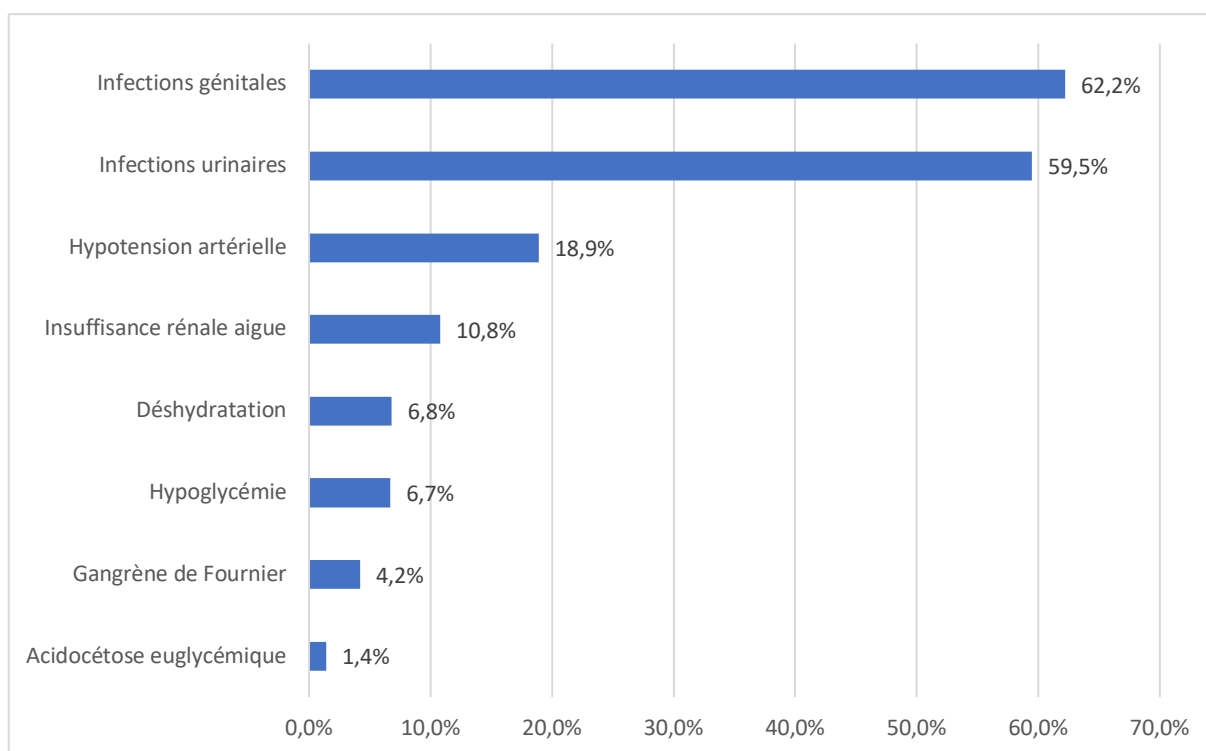


Figure 12 : Effets indésirables observés

La majorité des effets indésirables observés par les médecins généralistes regroupaient les **infections génitales** pour 62,2% (n=46) des médecins et les **infections urinaires** pour 59,5% (n=44) des médecins.

18,9 % (n=14) médecins ont observé des cas d'hypotension artérielle, 10,8% (n=8) médecins des situations d'insuffisance rénale aiguë, 6,8% (n=5) médecins des hypoglycémies et des cas de déshydratation, 4,2% (n=3) médecins des cas de gangrène de fournier.

Aucun médecin n'avait observé de cas d'amputation d'orteils.

Les médecins pouvaient donner en réponse libre d'autres effets indésirables observés dans leurs pratiques qui n'étaient pas proposé dans le questionnaire :

- Deux médecins ont observé des « troubles digestifs ».
- Deux médecins ont observé « une asthénie et intolérance globale ».
- Un médecin a observé des « douleurs des membres supérieurs ».
- Un médecin a observé « une diminution du débit de filtration glomérulaire sans parler d'insuffisance rénale aigue ».

Analyse croisée

Impact des données sociodémographiques des médecins généralistes sur la prescription initiale

Nous nous sommes intéressés aux facteurs âge, durée d'exercice, mode d'exercice, milieu d'exercice pour observer s'ils avaient une influence sur la prescription initiale des ISGLT2.

	Prescription initiale		p
	Non (n=38)	Oui (n=79)	
Quel est votre âge ?			0,423
Moins de 30 ans	11 (28,9)	14 (17,7)	
De 30 à 44 ans	21 (55,2)	48 (60,8)	
De 45 à 60 ans	3 (7,9)	12 (15,2)	
Plus de 60 ans	3 (7,9)	5 (6,3)	
Depuis quand exercez-vous ?			0,059
Moins de 5 ans	26 (68,4)	37 (46,8)	
De 5 à 15 ans	6 (15,8)	26 (32,9)	
De 16 à 25 ans	0 (0,0)	5 (6,3)	
Plus de 25 ans	6 (15,8)	11 (13,9)	
Mode d'exercice			
Cabinet seul	3 (7,9)	20 (25,3)	0,026
En cabinet avec d'autres généralistes	16 (42,1)	42 (53,2)	0,263
Milieu d'exercice			0,329
Rural	7 (18,4)	19 (24,1)	
Semi-rural	18 (47,4)	43 (54,4)	
Urbain	13 (34,2)	17 (21,5)	

Tableau 1 : Impact des données socio-démographiques des médecins généralistes sur la prescription initiale des ISGLT2

Il y avait une différence significative chez les médecins qui exerçaient seuls ($p=0,026$). On ne retrouvait pas de différence significative chez les médecins exerçants avec d'autres médecins généralistes ($p=0,263$).

Concernant la prescription initiale, il n'y avait pas de différence significative avec l'âge du médecin ($p=0,423$), la durée d'exercice ($p=0,059$), avec le milieu d'exercice ($p=0,329$).

Impact d'une formation du diabète de type 2 dans les 12 mois sur la prescription initiale

	Prescription initiale		p
	Non (n=38)	Oui (n=79)	
Participation à une formation en relation avec le diabète de type 2 dans les 12 mois			<0,001
Oui	8 (21,1)	47 (59,5)	
Non	30 (78,9)	32 (40,5)	

Tableau 2 : Impact d'une formation de diabète de type 2 dans les 12 mois sur la prescription initiale des ISGLT2

Les médecins ayant participé à une formation de diabète de type 2 dans les 12 mois, initiaient de manière significative ($p<0,001$) plus souvent un ISGLT2 (59,5 %) que les médecins n'ayant pas participé à une formation (21,1 %).

Profil des médecins ayant participé à formation de diabète de type 2 dans les 12 mois

	Au cours des 12 derniers mois avez-vous fait une formation en relation avec le diabète de type 2 ?		p
	Oui (n=55)	Non (n=62)	
Sexe			0,921*
Homme	20 (36,4)	22 (25,5)	
Femme	35 (63,6)	40 (64,5)	
Age			0,439*
Moins de 30 ans	11 (20,0)	14 (22,6)	
30 à 44 ans	30 (54,5)	39 (62,9)	
45 à 60 ans	10 (18,2)	5 (8,1)	
Plus de 60 ans	4 (7,3)	4 (6,5)	

Tableau 3 : Profil des médecins participant ayant participé à une formation de diabète de type 2 dans les 12 mois

Il n'y avait pas de différence significative sur la participation à une formation de diabète de type 2 dans les 12 mois en fonction du sexe ($p=0,921$) et de l'âge du médecin ($p=0,439$).

Impact d'une formation de diabète de type 2 dans les 12 mois et le ressenti des médecins sur l'indication à prescrire un ISGLT2 plutôt qu'un AR GLP1

	Au cours des 12 derniers mois avez-vous fait une formation en relation avec le diabète de type 2 ?		P
	Oui (n=55)	Non (n=62)	
Ressenti des médecins sur l'indication à prescrire un ISGLT2 plutôt qu'un ARGLP1			0,056*
Claire	34 (61,8)	24 (38,7)	
Peu claire	16 (29,1)	23 (37,1)	
Pas claire du tout	2(2 (3,6)	5 (8,1)	
Je laisse la main à un confrère d'une autre spécialité	3 (5,5)	10 (16,1)	

Tableau 4 : Impact d'une formation de diabète de type 2 dans les 12 mois sur le ressenti du choix entre un ISGLT2 et un AR GLP1

Il n'y avait pas de différence significative entre la participation à une formation du diabète de type 2 dans les 12 mois et le ressenti des médecins sur l'indication à prescrire un ISGLT2 plutôt qu'un ARGLP1 (p=0,056). Toutefois, on repère une tendance non significative concernant la clarté du choix de l'indication qui était plus forte chez les médecins ayant suivi une formation.

Impact d'une formation de diabète de type 2 dans les 12 mois sur les connaissances des indications des ISGLT2

	Au cours des 12 derniers mois avez-vous fait une formation en relation avec le diabète de type 2 ?		P
	Oui	Non	
Indications des ISGLT2			
Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection conservée	38 (69,1)	36 (58,1)	0,217
Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection altérée	43 (78,2)	43 (69,4)	0,280
Maladie rénale chronique sans atteinte du DFG	23 (41,8)	22 (35,5)	0,482
Maladie rénale chronique avec insuffisance rénale définie par un DFG < 60ml/min	50 (90,9)	46 (74,2)	0,019
Aucune de ces propositions	0 (0,0)	2 (3,2)	0,497

Tableau 5 : Impact d'une formation de diabète de type 2 dans les 12 mois sur les indications des ISGLT2

Seule une indication ressortait significative, la maladie rénale chronique avec insuffisance rénale définie par un DFG < 60ml/min. En effet, 74,2 % des médecins n'ayant pas fait la formation connaissaient l'indication contre 90,9 % des médecins ayant fait la formation (p=0,019).

Comparaison entre les effets indésirables constatés et la fréquence de prescription

	Effets indésirables observés		p
	Non	Oui	
Fréquence de prescription			0,259*
Rarement	19 (45,2)	26 (37,7)	
Souvent	14 (33,3)	34 (49,3)	
Très rarement	6 (14,3)	4 (5,8)	
Très souvent	3 (7,1)	5 (7,2)	

Tableau 6 : Analyse croisée entre les effets indésirables observés et la fréquence de prescription des ISGLT2

Il n'y a pas de lien significatif entre la constatation d'un effet indésirable ou non et la fréquence de prescription (0,259).

DISCUSSION

Les limites de l'étude

Ce travail présente plusieurs biais, qui ne nous permettent pas d'extrapoler nos résultats à l'ensemble des médecins généralistes (MG) exerçant en Picardie.

Biais de sélection

Le premier biais de sélection que nous relevons est lié à l'âge des médecins répondants. Ils sont dans l'ensemble plutôt jeunes, car 21,4 % ont moins de 30 ans et 59 % ont entre 30 et 44 ans. Ces résultats ne sont pas représentatifs, car selon le CNOM, en 2023, l'âge moyen des médecins généralistes actifs réguliers en Picardie était de 52 ans. (53)

Ce biais peut s'expliquer par le nombre élevé de médecins remplaçants qui ont répondu, ils étaient 29,9 % dans notre étude et représentaient une population d'âge jeune.

Par conséquent, les médecins avaient une durée d'exercice majoritairement courte, 53,8% exerçaient depuis moins de 5 ans et 27,4 % entre 5 et 15 ans.

Les médecins remplaçants ont été intégrés à cette étude, car ils participent à la prise en charge des patients diabétiques de type 2 et sont également concernés par l'utilisation des ISGLT2. De plus, le statut de remplaçant est en augmentation avec une diminution du nombre d'installation. Parmi les primo-inscrits au tableau de l'ordre au 1^{er} janvier 2023, 27,4 % des médecins avaient choisi le statut de remplaçant. (54)

Le deuxième biais de sélection, que nous relevons est le sexe féminin qui est surreprésenté. Elles sont 64,1 % contre 35,9 % d'hommes. Même si on assiste à une féminisation nationale de la profession, ces résultats ne sont pas en concordance avec les chiffres du CNOM qui indique 51,1 % de femmes médecins. (53) La réponse majoritairement féminine est en concordance avec d'autres thèses de médecine générale Amiénoise qui utilisent le même type de recueil. Ce biais de sélection n'a pas d'influence sur l'interprétation de nos résultats car le sexe du médecin n'influe pas la prescription des ISGLT2, ni la formation.

Nous retrouvons également un biais concernant le département d'exercice, nos répondants étaient majoritairement de la Somme pour 54,7 % d'entre eux. Cela peut s'expliquer par le fait que les médecins remplaçants effectuent leurs remplacements pour la plupart d'entre eux dans

la Somme à la fin de leurs études. Par ailleurs, lorsque l'on regarde les chiffres de la DREES au 1^{er} janvier 2023, les médecins généralistes avec un exercice libéral exclusif sont plus nombreux dans la Somme que dans les autres départements. (55)

	Aisne	Oise	Somme	Total
Femme	103	226	273	602
Homme	211	296	314	821
Total	314	522	587	1423

Tableau 7 : Répartition des médecins généralistes en exercice libéral exclusif en fonction du sexe et du département selon la DREES

Enfin, les médecins déclaraient travailler davantage en zone semi-rural pour 52,1% d'entre eux, 25,6% en zone urbaine et 22,2% en zone rurale. Une thèse de médecine générale réalisée par le Dr Coutrix en 2018 s'intéressait à la perception d'une pratique rurale, semi-rurale ou urbaine par les médecins généralistes. Elle montrait que cette répartition du mode d'exercice était mal comprise des médecins et ne devrait plus être utilisée dans les thèses mais plutôt parler de bassin de vie comprenant un accès rapide aux services les plus courants notamment la santé. (56)

Biais de recrutement :

Les biais de sélection sus-cités sont causés par un biais de recrutement. Devant le faible taux de réponses par voie postale d'ordre générale dans les thèses de médecine générale, nous avons choisi d'envoyer les questionnaires sur le groupe PICAGJIR regroupant des médecins généralistes installés et remplaçants en Picardie. Nous avons perdu l'intérêt du tirage au sort.

Biais lié au faible taux de réponses :

Nous avons obtenu 117 réponses dont 35 étaient des médecins généralistes remplaçants. Au moment de notre recueil sur l'annuaire santé de l'assurance-maladie, on retrouvait 1459 médecins généralistes installés en libéral en Picardie. (57) Notre échantillon est peu représentatif de la population de médecins en exercice. Nous nous exposons donc au risque de mettre en évidence des différences alors qu'il n'en existait pas, et inversement, de ne pas en retrouver alors qu'il en existait.

Biais liés au questionnaire :

Nous avons fait le choix d'un questionnaire court, il comportait 16 questions avec un temps de réponse rapide qui était inférieur à dix minutes afin de faciliter son utilisation par les médecins généralistes. Nous avons certainement omis des interrogations qui ne nous sont pas venues à l'esprit lors de la réalisation du questionnaire. Celui-ci était basé sur des réponses déclaratives avec des questions fermées et pouvait orienter les réponses et donc entraîner un biais de déclaration. Il y a probablement une différence entre les réponses observées et la pratique des médecins. Un cas clinique aurait peut-être été plus pertinent, mais nous ne voulions pas que les médecins perçoivent le questionnaire comme une évaluation.

Les forces de l'étude

La principale force de notre étude est son caractère original. À notre connaissance, nous n'avons pas trouvé d'autres travaux s'intéressant à la prescription de la classe des ISGLT2 par les médecins généralistes dans le cadre du diabète de type 2, que ce soit en Picardie ou dans d'autres régions.

C'est un sujet d'actualité comme en témoigne les dernières recommandations de la SFD et du consensus de l'ADA/ EASD.

Nous avons obtenu 117 réponses exploitables en un mois de recueil avec une seule relance, ce qui montre l'intérêt des médecins pour le sujet.

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

Interprétation des principaux résultats

Notre objectif principal était d'effectuer une observation de l'utilisation des ISGLT2 dans le diabète de type 2 par les MG afin de déterminer si cette classe thérapeutique était entrée dans la pratique. Nous avons constaté que 67,5 % des MG prescrivaient en initial et assez régulièrement puisque 50,4 % ont répondu en prescrire souvent et très souvent.

Une thèse de pharmacie réalisée par le Dr Grandjean en 2022 visant à dresser un état des lieux de l'adhésion des patients diabétiques aux ISGLT2 en Picardie révélait que les médecins

généralistes prescrivait peu en initial comparativement aux endocrinologues, cardiologues et néphrologues. (58)

On retrouve donc une prise de confiance dans la prescription des ISGLT2 par les médecins généralistes. Néanmoins, ils sont tout de même un nombre plus important, 79,5 % à déclarer le renouveler. Certains médecins laissent donc la main à un confrère d'une autre spécialité pour l'introduire. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cela, les endocrinologues disposent de plus de recul dans la primo-prescription que les médecins généralistes, ils sont probablement mieux informés des dernières recommandations et leurs nombres de consultations réservées au diabète est plus élevé. Les ISGLT2 ne sont plus réservés seulement au traitement du DT2, les cardiologues l'introduisent dans le cadre de l'insuffisance cardiaque, les néphrologues dans le cadre de la maladie rénale chronique. Il existe certainement une difficulté pour certains médecins généralistes de se mettre à jour des dernières recommandations qui se sont succédées assez rapidement.

Les facteurs influençant la prescription initiale d'ISGLT2

La formation

Nous avons constaté qu'une formation du diabète de type 2 dans les 12 mois était un facteur influençant la prescription initiale ($p < 0,001$).

Ils étaient 47 % à déclarer avoir eu une formation de diabète de type 2 dans les 12 mois. Les MG disposent de peu de temps disponible pour se former et doivent se former dans beaucoup de domaines variés. Ces résultats révèlent l'intérêt des médecins généralistes à se former sur la prise en charge du diabète, pour lequel ils sont confrontés très régulièrement.

La formation médicale continue (FMC) regroupant les congrès, séminaires et conférences était pour 64,1 % des médecins la façon dont ils avaient eu connaissance de la classe des ISGLT2. Ces résultats démontrent à nouveau l'importance de la formation médicale continue qui est un devoir déontologique selon le CNOM : « Tout médecin entretient et perfectionne ses connaissances dans le respect de son obligation de développement professionnel continu » (59). Ces résultats concordent avec d'autres thèses comme celle réalisée par le Dr BIRETTE-AMET qui retrouvait la FMC comme premier support d'information chez les médecins généralistes dans la prise en charge du DT2. (60)

L'industrie pharmaceutique a également participé à la formation des médecins généralistes, car 56,4 % des médecins déclaraient avoir eu connaissance des ISGLT2 par le biais des visiteurs médicaux. Le Dr Rabaud explique dans sa thèse de pharmacie en 2023, portant sur l'impact du lancement du forxiga sur le rôle des différents acteurs du parcours de soin, que le laboratoire AstraZeneca s'est inscrit dans une démarche de formation continue des médecins généralistes axée sur les maladies cardiovasculaires, rénales et métaboliques (61).

Nous nous attendions à ce que l'âge du médecin ait un impact sur la formation. Cependant, nous n'avons pas trouvé de différence significative concernant la formation en fonction de l'âge du médecin. Les jeunes médecins étaient majoritairement formés à l'hôpital au cours de leurs stages, durant leurs formations universitaires initiales mais aussi par la FMC. Les médecins les plus expérimentés, principalement par la FMC et par les visiteurs médicaux.

Le mode d'exercice :

On a retrouvé une association statistique entre les médecins exerçant seul et la prescription initiale ($p < 0,026$). Ces médecins exerçant seul avaient une durée d'exercice dans l'ensemble plus longue ce qui suggère un niveau d'expérience plus élevé, mais nous n'avons pas trouvé de différence significative concernant la prescription initiale en fonction de l'âge et de la durée d'exercice. Il est peu probable que ces médecins exerçant seuls prescrivent davantage que les autres modes d'installation, ces résultats nous semblent plus être liés à un manque de puissance dans notre étude ou à un biais de déclaration. Nous nous attendions plutôt à trouver une différence significative chez les médecins généralistes qui travaillaient en cabinet avec d'autres confrères. Ils étaient d'ailleurs 30,8 % à déclarer avoir eu connaissance des ISGLT2 par les échanges entre confrères.

Les indications :

Globalement, les médecins associaient l'utilisation des ISGLT2 dans la prise en charge du DT2 aux comorbidités d'insuffisance cardiaque et de maladie rénale chronique.

Concernant l'insuffisance cardiaque, ils étaient 73,5 % à connaître l'indication en cas de FEVG altérée et 63,2 % en cas de FEVG préservée. Pour 92,3 % des médecins, si un patient présentait des signes cliniques ou un antécédent d'insuffisance cardiaque, ils introduisaient préférentiellement un ISGLT2 plutôt qu'un AR GLP1. Ces résultats sont optimistes pour la prise en charge de l'insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques.

L'insuffisance cardiaque est un enjeu majeur de santé publique. En 2022, l'assurance-maladie a lancé une campagne nationale de sensibilisation qui insiste sur le rôle central dont le médecin généraliste dispose dans le repérage, la prise en charge et en l'adressage au cardiologue. L'assurance-maladie mise également sur la démocratisation de la télémédecine afin de permettre une concertation plus rapide entre le médecin généraliste et le cardiologue. (62) En effet, les délais de consultations chez le cardiologue sont assez longs, ils étaient de 110 jours en moyenne en France en 2022. (63) Cela amène à se poser certaines questions. Quand faut-il adresser au cardiologue ? Repérer les patients à risque cardiovasculaire élevé, les patients insuffisants cardiaques symptomatiques avec des signes évidents de surcharge vasculaire afin qu'ils aient tous une consultation chez le cardiologue s'avère déjà compliqué. Avec l'arrivée des ISGLT2, il s'avère nécessaire de dépister désormais l'insuffisance cardiaque à FEVG préservée dont le tableau clinique est moins évident et se caractérise par une dyspnée d'effort. Le dosage des peptides natriurétiques NT-ProBNP peut s'avérer utile. L'échographie cardiaque est nécessaire à son dépistage. La difficulté du diagnostic et de l'accès au cardiologue laisse présager des freins à la prescription des ISGLT2 dans cette indication.

Concernant la maladie rénale chronique, les résultats sont plus divergents. Les médecins étaient 82,1 % à connaître l'indication en cas de baisse du DFG < 60 ml/min et il y avait d'ailleurs une association statistique dans la connaissance de cette indication avec ceux ayant participé à une formation de diabète dans les 12 mois ($p < 0,019$). L'apparition ou la majoration d'une microalbuminurie les incitaient à prescrire un ISGLT2 plutôt qu'un AR GLP1 pour 76,9 %.

Cependant, ils n'étaient que 38,5 % à déclarer connaître comme indication la maladie rénale chronique sans atteinte du DFG. Les médecins généralistes associent donc principalement l'utilisation des ISGLT2 dans la MRC en cas de diminution du DFG. La présence d'une microalbuminurie chez le patient diabétique marque le début de l'atteinte rénale nécessitant une prise en charge adaptée.

La HAS dans son guide du parcours de soins de la MRC indique que le dépistage est insuffisant et qu'il se fait à un stade évolué. (25) Dans sa thèse de médecine générale, en 2022, le Dr MARTIN retrouvait également un sous dépistage de la MRC par les médecins généralistes. (64) Le Dr LEPINE montrait dans sa thèse que la recherche de la microalbuminurie était insuffisamment réalisée chez les patients diabétiques de type 2 non insulinotraités dans la région Haut de France et représentait seulement 37,8 % des cas sur l'année 2022. (65)

Les ISGLT2 ont un intérêt chez les patients diabétiques ayant une MRC, mais un travail de sensibilisation est à réaliser sur son dépistage précoce dès les premiers signes avant l'altération du DFG afin d'optimiser le traitement au plus vite et de ralentir son évolution.

Les difficultés rencontrées par les médecins dans le choix entre ISGLT2 et AR GLP1

Le choix entre un ISGLT2 et un AR GLP1 semble compliqué pour plus de la moitié des médecins interrogés : 33,3 % trouvaient le choix peu claire, 6 % pas claire du tout et 11,1 % déclaraient laisser la main à un confrère d'une autre spécialité.

Pour autant, des signes cliniques d'insuffisance cardiaque ou l'apparition et la majoration d'une microalbuminurie étaient les paramètres qui influençaient leurs choix vers l'utilisation des ISGLT2. A contrario, l'efficacité sur l'Hba1c, la présence d'un surpoids ou d'une obésité, des antécédents de maladies athéromateuses ne les amenaient pas à privilégier les ISGLT2.

Ces résultats montrent que les MG font bien la distinction entre ces deux classes thérapeutiques et connaissent leurs bénéfices respectifs. En effet, les AR GLP1 ont de meilleurs résultats sur la réduction pondérale, la baisse de l'Hba1c, ils sont également à privilégier chez les patients ayant des antécédents d'AVC ischémiques.

Alors comment expliquer qu'ils expriment une difficulté dans le choix entre ces 2 classes thérapeutiques ? Les dernières recommandations de la SFD de 2021 n'étaient peut-être pas assez explicites. La SFD a publié ces nouvelles recommandations en décembre 2023 (66), les MG n'étaient pas au courant de celle-ci au moment de notre recueil.

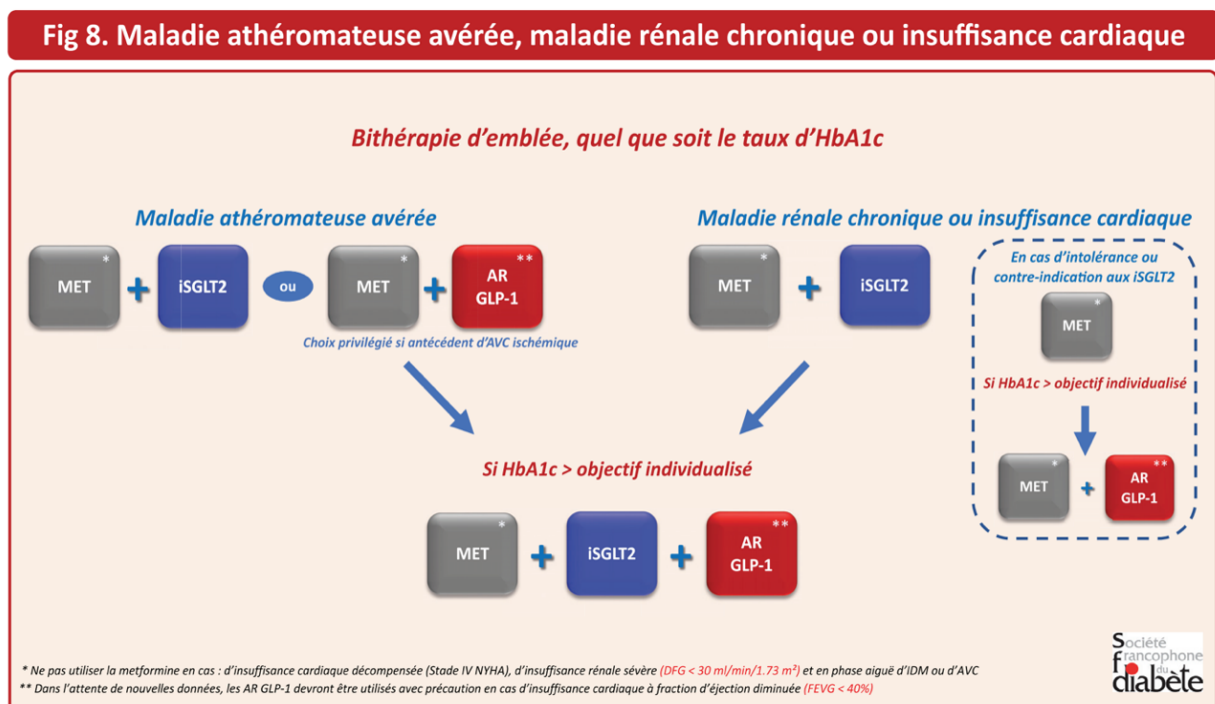


Figure 13 : Stratégie thérapeutique proposé par la SFD en 2023

On observe la nécessité d'une bithérapie d'emblée, quel que soit le taux d'HbA1c en cas de maladie athéromateuse avérée, de MRC ou d'insuffisance cardiaque qui est bien mis en avant. Les ISGLT2 sont au premier plan en cas de MRC ou d'insuffisance cardiaque. On peut apercevoir également l'utilisation combinée des ISGLT2 et des AR GLP1 en cas d'objectifs d'HbA1c non atteint. Cette association semble prometteuse dans les études d'observations en vie réelle. Une méta-analyse réalisée par *Mantsiou et al*, évaluant cette association, montrait une meilleure réduction de l'HbA1c, du poids corporel et de la pression artérielle systolique sans hausse d'hypoglycémie (67). Une étude interventionnelle randomisée nommée PRECIDENTD est en cours, elle permettra d'évaluer les effets cardiorénaux d'une thérapie combinée par ISGLT2 et AR GLP1 chez 9000 patients atteints de DT2 et ayant une maladie cardiovasculaire athéromateuse établie ou considérée à haut risque (68). Cette association pose le problème du remboursement en France, ces médicaments restent onéreux comme le souligne *Gourdy et al*. (69)

Les effets indésirables constatés et les précautions prises par les médecins

L'effet indésirable principalement rencontré était les infections génitales pour 62,2 % des médecins. On note une concordance avec la littérature qui relève également cet effet indésirable comme le plus répandu. Les médecins étaient 35 % à arrêter le traitement en présence de mycose alors qu'il est recommandé de poursuivre le traitement et de traiter la mycose. La crainte d'une gangrène de Fournier peut expliquer l'arrêt du traitement par les médecins. Ils sont d'ailleurs 4,2 % à déclarer avoir constaté une gangrène de Fournier chez leurs patients. Ce pourcentage semble surestimé au vu du nombre de cas rarissime observé dans les études qui n'ont d'ailleurs pas permis d'établir la relation causale avec les ISGLT2. (46)

Le second effet indésirable observé par les médecins était les infections urinaires pour 59,5 % d'entre eux. Une discrète majoration du risque d'infection urinaire a été observée dans les études sans que le lien ne soit vraiment établi. (46) (70) Il semble y avoir une différence entre le nombre de cas observés par les médecins généralistes et les données de la littérature. Ils sont 34,2 % à arrêter le traitement en cas de cystite et 54,7 % en cas de pyélonéphrite ou prostatite. La conduite à tenir en cas d'infection des voies urinaires mentionné dans la RCP des ISGLT2 recommande l'arrêt en cas de pyélonéphrite ou de sepsis urinaire. En cas de cystite simple, le traitement peut donc être poursuivi avec une antibiothérapie adéquate.

Les médecins ont également observé des cas d'hypotension artérielle (18,9 %). Un peu plus de la moitié des médecins évaluaient la pression artérielle (58,1 %), ils prenaient des précautions chez les patients sous diurétiques (53,8 %) et adaptaient les antihypertenseurs (40,2 %).

Les effets antihypertenseurs sont modestes avec les ISGLT2 et semblent être pris en considération et maîtrisés par les médecins généralistes.

L'insuffisance rénale aigue était mentionnée par 10,8 % des médecins. Les cas de déshydratation étaient retrouvés par 6,8 % des médecins. Ils étaient 62,4 % à veiller à l'état d'hydratation de leurs patients et 54,7 % à prendre des précautions de prescription chez la personne âgée. Les MG sont donc vigilants sur l'utilisation des ISGLT2 chez la personne âgée qui sont les plus à risque de déshydratation. Ces précautions font échos aux recommandations de la SFD qui recommandent l'utilisation des ISGLT2 chez la personne âgée « fragile » seulement en cas d'insuffisance cardiaque ou de MRC connues, mais à éviter chez les personnes âgées « dépendantes » en laissant un libre choix au cas par cas possible. (66)

Les cas d'hypoglycémies observés étaient faibles (6,8 %), probablement chez des patients qui étaient déjà sous sulfamides ou insulinothérapie. Les cas d'acidocétoses ont été exceptionnellement observés (1,4 %), ce risque doit être connu, mais est très faible dans les données de la littérature. (46) Les médecins généralistes dans leurs pratiques doivent surtout être vigilants chez les patients qui sont inobservants sur leurs injections d'insuline afin de les éduquer si possible, voire de contre-indiquer son utilisation.

Aucun médecin n'a observé de cas d'amputations des membres inférieurs. Ils avaient été observés dans le programme CANVAS portant sur la canagliflozine, celle-ci n'a pas été utilisée chez les patients suivis par les MG de notre travail car elle était indisponible en France. Les autres données des essais et méta-analyses sont plutôt rassurante, il n'y a pas eu majoration de ce risque constatée. (71) Elle devrait être disponible dans l'année 2024, mais devant cette polémique, elle aura certainement des difficultés à se faire une place dans son utilisation en pratique. Toutefois, concernant l'ensemble des ISGLT2, le médecin généraliste devra être vigilant chez les patients présentant une plaie évolutive des membres inférieurs, une infection ou une ostéomyélite pouvant précéder une amputation. (72)

Globalement les effets indésirables constatés sont ceux décrits dans la littérature, les médecins prennent des précautions adaptées pour les éviter. Ils ne semblent pas constituer un frein à la prescription. Toutefois les MG sont confrontés à la demande des patients. Lorsqu'ils ont déclaré un effet indésirable aussi bénin qu'il soit comme une mycose, ils peuvent être réticent à l'observance du traitement et souhaiter son arrêt.

CONCLUSION

La prise en charge du diabète a connu des bouleversements ces dernières années, elle s'est complexifiée. La stratégie thérapeutique personnalisée, tenant compte des comorbidités cardiovasculaires et rénales nécessitent plus que jamais une approche multidisciplinaire entre médecins généralistes, cardiologues, endocrinologues et néphrologues. La prescription des ISGLT2 constitue un changement de paradigme pour le médecin généraliste qui est tiraillé en pratique entre l'équilibre de l'HbA1c, la prise en charge des comorbidités cardiovasculaires et rénales, l'adaptation du traitement adéquat et les préférences du patient.

Cette thèse nous a permis d'observer que les médecins généralistes semblent avoir réussi à s'adapter à ce changement. Les ISGLT2 sont entrés dans la pratique courante de la prise en charge du diabète de type II. Un médecin généraliste sur deux utilise facilement et de manière adéquate cette nouvelle classe avec pour corollaire une amélioration des pratiques notamment par le biais de la formation médicale continue institué en France depuis plusieurs années. La présence d'une insuffisance cardiaque ou d'une maladie rénale chronique surtout avec diminution du DFG < 60 ml/min orientent les médecins généralistes à administrer des ISGLT2 à leurs patients diabétiques. Le dépistage précoce de la maladie rénale chronique nécessite d'être amélioré. Le choix entre un ISGLT2 et un AR GLP1 semble difficile pour la moitié d'entre eux, mais les bénéfices de chacun sont connus. Globalement, les effets indésirables observés par les médecins généralistes sont en concordance avec la littérature, ils sont pris en considération par des mesures adaptées.

Le paysage du diabète devrait encore changer dans les prochaines années : association plus précoce des ISGLT2 et des AR GLP1 pour diminuer la morbi-mortalité cardiovasculaire et rénale, arrivée sur le marché français de nouvelle thérapie comme le tirzépatide (AR GIP/GLP1) qui a présenté une efficacité anti-hyperglycémiant et une réduction pondérale meilleur que les AR GLP1.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chevalier.n. Diabète de type 2 [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/diabete-de-type-2/>
2. DGS_Anne.M, DGS_Anne.M. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 18 déc 2023]. Diabète. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>
3. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. nov 1999;48(5):643-8.
4. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gourdy P, Guerci B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2 – 2021. *Médecine Mal Métaboliques*. déc 2021;15(8):781-801.
5. Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, Cosson E, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine Mal Métaboliques*. mars 2019;13(2):195-209.
6. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. nov 2022;45(11):2753-86.
7. Arrêté du 24 mars 2020 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
8. Arrêté du 16 mars 2021 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.
9. Arrêté du 6 septembre 2023 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
10. Halimi S, Catargi B, Penfornis A, Thomas-Delecourt F, Moinaux S, Bineau S, et al. Premiers mois d'usage de la dapagliflozine par les médecins en France. Étude DapaUse-DT. Des prescriptions bien ciblées et des données de vraie vie favorables. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 sept 2022;16(5):459-66.
11. VIDAL [Internet]. [cité 30 mars 2022]. FORXIGA : ouverture de la prescription initiale aux médecins généralistes. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28149-forxiga-ouverture-de-la-prescription-initiale-aux-medecins-generalistes.html>
12. Etude Entred 2007-2010 [Internet]. [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/etude-entred-2007-2010>
13. IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas [Internet]. [cité 24 nov 2023]. Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
14. Géodes - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Disponible sur: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#bbox=-35353,6685735,698161,487114&c=indicator&f=0&i=diabete.diabete_tx_std&s=2022&selco_dgeo=32&t=a01&view=map1
15. Santé urbaine [Internet]. [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/urban-health>
16. Vieillissement de la société Française : Réalité et conséquences [Internet]. Haut Commissariat au Plan; 2023 févr. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2023/09/hcp_vieillissement_de_la_societe_francaise_-_realite_et_consequences.pdf
17. Etude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la

nutrition (Esteban 2014-2016).

18. Obésité et surpoids : près d'un Français sur 2 concerné [Internet]. 2023 [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/somme/assure/actualites/obesite-et-surpoids-pres-d-un-francais-sur-2-concerne>
19. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 8 janv 2024]. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete
20. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 2 janv 2024]. Guide parcours de soins Diabète de type 2 de l'adulte. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1735060/fr/guide-parcours-de-soins-diabete-de-type-2-de-l-adulte
21. Chevalier.n. Complications dégénératives et métaboliques du diabète [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 2 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/complications-degeneratives-et-metaboliques-du-diabete/>
22. Premiers résultats de l'étude Entred 3 [Internet]. [cité 2 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/entred-3/premiers-resultats-de-l-etude-entred-3>
23. Durlach V. Tabagisme et diabète : le temps de l'action / Smoking and diabetes: Time for action. 2022;
24. Néphropathies diabétiques Item 247 - [Manuel de Néphrologie 10^e édition] [Internet]. [cité 2 janv 2024]. Disponible sur: <https://cuen.fr/manuel3/spip.php?article49>
25. Nathalie P. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC). 2021;
26. Valensi P, Henry P, Boccara F, Cosson E, Prevost G, Emmerich J, et al. Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus: Position paper of the French Society of Cardiology and the French-speaking Society of Diabetology. *Diabetes Metab.* mars 2021;47(2):101185.
27. Aboyans V, Sevestre MA, Désormais I, Lacroix P, Fowkes G, Criqui MH. [Epidemiology of lower extremity artery disease]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. janv 2018;47(1):38-46.
28. Isnard R, Legrand L, Pousset F. Insuffisance cardiaque et diabète : données épidémiologiques, phénotype et impact sur le pronostic. *Médecine Mal Métaboliques.* 1 mai 2021;15(3):246-51.
29. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 15 sept 2021;20:189.
30. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A, et al. 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. *Eur J Heart Fail.* janv 2017;19(1):69-77.
31. Ehrenkranz JRL, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(1):31-8.
32. Wright EM. SGLT2 Inhibitors: Physiology and Pharmacology. *Kidney360.* 17 sept 2021;2(12):2027-37.
33. Guerci B, Ley L, Bohme P. Les inhibiteurs de SGLT2 : De la clinique à la physiopathologie. nov 2016; Disponible sur: https://www.s fendocrino.org/_images/mediatheque/articles/pdf/Gueritee/Guer2016/12_guerci.pdf
34. Krempf M. Les inhibiteurs des SGLT2 : traitement anti diabétiques et/ou de la prévention cardiovasculaire et/ou protection rénale ? Place au débat. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* 1 déc 2019;11:S23-9.
35. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.

- Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 26 nov 2015;373(22):2117-28.
36. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 23 nov 2017;377(21):2099.
37. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 24 janv 2019;380(4):347-57.
38. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Lond Engl*. 5 janv 2019;393(10166):31-9.
39. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet Lond Engl*. 19 sept 2020;396(10254):819-29.
40. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 21 sept 2021;42(36):3599-726.
41. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 3 sept 2022;400(10354):757-67.
42. Vergès B. Mécanismes possibles des effets bénéfiques cardiovasculaires des inhibiteurs SGLT2. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. 1 déc 2019;11:S18-22.
43. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 13 juin 2019;380(24):2295-306.
44. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 8 oct 2020;383(15):1436-46.
45. Scheen A.J. Inhibiteurs des SGLT2 et bloqueurs du système rénine-angiotensine. *Rev Med Liege*.
46. Darmon P. Profil de tolérance des inhibiteurs de SGLT2 : le point en 2020. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 juin 2020;14(4):331-41.
47. Jazi M, Porfiris G. L'acidocétose euglycémique dans le diabète de type 2 traité avec un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2. *Can Fam Physician*. sept 2016;62(9):e514-7.
48. VIDAL [Internet]. [cité 17 janv 2024]. Contrôle de la cétonémie par FREESTYLE OPTIUM NEO : désormais remboursable pour les patients sous gliflozine. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26956-contrôle-de-la-cétonémie-par-freestyle-optium-neo-desormais-remboursable-pour-les-patients-sous-gliflozine.html>
49. Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, Cosson E, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine Mal Métaboliques*. mars 2019;13(2):195-209.
50. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Médicaments du diabète de type 2 : la HAS actualise son évaluation des gliflozines. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224377/fr/medicaments-du-diabete-de-type-2-la-has-actualise-son-evaluation-des-gliflozines
51. Darmon et al. - 2021 - Prise de position de la Société Francophone du Dia.pdf [Internet]. [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: https://www.sfdiabete.org/sites/www.sfdiabete.org/files/files/ressources/reco_dt2_sfd_2021.p

df

52. Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin Treatment in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease Stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care*. 5 janv 2018;41(3):547-53.
53. Arnault DF. ATLAS DE LA DÉMOGRAPHIE MÉDICALE EN FRANCE.
54. MACSF.fr [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Les chiffres-clés sur les choix des jeunes médecins : statut, répartition, territoires. Disponible sur: <https://www.macsf.fr/actualites/modes-d-exercice-jeunes-medecins>
55. Démographie des professionnels de santé - DREES [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: <https://drees.shinyapps.io/demographie-ps/>
56. Coutrix C. La perception d'une pratique rurale, semi-rurale ou urbaine selon les médecins généralistes d'Aquitaine. BORDEAUX; 2019.
57. Annuaire santé d'Ameli.fr : trouver un médecin, un hôpital... [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: <https://annuaire.sante.ameli.fr/>
58. Grandjean M. Etat des lieux de l'adhésion des patients diabétiques aux inhibiteurs de la SGLT-2 en Picardie. [AMIENS]: UPJV; 2023.
59. Conseil National de l'Ordre des Médecins [Internet]. 2019 [cité 16 janv 2024]. Se former tout au long de sa carrière. Disponible sur: <https://www.conseil-national.medecin.fr/medecin/carriere/former-long-carriere>
60. BIRETTE-AMET Sophie. Bithérapie et diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Enquête auprès des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais. [Internet]. [LILLE]; 2021. Disponible sur: https://pepите-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Medecine/2021/2021LILUM132.pdf
61. Rabaud B. L'impact du lancement de forxiga® sur les rôles des différents acteurs du parcours de soin du patient atteint de pathologies cardiovasculaires rénales et métaboliques.
62. Insuffisance cardiaque : un diagnostic précoce indispensable [Internet]. [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/somme/medecin/exercice-liberal/prise-charge-situation-type-soin/insuffisance-cardiaque/insuffisance-cardiaque-un-diagnostic-precoce-indispensable>
63. Syndicat national des Cardiologues. Projet d'expérimentation d'innovation en santé, Equipes de soins spécialisé en Cardiologie et Télémedecine [Internet]. 2022 oct. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/ess_cardio_cdc_271122.pdf
64. Martin S. Parcours de soin du patient insuffisant rénal chronique en médecine générale. [AMIENS]: UPJV; 2022.
65. LEPINE Domitille. Réalisation du dosage de la microalbuminurie chez les patients diabétiques de type 2 des Hauts de France en 2022 et profil des médecins généralistes prescripteurs. [AMIENS]: UPJV; 2023.
66. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gautier JF, Gourdy P, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2 - 2023. *Médecine Mal Métaboliques*. déc 2023;17(8):664-93.
67. Mantsiou C, Karagiannis T, Kakotrichi P, Malandris K, Avgerinos I, Liakos A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. oct 2020;22(10):1857-68.
68. Everett BM. PRECIDENTD: PREvention of Cardiovascular and Diabetic kidney Disease in Type 2 Diabetes [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 juill [cité 1 janv 2024]. Report No.: NCT05390892. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05390892>
69. Gourdy P, Darmon P, Dievart F, Halimi JM, Guerci B. Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Cardiovasc Diabetol*. 1 avr 2023;22:79.

70. Delanaye P, Burtey S, Scheen A.J. Du bon usage des inhibiteurs des SGLT2 en néphrologie clinique. déc 2022; Disponible sur: https://www.sfndt.org/sites/www.sfndt.org/files/medias/documents/FICHE%20PRATIQUE_DU%20BON%20USAGE%20DES%20INHIBITEURS%20DES%20SGLT2%20EN%20NEPHROLOGIE%20CLINIQUE_VDEF.pdf
71. Scheen AJ. Inhibiteurs des SGLT2 et risque d'amputations des membres inférieurs : plus de peur que de mal ? Médecine Mal Métaboliques. 1 juin 2022;16(4):336-42.
72. Diévert F, Darmon P, Halimi JM, Hadjadj S, Angoulvant D, Prévost G, et al. Quand et comment utiliser les inhibiteurs de SGLT2 ou gliflozines en pratique clinique ? Un consensus proposé par la Société francophone du diabète (SFD), la Société française de cardiologie (SFC), le Collège national des cardiologues français (CNCF) et la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT): Néphrologie Thérapeutique. 1 août 2023;19(4):251-77.

ANNEXES

Annexe 1 : Objectifs glycémiques d'HbA1c selon le profil du patient (HAS)

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

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

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

Annexe 2 : Consensus 2021 de la société française de cardiologie et de la société française de diabétologie dans le repérage de l'ischémie silencieuse chez le patient diabétique

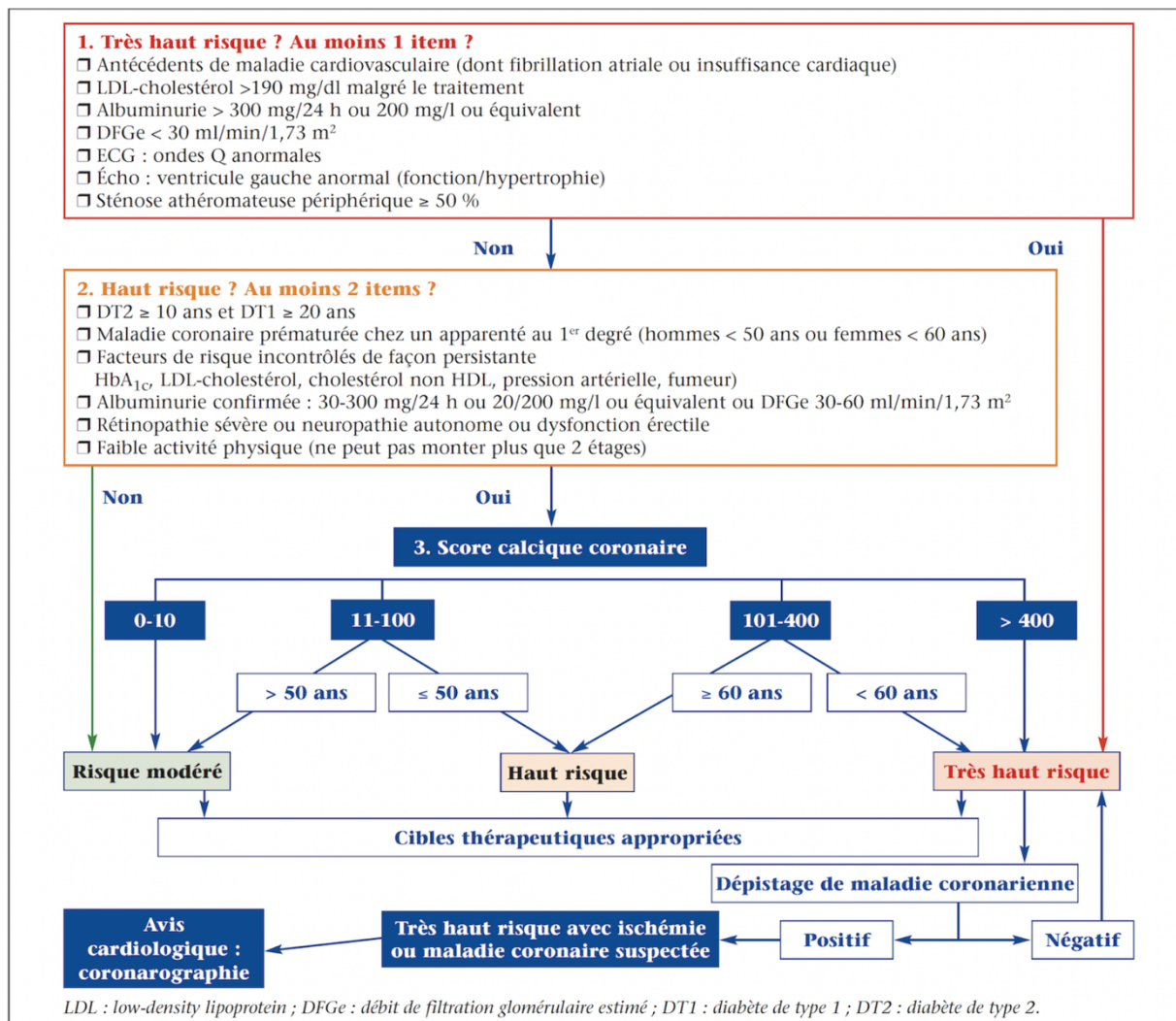
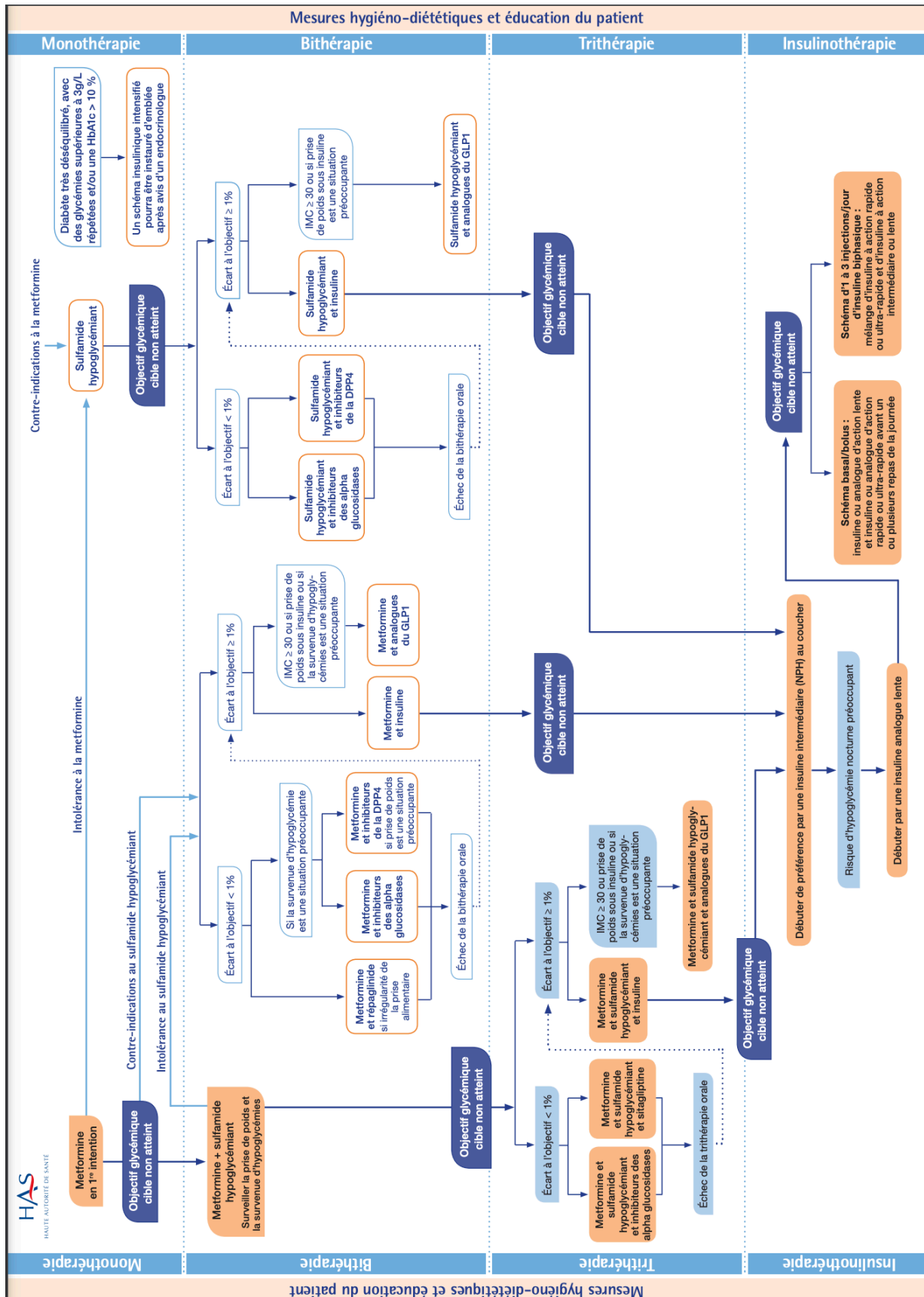


Figure 1. Algorithme de stratification et de prise en charge du risque de maladie coronaire (d'après⁽¹⁰⁾). Trois étapes.

Annexe 3 : Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 selon la HAS



Annexe 4 : Questionnaire adressé aux médecins généralistes

Bonjour,

Je m'appelle **LEROY Loïc**, j'ai terminé mon internat de médecine générale à la faculté d'Amiens, je réalise mon travail de thèse sous la direction du **Docteur PONTHEU Philippe**, médecin généraliste exerçant à Bailleul Sur Thérain (Oise) qui vise à dresser un **État des lieux de la prescription des inhibiteurs du SGLT2 dans la prise en charge du diabète de type 2 par les médecins généralistes exerçants en Picardie**.

La prise en charge du diabète de type 2 est un enjeu majeur de santé publique dont le médecin généraliste tient un rôle central.

Cette classe thérapeutique après avoir démontré son efficacité sur le contrôle de la glycémie, sur le pronostic cardiovasculaire et sur la progression de l'atteinte rénale lors de grands essais occupe une place prépondérante dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2.

Dans ce contexte, votre expérience est précieuse pour mon étude.

J'ai préparé un questionnaire anonyme pour collecter des informations essentielles à mon travail de recherche. Il ne devrait pas vous prendre plus de **5 minutes**.

Je vous remercie par avance pour le temps que vous consacrerez à ce questionnaire. Vos réponses seront traitées en toute confidentialité et ne seront utilisées que dans le cadre de cette recherche.

Réponse souhaitée avant le 13/10/2023

- Vous pouvez répondre via ce QR code en utilisant l'appareil photo de votre téléphone et le lien qui s'affiche :



Ou

- Me retourner le questionnaire avec l'enveloppe timbrée à votre disposition.

Bien cordialement

Mr Loïc LEROY

Questionnaire : 16 questions

1) Vous êtes ? (Choix unique)

- Une femme
- Un homme

2) Quel est votre âge ? (Choix unique)

- < 30 ans
- 30-44 ans
- 45-60 ans
- > 60 ans

3) Quel est votre mode d'installation ? (Choix multiples)

- En cabinet seul
- En cabinet avec des confrères médecins généralistes
- En cabinet avec des confrères cardiologues
- En cabinet avec des confrères endocrinologues
- En cabinet avec des confrères néphrologues
- Médecin remplaçant
- Autres (précisez) :

4) Depuis quand exercez-vous ? (Choix unique)

- < 5 ans
- 5-15 ans
- 16-25 ans
- > 25 ans

5) Quel est votre mode d'exercice ? (Choix unique)

- Rural
- Semi-rural
- Urbain

6) Dans quel département exercez-vous ? (Choix unique)

- Aisne
- Oise
- Somme

7) Au cours des 12 derniers mois, avez-vous participé à une formation en relation avec le diabète de type 2 ? (Choix unique)

- Oui
- Non

8) Avez-vous déjà prescrit des ISGLT2 pour le traitement du diabète de type II ? (Choix multiples)

- Oui en prescription initiale
- Oui en renouvellement
- Non

9) Si oui, quelle est votre fréquence de prescription des ISGLT2 généralement ?

(Choix unique)

- Très rarement
- Rarement
- Souvent
- Très Souvent

10) Comment avez-vous découvert la classe des ISGLT2 ? (Choix multiples)

- Formation universitaire initiale
- Formation médicale continue (séminaires, congrès, conférences)
- Littérature médicale (articles, revues)
- Médias (TV, radio, internet)
- Échanges entre confrères
- Industrie pharmaceutique (visiteurs médicaux)
- Je n'ai pas eu d'informations
- Autres (précisez) :

11) Selon-vous quelles sont les autres indications de la classe des ISGLT2 en dehors du diabète de type II ? (Choix multiples)

- Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection conservée
- Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection altérée
- Maladie rénale chronique sans atteinte du DFG
- Maladie rénale chronique avec insuffisance rénale définie par un DFG < 60ml/min/1.73m²
- Aucune de ces propositions

12) L'indication à introduire un ISGLT2 plutôt qu'un AR-GLP1 vous semble :

(Choix unique)

- Claire
- Peu claire
- Pas claire du tout
- Je laisse la main à un confrère d'une autre spécialité

13) Parmi ces éléments, lesquels influencent votre décision de prescrire préférentiellement dans la classe des ISGLT2 plutôt qu'un AR-GLP1 ? (Choix multiples)

- Signes cliniques d'insuffisance cardiaque ou insuffisance cardiaque connue
- Antécédents de maladies athéromateuses
- Apparition ou majoration d'une micro albuminurie
- Préférences du patient (Prise orale ou injections)
- Surpoids ou obésité
- Efficacité sur l'HbA1C

14) Quels sont les précautions que vous prenez en compte lors de votre prescription dans la classe des ISGLT2 ? (Choix multiples)

- Association avec des diurétiques
- Adaptation des traitements antihypertenseurs
- Évaluation de la pression artérielle
- État d'hydratation du patient
- Prescription chez la personne âgée

- Arrêt en cas de cystite
- Arrêt en cas de pyélonéphrite ou prostatite
- Arrêt en cas de mycose génitale

15) Avez-vous observé des effets indésirables chez vos patients sous ISGLT2 ? (Choix unique)

- Oui
- Non

16) Si oui, veuillez indiquer les effets indésirables que vous avez observés : (Choix multiples)

- Infections génitales
- Infections urinaires
- Hypoglycémie
- Déshydratation
- Hypotension artérielle
- Acidocétose euglycémique
- Insuffisance rénale aigue
- Gangrène de fournier
- Amputation Orteil(s)
- Autres (Précisez) :

Merci à vous

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

RÉSUMÉ

État des lieux de la prescription des Inhibiteurs du SGLT2 dans le diabète de type II par les médecins généralistes Picards

INTRODUCTION : Le diabète de type 2 est un problème majeur de santé publique. Les complications cardiovasculaires et rénales sont responsables de mortalité accrue. La prise en charge thérapeutique a changé ces dernières années avec l'arrivée des ISGLT2. L'objectif principal était d'observer si l'utilisation des ISGLT2 était entrée dans la pratique des médecins généralistes. Les objectifs secondaires étaient d'explorer leurs connaissances et de repérer des freins à son utilisation.

MATÉRIEL ET MÉTHODES : Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, quantitative, de pratique, par envoi de questionnaires à des médecins généralistes exerçant en Picardie.

RÉSULTATS : 117 questionnaires ont été inclus. 67,5 % des médecins prescrivaient en initiale avec une fréquence estimée à très souvent et souvent pour 50,5 % d'entre eux. 47 % avaient une formation de diabète dans l'année et ils prescrivaient davantage de façon significative ($p < 0,001$). Les indications pour l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale chronique avec atteinte du DFG étaient connues, moins pour la maladie rénale chronique sans altération du DFG. 50,4 % exprimaient une difficulté dans le choix entre ISGLT2 et AR GLP1. Les principaux effets indésirables constatés étaient les infections génitales (62,2 %) et les infections urinaires (59,5 %).

DISCUSSION : La prescription des ISGLT2 semble entrer dans la pratique des médecins généralistes. Les indications sont connues. Un renforcement du dépistage précoce de la maladie rénale chronique est nécessaire. Le choix entre un ISGLT2 et un AR GLP1 semble difficile, cependant les bénéfices de chacun sont bien connus. Les effets indésirables constatés sont en concordance avec la littérature et les précautions prises sont adaptées.

CONCLUSION : Les médecins généralistes se sont adaptés au changement de paradigme dans la prise en charge du diabète de type 2 en intégrant l'utilisation des ISGLT2 dans leurs pratiques.

MOTS-CLÉS : ISGLT2, Diabète de Type 2, Médecine générale, Picardie

Overview of the prescription of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes by general practitioners in Picardy.

INTRODUCTION: Type 2 diabetes is a major public health problem. Cardiovascular and renal complications are responsible for increased mortality. Therapeutic management has changed in recent years with the advent of SGLT2i. The primary objective was to observe whether the use of SGLT2i had become practice for GP's. The secondary objectives were to explore their knowledge and to identify barriers to their use.

MATERIAL AND METHODS: This is an observational, descriptive, quantitative and practice-based study involving questionnaires sent to GPs practicing in Picardy.

RESULTS: 117 questionnaires were included. 67,5 % of doctors prescribed initially, with an estimated frequency of very often and often for 50,5% of them. 47% had received diabetes training during the year, and significantly more of them were prescribing ($p < 0,001$). The indications for heart failure and chronic kidney disease with GFR impairment were known, less so for chronic kidney disease without GFR impairment. 50.4% expressed difficulty in choosing between ISGLT2 and AR GLP. The main adverse events were genital infections (62.2%) and urinary tract infections (59.5%).

DISCUSSION: The prescription of ISGLT2 appears to be part of GP practice. The indications are well known. Improving the early detection of chronic kidney disease is necessary. The choice between an ISGLT2 and a GLP1 AR seems difficult, although the benefits of each are well known. The adverse effects observed are consistent with the literature, and the precautions taken are appropriate.

CONCLUSION: General practitioners have adapted to the paradigm shift in the management of type 2 diabetes by incorporating the use of ISGLT2s into their practices.

KEYWORDS: SGLT2i, Type 2 diabetes, General practice, Picardy