

## Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 Novembre 2022

Par **Timothée AZEMA**

**Etat des lieux des thérapeutiques mises en place en deuxième ligne de traitement dans la prise en charge du diabète de type 2 en médecine générale ambulatoire**

Thèse dirigée par **Karen RUDELLE**

Examineurs :

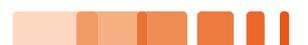
Mme. Le docteur Karen RUDELLE, Chef de Clinique de Médecine Générale

Mme. Le Professeur Nathalie DUMOITIER, Professeur des Université de Médecine Générale

M. Le docteur Gaëtan HOUDARD, Professeur Associé de Médecine Générale

Mme. Le docteur Nadège LAUCHET, Maitre des Conférences Associé de Médecine Générale

Mme. Le docteur Anne DRUTEL, Endocrinologue-Diabétologue, PH





## Faculté de Médecine

Année 2022

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 novembre 2022

Par Timothée AZEMA

**Etat des lieux des thérapeutiques mises en place en deuxième ligne de traitement dans la prise en charge du diabète de type 2 en médecine générale ambulatoire**

Thèse dirigée par Karen Rudelle

Examineurs :

Mme. Le docteur Karen RUDELLE, Chef de Clinique de Médecine Générale

Mme. Le Professeur Nathalie DUMOITIER, Professeur des Université de Médecine Générale

M. Le docteur Gaëtan HOUDARD, Professeur Associé de Médecine Générale

Mme. Le docteur Nadège LAUCHET, Maitre des Conférences Associé de Médecine Générale

Mme. Le docteur Anne DRUTEL, Endocrinologue-Diabétologue, PH



**Doyen de la Faculté**

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

**Assesseurs**

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>AJZENBERG</b> Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BALLOUHEY</b> Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BOURTHOUMIEU</b> Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION

<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>DURAND</b> Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FAUCHER</b> Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
<b>FAVREAU</b> Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAUTHIER</b> Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>HANTZ</b> Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>HOUETO</b> Jean-Luc	NEUROLOGIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JACQUES</b> Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>JESUS</b> Pierre	NUTRITION
<b>JOUAN</b> Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>LY</b> Kim	MEDECINE INTERNE
<b>MAGNE</b> Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARCHEIX</b> Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>OLLIAC</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>ROUCHAUD</b> Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
<b>TOURE</b> Fatouma	NEPHROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

### **Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales**

<b>BRIE Joël</b>	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
<b>KARAM Henri-Hani</b>	MEDECINE D'URGENCE
<b>MOREAU Stéphane</b>	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

### **Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers**

<b>COMPAGNAT Maxence</b>	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
<b>COUVE-DEACON Elodie</b>	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>DELUCHE Elise</b>	CANCEROLOGIE
<b>DUCHESNE Mathilde</b>	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>ESCLAIRE Françoise</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>FAYE Pierre-Antoine</b>	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>FREDON Fabien</b>	ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>LALOZE Jérôme</b>	CHIRURGIE PLASTIQUE
<b>LE GUYADER Alexandre</b>	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>LIA Anne-Sophie</b>	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>PASCAL Virginie</b>	IMMUNOLOGIE
<b>RIZZO David</b>	HEMATOLOGIE
<b>TERRO Faraj</b>	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD Jean-Baptiste</b>	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>YERA Hélène</b>	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

### **P.R.A.G.**

<b>GAUTIER Sylvie</b>	ANGLAIS
-----------------------	---------

### **Maitres de Conférences des Universités associés à mi-temps**

<b>BELONI Pascale</b>	SCIENCES INFIRMIERES (du 01-09-2022 au 31-08-2025)
-----------------------	---

## **Professeur des Universités de Médecine Générale**

**DUMOITIER** Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

## **Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale**

**BUREAU-INIESTA** Coralie du 01-09-2022 au 31-08-2025

**HOUDARD** Gaëtan du 01-09-2019 au 31-08-2025

**LAUCHET** Nadège du 01-09-2020 au 31-08-2023

**SEVE** Léa du 01-09-2021 au 31-08-2024

## **Professeurs Emérites**

**ADENIS** Jean-Paul du 01-09-2017 au 31-08-2021

**ALDIGIER** Jean-Claude du 01-09-2018 au 31-08-2022

**BESSEDE** Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2022

**BUCHON** Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2022

**DARDE** Marie-Laure du 01-09-2021 au 31-08-2023

**DESSPORT** Jean-Claude du 01-09-2020 au 31-10-2022

**MABIT** Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

**MERLE** Louis du 01-09-2017 au 31-08-2022

**MOREAU** Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2023

**NATHAN-DENIZOT** Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2025

**TREVES** Richard du 01-09-2020 au 31-08-2023

**TUBIANA-MATHIEU** Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2021

**VALLAT** Jean-Michel du 01-09-2019 au 31-08-2023

**VIROT** Patrice du 01-09-2018 au 31-08-2023

### **Assistants Hospitaliers Universitaires**

<b>APPOURCHAUX</b> Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>BUSQUET</b> Clémence	HEMATOLOGIE
<b>HAZELAS</b> Pauline	BIOCHIMIE
<b>DUPONT</b> Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
<b>DURIEUX</b> Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
<b>LABRIFFE</b> Marc	PHARMACOLOGIE
<b>LADES</b> Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>LEFEBVRE</b> Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
<b>LOPEZ</b> Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MARTIN ép. DE VAULX</b> Laury	ANESTHESIE REANIMATION
<b>MEYER</b> Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
<b>MONTMAGNON</b> Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
<b>PASCAL</b> Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
<b>PLATEKER</b> Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
<b>ROUX-DAVID</b> Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

### **Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux**

<b>ALBOUYS</b> Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
<b>ARGOULON</b> Nicolas	PNEUMOLOGIE
<b>ASLANBEKOVA</b> Natella	MEDECINE INTERNE
<b>AVRAM</b> Ioan	NEUROLOGIE VASCULAIRE
<b>BEAUJOUAN</b> Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
<b>BERRAHAL</b> Insaf	NEPHROLOGIE
<b>BLANQUART</b> Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
<b>BOGEY</b> Clément	RADIOLOGIE
<b>BONILLA</b> Anthony	PSYCHIATRIE

<b>BOSCHER</b> Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CAUDRON</b> Sébastien	RADIOLOGIE
<b>CAYLAR</b> Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
<b>CENRAUD</b> Marie	NEUROLOGIE
<b>CHAUBARD</b> Sammara	HEMATOLOGIE
<b>CHAUVET</b> Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
<b>CHROSCIANY</b> Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>COMPAGNON</b> Roxane	CHIRURGIE INFANTILE
<b>DARBAS</b> Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
<b>DESCHAMPS</b> Nathalie	NEUROLOGIE
<b>DESCLEE de MAREDSOUS</b> Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>DOUSSET</b> Benjamin	CARDIOLOGIE
<b>DUPIRE</b> Nicolas	CARDIOLOGIE
<b>FESTOU</b> Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
<b>FIKANI</b> Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
<b>FORESTIER</b> Géraud	RADIOLOGIE
<b>GEYL</b> Sophie	GASTROENTEROLOGIE
<b>GIOVARA</b> Robin	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GUILLAIN</b> Lucie	RHUMATOLOGIE
<b>LAGOUEYTE</b> Benoit	ORL
<b>LAUVRAY</b> Thomas	PEDIATRIE
<b>LEMNOS</b> Leslie	NEUROCHIRURGIE
<b>MAURIANGE TURPIN</b> Gladys	RADIODTHERAPIE
<b>MOHAND O'AMAR ép. DARI</b> Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>PEYRAMAURE</b> Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE

<b>PIRAS</b> Rafaela	MEDECINE D'URGENCE
<b>RATTI</b> Nina	MEDECINE INTERNE
<b>ROCHER</b>	Maxime OPHTALMOLOGIE
<b>SALLEE</b> Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>SANCHEZ</b> Florence	CARDIOLOGIE
<b>SEGUY ép. REBIERE</b> Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
<b>SERY</b> Arnaud	ORL
<b>TARDIEU</b> Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
<b>THEVENOT</b> Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
<b>TORDJMAN</b> Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
<b>TRICARD</b> Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
<b>VAIDIE</b> Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
<b>VERNAT-TABARLY</b> Odile	OPHTALMOLOGIE

### **Chefs de Clinique – Médecine Générale**

**BOURGAIN** Clément

**RUDELLE** Karen

### **Praticiens Hospitaliers Universitaires**

<b>CHRISTOU</b> Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
<b>COMPAGNAT</b> Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>HARDY</b> Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
<b>LAFON</b> Thomas	MEDECINE D'URGENCE
<b>SALLE</b> Henri	NEUROCHIRURGIE



## Remerciements

---

### **Madame le Professeur Nathalie DUMOITIER**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ce travail ainsi que pour votre accompagnement comme tutrice tout au long du DES et les quelques années qui ont suivis.

Recevez par cet écrit, tout mon respect et ma gratitude.

### **Madame le Docteur Anne DRUTEL**

Je vous remercie de participer à ce jury. Vos connaissances et votre expertise en diabétologie apportent un regard critique constructif à cette thèse.

Recevez par cet écrit, tout mon respect et ma gratitude.

### **Madame le Docteur Nadège LAUCHET**

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Mes remerciements également pour toutes les formations apportées pendant mon DES de Médecine Générale.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **Monsieur le Docteur Gaëtan HOUDARD**

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury. Merci pour vos enseignements de qualités au cours de mes études médicales.

Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

### **Madame le Docteur Karen RUDELLE**

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Merci pour votre disponibilité et votre encadrement. Votre soutien et vos remarques constructives m'ont permis d'avancer sereinement tout au long de ce travail. J'espère que le résultat sera à la hauteur de vos attentes.

Recevez par cet écrit, tous mes remerciements et toute ma reconnaissance pour votre implication dans cette thèse.

### **Au 9 médecins ayant participé à l'étude**

Je vous suis infiniment reconnaissant de l'intérêt que vous avez porté à ce travail et du temps que vous y avez consacré. Je ne saurais vous remercier assez pour votre sollicitude sans laquelle ce travail n'aurait pas été réalisable. Puissions-nous continuer à améliorer nos pratiques.

### **Au Docteur Agnès BAUDVIN-MINIER, au Docteur Michel POUGET, au Docteur Jean-Michel OSTERMANN, au Docteur Olivia GALLEY et au Docteur Janette BARRE.**

Travailler à vos côtés pendant mes stages de praticien a été un honneur. Vos encouragements, votre gentillesse, votre implication dans ma formation m'ont permis de devenir le médecin que je suis aujourd'hui.

Ma formation auprès de chacun de vous m'a permis de découvrir toute la richesse qu'offre l'exercice de la médecine générale. J'ai appris à écouter, entendre, voir, comprendre. J'ai appris à remettre mes croyances et connaissances en doute. J'ai appris à respecter les choix de mes patients. J'ai appris les qualités humaines qui rendent l'exercice de la médecine générale si passionnante. Tout ceci, je l'ai appris grâce à vous. Soyez assurés de ma profonde gratitude.

### **Au Docteur Dimitrios HARISSIS,**

Je me sens privilégié d'avoir pu travailler à tes côtés. Merci pour ton accompagnement, ta disponibilité et ta bonne humeur à toute épreuve. Je te souhaite le meilleur pour la suite de ta carrière et pour ta vie personnelle.

### **Au Docteur Marie-Pierre NORD-ROUBY,**

Vous étiez mon premier maître de stage au démarrage de mon internat de médecine générale en Limousin. Je garde un souvenir ému de cette arrivée dans une région que je ne connaissais pas, sans famille ni connaissance. Merci pour votre bienveillance et votre gentillesse.

### **A l'équipe soignante du service de Diabétologie de Tulle,**

Je ne crois pas avoir croisé ailleurs de personnes plus dévoués et bienveillantes que vous. Merci pour votre soutien, travailler à vos côtés a été un honneur. Vous êtes pour moi une source d'inspiration.

### **Au Service d'Accueil des Urgences du CH de Brive,**

Je ne compte plus le nombre de garde effectuées à Brive. Je garde des souvenirs forts d'une équipe soudée et dévouée. Merci pour tout.

### **Au cabinet médical de Flourens, Isabelle, Yves, Céline et Magali,**

Merci pour votre soutien et la confiance que vous m'accordez au quotidien. C'est un vrai plaisir de travailler avec vous.

## **A ma Famille**

**Maman, Papa**, merci. Tous les mots du monde ne suffiraient pas à exprimer tout l'amour que j'ai pour vous. Tout ça c'est grâce à vous. Votre soutien sans faille, vos encouragements m'ont permis d'avancer à chaque étape de ma vie et particulièrement ces dernières années. Je vous aime très fort.

**Sylvain et Rémi**, mes grands frères, merci pour m'avoir supporté pendant 30 ans. Merci pour les bagarres et pour les rigolades. Grandir à vos côtés a fait de moi une meilleure personne. Je vous aime très fort.

**Aurélie**, Jeanne, Olivia et Julia ne pourraient pas rêver meilleure maman que toi et je suis heureux que tu aies rencontré mon frère. Il est heureux et épanoui avec toi et ça se voit. Merci de veiller sur lui, tu connais sa fragilité...

**Jeanne**, merci pour ton sourire communicatif, tu vas être une super grande sœur !

**Olivia et Julia**, bienvenue ! J'ai hâte de vous voir !

**Catherine et Frédéric a.k.a. Tati Cathi et Tonton Fredo**, merci pour votre bonne humeur, votre bienveillance, vos conseils, vos encouragements... j'ai hâte de vous revoir.

**Sophie, Philippe, Clément, Quentin et Matthieu**, même si on se voit moins qu'avant, je pense très fort à vous.

**Papi René et Mamie Jeanne**, merci pour votre amour inconditionnel. Je sais que de là où vous êtes, vous continuez à veiller sur moi.

## **A mes amis**

**Paul**, j'ai bien fait le calcul, et je crois que ça va faire 20 ans qu'on se connaît maintenant. Beaucoup de chemin a été parcouru depuis la cour du Collège Rambaud, mais aucune épreuve n'a semblé abîmer le lien qui nous unit. Merci pour tous ces moments partagés en ta compagnie. J'ai hâte de faire la connaissance de ta chérie et de rencontrer le petit prince Raphaël, voué à un avenir radieux.

**Jérémy, Pauline, Antoine, Romain, Pierre G et Pierre G, Emmeline, Adrian, Brubru, Oussama, JB**, je suis extrêmement chanceux de tous vous connaître. Tous ces moments passés avec vous pendant ces 10 années de médecine, toutes ces soirées resteront des souvenirs indélébiles. Je n'ai pas pu être là ces derniers temps mais je compte bien me rattraper !

**Pierre, Laurent, Marine, Florence, Nadia, P-A**, mon arrivée dans le Limousin a été émotionnellement compliquée, mais j'ai eu la chance de rencontrer des co-internes d'exception que je peux compter maintenant parmi mes amis. Merci pour les soirées, les rigolades, les co-voiturages et les collocs !

**Les ariègeois, Romain, Mika, Ben, Sara, Ludo, Victor, Yann**, on ne partait pas gagnant dans la vie mais on s'en est bien sorti, bravo les gars. Quand je vois notre parcours je crois qu'on peut être tous fiers. Merci pour tout.

**Les Belges, Pierre, Flavia, Joaquim, Alexandra et George**, merci pour le soutien pendant toutes ces années, vous retrouver régulièrement sur Discord est toujours un plaisir. J'espère bien pouvoir remonter à Beloeil voir comment les petits ont poussé et goûter 2 ou 3 spéciales avec Jo (si ça peut se faire chez Patou, c'est mieux).

## Droits d'auteurs

---

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



## Liste des abréviations

---

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

ADO : Anti-Diabétique Oral

HAS : Haute Autorité de la Santé

HbA1c : Hémoglobine Glyquée

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

DCCT : Diabetes Control and Complications Trial

ACCORD : Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

VADT : Veteran Affairs Diabetes Trial

ADVANCE : Accelerating Data Value Across a National Community of Expert

RCV : Risque Cardio Vasculaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

ALD : Affection Longue Durée

SFD : Société Francophone de Diabétologie

EBM : Evidence Base Medicine

## Table des matières

Introduction.....	23
I. Généralités .....	24
I.1. Les objectifs de contrôle glycémique du diabète de type 2 .....	24
I.1.1. UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetes Study .....	24
I.1.2. ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes .....	24
I.1.3. VADT – Veteran Affairs Diabetes Trial.....	25
I.1.4. ADVANCE - Accelerating Data Value Across a National Community of Expert ....	25
I.1.5. Synthèse de ces études.....	26
I.2. La stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type II .....	27
I.2.1. L'introduction d'un traitement anti-diabétique .....	27
I.2.2. Cas particuliers des patients de plus de 75 ans.....	28
I.2.3. Focus sur les bithérapies .....	28
I.2.4. La place des gliflozines .....	29
I.3. Connaissances actuelles sur les pratiques de traitement du diabète de type II en bithérapie .....	30
I.4. La décision médicale .....	31
II. Méthodologie.....	32
II.1. Question de recherche .....	32
II.2. Objectifs de l'étude .....	32
II.3. Type d'étude .....	32
II.4. Population ciblée .....	32
II.5. Recueil des données .....	32
II.6. Analyse des données .....	33
III. Résultats .....	34
III.1. Caractéristiques des médecins ayant été sollicité .....	34
III.2. Caractéristiques des patients inclus .....	35
III.3. Les bithérapies prescrites.....	36
III.3.1. Moyenne d'âge des patients en fonction des traitements .....	36
III.3.2. Moyenne d'HbA1c des patients en fonction des traitements .....	37
III.3.3. Poids moyen des patients en fonction des traitements .....	37
III.3.4. IMC moyen des patients selon le traitement .....	38
III.3.5. Synthèse des données.....	39
III.4. Les bithérapies prescrites par tranche d'âge.....	39
III.5. L'équilibre glycémique .....	42
III.6. Les effets indésirables .....	44
IV. Discussion.....	45
IV.1. Validité interne.....	45
IV.1.1. Limites de l'étude.....	45
IV.1.2. Forces de l'étude .....	46
IV.2. Validité externe.....	46
IV.2.1. Un meilleur contrôle glycémique ?.....	46
IV.2.2. Des critères de choix difficile à révéler .....	47
IV.2.3. Comparaison à la littérature.....	48
IV.3. Perspectives.....	49

Conclusion.....	51
Références bibliographiques.....	52
Annexes .....	55
Serment d'Hippocrate.....	57

## Table des illustrations

---

Figure 1 : Répartition par genre (n = effectif) .....	35
Figure 2 : Répartition des tranches d'âge (n = effectif) .....	35
Figure 3 : Répartition des bithérapies (n = effectif) .....	36
Figure 4 : Moyenne d'âge (en années) selon traitement.....	36
Figure 5 : Moyenne d'HbA1c (en %) selon traitement.....	37
Figure 6 : Poids moyen (en Kg) selon traitement .....	37
Figure 7 : IMC moyen (en kg/m <sup>2</sup> ) selon traitement.....	38
Figure 8 : Proportion des thérapies avant 55 ans (n = effectifs).....	39
Figure 9 : Proportion des thérapies entre 55 et 65 ans (n = effectifs) .....	40
Figure 10 : Proportion des thérapies pour entre 65 et 75 ans (n = effectifs) .....	40
Figure 11 : Proportion des thérapies pour les plus de 75 ans (n = effectifs) .....	41
Figure 12 : HbA1c Moyen selon l'âge (en %) .....	42
Figure 13 : Traitements des patients à l'équilibre glycémique (n = effectifs).....	42
Figure 14 : Proportion des patients considérés à l'équilibre en fonction du traitement (en %) .....	43
Figure 15 : Effets indésirables recensés (n = effectif) .....	44

## Table des tableaux

---

Tableau 1 : Réponses des médecins sollicités .....	34
Tableau 2 : Récapitulatif des données recueillies .....	39
Tableau 3 : Les thérapies par tranche d'âge (n = effectif) .....	41
Tableau 4 : Equilibre glycémique des patients (n = effectif) .....	43

## Introduction

---

Une avancée majeure dans la médecine eu lieu il y a 100 ans. En effet, le 11 janvier 1922 la première injection d'insuline à l'homme était réalisée, sous forme d'extraits pancréatiques. Ce geste sauvera la vie du jeune Leonard Thompson, âgé de 14 ans et victime d'un coma diabétique(1). Un siècle plus tard, les connaissances sur la pathologie ont bien évolué, de la découverte des sulfamides hypoglycémiantes en 1942 aux incrétines-like et gliflozines plus récemment pour la prise en charge du diabète de type 2.

Dans le monde, il s'agit de la première pandémie non-contagieuse. On estime qu'une personne meurt du diabète toutes les 6 secondes. Pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il s'agit d'« un des principal tueur au monde »(2).

En France, en 2019, plus de 4,5 millions de personnes en France sont diabétiques, mais environ 1 million d'entre elles l'ignorent(3). La prévalence du diabète de type 1 (DT1) chez l'adulte est estimée entre 0,3 à 0,5 %, soit 10 % de l'ensemble des diabètes(4).

La prévalence du diabète de type 2 (DT2) diagnostiqué est de l'ordre de 4,5% de la population, soit environ 3 millions de patients. L'accroissement annuel du nombre de diabétiques est de l'ordre de + 6% par an(5).

La prise en charge efficace de cette pathologie est un enjeu de santé publique majeur.

Dans le cadre du DT2, la prescription d'antidiabétique oral (ADO) en première ligne de traitement est sans équivoque (metformine ou sulfamide en fonction du profil du patient). La multiplication des molécules ces dernières années nous propose un arsenal thérapeutique bien plus fourni quand l'objectif glycémique n'est plus atteint sous simple monothérapie.

Les données sur l'efficacité de ces traitements sont contradictoires. La Haute Autorité de la Santé (HAS) nous propose en 2013 des recommandations sur les stratégies médicamenteuses dans le contrôle de l'équilibre glycémique des patients diabétiques de type II mais les données sur les pratiques en médecine générale sont peu nombreuses. C'est ainsi que nous avons décidé d'entreprendre ce travail de thèse d'exercice, avec pour objectif principal d'identifier quelles sont les molécules mises en place en bithérapie dans le traitement du DT2 par les médecins généralistes en 2022.

# I. Généralités

---

## I.1. Les objectifs de contrôle glycémique du diabète de type 2

Les patients DT2 présentent un risque très augmenté de complications pouvant être invalidantes, principalement à cause de l'angiopathie diabétique.

Il existe une corrélation entre le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) et l'apparition de complications cardiovasculaires(6).

C'est dans ce cadre-là que pendant la deuxième moitié des années 2000, des études ont été spécifiquement menées avec pour but d'étudier le rôle du contrôle glycémique sur le risque cardio-vasculaire des patients. Ce sont les études Action to Control Cardiovascular Risk in Diabète (ACCORD), Veterans Affairs Diabète Trial (VADT) et Accelerating Data Value Across a National Community of Experts (ADVANCE), toutes parues en 2008.

Les premières conclusions étaient plutôt « négatives » car il ressortait de ces études que le contrôle glycémique n'avait pas réduit la mortalité cardio-vasculaire dans les différentes conditions analysées. Il est même apparu une surmortalité globale significative dans le bras de contrôle glycémique intensifié dans l'étude ACCORD. Cette découverte a nécessité l'interruption de bras de contrôle avant la date prévue pour la fin de l'étude. Et pourtant, l'étude UKPDS à 20 ans montrait, à contrario, des résultats plus positifs.

### I.1.1. UKPDS - United Kingdom Prospective Diabetes Study(7)

Il s'agissait d'une étude prospective réalisée au Royaume-Uni, incluant des patients pris en charge précocement et de manière intensive 3 mois après le diagnostic de DT2. Elle observait les décès par infarctus du myocarde et toute cause confondues en objectif primaire, et les complications microvasculaires en objectifs secondaires.

Elle montrait un effet favorable d'un meilleur contrôle glycémique durant les 10 premières années de l'étude qui se maintenait les 10 années suivantes.

Cette étude pouvait faire poser l'hypothèse que le contrôle glycémique était bénéfique sur toutes les complications du DT2 s'il était entrepris tôt.

### I.1.2. ACCORD – Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes(8)

Il s'agissait d'une étude prospective avec plus de 10 000 patients séparés en deux bras, un bras « standard » (avec objectif d'HbA1c de 7% à 7.9%) et un bras dit « intensif » (avec objectif d'HbA1c à 6%).

Elle concluait à "l'absence de bénéfice d'un traitement de l'hyperglycémie intensif, mais tard dans l'histoire du DT2 âgé et à haut risque cardio-vasculaire (RCV)". Il existait même un risque de surmortalité en partie seulement cardiovasculaire dans le bras « intensif ». Il s'agissait des patients présentant une hyperglycémie chronique depuis des années, chez lesquels l'abaissement de l'HbA1c était de 6.1 à 7% pour une cible à 6%, avec une association

d'antidiabétiques oraux et d'insuline. Il existait un nombre considérable d'hypoglycémie grave chez ces patients. Le nombre d'infarctus non létaux a cependant été réduit. Et lorsque les patients de ce groupe-là n'avaient pas d'antécédent cardio-vasculaire et une HbA1c de départ < 8%, le nombre d'événements cardio-vasculaire létaux était plus faible que dans le « bras » standard.

Cette étude ne remettait donc pas en cause l'intérêt de traiter la glycémie avec des objectifs stricts. Elle pointait le relatif danger de le faire de façon si exigeante (< 6,5 %), si vite (< 6 mois) et si tardivement chez des sujets très fragiles dont les valeurs d'HbA1c étaient à plus de 8 % depuis des années (9).

### **I.1.3. VADT – Veteran Affairs Diabetes Trial (10)**

Elle a été menée chez des hommes DT2 à haut risque cardio-vasculaire, pendant 5 ans et demi. Aucune surmortalité n'a été retenue dans le bras intensifié, mais aucune réduction de la mortalité non plus dans un premier temps.

En revanche, deux points sont à retenir :

- Selon l'ancienneté du diabète (0-10 ans ou 10-20 ans), l'intensification du contrôle glycémique s'accompagnait d'une réduction du risque cardio-vasculaire ou au contraire d'un surrisque cardiovasculaire. Dans le bras intensif de VADT, ont été enregistré en moyenne 4 fois plus d'hypoglycémies de toutes formes, dont certaines graves et ayant nécessité une assistance médicale, voire une hospitalisation.

- Un sous-groupe de cette étude a bénéficié d'une mesure des calcifications artérielles (coronaires, mésentériques) et, selon l'importance de celles-ci (absentes à très marquées), le renforcement du contrôle glycémique a amélioré ou, à l'inverse, aggravé le RCV. Les effets du suivi à 15 ans de l'étude VADT ont été publiés en 2019.

En somme, un patient diabétique plus jeune, dont le diabète était assez récent, tirait profit, y compris sur le plan cardio-vasculaire, à maintenir des glycémies proches de la normale. Ce bénéfice disparaissait si le patient était pris en charge tard et de façon trop stricte, surtout s'il était fragile et âgé.

### **I.1.4. ADVANCE - Accelerating Data Value Across a National Community of Expert (11)**

Il s'agissait d'une étude qui a proposé le suivi pendant plus de 5 ans d'un nombre important de patients (11 140). Une partie recevait un traitement standard, une autre recevait un traitement intensif avec objectif HbA1c < 6,5%.

Les principaux critères d'évaluation étaient des composites d'événements macro vasculaires majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel) et d'événements microvasculaires majeurs (néphropathie ou rétinopathie nouvelle ou aggravée), évalués conjointement et séparément.

Une fois de plus, aucun bénéfice du contrôle glycémique intensif sur le risque cardio vasculaire n'a été signalé, mais pas de sur risque non plus.

### I.1.5. Synthèse de ces études

Chez les DT2 en prévention secondaire ou à très haut RCV âgés de plus de 65-70 ans, atteint de diabète depuis plus de 10 années, il convient d'éviter les schémas exposant au risque d'hypoglycémies iatrogènes graves.

Lorsque le sujet est pris en charge d'emblée ou très tôt, le contrôle glycémique peut être plus intensif, en reconsidérant ou en renforçant la thérapeutique hypoglycémiante au maximum tous les 6 mois, donc sur la base de mesures de l'HbA1c trimestrielles. Il est convenu d'utiliser des médicaments et des associations aussi neutres que possible sur le plan pondéral, avec un risque hypoglycémique faible ou nul.

C'est à la lumière de ces travaux qu'en 2009, la HAS inscrit à son programme de travail l'élaboration de recommandations les objectifs de contrôle glycémique du DT2. L'objectif de ce travail était d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients adultes atteints d'un DT2, en termes d'objectif glycémique. Ce travail a abouti aux recommandations que nous connaissons aujourd'hui (12):

#### -> Cas Général :

- La plupart des patients DT2 : HbA1c cible < 7%
- DT2 nouvellement diagnostiqué : HbA1c cible < 6.5%
- DT2 avec comorbidités grave, ou espérance de vie limité, ou intensification glycémique qui provoque des hypoglycémies : HbA1c cible < 8%

#### -> Personnes Âgées :

- Dites « vigoureuses » : HbA1c cible < 7%
- Dites « fragiles » : HbA1c cible < 8%
- Dites « malades », dépendantes : HbA1c cible < 9%

#### -> Patients avec ATCD cardio-vasculaires :

- Complication macro-vasculaire non évolué : HbA1c cible < 7%
- Complication macro-vasculaire évolué : HbA1c cible < 8%

#### -> Patients avec IRC :

- IRC modéré : HbA1c cible < 7%
- IRC sévère : HbA1c cible < 8%

#### -> Patientes enceintes ou envisageant de l'être :

- Avant d'envisager la grossesse : HbA1c cible < 6.5%

- Durant la grossesse : HbA1c cible < 6.5% et glycémies <0.95 g/L à jeun et <1.20 g/L en post-prandial à 2h

## **I.2. La stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type II**

Ce même groupe de travail a élaboré un schéma général de la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du DT2 en tenant compte de quatre critères discutés et validés par le groupe de travail et documentés par l'analyse de la littérature :

- Les données de morbi mortalité quand elles existaient puis l'effet sur le taux d'HbA1c
- Les critères de tolérance (action sur le poids et risque de survenue d'hypoglycémies)
- La sécurité (recul sur la sécurité des nouvelles molécules)
- Le coût (coût journalier du traitement pharmacologique).

Chaque étape et stratégie de traitement a été discuté jusqu'à parvenir à l'accord d'au moins 80% des membres du groupe, par vote. Toujours en tenant compte des différents critères, chaque stratégie se veut la plus efficace, la moins coûteuse et celle pour laquelle le recul d'utilisation est le plus important. En effet au moment de la réalisation de ces travaux, il n'existait pas de données comparant les différentes stratégies thérapeutiques.

### **I.2.1. L'introduction d'un traitement anti-diabétique**

Quelle que soit l'étape de la stratégie thérapeutique du contrôle glycémique, il est recommandé de prendre en compte l'environnement social, familial et culturel du patient (activité professionnelle, rythme des repas...) et de réévaluer l'application des mesures hygiéno-diététiques et de les renforcer si nécessaire. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place de ces mesures un traitement médicamenteux sera débuté.

Afin de favoriser leur tolérance, les traitements seront démarrés aux doses minimales recommandées qui seront augmentées progressivement jusqu'aux doses maximales tolérées ou jusqu'à l'atteinte de l'objectif. Bien entendu il est recommandé d'informer le patient des avantages et inconvénients des traitements proposés et de tenir compte de leur acceptabilité.

La réévaluation du traitement régulière du traitement est nécessaire, voir sans délai en cas de signes cliniques liés à l'hyperglycémie ou d'intolérance au traitement.

En l'absence de signes cliniques (syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement), le traitement est débuté par une monothérapie. En cas de symptômes ou de diabète très déséquilibré avec des glycémies répétées supérieures à 3 g/l ou un taux d'HbA1c supérieur à 10 %, une bithérapie voire une insulinothérapie peuvent être instaurées d'emblée. Dans cette situation, lors de la réévaluation du traitement, si le diabète est bien contrôlé, on pourra être amené à passer d'une bithérapie à une monothérapie voire à l'arrêt du traitement, ou d'une insulinothérapie à un traitement oral.

### **I.2.2. Cas particuliers des patients de plus de 75 ans**

Plusieurs caractéristiques doivent être prises en compte au cours de la prise en charge des personnes âgées :

- Altération de la fonction rénale,
- Polymédication,
- Risque élevé d'hypoglycémie et conséquences plus délétères de l'hypoglycémie,
- Risque de dénutrition.

Si la situation le permet la metformine et/ou un sulfamide hypoglycémiant peut être utilisé avec précaution. Dans cette population, lorsque les sulfamides hypoglycémiant ne peuvent être utilisés, les inhibiteurs de la DPP-4 peuvent être une alternative aux sulfamides, en bithérapie avec la metformine (selon les recommandations de la HAS).

Lorsque les ADO ne peuvent pas être utilisés, l'insulinothérapie est recommandée, avec recours éventuel à une tierce personne. Cependant, pour les personnes âgées « fragiles » ou « malades », et si l'écart à l'objectif est faible (moins de 0,5 % en valeur absolue d'HbA1c), l'absence de traitement médicamenteux du contrôle glycémique peut être envisagée, avec une surveillance de la glycémie.

En cas de situation aiguë contre-indiquant temporairement les ADO (par exemple déshydratation avec insuffisance rénale fonctionnelle), ceux-ci doivent être interrompus, avec une surveillance accrue de la glycémie et un recours éventuel à l'insuline le temps de l'épisode.

En cas de situation à risque de déséquilibre du diabète (par exemple un épisode infectieux), une surveillance accrue de la glycémie et le recours éventuel à l'insuline sont recommandés.

L'utilisation des analogues du GLP-1 n'est actuellement pas recommandée chez les personnes âgées du fait d'une expérience clinique limitée.

### **I.2.3. Focus sur les bithérapies**

Pour les patients traités uniquement par metformine :

- Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par metformine, l'association metformine + sulfamide hypoglycémiant est recommandée en surveillant la prise de poids et la survenue d'hypoglycémies.
- En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c :
  - association metformine + répaglinide si irrégularité de la prise alimentaire ;
  - association metformine + inhibiteurs des alphaglucosidases si la survenue d'hypoglycémies est une situation préoccupante ;
  - association metformine + inhibiteurs de la DPP-4 si la survenue d'hypoglycémies ou la prise de poids sont préoccupantes.
- En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :

- association metformine + insuline ;
- association metformine + analogues du GLP-1 si (Indice de Masse Corporelle) IMC  $\geq 30$  ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.
- En cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiantes et en cas d'échec de la bithérapie orale, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :
  - association metformine + insuline
  - association metformine + analogues du GLP-1 si IMC  $\geq 30$  ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante

Pour les patients traités uniquement par sulfamide hypoglycémiant :

- Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée) et si l'écart à l'objectif est inférieur à 1 % d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés
  - association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs des alphaglucosidases,
  - association sulfamide hypoglycémiant + inhibiteurs de la DPP-4
- Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée) et si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés
  - association sulfamide hypoglycémiant + insuline ;
  - association sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP-1 si IMC  $\geq 30$  ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.
- Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée) et en cas d'échec de la bithérapie orale, les schémas thérapeutiques suivants peuvent être proposés :
  - association sulfamide hypoglycémiant + insuline ;
  - association sulfamide hypoglycémiant + analogues du GLP-1 si IMC  $\geq 30$  ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.

Pour les patients traités par un autre antidiabétique :

- Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par répaglinide, inhibiteurs des alphaglucosidases ou inhibiteurs de la DPP-4 (metformine et sulfamide hypoglycémiant non tolérés ou contre-indiqués), il est recommandé d'introduire l'insulinothérapie.

#### **I.2.4. La place des gliflozines**

Ce sont des inhibiteurs du GLP-2 qui possèdent l'AMM depuis 2020. Ces molécules sont indiquées pour les patients DT2, insuffisamment contrôlés par mono ou bithérapie d'antidiabétique oral (13).

La HAS considère que les gliflozines, en association avec une molécule standard (metformine en priorité), apportent un progrès thérapeutique dans la prise en charge des patients DT2 en échec en monothérapie.

D'après les dernières études scientifiques disponibles ces molécules contribuent à la maîtrise du diabète mais surtout permettent de réduire le risque de complications cardiovasculaires (en prévention primaire ou secondaire).

Elles doivent être utilisées en deuxième ou troisième ligne (c'est-à-dire après l'échec des mesures hygiéno-diététiques et la mise en place d'une monothérapie) et toujours en association avec metformine, ou en cas d'intolérance à un sulfamide (14).

### **I.3. Connaissances actuelles sur les pratiques de traitement du diabète de type II en bithérapie**

Parmi les différentes molécules dans l'arsenal thérapeutique à disposition du médecin généraliste, la metformine est le traitement de choix en première intention (en dehors de contre-indication). Au fil de l'évolution de la maladie, il se pose la question d'une bithérapie.

Nous venons de voir que la HAS dans ses recommandations de 2013 préconise en première intention l'association de Metformine avec un sulfamide hypoglycémiant en cas d'échec de la monothérapie avec règles hygiéno-diététiques.

La société francophone de diabétologie (SFD) est plutôt en faveur d'une association Metformine avec un inhibiteur DPP4, voire d'emblée des stratégies injectables (analogues GLP-1), dans le cadre de maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque ou lésions athéromateuses (15). Le référentiel de 2021 de la SFD préconise, en première intention le recours aux règles hygiéno-diététique puis à la Metformine si nécessaire. Dans les situations communes – c'est-à-dire âge inférieur à 75 ans, IMC inférieur à 35 kg/m<sup>2</sup>, absence de maladie athéromateuse, insuffisance cardiaque ou insuffisance rénale – elle recommande en deuxième intention l'association avec inhibiteur DPP4, analogue GLP1 ou gliflozine si l'objectif glycémique n'est pas atteint.

Publiée en 2020, une étude prospective réalisée par questionnaire informatisé avait pour objectif d'évaluer les pratiques des médecins généralistes du Nord-Pas-de-Calais après non atteinte de l'objectif glycémique sous Metformine seule. Elle révèle que 48.2% choisissaient les Inhibiteurs DPP4, 28.2% les sulfamides et 23.6% les autres classes thérapeutiques (16).

L'étude EVOLUTIV en 2013, a été conduite en France sur internet en interrogeant 135 généralistes et 135 diabétologues. Elle montrait que les médecins généralistes privilégiaient le maintien des stratégies orales et sous utilisaient les stratégies injectables (analogues GLP1 et insuline). Le recours à la classe des inhibiteurs des DPP-4 en ajout à la metformine prédominait tant chez les MG que les spécialistes avec un recours plus tardif aux analogues GLP1 chez les MG particulièrement (17).

L'étude DISCOVER (18), publiée en 2019 et réalisée dans 37 pays avec un échantillon de 14668 patients, s'était intéressée aux anti-diabétiques prescrits en seconde ligne de traitement. 72% des patients étaient traité par Metformine en association avec une autre molécule. Parmi eux 32,8% avaient des inhibiteurs DPP4 et 30% avaient des sulfamides. Seulement 6% été traitées par gliflozine et 1% par des analogues GLP-1. L'étude révèle que le statut socio-économique entrait en compte dans les critères de prescription des molécules dans certains pays en fonction des systèmes de protection sociale.

Une autre étude, observationnelle multicentrique rétrospective publiée en Espagne en 2014, recrutant 1407 patients, s'est concentré sur le contrôle métabolique (HbA1c), la tolérance et l'observance des traitements inhibiteurs DPP4 vs Sulfamides. Les patients traités par inhibiteur DPP-4 montraient un meilleur contrôle de l'hémoglobine glyquée, une meilleure tolérance et moins de survenue d'événements cardiovasculaire [\(19\)](#).

Une revue de littérature avec méta-analyse d'essais cliniques a permis d'inclure 4 études comparant l'efficacité du glimépiride vs inhibiteur DPP-4 en association avec les biguanides sur le critère principal du contrôle de l'hémoglobine glyquée. Cet article décrit à l'inverse une meilleure efficacité du glimépiride [\(20\)](#).

On trouve également une étude comparant l'efficacité du glimépiride vs analogue GLP-1 en association avec les biguanides, sur le critère de l'équilibre de l'hémoglobine glyquée avec des efficacités comparables [\(21\)](#).

Les résultats sur des études comparant l'efficacité de ces molécules peuvent parfois être contradictoires. Si les recommandations sur la prescription d'antidiabétiques en première ligne de traitement sont sans équivoque, il se pose la question de la molécule la plus adaptée à rajouter en bithérapie quand l'objectif glycémique n'est pas atteint en monothérapie.

#### **I.4. La décision médicale**

La décision médicale partagée prend en compte deux étapes clés de la relation entre un professionnel de santé et un patient.

- Le premier temps est consacré à l'échange d'information, au partage et à la délibération.
- Le deuxième temps est celui de la décision. Il se conclut avec le choix posé entre plusieurs options, par un accord mutuel.

Ce modèle à l'avantage de prendre le point de vue de la personne malade, éclairé et soutenu par les explications techniques, l'expérience et la bienveillance du médecin [\(22\)](#).

L'Evidence Based Medicine (EBM), en français médecine fondée sur les preuves, est un concept qui consiste à fonder les décisions cliniques sur les connaissances théoriques et sur les preuves scientifiques. L'EBM combine les données de la recherche, l'expérience clinique du médecin et les préférences du patient [\(23\)](#).

Le médecin généraliste se retrouve au croisement de ces deux concepts. Dans le cas de notre sujet d'étude, on retrouve des données parfois contradictoires sur l'efficacité des différentes molécules. On retrouve également quelques disparités dans les recommandations des sociétés savantes. La HAS préconise les sulfamides en deuxième ligne de traitement alors que la SFD recommande plutôt les inhibiteurs DPP4 ou analogues GLP1.

Le vécu du patient et sa tolérance au traitement, tout comme sa situation sociale et familiale sont des éléments importants à prendre en compte dans la décision médicale partagée. Les arbres décisionnels sont des outils nécessaires, mais parfois insuffisants dans l'acte de prescription.

Ce sont ces questionnements qui nous ont amené à proposer ce travail de recherche qui a pour objectif d'observer les pratiques en soins primaires.

## II. Méthodologie

---

### II.1. Question de recherche

Les données sont assez rares sur les pratiques des médecins généralistes vis-à-vis des traitements mis en place en deuxième ligne dans le traitement des patients atteint de diabète de type II. Ils jouent pourtant un rôle de coordinateur dans le suivi du contrôle de l'équilibre glycémique du patient diabétique. C'est pourquoi nous avons choisi la question de recherche suivante : « Quelles sont les pratiques des médecins généralistes dans la prescription de bithérapie anti-diabétique chez les patients diabétiques de type II ? »

### II.2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'identifier les molécules mises en place en bithérapie dans le traitement du DT2 par les médecins généralistes et leur proportion.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Evaluer l'efficacité de ces thérapies sur le contrôle de l'équilibre glycémique
- Evaluer la tolérance de ces thérapies
- Identifier des critères de choix d'une molécule par les médecins généralistes

### II.3. Type d'étude

L'étude visait à identifier les traitements antidiabétiques des patients DT2 en bithérapie. Pour cela nous avons choisi de réaliser une étude quantitative rétrospective par recueil de données sur les logiciels médicaux des différents médecins ayant été sollicités pour ces travaux.

### II.4. Population ciblée

Nous avons sollicité différents médecins généralistes installés en région Midi-Pyrénées et Limousin (Ariège, Haute-Garonne, Corrèze et Haute-Vienne) et avons inclus dans cette étude les patients adultes atteint d'un DT2 et traité par bithérapie anti-diabétique suivis par ces médecins.

### II.5. Recueil des données

Le recueil des données était effectué à partir des logiciels médicaux des médecins ayant acceptés de participer à l'étude, après nous avoir fourni la liste de leurs patients en affection longue durée (ALD) pour diabète récupéré sur le site de l'assurance maladie (ameli.fr).

Aucune démarche réglementaire n'a été faite car les données sont anonymisées.

Pour chaque patient répondant aux critères d'inclusion, nous avons récupéré les données suivantes quand elles étaient présentes :

- Le sexe, l'âge, le poids, la taille, IMC
- La bithérapie anti-diabétique en cours
- La dernière HbA1c
- La survenue d'effets indésirables (hypoglycémie, troubles digestifs, etc...) survenus dans les 12 mois précédents le jour du recueil de données, si toutefois ceux-ci avaient été notés dans le dossier comme imputables au traitement par le médecin traitant.

Ce recueil s'est étendu d'Avril 2022 à Aout 2022.

## II.6. Analyse des données

L'ensemble des données ont été anonymisées.

Elles ont été retranscrites sur un tableur Excel, avec analyse des variables :

- Sexe
- Âge (âge en années au moment du recueil de données)
- Poids (en kg)
- IMC (dernier IMC mesuré en kg/m<sup>2</sup>)
- HbA1C (dernière HbA1C en %)

Les effets indésirables ont été répertoriés.

Les traitements ont été relevé dans le tableur sous l'appellation T1 ou T2 en fonction de leur ordre d'apparition sur la dernière ordonnance de renouvellement, sans présupposer de laquelle des deux molécules a été introduite en 2eme intention.

Pour l'analyse des résultats de l'HbA1c nous n'avions pas de données concernant la fonction rénale ni les complications cardio-vasculaires des patients inclus. En tenant en compte les âges des patients, nous avons considéré (à l'aide des recommandations HAS) que pour cette recherche :

- L'objectif glycémique cible pour les patients de moins de 65 ans était  $\leq$  à 6.5%
- L'objectif glycémique cible pour les patients de plus de 65 ans était  $\leq$  à 7%

Les différentes données seront analysées en fonction de la bithérapie en cours.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel BiostaTGV®.

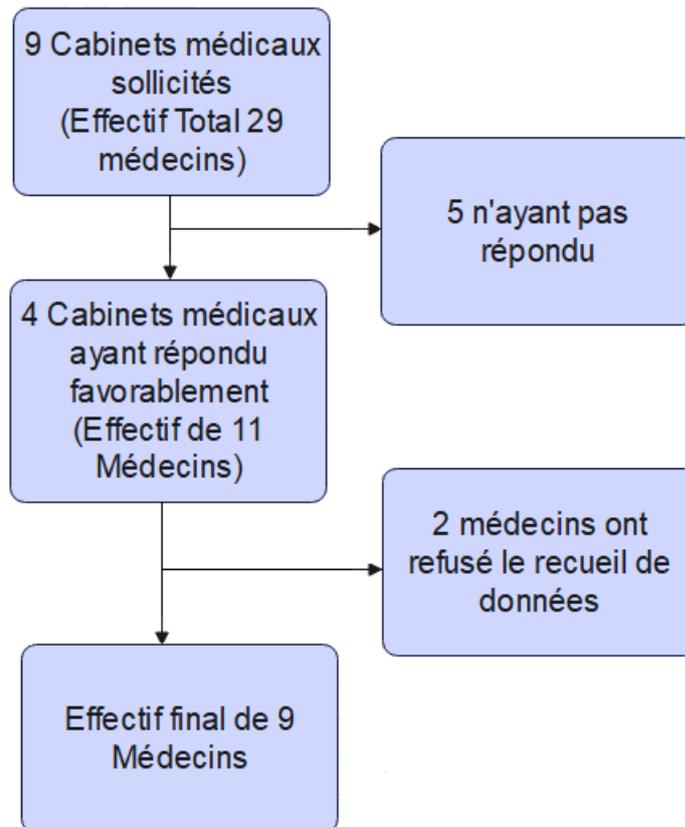
Les valeurs qualitatives étaient exprimées en nombre et en pourcentage. Les tests du Chi2 ou de Fischer (s'il y avait moins de 5 patients dans un groupe) ont été utilisé pour les comparaisons des variables qualitatives. Le seuil de significativité pour l'ensemble des analyses statistiques était fixé à  $p < 0,05$ .

### III. Résultats

---

#### III.1. Caractéristiques des médecins ayant été sollicité

Tableau 1 : Réponses des médecins sollicités



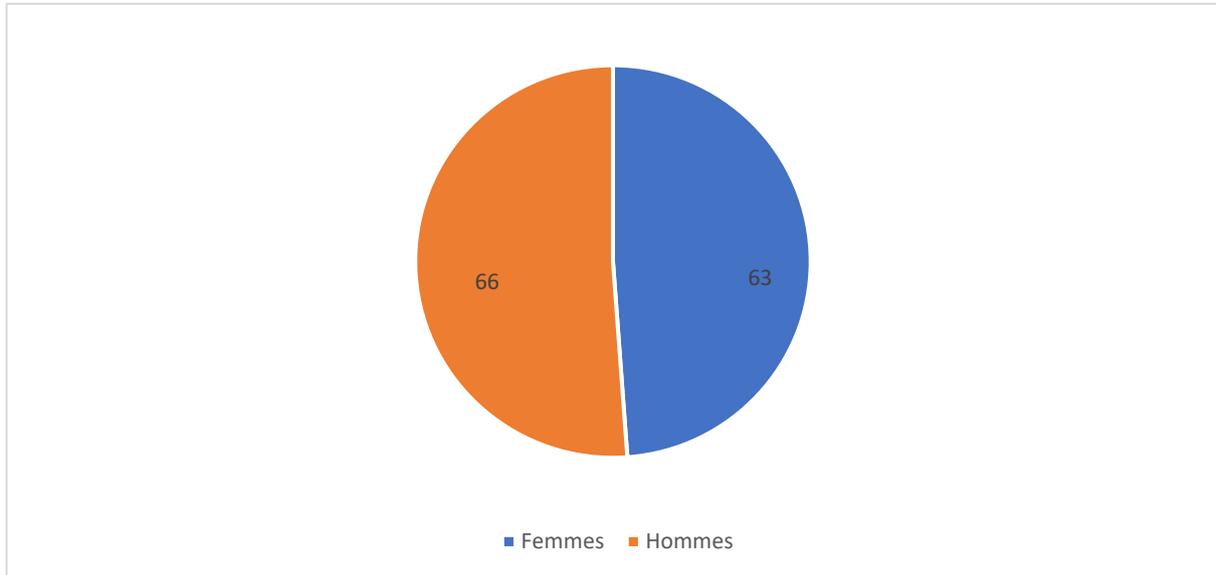
Nous avons sollicité 12 médecins généralistes, parmi nos connaissances, travaillant dans 9 cabinets médicaux de groupe différents. Nous leur avons demandé par leur biais de solliciter leurs collègues associés, portant le nombre de médecins sollicités à un effectif de 29 médecins.

9 médecins généraliste, dont 3 MSU, ont accepté de nous donner accès aux données de leur patients, répartis dans 4 cabinets libéraux de groupe. Parmi ces médecins, 6 sont des femmes et 3 sont des hommes. 3 exercent en Ariège (09), 3 exercent en Haute-Garonne (31), 2 en Corrèze (19) et 1 en Haute-Vienne (87).

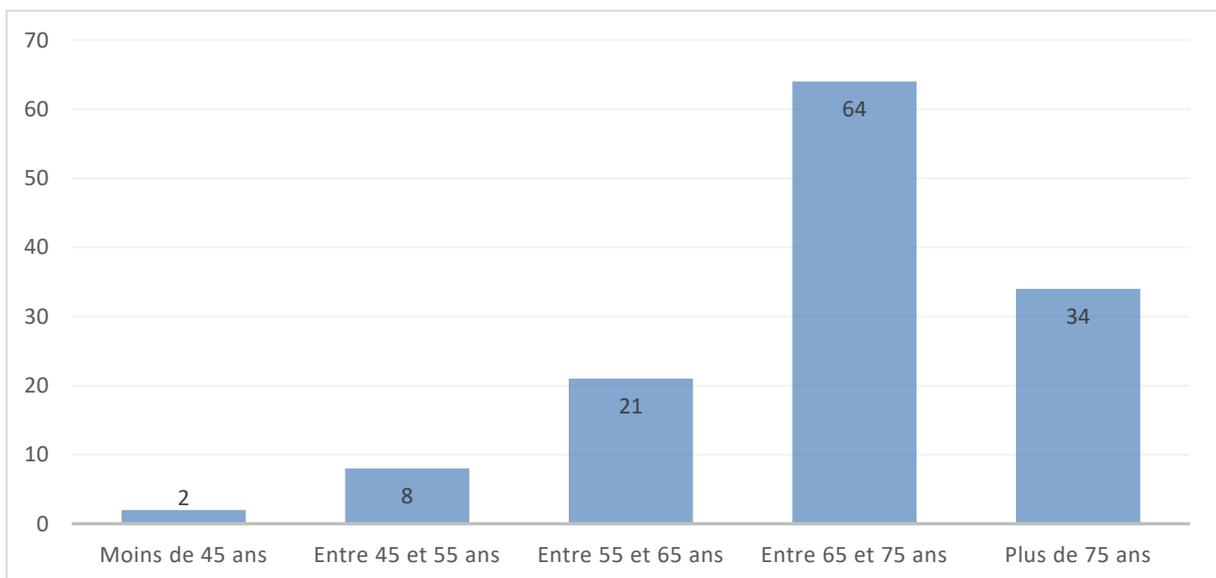
6 exercent en milieu rural et 3 en milieu semi-rural.

### III.2. Caractéristiques des patients inclus

Après inclusion, nous avons obtenu un échantillon de 129 patients adultes, traités par une bithérapie pour un diabète de type 2.



L'âge moyen de l'échantillon était de 69.7 ans (écart type = 10.17). La tranche d'âge la plus représentée était celle des 65 – 75 ans.



Le poids moyen était de 83.1 kg (écart type = 16.86) pour un IMC moyen de 29.9 kg/m<sup>2</sup> (écart type = 6.83).

L'HBA1C moyenne était de 7.12% (écart type = 1.02).

### III.3. Les bithérapies prescrites

La bithérapie la plus prescrite était l'association Biguanide + Inhibiteurs DPP4 (41,9%).

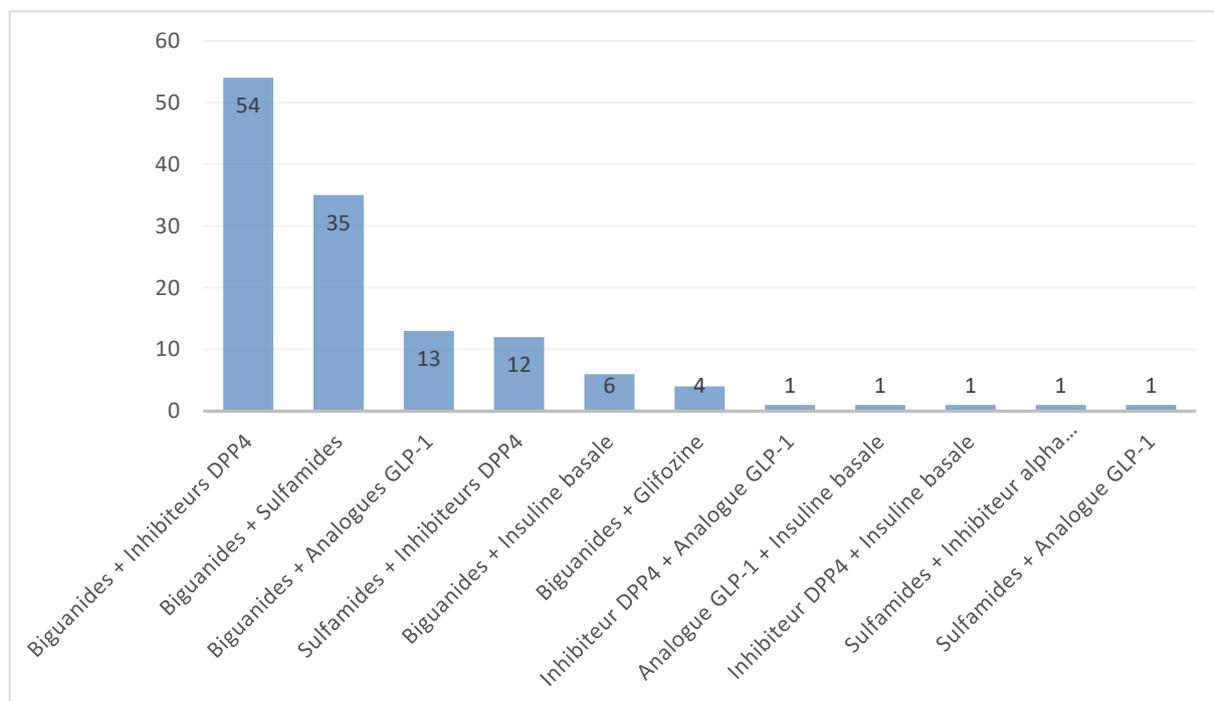


Figure 3 : Répartition des bithérapies (n = effectif)

#### III.3.1. Moyenne d'âge des patients en fonction des traitements

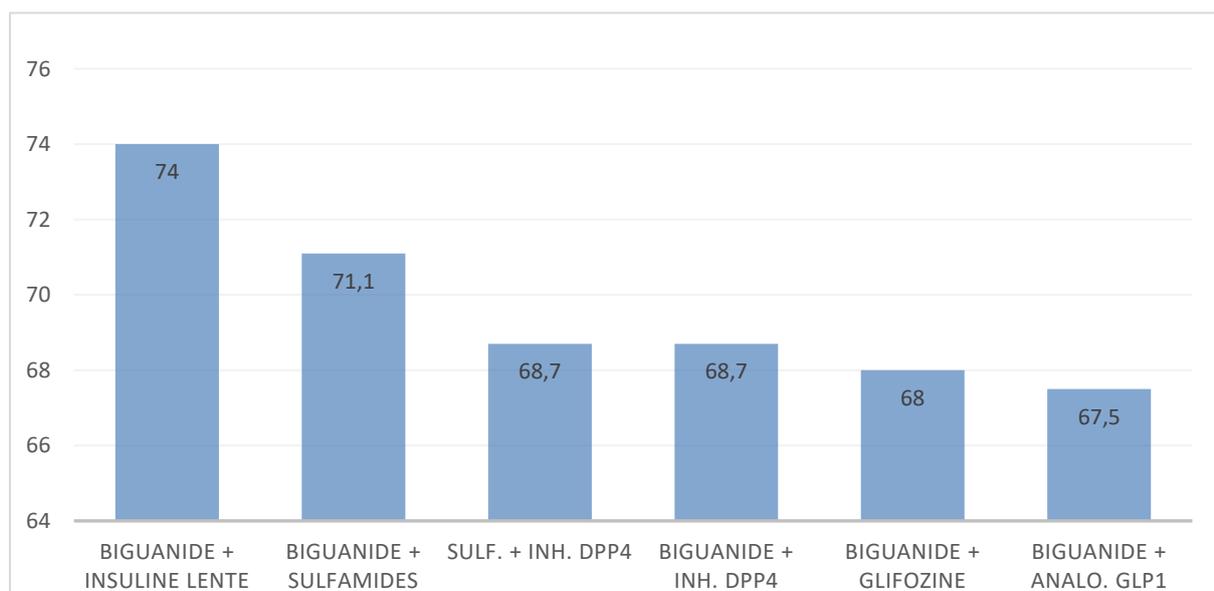


Figure 4 : Moyenne d'âge (en années) selon traitement

### III.3.2. Moyenne d'HbA1c des patients en fonction des traitements

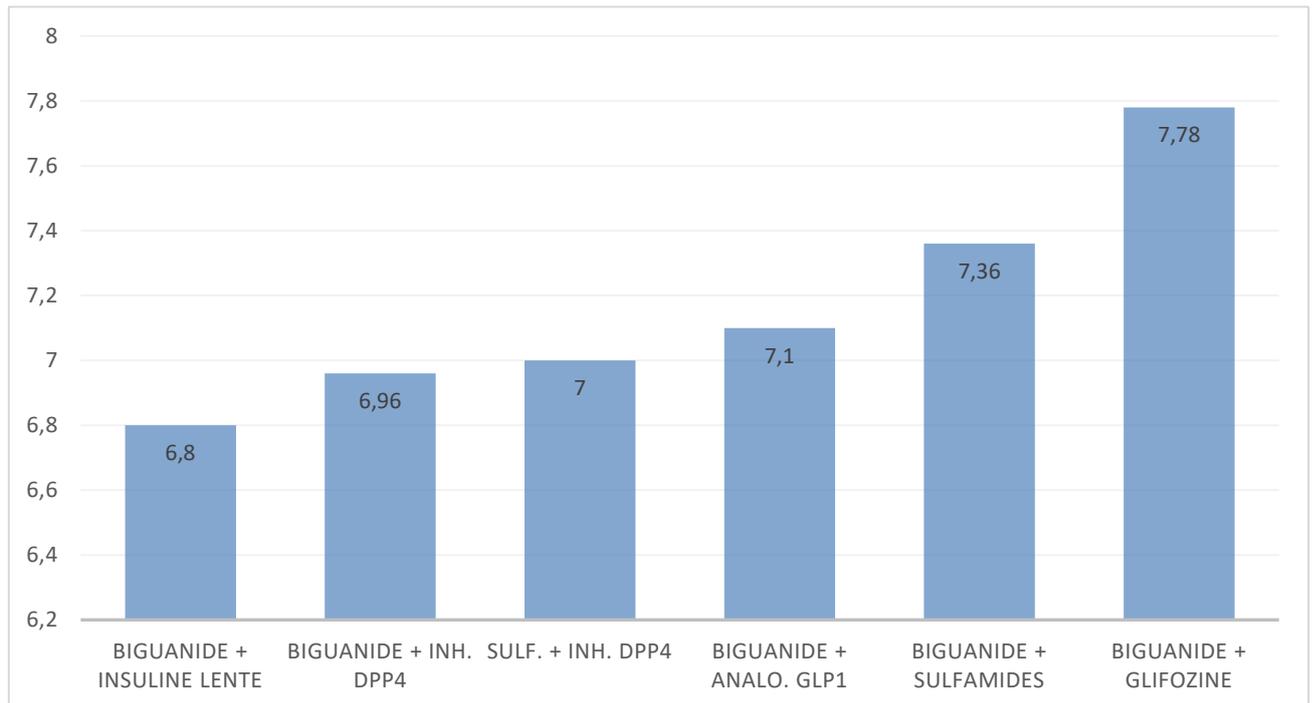


Figure 5 : Moyenne d'HbA1c (en %) selon traitement

### III.3.3. Poids moyen des patients en fonction des traitements

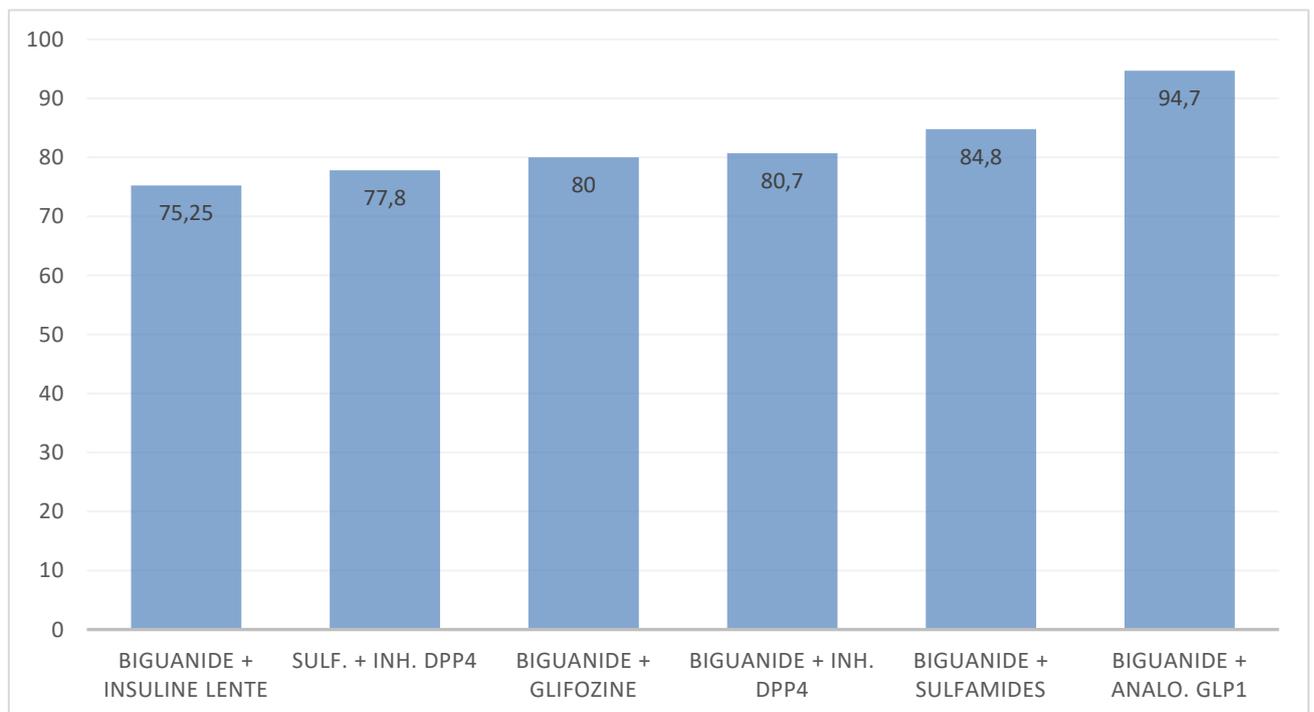


Figure 6 : Poids moyen (en Kg) selon traitement

### III.3.4. IMC moyen des patients selon le traitement



Figure 7 : IMC moyen (en kg/m<sup>2</sup>) selon traitement

Les données d'IMC étaient manquantes pour l'association Biguanide + Insuline lente.

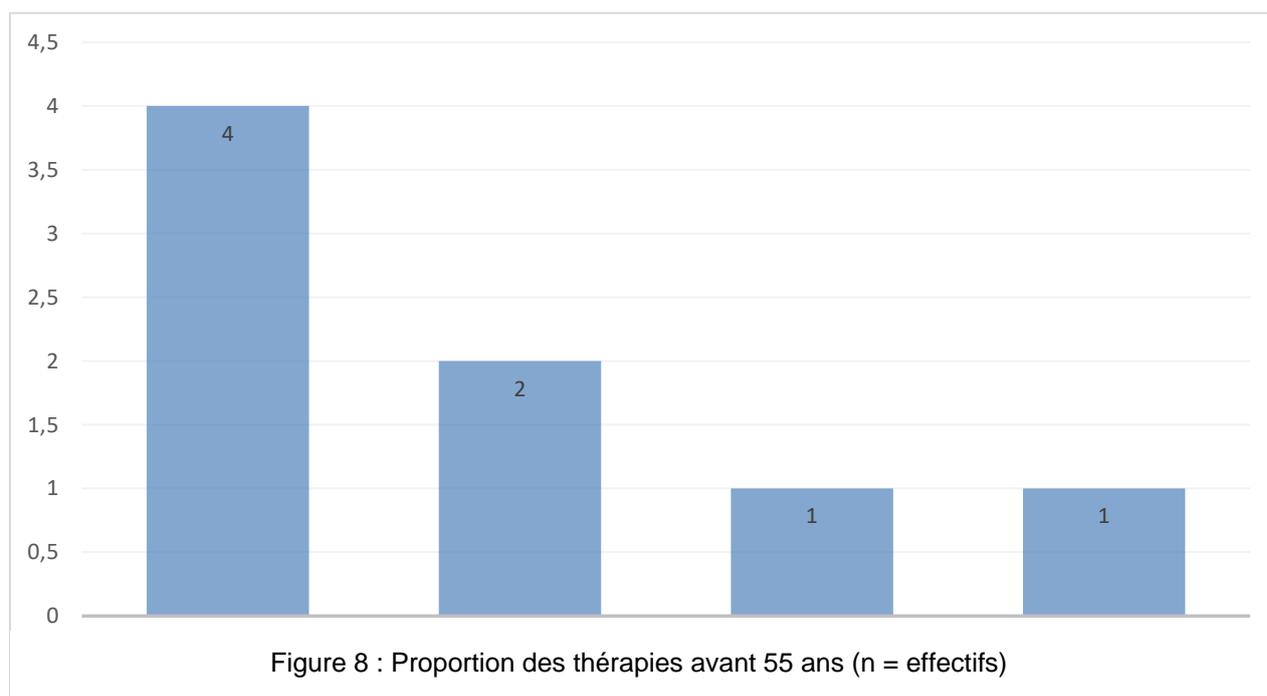
Les patients avec des IMC élevés avaient plus de chance d'être traités par l'association Biguanide + Analogue GLP1. L'analyse de ces résultats ne retrouve pas de différence statistiquement significative avec  $p = 0.770$ . Ce manque de puissance peut être expliqué par un effectif trop faible.

### III.3.5. Synthèse des données

Tableau 2 : Récapitulatif des données recueillies

	Effectif	Âge Moyen (en années)	HbA1c Moyenne	Poids Moyen	IMC Moyen
<b>Biguanide + Inhibiteur DPP4</b>	54 (41,9%)	68.7	6.96	80.7	28.8
<b>Biguanide + Sulfamide</b>	35 (27,1%)	71.1	7.36	84.8	28.5
<b>Biguanide + Analogue GLP1</b>	13 (10,1%)	67.5	7.1	94.7	33.2
<b>Sulfamide + Inhibiteur DPP4</b>	12 (9,3%)	68.7	7	77.8	27.8
<b>Biguanide + Insuline lente</b>	6 (4,7%)	74	6.8	75.25	Pas de données
<b>Biguanide + Gliflozine</b>	4 (3,1%)	68	7.78	80	28.1
<b>Autre</b>	5	75.2	7.36	87.5	33.56

### III.4. Les bithérapies prescrites par tranche d'âge



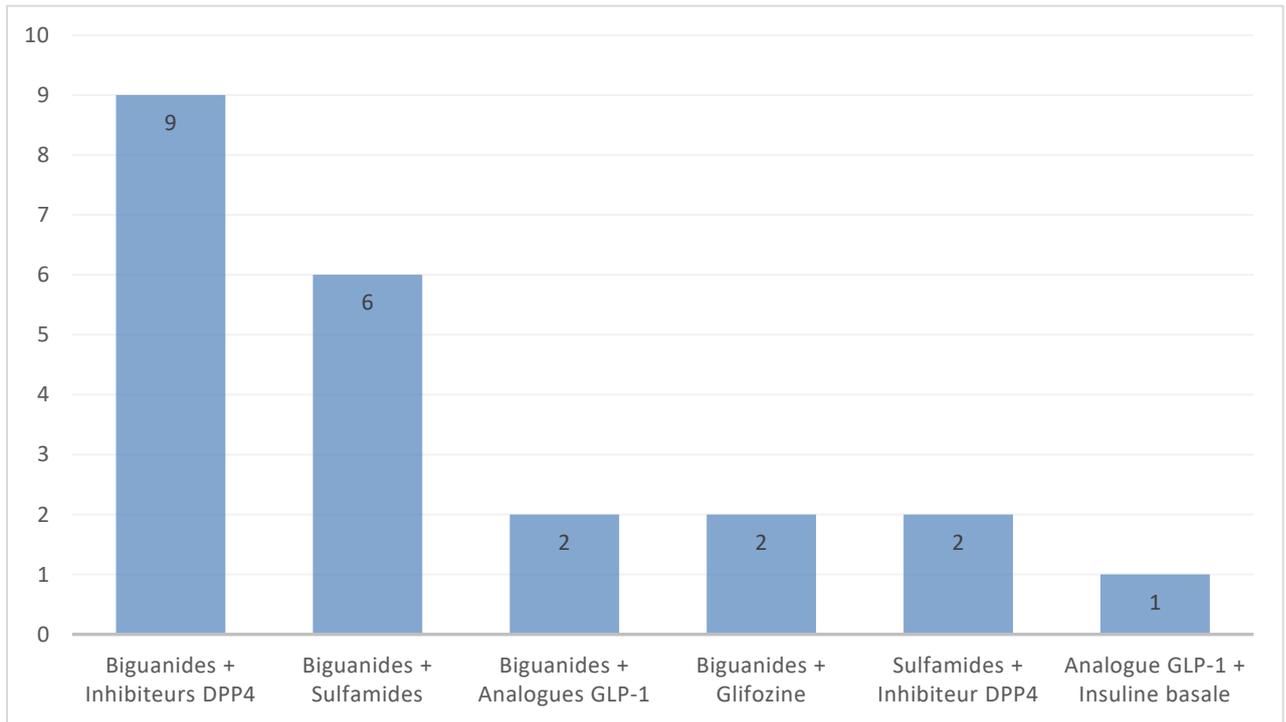


Figure 9 : Proportion des thérapies entre 55 et 65 ans (n = effectifs)

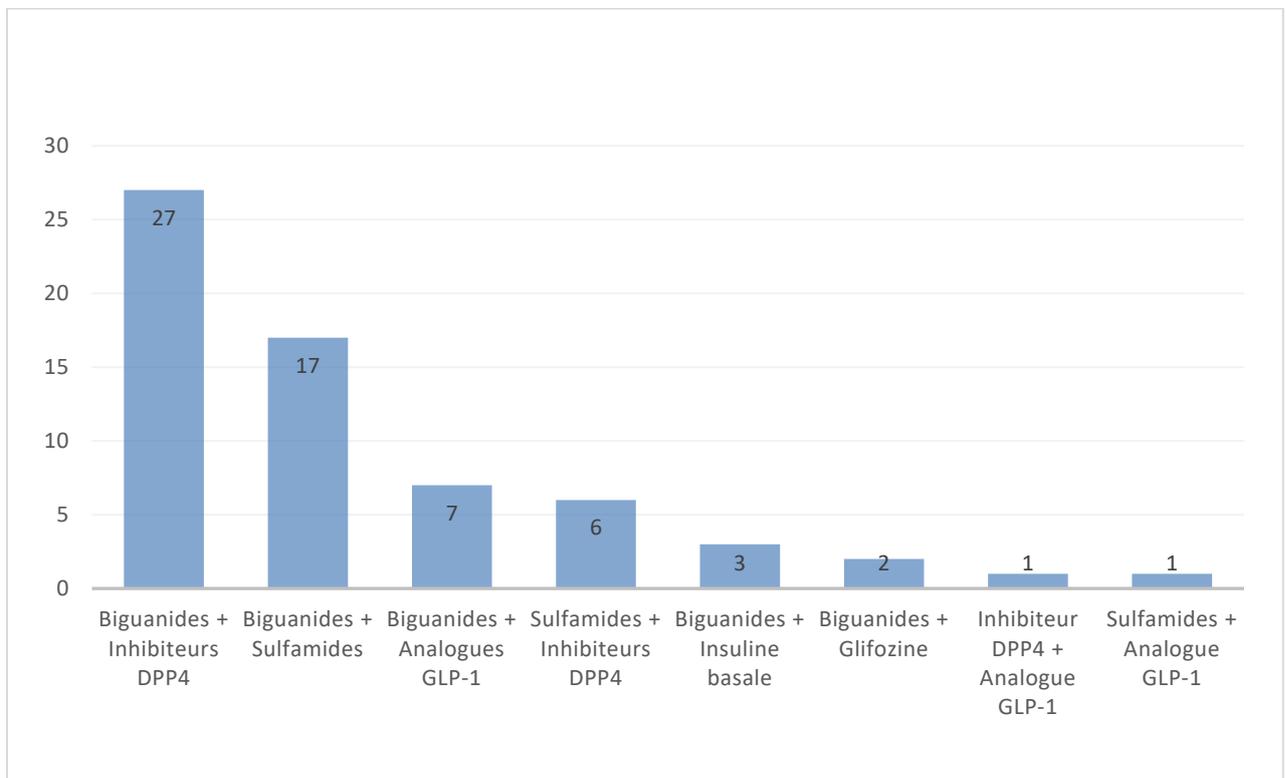


Figure 10 : Proportion des thérapies pour entre 65 et 75 ans (n = effectifs)

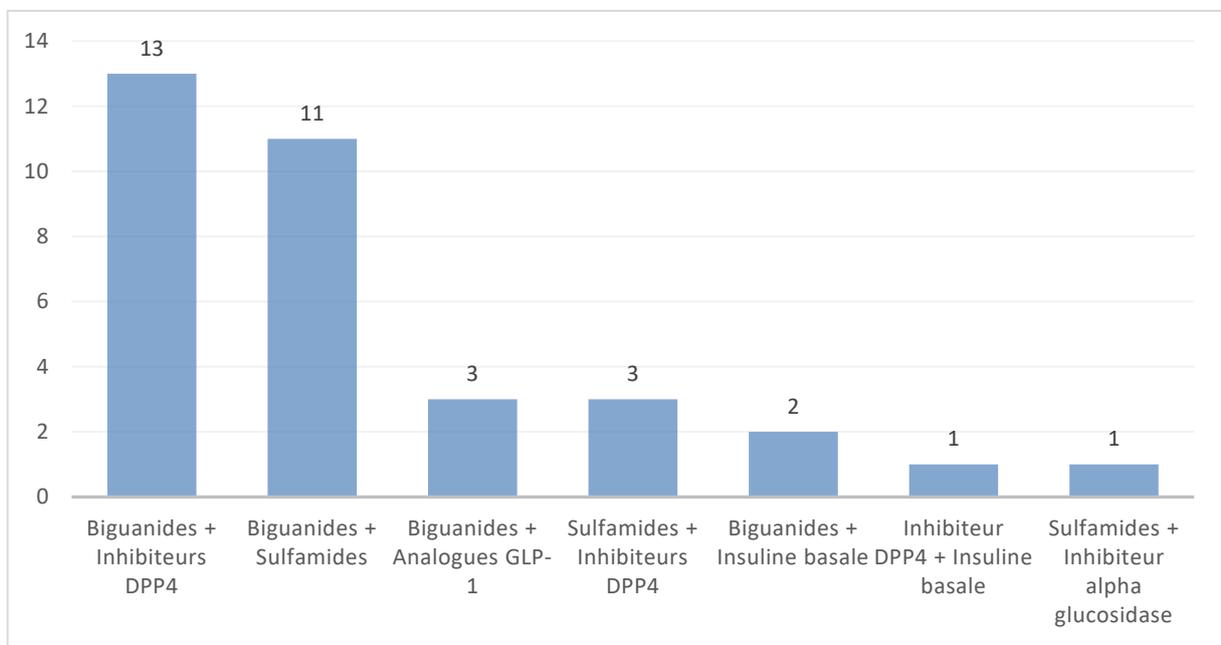


Figure 11 : Proportion des thérapies pour les plus de 75 ans (n = effectifs)

Tableau 3 : Les thérapies par tranche d'âge (n = effectif)

	Avant 55 ans	Entre 55 et 64 ans	Entre 65 et 74 ans	Après 75 ans
<b>Biguanide + Inhibiteur DPP4</b>	4 (50%)	9 (40.9%)	27 (42.2%)	13 (38.2%)
<b>Biguanide + Sulfamide</b>	1 (12.5%)	6 (27.3%)	17 (26.6%)	11 (32.4%)
<b>Biguanide + Analogue GLP1</b>	2 (25%)	2 (9.1%)	7 (10.9%)	3 (8.8%)
<b>Sulfamide + Inhibiteur DPP4</b>	0	2 (9.1%)	6 (9.4%)	3 (8.8%)
<b>Biguanide + Insuline basale</b>	1 (12.5%)	0	3 (4.7%)	2 (5.9%)
<b>Biguanide + Gliflozine</b>	0	2 (9.1%)	2 (3.1%)	0
<b>Inhibiteur DPP4 + Insuline basale</b>	0	0	0	1 (2.9%)
<b>Sulfamide + Inhibiteur de l'alpha-glucosidase</b>	0	0	0	1 (2.9%)
<b>Sulfamide + Analogue GLP1</b>	0	0	1 (1.6%)	0
<b>Inhibiteur DPP4 + Analogue GLP1</b>	0	0	1 (1.6%)	0
<b>Insuline basale + Analogue GLP1</b>	0	1 (4.5%)	0	0

### III.5. L'équilibre glycémique

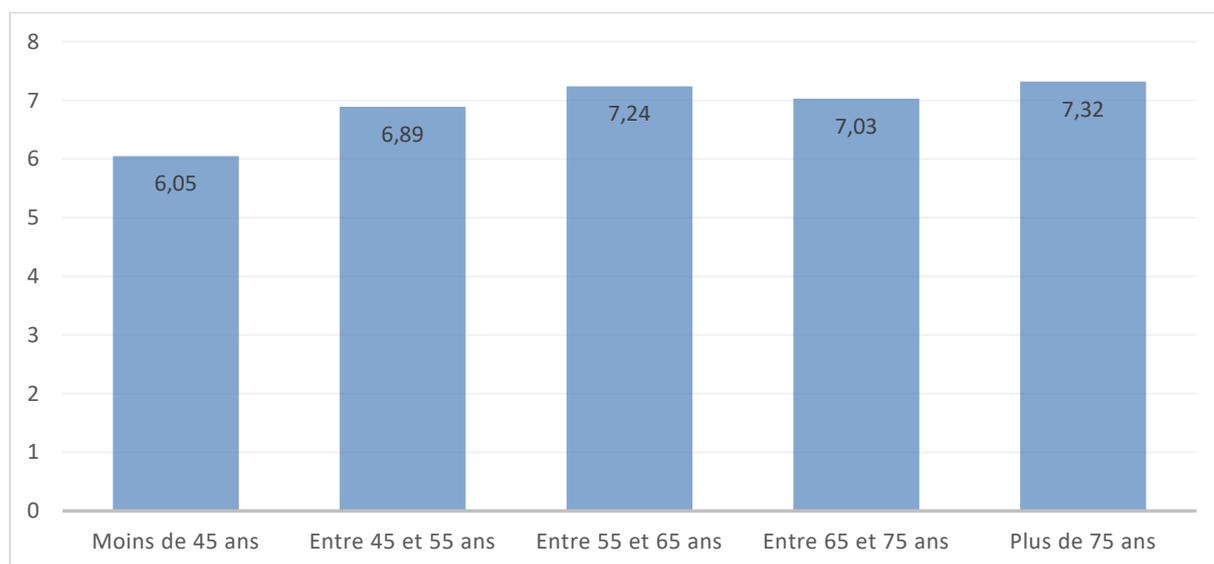


Figure 12 : HbA1c Moyen selon l'âge (en %)

En tenant en compte du présupposé décrit dans la partie méthodologie, nous obtenons ces résultats concernant l'équilibre glycémique.

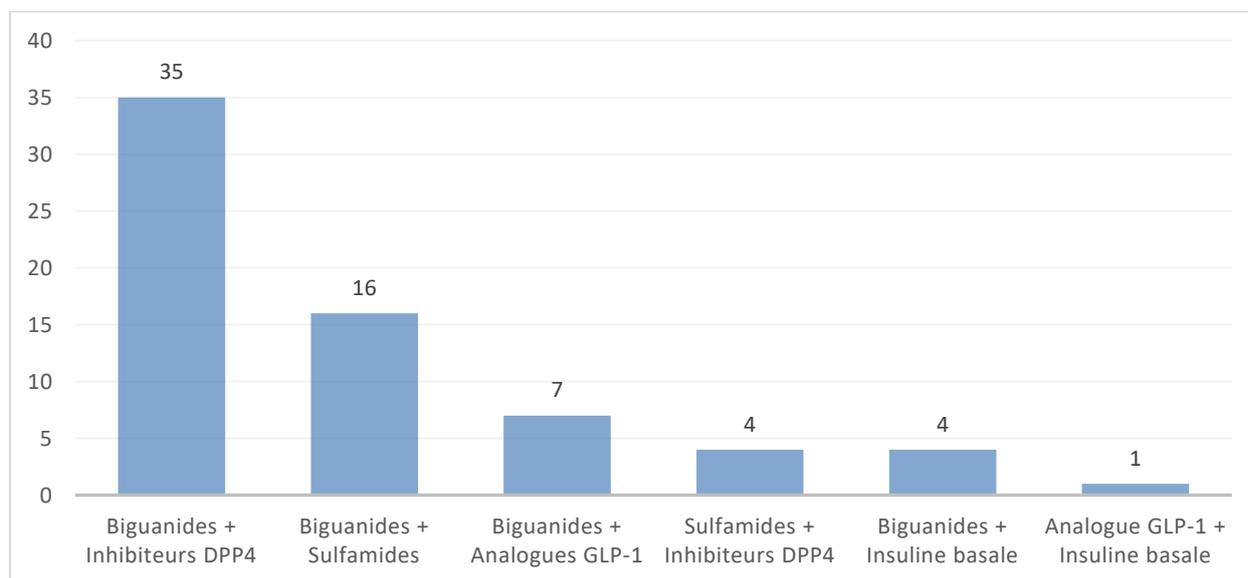


Figure 13 : Traitements des patients à l'équilibre glycémique (n = effectifs)

La proportion de patients à l'équilibre était plus élevée chez ceux traités par Biguanides + Inhibiteurs DPP4. On ne note qu'aucun des patients traités par Biguanide + Gliflozine n'était considéré comme à l'équilibre.

L'analyse statistique de ce résultat ne révélait pas de différence statistiquement significative avec  $p=0.203$ . Il s'agit d'une tendance. Ce manque de puissance pouvait être expliqué par un effectif trop faible de patients.

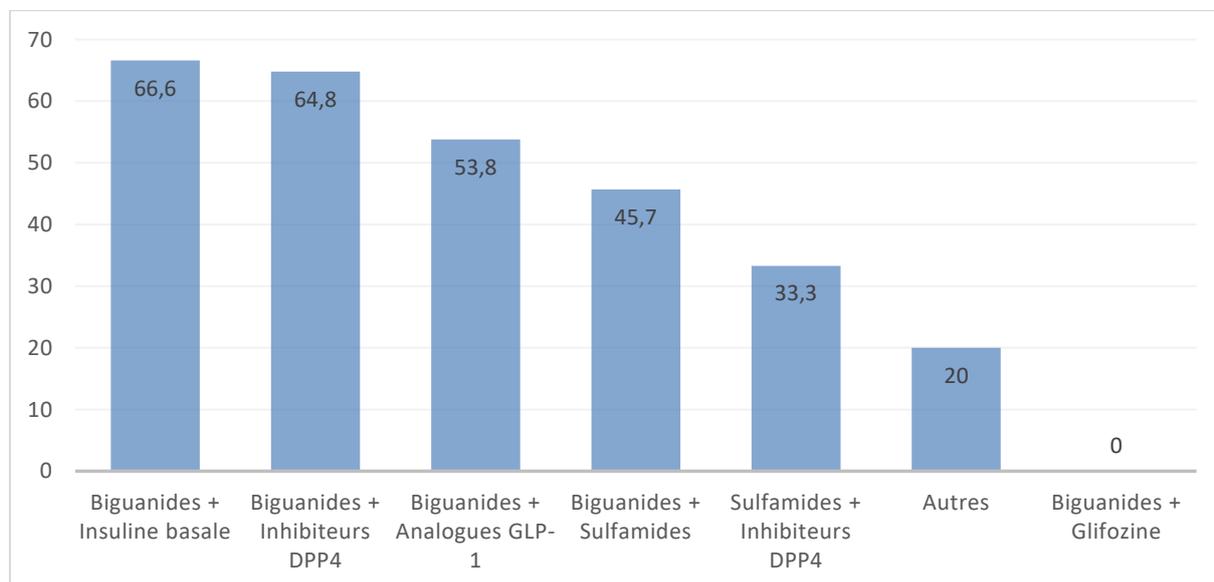


Figure 14 : Proportion des patients considérés à l'équilibre en fonction du traitement (en %)

En considérant qu'une HBA1C en dessous de plus de 0.5% de l'objectif fixé est excessivement basse, nous avons noté que 23 patients sur l'échantillon (17.8%) pouvaient être considéré comme traités de manière trop intensive.

Tableau 4 : Equilibre glycémique des patients (n = effectif)

	A l'équilibre glycémique	Non équilibré
Biguanide + Inhibiteur DPP4	35 (64.8%)	19
Biguanide + Sulfamide	16 (45.7%)	19
Biguanide + Analogue GLP1	7 (53.8%)	6
Sulfamide + Inhibiteur DPP4	4 (33.3%)	8
Biguanide + Insuline basale	4 (66.6%)	2
Biguanide + Gliflozine	0	4
Autres traitements	1 (20%)	4

### III.6. Les effets indésirables

Nous avons recueilli au total 13 effets indésirables imputés aux traitements anti-diabétiques au cours de l'année précédant le recueil de données et notés dans les dossiers médicaux.

Il y a eu 6 cas d'hypoglycémies en lien avec les sulfamides, dont deux cas ont entraîné l'arrêt du traitement.

Il y a eu 6 cas de troubles digestifs en lien avec les biguanides, dont deux ont entraîné l'arrêt du traitement.

Il y a eu 1 cas d'augmentation modérée de la lipasémie sous analogue GLP-1 (Ozempic) ayant entraîné l'arrêt du traitement par précaution

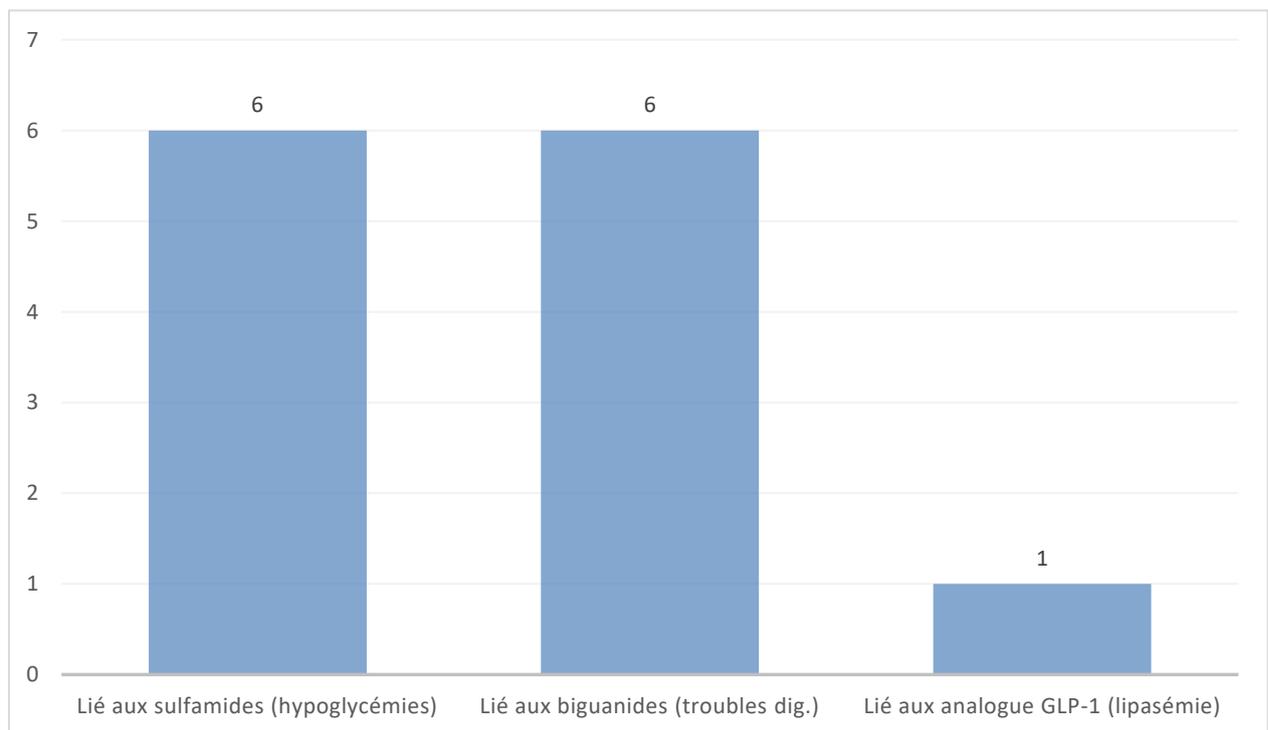


Figure 15 : Effets indésirables recensés (n = effectif)

## IV. Discussion

---

Notre travail de recherche a montré que l'association Biguanide + Inhibiteur DPP4 était la bithérapie la plus fréquemment prescrite en deuxième ligne de traitement dans la prise en charge du diabète de type II. Elle a été prescrite dans 41.9% des cas au sein de l'échantillon étudié. Cette tendance se retrouvait quelle que soit la tranche d'âge. La bithérapie biguanide + sulfamide arrivait en deuxième position et représentait 27.1% des prescriptions.

### IV.1. Validité interne

#### IV.1.1. Limites de l'étude

Il existe un biais de sélection car les médecins ont été démarchés à notre initiative par courriel. Les médecins ayant répondu favorablement à nos sollicitations sont donc déjà sensibilisés aux règles de prescription des anti-diabétiques aux patients DT2.

Ensuite, le recueil se faisant sur les dossiers médicaux informatiques, il était fréquent de ne pas avoir accès aux ordonnances des patients qui sont vus uniquement en visite, car elles sont souvent manuscrites dans ces cas-là. Elles n'apparaissent donc pas dans le dossier. Il est fort probable que notre échantillon manque de patients en perte d'autonomie ou dépendants à domicile pour lesquelles la prise en charge du diabète pourrait être différente.

Le recueil de donnée ne permettait pas de savoir avec certitude laquelle des deux molécules de la bithérapie a été introduit en deuxième intention, notamment pour les Inhibiteurs DPP4. Nous ne pouvions pas savoir s'ils ont été instaurés en remplacement des sulfamides sur des hypoglycémies. De même, il n'était parfois pas possible de savoir si le traitement avait été instauré par le médecin généraliste ou bien par un spécialiste.

Les données du poids, et surtout de la taille, n'était parfois pas disponible ce qui fait qu'il nous a été souvent impossible de calculer l'IMC des patients. L'analyse des résultats concernant ces critères est à faire en fonction de ces éléments.

Nous avons choisi empiriquement de fixer l'âge de 65 ans comme seuil à partir duquel l'objectif glycémique passe de 6.5% à 7% d'HBA1C. Nous n'avons pas tenu compte des complications cardio-vasculaires ni de la fonction rénale des patients et de leur état général car ces données n'ont pas été recueillies. Il est donc probable que le nombre de patient considéré comme étant à l'équilibre glycémique ait été sous-estimé.

Par manque de puissance, nous ne pouvons pas conclure sur la supériorité ou non de telle ou telle bithérapie, notamment dans l'équilibre glycémique, nous ne pouvons que souligner une tendance.

## **IV.1.2. Forces de l'étude**

A notre connaissance, notre étude est un travail inédit, dans son mode de recueil de donnée. Il évaluait les pratiques des médecins généralistes sur les dernières recommandations de la HAS, qui ont bientôt 10 ans, ainsi que les dernières recommandations de la société française de diabétologie.

Notre mode de recueil des données nous a permis d'éviter un biais déclaratif que nous aurions pu avoir sur un recueil par questionnaire.

L'échantillon était assez conséquent (129 patients).

Le recrutement de médecins acceptant de donner accès aux dossiers médicaux de leur patient a été plus complexe qu'initialement anticipé. Cette étude était le fruit d'un long travail de recueil avec des données parfois compliquées à rassembler.

Elle nous a permis de confirmer que l'association Biguanide / Inhibiteur DPP4 est la bithérapie la plus souvent prescrite dans la prise en charge du diabète de type 2 après échec d'une monothérapie.

Nous avons pu mettre en évidence une tendance selon laquelle l'association Biguanides + Inhibiteurs DPP4 était plus efficace que les autres bithérapies dans le contrôle glycémique.

Nous avons pu mettre en évidence une tendance à la prescription des analogues GLP-1 pour les patients à des IMC extrêmes.

La répartition géographique des différents cabinets médicaux où les recueils ont été effectués, sur 4 départements dont 2 régions différentes, rajoutent de la force à cette étude.

Les médecins généralistes prescripteurs avaient des modes d'exercices dans des milieux ruraux ou semi-ruraux. Ils couvraient des catégories d'âges différentes de 35 ans à 61 ans. Cette diversité, représentative de la population médicale française, est également un des points forts de cette étude.

## **IV.2. Validité externe**

### **IV.2.1. Un meilleur contrôle glycémique ?**

Nous avons pu voir que l'équilibre glycémique était plus compliqué à atteindre au fur et à mesure de l'âge, mais les objectifs glycémiques étaient aussi moins stricts. L'association Biguanide + Inhibiteur DPP4 semblerait être plus efficace que la bithérapie Biguanide + Sulfamide avec 64.8% des patients à l'objectif glycémique (vs. 45.7% pour la deuxième association).

Nous avons noté qu'aucun patient sous bithérapie Biguanide + Gliflozine n'était à l'équilibre glycémique. Cela dit le faible nombre de patient inclus (4) avec cette thérapie ne nous permettait pas de conclure.

A l'inverse, la bithérapie Biguanide + Insuline basale semblait être la plus efficace (66.6% des patients à l'objectif). Mais là aussi le faible nombre de patient (6) ne nous permettait pas de

conclure à ce sujet. De plus, il est rare d'utiliser d'emblée une insuline basale en bithérapie dans la prise en charge du DT2. On peut penser qu'il ne s'agissait pas d'un traitement en deuxième intention, mais plutôt en 3ème voir 4ème intention après échec d'une autre bithérapie voire trithérapie.

L'analyse statistique de ces résultats ne montrait pas de différence significative dans l'équilibre glycémique en fonction des traitements.

Enfin, sous couvert de nos critères choisis empiriquement, nous avons identifié 23 patients que l'on pourrait qualifier de traité trop intensivement, avec une HBA1C inférieure de plus de 0.5% à l'objectif.

Probablement qu'il aurait été possible de proposer à ces patients une désescalade thérapeutique, ou a minima, une diminution des posologies de leur traitement.

#### **IV.2.2. Des critères de choix difficile à révéler**

Dans au moins un cas, il semblait que le critère du poids soit important dans la prescription. Il s'agit du cas de l'association Biguanide et Analogue GLP-1. Ces travaux nous révélaient que les patients traités par cette association avaient un IMC et un poids plus élevé que les autres patients.

Cette observation était à tempérer par le fait qu'il était assez fréquent de ne pas avoir de données concernant la taille des patients et il nous était dans ce cas-là impossible de calculer l'IMC. De plus, un des patients traités par cette bithérapie était porteur d'un IMC à 58 Kg/m<sup>2</sup>, ce qui peut avoir amené à une surestimation de ce critère dans le choix des analogues GLP-1. Ce résultat était cohérent avec l'intérêt des analogues GLP-1 dans le traitement des patients diabétiques de type 2 souffrant d'obésité.

Nous devons signaler que l'analyse statistique ne montrait pas de différence statistiquement significative dans les IMC en fonction des traitements.

On pouvait noter que la prescription d'insuline semblait plus fréquente en se rapprochant des âges extrêmes. L'âge moyen de la prescription de l'association biguanides / insuline basale était de 74 ans. Cela semble cohérent avec l'aggravation de l'insulino-résistance au fur et à mesure de l'évolution de la maladie.

Sur le plan de la tolérance, des effets indésirables ont été notés dans 10% des cas (13). Dans les 2 cas où le sulfamide a été arrêté, il a été remplacé par un inhibiteur du DPP4. Pour un des deux cas où le biguanide a été arrêté, il a été remplacé par un analogue GLP1, et dans l'autre cas par un inhibiteur DPP4. Les autres cas de mauvaise tolérance ont abouti à une adaptation des posologies.

A la lumière de cette information, nous pourrions déduire que la mauvaise tolérance aux sulfamides et aux biguanides fait partie des critères de choix des inhibiteurs DPP4 par les médecins généralistes.

Hormis ces quelques cas particuliers, il nous est difficile de conclure quant à d'autres critères de choix d'une thérapie plutôt qu'une autre.

### IV.2.3. Comparaison à la littérature

En reprenant les éléments développés dans la partie I.3., nous retrouvons déjà une similitude avec les résultats de l'étude prospective réalisée en 2020 avec une prépondérance de la prescription des inhibiteurs DPP4 en deuxième intention de traitement, puis des sulfamides.

Nous retrouvons également ces résultats dans les études EVOLUTIV et DISCOVER.

Nos travaux viennent également corroborer les résultats de l'étude réalisé en Espagne, qui retrouvait une meilleure efficacité des inhibiteurs DPP4 par rapport aux sulfamides dans l'équilibre glycémique chez le patient diabétique de type 2.

En 2012, une thèse avait pour objectif de décrire les pratiques des médecins généralistes auprès des patients DT2 traités par bithérapie orale. C'était une enquête descriptive postale auprès des médecins des Hauts de Seine. Les bithérapies les plus prescrites étaient l'association biguanide-sulfamide (58%) et biguanide-inhibiteur DPP4 (41%). 1/3 de ces patients étaient déséquilibrés (24). Ces travaux ont été réalisés il y a 10 ans avant les dernières recommandations de la HAS.

Notre étude nous permet d'observer l'évolution des pratiques avec une prescription qui semble être croissante de la bithérapie biguanide-inhibiteur DPP4 dans le traitement du DT2.

En 2014, une thèse cherchait à mettre en évidence les différents facteurs poussant les médecins généralistes à préférer les Inhibiteurs DPP4 aux Sulfamides, par une étude qualitative. Le critère principal était l'observance qui semblait être supérieure du fait de l'association fixe Metformine/Gliptines (25).

Nos travaux ne permettaient pas d'identifier ce facteur, mais il est possible qu'il puisse expliquer en partie nos résultats.

En 2016, une thèse avait pour objectif d'observer, chez des patients diabétiques traités en service de gériatrie, si l'équilibre glycémique était adapté aux données de l'évaluation gériatrique et de l'autonomie. L'équilibre glycémique des patients les plus vulnérables, assimilable au groupe « malades » de la HAS, restait trop strict. Le groupe considéré comme « vigoureux » avait à 3 mois le meilleur équilibre glycémique mais trop strict. Nous avons également révélé une part non négligeable de patients avec un équilibre glycémique trop strict, sans que cela ne concerne forcément des personnes âgées. Les auteurs recommandaient l'utilisation de l'outil MPI (Indice Pronostic Multidimensionnel) à l'admission des patients pour aider à établir des objectifs glycémiques adaptés, plus en accord avec les recommandations de la HAS. Cependant c'est un outil chronophage (au moins 30 min de questionnaire) et adapté au milieu hospitalier. Nous n'avons pas trouvé de travaux observant l'équilibre glycémique des personnes diabétiques en ambulatoire. Il pourrait être intéressant de réaliser une étude observationnelle de ce type en médecine de ville (26).

En 2021, une thèse s'intéressait aux déterminants de la prescription des analogues GLP-1 (27). Les principaux déterminants identifiés étaient le surpoids et l'intolérance aux autres anti-diabétique. Le critère du surpoids semblait être prépondérant dans la décision de la prescription des analogues GLP-1 dans notre étude également.

Toujours en 2021, une thèse avait pour objectif de décrire l'état des connaissances des médecins généralistes du Nord-Pas-de-Calais sur la prise de position de la Société Française de Diabétologie (SFD) de 2019 à propos de l'instauration d'une bithérapie metformine-analogue GLP1 chez le sujet à haut RCV. Elle montre que les 2/3 des médecins répondant connaissaient cette prise de position, la moitié l'appliquait (28).

Ces deux études corroborent nos résultats, avec une présence notable de la prescription des analogues GLP1 pour les patients avec un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>.

Les premières révélations de l'étude Entred 3, prévu pour cette fin d'année devraient nous apporter de nouveaux éléments de réponse et de réflexion sur les thérapeutiques mises en place dans le diabète de type 2 (29).

L'étude gérodiab (30) réalisée en 2013 (avec réévaluation en 2019) avait pour objectif d'évaluer le lien entre l'équilibre glycémique et la morbi-mortalité à 5 ans chez le patient DT2 de plus de 70 ans. Les ¾ des patients avaient des anti-diabétiques oraux et 6/10 étaient traités par insuline. On observe également cette part importante de l'insulinothérapie chez les personnes plus âgées dans nos travaux. Cette étude discute de l'intérêt du contrôle strict de la glycémie dans cette population, en particulier chez les patients présentant des troubles cognitifs.

### IV.3. Perspectives

La prescription d'un nouvel anti-diabétique après échec de la première ligne de traitement est une situation à laquelle le médecin généraliste est régulièrement confronté. Les recommandations de l'HAS de 2013 ont permis la mise à jour de la prise en charge médicamenteuse. Cela dit, chaque patient est unique et il peut arriver que certains critères cliniques soient difficiles à évaluer. Dans ces cas-là, la décision de l'augmentation, du choix de la molécule et / ou de la majoration du traitement n'est pas chose aisée. Les résultats de notre étude montrent que la bithérapie Biguanide / Inhibiteur DPP4 est l'association majoritairement prescrite en deuxième ligne de traitement.

Nos travaux confirment la tendance retrouvée dans la littérature récente. Cette revue de littérature a également révélé la difficulté que peut ressentir le médecin généraliste face aux différentes données scientifiques sur le sujet qui ne sont pas toutes en faveur des mêmes molécules. Nous pouvons prendre pour exemple les recommandations de la HAS qui préconise plutôt les sulfamides hypoglycémisants après échec de la metformine seule, là où la SFD recommande les inhibiteurs DPP4.

Dans ce contexte, on pourrait souhaiter un consensus franc de la part de ces deux organismes en particulier. On pourrait à l'inverse, penser que c'est justement cette diversité qui permet une prise en charge plus personnalisée des patients. Il conviendrait peut-être dans ce contexte de réévaluer les dernières recommandations de la HAS qui ont bientôt 10 ans. A la vitesse de l'évolution des connaissances scientifiques, nous pourrions les qualifier de désuètes.

Les résultats obtenus sur l'équilibre glycémique questionnent et pourraient nécessiter d'une nouvelle étude axée sur cette problématique avec un plus gros effectif.

Nous pensons également qu'il pourrait être pertinent de réaliser un état des lieux des connaissances des objectifs glycémiques en médecine générale, en particulier chez les personnes âgées car certains résultats, notamment sur les patients que nous considérons comme traités trop intensivement, nous interrogent.

Comme noté dans les limites de notre étude, notre mode de recueil de donnée ne nous permettait souvent pas l'accès des données des patients suivis à domicile. Or, nous savons que ces patients présentent des problématiques toutes particulières de dépendance ou de

perte d'autonomie. Il est prévisible que ces problématiques puissent entraîner des répercussions sur les objectifs glycémiques et les thérapies mise en œuvre pour le traitement du diabète. Il serait intéressant de réaliser une étude du même type ciblé sur cette population particulière.

Certaines des études évoquées précédemment, s'intéressaient aux critères de choix de ces molécules par les praticiens.

Le choix des inhibiteurs DPP4 semblait basé sur la prise en compte de la galénique (notamment les associations Metformine / Inhibiteur DPP4) et des effets indésirables. Avec pour arguments principaux une meilleure observance, l'absence de risque d'hypoglycémie et son innocuité sur le poids.

Le choix des sulfamides hypoglycémiant était plutôt basé sur les recommandations de la HAS avec pour critère principal le coût du traitement.

Au-delà des recommandations, c'est donc bien l'ensemble des données disponible et l'intérêt du patient qui prévaut dans la prescription. Dans le cadre de la décision médicale partagée, il ne suffit pas d'appliquer un arbre décisionnel de manière verticale. Le médecin généraliste fait la synthèse de ces éléments pour prescrire au patient la molécule qui lui convient le mieux, à la lumière des informations qui lui ont été transmises pour permettre une décision éclairée. C'est cette prise en compte du patient en tant qu'acteur de sa santé qui permet l'adhésion thérapeutique et par conséquent, l'observance du traitement.

L'HAS et la SFD, dans leurs recommandations, mettent bien l'accent sur l'approche centrée patient.

## Conclusion

---

En France, le diabète de type 2 touche 4.5% de la population, il représente un enjeu de santé publique majeur. Les résultats sur des études comparant l'efficacité de ces molécules peuvent parfois être contradictoires. Si les recommandations sur la prescription d'antidiabétiques en première ligne de traitement sont sans équivoque, il se pose la question de la molécule la plus adaptée à rajouter en bithérapie quand l'objectif glycémique n'est pas atteint en monothérapie.

Notre étude, rétrospective, basée sur un échantillon de 129 patients adultes diabétiques de type 2, répartis dans 4 départements dont 2 régions, cherchait à faire l'état des lieux des prescriptions d'anti-diabétique en deuxième ligne de traitement. Les résultats montraient que l'association biguanide-inhibiteur DPP4 est la bithérapie la plus prescrite.

L'analyse des résultats semblait montrer une efficacité supérieure de cette bithérapie sur l'association biguanide-sulfamide, qui était la deuxième plus prescrite en fréquence. L'analyse ne révélait pas de différence statistiquement significative.

Le surpoids et l'obésité semblait être un critère de choix dans la prescription des analogues GLP-1. L'analyse ne révélait pas de différence statistiquement significative. La prescription d'insuline était plus fréquente chez les patients passé 75 ans. L'intolérance aux sulfamides ou aux biguanides a motivé la prescription d'inhibiteur DPP4 en remplacement à plusieurs reprises.

Enfin, nous avons pu relever qu'un nombre non négligeable de patients était considéré comme traités de manière trop intensive et qu'un contrôle moins strict de l'équilibre glycémique aurait pu être discuté.

Ce travail confirme une certaine hétérogénéité dans la prise en charge thérapeutique du diabète. Plus que dans les thérapeutiques mises en place, c'est plutôt dans le contrôle de l'équilibre glycémique que les questionnements sont apparus. Il pourrait être intéressant de réaliser une étude prospective sur les différents objectifs glycémiques demandés aux patients par leur médecin traitant, notamment aux âges extrêmes. Une mise à jour et une harmonisation des recommandations tenant compte des dernières molécules mises sur le marché nous semble souhaitable.

## Références bibliographiques

---

1. Fédération Française des Diabétiques. Les 90 ans de la découverte de l'insuline [Internet]. 2016 [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/recherche-innovations-diabete/decouverte-insuline>
2. OMS. Diabète [Internet]. 2020 [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
4. Santé Publique France. Épidémiologie du diabète de type 1 et de ses complications [Internet]. 2022 [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/article/epidemiologie-du-diabete-de-type-1-et-de-ses-complications>
5. CEED CE d'étude du diabète. Epidémiologie diabète de type 2 [Internet]. Centre européen d'étude du Diabète. 2021 [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/diabete-et-complications/diabete-de-type-2/>
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* sept 1993;329(14):977-86.
7. UKPDS. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet.* sept 1998;352(9131):837-53.
8. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* juin 2008;358(24):2545-59.
9. Hanaire H. Diabète de type 1 : les leçons du DCCT et d'EDIC (20 ans après). *MISE AU POINT.* 2015;74:5.
10. VADT Investigators, Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, et al. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes - 15-Year Follow-up. *N Engl J Med.* juin 2019;380(23):2215-24.
11. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* juin 2008;358(24):2560-72.
12. HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2013 [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2)
13. HAS. Médicaments du diabète de type 2 : la HAS actualise son évaluation des gliflozines [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2020 [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3224377/fr/medicaments-du-diabete-de-type-2-la-has-actualise-son-evaluation-des-gliflozines](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3224377/fr/medicaments-du-diabete-de-type-2-la-has-actualise-son-evaluation-des-gliflozines)

14. Dubrofsky L, Srivastava A, Cherney DZ. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Nephrology Practice: A Narrative Review. *Can J Kidney Health Dis.* janv 2020;7:205435812093570.
15. 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.
16. Marrant H. Prise en charge du patient diabétique de type 2 âgé de 18 à 60 ans sans comorbidité: évaluation des pratiques professionnelles des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais après non atteinte de l'objectif glycémique sous Metformine seule [Internet] [Thèse d'exercice]. [2018-2021, France]: Université de Lille; 2020 [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: [https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th\\_Medecine/2020/2020LILUM085.pdf](https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Medecine/2020/2020LILUM085.pdf)
17. Masson E. EVOLUTIV : Diabète de type 2 et stratégies thérapeutiques : quelles pratiques aujourd'hui en France ? [Internet]. *EM-Consulte.* 2013 [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/788347/diabete-de-type-2-et-strategies-therapeutiques-qu>
18. Nicolucci A, Charbonnel B, Gomes MB, Khunti K, Kosiborod M, Shestakova MV, et al. DISCOVER Study Program : Treatment patterns and associated factors in 14 668 people with type 2 diabetes initiating a second-line therapy. *Diabetes Obes Metab.* nov 2019;21(11):2474-85.
19. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R. Combination therapy of metformin vs dipeptidylpeptidase inhibitors and sulfonylureas in type 2 diabetes: clinical and economic impact. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* déc 2014;31(4):626-34.
20. Amate JM, Lopez-Cuadrado T, Almendro N, Bouza C, Saz-Parkinson Z, Rivas-Ruiz R, et al. Effectiveness and safety of glimepiride and iDPP4, associated with metformin in second line pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* mars 2015;69(3):292-304.
21. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Thomsen AB, Daring M, Shah N, et al. Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes Obes Metab.* mars 2013;15(3):204-12.
22. HAS. Décision médicale partagée – De nombreux freins, quelques avancées [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2974293/fr/decision-medicale-partagee-de-nombreux-freins-quelques-avancees](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974293/fr/decision-medicale-partagee-de-nombreux-freins-quelques-avancees)
23. Frumaux T. Evidence-based medicine et recommandations : la recherche clinique doit évoluer [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* 2019 [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2019/revue-medicale-suisse-655/evidence-based-medicine-et-recommandations-la-recherche-clinique-doit-evoluer>
24. Chouiter J. Prise en charge en médecine générale des patients diabétiques de type 2 déséquilibrés sous bithérapie orale: enquête transversale auprès des généralistes du département des Hauts-de-Seine [Thèse d'exercice]. [France]: Université Paris Diderot - Paris 7 (1970-2019). UFR de médecine; 2012.

25. Loos M. Facteurs influençant la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, étude qualitative auprès de 10 médecins généralistes [Internet] [Thèse d'exercice]. [Lille ; 1969-2017, France]: Université du droit et de la santé; 2014 [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: [https://pepitem-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th\\_Medecine/2014/2014LIL2M262.pdf](https://pepitem-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Medecine/2014/2014LIL2M262.pdf)
26. Fignon A. L'équilibre glycémique, des patients gériatriques diabétiques traités, est-il adapté à leur autonomie et à leur évaluation gériatrique ? [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Poitiers; 2016.
27. Deleplace G. Les déterminants de la prescription des analogues du GLP-1 chez les médecins généralistes dans le Gard et l'Hérault. oct 2021;123.
28. Birette-Amet S. Bithérapie et diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire: enquête auprès des médecins généralistes du Nord et du Pas-de-Calais [Internet] [Thèse d'exercice]. [2018-2021, France]: Université de Lille; 2021 [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: [https://pepitem-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th\\_Medecine/2021/2021LILUM132.pdf](https://pepitem-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Th_Medecine/2021/2021LILUM132.pdf)
29. Santé Publique France. Découvrir l'étude Entred 3 [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/decouvrir-l-etude-entred-3>
30. SPF. Cohorte Gérodiab : une étude française pour évaluer l'influence de l'équilibre glycémique sur la morbi-mortalité à 5 ans des diabétiques de type 2 âgés de 70 ans et plus. Résultats globaux à l'inclusion. Numéro thématique. Journée mondiale du diabète,... [Internet]. 2013 [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/cohorte-gerodiab-une-etude-francaise-pour-evaluer-l-influence-de-l-equilibre-glycemique-sur-la-morbi-mortalite-a-5-ans-des-diabetiques-de-type-2>

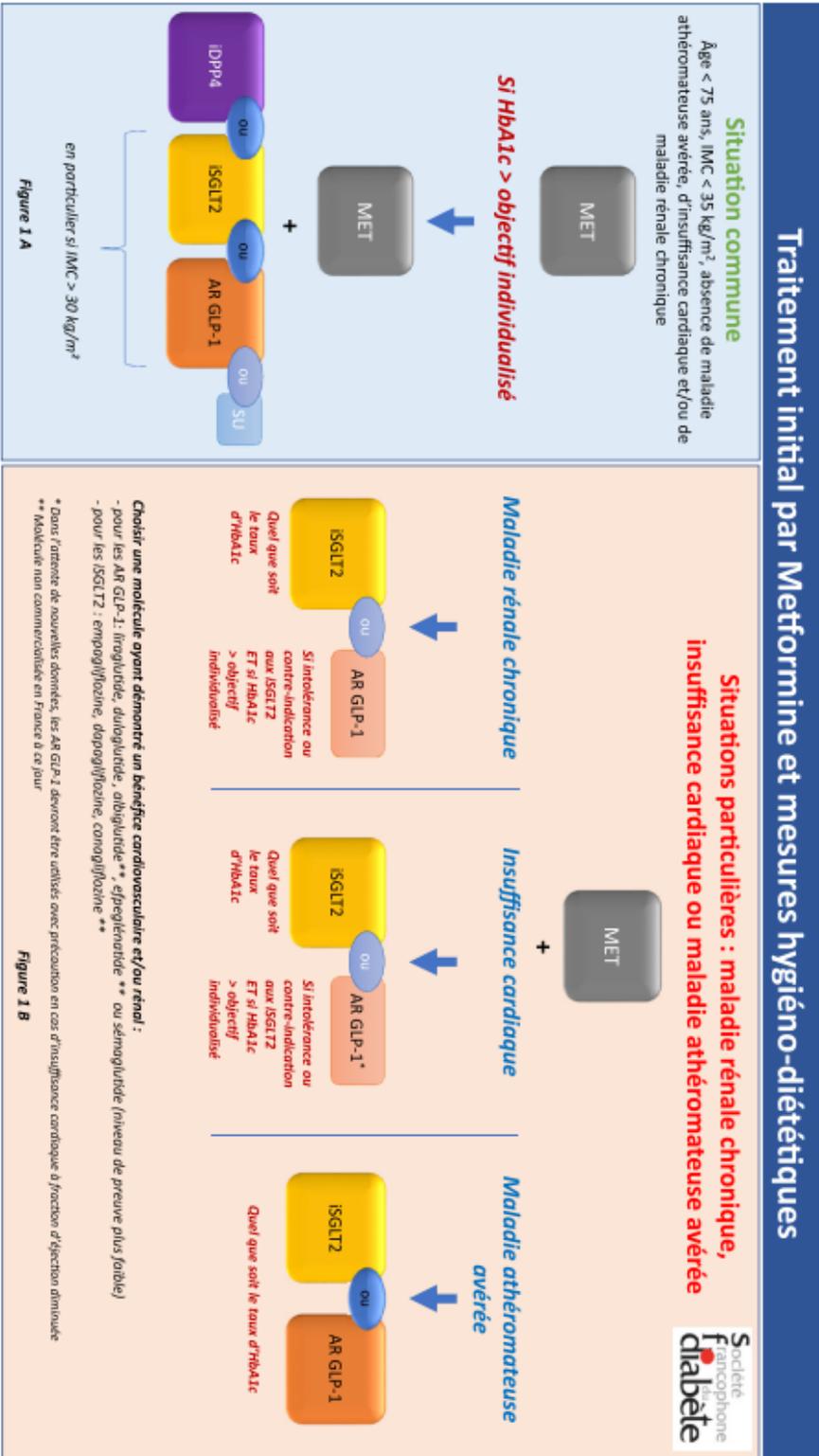
## Annexes

---

Annexe 1. Algorithme décisionnel de la HAS .....	56
Annexe 2. Algorithme décisionnel de la SFD .....	57



Annexe 2. Algorithme décisionnel de la SFD



## Serment d'Hippocrate

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

## Etat des lieux des thérapeutiques mises en place en deuxième ligne de traitement dans la prise en charge du diabète de type 2 en médecine ambulatoire

---

Contexte : Le diabète de type 2 est un problème de santé publique majeur. Les dernières recommandations de la HAS datant de 2013 préconisent la prescription de sulfamide après échec d'une monothérapie par metformine. La SFD en 2019 recommande la prescription d'inhibiteur DPP4, d'analogue GLP-1 ou de gliflozine selon les profils.

Matériels et Méthodes : Nous voulions établir un état des lieux des pratiques des médecins généralistes concernant la prescription des thérapeutiques en deuxième ligne de traitement du diabète de type 2. Pour cela, nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective par recueil de données dans les dossiers médicaux des patients.

Résultats : L'association metformine-inhibiteur DPP4 était la bithérapie la plus prescrite (41.9%) devant l'association metformine-sulfamide (27.1%). Les patients traités par metformine-inhibiteur DPP4 étaient à l'équilibre glycémique dans 64.8% des cas, vs. 45.7% des cas pour les patients traités par metformine-sulfamide. Les patients avec des IMC élevés étaient plus souvent traités par analogue GLP1 en deuxième intention. Les analyses de ces résultats n'avaient pas révélé de différence statistiquement significative. Nous avons noté que 17.8% avaient un objectif glycémique trop strict.

Conclusion : La majorité des patients traités par bithérapie anti-diabétique bénéficiaient de l'association Metformine-inhibiteur DPP4. Les différentes études corroborent cette tendance. Il serait intéressant de trouver un consensus entre la HAS et la SFD pour harmoniser les pratiques.

---

Mots-clés : diabète de type 2 ; équilibre glycémique ; metformine ; inhibiteur DPP4 ; sulfamide

## Inventory of therapies implemented as second-line treatment in the management of type 2 diabetes in ambulatory medicine

---

Background: Type 2 diabetes is a major public health problem. The latest HAS recommendations dating from 2013 recommend the prescription of a sulfonamide after failure of monotherapy with metformin. The SFD in 2019 recommends the prescription of DPP4 inhibitor, GLP-1 analogue or gliflozin depending on the profiles.

Materials and Methods: Our objective was to establish an inventory of the practices of general practitioners concerning the prescription of second-line therapies for the treatment of type 2 diabetes. For this, we carried out a retrospective observational study by collecting data in patient medical records.

Results: The metformin-DPP4 inhibitor combination was the most prescribed dual therapy (41.9%) ahead of the metformin-sulfonamide combination (27.1%). Patients treated with metformin-DPP4 inhibitor were at glycemic control in 64.8% of cases, vs. 45.7% of cases for patients treated with metformin-sulfonamide. Patients with high BMI were more often treated with a GLP1 analogue as second-line. Analyzes of these results did not reveal any statistically significant difference. We noted that 17.8% had too strict a glycemic target.

Conclusion: The majority of patients treated with dual anti-diabetic therapy benefited from the Metformin-DPP4 inhibitor combination. Various studies support this trend. It would be interesting to find a consensus between the HAS and the SFD to harmonize practices.

---

Keywords : diabetes ; glycemic balance; metformin; DPP4 inhibitor; sulfonamide

