

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Charlotte GRESS

Née le 23/06/1995 à Haguenau (67)

TITRE

Prescription des inhibiteurs du co-transporteur SGLT2 dans le diabète de type 2 : le point de vue des médecins généralistes

Présentée et soutenue publiquement le **14/11/2024** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Pierre-Henri DUCLUZEAU, Endocrinologie, diabétologie et nutrition, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Docteur Ludivine BARBEAU, Médecine Générale, MCA, Faculté de médecine – Tours

Docteur Geoffroy LECAT, Médecine Générale – Tours

Directeur de thèse : Docteur Hélène CHAMPION, Endocrinologie, diabétologie et nutrition, PH – CHU Tours et CH Amboise

Résumé

Introduction : Le diabète de type 2 représente un enjeu majeur de santé publique, avec une prévalence croissante. Les médecins généralistes, en première ligne de la prise en charge, sont directement concernés par l'utilisation de nouvelles thérapeutiques, telles que les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2). L'objectif de cette étude était d'explorer le point de vue des médecins généralistes sur la prescription des iSGLT2 dans le diabète de type 2.

Méthode : Cette recherche qualitative utilise une approche inspirée de la théorisation ancrée. Des entretiens semi-directifs ont été menés auprès de 10 médecins généralistes. L'analyse des données a suivi un processus itératif et a permis de modéliser les représentations des médecins concernant cette thérapeutique.

Résultats : Les médecins perçoivent les iSGLT2 comme un outil thérapeutique polyvalent, permettant de répondre à des besoins multiples dans la prise en charge du diabète de type 2, notamment en raison de leurs bénéfices cardiovasculaires. Cependant, cette nouvelle classe de médicaments suscite des interrogations quant à son efficacité et aux effets secondaires potentiels. Néanmoins, la multiplication des recommandations et l'observation des prescriptions faites par les spécialistes rassurent les médecins généralistes.

Discussion et conclusion : Bien que les médecins généralistes semblent intégrer progressivement les iSGLT2 à leur pratique, leur utilisation optimale dépendra de la levée des incertitudes et de la mise en place d'outils pour faciliter la prise décision thérapeutique. Cependant, la récente mise à jour des recommandations de la HAS, l'autorité officielle en matière de régulation, devrait favoriser l'optimisation de la prescription des iSGLT2.

Mots clés : Diabète de type 2, iSGLT2, Médecine générale

Prescription of SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes:

The Perspective of General Practitioners

Background: Type 2 diabetes represents a major public health issue, with an increasing prevalence. General practitioners, as primary care providers, are actively engaged in implementing new treatment options, such as sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2 inhibitors). The aim of this study was to explore the perspectives of general practitioners regarding the prescription of SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes.

Method: This qualitative research adopts an approach inspired by grounded theory. Semi-structured interviews were conducted with 10 general practitioners. The data analysis followed an iterative process and modelled the practitioners' perceptions regarding this therapeutic approach.

Results: Practitioners view SGLT2 inhibitors as a versatile therapeutic tool, addressing multiple needs in type 2 diabetes management, particularly due to their cardiovascular benefits. However, this new class of medications raises questions regarding its efficacy and potential side effects. Nevertheless, the increasing number of recommendations and observing specialists' prescriptions reassure general practitioners.

Discussion and conclusion: Although general practitioners seem to be gradually integrating SGLT2 inhibitors into their practice, their optimal use will depend on resolving uncertainties and implementing tools to facilitate therapeutic decision-making. However, the recent update of the guidelines by the HAS, the official regulatory authority, is expected to promote the optimization of SGLT2 inhibitors prescriptions.

Keywords: Type 2 diabetes, iSGLT2, General practice.

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

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
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUET Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
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
LE NAIL Louis-Romée.....	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
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-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVERREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole.....	Orthophonie
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
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 Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste

CLOUTOUR Nathalie

CORBINEAU Mathilde

HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste

IMBERT Mélanie

SIZARET Eva

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

Remerciements

Aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Pierre-Henri DUCLUZEAU,

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider le jury de ma thèse.

A ma directrice de thèse, Madame la Docteure Hélène CHAMPION

Je te remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans ce projet, pour le temps que tu m'as accordé et pour tes précieux conseils tout au long de ce travail.

A Madame la Docteure Ludivine BARBEAU,

Je vous suis reconnaissante pour les enseignements que vous m'avez prodigués tout au long de mon D.E.S. et pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'évaluer ce travail.

A Monsieur le Docteur Geoffroy LECAT,

Je vous remercie d'avoir accepté de rejoindre ce jury de thèse et de témoigner de votre intérêt pour ce travail.

A tous les médecins généralistes qui ont accepté de participer à cette étude en prenant le temps de m'accorder un entretien. Merci beaucoup !

A mes maîtres de stage

Merci à tous mes maîtres de stage ambulatoire, Dr André Grocholski, Dr Hélène Broux, Dr Claire Bruneau, Dr Catherine Common, Dr Nathalie Dubois et Dr Thierry Courvoisier pour le temps que vous m'avez accordé, votre bienveillance et pour m'avoir transmis votre passion de la médecine générale.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
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 aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) 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(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

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

LISTE DES ABREVIATIONS

ADA : American Diabetes Association

ARA 2 : analogue du récepteur de l'angiotensine 2

ARS : Agence Régionale de Santé

DFG : débit de filtration glomérulaire

DPP4 : dipeptidyl peptidase-4

DRCI : Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation

EASD: European Association for the Study of Diabetes

ENTRED : Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques

FDA: U.S Food and Drug Administration

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide 1

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : hémoglobine glyquée

IAG : inhibiteur de l'alpha-glucosidase

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IPA : infirmier(-ère) en pratique avancée

iSGLT2 : inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2

MSU : maître de stage universitaire

OMéDIT : Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations thérapeutiques

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SFD : Société Francophone du Diabète

SFNDT : Société Francophone de Néphrologie, Dialyse et Transplantation

TABLE DES MATIERES

I. Introduction.....	15
A. Le diabète de type 2 en médecine générale	15
1. Epidémiologie	15
2. La place du médecin généraliste.....	15
B. Evolution de la stratégie thérapeutique médicamenteuse du diabète de type 2	15
1. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2013.....	16
2. Les recommandations des autres sociétés savantes	17
C. La classe thérapeutique des iSGLT2	19
1. Molécules commercialisées et remboursées en France	19
2. Mécanismes d'action.....	19
3. Propriétés des iSGLT2.....	20
4. Effets indésirables et précautions d'emploi	20
5. Situations particulières.....	22
D. Place des iSGLT2 en pratique clinique	22
1. Résumé des caractéristiques des produits : indications remboursées	22
2. Les iSGLT2 font leurs preuves	22
3. Prescription initiale étendue à tous les médecins	23
E. Justification de l'étude	24
II. Matériel et méthodes	25
A. Type d'étude	25
B. Population étudiée.....	25
C. Recueil des données.....	25
D. Analyse des données	26
E. Aspects éthiques et réglementaires	26
III. Résultats	27
A. Description de l'échantillon.....	27
B. Une nouvelle arme thérapeutique dans le diabète de type 2.....	27
1. Rompre avec une stratégie thérapeutique empirique.....	28
2. Un médicament de deuxième et troisième intention	28
3. Remplacer d'anciennes classes médicamenteuses.....	28
4. Une alternative aux traitements injectables	29
C. S'informer et se former	30
1. La littérature scientifique	30
2. La formation médicale continue	30

3. L'expérience des iSGLT2 à l'étranger	31
D. La place des correspondants	31
1. Les spécialistes.....	31
2. Les autres professionnels de santé	31
3. Les laboratoires.....	32
E. Une décision thérapeutique centrée patient.....	32
1. Tirer des bénéfices multiples.....	32
2. Les effets indésirables	32
3. Une balance bénéfice-risque favorable.....	33
4. Tenir compte de l'avis du patient	34
F. L'expérience des iSGLT2 en pratique clinique.....	34
1. Une expérience variable.....	34
2. Un médicament facile à utiliser	35
3. Equilibration du diabète	36
G. S'interroger sur les iSGLT2.....	36
1. L'efficacité des iSGLT2 sur l'équilibre glycémique	36
2. Les précautions d'emploi.....	36
H. Faire face à la nouveauté	37
1. Modifier ses habitudes de prescription.....	37
2. Avoir besoin de recul.....	37
3. Des pistes pour aider les médecins généralistes dans leur décision thérapeutique	38
IV. DISCUSSION	39
A. Les principaux résultats : exposé du modèle explicatif	39
B. Comparaison des résultats avec la littérature et perspectives	39
1. L'efficacité et la tolérance des iSGLT2.....	39
2. Les iSGLT2 et les analogues du GLP-1 : rivalité ou complémentarité ?.....	41
3. Les déterminants de la prise de décision thérapeutique	42
4. Actualisation des recommandations de la HAS	44
C. Discussion à propos de la méthode	45
1. Forces de l'étude.....	45
2. Limites de l'études	46
V. Conclusion	47
VI. Bibliographie	48
VII. Annexes	53
1. Annexe 1 : Consensus ADA/EASD (novembre 2022).....	53

2.	Annexe 2 : Fiche pratique	54
3.	Annexe 3 : Grille COREQ.....	55
4.	Annexe 4 : Guide d’entretien initial	57
5.	Annexe 5 : Liens vers le verbatim et le livre de codes.....	58

I. Introduction

A. Le diabète de type 2 en médecine générale

1. Epidémiologie

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé et la Fédération Internationale du Diabète, le diabète constitue un enjeu majeur de santé publique.

En Europe, en 2021, 61 millions de personnes âgées de 20 à 79 ans étaient diabétiques, représentant 1 adulte sur 11. On estime que ce chiffre atteindra 69 millions en 2045, soit une augmentation de 13 %. L'Europe sera le continent où cette hausse sera la moins marquée par rapport aux autres régions du monde (1).

En 2021, selon Santé publique France, 4,2 millions de personnes étaient répertoriées comme diabétiques par l'assurance-maladie. La prévalence du diabète traité par médicaments était estimée à 5,4 % de la population, soit 3,6 millions de personnes. Les projections anticipent une augmentation de cette prévalence à 6 % en 2030 et à 6,5 % en 2045 (2).

2. La place du médecin généraliste

Selon l'étude ENTRED de 2007 à 2010, le diabète de type 2 concerne 92% des patients traités pour diabète. Cette étude montre que les patients diabétiques consultent leur médecin traitant en moyenne 9 fois par an, et que les généralistes prennent en charge seuls 87 % des patients, sans intervention d'endocrinologues (3).

Le médecin généraliste est le médecin de premier recours dans le diabète de type 2. Sa connaissance du patient dans sa globalité lui confère un rôle clé dans la décision thérapeutique, le suivi et la coordination du parcours de soin. Il est le mieux placé pour évaluer la mise en place des modifications du mode de vie, l'observance, la tolérance et l'efficacité des traitements médicamenteux.

En raison de leur rôle central dans le traitement et le suivi des patients diabétiques de type 2, les médecins généralistes sont directement concernés par l'utilisation des nouvelles thérapeutiques.

B. Evolution de la stratégie thérapeutique médicamenteuse du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie progressive dont la prise en charge nécessite une réévaluation régulière des changements de mode de vie, des traitements médicamenteux, de l'éducation thérapeutique, ainsi que des autres facteurs de risque cardiovasculaire et des complications liées à la maladie. Seuls les traitements médicamenteux seront évoqués dans ce travail.

1. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2013

La metformine et les sulfamides hypoglycémiants occupent une place prédominante dans la stratégie thérapeutique décrite. Tous les autres médicaments antidiabétiques occupent une place secondaire :

- Les inhibiteurs de la DPP4 sont utilisés dans les situations d'intolérance à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémiants, ou en trithérapie, associée à ces 2 molécules.
- Les analogues du GLP-1 sont privilégiés dans le traitement des patients diabétiques obèses.
- L'insulinothérapie est un traitement de troisième recours.

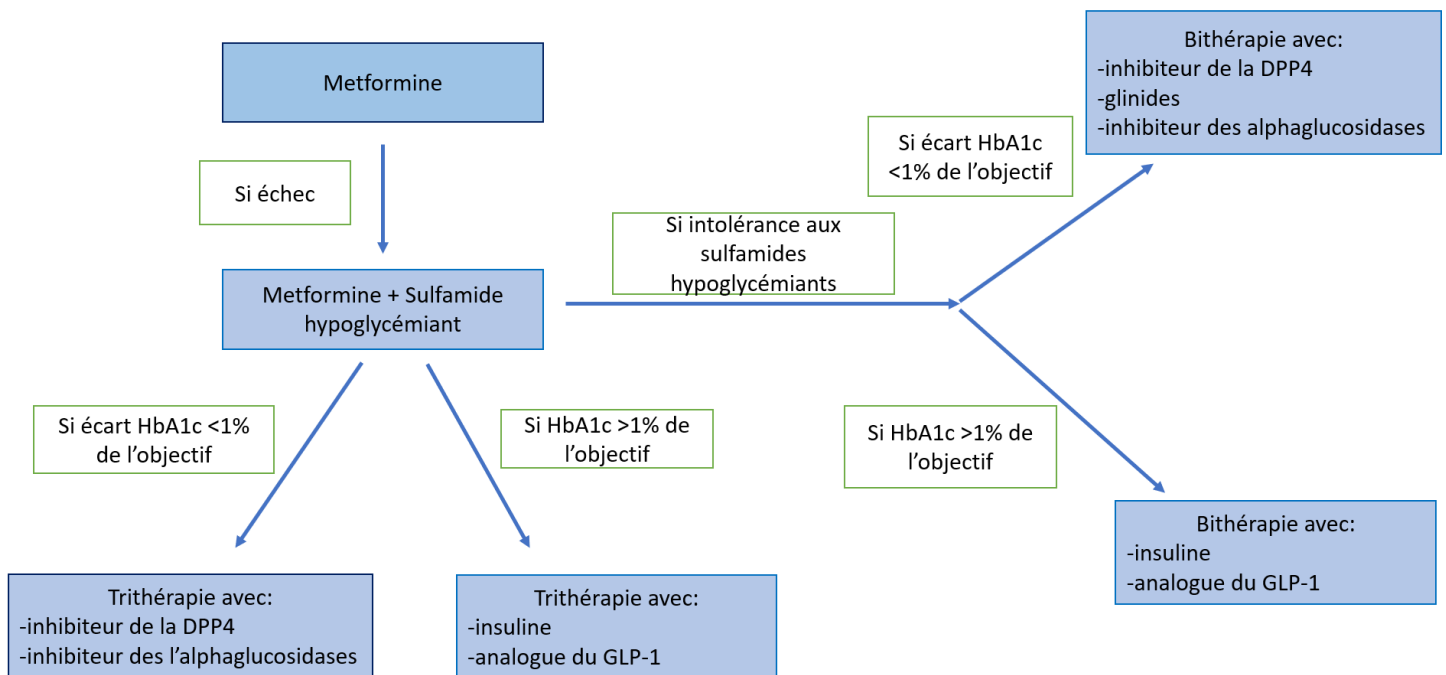


Figure 1 : Algorithme de la prise en charge du diabète de type 2 (HAS 2013).

Les recommandations prévoient une adaptation de la stratégie thérapeutique :

- Pour les patients âgés : la fonction rénale, le risque d'hypoglycémie et la polymédication sont à prendre en compte. Tous les antidiabétiques oraux cités précédemment peuvent être utilisés en dehors des analogues du GLP-1.
- Pour les patients ayant une insuffisance rénale chronique : une attention particulière doit être portée à l'adaptation posologique des traitements.
- Pour les patients ayant des antécédents cardiovasculaires : le schéma général peut être suivi en veillant au risque d'hypoglycémie.

Dans ces cas particuliers, la coordination entre médecin généraliste, endocrinologue, cardiologue et/ou néphrologue est proposée (4).

Le taux d'HbA1c est utilisé comme un critère décisionnel dans la stratégie thérapeutique. Pourtant l'analyse bibliographique de ces recommandations met en avant le faible niveau de preuve des données concernant l'utilisation du taux d'HbA1c comme critère de substitution aux critères de morbi-mortalité dans le diabète de type 2. À noter également que 8 experts sur 70 des groupes de travail et de lecture n'ont pas souhaité endosser cette recommandation de bonnes pratiques.

C'est avec le développement des analogues du GLP-1 et l'apparition des iSGLT2 que la HAS a finalement mis à jour ses recommandations en mai 2024, peu de temps après les entretiens menés dans le cadre de ce travail.

2. Les recommandations des autres sociétés savantes

Les recommandations établies en 2013 étaient principalement basées sur l'atteinte d'objectifs glycémiques et la limitation des effets indésirables. La stratégie globale décrite par les sociétés savantes depuis 2018 prend en compte toutes les caractéristiques des patients afin d'individualiser leur prise en charge. Cette stratégie semble plus en accord avec la pratique clinique dans la mesure où seulement 15 à 20 % des patients atteints de diabète de type 2 se conforment aux caractéristiques des patients inclus dans les essais (5). Les nouveaux outils thérapeutiques tels que les analogues du GLP-1 et les iSGLT2 occupent maintenant une place importante compte tenu de leurs bénéfices autres que l'équilibre glycémique. Ainsi la recherche du contrôle glycémique et de la protection spécifique d'organe sont devenues complémentaires (6,7).

La Société Francophone du Diabète (SFD)

Depuis **2019**, la SFD exprime sa position sur la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2, en incluant les iSGLT2 parmi les options thérapeutiques de deuxième ligne, bien qu'ils n'étaient pas encore commercialisés en France (8).

Depuis **2021**, la SFD distingue 2 situations dans ses recommandations (9) :

- **La situation commune**, dans laquelle la metformine est le traitement de première intention. Si l'objectif individualisé d'HbA1c n'est pas atteint, elle recommande l'introduction d'un inhibiteur de la DPP4, d'un iSGLT2 ou d'un analogue du GLP-1, ce dernier étant privilégié si l'IMC > 30kg/m². Les sulfamides hypoglycémisants passent au second plan compte tenu du risque d'hypoglycémie, de prise de poids et de leur profil de sécurité cardiovasculaire moins bien établi par rapport aux autres molécules.
- **Les situations particulières** dans lesquelles un changement important intervient. En effet, l'introduction d'un iSGLT2 est recommandée en association avec la metformine, **quel que soit le taux d'HbA1c**, chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, une maladie rénale chronique ou une maladie athéromateuse avérée. Les analogues du GLP-1 sont une alternative, quel que soit le taux d'HbA1c, dans la maladie athéromateuse avérée.

L'adaptation de la stratégie thérapeutique chez les sujets âgés prend en compte leur état de fragilité, en privilégiant les inhibiteurs de la DPP4 en cas de nécessité d'intensification thérapeutique.

Après instauration d'un iSGLT2 en bithérapie avec la metformine, si l'objectif cible d'HbA1c n'est toujours pas atteint, d'autres associations sont envisageables. Les iSGLT2 peuvent être associés à tous les antidiabétiques.

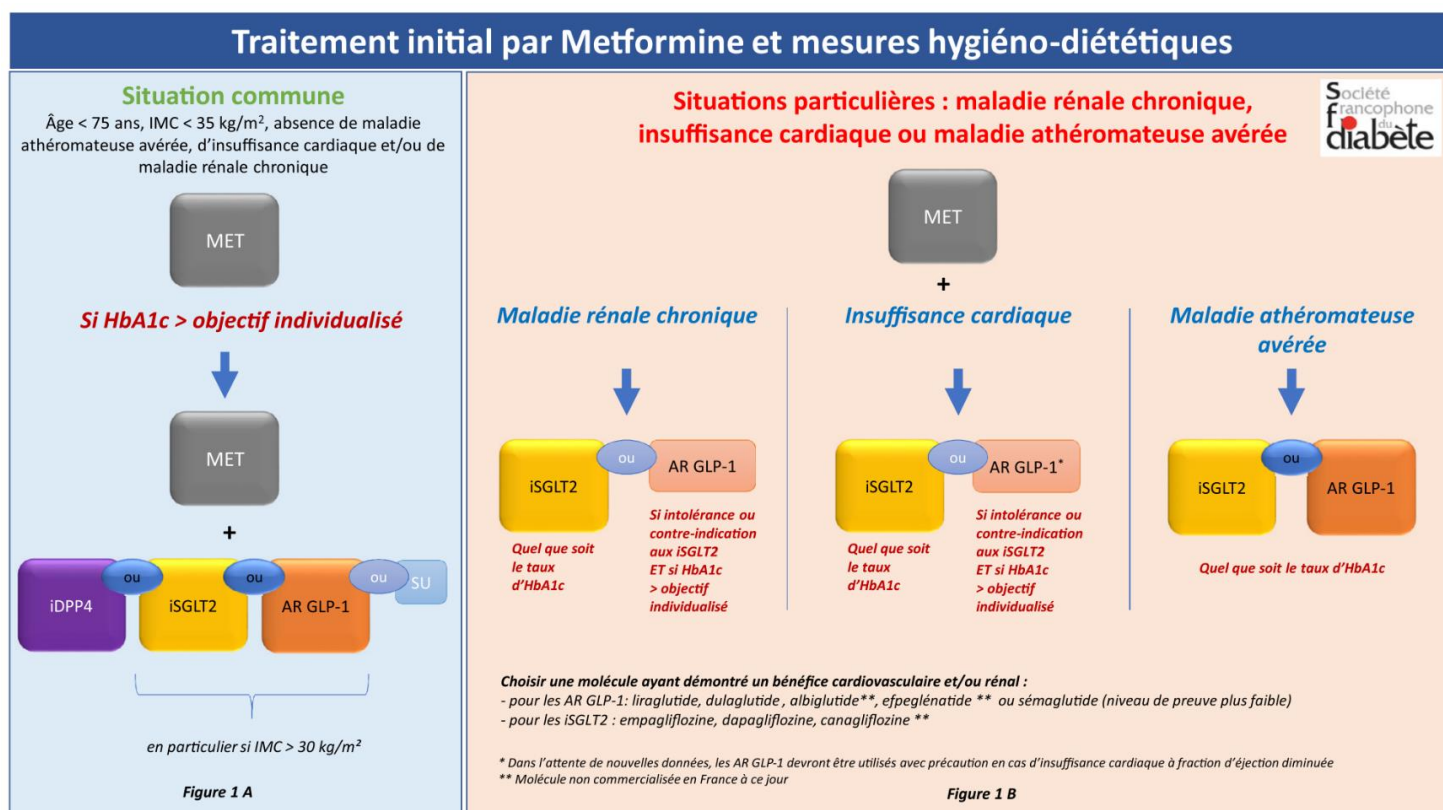


Figure 2 : Stratégie thérapeutique proposée par la SFD en 2021 (Nota bene : Les IAG sont présents dans les outils thérapeutiques et retrouvés dans les arbres décisionnels, en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine.)

En 2023, la SFD ajoute une situation particulière dans ses recommandations : chez les patients présentant une maladie athéromateuse avérée déjà sous traitement par un analogue du GLP-1, la prescription concomitante d'un iSGLT2 peut être recommandée en présence d'une maladie rénale chronique ou d'une insuffisance cardiaque associée (10) .

Rapport de consensus de l'Association Américaine de Diabétologie (ADA) et de l'Association Européenne pour l'étude du Diabète (EASD)

Le changement de perspective de la SFD s'appuie sur les différents rapports de consensus de l'ADA et de l'EASD, qui propose, depuis 2018, une stratégie thérapeutique prenant en compte toutes les caractéristiques du patient et des traitements (comorbidités, risque d'hypoglycémie, poids, effets secondaires, coût des traitements et préférences du patient). Les principaux changements reposent sur les nouvelles preuves apportées par les iSGLT2 et les analogues du

GLP-1, recommandés en cas de maladie cardiovasculaire athéromateuse ou de maladie rénale chronique (5,7,11). Toutefois, la metformine reste le traitement de première intention.

Le consensus ADA/EASD de **2022** marque un tournant dans la prise en charge du diabète en soulignant l'importance croissante des iSGLT2 (7). Pour la première fois, ils sont recommandés en **première intention** chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, de maladie rénale chronique ou de maladie athéromateuse, reflétant leur rôle central dans le traitement (annexe 1).

C. La classe thérapeutique des iSGLT2

1. Molécules commercialisées et remboursées en France

En France, trois iSGLT2 sont actuellement disponibles dans le diabète de type 2 :

- Dapagliflozine 10mg (Forxiga®) et l'association metformine/dapagliflozine 1000 mg/5 mg (Xigduo®)
- Empagliflozine 10mg et 25mg (Jardiance®) et l'association metformine/empagliflozine 1000 mg/12,5 mg (Synjardy®)
- Canagliflozine 100mg et 300mg (Invokana®) disponible à la prescription depuis janvier 2024

2. Mécanismes d'action

Plus de 99 % du glucose plasmatique filtré au niveau du glomérule est réabsorbé au niveau du tubule rénal grâce aux co-transporteurs sodium – glucose (SGLT1 et 2), qui transportent de façon conjointe le sodium (Na^+) et le glucose en utilisant le gradient transmembranaire créé par la pompe Na^+/K^+ ATPase.

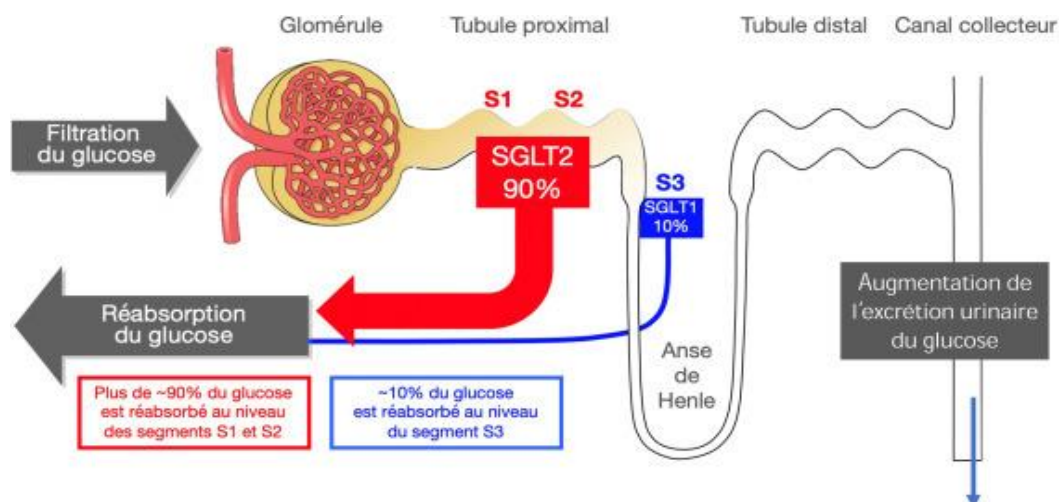


Figure 4 : Mécanisme d'action des iSGLT2 d'après Guerci B, Ley L, Bohme P. Les inhibiteurs de SGLT2 : De la clinique à la physiopathologie (12)

Le transporteur SGLT1 est surtout exprimé au niveau du tube digestif, mais aussi au niveau du segment S3 du tubule rénal proximal, où il assure 10% de la réabsorption rénale de glucose.

Le transporteur SGLT2 est seulement exprimé dans le rein au niveau des segments S1 et S2 du tubule rénal proximal et assure 90% de la réabsorption rénale de glucose.

La capacité de réabsorption rénale du glucose dépend de la glycémie. Chez une personne en bonne santé, le glucose est entièrement réabsorbé tant que la glycémie reste inférieure à 1,70 g/l. Au-delà, une glycosurie apparaît. Chez les patients diabétiques, ce seuil est plus élevé (environ 2,20 g/l) du fait d'une surexpression du gène SGLT2. Les iSGLT2 abaissent ce seuil à 0,80 g/l, entraînant une glycosurie, qui réduit la glycémie et entraîne une perte calorique. Ces médicaments augmentent également la diurèse et la natriurèse (12,13).

Cette action anti-hyperglycémiante est indépendante de la sécrétion résiduelle d'insuline, quelle que soit la fonction des cellules bêta pancréatiques et le degré de résistance à l'insuline. Par conséquent, le risque de perte d'efficacité dans le temps est réduit par rapport à d'autres médicaments antidiabétiques.

La diminution de la glycémie entraîne une diminution de l'insulinémie et une augmentation du taux de glucagon circulant. Ce double processus est responsable de l'activation de la lipolyse, de la bêta- oxydation des acides gras au niveau hépatique et de la cétogénèse. Le corps cétonique principalement produit est le bêta-hydroxy-butyrate. Ce substrat énergétique est préféré au glucose par le rein mais également par le muscle cardiaque car il favoriserait une meilleure délivrance de l'oxygène au myocarde (6).

3. Propriétés des iSGLT2

Grâce à son mécanisme d'action original, les bénéfices des iSGLT2 sont multiples (14):

- Diminution de la glycémie (sous réserve d'une fonction rénale suffisante).
- Perte calorique responsable d'une perte de poids.
- Diminution de la pression artérielle et de la surcharge volémique.
- Augmentation des concentrations plasmatiques du bêta-hydroxy-butyrate.
- Uricosurie responsable d'une baisse de l'uricémie.
- Augmentation modeste du LDL cholestérol compensée par une augmentation du HDL cholestérol.

4. Effets indésirables et précautions d'emploi

❖ Les infections génitales

Les balanites chez l'homme et les vulvo-vaginites chez la femme, représentent l'effet indésirable le plus fréquent des iSGLT2. L'excès de glucose dans les urines crée un environnement favorable aux infections (15).

Quelques rares cas de fasciite nécrosante périnéale ont été signalés, sans qu'une relation claire avec l'utilisation des iSGLT2 n'ait été confirmée (16).

❖ Les infections urinaires

La majoration du risque d'infection urinaire est plus modeste et a été rapportée de façon inconstante, la plupart des cas rapportés étaient des infections urinaires basses d'intensité légère à modérée (15).

❖ Acidocétose diabétique avec hyperglycémie modérée

En réduisant la glycémie, les iSGLT2 entraînent une baisse modérée de l'insuline circulante. Cette baisse de l'insuline inhibe moins efficacement la lipolyse, ce qui provoque une augmentation des acides gras libres. Le glucagon intervient alors par une contre-régulation, favorisant la production de corps cétoniques et, par conséquent, l'apparition d'une acido-cétose. De plus, compte tenu de l'effet glycosurique des iSGLT2, l'hyperglycémie associée à l'acidocétose est modérée ($<2,5\text{g/L}$) (17). Le risque est considéré comme très faible et se manifeste principalement dans des situations pouvant engendrer une insulino-pénie relative (chirurgie, sepsis, déshydratation, consommation d'alcool, jeûne) (15).

❖ Déplétion volémique, déshydratation et hypotension artérielle

En raison de l'effets diurétique et natriurétique des iSGLT2, il existe un faible risque d'hypotension et de déshydratation chez les patients à risque, tels que ceux traités par des antihypertenseurs ou les personnes âgées prenant des diurétiques. Une interruption temporaire du traitement est recommandée en cas d'événement intercurrent pouvant entraîner une déplétion volémique (15).

❖ Amputations des membres inférieurs

De rares cas d'amputations mineures des membres inférieurs (orteils, métatarses) ont été rapportés dans les études sur la canagliflozine, principalement chez des patients atteints d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), ce qui a retardé sa commercialisation en France (18).

❖ Fractures osseuses

Dans l'étude CANVAS, l'incidence des fractures est plus importante sous canagliflozine que sous placebo (18). Une méta-analyse récente des études évaluant la sécurité d'emploi des iSGLT2 n'a pas retrouvé cette tendance (19).

5. Situations particulières

❖ Insuffisance rénale

L'efficacité des iSGLT2 est réduite chez les patients ayant un DFG < 45ml/min/1,73m². Chez les patients avec une insuffisance rénale stade III ou IV, les iSGLT2 sont donc plutôt utilisés pour le traitement des risques cardiovasculaires associés au diabète (20–22).

❖ Insuffisance hépatique

L'expérience clinique de la dapagliflozine chez les insuffisants hépatiques est limitée. L'exposition à la molécule est augmentée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, c'est pourquoi la dose initiale recommandée est de 5 mg (20). Compte tenu de la faible expérience avec l'empagliflozine et la canagliflozine chez ces patients, leur utilisation n'est pas recommandée (21,22).

❖ Diabète de type 1

Certains travaux ont montré une efficacité des iSGLT2 sur le contrôle glycémique des patients diabétiques de type 1. Toutefois, le risque d'acidocétose est plus important chez les diabétiques de type 1 que chez les diabétiques de type 2. C'est pourquoi, les iSGLT2 ne doivent donc pas être utilisés dans cette population (14).

D. Place des iSGLT2 en pratique clinique

1. Résumé des caractéristiques des produits : indications remboursées

La dapagliflozine, l'empagliflozine et la canagliflozine sont remboursées chez les patients diabétiques de type 2 en association avec les autres traitements antidiabétiques ou en monothérapie en cas d'intolérance à la metformine.

La dapagliflozine et l'empagliflozine sont également remboursées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique et de la maladie rénale chronique.

2. Les iSGLT2 font leurs preuves

Les premiers essais majeurs concernant les iSGLT2 ont eu lieu entre 2015 et 2019. Ils cherchaient à montrer que les iSGLT2 n'étaient pas inférieurs au placebo. Les études EMPAREG OUTCOME, CANVAS et DECLARE-TIMI ont non seulement confirmé l'innocuité des iSGLT2 sur le plan cardiovasculaire, mais ont aussi mis en lumière des bénéfices significatifs sur la mortalité cardiovasculaire, la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et le ralentissement de la progression de la maladie rénale chronique. Forts des résultats positifs de ces essais préliminaires, d'autres recherches se sont ensuite focalisées sur

les bénéfices des iSGLT2 dans l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale chronique, indépendamment du statut diabétique des patients (23).

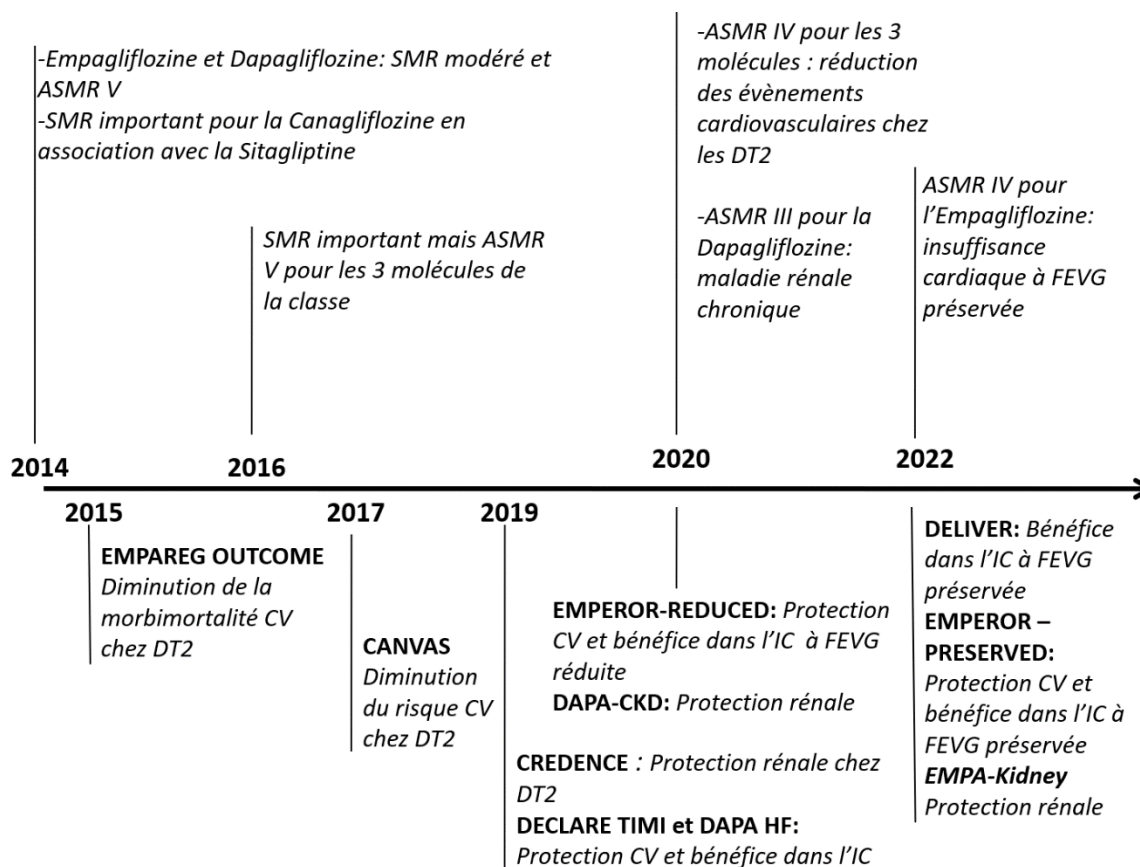


Figure 5 : Evaluations rendues par la commission de la transparence de la HAS et parutions des essais majeurs concernant les iSGLT2 au cours du temps. DT2 : diabétique de type 2, SMR : service médical rendu, ASMR III : amélioration du SMR modérée, ASMR IV : amélioration du SMR mineure, ASMR V : amélioration du SMR inexistante, CV : cardiovasculaire, IC : insuffisance cardiaque, FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche.

Cette classe thérapeutique a été autorisée sur le marché en Europe fin 2012. En France, ce n'est qu'en pleine pandémie de Covid-19, en avril 2020, que le premier iSGLT2 (la dapagliflozine) a obtenu un remboursement. Quelques mois plus tard, en mars 2021, l'empagliflozine a fait son apparition sur le marché français. Depuis septembre 2023, la canagliflozine bénéficie elle aussi d'un remboursement et est commercialisée depuis janvier 2024.

3. Prescription initiale étendue à tous les médecins

En avril 2020, la première molécule de la classe, la dapagliflozine étaient commercialisée en France. Sa primo-prescription était alors réservée aux spécialistes en endocrinologie, médecine interne, cardiologie et néphrologie, tandis que le renouvellement pouvait être effectué par tout médecin. L'étude DapaUse-DT, menée durant les 7 premiers mois d'utilisation de la

dapagliflozine chez les diabétiques de type 2 en France, a révélé que 89,6 % des prescriptions initiales étaient réalisées par des endocrinologues en cabinet libéral et 8,8 % des prescriptions étaient initiées par des médecins généralistes, malgré les restrictions réglementaires en vigueur (24).

Suite aux extensions d'indication et considérant le nombre important de patients susceptibles de bénéficier de ces médicaments, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a autorisé la prescription initiale à tous les médecins, en ville comme à l'hôpital, en octobre 2021 (23,25).

E. Justification de l'étude

Alors que les traitements du diabète de type 2 n'avaient pas connu de grands changements depuis plus de 10 ans, l'apparition des iSGLT2 a complètement changé la donne. Les preuves cliniques se sont accumulées, démontrant des effets bénéfiques non seulement sur le contrôle glycémique mais aussi sur les complications cardiovasculaires du diabète de type 2. Ainsi la stratégie thérapeutique a évolué vers une prise en charge personnalisée, prenant en compte toutes les caractéristiques du patient pour le choix des médicaments. Ces changements sont formalisés dans de nombreuses recommandations établies par différentes sociétés savantes, rendant la prise en charge complexe. Bien que les iSGLT2 aient démontré leur efficacité dans la littérature, leurs modalités de prescription en conditions réelles sont peu étudiées, en particulier depuis que les médecins généralistes y sont autorisés.

L'objectif de cette étude était de recueillir le point de vue des médecins généralistes concernant la prescription des iSGLT2 chez leurs patients diabétiques de type 2.

II. Matériel et méthodes

A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude qualitative avec une approche analytique inspirée de la théorisation ancrée, dont l'objectif est d'explorer le point de vue des médecins généralistes sur la prescription des iSGLT2 dans le diabète de type 2. La méthode de recherche par théorisation ancrée est particulièrement adaptée à l'objectif de recherche car elle permet d'étudier un phénomène social construit à partir de différentes représentations.

B. Population étudiée

L'étude porte sur les médecins généralistes installés. Les participants ont été recrutés selon un échantillonnage raisonné théorique et suivant une démarche purement inductive. Ce mode de recrutement consiste à sélectionner, au fur et à mesure de l'analyse, les données des participants qui permettront d'explorer des idées émergeant du terrain.

Les participants étaient caractérisés par leur âge, sexe, année d'installation, type d'activité, fonction de MSU et formation en diabétologie. Les premiers, connus du chercheur, ont été contactés par téléphone. Par la suite, des recommandations ont permis de recruter d'autres médecins, auxquels se sont ajoutés des praticiens rencontrés directement sur leur lieu de travail. Le recrutement a eu lieu en Indre-et-Loire, Loir-et-Cher et Sarthe pour des raisons de proximité avec les lieux d'exercice du chercheur.

Sur 27 médecins sollicités, 10 ont accepté un entretien, 2 ne se sont pas présentés sur le lieu de rendez-vous et 15 n'ont pas donné suite.

C. Recueil des données

Les données ont été recueillies lors d'entretiens individuels semi-dirigés menés par le chercheur. Ce format permet une certaine liberté tout en suivant un guide d'entretien, qui sert de fil conducteur afin de ne pas perdre de vue l'objectif de l'étude.

La formulation de la question de recherche a donné lieu à plusieurs réflexions, qui ont conduit à l'élaboration des premières questions du guide (annexe 3). Le guide a été ajusté au fil des entretiens pour intégrer de nouveaux éléments et enrichir la collecte des données.

Le choix du lieu de l'entretien était laissé aux participants, au cabinet ou à domicile. Des notes de terrain ont été prises après chaque entretien pour consigner les impressions du chercheur et préparer l'entretien suivant.

Réalisés entre le 6 décembre 2023 et le 7 mai 2024, les entretiens ont été enregistrés via une application vocale sur téléphone, puis entièrement retranscrits sous Word®, anonymisés et numérotés. Les enregistrements ont été supprimés après retranscription.

Les entretiens se sont poursuivis jusqu'à saturation des données, c'est-à-dire jusqu'à ce qu'aucune nouvelle information ne vienne enrichir les catégories existantes.

D. Analyse des données

L'analyse, inspirée de la théorisation ancrée, s'est déroulée en trois étapes :

- L'analyse ouverte des verbatims, via un codage expérientiel avec le logiciel Nvivo 14®, a fait émerger des catégories et leurs propriétés. Elle a été réalisée après chaque entretien, de manière itérative. Une triangulation des données a été effectuée en comparant les résultats du chercheur avec ceux d'une autre thésarde, Justine Lequart.
- L'analyse axiale a permis de relier les propriétés et catégories issues des entretiens autour de grands axes porteurs de sens.
- Enfin, l'analyse intégrative a mis en relation les différentes catégories pour construire un modèle explicatif, élaboré avec le logiciel PowerPoint®.

E. Aspects éthiques et réglementaires

Le consentement libre et éclairé des participants a été obtenu oralement avant chaque entretien. Selon Dr Sophie Guyetant, médecin coordinatrice de la cellule des recherches non interventionnelles à la DRCI, l'avis du comité d'éthique et la déclaration de l'étude à la CNIL n'étaient pas nécessaires compte tenu du type de données collectées.

III. Résultats

A. Description de l'échantillon

Au total 10 médecins généralistes installées en Indre-et-Loire, dans le Loir-et-Cher et dans la Sarthe ont participé à l'étude. Les entretiens ont duré entre 21 et 36 minutes.

Participant	Age	Sexe	Mode d'exercice	Milieu d'exercice	Durée d'installation	Formation spécifique en diabétologie	Maître de stage universitaire
M1	59	F	Libéral seule	Urbain	27 ans	oui	oui
M2	48	F	Libéral en groupe	Semi-rural	15 ans	non	oui
M3	42	H	Libéral en groupe + hôpital	Semi-rural	10 ans	oui	oui
M4	60	H	Libéral en groupe	Urbain	30 ans	non	non
M5	41	F	Libéral en groupe + hôpital	Semi-rural	7 ans	non	non
M6	44	F	Libéral seule	Rural	10 ans	non	oui
M7	66	H	Libéral seul	Semi-rural	38 ans	non	oui
M8	43	F	Libéral en groupe	Urbain	11 ans	non	oui
M9	43	F	Libéral en groupe	Rural	10 ans	non	oui
M10	34	F	Libéral en groupe + hôpital	Urbain	5 ans	non	non

Tableau 1 : Caractéristiques de l'échantillon

B. Une nouvelle arme thérapeutique dans le diabète de type 2

Les médecins généralistes sont amenés à prendre en charge beaucoup de patients diabétiques de type 2. Ils considèrent donc les iSGLT2 comme un outil thérapeutique supplémentaire pour ces patients.

M1 : « [...] Et puis je trouve que maintenant, on commence à avoir un arsenal vachement intéressant avec ce médicament [...] et vu que les gens bouffent que du sucre, on n'est pas au bout du diabète. Donc on se retrouve vite à devoir piocher dans l'arsenal thérapeutique. »

M3 : « C'est l'équivalent du divorce pour les avocats, j'en ai beaucoup besoin de ces nouveaux médicaments. J'ai beaucoup de patients diabétiques dans ma patientèle et pour beaucoup qui ne sont pas en monothérapie et pour lesquels le traitement est tout à fait intéressant. »

1. Rompre avec une stratégie thérapeutique empirique

Les médecins généralistes estiment que l'arrivée des iSGLT2 bouscule la stratégie thérapeutique basée sur les recommandations de la HAS de 2013, qui n'avaient pas encore été actualisées au moment des entretiens.

M1 : « Je suis de la génération où j'ai été formée metformine, sulfamide et insuline en dernier recours. »

M3 : « Je ne suis plus du tout les recommandations de la HAS avec les sulfamides hypoglycémisants. »

M8 : « [...] avant j'avais quand même plus tendance à faire comme on m'avait appris c'est-à-dire suivre le vieux tableau de la HAS et se mettre sur des médicaments bien établis qui maintenant disparaissent des recommandations, type sulfamides. »

2. Un médicament de deuxième et troisième intention

Certains médecins généralistes prescrivent un iSGLT2 en deuxième ligne, en association avec la metformine.

M9 : « De toutes façons de ce que j'ai retenu des dernières recommandations de diabétologie c'est que maintenant quand la metformine ne suffit plus, c'est metformine plus gliflozine ou metformine plus Trulicity® donc j'essaie de faire ça [...] »

M10 : « Moi j'avoue, en seconde ligne derrière la metformine, je mets assez vite le Forxiga® »

D'autres médecins placent les iSGLT2 en troisième ligne dans leur stratégie thérapeutique.

M3 : « En règle générale c'est metformine, après metformine associée à un inhibiteur du DPP4. Et après, si jamais on n'est toujours pas équilibré, une gliflozine. »

M4 : « En trithérapie, en cas d'échappement thérapeutique. »

M7 : « D'abord je mets toujours la metformine, ça il n'y a pas de problème, éventuellement Janumet®, en tout cas on est toujours dans la forme orale. [...] Donc moi je les rajouterai en plus des inhibiteurs du DPP4, je les rajouterai à ce moment-là. »

3. Remplacer d'anciennes classes médicamenteuses

Certains médecins généralistes voient dans les iSGLT2, une opportunité de déprescrire d'autres antidiabétiques moins bénéfiques pour leurs patients.

M1 : « Quand je l'introduis je dis toujours : « on voit comment ça va et notre but va être de virer le sulfamide. » »

M9 : « Je substitue le Gliclazide® pour le Forxiga®. »

M10 : « Il y a des classes comme Januvia®, les gliptines... Il y en a qui en ont encore parce que j'ai pas encore réussi à les enlever mais je les trouve moins intéressants, j'aime pas les effets secondaires pancréatiques que ça peut avoir [...]. »

4. Une alternative aux traitements injectables

Les médecins généralistes s'accordent à dire que les iSGLT2 permettent de proposer une solution alternative aux thérapeutiques injectables.

M3 : « [...] chez le diabétique déséquilibré, j'ai tendance à passer aux thérapeutiques injectables, notamment les analogues du GLP-1 après les gliflozines parce que c'est un peu plus logique et souvent c'est plus facile et mieux accepté. »

M7 : « Ça me permettra d'éviter de passer à l'injectable. Même si c'est qu'une injection hebdomadaire, c'est toujours un passage un peu plus délicat pour le malade diabétique. Quoique on a quand même vu les mentalités évoluer, on a plus les vieux de vieux pour qui l'insuline c'était le début de la mort. Nos vieux sont plus jeunes et n'ont plus cette mentalité quand même. Mais bon je pense que je placerai quand même le Forxiga® à ce niveau-là, avant le médicament injectable. »

M10 : « Ce qui a fait pencher la balance dans le cadre du diabète c'est que c'était une bonne alternative per os qu'on n'avait pas en fait. Parce que ok c'est cool quand il y a un analogue du GLP-1, on se dit ok c'est bien on arrive à en équilibrer certain avant de passer à l'insuline mais l'injection c'est pas toujours facile. »

Les entretiens ont été menés au cours d'une période de tension d'approvisionnement en analogues du GLP-1. C'est pourquoi les médecins décrivent aussi les iSGLT2 comme une alternative thérapeutique plus facile d'accès.

M2 : « [...] la disponibilité à la pharmacie. Concernant les gliflozines on n'est pas embêtés. »

M10 : « Je mets assez vite le Forxiga®, surtout qu'en ce moment on n'a plus d'analogue du GLP-1, enfin on ne peut plus en introduire donc c'est compliqué. »

C. S'informer et se former

1. La littérature scientifique

Les médecins généralistes s'appuient sur les publications scientifiques sur les iSGLT2, ainsi que sur les recommandations des sociétés savantes de diabétologie.

M3 : « [...] c'est vrai qu'on a eu de bons retours très vite dans les études sur les gliflozines et du coup, je pense que j'étais dans les prescripteurs précoces en tout cas une fois qu'on a eu le droit de les prescrire en tant que généralistes. »

M9 : « Ce que j'ai retenu des dernières recommandations de diabétologie c'est que maintenant quand la metformine ne suffit plus, c'est metformine plus gliflozine ou metformine plus Trulicity® donc j'essaie de faire ça. »

M10 : « On a quand même les recommandations de la société savante du diabète de 2020, et aussi des fois les recommandations européennes qui nous aident. »

Certains médecins ne sont pas à l'aise avec la recherche bibliographique et la lecture critique d'article.

M6 : « Mais alors moi, aller faire de la biblio, c'est pas mon truc donc je préfère qu'on me le présente [...] et me reposer sur des gens qui sont plus spécialistes dans cette branche là que moi tout simplement. »

2. La formation médicale continue

Les modalités de découverte des iSGLT2 par la formation médicale continue sont différentes pour chaque médecin.

M6 : « [...] j'ai eu une formation de diabétologie qui nous a bien présenté les molécules et où j'en ai un peu plus compris les intérêts et il n'y a pas très longtemps j'ai eu une formation aux *jeudis du généraliste* où c'était présenté par un néphrologue. »

M7 : « [...] je suis abonné à la Revue du Praticien où j'en ai entendu parler aussi. »

M8 : « Je fais pas mal de formation en e-learning et il y en avait une sur le diabète et l'insuffisance cardiaque où c'est passé dedans. »

3. L'expérience des iSGLT2 à l'étranger

L'expérience du médicament à l'international influence le point de vue des généralistes sur les iSGLT2.

M2 : « [...] j'avais dû lire que c'était relativement souvent prescrit aux Etats-Unis chez les patients qui ont une HbA1c qui n'est pas dans les clous, la balance bénéfice-risque semblait favorable. »

M10 : « J'ai été rassurée par le fait qu'on l'utilisait déjà dans les autres pays. Tu vois, tu te dis que si on l'utilise depuis 8 ans en Belgique, c'est que globalement ça va bien se passer. »

D. La place des correspondants

1. Les spécialistes

Les prescriptions hospitalières et celles des spécialistes libéraux rassurent les généralistes.

M6 : « [...] les prescriptions de correspondants avec lesquels j'ai l'habitude de travailler et en qui j'ai confiance et le nombre de spécialistes. S'il y en a un tout seul dans son coin qui y va, j'irai peut-être plus frileusement que si la plupart des correspondants avec qui je travaille l'introduisent assez massivement. »

M9 : « Je copie sur mes voisins, quand les spécialistes commencent à utiliser [...] et puis ils sont beaucoup plus au point que moi et en prescrivent beaucoup plus alors je fais confiance. »

M10 : « Le fait de ne pas avoir la primo-prescription tout de suite, ça a permis de voir si les spécialistes s'en saisissaient. Ils s'en saisissaient tranquillement mais s'en saisissaient quand même. Donc ça c'était plutôt rassurant. »

2. Les autres professionnels de santé

Certains médecins mettent à jour leurs connaissances sur le médicament lors d'échanges avec d'autres professionnels de santé.

M4 : « [...] on parle médecine avec nos copains médecins. »

M9 : « Dans les équipes maintenant, on a les IPA, c'est elles aussi qui m'ont un peu lancé là-dessus. [...] je commence à avoir des internes qui commencent à me dire qu'il faut que je change mes traitements aussi. »

3. Les laboratoires

Certains médecins reçoivent des visiteurs médicaux pourvoyeurs d'informations, à l'occasion de la commercialisation de nouvelles molécules.

M1 : « Au départ, j'ai une copine visiteuse médicale, qui est venue en premier m'en parler. »

M7 : « J'en ai entendu parler par la visite médicale [...] »

M8 : « J'ai un labo qui est venu m'en présenter un nouveau il n'y a pas longtemps, Invokana®, c'est la troisième. »

E. Une décision thérapeutique centrée patient

1. Tirer des bénéfices multiples

Grâce aux iSGLT2, les médecins généralistes peuvent traiter plusieurs comorbidités cardiovasculaires de leurs patients diabétiques de type 2.

M1 : « Je trouve que l'intérêt de ce nouveau médicament c'est que c'est vraiment très simple [...] et qu'on peut agir sur trois paramètres [...] Je trouve qu'on est de plus en plus face à des patients polypathologiques de type diabétiques, hypertendus, DFG à 35, insuffisants cardiaques... Donc on a plein de raisons d'ajouter cette molécule en disant qu'on va l'améliorer sur le plan cardiaque ou en tout cas empêcher qu'il se dégrade [...] »

M3 : « J'ai beaucoup de patients diabétiques dans ma patientèle et pour beaucoup qui ne sont pas en monothérapie et qui ont des comorbidités vasculaires pour lesquels le traitement de certaines comorbidités associées est tout à fait intéressant. »

M4 : « [...] s'il y a des risques cardiovasculaires, même avec un diabète pas trop déséquilibré, j'aurai tendance à le prescrire plus tôt aussi. »

M7 : « Après faut aussi s'occuper de la fonction rénale. Donc mes patients diabétiques insuffisants rénaux, je me poserai la question de l'introduire plus tôt peut-être [...] »

2. Les effets indésirables

Certains médecins généralistes rapportent des infections génitales bénignes.

M3 : « Il y a eu de la balanite et de l'intertrigo. Donc là, à moins qu'il y ait un réel inconfort, on traite et puis c'est tout. »

D'autres rapportent quelques cas de patients pour lesquels les effets indésirables ont conduit à l'interruption du traitement.

M6 : « [...] il y a peut-être eu un patient au début de la prescription qui a eu un problème dermato au niveau du gland, des mycoses à répétitions, mais ça a dû arriver une fois et il me semble que ça a été arrêté du coup. »

M6 : « [...] il y a eu un patient qui a fait une grosse insuffisance rénale aiguë et pour le coup je pense que c'est l'introduction de ce médicament qui l'a décompensé. C'est arrivé quelques semaines après l'introduction, dans un contexte d'insuffisance rénale chronique qui était bien stabilisée depuis plusieurs années »

M8 : « C'était un diabétique de type 2 de 70 ans et que j'ai dû arrêter pour infection urinaire à répétition et il était sous Forxiga® et depuis l'arrêt du traitement, ça va mieux »

La perte de poids associée à la prise d'iSGLT2 est parfois une source d'inquiétude.

M10 : « Euh moi en tant que médecin je suis parfois un peu inquiète parce que ça s'associe avec une perte de poids qui est, des fois, assez conséquente et euh t'as envie d'être sûre qu'il n'y ait pas autre chose derrière voilà. »

Certains médecins interrogés ne rapportent aucun effet indésirable.

M7 : « Je n'ai pas eu non plus de problème de tolérance. Je n'ai pas eu d'infections urinaires à répétitions ni de nécrose du périnée heureusement. »

M9 : « je n'ai pas eu d'effet secondaire rapporté notamment les infections urinaires, les candidoses etc...je n'ai pas eu de soucis en fait. »

3. Une balance bénéfice-risque favorable

Compte tenu des bénéfices multiples pour le patient diabétique et de la bonne tolérance globale du médicament, la balance bénéfice-risque des iSGLT2 leur semble favorable.

M3 : « Globalement ça marche bien, c'est bien toléré. Sauf quand ça ne l'est pas mais ce n'est pas la majorité. »

M6 : « [...] mais c'est vrai qu'au final ça se passe plutôt bien, avec un suivi de la créatinine qui est bon et un traitement qui est plutôt bien supporté. »

M5 : « C'est le rapport bénéfice-risque surtout. Là, tu vois justement je me dis que sur le Forxiga® il y a de plus en plus de trucs qui sortent dessus et qui montrent ses bénéfices donc je me dis que je pourrais me lancer, d'autant plus qu'il n'y a pas trop d'effets indésirables, je pense que ça a le mérite d'y aller. »

M10 : « Globalement ça se passe plutôt bien pour mes patients sous gliflozines »

4. Tenir compte de l'avis du patient

Le traitement est bien accepté par le patient en général. Les bénéfices cardiovasculaires sont des arguments pour convaincre le patient.

M3 : « En expliquant les bénéfices et les effets indésirables possibles, ça se passe bien. »

M10 : « Ça se passe plutôt bien aussi, moi j'explique assez facilement que ça va leur faire uriner le sucre [...]. Je leur explique aussi que c'est un médicament qui va protéger leur rein et le cœur. Donc finalement le côté 3 en 1, en général ça fait que ça passe bien. [...] Donc j'ai peu de patients qui s'y opposent. »

Cependant certains sont réticents à l'intensification du traitement et redoutent le risque infectieux.

M1 : « Alors euh... Les gens n'aiment pas trop quand on augmente leur traitement [...]. Ce qui leur fait peur, c'est le risque d'infection. »

M1 : « Le patient typique, c'est 70 ans, donc pas très âgé, qui a 7,5 d'hémoglobine glyquée mais que moi j'ai encore envie d'améliorer parce que je considère qu'il n'est pas aux objectifs et qui lui ne veut pas un médicament de plus, là je vais temporiser encore un peu. »

M3 : « Parfois quand t'expliques les bénéfices et les effets indésirables, il y en a certains qui vont te dire : *ah bah non* »

F. L'expérience des iSGLT2 en pratique clinique

1. Une expérience variable

Certains médecins généralistes n'ont encore jamais introduit d'iSGLT2 chez leurs patients diabétiques de type 2.

M5 : « Alors moi je n'en ai encore jamais introduit [...] Et puis le diabète aussi je ne suis pas le plus à l'aise, j'ai quand même facilement tendance à les adresser. »

M6 : « Moi je n'ai jamais eu à en introduire. »

D'autres médecins ont déjà eu l'occasion de manipuler le médicament et le prescrivent en toute autonomie.

M4 : « Je prescris sans avoir de correspondant qui valide et puis je continue de renouveler quand c'est un correspondant qui prescrit. »

M10 : « [...] j'ai demandé une ou deux fois les avis et après j'ai pris de l'assurance [...] Maintenant je me pose plus trop de questions, globalement c'est toujours une bonne idée. »

2. Un médicament facile à utiliser

❖ Par le médecin

Les médecins généralistes trouvent que les iSGLT2 sont faciles à prescrire. Ils favorisent la prescription de la dapagliflozine pour laquelle il n'existe qu'un seul dosage.

M2 : « Une prise par jour c'est vachement pratique, il y a qu'un seul dosage donc tu ne peux pas te tromper. »

M5 : « Je me dis quand même que ce Forxiga® c'est facile d'utilisation, de prescription [...] »

M10 : « J'ai quelques patients qui sont sous Jardiance® mais que je trouve moins pratique parce qu'il y a plusieurs dosages et j'avoue que je n'ai pas eu l'habitude de ça avec le Forxiga® donc voilà. »

Après l'introduction d'un iSGLT2, le suivi des patients diabétiques de type 2 n'est pas modifié.

M4 : « Le suivi est le même que d'habitude après l'introduction de ce médicament. »

M7 : « Surveiller la fonction rénale aussi, [...] je ferai un contrôle un mois après l'introduction et puis après aussi régulièrement que pour les autres diabétiques, une fois par an. »

❖ Par le patient

Pour les médecins généralistes, plusieurs caractéristiques des iSGLT2 facilitent la prise du traitement et améliorent l'observance thérapeutique :

- La galénique
- La posologie
- L'association possible entre un iSGLT2 et la metformine au sein d'un seul comprimé

M1 : « Et je trouve que l'intérêt de ce nouveau médicament, c'est que c'est vraiment très simple [...] Moi je trouve que c'est pas mal, parce que c'est un comprimé. [...] Je trouve qu'il est facile d'utilisation, il n'y a pas plusieurs prises [...] Et comme on va avoir de plus en plus de diabétiques jeunes, des gens qui bossent. [...] Je pense que le plus gros argument c'est l'observance. »

M1 : « [...] Xigduo® qui est pas mal quand ils ont la metformine, parce que ça supprime un comprimé et ça améliore leur observance. »

M8 : « [...] ils sont plutôt observants parce que c'est ça versus une injection. Donc en général ils sont plutôt contents de la forme orale. »

3. Equilibration du diabète

Les médecins généralistes constatent une amélioration de l'équilibre glycémique de leurs patients après l'instauration du traitement par iSGLT2.

M2 : « J'ai de bons retours parce que j'ai réussi à faire rentrer dans les objectifs l'HbA1c »

M10 : « Et puis faut le dire quand tu introduis le Forxiga®, les patients ils voient leur hémoglobine glyquée qui diminue, tout le monde voit l'effet sur la prise de sang et ça, ça aide à l'observance aussi. »

G. S'interroger sur les iSGLT2

1. L'efficacité des iSGLT2 sur l'équilibre glycémique

Certains médecins évoquent la difficulté de mettre en évidence l'efficacité intrinsèque des iSGLT2 lorsque plusieurs modifications thérapeutiques sont effectuées par le diabétologue libéral ou au cours d'une hospitalisation.

M5 : « C'est difficile de dire parce que le diabétologue il a tout changé mais ce qui est sûr c'est qu'à chaque fois qu'il me fait ça, les hémoglobines glyquées reviennent dans les objectifs dans les 6 mois à 1 an. Donc c'est difficile de dire si c'est le Forxiga® ou le reste qui est efficace. »

Certains trouvent que d'autres antidiabétiques sont plus efficaces.

M6 : « Uniquement pour le diabète, je pense que ce n'est pas suffisamment efficace, j'utiliserai d'autres choses avant comme Trulicity® ou Ozempic® parce que ça fonctionne vraiment bien et les gliptines aussi dans un premier temps. [...] Et aussi de ce que j'ai compris en me renseignant dessus, ça fait moins baisser la glyquée que le Trulicity/Ozempic® ou les gliptines. »

2. Les précautions d'emploi

Certains médecins s'interrogent sur les précautions d'emploi du médicament.

M1 : « Je ne sais pas s'il y a un effet antabuse avec l'alcool. Parce que les jeunes ils picolent. Parce que théoriquement ne faut pas prendre d'alcool avec les médicaments. C'est une interrogation. D'ailleurs je me demande aussi toujours s'il ne faut pas l'arrêter après une chirurgie, je ne sais jamais si c'est lui ou l'analogue du GLP-1 qu'il faut arrêter parce que ça donne des acidocétoses. »

M2 : « Honnêtement faut que je vérifie pour la créatinine même s'il a l'indication dans la protéinurie, il faut que je vérifie le seuil. »

M9 : « [...] si une insuffisance rénale sévère y est associée [...] on ne sait plus trop bien s'il faut en mettre ou pas en mettre. »

Les médecins généralistes semblent plus précautionneux quant à l'introduction d'un iSGLT2 chez les patients âgés.

M2 : « Après il y a des questions avec l'âge, parce que dans les recommandations chez le sujet âgé, il y en a pas mal qui nous mettent : « avis endocrino souhaité » et bah là (soupir) je fais un peu pareil, mes patients âgés, ils n'ont pas forcément accès à l'endocrino donc je vois comment je peux faire »

M9 : « C'est vrai qu'on se pose quand même la question, notamment chez les patients très âgés [...] que ce soit Forxiga® ou Trulicity®, qui ont l'air très incisifs, très efficaces mais du coup probablement avec pas mal d'effets secondaires pour cette population. »

M10 : « Après pour les très âgés aussi, j'ai une patiente de plus de 100 ans à qui j'ai hésité à en mettre comme la tranche d'âge est pas explorée. »

H. Faire face à la nouveauté

1. Modifier ses habitudes de prescription

Un médecin généraliste exprime des difficultés à modifier ses habitudes et préfère prescrire des molécules avec lesquelles il a plus d'expérience.

M5 : « Et puis je n'y pense pas toujours, pour les diabétiques j'utilise d'abord d'autres molécules [...]

Je les connais mieux, je les utilise plus, je suis assez binaire de ce côté-là, j'utilise les trucs que je maîtrise quoi [...] j'ai peur de ne pas être au taquet dessus et du coup je préfère une bonne vieille molécule que je connais d'abord et puis après on voit. [...] »

2. Avoir besoin de recul

Les médecins généralistes ont besoin d'une période d'observation avant d'initier la prescription d'un nouveau médicament.

M3 : « Après tu as aussi en diabétologie les glitazones qui avaient été retirées ce qui peut entraîner une certaine frilosité à utiliser un nouveau médicament de suite. »

M7 : « [...] je n'ai pas coutume de les prescrire avant 2-3 ans, ce qui me paraît être une attitude raisonnable relativement lâche. Je laisse les autres faire avant. [...] Je pense qu'au bout de 2-3 ans, il y a suffisamment de gens qui l'ont pris pour qu'on arrive à dépister, à trouver des nouveaux effets pas prévus. »

M8 : « c'est compliqué parce que surtout pour le diabète ça change beaucoup, en cardio aussi un peu donc pour nous je trouve que c'est une difficulté de se tenir à jour de tout, tout le temps, et assez souvent j'attends de voir circuler un peu. Psychologiquement ça me rassure aussi un peu. [...] j'attends quand même de voir plusieurs sorties d'hôpital, même si eux sont extrêmement pourvoyeurs de nouveautés. [...] Mais en tout cas je ne me lance pas dans un truc que je n'ai pas vu faire plusieurs fois.

3. Des pistes pour aider les médecins généralistes dans leur décision thérapeutique

Les médecins généralistes évoquent différents moyens qui leur permettraient de faciliter la prise de décision thérapeutique concernant l'introduction ou non d'un iSGLT2 :

- La mise à jour des recommandations de la HAS
- Une application numérique d'aide à la prescription
- Une fiche pratique
- Une formation à la lecture critique d'article

M1 : « Le DUMG devrait organiser une formation à la lecture d'article pour les vieux médecins »

M5 : « [...] surtout une petite fiche mémo ça serait bien, qui récapitule bien les indications, les contre-indications, les effets indésirables ça serait pas mal. »

M10 : « Bah ça a quand même pas mal changé les choses mais c'est dommage qu'on n'ait pas de recommandation sur le sujet, de façon officielle voilà. [...]. On n'a pas de recommandation claire pour savoir par exemple si on peut associer l'analogue du GLP-1 et iSGLT2 »

M10 : « Je me souviens en gynéco sur les frottis on avait une petite application ou en gros tu suivais le petit arbre et en quatre clics t'arrivais à des propositions de prise en charge. Donc là j'imagine bien le truc ou t'arrives à : *ton patient a déjà ça, voilà ce que tu peux lui prescrire après*, c'est plus facile d'utilisation que tous les papiers sur le sujet. »

IV. DISCUSSION

A. Les principaux résultats : exposé du modèle explicatif

Modélisation de la perception des médecins généralistes sur la prescription des ISGLT2 chez leurs patients diabétiques de type 2

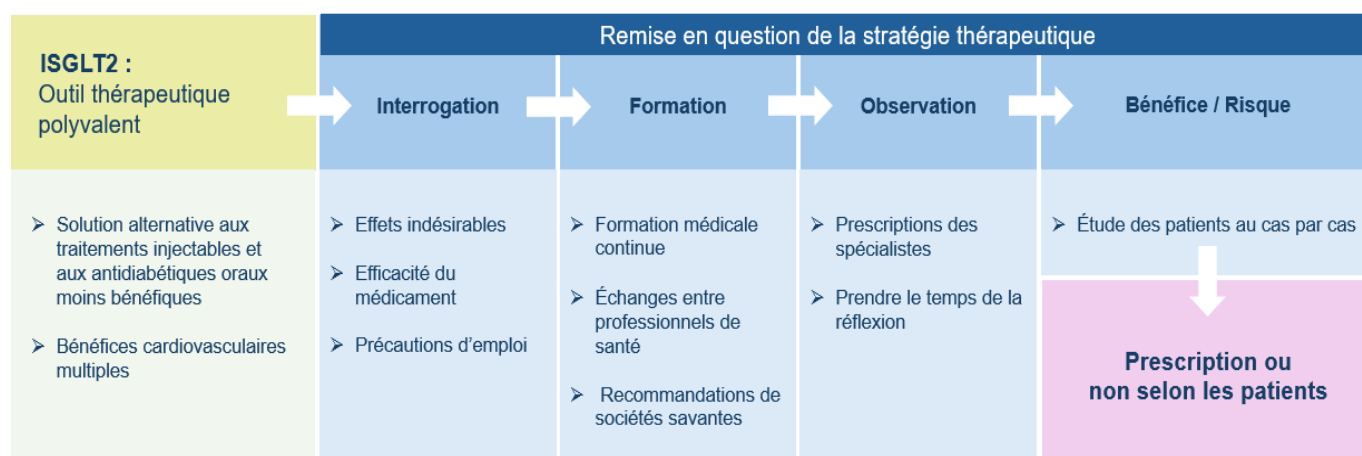


Figure 6 : modèle explicatif

B. Comparaison des résultats avec la littérature et perspectives

1. L'efficacité et la tolérance des iSGLT2

❖ **Les bénéfices multiples**

Bien que la littérature indique que les iSGLT2 réduisent le taux d'HbA1c de 0,5 à 0,9 %, avec une efficacité variable selon le DFG (26), certains médecins de cette étude restent plus réservés quant à leur efficacité sur l'équilibre glycémique. En pratique, l'ajout d'un iSGLT2 est souvent accompagné d'autres ajustements thérapeutiques, ce qui complique l'évaluation de son impact spécifique.

Les bénéfices des iSGLT2 sont largement reconnus par les médecins interrogés, en particulier pour leur impact sur la réduction des risques cardiovasculaires et la préservation de la fonction rénale. Ces résultats sont en accord avec les nombreuses études cliniques qui soulignent les effets protecteurs des iSGLT2, au-delà du seul contrôle de la glycémie. Ils ont en effet montré une diminution significative des événements cardiovasculaires majeurs (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux non fatals), de la mortalité globale, du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et des événements rénaux majeurs (27–30). Ainsi, les iSGLT2 s'inscrivent dans une approche globale des patients, ce qui amène les médecins à les adopter dans leur pratique.

Dans la littérature, il est établi que les iSGLT2 induisent une perte pondérale modérée de 1 à 3 kg, sans lien avec la dose (28,30,31). Ce bénéfice a d'ailleurs été l'une des indications du traitement dans les premières recommandations de la SFD intégrant les iSGLT2, en 2019. Bien que cette perte de poids soit moins marquée qu'avec les analogues du GLP-1, elle constitue un avantage significatif par rapport aux sulfamides hypoglycémifiants, qui sont associés à une prise pondérale. Cet effet répond également à une problématique actuelle, l'augmentation du surpoids et de l'obésité, estimée à 47.3% en France en 2020 selon l'INSERM (32), en lien notamment avec une alimentation déséquilibrée, comme l'a observé un médecin interrogé. Cependant, ce bénéfice pondéral n'a pas été mentionné par les médecins lors des entretiens, certains ayant même exprimé des inquiétudes face à des pertes de poids qu'ils jugeaient plus importantes que prévu.

❖ La question de la fonction rénale

Les essais contrôlés contre placebo montrent une baisse initiale transitoire du DFG de 2 à 4 ml/min/1,73 m², des diminutions plus importantes (> 20 %) ont été observées chez 11,8 % des patients, contre 7,9 % sous d'autres antidiabétiques (33). Connaissant ce risque, certains médecins interrogés surveillaient la fonction rénale de leurs patients à l'instauration du traitement. En outre, la FDA avait émis en 2015 une alerte sur un risque potentiel d'altération aiguë de la fonction rénale avec la canagliflozine et la dapagliflozine, devant quelques cas graves ayant nécessité une hospitalisation ou une hémodialyse (34). Bien que rare, ce risque a été observé par l'un des médecins interrogés.

Cependant, une méta-analyse de 112 essais, réalisée en 2019, a montré que les iSGLT2 réduisent le risque d'insuffisance rénale aiguë de 25 %. En outre, bien qu'une altération initiale de la fonction rénale puisse survenir, celle-ci n'affecte pas la protection rénale à long terme conférée par les iSGLT2 (26).

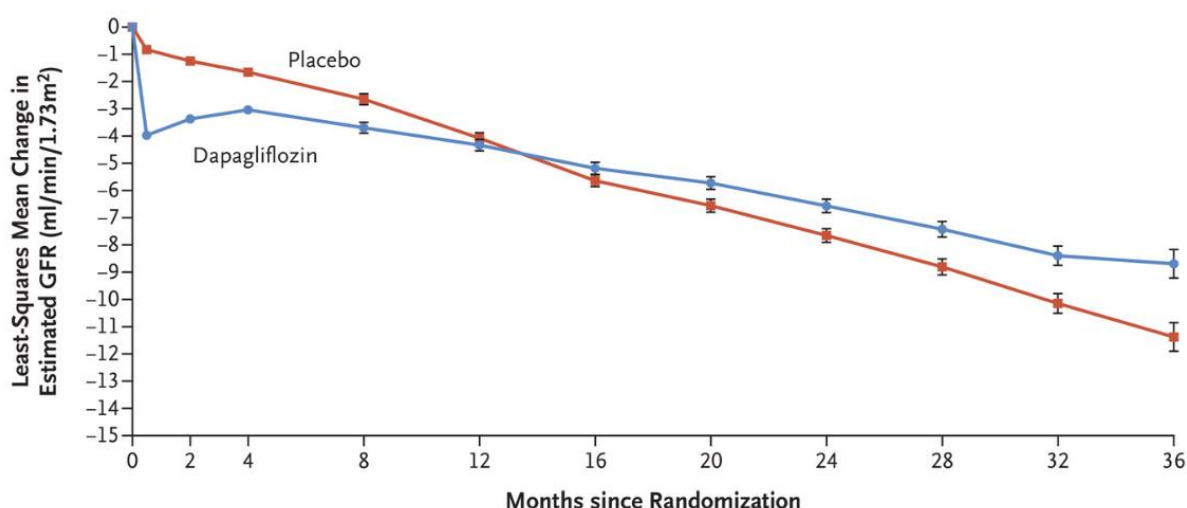


Figure 7 : Evolution temporelle du DFG par rapport à l'inclusion dans l'étude DAPA-CKD (dapagliflozine) (35).

Ainsi, une surveillance régulière peut être recommandée chez les patients à risque d'altération à court terme, mais l'efficacité rénale des iSGLT2 reste intacte à long terme (36).

❖ La tolérance

Les principaux effets indésirables constatés par les médecins interrogés étaient des infections génitales et urinaires, en accord avec les résultats d'une thèse quantitative réalisée en 2024 sur la prescription des iSGLT2 par les médecins généralistes picards. En effet, 62,5 % des médecins avaient observé des effets indésirables chez leurs patients, avec 62,2 % d'infections génitales et 59,5 % d'infections urinaires (37).

Ces résultats sont concordants avec la littérature. En effet, le risque d'infections mycotiques génitales est multiplié par 4 (38,39), surtout chez les femmes dans les premiers mois de traitement, et le risque d'infection urinaire est modérément augmenté (HR: 1,09; IC95% : 1,01- 1,16). Il s'agissait principalement d'infections urinaires basses et légères, bien que de rares cas de pyélonéphrite ou d'urosepsis aient été signalés (40).

Les effets indésirables graves étant rares, ils ont été peu mentionnés par les médecins interrogés. Les essais cliniques (41,42) ont révélé une augmentation du risque d'acidocétose avec la dapagliflozine et la canagliflozine (15), un risque mieux connu des diabétologues étant donné qu'il concerne en premier lieu les patients à risque d'insulinopénie, comme indiqué dans les précautions d'emploi du médicament. Concernant le risque de fasciite nécrosante du périnée qui a fait l'objet d'une mise en garde par la FDA en 2018, il n'a pas été confirmé dans les essais cliniques (43). Bien qu'une augmentation du risque d'amputation ait été observée dans l'étude CANVAS étudiant l'efficacité de la canagliflozine, cette molécule a finalement pu être commercialisée en France en janvier 2024, devant des données de sécurité rassurantes et un risque réfuté dans le dernier rapport de consensus de l'ADA/EASD (44). Il sera intéressant d'observer l'utilisation de la canagliflozine par les médecins en conditions réelles et d'évaluer son profil de sécurité à travers les données de pharmacovigilance.

Globalement, les iSGLT2 sont perçus comme bien tolérés par les médecins interrogés, car les effets indésirables ont été peu fréquents, bénins et faciles à traiter. Leur fréquence a cependant pu être sous-estimée en raison d'une sous-déclaration par les patients. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté lors des entretiens.

2. Les iSGLT2 et les analogues du GLP-1 : rivalité ou complémentarité ?

❖ Tensions d'approvisionnement en analogue du GLP-1 en 2024.

En décembre 2023, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament avait recommandé de ne plus initier de traitements par Victoza®, Ozempic® et Trulicity®, limitant leur utilisation aux patients déjà sous traitement. En avril 2024, leur primo-prescription est à nouveau autorisée, mais uniquement pour les patients diabétiques de type 2 avec une maladie athéromateuse

avérée (45). En cas d'indisponibilité des analogues du GLP-1, la SFD propose d'utiliser les iSGLT2 (46), offrant ainsi une solution thérapeutique alternative aux médecins.

❖ Deux voies d'administration différentes

Les médecins généralistes interrogés préfèrent les iSGLT2 aux analogues du GLP-1, principalement en raison de leur administration orale, évitant ainsi les injections. Cette observation est retrouvée dans plusieurs autres thèses sur la perception des analogues du GLP-1. Elle est souvent liée aux réticences des patients face aux injections qu'ils associent à l'insuline, mais aussi à la nécessité d'une éducation thérapeutique spécifique (47,48). Une étude anglaise de 2016 confirme cette réticence des généralistes envers les antidiabétiques injectables, perçus comme plus complexes à expliquer et à utiliser (49). Cependant, certains médecins reconnaissent que l'injection hebdomadaire peut améliorer l'observance thérapeutique. Finalement, il s'agit principalement d'une forme d'autocensure de la part des médecins, car après avoir fourni aux patients des explications adéquates, ces derniers acceptent généralement le traitement injectable (50,51).

❖ Associer iSGLT2 et analogue du GLP-1

Dans les entretiens, un médecin a soulevé la question de l'association d'un analogue du GLP-1 et d'un iSGLT2, à la recherche de bénéfices cardiovasculaires supplémentaires. Cependant, cette association ne fait pas partie de la pratique actuelle des médecins interrogés, notamment parce qu'elle a longtemps été exclue des RCP des iSGLT2.

Depuis 2023, l'autorisation d'utilisation des iSGLT2 a été élargie et permet leur association avec tous les autres traitements antidiabétiques. D'ailleurs, la HAS et la SFD envisagent cette combinaison en cas de maladie athéromateuse avérée, en précisant toutefois que les preuves actuelles sur les bénéfices cardiovasculaires supplémentaires sont de qualité faible à modérée (10,52).

Depuis 2016, plusieurs études ont déjà montré que cette combinaison réduisait davantage l'HbA1c, le poids et la pression artérielle systolique, sans augmenter les hypoglycémies, par rapport à l'utilisation d'un seul des deux traitements (53,54). Une méta-analyse de 2024 confirme les bénéfices cardiovasculaires et rénaux des iSGLT2, qu'ils soient associés ou non à un analogue du GLP-1 (55). De plus, une étude interventionnelle randomisée sur 9 000 patients diabétiques de type 2 est actuellement en cours et devrait fournir des données plus solides sur les effets cardiorénaux de cette association (56).

3. Les déterminants de la prise de décision thérapeutique

❖ La médecine fondée sur les preuves

La médecine fondée sur les preuves repose sur la recherche scientifique, l'expertise clinique et l'avis du patient (57). Tous les médecins interrogés adhèrent à cette démarche, bien que certains expriment des difficultés avec la recherche bibliographique. La majorité se tourne davantage vers la formation médicale continue, les recommandations des sociétés savantes et la presse

médicale. Ces pratiques sont confirmées par la thèse de L. Leroy, où 64,1 % des médecins ont découvert les iSGLT2 grâce à la formation continue, 30,8 % par échanges entre confrères, et 34,6 % via des articles scientifiques (37).

❖ **L'impact des spécialistes**

Les données issues d'autres thèses qualitatives montrent également que l'introduction des iSGLT2 dans la pratique des médecins généralistes est largement influencée par les spécialistes (58). Les endocrinologues, cardiologues et néphrologues, ont commencé à prescrire ces médicaments, en avril 2020, tandis que les généralistes n'ont été autorisés à le faire qu'à partir de septembre 2021. Leur expérience plus importante avec les patients diabétiques, insuffisants cardiaques ou atteints de maladie rénale chronique associée à cette période de recul supplémentaire, a probablement favorisé une intégration plus rapide des iSGLT2 dans la pratique des spécialistes.

Les généralistes, quant à eux, se montrent un peu plus prudents à initier ces prescriptions, préférant s'appuyer sur les conseils et pratiques de leurs collègues spécialistes pour valider leurs choix thérapeutiques. Ce phénomène de collaboration interprofessionnelle est régulièrement observé dans d'autres études qualitatives concernant la prescription de nouveaux médicaments, et démontre que la confiance des généralistes dans ces nouvelles thérapeutiques découle en grande partie des recommandations des spécialistes (50,59).

❖ **Les outils d'aides à la décision**

Lors d'un entretien, un médecin a mentionné l'intérêt d'une application d'aide au choix médicamenteux pour les patients diabétiques de type 2. Dans cette optique, le site Diabétoclic, créé en 2016 par deux thésards, proposait des arbres décisionnels, mais n'a pas été mis à jour depuis sa création (60). Pourtant, les systèmes d'aide à la décision médicale en ligne ont démontré leur efficacité pour améliorer les prescriptions, comme le montre une revue de la littérature de 2005 (61). La mise à jour de Diabétoclic pourrait donc faciliter l'adoption des nouveaux traitements, comme les iSGLT2, par les médecins généralistes.

Les fiches pratiques constituent un autre système d'aide à la prise en main d'un nouveau médicament. D'une part, la HAS proposait un tableau d'aide au choix des traitements antidiabétiques dans ses recommandations de 2013, qui n'a été mis à jour que récemment (4,52). D'autre part, l'ARS Grand Est, en collaboration avec d'autres organismes, a édité une fiche qui regroupe toutes les informations nécessaires sur les iSGLT2, qui pourrait répondre aux besoins exprimés par certains médecins dans cette étude. Toutefois, il semble que cette ressource n'ait pas été diffusée dans le secteur géographique de l'étude (annexe 2).

Le développement de tels outils, qu'il s'agisse de guides simples ou d'applications interactives pourrait faciliter l'intégration de ces nouvelles thérapeutiques dans la pratique quotidienne. De plus, la mise à jour régulière des recommandations et des formations continues sur ces sujets est cruciale pour permettre aux médecins de rester informés et de se sentir plus à l'aise dans leur utilisation des iSGLT2.

4. Actualisation des recommandations de la HAS

Les résultats de cette étude montrent que les médecins généralistes ont modifié leurs pratiques par rapport aux recommandations de la HAS de 2013, en adoptant de nouvelles thérapeutiques comme les iSGLT2. Ils s'éloignent des anciennes stratégies, notamment en ce qui concerne les sulfamides hypoglycémiant, désormais moins utilisés. Ce changement s'inscrit dans une volonté de trouver des traitements plus efficaces et mieux tolérés.

En mai 2024, l'HAS a actualisé son guide des bonnes pratiques pour le traitement du diabète de type 2, répondant ainsi aux attentes des médecins généralistes et validant les modifications déjà apportées à leur pratique.

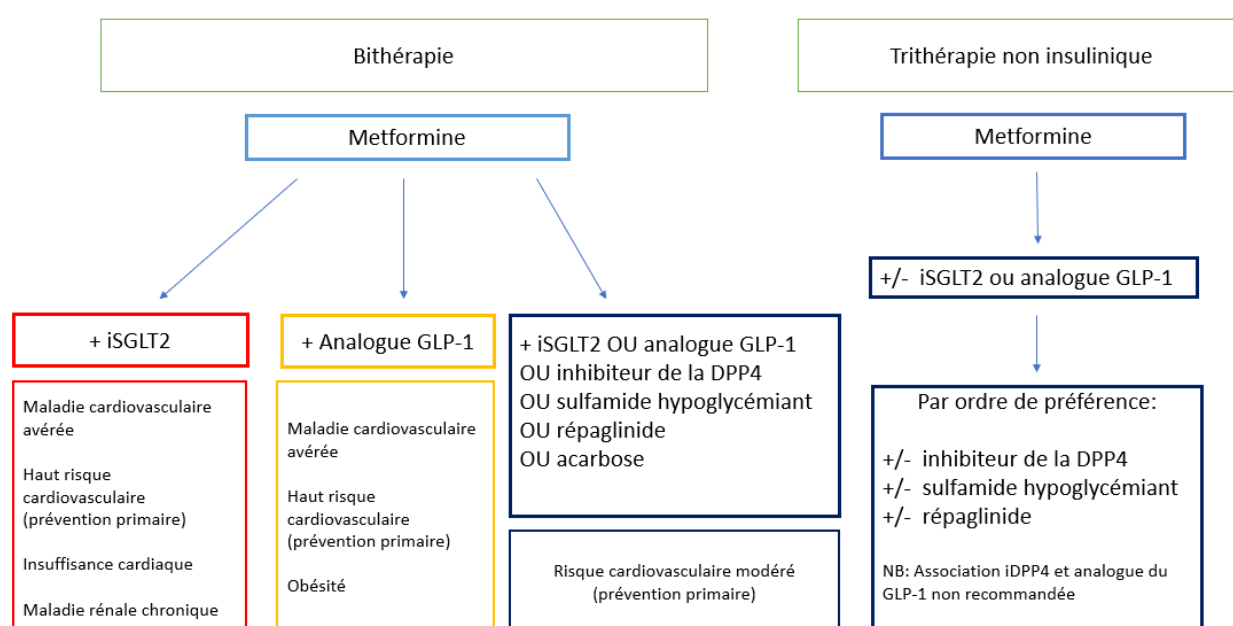


Figure 8 : Stratégie thérapeutique médicamenteuse du diabète de type 2 (HAS 2024).

La metformine reste le traitement de première intention, et le choix de la bithérapie dépend du statut cardiovasculaire et rénal du patient. En cas d'insuffisance cardiaque, de maladie rénale chronique ou de maladie athéromateuse avérée, les iSGLT2 sont indiqués quel que soit le taux d'HbA1c, quitte à réduire les autres traitements hypoglycémiant, conformément aux recommandations francophones et européennes (52).

Concernant les interrogations des médecins de l'étude à propos des sujets âgés, la HAS propose l'introduction d'un iSGLT2 selon les mêmes indications que pour les sujets jeunes, en restant prudent face au risque d'hypovolémie et de perte de poids, tandis que la SFD propose une approche plus concrète, centrée sur la fragilité du patient. Les iSGLT2 peuvent être proposés aux patients âgés en bonne santé ou fragiles souffrant d'insuffisance cardiaque ou de maladie rénale chronique, tandis que l'association metformine et inhibiteur de la DPP4 est privilégiée

pour les patients dépendants. Cette approche semble plus adaptée aux réalités de la pratique des généralistes (10).

Grâce à leurs multiples bénéfices, dépassant leur seule action antidiabétique, les iSGLT2 sont devenus un pilier de la stratégie thérapeutique. Déjà adoptée par les médecins généralistes, cette approche est désormais validée par l'HAS, qui insiste sur la personnalisation des traitements pour une prise en charge globale des patients.

C. Discussion à propos de la méthode

1. Forces de l'étude

C'est un sujet d'actualité comme en témoigne les mises à jour successives des sociétés savantes qui ont eu lieu ces 5 dernières années.

Le choix de la méthode :

La méthode qualitative est adaptée au sujet car elle permet de décrire le vécu, l'expérience et le ressenti des participants.

L'échantillon :

L'échantillonnage théorique a permis de recruter successivement des participants dont l'expérience variait selon l'âge, le sexe, le mode d'exercice, le milieu d'exercice, la durée d'installation, les compétences spécifiques acquises en diabétologie et la fonction de MSU.

Les entretiens :

Les conditions des entretiens étaient propices à la discussion, au calme et sans interruption, dans un environnement choisi par le participant pour qu'il se sente le plus à l'aise. Le ressenti du chercheur était rapporté dans son journal de bord après chaque entretien afin d'améliorer la façon dont il allait mener l'entretien suivant. Le guide d'entretien a été adapté au fur et à mesure selon l'émergence de nouvelles idées.

L'analyse :

L'analyse a été triangulée avec une autre thésarde, Justine Lequart. Le recueil et l'analyse ont été fait selon un principe itératif au fur et à mesure et jusqu'à saturation des données.

Cohérence des données :

En 2023, une thésarde a mené une étude qualitative dans la Marne sur le vécu des médecins généralistes concernant la prescription des iSGLT2, en explorant les freins et les leviers à leur utilisation, toutes indications confondues. Une autre étude quantitative de 2024 a évalué l'utilisation des iSGLT2 dans le diabète de type 2 chez les médecins généralistes en Picardie. Les résultats de ces deux thèses sont en accord avec les données recueillies dans ce travail (37,62).

Grille de relecture COREQ (annexe 2) :

Ce travail de recherche a fait l'objet d'une relecture suivant la grille de qualité CONSolidated criteria for REporting Qualitative research (COREQ), 28 critères sur 32 ont été respectés.

2. Limites de l'études

L'échantillon :

Les médecins interrogés étaient ceux intéressés par le sujet qui leur était présenté. Soixante-dix pourcents d'entre eux étaient des MSU, une fonction qui pourrait leur procurer plus de connaissances sur le sujet et les rendre plus enclins à participer à une thèse de médecine générale, ce qui, bien que rassurant quant à l'implication des MSU dans les travaux de recherche, a pu limiter la diversité d'expérience recherchée dans ce travail qualitatif. Les raisons pour lesquelles certains médecins n'ont pas répondu à l'invitation à participer à l'étude ne sont pas connues.

Les entretiens :

Le manque d'expérience du chercheur avec les entretiens semi-dirigés a peut-être fait manquer certaines informations intéressantes. Les techniques de relance et de reformulations n'étaient pas forcément bien maîtrisées lors des premiers entretiens. Ainsi certaines idées des premiers participants auraient pu être développées davantage. Malgré le fait que les entretiens soient anonymisés puis détruits après la retranscription, certains participants auraient pu modifier leur discours pour être bien perçus par le chercheur.

Un participant a choisi de réaliser l'entretien sur un créneau de consultation, le chercheur n'a pas pu aborder tous les thèmes souhaités et le participant a formulé des réponses plutôt courtes.

Sur l'analyse :

Les participants n'ont pas eu le retour des retranscriptions et n'ont pas non plus vérifié la pertinence du modèle explicatif proposé par le chercheur.

V. Conclusion

Cette étude a permis d'explorer la perception des médecins généralistes face à la prescription des iSGLT2 chez les patients atteints de diabète de type 2. Les résultats révèlent que les médecins considèrent les iSGLT2 comme un outil thérapeutique polyvalent. Les bénéfices cardiovasculaires et rénaux apportés par ces médicaments, ainsi que leur simplicité d'administration, les positionnent comme une alternative intéressante aux autres médicaments antidiabétiques. En effet, bien que les médecins soient parfois précautionneux dans leur prescription, notamment pour les patients âgés ou présentant des comorbidités complexes, la balance bénéfice-risque est généralement perçue comme favorable.

L'évolution des recommandations, avec l'intégration des iSGLT2 dans la stratégie thérapeutique du diabète, a permis aux médecins de renouveler leurs pratiques, souvent en avance sur les directives officielles. Les médecins interrogés dans cette étude ont manifesté une ouverture à l'adoption de ces nouveaux traitements, tout en soulignant la nécessité de temps et de recul pour en mesurer pleinement l'efficacité et les éventuels effets secondaires.

En conclusion, l'intégration des iSGLT2 dans la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 semble répondre aux besoins cliniques des médecins généralistes et de leurs patients. Cependant, un suivi à long terme et des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de ces médicaments dans un contexte élargi et leur impact sur la santé publique.

VI. **Bibliographie**

1. IDF Diabetes Atlas [En ligne]. IDF Diabetes Atlas 2021 | IDF Diabetes Atlas ; [cité le 25 sep 2024]. Disponible : <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>.
2. Ministère de la santé et de l'accès aux soins [En ligne]. Diabète – Ministère de la santé et de l'accès aux soins ; [cité le 25 sep 2024]. Disponible : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/article/diabete>
3. Etude Entred 2007-2010 [Internet]. [cité 18 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/etude-entred-2007-2010>
4. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 Méthode « Recommandations pour la pratique clinique » [Internet]. [cité 18 déc 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013_02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf
5. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 1 déc 2018;61(12):2461-98.
6. Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, Cosson E, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 mars 2019;13(2):195-209.
7. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 28 sept 2022;45(11):2753-86.
8. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Charbonnel B, Cosson E, Detournay B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 - 2019.
9. 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-hyperglycémifiants dans le diabète de type 2 – 2021. *Médecine Mal Métaboliques*. déc 2021;15(8):781-801.
10. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gautier JF, Gourdy P, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémifiants dans le diabète de type 2 - 2023. *Médecine Mal Métaboliques*. déc 2023;17(8):664-93.
11. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. janv 2019;42(Suppl 1):S90-102.
12. Guerci B, Ley L, Bohme P. Les inhibiteurs de SGLT2 : De la clinique à la physiopathologie. nov 2016; Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/13>. Pruijm M, Beaud F, Humbert A, Zanchi A, Burnier M. Les inhibiteurs du cotransporteur SGLT2 comme nouveau traitement du diabète : aspects rénaux. *Rev Med Suisse*. 25 févr 2015;463:488-92.
14. Scheen AJ. Place des inhibiteurs des SGLT2 dans le traitement du patient diabétique de type 2. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 févr 2018;12(1):22-30.

15. Darmon P. Profil de tolérance des inhibiteurs de SGLT2 : le point en 2020. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 juin 2020;14(4):331-41.
16. Research C for DE and. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes. FDA [Internet]. 2 sept 2019 [cité 30 déc 2022]; Disponible sur: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes>
17. Palmer BF, Clegg DJ, Taylor SI, Weir MR. Diabetic ketoacidosis, sodium glucose transporter-2 inhibitors and the kidney. *J Diabetes Complications*. août 2016;30(6):1162-6.
18. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 23 nov 2017;377(21):2099.
19. Tang HL, Li DD, Zhang JJ, Hsu YH, Wang TS, Zhai SD, et al. Lack of evidence for a harmful effect of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on fracture risk among type 2 diabetes patients: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. déc 2016;18(12):1199-206.
20. FORXIGA 10 mg cp pellic - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 30 déc 2022]. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/medicament/forxiga_10_mg_cp_pellic-123958.html#mises_en_garde_et_precautions_d_emploi
21. JARDIANCE 10 mg cp pellic - VIDAL Hoptimal [Internet]. [cité 30 déc 2022]. Disponible sur: https://hoptimal.vidal.fr/medicament/jardiance_10_mg_cp_pellic-144138.html
22. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 6 janv 2023]. INVOKANA (canagliflozine). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3218337/fr/invokana-canagliflozine
23. Denis Pouchain, Florence-Adeline Duflot, Gérard Le Roux, Vincent Renard, Jean Pierre Lebeau, Rémy Bussageon. Actualités thérapeutiques des gliflozines. *Exercer*. juin 2022;33(184):264-72.
24. Halimi S, Catargi B, Penfornis A, Thomas-Delecourt F, Moinaux S, Bineau S, et al. Premiers mois d'usage de la dapagliflozine par les médecins en France. Étude DapaUse-DT. Des prescriptions bien ciblées et des données de vraie vie favorables. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 sept 2022;16(5):459-66.
25. Actualité - Diabète, maladie rénale chronique, insuffisance cardiaque : prescription initiale de dapagliflozine et d'empagliflozine étendue à tous les médecins - ANSM [Internet]. [cité 18 nov 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-maladie-renale-chronique-insuffisance-cardiaque-prescription-initiale-de-dapagliflozine-et-dempagliflozine-etendue-a-tous-les-medecins>
26. Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. déc 2019;16(12):e1002983.
27. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 19 nov 2022;400(10365):1788-801.
28. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 1 févr 2021;6(2):148-58.

29. Giugliano D, Longo M, Signoriello S, Maiorino MI, Solerte B, Chiodini P, et al. The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 16 mars 2022;21(1):42.
30. Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, Shun-Shin MJ, Francis D, Oliver N, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 17 avr 2018;319(15):1580-91.
31. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. févr 2017;24(1):73-9.
32. Cara G. Obésité et surpoids : près d'un Français sur deux concerné. État des lieux, prévention et solutions thérapeutiques [Internet]. Salle de presse de l'Inserm. 2023 [cité 9 oct 2024]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/obesite-et-surpoids-pres-dun-francais-sur-deux-concerne-etat-des-lieux-prevention-et-solutions-therapeutiques/66542/>
33. Xie Y, Bowe B, Gibson AK, McGill JB, Maddukuri G, Al-Aly Z. Clinical Implications of Estimated Glomerular Filtration Rate Dip Following Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Initiation on Cardiovascular and Kidney Outcomes. *J Am Heart Assoc*. juin 2021;10(11):e020237.
34. Szalat A, Perlman A, Muszkat M, Khamaisi M, Abassi Z, Heyman SN. Can SGLT2 Inhibitors Cause Acute Renal Failure? Plausible Role for Altered Glomerular Hemodynamics and Medullary Hypoxia. *Drug Saf*. mars 2018;41(3):239-52.
35. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 7 oct 2020;383(15):1436-46.
36. Diévert F, Darmon P, Halimi JM, Hadjadj S, Angoulvant D, Prévost G, et al. Quand et comment utiliser les inhibiteurs de SGLT2 ou gliflozines en pratique clinique ? Un consensus proposé par la Société francophone du diabète (SFD), la Société française de cardiologie (SFC), le Collège national des cardiologues français (CNCF) et la Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation (SFNDT): *Néphrologie Thérapeutique*. 1 août 2023;19(4):251-77.
37. Leroy L. État des lieux de la prescription des Inhibiteurs du SGLT2 dans le diabète de type II par les médecins généralistes picards. 3 avr 2024;80.
38. Li D, Wang T, Shen S, Fang Z, Dong Y, Tang H. Urinary tract and genital infections in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(3):348-55.
39. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Filion KB. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 1 mai 2018;55(5):503-14.
40. Johansen ME, Argyropoulos C. The cardiovascular outcomes, heart failure and kidney disease trials tell that the time to use Sodium Glucose Cotransporter 2 inhibitors is now. *Clin Cardiol*. 2020;43(12):1376-87.
41. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompaint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 13 juin 2019;380(24):2295-306.
42. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 24 janv 2019;380(4):347-57.

43. Silverii GA, Dicembrini I, Monami M, Mannucci E. Fournier's gangrene and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* févr 2020;22(2):272-5.
44. Scheen AJ. Inhibiteurs des SGLT2 et risque d'amputations des membres inférieurs : plus de peur que de mal ? *Médecine Mal Métaboliques.* 1 juin 2022;16(4):336-42.
45. ANSM [Internet]. [cité 24 août 2024]. Actualité - Diabète de type 2 et tensions d'approvisionnement en a-GLP1 : perspectives d'évolution de la situation et des recommandations. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-de-type-2-et-tensions-dapprovisionnement-en-a-glp1-perspectives-devolution-de-la-situation-et-des-recommandations-1>
46. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gautier JF, Gourdy P, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiant dans le diabète de type 2 - 2023. *Médecine Mal Métaboliques.* déc 2023;17(8):664-93.
47. Verbeke A. Prescription des médicaments de la voie des incrétones par les médecins généralistes. Enquête auprès de 16 praticiens. 10 oct 2018;84.
48. Foulloy G. Stratégie médicamenteuse de contrôle glycémique du patient diabétique de type 2 (hors traitement par insuline) : enquête de pratique auprès de 64 médecins généralistes picards. 6 févr 2019;66.
49. Matza LS, Curtis SE, Jordan JB, Adetunji O, Martin SA, Boye KS. Physician perceptions of GLP-1 receptor agonists in the UK. *Curr Med Res Opin.* mai 2016;32(5):857-64.
50. Rousseau A. Perception des analogues de GLP-1 par les médecins généralistes en Indre-et-Loire : étude qualitative [cité 23 août 2024]. Disponible sur: http://memoires.scd.univ-tours.fr/Medecine/Theses/2023_Medecine_RousseauAnne.pdf
51. Deleplace G. Les déterminants de la prescription des analogues du GLP-1 chez les médecins généralistes dans le Gard et l'Hérault. 5 oct 2021;123.
52. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 23 août 2024]. Stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191108/fr/strategie-therapeutique-du-patient-vivant-avec-un-diabete-de-type-2
53. Mantsiou C, Karagiannis T, Kakotrichi P, Malandris K, Avgerinos I, Liakos A, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* oct 2020;22(10):1857-68.
54. Scheen AJ. Combinaison « inhibiteur des SGLT2–agoniste des récepteurs du GLP-1 » pour traiter le diabète de type 2. *Rev Med Suisse.* 21 août 2019;659:1436-41.
55. Apperloo EM, Neuen BL, Fletcher RA, Jongs N, Anker SD, Bhatt DL, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* août 2024;12(8):545-57.
56. Study Details | PREvention of Cardiovascular and Diabetic kidney Disease in Type 2 Diabetes | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 28 août 2024]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05390892>

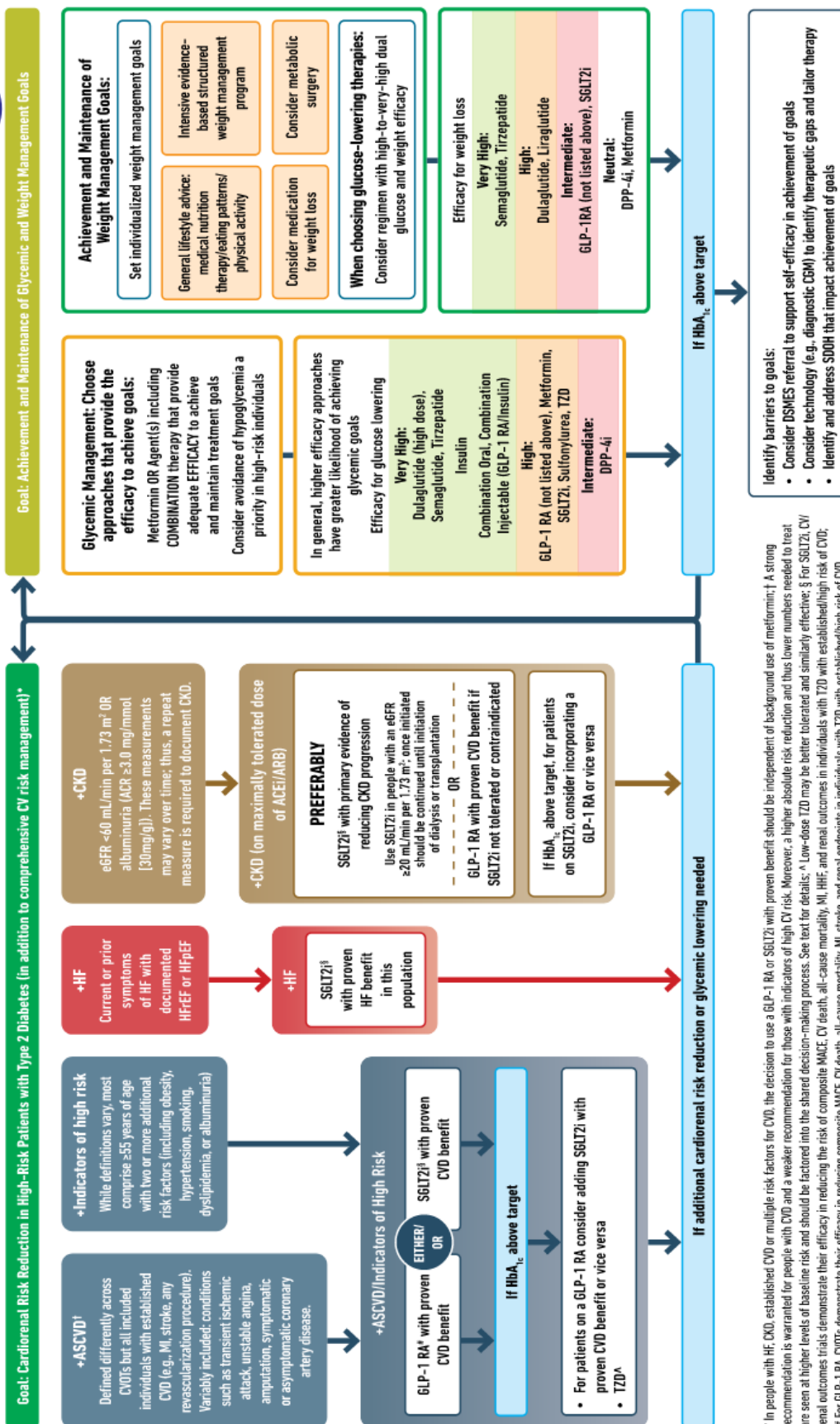
57. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*. 13 janv 1996;312(7023):71-2.
58. Grandjean M. Etat des lieux de l'adhésion des patients diabétiques aux inhibiteurs de la SGLT-2 en Picardie. 12 oct 2022;65.
59. Godard R. Facteurs déterminants à l'utilisation d'analogues du GLP 1 dans le diabète de type 2 en médecine générale : enquête auprès de 14 médecins généralistes prescripteurs d'analogues du GLP-1 en Lot-et-Garonne. 17 déc 2020;69.
60. Diabétoclic – Le site sur le diabète de type 2 pour les professionnels de santé [Internet]. [cité 1 sept 2024]. Disponible sur: <https://diabetoclic.fr/>
61. Garg AX, Adhikari NKJ, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA*. 9 mars 2005;293(10):1223-38.
62. Laforest M. Habitudes de prescription des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) chez les médecins généralistes marnais en 2023.

VII. Annexes

1. Annexe 1 : Consensus ADA/EASD (novembre 2022)

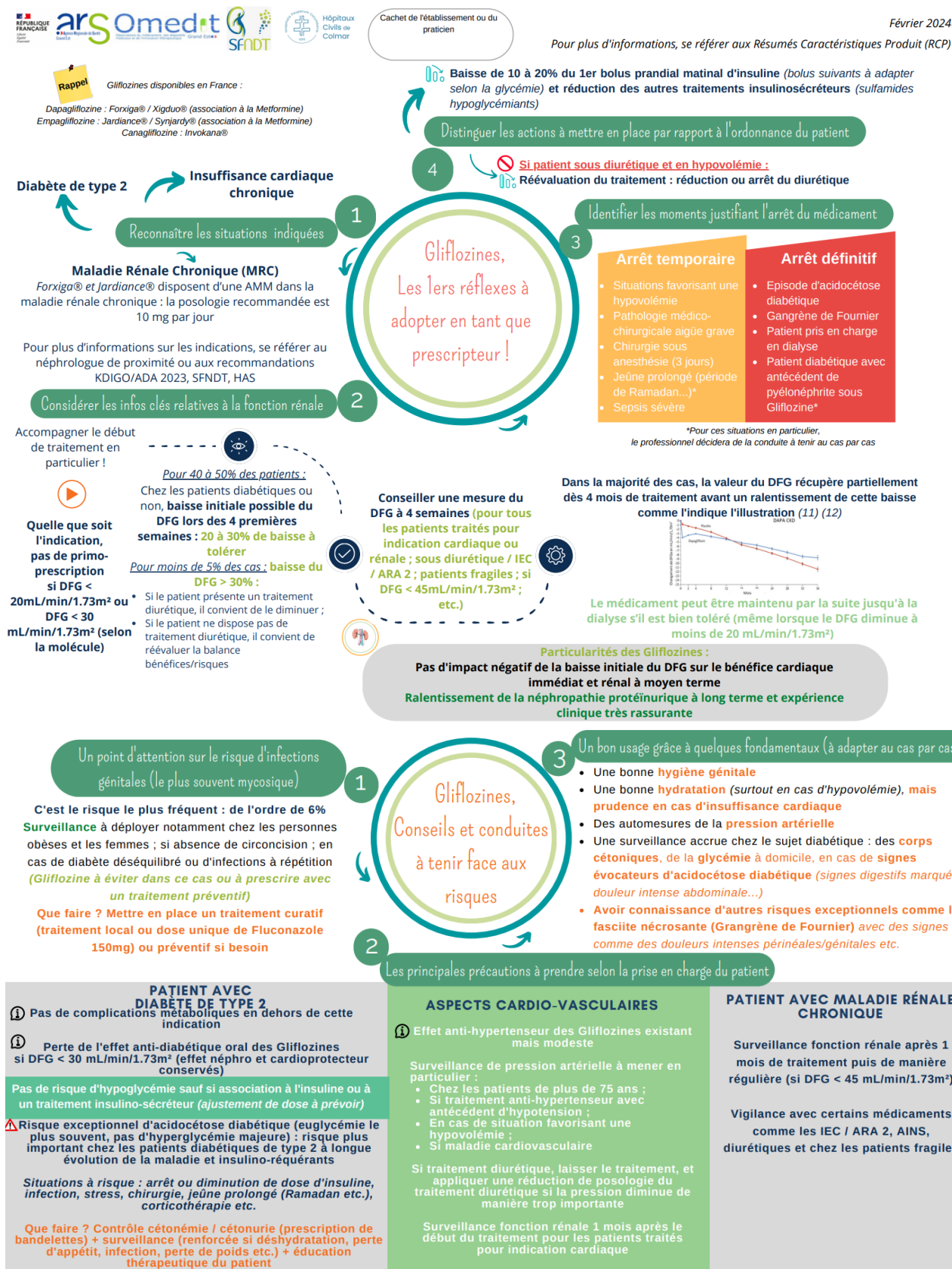
USE OF GLUCOSE-LOWERING MEDICATIONS IN THE MANAGEMENT OF TYPE 2 DIABETES

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



2. Annexe 2 : Fiche pratique

Février 2024



3. Annexe 3 : Grille COREQ

N°	Item	Guide questions/description
Domaine 1 : Équipe de recherche et de réflexion		
Caractéristiques personnelles		
1. Charlotte Gress	Enquêteur/animateur	Quel(s) auteur(s) a (ont) mené l'entretien individuel ou l'entretien de groupe focalisé (focus group) ?
2. Validation du 3 ^e cycles des études médicales	Titres académiques	Quels étaient les titres académiques du chercheur ? Par exemple : PhD, MD
3. Médecin remplaçant	Activité	Quelle était leur activité au moment de l'étude ?
4. Femme	Genre	Le chercheur était-il un homme ou une femme ?
5. Initiation à la recherche qualitative	Expérience et formation	Quelle était l'expérience ou la formation du chercheur ?
Relations avec les participants		
6. Connaissances et inconnus	Relation antérieure	Enquêteur et participants se connaissaient-ils avant le commencement de l'étude ?
7. Jeune médecin réalisant une étude sur la prescription d'un antidiabétique oral	Connaissances des participants au sujet de l'enquêteur	Que savaient les participants au sujet du chercheur ? <i>Par exemple : objectifs personnels, motifs de la recherche</i>
8. Médecin généraliste remplaçant	Caractéristiques de l'enquêteur	Quelles caractéristiques de ont été signalées au sujet de l'enquêteur/animateur ? <i>Par exemple : biais, hypothèses, motivations et intérêts pour le sujet de recherche</i>
Domaine 2 : Conception de l'étude		
Cadre théorique		
9. Analyse inspirée de la théorisation ancrée	Orientation méthodologique et théorie	Quelle orientation méthodologique a été déclarée pour étayer l'étude ? <i>Par exemple théorie ancrée, analyse du discours, ethnographie, phénoménologie, analyse de contenu</i>
Sélection des participants		
10. Échantillonnage raisonné théorique avec recrutement au fur et à mesure	Échantillonnage	Comment ont été sélectionnés les participants ? <i>Par exemple : échantillonnage dirigé, de convenance, consécutif, par effet boule-de-neige</i>
11. Dans les cabinets médicaux et par téléphone	Prise de contact	Comment ont été contactés les participants ? <i>Par exemple : face-à-face, téléphone, courrier, courriel</i>
12. 10 participants	Taille de l'échantillon	Combien de participants ont été inclus dans l'étude ?
13 15 participants n'ont pas donné suite, 2 ne se sont pas présentés sur le lieu de rendez-vous	Non-participation	Combien de personnes ont refusé de participer ou ont abandonné ? Raisons ?
Contexte		
14. Laisse au choix du participant : cabinet médical/domicile du participant	Cadre de la collecte de données	Où les données ont-elles été recueillies ? <i>Par exemple : domicile, clinique, lieu de travail</i>
15. Non	Présence de non-participants	Y avait-il d'autres personnes présentes, outre les participants et les chercheurs ?
16. Sexe, âge, type d'exercice, lieu d'exercice, année d'installation, MSU	Description de l'échantillon	Quelles sont les principales caractéristiques de l'échantillon ? <i>Par</i>

ou non, formation en diabétologie ou non		<i>exemple : données démographiques, date</i>
Recueil des données		
17. Oui. Guide testé sur un autre médecin remplaçant.	Guide d'entretien	Les questions, les amorces, les guidages étaient-ils fournis par les auteurs ? Le guide d'entretien avait-il été testé au préalable ?
18. Non	Entretiens répétés	Entretiens étaient-ils répétés ? Si oui, combien de fois ?
19. Audio	Enregistrement audio/visuel	Le chercheur utilisait-il un enregistrement audio ou visuel pour recueillir les données ?
20. Oui	Cahier de terrain	Des notes de terrain ont-elles été prises pendant et/ou après l'entretien individuel ou l'entretien de groupe focalisé (focus group) ?
21. Entre 21 et 36 minutes	Durée	Combien de temps ont duré les entretiens individuels ou l'entretien de groupe focalisé (focus group) ?
22. Oui. Suffisance des données	Seuil de saturation	Le seuil de saturation a-t-il été discuté ?
23. Non	Retour des retranscriptions	Les retranscriptions d'entretien ont-elles été retournées aux participants pour commentaire et/ou correction ?
Domaine 3 : Analyse et résultats		
Analyse des données		
24. L'auteur et un chercheur indépendant pour l'analyse ouverte. L'auteur seul pour l'analyse axiale et intégrative.	Nombre de personnes codant les données	Combien de personnes ont codé les données ?
25. Oui par le modèle explicatif	Description de l'arbre de codage	Les auteurs ont-ils fourni une description de l'arbre de codage ?
26. Déterminés à partir des données	Détermination des thèmes	Les thèmes étaient-ils identifiés à l'avance ou déterminés à partir des données ?
27. Word®, Nvivo®	Logiciel	Quel logiciel, le cas échéant, a été utilisé pour gérer les données ?
28. Non	Vérification par les participants	Les participants ont-ils exprimé des retours sur les résultats ?
Rédaction		
29. Oui	Citations présentées	Des citations de participants ont-elles été utilisées pour illustrer les thèmes/résultats ? Chaque citation était-elle identifiée ? <i>Par exemple : numéro de participant</i>
30. Oui	Cohérence des données et des résultats	Y avait-il une cohérence entre les données présentées et les résultats ?
31. Oui	Clarté des thèmes principaux	Les thèmes principaux ont-ils été présentés clairement dans les résultats ?
32. Oui	Clarté des thèmes secondaires	Y a-t-il une description des cas particuliers ou une discussion des thèmes secondaires ?

Gedda M. Traduction française des lignes directrices COREQ pour l'écriture et la lecture des rapports de recherche qualitative. Kinésithérapie, la Revue. Janv 2015 ;15(157) :50-4. Disponible sur : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1779012314004331>

4. Annexe 4 : Guide d'entretien initial

Présentation :

Je suis interne en médecine générale et mon travail de thèse porte sur les inhibiteurs de SGLT2 dans le diabète de type 2. Mon but est de recueillir votre point de vue sur ce sujet. Ce travail n'est pas là pour juger de la valeur de votre prise en charge. Sentez-vous libre de ne pas répondre à mes questions ou de me demander de reformuler certaines questions si elles ne sont pas claires pour vous. Toutes vos idées et tous vos avis comptent, n'hésitez donc pas à les exprimer. Les données recueillies sont enregistrées et anonymisées.

Informations générales :

Age, lieu d'exercice, année d'installation, MSU ou non, types d'activités, formation particulière en diabétologie.

Questions :

- 1) Prenez le temps de repenser au cas d'un patient diabétique de type 2 que vous avez pris en charge récemment et pour lequel il a été introduit un iSGLT2 par vous ou un autre spécialiste. Comment cela s'est-il passé ?

Comment la thérapeutique a-t-elle été introduite ? Comment la décision partagée avec le patient a été prise ? Quelle a été sa réaction et votre ressenti ? Comment s'est passée la gestion de l'introduction du nouveau médicament dans le temps, au cours des consultations de suivi ?

- 2) Qu'est-ce qui fait que vous introduisez ou non un iSGLT2 ?

Comment faite vous la balance bénéfice-risque ? Qu'est-ce qui vous encourage à utiliser ces molécules ?

- 3) Quelle molécule privilégiez-vous et pourquoi ?

- 4) Pouvez-vous me parler d'un cas qui se serait passé différemment (mieux ou moins bien) ?

Si vous choisissez de ne pas en introduire, pour quelles raisons ? En fonction des effets indésirables craints VS expérimentés ?

- 5) A quelle occasion faites-vous appel à des correspondants pour vous aider ? Quelle est votre réaction lorsqu'un spécialiste introduit ce traitement chez un de vos patients ?

- 6) Quelle place prennent les iSGLT2 dans l'arsenal thérapeutique disponible aujourd'hui pour traiter vos patients diabétiques de type 2 ?

- 7) Et d'ailleurs, comment vous avez eu connaissance de ce médicament ?

Racontez-moi comment vos habitudes de prescription (expériences / connaissances) peuvent vous influencer dans l'introduction d'un traitement plus récent ?

- 8) A partir de vos expériences, comment d'après-vous optimiser la prescription des iSGLT2, que ce soit pour vous ou les médecins généralistes en général ?

- 9) Comment les scandales thérapeutiques type Médiator®/Ozempic® peuvent-il avoir une influence dans votre prise en charge du diabète et plus particulièrement dans l'introduction d'un nouveau médicament ?

- 10) Souhaitez-vous ajouter quelque chose sur le sujet ?

5. Annexe 5 : Liens vers le verbatim et le livre de codes

L'intégralité du verbatim est accessible via le lien suivant :

<https://drive.google.com/file/d/1yq0z7r20Ssjxqr9X2c7il5rlb2QXDvjM/view?usp=sharing>

Le livre de code est accessible via le lien suivant :

<https://drive.google.com/file/d/1cUJD-KhF-mNlhfljaTGVmVLvIcrETZhy/view?usp=sharing>

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized loop followed by a vertical stroke and a horizontal flourish.

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

GRESS Charlotte

63 pages – 1 tableau – 8 figures

Introduction : Le diabète de type 2 représente un enjeu majeur de santé publique, avec une prévalence croissante. Les médecins généralistes, en première ligne de la prise en charge, sont directement concernés par l'utilisation de nouvelles thérapeutiques, telles que les inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2). L'objectif de cette étude était d'explorer le point de vue des médecins généralistes sur la prescription des iSGLT2 dans le diabète de type 2.

Méthode : Cette recherche qualitative utilise une approche inspirée de la théorisation ancrée. Des entretiens semi-directifs ont été menés auprès de 10 médecins généralistes. L'analyse des données a suivi un processus itératif et a permis de modéliser les représentations des médecins concernant cette thérapeutique.

Résultats : Les médecins perçoivent les iSGLT2 comme un outil thérapeutique polyvalent, permettant de répondre à des besoins multiples dans la prise en charge du diabète de type 2, notamment en raison de leurs bénéfices cardiovasculaires. Cependant, cette nouvelle classe de médicaments suscite des interrogations quant à son efficacité et aux effets secondaires potentiels. Néanmoins, la multiplication des recommandations et l'observation des prescriptions faites par les spécialistes rassurent les médecins généralistes.

Discussion et conclusion : Bien que les médecins généralistes semblent intégrer progressivement les iSGLT2 à leur pratique, leur utilisation optimale dépendra de la levée des incertitudes et de la mise en place d'outils pour faciliter la prise de décision thérapeutique. Cependant, la récente mise à jour des recommandations de la HAS, l'autorité officielle en matière de régulation, devrait favoriser l'optimisation de la prescription des iSGLT2.

Mots clés : Diabète de type 2, iSGLT2, Médecine générale

Jury :

Président du Jury : Professeur Pierre-Henri DUCLUZEAU

Directeur de thèse : Docteur Hélène CHAMPION

Membres du Jury : Docteur Ludivine BARBEAU

Docteur Geoffroy LECAT

Date de soutenance : 14/11/2024