

Année 2018

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Elise TATIN-KOENIG

Né(e) le 07/06/1986 à Chambray-les-Tours (37)

---

APPLICATION D'UN OUTIL D'EVALUATION DU PRAGMATISME DES  
PROTOCOLES ( PRECIS-2) AUX ESSAIS THERAPEUTIQUES A L'ORIGINE  
DES RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES SUR LA STRATEGIE  
MEDICAMENTEUSE DU CONTROLE GLYCEMIQUE DU DIABETE TYPE 2 EN  
SOINS PRIMAIRES.

---

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2018 devant un jury composé  
de :

Président du Jury :

Professeur François MAILLOT, Médecine interne, Gériatrie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Bruno GIRAUDEAU, Biostatistique, Biométrie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur Patrick VOURC'H, Biochimie, Biologie moléculaire, Faculté de Médecine – Tours

**Directeur de thèse : Docteur Clarisse DIBAO-DINA, MCU, Médecine Générale - Tours**

## REMERCIEMENTS

À mes juges,

**Monsieur le Professeur François MAILLOT**, Président du jury

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Médecine Interne, Gériatrie

Faculté de Médecine - Tours

*Veillez recevoir mes sincères remerciements à présider mon jury de thèse et de juger mon travail aujourd'hui.*

**Monsieur le Professeur Bruno GIRAUDEAU**,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Biostatistique, biométrie

Faculté de Médecine - Tours

*Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail en acceptant de le juger aujourd'hui.*

**Monsieur le Professeur Patrick VOURC'H**,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Biochimie, biologie moléculaire

Faculté de Médecine - Tours

*Veillez recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail.*

**Madame le Docteur Clarisse DIBAO-DINA**, Directrice de thèse

Maitre de Conférence des Universités

Médecine Générale

Faculté de Médecine - Tours

*Un grand merci Clarisse pour m'avoir confié ce travail de thèse, je te remercie pour ta bienveillance, ton professionnalisme et ta disponibilité. Je te remercie également de m'avoir accueilli en stage de médecine générale et de m'avoir appris notamment à développer mon sens critique.*

À mes Maitres de stages universitaires, Corine Simoneau et Blandine Yvon-Pétrault pour leurs implications, leurs conseils et leurs bienveillances.

À mon mari, Benoit, pour ton soutien durant ses longues années d'études, ton amour, ta patience, tes encouragements. Je t'aime.

À mes filles, Alice et Maëlle pour le bonheur que vous m'apportez chaque jour. Je vous aime infiniment.

À ma maman, pour ta douceur, ta bienveillance et ton soutien. Merci de m'avoir encouragé à faire ces belles études, c'est grâce à toi si j'en suis là aujourd'hui.

À ma soeur, Mathilde pour ton écoute, notre complicité n'a pas de prix à mes yeux.

À mon frère, Rémy pour tous ces moments partagés, nos discussions sur la vie, à refaire la pluie et le beau temps.

À ma grand mère, Jeannne qui nous a quitté cet été. Je garde tant de bons souvenirs à tes côtés, merci pour ton authenticité, tu étais une si bonne grand mère, unique en ton genre.

À mon grand père, Marcel pour ta gentillesse, ta simplicité et ta générosité et toutes ses vacances délicieuses à tes côtés.

À ma belle famille, pour votre sens de la famille, votre optimisme et votre joie de vivre.

À mon amie d'enfance, Adèle " ma best friend" pour tous ces souvenirs d'enfances, nos fous rires, nos espiègleries, nous avons encore beaucoup à partager. Merci d'avoir fait entrer dans ma vie Arthur, Arsène et Auguste.

À mon amie Elise alias "Chichi" pour tous ces cours de danses partagés, ton réconfort et ton amitié.

À mes amis, Elise et Julien, pour votre simplicité, votre humour, votre intelligence, vos bons petits plats. Julien, pour ton aide en anglais...

À mes co-internes, Marie-Charlotte, Jeanne et les autres, merci pour tous ses bons moments de décompression et de rire, nos échanges et votre soutien.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

Pr Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l’Université*  
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*  
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr Patrick VOUREC’H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l’Ecole de Médecine - 1947-1962*  
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Pr André GOUAZE - 1972-1994  
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON  
Pr Philippe ARBEILLE  
Pr Catherine BARTHELEMY  
Pr Christian BONNARD  
Pr Philippe BOUGNOUX  
Pr Alain CHANTEPIE  
Pr Pierre COSNAY  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr Lo c DE LA LANDE DE CALAN  
Pr Alain GOUDEAU  
Pr No l HUTEN  
Pr Olivier LE FLOCH  
Pr Yvon LEBRANCHU  
Pr Elisabeth LECA  
Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Roland QUENTIN  
Pr Alain ROBIER  
Pr Elie SALIBA

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles .....	Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BRILHAULT Jean .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERHOUEZ Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe	Biostat., informatique médical et technologies de communication
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique

PIVER Éric.....Biochimie et biologie moléculaire  
 REROLLE Camille.....Médecine légale  
 ROUMY Jérôme.....Biophysique et médecine nucléaire  
 SAUTENET Bénédicte .....Néphrologie  
 TERNANT David.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique  
 ZEMMOURA Ilyess .....Neurochirurgie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences  
 BOREL Stéphanie.....Orthophonie  
 DIBAO-DINA Clarisse .....Médecine Générale  
 MONJAUZE Cécile .....Sciences du langage - orthophonie  
 PATIENT Romuald.....Biologie cellulaire  
 RENOUX-JACQUET Cécile .....Médecine Générale

## **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache .....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253  
 CHALON Sylvie .....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253  
 COURTY Yves .....Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100  
 DE ROCQUIGNY Hugues .....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259  
 ESCOFFRE Jean-Michel.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253  
 GILOT Philippe.....Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282  
 GOUILLEUX Fabrice .....Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001  
 GOMOT Marie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253  
 HEUZE-VOURCH Nathalie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
 KORKMAZ Brice.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
 LAUMONNIER Frédéric .....Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253  
 LE PAPE Alain.....Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100  
 MAZURIER Frédéric.....Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001  
 MEUNIER Jean-Christophe .....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259  
 PAGET Christophe .....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
 RAOUL William .....Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001  
 SI TAHAR Mustapha .....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
 WARDAK Claire.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire .....Orthophoniste  
 GOUIN Jean-Marie.....Praticien Hospitalier  
 PERRIER Danièle .....Orthophoniste

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

LALA Emmanuelle.....Praticien Hospitalier  
 MAJZOUB Samuel.....Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

## RESUME

**INTRODUCTION :** Les recommandations de bonnes pratiques cliniques (RBP) ont pour objectif d'améliorer la qualité des soins. Pourtant, les RBP ne sont pas systématiquement appliquées par les médecins généralistes. L'une des raisons évoquées serait une difficulté à appliquer les RBP dans la vraie vie. Nous faisons l'hypothèse que cette difficulté est liée aux protocoles des essais cliniques à l'origine des RBP, qui seraient réalisés dans des conditions d'exercice idéales (essais explicatifs) et non pas habituelles (essais pragmatiques).

**OBJECTIF :** Evaluer le pragmatisme des essais cliniques à l'origine des RBP sur la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en fonction de l'objectif d'HbA1c en médecine générale.

**METHODE :** Analyse d'essais cliniques randomisés à l'aide de l'outil PRECIS-2. Les essais sélectionnés étaient ceux issus de la méta-analyse Cochrane de 2013 à l'origine des recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2013 sur la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en fonction de l'HbA1C. L'outil PRECIS-2 était un outil destiné à évaluer l'aspect pragmatique ou explicatif du protocole des essais thérapeutiques à travers la notation de 9 domaines de l'essai entre 1 (très explicatif) et 5 (très pragmatique). Chaque article a été noté par deux chercheurs en aveugle, avec consensus en cas de discordance. Les scores moyens ont été calculés pour chacun des 9 domaines.

**RESULTATS :** Vingt-trois articles ont été analysés. Huit domaines sur neuf, à savoir l'éligibilité, le recrutement, le lieu, l'organisation, l'intervention, l'adhésion, le suivi et le critère de jugement, avaient un score moyen inférieur à 3 variant de 1,70 (pour le domaine organisation) à 2,65 (pour le domaine intervention), en faveur d'un essai plus explicatif. Seul le domaine d'analyse des résultats avait une note moyenne de 3,4 en faveur d'un essai plus pragmatique. Dans plus de 25% des articles, il manquait des données pour noter les domaines du recrutement, de l'intervention, de l'adhésion et de l'analyse du critère de jugement principal.

**CONCLUSION :** Les essais cliniques à l'origine des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge du diabète de type 2 étaient plus explicatifs que pragmatiques.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** The recommendations of good clinical practice (RBP) aim to improve the quality of care. However, RBPs are not systematically applied by general practitioners. One of the reasons given would be a difficulty in applying RBPs in real life. We hypothesize that this difficulty is related to the protocols of the clinical trials at the origin of the RBPs, which would be carried out under ideal exercise conditions (explanatory tests) and not usual (pragmatic tests).

**OBJECTIVE:** To evaluate the pragmatism of the clinical trials of RBP on the therapeutic strategy of type 2 diabetes in relation to the goal of HbA1c in general practice.

**METHOD:** Analysis of randomized clinical trials using the PRECIS-2 tool. The selected trials were those derived from the 2013 Cochrane meta-analysis that led to the 2013 High Authority of Health's recommendations on the therapeutic strategy of type 2 diabetes as a function of HbA1C. The PRECIS-2 tool was a tool intended to evaluate the pragmatic or explanatory aspect of the protocol of the therapeutic trials through the notation of 9 domains of the test between 1 (very explanatory) and 5 (very pragmatic). Each article was noted by two researchers blinded, with consensus in case of discrepancy. Mean scores were calculated for each of the 9 domains.

**RESULTS:** Twenty-three articles were analyzed. Eight out of nine domains, namely eligibility, recruitment, location, organization, intervention, adherence, follow-up, and endpoint, had an average score of less than 3 ranging from 1.70 ( for the organization domain) at 2.65 (for the intervention area), in favor of a more explanatory essay. Only the area of outcome analysis had an average rating of 3.4 in favor of a more pragmatic trial. In more than 25% of the articles, data were missing to note the areas of recruitment, intervention, adherence, and analysis of the primary endpoint.

**CONCLUSION:** Clinical trials leading to good practice recommendations for the management of type 2 diabetes were more explanatory than pragmatic.

## SOMMAIRE

I. INTRODUCTION .....	p.13
II. MATERIEL ET METHODE .....	p.16
III. RESULTATS.....	p.18
IV. DISCUSSIONS.....	p.24
V. CONCLUSION.....	p.31
BIBLIOGRAPHIE .....	p.32
ANNEXES.....	p.36

## **Abréviations**

ADDITION Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment In People with Screen Detected Diabetes in Primary Care

ADVANCE Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation

CDD Clarisse Dibao-Dina

CONSORT Consolidated Standards Of Reporting Trials

ET Elise Tatin

GF Gordon Forbes

HAS Haute Autorité de santé

HbA1c Hémoglobine glyquée

IDA Insulin Diabetes Angioplasty

IEA Isabelle Ettori-Ajasse

MG Médecin généraliste

SE Sandra Eldridge

RBP Recommandations de bonnes pratiques

UGDP University Group Diabetes Program

VACSDM Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes

UKPDS United Kingdom Prospective Diabetes Study

## I. INTRODUCTION

En France, selon la définition de la Haute Autorité de Santé (HAS), les “Recommandations de Bonnes Pratiques” (RBP) sont définies dans le champ de la santé comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données » (1). Il s’agit d’un résumé de données scientifiques de la littérature à un temps donné qui nécessite des réactualisations régulières en fonction des nouvelles données scientifiques disponibles.

Les RBP sont réalisées selon un schéma d’élaboration précis (2). La phase initiale consiste à choisir le thème de la recommandation et les questions auxquelles elles doivent répondre à partir des besoins exprimés par les professionnels de santé concernés pour élaborer des RBP pertinentes. Les groupes de travail doivent être constitués de professionnels concernés par les recommandations, sans conflits d’intérêt majeurs, avec différents modes d’exercice, et impliquer des représentants des patients concernés. Une recherche et une analyse indépendante de la littérature est alors effectuée, suivie d’une rédaction des recommandations assorties de leur niveau de preuve et spécifiant lorsqu’il s’agit d’avis d’expert en l’absence de preuve scientifique suffisante. Les recommandations sont enfin soumises à une phase de validation et d’attribution du label méthodologique de la HAS.

L’objectif des RBP est d’améliorer la qualité et la sécurité de l’exercice médical et donc des soins prodigués aux patients. Pourtant, certaines recommandations ne sont pas systématiquement suivies à la lettre par les médecins généralistes. Prenons l’exemple des RBP sur la prise en charge des patients atteints de diabète de type 2 : ces recommandations s’adressent particulièrement aux médecins généralistes puisqu’en France, le diabète de type II est classé au 7<sup>ème</sup> rang des résultats de consultation les plus fréquents en médecine générale (3). En France, ces RBP visant à améliorer la prise en charge des patients atteints de diabète de type II reposent sur les taux d’hémoglobine glyquée (HbA1C) (4). Les praticiens doivent adapter le traitement du patient pour atteindre les valeurs cibles d’HbA1C recommandées (4). Pour la plupart des patients atteints de diabète de type 2, l’objectif est d’obtenir une valeur d’HbA1c inférieure ou égale à 7%. Pour les patients âgés ou en perte d’autonomie, la valeur cible d’HbA1c peut être relevée à 8%, voire 9% (4). Pour les patients jeunes et en bonne santé nouvellement diagnostiqués, la valeur cible d’HbA1c peut être abaissée à 6,5% (4). Lorsque l’on interroge les médecins généralistes français sur l’application des RBP concernant la prise en charge des patients atteints de diabète de type 2, ils déclarent ne pas suivre ces RBP pour différentes raisons (5) :

- Mise en doute de la validité des preuves scientifiques
- Difficultés à appliquer les RBP dans la vie réelle
- Absence de prise en compte de son environnement professionnel

Nous faisons l'hypothèse que ces difficultés d'application des RBP et la mise en doute de la validité des preuves scientifiques pourraient provenir du fait que les essais cliniques randomisés utilisés pour rédiger les recommandations ne sont pas suffisamment pragmatiques pour être appliqués aux soins habituels. En effet, il existe deux types d'essais selon l'objectif choisi : tester l'intervention dans des conditions idéales (essai explicatif) ou réalistes (essai pragmatique) (6). L'avantage de l'essai pragmatique est d'être réalisé dans des conditions se rapprochant le plus de la réalité du terrain et donc de pouvoir aider au mieux le médecin à prendre une décision thérapeutique dans une situation donnée ; l'inconvénient réside dans la difficulté d'obtenir des résultats contribuant à l'augmentation des connaissances fondamentales du nouveau traitement testé (6). L'avantage de l'essai explicatif est d'être réalisé dans des conditions idéales afin de maximiser les chances de démontrer l'efficacité du nouveau traitement testé (critères de sélection de la population stricts, intervention protocolisée, optimisation de l'adhérence des patients et des soignants...) ; l'inconvénient réside dans son manque d'applicabilité et de possibilité de généraliser les résultats aux patients rencontrés en pratique courante (6). Ainsi, certaines preuves scientifiques obtenues dans les conditions idéales d'essais explicatifs pourraient être inapplicables ou inutilisables dans un contexte de soins primaires. Il est en effet essentiel d'élaborer des essais cliniques pragmatiques car il s'agit des essais les plus utilisables en pratique courante (7). En effet, ils ont la particularité de répondre au mieux aux besoins du terrain et d'être reproductible dans la pratique sans perturber l'activité quotidienne du cabinet. Pour se faire, les conditions de réalisation d'un essai clinique doivent refléter au maximum les conditions d'exercice de la pratique courante (7). Ce qui permet d'obtenir des preuves scientifiques qui seront applicables en pratique.

Pour déterminer si un essai est davantage pragmatique ou explicatif, il existe un outil appelé PRECIS-2 qui aide les chercheurs à s'assurer que leurs choix dans la conception d'un essai est conforme à leur objectif d'essai explicatif ou pragmatique (8). Il s'agit d'évaluer a priori si les caractéristiques du protocole de l'essai répondront davantage à l'objectif de tester une nouvelle intervention dans des conditions idéales (essai explicatif) ou dans des conditions habituelles d'exercice (essai pragmatique). L'outil PRECIS-2 permet aux chercheurs d'évaluer si la conception de leur essai correspond davantage à un essai pragmatique ou explicatif dans 9 domaines différents : la population de l'essai, le type de recrutement, le cadre général de l'essai, l'organisation, la flexibilité et l'adhérence à l'intervention, le type de suivi envisagé, le type de critère de jugement principal et son analyse (Annexe 1). Les utilisateurs de l'outil donnent un score compris entre 1 et 5 pour chacun des 9 domaines, 1 correspondant à un essai très explicatif et 5 à un essai très pragmatique. Une fois cette évaluation réalisée, l'outil produit un résumé graphique : la roue PRECIS-2 qui illustre les caractéristiques plutôt explicatives ou pragmatiques de la conception de l'essai. Les deux types d'essais (explicatif et pragmatique) ont leurs avantages et leurs inconvénients et sont complémentaires ; le choix de l'un ou l'autre dépend de l'objectif visé par les chercheurs. Le but de l'outil PRECIS 2 était d'aider les chercheurs à améliorer leur protocole afin qu'ils répondent à leurs objectifs.

L'avantage d'un outil tel que PRECIS-2 est d'offrir une représentation graphique de l'aspect pragmatique ou explicatif d'un essai avec les 9 domaines (cf Annexe 1). Cet outil semble donc intéressant pour vérifier notre hypothèse qui était que les essais cliniques randomisés à partir desquels sont élaborées les recommandations ne sont pas suffisamment pragmatiques pour être appliqués en pratique courante par les médecins généralistes. Notre objectif de recherche était de déterminer si les essais cliniques à partir desquels ont été élaborées les recommandations de la HAS sur la stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 en fonction de l'objectif d'HbA1c (9) étaient plutôt explicatifs ou pragmatiques.

## II. MATERIEL ET METHODE

### **Sélection des articles**

La sélection des articles a été effectuée à partir de la bibliographie des RBP sur la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 publiées par la HAS en 2013 (9). Nous avons choisi d'étudier la RBP concernant les objectifs glycémiques cibles car il s'agissait d'une recommandation qui correspondait particulièrement à la pratique des médecins généralistes et dont les données étaient issues d'essais cliniques randomisés récents comparant des stratégies thérapeutiques intensives et standards. Toutes les références bibliographiques citées dans ce chapitre sur les objectifs thérapeutiques (pages 24 à 35) ont été relevées. Parmi ces références, seuls les essais randomisés et méta-analyses d'essais randomisés ont été sélectionnés. Etant donné le nombre important d'essais randomisés mentionnés dans les recommandations (n=470), nous avons décidé de sélectionner les essais randomisés issus de la méta-analyse Cochrane la plus récente effectuée sur le sujet qui a été publiée en 2013 (10). Ont été exclus les articles qui rapportaient des études autres que des essais randomisés ou méta-analyses d'essais randomisés, les articles rapportant des études ancillaires et les articles écrits dans une autre langue que l'anglais ou le français.

### **Recueil des données**

Chaque essai sélectionné a été analysé en utilisant l'outil PRECIS-2. Afin d'harmoniser la notation et l'utilisation de l'outil PRECIS-2, l'outil a été testé sur 3 essais sélectionnés au hasard parmi les essais inclus par les deux chercheurs qui analyseraient l'ensemble des essais (ET et CDD). A partir de ce test sur ces 3 essais, des concertations sur la notation des items ont été effectuées avec l'ensemble des chercheurs (ET, CDD, IEA, SE et GF) avant l'analyse de l'ensemble des essais. Le résultat de ces concertations sur la notation des items est détaillé dans l'annexe 2. Les données ont été recueillies pour chaque article et pour chacun des neuf domaines de l'outil PRECIS-2 par deux chercheurs (ET et CDD) en aveugle après lecture des articles. En cas d'informations insuffisantes dans l'article sélectionné et de référence à un article ayant publié le protocole, le protocole était consulté. Après recueil des données en aveugle par les 2 chercheurs (ET et CDD) et mise en commun des résultats, plusieurs réunions ont été organisées pour discuter des scores discordants et arriver à un consensus. En cas de persistance d'un doute dans le score d'un item, l'avis d'un troisième chercheur a été demandé pour établir un consensus (IEA). Des échanges ont également été effectués en cas de doute persistant jusqu'à obtention d'un consensus avec deux chercheurs expérimentés dans l'utilisation de PRECIS-2 (SE et GF). L'ensemble des scores pour les 9 items a été recueilli pour chaque article dans une fiche de recueil standardisée élaborée par consensus entre les chercheurs (CDD, SE et GF) dans laquelle étaient également recueillies les caractéristiques

des essais. Ces caractéristiques des essais inclus concernaient les détails de la publication, du design et du résultat principal.

### **Analyse des données**

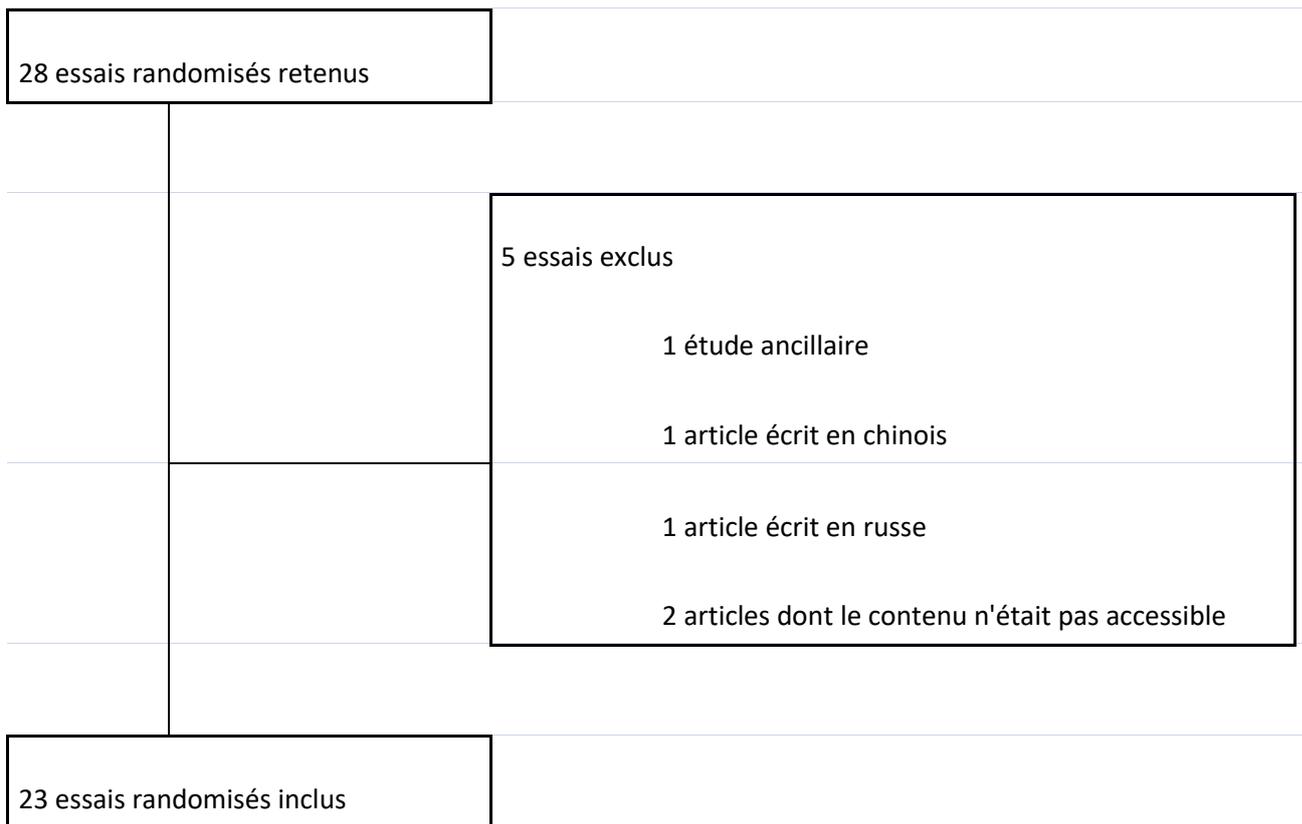
Les caractéristiques des essais ont été analysées de manière descriptive. La moyenne et l'écart-type des scores ont été calculés pour chaque item de l'outil PRECIS-2. La moyenne et l'écart-type des scores pour lesquels il y a eu nécessité de consensus entre les chercheurs ont également été calculés pour juger de la compréhensibilité/clarté et de la précision de l'outil PRECIS-2. Une analyse descriptive des données manquantes dans les articles pour noter les items de l'outil PRECIS-2 a également été réalisée.

### III. RESULTATS

#### Sélection des articles

La méta-analyse Cochrane la plus récente sur laquelle s'appuyaient les recommandations de bonnes pratiques sur la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en fonction de l'objectif d'HbA1c datait de 2013 et comportait 28 articles rapportant des essais cliniques randomisés. Sur ces 28 essais cliniques, 23 essais ont été inclus dans l'analyse (cf Figure 1).

Figure 1. Diagramme de flux de sélection des essais analysés



## Caractéristiques des essais inclus

Les caractéristiques des essais inclus sont représentées dans le tableau n°1. Dans ce tableau l'année 2009 correspondait à la date de la première publication de l'outil PRECIS (11). L'ensemble des essais analysés évaluait une intervention dont les caractéristiques étaient une intensification du traitement médicamenteux avec des objectifs stricts d'HbA1C à atteindre. Le groupe contrôle était un groupe avec une stratégie de type soins habituels ou avec des objectifs de glycémie moins stricts que le groupe intervention. Le détail des caractéristiques pour chacun des 23 articles sélectionnés est donné dans l'annexe 3. Sur les 23 études analysées, 17 se déroulaient à l'hôpital.

**Tableau n°1.** Caractéristiques des 23 essais inclus

Caractéristiques		Nombre d'articles N (%)	Données manquantes N (%)
Date de publication	Avant 2009	14 (61)	0
	Après 2009	9 (39)	
Pays*	Chine	2 (8,7)	1 (4)
	Etats-Unis	5 (22)	
	Royaume Uni	4 (17)	
	Danemark	3 (13)	
	Pays Bas	2 (8,7)	
	Canada	2 (8,7)	
	Japon	1 (4)	
	Nouvelle Zélande	1 (4)	
	Suisse	2 (8,7)	
	Finlande/Norvège	1 (4)	

	Grèce	2 (8,7)	
<b>Caractéristiques</b>		<b>Nombre d'articles N (%)</b>	<b>Données manquantes N (%)</b>
Design	2 groupes parallèles	19 (83)	0
	3 groupes parallèles	3 (13)	
	Plan factoriel double 2x2	1 (4)	
Taille de l'effectif, médiane (minimum ; maximum)		179 (43;11140)	0
Nombre de centres	Etudes mono- centriques	10 (45)	4 (17)
	Etudes pluri-centriques	12 (55)	
Nombre de centre, médiane (minimum ; maximum)		13,5 (1;318)	
Suivi en mois, médiane (minimum ; maximum)		51 (0,1;180)	1 (4)

\*Le total des pays cités est supérieur au nombre total d'essais car certains essais ont été menés dans plusieurs pays.

## **Notation des essais inclus selon l'outil PRECIS-2**

Les scores moyens pour chaque item de l'outil PRECIS-2 sont présentés dans le tableau n°2. Lorsqu'il n'y avait pas d'information dans l'article pour noter un item donné, la donnée a été considérée comme manquante et comptabilisée dans la colonne « nombre d'articles dont les données étaient manquantes ». Les scores moyens par item figurant dans le tableau n°2 étaient calculés à partir des scores obtenus après consensus. Pour chaque item, les articles pour lesquels les 2 chercheurs en aveugle (ET et CDD) avaient une notation différente et pour lesquels un consensus a été nécessaire ont été comptabilisés dans la colonne « Articles dont la notation a nécessité un consensus ». L'item qui obtenait le score moyen le plus faible était l'item 4 « Organisation » (1,70). A contrario l'item 9 « Analyse des résultats » était celui dont le score moyen (3,35) était le plus élevé. Les items de 1 à 8 avaient un score moyen inférieur à 3, en faveur d'un essai explicatif. L'item 9 avait un score moyen supérieur à 3, en faveur d'un essai pragmatique. Les résultats ont été représentés de manière graphique avec la « roue » de PRECIS-2 sur la figure 2.

**Tableau n°2.** Notations moyennes des 23 essais pour chaque item de l’outil PRECIS-2

Titre de l’item	Score moyen de l’item (écart-type)	Nombre d’articles dont les données étaient manquantes N (%)	Articles dont la notation a nécessité un consensus* N ( %*)	Articles dont la notation a nécessité un consensus entre un score plutôt explicatif (<3) et plutôt pragmatique (>3) N (%*)
Item 1 Eligibilité	1,7 (1)	1/23 (4)	14/22 (64)	1/22 (5)
Item 2 Recrutement	1,8 (1,2)	10/23 (43)	10/13 (77)	5/13 (38)
Item 3 Lieu	1,9 (1)	3/23 (13)	17/20 (85)	4/20 (20)
Item 4 Organisation	1,7 (0,7)	3/23 (13)	16/20 (80)	1/20 (5)
Item 5 Flexibilité de l’intervention	2,7 (1,2)	6/23 (26)	13/17 (76)	1/17 (6)
Item 6 Adhésion	1,9 (0,8)	9/23 (39)	10/14 (71)	3/14 (21)
Item 7 Suivi	2,2 (1)	4/23 (17)	16/19 (84)	1/19 (5)
Item 8 Critère de jugement principal	2,2 (1,2)	3/23 (13)	12/20 (60)	5/20 (25)
Item 9 Analyse des résultats	3,4 (1,8)	6/23 (26)	12/17 (71)	0/17 (0)

\*Le consensus concernait toute discordance dans les scores des 2 évaluateurs en aveugle (ET et CDD).

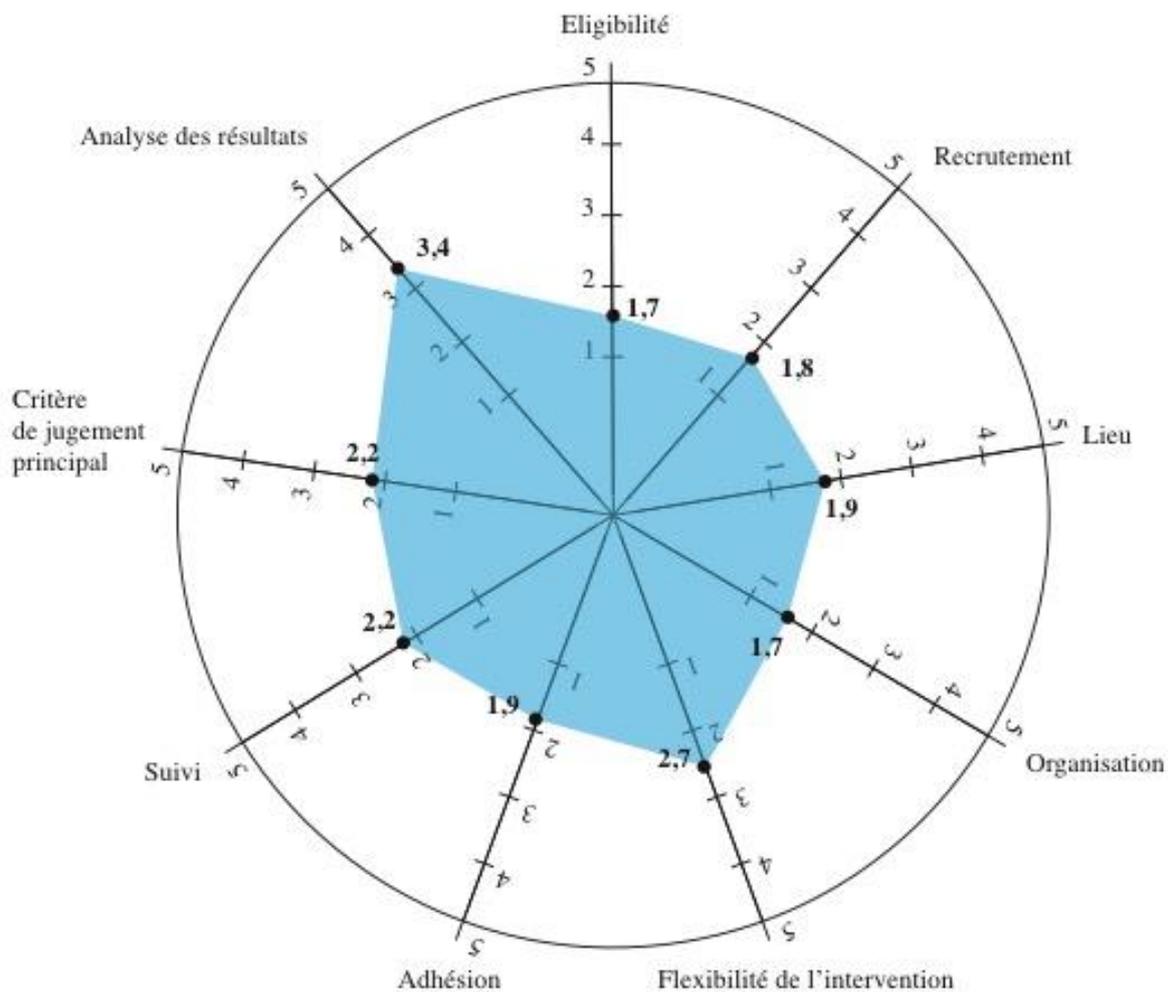
\* Concernant le calcul du pourcentage des articles dont la notation a nécessité un consensus, a été pris comme dénominateur pour chaque item le nombre total d’articles (23) auquel on a enlevé les articles dont les données étaient manquantes (N de la colonne 3 ). Soit par exemple pour l’item 1 :  $14 / (23-1) = 64\%$ .

\* Le même raisonnement a été adopté pour le calcul du pourcentage du nombre d’articles dont la notation a nécessité un consensus entre un score plutôt explicatif et plutôt pragmatique.

Pour le calcul des articles ayant nécessité un consensus, les articles ayant abouti à une cotation NE (non évaluable) malgré consensus n'ont pas été comptabilisés.

Le détail des scores moyens avant et après consensus sont disponibles en annexe 4.

**Figure 2.** Représentation graphique de la roue PRECIS-2 avec les résultats de notre étude.



## IV. DISCUSSION

### Résumé des principaux résultats

En appliquant l'outil PRECIS-2 aux essais cliniques à l'origine des RBP sur la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, on constate que ces essais étaient plus explicatifs que pragmatiques. En effet 8 items sur 9 avaient un score moyen inférieur à 3, variant de 1,70 (pour l'organisation) à 2,65 (pour la flexibilité de l'intervention). Il n'y avait que l'item 9 qui évaluait la manière d'analyser les résultats du critère de jugement principal, qui était davantage pragmatique avec un score moyen supérieur à 3 (3,35). Le manque d'information rapportée dans l'article pour noter son aspect explicatif ou pragmatique concernait surtout les items 2 (recrutement), 5 (flexibilité de l'intervention), 6 (adhésion) et 9 (analyse du critère de jugement principal), avec plus d'un article concerné sur quatre. La majorité des articles (entre 60 et 85% des articles) ont nécessité un consensus entre les 2 chercheurs (ET et CDD), principalement sur l'importance de l'aspect pragmatique (entre les scores 4 ou 5) ou explicatif (entre les scores 1 ou 2). Les discordances sur un score plutôt pragmatique (> 3) ou plutôt explicatif (<3) concernaient au moins 22% des articles. En effet, si on prend pour exemple l'item 3 qui comprend le plus d'articles ayant nécessité de consensus, seulement un article sur les 17, soit 4% des articles comportaient un résultat plutôt pragmatique alors que l'autre chercheur le cotait plutôt explicatif.

### Discussion item par item

L'item 1 (Eligibilité) qui évaluait si la population incluse dans l'étude était comparable aux patients rencontrés en soins primaires a obtenu un score moyen de 1,7. Ainsi, la sélection de l'échantillon d'étude répondait à un objectif d'essai plus explicatif que pragmatique. L'objectif recherché était de favoriser la démonstration de l'efficacité de l'intervention testée dans des conditions optimales et non pas son applicabilité dans la vie réelle. Par exemple, dans l'étude Becker, les patients souffrant de comorbidités étaient exclus (12). Il en était de même dans l'étude ACCORD où les patients atteints d'une néphropathie étaient exclus (13). Dans l'étude Blonde étaient exclus les patients présentant des comorbidités pouvant nuire au suivi de l'étude (14). Dans l'étude Digami-2 étaient exclus les patients diabétiques vivant trop loin du lieu où se déroulait l'étude et les patients incapables de gérer l'insuline et de faire face aux hypoglycémies (15). Ces échantillons très sélectifs excluaient les patients rencontrés habituellement en médecine générale. Cela pourrait constituer l'un des freins à l'application des RBP en pratique courante.

Concernant la notation de cet item, la difficulté résidait dans le fait que les populations provenaient de différents pays et continents, avec des caractéristiques épidémiologiques différentes des patients français. Par exemple, l'étude VADT incluait d'anciens vétérans,

population probablement peu représentative de la population de patients diabétiques français consultant en médecine générale (16).

L'item 2 (Recrutement) qui évaluait la façon dont sont recrutés les patients avait un score moyen de 1,8, qui correspondait à un choix méthodologique plus explicatif. Ce score pourrait s'expliquer du fait que la majorité des études se déroulaient à l'hôpital (17 essais sur 23). En France, les centres hospitaliers universitaires sont pourvoyeurs de 10 à 20% des essais cliniques réalisés en France (17). Le recrutement y est probablement plus simple à organiser qu'en médecine générale du fait de l'unicité des lieux hospitaliers et de leur organisation en spécialité.

Concernant la notation de cet item, il s'agissait de l'item comptabilisant le plus de données manquantes (43%, soit presque 1 essai sur 2). Les informations contenues dans les études n'étaient pas assez précises pour donner un score à cet item évaluant le mode de recrutement. Une explication pourrait être que le mode de recrutement des patients serait plutôt détaillé dans le protocole de l'étude plutôt que dans l'article rapportant les résultats de l'étude. En effet, PRECIS-2 est un outil qui aide à l'élaboration des protocoles d'étude et non pas à l'écriture des articles. Pour l'écriture des articles, la référence est le CONSORT (18). Il s'agit d'une grille à suivre pour rapporter tous les éléments d'importance permettant d'évaluer la qualité d'un essai randomisé. Autant il y figure des items concernant l'intervention ou la population éligible, autant les détails concernant le recrutement n'y sont pas présents ; il n'est donc pas surprenant que ces détails n'apparaissent pas dans les articles inclus.

L'item 3 (Lieu) évaluait l'endroit où se déroulait l'intervention. L'item était plutôt pragmatique si l'étude se déroulait en médecine générale et à l'inverse il était plutôt explicatif si l'étude se déroulait dans un service hospitalier où les résultats ne pouvaient pas être appliqués en cabinet de médecine générale. Cet item était plutôt explicatif avec un score moyen de 1,9. Effectivement beaucoup d'études se déroulaient soit intégralement à l'hôpital en unité de soins intensifs pour les plus explicatifs comme dans l'étude Melidonis (19) soit une partie à l'hôpital et l'autre en ambulatoire comme dans l'étude Digami-2 (15).

Concernant la notation de cet item, il s'agissait de l'item qui avait le moins de données manquantes (13%). Cet item est en effet bien décrit dans l'outil CONSORT, ce qui pourrait expliquer que l'on ait suffisamment d'information à ce sujet dans les articles (18). En revanche il faisait partie des items qui ont nécessité le plus de consensus (85%). Plusieurs explications peuvent être à l'origine de ce manque de consensus a priori : un manque de consensus au départ entre les évaluateurs (ET et CDD) ou un manque de précision de l'outil PRECIS-2. En effet, ce manque de précision de l'outil PRECIS-2 a déjà été rapporté (20). Concernant le manque de précision entre les évaluateurs, cela s'explique par le travail de formation préliminaire sur l'interprétation des items effectué par CDD auprès de SE et GF en amont de la notation des articles, dont n'a pas pu bénéficier ET. Les tests sur les 3 premiers articles n'auraient pas été suffisants pour éliminer ces différences de notation. En revanche, les différences de notation ont surtout concerné l'importance de l'aspect explicatif ou pragmatique, correspondant à une notation plus ou moins « sévère » ou « stricte » des évaluateurs. Les arguments de notation rapportés par les évaluateurs étaient en effet

identiques et ils étaient d'accord sur l'orientation pragmatique ou explicative de l'item dans la majorité des articles.

L'item 4 (Organisation) évaluait la manière dont les soins étaient dispensés et la nécessité de ressources extérieures afin de délivrer l'intervention. Plus l'étude faisait appel à des professionnels de santé (exemple : une infirmière spécialisée en diabète) ou des formations supplémentaires plus l'item était explicatif. En revanche, moins il y avait d'interventions plus on se rapprochait de la pratique en soins primaires et plus l'item était pragmatique. Le score moyen était de 1,7, il s'agissait de l'item le plus explicatif sur les neuf. Il s'écartait le plus de ce qui est fait en réalité au cabinet de médecine générale. Cela peut s'expliquer par le fait que les études faisaient souvent appel à des intervenants ou à des formations non accessibles dans tout secteur ambulatoire habituel. C'était le cas dans l'étude UKPDS 33 qui faisait intervenir des diététiciennes ou encore dans l'étude Jaber où les patients du groupe "traitement intensif" assistaient à une formation sur le diabète (21)(22). En effet, en secteur ambulatoire, ces intervenants/formations ne sont pas toutes prises en charge financièrement ou accessibles selon la situation géographique ; elles ne seraient donc pas applicables pour tous patients consultant en médecine générale.-Concernant la notation de cet item, les données manquantes étaient relativement faibles avec un score de 13%. Là encore il s'agissait d'un item qui apparaissait dans la grille CONSORT, les auteurs devant décrire la manière dont l'intervention était organisée (18). Le nombre d'articles ayant nécessité un consensus était de 80%, pouvant être expliqué par le manque de précision de l'outil PRECIS-2 et de formation à l'utilisation de l'outil PRECIS-2 d'un des deux évaluateurs. Le désaccord entre les examinateurs entre l'aspect pragmatique ou explicatif ne concernait qu'un seul article : l'étude ACCORD (13).

L'item 5 (Flexibilité de l'intervention) évaluait la flexibilité dans la manière d'appliquer l'intervention de l'étude par rapport aux pratiques usuelles. L'item était coté explicatif si aucune marge de manœuvre n'était laissée aux médecins délivrant l'intervention et plutôt pragmatique dans le cas contraire. Son score moyen était de 2,7, soit plutôt explicatif. Là encore, le fait que beaucoup d'études se déroulaient à l'hôpital dans un cadre très protocolaire ne permettait pas d'obtenir une flexibilité importante dans la manière de délivrer l'intervention. De manière générale, lorsque l'étude randomisait les patients en groupe « traitement standard » et en groupe « traitement intensif », le groupe « traitement standard » avait plus de flexibilité car c'était le médecin généraliste qui adaptait le traitement en fonction des résultats obtenus alors que le groupe recevant le « traitement intensif » était soumis à beaucoup plus de rigueur dans la surveillance et la prise en charge médicamenteuse souvent très protocolaire en fonction des résultats observés. C'était le cas par exemple dans les études STENO-2 et UGDP (23) (24).

Concernant la notation de cet item, il y avait un taux de données manquantes de 26%. Cet item est clairement stipulé dans la grille CONSORT, avec la nécessité de le décrire (18). Ce pourcentage de données manquantes peut s'expliquer par la difficulté de décrire avec précision certaines interventions comme c'est le cas pour l'étude Kumamoto (25). Le nombre

d'article nécessitant un consensus était de 13 soit 76%, ce qui peut s'expliquer par le nombre élevé de données manquantes, ayant donné lieu à des difficultés d'interprétation de la part des deux évaluateurs.

L'item 6 (Adhésion) évaluait l'adhésion des patients à l'étude c'est-à-dire les mesures mises en place pour augmenter l'adhésion des participants à l'intervention. Plus il y avait de mesures présentes plus le score était explicatif. Le score moyen de 1,9 était en faveur d'un choix méthodologique plutôt explicatif. Cela s'expliquait également par le fait que les études se déroulaient très souvent à l'hôpital. A l'hôpital, les traitements étaient administrés par des infirmières, ce qui garantissait une prise régulière et réduisait le risque d'inobservance. En revanche en ambulatoire le patient est autonome, et rien ne garantit son observance vis-à-vis du traitement prescrit par le médecin généraliste. Par exemple, dans l'étude Blonde, le suivi mis en place était très rapproché avec en plus des appels téléphoniques réguliers (14). Ces mesures induisaient inévitablement une augmentation de l'adhésion à l'étude. En contrepartie cet item manquait de pragmatisme dans la mesure où des appels téléphoniques réguliers et rapprochés peuvent apparaître difficiles à réaliser en pratique courante telle qu'organisée aujourd'hui en France. D'une manière générale, l'adhésion à une étude est en partie influencée par le financement de cette dernière, permettant de rémunérer soit les investigateurs soit les patients ou les deux. En France, le financement public pour la recherche clinique est faible, qu'il s'agisse des honoraires des investigateurs parfois absente ou du personnel additionnel, malgré sa place au 3ème rang des pays européens les plus investis en matière d'investissement en recherche et développement clinique (17).

Concernant la notation de l'item, le pourcentage de données manquantes était de 39%. Cela s'explique également par le fait que la majorité des études se déroulaient en milieu hospitalier, laissant peu de place à des difficultés d'observance des patients, et donc d'adhésion à l'intervention testée. Ainsi, l'item ne pouvait pas être noté et était comptabilisé en donnée manquante. Par exemple, quand il s'agit d'un traitement par perfusion intra veineuse, PRECIS-2 indiquait que l'item 6 était non évaluable comme c'était le cas dans les études Fantin où l'insuline était administrée par voie intraveineuse. Dans ce cas, l'adhésion était non évaluable comme indiqué dans l'outil PRECIS-2, puisque l'infirmière effectuait l'intervention (26). Il en était de même dans l'étude Melidonis (19). On note également que 71% des articles ont nécessité un consensus. Cet item n'était pas du tout abordé dans la grille CONSORT, ce qui pouvait expliquer que les auteurs des articles ne précisaient pas les moyens mis en œuvre pour augmenter l'adhésion des participants à l'étude (18).

L'item 7 (Suivi) évaluait la manière dont étaient suivis les patients. Cet item était plutôt explicatif lorsque le suivi s'écartait de celui pratiqué en soins primaires (par exemple, des visites médicales rapprochées). Le score moyen de 2,2 était en faveur d'un choix méthodologique plutôt explicatif. Concernant le suivi hospitalier, il était très différent du suivi ambulatoire des patients en médecine générale. Dans certaines études, des investigateurs téléphonaient régulièrement aux patients entre les visites de contrôle comme c'était le cas dans l'étude Natarajan (27). Dans l'étude UKPDS 34, les patients du groupe « traitement intensif » étaient suivis de manière très rapprochée (visite médicale tous les mois ou plus si

besoin les 3 premiers mois de l'étude), rythme difficilement applicable en soins primaires en France par le médecin généraliste actuellement (28).

Concernant la notation de cet item, il y avait peu d'articles dont les données étaient manquantes puisque le taux était de 17%, ce qui pourrait s'expliquer par la présence de cet item dans la grille CONSORT (18). Le nombre d'articles nécessitant un consensus était de 16 soit 84%, ce qui peut s'expliquer par le manque de précision de PRECIS 2 et le manque de formation de l'un des évaluateurs comme décrit précédemment.

L'item 8 (Critère de jugement principal) évaluait la pertinence pour le patient du choix du critère de jugement principal. L'item était plutôt explicatif si le critère choisi n'était pas pertinent pour les patients et n'était pas applicable dans le contexte de soin donné. Par exemple si le critère de jugement principal faisait appel à des spécialistes pour son interprétation il s'agissait d'un choix méthodologique plutôt explicatif. Le score moyen de 2,2 était en faveur d'un choix méthodologique plutôt explicatif. Ce score s'expliquait soit parce que le critère de jugement principal choisi ne pouvait pas être observé en médecine générale, soit parce qu'il nécessitait l'intervention de spécialistes. Dans l'étude Natarajan, le critère de jugement principal était le volume de l'hyperplasie intinale à l'intérieur du stent qui ne pouvait être mesuré que par échographie et par un cardiologue (27). Dans l'étude Kumamoto, le critère de jugement principal était l'évolution de la neuropathie qui faisait appel à l'expertise d'un neurologue qui devait utiliser des tests spécifiques (25). Dans l'étude Stefanidis, le critère de jugement principal était un nouvel indice défini selon des critères Doppler (29).

Concernant la notation de cet item, le nombre de données manquantes était faible (13%), ce qui s'explique par le fait qu'il s'agisse d'un élément clé dans l'élaboration et l'analyse d'un essai clinique, qui doit être défini avec précision selon la grille CONSORT (18).

L'item 9 (Analyse des résultats) évaluait la manière dont étaient analysés les résultats. De manière générale si l'analyse était en intention de traiter alors l'item était pragmatique, en revanche si l'analyse était *per protocol* alors l'item était explicatif. Lorsque le type d'analyse n'était pas clairement indiqué, le nombre total de patients randomisés a été comparé au nombre total de patients inclus dans l'analyse des résultats. Si ces nombres étaient identiques, l'analyse a été considérée en intention de traiter. Le score moyen était de 3,4 ce qui est en faveur d'un choix méthodologique plutôt pragmatique. Il était le seul item sur les 9 dont le score moyen était supérieur à 3. Sa notation était binaire : soit l'étude était en intention de traiter et auquel cas le score donné était 5 ; soit l'étude était *per protocol* et le score donné était 1.

Concernant la notation de cet item, il faisait partie des items avec le plus de données manquantes, soit 26%. Les articles nécessitant un consensus étaient au nombre de 12 soit un taux de 71%. Cet item n'apparaît pas clairement dans la grille CONSORT mais il est précisé tout de même dans l'item « critère de jugement principal » que les auteurs doivent préciser comment le critère a été analysé.

## **Forces et limites de notre étude**

Forces :

Notre étude est la première à proposer l'utilisation d'un outil graphique permettant de visualiser et d'illustrer ce que les médecins généralistes percevaient de manière intuitive : les essais à l'origine des RBP étaient peu pragmatiques et donc peu applicables dans la vie courante. Nous avons choisi d'utiliser l'outil PRECIS-2 car il avait déjà été utilisé avec succès pour une revue systématique dans le but d'évaluer si le pragmatisme des essais était une source d'hétérogénéité dans les résultats des essais (30).

Limites :

En ce qui concerne le score moyen des items après consensus, il y avait souvent une hésitation entre les notes 1 et 2 alors que les arguments étaient identiques pour les chercheurs. La différence entre la note 1 pour un item jugé très explicatif et 2 pour un item jugé plutôt explicatif dans l'outil PRECIS-2 apparaît donc soumise à interprétation, malgré les exemples donnés dans l'article (8). Cela s'explique par la différence de formation a priori des 2 chercheurs ET et CDD, ayant abouti à une harmonisation tardive de la notation. Cela s'explique également par l'objectif pour lequel l'outil PRECIS-2 a été créé, à savoir l'évaluation de protocoles à destination des chercheurs et non pas l'évaluation des essais publiés retenus pour l'élaboration des RBP. Pour être applicable dans ce dernier objectif, cela nécessiterait une plus grande précision dans la manière de noter chaque item, pour assurer une meilleure homogénéité des évaluations des essais.

## **Perspectives**

### **Vers la reconnaissance de l'approche globale du patient comme une démarche de soins de qualité**

Nos résultats étaient concordants avec ce qui était déclaré par les médecins généralistes de manière intuitive dans les études qualitatives sur le suivi des recommandations (5): les RBP étaient bien établies à partir d'essais réalisés avec des choix méthodologiques plutôt explicatifs, c'est-à-dire dans des conditions idéales de réalisation de l'essai, éloignées des conditions habituelles d'exercice. Les RBP ne répondraient donc pas totalement aux besoins des généralistes dans leur pratique quotidienne (31). Les médecins généralistes n'étaient que 45% à être complètement en accord avec les RBP, notamment parce qu'ils ne pouvaient pas les appliquer à chaque situation et pour tous patients. (32). Ils rejetaient « l'uniformisation » des pratiques qui induisait un contrôle de leur manière d'exercer et qui venait en contradiction avec la spécificité de leur spécialité notamment en termes d'approche globale du patient (32). En effet, les médecins généralistes exprimaient des freins à l'utilisation et à l'application de la méthode de l'EBM (Evidence Based Medicine), comme par exemple la discordance entre les patients de l'étude et leurs patients dans la vraie vie empêchant toute généralisation possible

des résultats (32). Cependant, ils soulignaient un aspect positif des RBP dans le sens où elles permettaient d'avoir un « cadre » et de remettre à niveau leurs connaissances.

De plus selon certains, le contenu des RBP n'en font pas pour autant des textes applicables tels quels en toutes circonstances. Le médecin a le devoir d'utiliser les données de la science et des recommandations tout en les adaptant au patient et à son contexte dans une approche globale biopsychosociale (1). Cette approche si particulière du patient dans son environnement et sa globalité est l'une des 6 caractéristiques fondamentales de la médecine générale (33). Cette approche devrait pouvoir être évaluée au sein d'essais pragmatiques, avec par exemple une flexibilité de l'intervention possible pour s'adapter à chaque patient et à son contexte.

### **Vers des essais davantage pragmatiques**

Selon nos résultats, les essais cliniques à l'origine des RBP avaient des caractéristiques méthodologiques principalement explicatives, ce qui pourrait constituer un obstacle à l'application des RBP sur la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en médecine générale. Dans l'idéal il faudrait les deux types d'essais : des essais explicatifs pour démontrer l'efficacité des interventions avec une bonne validité interne et des essais pragmatiques réalisés dans les conditions habituelles d'exercice pour améliorer l'applicabilité des résultats en pratique réelle. Cela nécessite l'implication des médecins généralistes et de leur patientèle dans la recherche clinique, avec des adaptations méthodologiques et organisationnelles pour intégrer la recherche dans la pratique de soins au quotidien. Cela nécessite également une harmonisation de ce qui est considéré comme un essai pragmatique. En effet, beaucoup d'essais dits pragmatiques ne le sont par forcément (34).

### **Vers des essais davantage en pluridisciplinarité et en collaboration pluri-professionnelle**

En général, les RBP concernent plusieurs spécialistes et professionnels de santé. Par exemple, la prise en charge des patients diabétiques concerne aussi bien les médecins généralistes que les diabétologues, les cardiologues, les néphrologues, et des professionnels paramédicaux (pédicure, diététicienne, IDE...). En France de plus en plus de structures médicales pluridisciplinaires se développent sous la forme de maisons médicales. Elles ont la particularité de rassembler des médecins de toutes spécialités et des professions paramédicales. Les soignants travaillant au sein d'une même structure ont la possibilité et la facilité des échanges concernant la prise en charge des patients suivis, en particulier lorsqu'ils présentent des comorbidités multiples. Ce type de structure est idéal pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2, dans laquelle le patient aura par exemple l'opportunité d'assister à des réunions de formation et d'éducation thérapeutique. Ces maisons de santé pourraient être un lieu propice au déroulement d'essais cliniques pragmatiques ambulatoires.

## V. CONCLUSION

Notre étude a mis en évidence le fait que les essais cliniques à l'origine cliniques à l'origine des RBP sur la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 sont plus explicatifs que pragmatiques. Ce qui peut expliquer en parti le fait que les MG ne suivent pas ces recommandations à la lettre mais au contraire sont obligés de les adapter/contourner en fonction des situations particulières et spécifiques rencontrées en médecine ambulatoire. Des essais cliniques pourraient être réalisés par les praticiens de terrain afin que les résultats des recherches soient pertinents et applicables dans la pratique quotidienne de la médecine générale. Les maisons médicales pourraient être des lieux propices à la réalisation d'essais cliniques du fait de leur fonctionnement et de leur organisation pluridisciplinaire.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1/ Haute Autorité de Santé. Guide méthodologique. Elaboration de recommandations de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine : HAS, 2010. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_418716/fr/methodes-d-elaboration-des-recommandations-de-bonne-pratique](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_418716/fr/methodes-d-elaboration-des-recommandations-de-bonne-pratique).
- 2/ Haute Autorité de Santé. Document d'information. Si vous souhaitez réaliser des recommandations de bonne pratique. Saint-Denis La Plaine : HAS, 2010. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/document\\_d\\_information\\_recommandations\\_de\\_bonne\\_pratique\\_2011-01-06\\_11-12-31\\_795.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/document_d_information_recommandations_de_bonne_pratique_2011-01-06_11-12-31_795.pdf).
- 3/ Letrilliart L, Supper I, Schuers M et al. The ECOGEN study: elements of the consultation in general practice. *Exercer* 2014;114:148-57.
- 4/ Haute Autorité de Santé. Diabète de type 2: stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique. Saint-Denis La Plaine : HAS,2015. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1359382/fr/diabete-de-type-2-strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1359382/fr/diabete-de-type-2-strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique).
- 5/ Cogneau J, Lehr-Drylewicz AM, Bachimont J, Letoumy A. Guidelines and practices for type 2 diabetes. Patients' and doctors' preconceptions prevent effective patient education. *Presse Med* 2007;36:764-70.
- 6/ Eschwège E, Bouvenot G. Explanatory or pragmatic trials, the dualism. *Rev Med Interne*. 1994;15(5):357-61.
- 7/ Michiels B, Eerstelijns V. Quelle est la grande particularité des essais cliniques pragmatiques ? *Minerva* 2014;13(10):129.
- 8/ Loudon K, Treweek S, Sullivan F et al. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *BMJ* 2015;350 (2147):1-11.
- 9/ Haute Autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Saint-Denis La Plaine : HAS, 2013.
- 10/ Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;11(3).

- 11/ Thorpe KE, Zwarenstein M, Oxman AD, et al. A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers. *J Clin Epidemiol* 2009;62(5):464-75.
- 12 / Becker A, van der Does FEE, van Hinsbergh VWM, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CDA. Improvement of glycaemic control in type 2 diabetes: favourable changes in blood pressure, total cholesterol and triglycerides, but not in HDL cholesterol, fibrinogen, von Willebrand factor and (pro)insulin. *Netherlands Journal of Medicine* 2003;61(4): 129–36.
- 13/ Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2008;358 (24):2545–59.
- 14/ Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P. Patient- directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE study. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2009;11(6):623–31.
- 15/ Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *European Heart Journal* 2005;26(7):650–61.
- 16/ Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2009;360(2):129–39.
- 17/ Zannad F, Pletan Y. La difficulté de réaliser des essais cliniques en France. Gien : Rencontres Nationales de Pharmacologie Clinique, 2000.
- 18 / Gedda M. Tradition française des lignes directrices CONSORT pour l'écriture et la lecture des essais contrôlés randomisés. *Kinésithérapie, La revue* 2015;157(15):28-33.
- 19/ Melidonis A, Stefanidis A, Tournis S, Manoussakis S, Handanis S, Zairis M, et al. The role of strict metabolic control by insulin infusion on fibrinolytic profile during an acute coronary event in diabetic patients. *Clinical Cardiology* 2000;23(3):160–4.
- 20/ Forbes G, Loudon K, Treweek S, Taylor SJC, Eldridge S. Understanding the applicability of results from primary care trials: lessons learned from applying PRECIS-2. *J Clin Epidemiol* 2017;90:119-26.

- 21/ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;**352**:837–53.
- 22/ Jaber LA, Halapy H, Fernet M, Tummalapalli S, Diwakaran H. Evaluation of a pharmaceutical care model on diabetes management. *Annals of Pharmacotherapy* 1996;**30**(3): 238–43.
- 23/ Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O, Gaede P, Vedel P, et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;**353**(9153): 617–22.
- 24/ Knatterud GL, Klimt CR, Levin ME, Jacobson ME, Goldner MG. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VII. Mortality and selected nonfatal events with insulin treatment. *JAMA* 1978;**240**(1):37–42.
- 25/ Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-Insulin-dependent diabetes- mellitus - A randomized prospective 6-year study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1995;**28**(2):103–17.
- 26/ Fantin Sde S, Wainstein MV, Polanczyk CA, Ledur P, Lazzari CM, Klein C, et al. Inflammatory and oxidative stress markers after intravenous insulin in percutaneous coronary intervention with stent in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011;**96**(2):478–85.
- 27/ Natarajan MK, Strauss BH, Rokoss M, Buller CE, Mancini GB, Xie C, et al. Randomized trial of insulin versus usual care in reducing restenosis after coronary intervention in patients with diabetes. the STent Restenosis And Metabolism (STREAM) study. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 2012;**13**(2):95–100.
- 28/ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;**352**(9131):854–65.
- 29/ Stefanidis A, Melidonis A, Tournis S, Zairis M, Handanis S, Beldekos D, et al. Effect of intravenous insulin administration on left ventricular performance during non- ST-elevation acute coronary events in patients with diabetes mellitus. *The American Journal of Cardiology* 2003;**91**(10): 1237–40.
- 30/ Aves T1, Allan KS, Lawson D, Nieuwlaat R, Beyene J, Mbuagbaw L. The role of pragmatism in explaining heterogeneity in meta-analyses of randomised trials: a protocol for a cross-sectional methodological review. *BMJ Open* 2017;**7**(9): 017887.

31/ Bachimont J, Cogneau J, Letourmy A. Pourquoi les médecins généralistes n'observent-ils pas les recommandations de bonnes pratiques cliniques ? L'exemple du diabète de type 2. *Sciences sociales et santé* 2006;24(2):75-103. Disponible sur : <https://www.cairn.info/revue-sciences-sociales-et-sante-2006-2-page-75.htm>.

32/ Haghghi Moghanjoghi S. Le médecin généraliste face à l'évolution du concept des recommandations. Thèse d'exercice, Bobigny 2014.

33/ Société Européenne de médecine générale-médecine de famille. La définition européenne de la médecine générale-médecine de Famille. Barcelone : Wonca Europe, 2002.

34/ Dal-Ré R, Janiaud P, Ioannidis JPA. Real-world evidence: How pragmatic are randomized controlled trials labeled as pragmatic? *BMC Med* 2018;16(1):49.

## ANNEXE 1 : LES 9 DOMAINES DE PRECIS-2

LES ITEMS DE PRECIS-2	DESCRIPTIF
<b>1 / ELIGIBILITÉ (ELIGIBILITY)</b>	Quelle population est sélectionnée pour participer à l'étude ?
<b>2 / RECRUTEMENT (RECRUITEMENT)</b>	Comment les participants sont-ils recrutés pour l'essai ?
<b>3 / LIEUX (SETTING)</b>	Où l'essai est-il réalisé ?
<b>4 / ORGANISATION (ORGANISATION)</b>	Quelles expériences et ressources sont nécessaires pour réaliser l'intervention ?
<b>5 / FLEXIBILITE DANS LA REALISATION DE L'INTERVENTION (FLEXIBILITY : DELIVERY)</b>	Comment l'intervention a-t-elle été réalisée ? Quelle différence de flexibilité/ adaptabilité dans la façon de dispenser l'intervention par rapport à la pratique courante ?
<b>6 / FLEXIBILITE DANS L'ADHESION A L'INTERVENTION (FLEXIBILITY :ADHERENCE)</b>	Quelles sont les mesures mises en place pour garantir l'adhésion des participants ?
<b>7 / SUIVI ( FOLLOW UP)</b>	Comment les participants sont-ils suivis ?
<b>8 / CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL (PRIMARY OUTCOMES)</b>	Quelle est la pertinence du critère de jugement principal ?
<b>9 / ANALYSE DES RESULTATST (PRIMARY ANALYSIS)</b>	Comment les résultats ont-ils été analysés ?

## ANNEXE 2 : CONSENSUS CONCERNANT LA NOTATION DES ITEMS

Pour les items pour lesquels nous n'avions pas de données pour déterminer si l'essai était plutôt explicatif ou pragmatique (selon les critères/ exemples écrits dans l'article PRECIS-2), nous avons décidé d'attribuer la notation NE pour non évaluable après consensus suite aux lectures indépendantes. Ce choix a été préféré plutôt qu'un score de 3 sur lequel nous avons opté initialement ; en effet le score 3 correspondait à un item autant explicatif de pragmatique mais sur une interprétation des données de l'essai selon PRECIS-2 et non pas une absence de donnée ou un manque de précision.

Les données manquantes notées NE n'ont pas été prises en compte dans le calcul de la moyenne.

Pour l'item "primary outcome" lorsqu'il s'agissait d'un « surrogate outcome » utilisé fréquemment dans la pratique (ex : HbA1c) ou d'un critère clinique avec l'intervention d'un comité d'adjudication, nous avons noté 3. Le « surrogate outcome » est considéré comme un élément plus explicatif que pragmatique dans l'outil PRECIS-2. Par exemple, dans l'étude Jaber, le « surrogate outcome » est l'HbA1c. Ce critère reste insuffisant pour évaluer l'efficacité des soins prodigués par les professionnels sur la prise en charge du diabète et la prévention de ses complications.

Pour l'item "adherence", tel que précisé dans PRECIS-2, l'item était coté non évaluable lorsqu'il s'agissait d'injection IV comme intervention.

### ANNEXE 3 : Tableau des 23 essais inclus

Etudes	Intervention testée	Groupe contrôle	Critère de jugement principal
ACCORD	Traitement intensif complet ciblant un taux d'hémoglobine glyquée inférieur à 6%	Thérapie standard ciblant un niveau de 7,0 à 7,9%	Première apparition d'un infarctus du myocarde non fatal ou d'un accident vasculaire cérébral non mortel ou d'un décès dû à des causes cardiovasculaires
ADDITION EUROPE 2011	Traitement intensif de multiples facteurs de risque.	Les patients ont reçu des soins standards contre le diabète, conformément aux recommandations applicables dans chaque centre.	Premier événement cardiovasculaire, y compris la mortalité et la morbidité cardiovasculaires, la revascularisation et l'amputation non traumatique dans les 5 ans.
ADVANCE 2008	Indapamide + stratégie de contrôle glycémique intensif (valeur de l'hémoglobine glyquée cible, $\leq 6,5\%$ ).	Placebo + contrôle glycémique standard (avec des taux d'hémoglobine glyquée cible définis sur la base des directives locales).	Un composite d'événements macrovasculaires et un composite d'événements microvasculaires, considérés conjointement et séparément.

ARAKI	L'objectif de traitement dans le groupe de traitement intensif était HbA1c <6,9%, IMC <25 kg / m <sup>2</sup> , pression artérielle systolique (PAS) <130 mmHg, pression artérielle diastolique (PAD) <85 mmHg, C-HDL > 40 mg / dL, triglycérides sériques <150 mg / dL et cholestérol total sérique <180 mg / dL.	Le groupe de traitement conventionnel a poursuivi son traitement de base pour le diabète, l'hypertension ou la dyslipidémie sans objectif de traitement spécifique	Non précisé - un composite de tous les événements (fatal et non fatal)
BAGG et al	Contrôle glycémique amélioré.	Contrôle glycémique habituel.	Pour évaluer les effets du contrôle glycémique amélioré vs habituel sur les molécules d'adhésion, ET-1, les concentrations de NO totales et l'activité fibrinolytique chez les patients atteints de diabète de type 2 mal contrôlé.
BECKER et al	Niveau cible strict de glucose capillaire à jeun (<6,5 mmol / l)	Cible moins stricte (<8,5 mmol / l).	Non précisé
BLONDE et al	glycémie à jeun entre 3,9 et 5,0 mmol/l comme cibles de titrage.	4.4–6.1 mmol/l FPG comme cible de titrage.	La proportion de sujets atteignant des taux d'HbA1c <7% à 20 semaines

CAO et al	Contrôle intensif de la glycémie (maintien de la glycémie à un niveau compris entre 4,4 et 6,1 mmol / l).	Contrôle glycémique conventionnel (maintien de la glycémie à un taux compris entre 10 et 11,1 mmol / l).	Le taux de complications postopératoires à court terme.
DIGAMI II	Une perfusion d'insuline-glucose de 24 h suivie d'un contrôle glycémique à long terme sous-cutané à base d'insuline.	Une perfusion de 24 heures d'insuline-glucose suivie d'un contrôle glycémique standard.	Mortalité toutes causes confondues entre les groupes 1 et 2.
FANTIN et al	Insuline iv en continu par 24 heures ciblant la glycémie inférieure à 110 mg / dl.	Insuline régulière si glycémie supérieure à 200 mg / dl.	Réduction des marqueurs inflammatoires (CRP, sCD40L, IL-6 et ET-1) et des marqueurs du stress oxydatif (oxydation des protéines et anti-oxydant total).
IDA	Contrôle glycémique intensifié basé sur l'insuline pour atteindre un taux d'HbA1c <6,5%, glycémie à jeun 5-7 mmol / L et glycémie avant les repas <10 mmol / L.	Traitement antidiabétique en cours.	Taux de resténose.

JABER	Intervention d'un pharmacien dans le domaine de l'éducation sur le diabète, conseils sur les médicaments, instructions sur la réglementation alimentaire, l'exercice et la surveillance de la glycémie à la maison, et évaluation et ajustement de leur régime hypoglycémique.	Le groupe témoin a continué à recevoir des soins médicaux standards fournis par ses médecins.	Concentrations plasmatiques de glucose et d'hémoglobine glyquée à jeun
KUMAMOTO	Insulinothérapie intensive, utilisant le traitement par injection d'insuline multiple.	Traitement conventionnel par injection d'insuline.	Développement et progression des complications micro-vasculaires.
MELIDONIS et al	Thérapie conventionnelle et traitement intensif à l'insuline	Thérapie conventionnelle uniquement.	Marqueurs fibrinolytiques.
NATARAJAN et al (STREAM study)	Insuline NPH sous-cutanée quotidienne au coucher Insuline NPH sous-cutanée quotidienne au coucher.	Thérapie habituelle avec des hypoglycémifiants oraux.	Modification du volume de l'hyperplasie de l'intima au sein de l'endoprothèse mesurée par échographie intravasculaire et perte tardive de la lumière par coronarographie quantitative à 6 mois.
STEFANIDIS et al	Traitement anti-angor conventionnel + traitement à l'insuline par voie intraveineuse.	Thérapie conventionnelle uniquement.	Fonction ventriculaire gauche (VG) en conditions ischémiques.

STENO-2	Traitement intensifié, axé sur la cible, associant une combinaison de médicaments et une modification du comportement ciblé.	Traitement multifactoriel conventionnel conforme aux directives de l'Association médicale danoise.	Délai de survenue de mortalité toute causes confondues.
UGDP	Soit deux schémas thérapeutiques à l'insuline. Dans un groupe insuline (variable insuline), les patients recevaient la quantité d'insuline nécessaire pour abaisser leur glycémie à des niveaux définis. Dans le deuxième groupe insuline (standard d'insuline), chaque patient a reçu une ordonnance basée uniquement sur une estimation de la surface corporelle du patient.	Régime diététique uniquement (placebo)	Contrôle de la glycémie et constatations de mortalité et de certains événements non mortels
UKPDS 34	Traitement intensif avec de la metformine.	Traitement habituel avec régime diététique.	Temps écoulé avant la survenue de tout paramètre clinique lié au diabète (décès, événement macroscopique et microvasculaire) et décès de toute cause.

UKPDS 33	Traitement intensif avec sulfonilurée + metformine.	Sulfonilurée uniquement.	Temps écoulé avant la survenue de tout paramètre clinique lié au diabète (décès, événement macroscopique et microvasculaire) et décès de toute cause.
VACS DM	Contrôle glycémiques en soins intensifs.	Contrôle glycémique habituel.	Une diminution d'HbA1c d'au moins 1%.
VADT	Groupe thérapie intensive.	Thérapie conventionnelle uniquement.	Temps écoulé entre la randomisation et la survenue d'un événement cardiovasculaire majeur, une combinaison d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de décès d'origine cardiovasculaire, d'insuffisance cardiaque congestive, de chirurgie vasculaire, de coronaropathie et d'amputation de la gangrène ischémique.
ZHANG et al	Groupe thérapie intensive.	Groupe traitement standard.	Non précisé

#### ANNEXE 4. Détail des scores avant et après consensus.

	Score moyen avant consensus (CDD)	Score moyen avant consensus (ET)	Score moyen avant consensus (CDD+ET)	Score moyen après consensus
Item 1 (Eligibilité)	1,9	2,4	2,2	1,7
Item 2 (Recrutement)	1,7	3,1	2,4	1,8
Item 3 (Lieu)	1,9	2,8	3,3	1,9
Item 4 (Organisation)	1,7	2	1,9	1,7
Item 5 (flexibilité de l'intervention)	2,3	2,9	2,6	2,7
Item 6 (Adhésion)	2	2,3	2,2	1,9
Item 7 (Suivi)	2	2,5	2,3	2,2
Item 8 (Critère de jugement principal)	2,1	2,9	2,5	2,2
Item 9 (Analyse des résultats)	3,7	4,4	4,3	3,4

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen  
De la Faculté de Médecine de Tours  
Tours, le

**TATIN-KOENIG Elise**

47 pages – 5 tableaux – 2 figures.

**Résumé :**

**INTRODUCTION :** Les recommandations de bonne pratique clinique (RBP) ont pour objectif d'améliorer la qualité des soins. Pourtant, les RBP ne sont pas systématiquement appliquées par les médecins généralistes, comme c'est le cas pour le diabète de type 2. L'une des raisons évoquées serait une difficulté à appliquer les RBP dans la vraie vie. Nous faisons l'hypothèse que les essais cliniques à l'origine des RBP sont plus explicatifs que pragmatiques, autrement dit que leur protocole correspondrait à des conditions d'exercice plus idéales qu'habituelles.

**OBJECTIF :** Evaluer le pragmatisme des essais cliniques à l'origine des RBP sur la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en fonction de l'objectif d'HbA1c pour leur application en médecine générale.

**METHODE :** Analyse d'essais cliniques randomisés à l'aide de l'outil PRECIS-2. Les essais sélectionnés étaient ceux issus de la méta-analyse Cochrane de 2013 à l'origine des recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2013 sur la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 en fonction de l'HbA1C. L'outil PRECIS-2 était un outil destiné à évaluer, l'aspect pragmatique ou explicatif du protocole des essais thérapeutiques à travers la notation de 9 domaines de l'essai entre 1 (très explicatif) et 5 (très pragmatique). Chaque article a été noté par deux chercheurs en aveugle, avec consensus en cas de discordance. Les scores moyens ont été calculés pour chacun des 9 domaines.

**RESULTATS:** Vingt-trois articles ont été analysés. Huit domaines sur neuf, à savoir l'éligibilité, le recrutement, le lieu, l'organisation, l'intervention, l'adhésion, le suivi et le critère de jugement, avaient un score moyen inférieur à 3 variant de 1,70 (pour le domaine organisation) à 2,65 (pour le domaine intervention), en faveur d'un essai plus explicatif. Seul le domaine d'analyse des résultats avait une note moyenne de 3,4 en faveur d'un essai plus pragmatique. Dans plus de 25% des articles, il manquait des données pour noter les domaines du recrutement, de l'intervention, de l'adhésion et de l'analyse du critère de jugement principal.

**CONCLUSION :** Les essais cliniques à l'origine des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge du diabète de type 2 avaient des aspects plus explicatifs que pragmatiques.

**Mots clés :** Diabète type 2-recommandations de bonnes pratiques-essais cliniques-pragmatique.

**Jury :**

Président du Jury : Professeur François MAILLOT  
Directeur de thèse : Docteur Clarisse DIBAO-DINA  
Membres du Jury : Professeur Bruno GIRAUDEAU  
Professeur Patrick VOUREC'H

Date de soutenance : Le 8 octobre 2018