

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Elodie PAYET

Née le 28/12/1995 à BLOIS (41)

Les inhibiteurs de SGLT2 : perception et utilisation en pratique par les médecins généralistes ruraux du Loir-et-Cher

Présentée et soutenue publiquement le **12 septembre 2024** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Pierre-Henri DUCLUZEAU, Endocrinologie, Diabétologie & Nutrition, faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Docteur Cécile RENOUX-JACQUET, Médecine Générale, MCU, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Pierre-Marc LALLEMAND, Cardiologie, PH, Centre Hospitalier Simone Veil – Blois

Directeur de thèse : Docteur Régis PIOUEMAL, Médecine Interne, PH, Centre Hospitalier Simone Veil – Blois

**Les inhibiteurs de SGLT2 : perception et utilisation en pratique par les médecins
généralistes ruraux du Loir-et-Cher**

RESUME

Introduction : Les patients diabétiques de type 2 sont des personnes à haut risque cardiovasculaire qu'il convient de protéger. Dans cette optique, de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses ont fait leur apparition ces dernières années. Les iSGLT2, derniers arrivés sur le marché, sont considérés comme une véritable révolution qui commence à s'intégrer dans les pratiques des médecins généralistes.

Objectif : Explorer les connaissances et l'utilisation en pratique courante des iSGLT2 par les médecins généralistes exerçant en milieu rural dans le Loir-et-Cher.

Méthode : Étude qualitative basée sur des entretiens semi-dirigés auprès d'un échantillon de 10 médecins libéraux installés en milieu rural ou semi-rural dans le Loir-et-Cher. Recrutement de proche en proche, raisonné pour une variation maximale des profils. Analyse des données inspirée de l'analyse inductive générale et double codage des verbatims.

Résultat : Globalement, les médecins généralistes interrogés ont une bonne connaissance des iSGLT2, qu'il s'agisse des indications, du mécanisme d'action ou des effets indésirables. Il en découle des attentes particulièrement importantes en termes de protection cardiovasculaire et réduction de la morbi-mortalité. Les retours d'expériences sont mitigés et les attentes partiellement satisfaites : l'efficacité sur l'équilibre glycémique est jugée modérée ; les améliorations sont tangibles dans l'insuffisance cardiaque ; le manque de recul se fait sentir pour évaluer la néphro-protection ; et les effets indésirables préoccupent. Malgré cela, les généralistes semblent faire confiance aux grandes études et à leurs confrères spécialistes quant à l'utilisation des iSGLT2.

Conclusion : Les praticiens fondent de grands espoirs sur les iSGLT2 mais ils estiment manquer de recul pour en évaluer les bénéfices cardiovasculaires et rénaux. Ainsi, l'initiation du traitement par le médecin généraliste n'est pas encore un réflexe et le manque de recommandations officielles accentue le phénomène.

Mots clés : Diabète de type 2, inhibiteurs de SGLT2, médecine générale, insuffisance cardiaque, maladie rénale chronique, recommandations, cardiovasculaire.

SGLT2 Inhibitors: Perception and Use in Practice by Rural General Practitioners in Loir-et-Cher

ABSTRACT

Introduction: Patients with type 2 diabetes are at high cardiovascular risk people and they require protection. In this context, new therapeutic drugs have emerged over the past few years. SGLT2 inhibitors, the latest on the market, are considered as a true revolution and are beginning to be integrated into the practices of general practitioners.

Objective: To explore the knowledge and practical use of SGLT2 inhibitors by general practitioners working in rural areas of Loir-et-Cher.

Method: A qualitative study based on semi-structured interviews with a sample of 10 general practitioners practicing in rural or semi-rural areas of Loir-et-Cher. The recruitment was done step by step with a reasoned sample to ensure maximum variation of profiles. Data analysis is inspired by general inductive analysis with double coding of the transcripts.

Result: Overall, the general practitioners interviewed have a good understanding of SGLT2 inhibitors, including their indications, mechanism of action, and side effects. This knowledge leads to high expectations for cardiovascular protection and reduction of morbidity and mortality. Experiences are mixed, and expectations are partially met: the efficacy on glycaemic control is considered moderate; there are tangible improvements in heart failure; there is a lack of sufficient data to evaluate nephroprotection; and side effects are a concern. Despite these issues, general practitioners tend to trust the major studies and their specialist colleagues regarding the use of SGLT2 inhibitors.

Conclusion: Practitioners have high hopes for SGLT2 inhibitors but feel they lack sufficient data to evaluate the cardiovascular and renal benefits. As a result, initiating treatment with SGLT2 inhibitors is not yet a reflex for general practitioners, and the lack of official recommendations exacerbates this issue.

Keywords: Type 2 diabetes, SGLT2 inhibitors, general practice, heart failure, chronic kidney disease, recommendations, cardiovascular.

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
BERHOUE 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
BRUNAULT 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
DESOUBEUX 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
MORINIÈRE 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.....	Ophthalmologie
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
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophthalmologie
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
NICOGLU 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 Benoit.....	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.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste

CLOUTOUR Nathalie Orthophoniste |

CORBINEAU Mathilde Orthophoniste |

HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste

IMBERT Mélanie Orthophoniste |

SIZARET Eva.....Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury

A Monsieur le Professeur Pierre-Henri DUCLUZEAU, Président du jury,

De m'avoir fait l'honneur de bien vouloir présider ce jury de thèse. Soyez assuré, Monsieur, de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Dr Régis PIQUEMAL, Directeur de thèse et membre du jury,

Tout d'abord de m'avoir accueillie à Santé Escale 41 à une période difficile de ma vie. Puis d'avoir accepté de diriger cette thèse et de bien vouloir juger mon travail. Pour votre soutien, votre patience (en particulier pendant ma longue période de silence) et votre bienveillance. Merci.

A Madame le Dr Cécile RENOUX-JACQUET, membre du jury,

D'avoir accepté de juger ce travail. De votre gentillesse et de votre écoute. Pour votre enseignement dans cette spécialité qu'est la Médecine Générale.

A Monsieur le Dr Pierre-Marc LALLEMAND, membre du jury,

De m'avoir fait l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

A mes maîtres, confrères et collègues

Aux Drs Karine GAY-LAUNAY et Catherine COMMON,

Pour m'avoir accueillie à deux reprises en stage et m'avoir transmis ces connaissances qui font de moi le médecin que je suis devenue. Pour votre bienveillance et votre compréhension.

A l'équipe de Santé Escale 41 et en particulier au Dr Claire PIETTE, à Juliette, à Maxime, et à Florence,

De m'avoir accueillie au sein de votre équipe. Merci pour votre compréhension et pour m'avoir redonné goût à la médecine.

Aux équipes de pédiatrie et gynécologie de l'hôpital de Blois, en particulier aux Drs DIECKMANN, ROUSSEL, NTIKA, MONTEIRO, BARBET, FLEURIER,

Pour votre accueil, votre écoute et pour toutes ces connaissances que vous m'avez transmises.

A l'équipe de médecine interne du CH Vendôme, en particulier aux Drs DURIN et YAOUANC,

De m'avoir intégrée à votre équipe et d'avoir contribué à ma formation.

A l'équipe des urgences du CH Romorantin,

Pour votre accueil lors de mon premier stage. Vous m'avez donné confiance en moi et lancé dans mes premiers pas d'interne.

Aux médecins généralistes ayant accepté de participer à cette étude,

De votre contribution. Sans vous, ce travail n'aurait pas été possible.

A mes collègues Médecins dinosaures (oups) de la place Lorjou, Jean-Charles, Michel et Philippe,

De m'avoir accueillie à bras ouverts, de m'épauler au quotidien et de me redonner le sourire en permanence. C'est un plaisir de venir au cabinet tous les matins et de travailler avec vous.

A Delphine TISSERAND et Anne RABIER,

D'être là pour nous au quotidien, sans vous notre travail serait tellement plus laborieux et monotone. Merci à toutes les 2 de nous avoir supportés, moi et mon inconditionnel retard du matin (et pour Anne, tu en as encore pour plusieurs années...). Merci de votre bonne humeur sans faille.

A mes amis

Aux Drs Louise SONNIER et Marc DIEDISHEIM, collègues et amis,

Pour votre soutien et vos conseils, pour ces moments partagés pendant nos pauses déjeuner. A Marc, pour ces petites marches dans les rues de Cour-Cheverny et pour tes conseils dans les moments difficiles. A Louise, je ne saurais à quel point te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi (pour nous), et ce que tu fais encore, aussi bien sur le plan privé que professionnel ; tu es un véritable modèle de bienveillance. En espérant vous revoir bientôt.

A Samia BENBIH,

Pour tous ces moments drôles même dans les pires galères.

A Ayoub AOUAGHI,

Pour ton sens de l'humour, ta gentillesse et ton soutien dans les moments difficiles. J'espère que ta famille et toi vous portez bien.

A Julie BEHR,

Pour ta gentillesse, tes conseils en matière de thèse et tous les services que tu m'as rendus.

A Aline & Danny BESSIN et leur fille Louise,

D'avoir été présents pour Inès et pour moi, en néonate et après.

A mes amis de Mayotte, en particulier Anzamtou, Ambidine, Fanydat et Lima,

De m'avoir accueillie à bras ouvert, de m'avoir fait découvrir votre île et de m'avoir donné de l'assurance.

A ma très chère collègue et amie, Betül TOKER,

Pour ta sincérité, ton amitié et ta gentillesse.

Merci de m'avoir accueillie et éclairée et merci de le faire un peu plus chaque jour. C'est un vrai plaisir que de faire partie de ta vie.

A mes proches

Au Dr Brigitte COLLARD, maître de stage et amie,

Pour ton soutien sans faille, pour toutes ces connaissances et ce savoir être que tu m'as transmis au fil des années et pour ta bienveillance à toute épreuve. Tu es un véritable pilier dans ma vie et je ne pourrais jamais assez te remercier.

A mes amis Pauline ROBIN, Romain ALLOY et leurs enfants Jeanne et petit (grand ?) Paul,

D'être là pour Inès et moi depuis plusieurs années déjà. Pour tous ces moments de partage que j'espère plus nombreux à l'avenir. Merci particulièrement à toi Paupau, de m'aider à traverser les périodes difficiles.

A ma meilleure amie, Anne ROUSSEAU,

Résumer notre amitié en une phrase me semble bien difficile. Merci pour tout, du lycée à maintenant, nous en avons traversé des épreuves. J'ai tellement hâte d'être ta demoiselle d'honneur !! Tu me manques.

A mon meilleur ami (par alliance ?), Valentin LEFEVRE,

Quelle rencontre ! J'espère que tu continueras à me faire rire pendant encore de nombreuses années. Merci de faire partie de la vie d'Anne, je suis tellement heureuse pour vous.

A mes tantes Nelly D., Annick P., et ma Marraine Tata Mimi,

Merci d'avoir toujours été là pour moi. Merci de vous être occupé de moi quand j'étais petite et merci de me soutenir encore aujourd'hui.

A mes chers voisins et amis, Jean-Michel M. et Christian M.,

Merci pour votre écoute et votre soutien depuis toutes ces années. Merci pour tous ces repas au 115 ter. Même si j'ai été détrônée, ça a été un honneur d'être la reine des Deux Terres.

A mon Daddynou,

Une phrase ne suffira jamais pour te dire merci. Merci d'être là pour moi au quotidien depuis toujours et dans toutes les circonstances et Dieu sait que je ne suis pas facile tous les jours. Merci de m'avoir si bien élevée et de m'avoir offert toutes ces opportunités. Sans toi, je ne serais pas là aujourd'hui. Merci de si bien t'occuper d'Inès Papa/Papi. Je n'imagine pas une seconde la vie sans toi. Je t'aime Papa.

A ma Maman (tendrement appelée Mère ou Grand Mère),

Je n'ai pas les mots pour t'exprimer ce que je ressens : merci d'être là pour moi chaque jour, merci de me supporter, merci de faire tout ce que tu fais pour moi. Merci de si bien t'occuper d'Inès. On ne te le dit pas assez mais tu es une femme exceptionnelle et un modèle pour moi. Sans toi rien de tout cela n'aurait été possible. Je t'aime Maman.

A mon beau-père Jean-François/Dada,

Pour une fois nous sommes d'accord, il fallait que je la passe cette thèse et c'est enfin chose faite – merci de m'avoir mis la pression (un peu beaucoup), merci de m'avoir soutenue, merci pour ta compréhension et ton aide.

A mon grand frère, mon Mimi,

Le mot frère n'est pas assez fort pour exprimer la place que tu as dans ma vie, tellement elle est importante. Merci de t'occuper de moi depuis que je suis née, merci d'être là pour moi et pour Inès. Merci d'être mon parrain et celui de ma fille. Merci d'être qui tu es, exceptionnel à bien des égards. Je t'aime mon Mimi.

A ma belle-sœur Sabrina,

Le mot « belle » est-il vraiment utile, tu fais partie de ma vie depuis tellement d'années. Merci pour ta gentillesse, ta bienveillance et tellement plus...

A mon neveu Kevan,

Merci d'être mon filleul et merci pour ton sens de l'humour à la PAYET, de père en fils.

A ma nièce Lauralie,

Merci pour ta gentillesse et ta patience (avec tu sais qui), merci pour ces vacances intergénérationnelles que nous passons ensemble.

A ma Griotte,

Merci pour l'amour que tu m'as donné ces 11 années, elles sont passées beaucoup trop vite. Tu me manques mon gros toutou.

A Issam, le gros chat,

Merci pour ton dynamisme, ton enthousiasme, ta motivation et ton optimisme à toute épreuve... c'est une blague (pas drôle). Plus sérieusement, merci de me soutenir depuis plusieurs années, et surtout merci de m'avoir donné ce que j'ai de plus précieux au monde, notre petite Inès, ma fille, ma raison de vivre.

A ma fille Inès, ma petite reine, mon poussin,

C'est à toi que je dédie cette thèse. Merci pour ta patience (pas toujours à toute épreuve), merci pour ta gentillesse (même si tu es une vraie petite fripouille par moment), merci pour tout l'amour que tu me donnes au quotidien. Tu es mon petit rayon de soleil, ma raison de vivre, sans toi tout cela n'aurait aucun sens. Maman t'aime très fort mon petit cœur.

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.

Table des matières

I.	<i>Introduction</i>	21
II.	<i>Le diabète de type 2, une maladie métabolique</i>	23
A.	Généralités	23
1.	Le diabète sucré	23
2.	Le diabète de type 2	24
B.	Épidémiologie	27
1.	Le diabète dans le Monde	27
2.	Le diabète en France	27
C.	Éléments de physiopathologie du diabète de type 2	31
1.	L'insulinorésistance	31
2.	L'insulinopénie relative.....	32
3.	En résumé	32
D.	Des patients à haut risque vasculaire	33
1.	Une souffrance vasculaire généralisée	33
2.	L'exemple de la néphropathie diabétique.....	34
3.	Évaluer et prévenir le risque cardio vasculaire	37
III.	<i>Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) : une nouvelle ère pour le DT2</i>	41
A.	De la phlorizine aux iSGLT2	41
B.	Physiopathologie de la réabsorption rénale du glucose	42
1.	Principes de base chez le sujet sain	42
2.	Rôles des transporteurs SGLT et GLUT	43
C.	Mécanisme d'action des iSGLT2	46
1.	Les iSGLT2 : une inhibition de la réabsorption rénale du glucose.....	46
2.	... qui reste incomplète.....	47
3.	Alors, faut-il inhiber le SGLT1 en plus du SGLT2 ?.....	48
D.	Les ISGLT2 : situation dans le Monde, en Europe et exception française	49
1.	Situation dans le monde et en Europe	49
2.	Situation en France	49
3.	La dapagliflozine : FORXIGA ® et XIGDUO ®	50
4.	L'empagliflozine : JARDIANCE ® et SYNJARDY ®	51

E.	Effets bénéfiques des iSGLT2 : effets métaboliques, protection cardiovasculaire et rénale	53
1.	Effets métaboliques	53
2.	Protection cardiovasculaire	54
3.	Néphroprotection.....	58
4.	Comment expliquer les effets cardiovasculaires et rénaux observés ?	60
5.	Effets indésirables des iSGLT2 : données de tolérance	61
IV.	<i>Matériel et méthode</i>	64
A.	Type d'étude	64
B.	Population	64
C.	Recueil des données	65
D.	Analyse des données	66
E.	Aspects éthiques	66
V.	<i>Résultats</i>	67
A.	Les caractéristiques de l'échantillon	67
B.	Panoplie médicamenteuse et recommandations dans le diabète de type 2 : la vision du médecin généraliste	68
1.	Un véritable arsenal thérapeutique dans le diabète de type 2.....	68
2.	Des recommandations officielles jugées obsolètes et un manque d'uniformisation	69
3.	Des attentes spécifiques en termes de médicament antidiabétique	70
C.	Les gliflozines : connaissances et attentes du médecin généraliste	72
1.	Une classe médicamenteuse connue en grande partie grâce aux confrères spécialistes.....	72
2.	Un mécanisme d'action maîtrisé... tout comme les effets indésirables qui en découlent.....	73
3.	Une connaissance des multiples indications et donc des attentes importantes.....	74
D.	Utilisation des iSGLT2 en pratique courante : retours d'expériences et initiation par le médecin généraliste	77
1.	Des retours d'expériences pas toujours en adéquation avec les attentes des médecins généralistes ...	77
2.	L'initiation des iSGLT2 par le médecin généraliste	80

VI. Discussion.....	85
A. Résultats.....	85
1. Des thérapeutiques médicamenteuses à foison dans le diabète de type 2 : pour les médecins généralistes, cela n'est pas suffisant.	85
2. Un bon niveau de connaissances et des sources d'informations variées	88
3. Une réponse partielle aux attentes théoriques des médecins généralistes	91
B. Forces et limites.....	99
1. La recherche qualitative	99
2. La méthode de recrutement	99
3. Le recueil des données	100
4. L'analyse des données.....	100
C. Perspectives : apport des nouvelles recommandations de la HAS 2024 dans la stratégie thérapeutique chez le patient diabétique de type 2.	100
1. La modification thérapeutique du mode de vie : une approche à prioriser ?	101
2. La prise en charge médicamenteuse : les nouvelles classes enfin intégrées à la stratégie thérapeutique	
! 102	
VII. Conclusion.....	105
VIII. Bibliographie.....	107
IX. Annexes.....	116

ABREVIATIONS & ACRONYMES

DT2 : Diabète de Type 2

iSGLT2 : Inhibiteur de Sodium-Glucose Transporteur de Type 2

Analogue de GLP1 : analogue de Glucagon-Like Peptide 1

HAS : Haute Autorité de Santé

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young

NASH : Non-Alcoholic Steato-Hepatitis

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation de la Santé

FID : Fédération Internationale du Diabète

ENTRED : Echantillon National Témoin Représentatif des Personnes Diabétiques

MCV : Maladie CardioVasculaire

IDM : Infarctus Du Myocarde

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

IRCT : Insuffisance Rénale (Chronique) Terminale

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

HTA : Hypertension Artérielle

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

Hba1c : Hémoglobine A1c/hémoglobine glyquée

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

GLUT : GLUcose Transporter

SGLT : Sodium-Glucose Transporter

EMA : European Medicines Agency

IMC : Indice de Masse Corporelle

FDA : U.S Food & Drug Administration

SMR : Service Médical rendu

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

NYHA : New York Heart Association

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

ARA 2 : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine 2

ADO : Anti-Diabétiques Oraux

LDL-cholestérol : Low-Density-Lipoproteins-cholestérol

HDL-cholestérol : High-Density-Lipoproteins-cholesterol

AAP : anti-agrégant plaquettaire

IDM : Infarctus du Myocarde

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

IC : Insuffisance Cardiaque

MACE 3 points : Major Adverse Cardiovascular Events 3 points

DECLARE-TIMI 58 : Dapagliflozin Effect on cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58

EMPA-REG OUTCOME : EMPAgliflozin cardiovascular OUTCOME events in type 2 diabetes mellitus patients

CANVAS : CANagliflozin cardioVasculair Assessment Study

CVD- Real : Comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

DAPA-HF : Effect of DAPAgliflozin on the incidence of worsening heart failure or cardiovascular death in patients with chronic Heart Failure

EMPEROR-Reduced : EMPagliflozin outcome tRial in patients with chronic heart failure with Reduced ejection fraction

EMPEROR-Preserved : EMPagliflozin outcome tRial in patients with chronic heart failure with Preserved ejection fraction

DELIVER : Dapagliflozin Evaluation to improve the LIVEs of patients with pReserved ejection fraction heart failure

CREDENCE : Effects of Canagliflozin on Real and cardiovascular outcomes in participants with DiadEtic Nephropathy

DAPA-CKD : Effect of DAPAgliflozin on renal outcomes and cardiovascular mortality in patients with Chronic Kidney Disease

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

PA : Pression Artérielle

PNA : Pyélonéphrite Aigüe

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

MG : Médecin Généraliste

ETP : Education Thérapeutique du Patient

MTMV : Modification Thérapeutique du mode de Vie

APA : Activité Physique Adaptée

DREES : Direction de la Recherche, des Etudes et de l'Evaluation Statistique

FMC : Formation Médicale Continue

SMRC : Société de La Médecine Rurale du Canada

iDPP4 : inhibiteurs de la DiPeptyldiPeptidase 4

MRC : Maladie Rénale Chronique

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

I. Introduction

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique chronique en plein essor : son incidence n'a cessé de croître ce qui en fait un enjeu majeur de santé publique. Par son caractère insidieux, le diagnostic est souvent retardé et le risque de complications micro ou macro-vasculaires est important.

Le sujet diabétique de type 2 est un patient jugé à haut risque vasculaire et si l'on souhaite réduire la morbi-mortalité qui pèse sur lui, il est nécessaire que la prise en charge thérapeutique aille au-delà d'une simple maîtrise de la glycémie.

Ces dernières années, la recherche a mis l'accent sur la prévention cardiovasculaire et de nouvelles molécules, analogues de GLP1 puis inhibiteurs de SGLT2, sont arrivées sur le marché.

Le médecin généraliste est bien souvent au centre de la prise en charge du diabète de type 2. Considéré comme premier rouage du parcours de soin, le dépistage est une tâche qui lui incombe et elle est essentielle. Plus la pathologie est détectée tôt, plus l'on a de chance d'en réduire les complications.

Au-delà du dépistage, ses rôles sont multiples : éducation thérapeutique, détection des complications, mise au point de la stratégie médicamenteuse... Et, dans le contexte actuel de carence en professionnels de santé, ils vont parfois bien au-delà de ce qu'il souhaiterait.

Qui plus est, c'est avec un cadre officiel obsolète que le médecin généraliste doit œuvrer : en effet, au moment de la réalisation de cette étude, les dernières recommandations de la HAS dataient de 2013 et intégraient dans la stratégie médicamenteuse, uniquement les analogues de GLP1 et bien souvent en 3^{ème} intention.

Au regard de ces éléments, on peut se demander comment les médecins généralistes arrivent à actualiser leurs connaissances et leurs pratiques dans ce domaine. L'enjeu peut sembler d'autant plus important en milieu rural, où l'omnipraticien, plus isolé, peut être amené à prendre en charge seul son patient bien plus longtemps et peut rencontrer des défis spécifiques en termes de formation médicale continue.

La classe des inhibiteurs de SGLT2 arrivée sur le marché en 2020 semble constituer une véritable révolution dans la prise en charge du patient diabétique de type 2, avec insuffisance cardiaque ou maladie rénale chronique.

C'est dans ce contexte que nous proposons de mener une étude qualitative auprès de médecins généralistes exerçant en milieu rural dans le Loir-et-Cher ; avec pour objectif d'explorer leurs connaissances et de comprendre leur utilisation en pratique courante de cette toute nouvelle classe médicamenteuse.

II. Le diabète de type 2, une maladie métabolique

A. Généralités

La rédaction des paragraphes suivants est inspirée du référentiel d'endocrinologie écrit par la Société Française d'Endocrinologie (1).

1. Le diabète sucré

D'après les recommandations de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) on peut retenir les définitions suivantes :

- La **glycémie à jeun est normale** lorsqu'elle est < 1.10 g/L.
- Lorsque la glycémie est supérieure ou égale à 1.10g/L mais inférieure à 1.26g/L, on parle de **d'hyperglycémie modérée à jeun**. Cette situation s'accompagne d'une augmentation du risque cardiovasculaire et du risque de développement d'un diabète sucré.
- Le diagnostic de **diabète sucré** est posé si :
 - La glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1.26g/L à 2 reprises. Cette valeur a été choisie car c'est le seuil d'apparition de la microangiopathie diabétique.
 - Ou si à n'importe quel moment de la journée on observe une glycémie >2 g/L associée à des signes d'hyperglycémie (polyurie et soif).

En 2011, l'OMS proposait de diagnostiquer le diabète en utilisant l'HbA1c avec un seuil de 6.5% mais ce n'est pas recommandé en France.

Le diabète est un syndrome dont il faut identifier la cause. Les diabètes de type 1 et 2 sont les plus fréquents mais il existe de nombreuses autres entités et notamment des diabètes liés à des anomalies génétiques (ex. MODY), à des affections pancréatiques, à des maladies endocrines ou encore secondaires à l'usage de médicaments ou toxiques.

2. Le diabète de type 2

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéresserons plus particulièrement au diabète de type 2 car c'est dans principalement dans cette population que sont utilisés les inhibiteurs de SGLT2.

a) Caractéristiques

Concernant le diabète de type 2, on lui retient plusieurs caractéristiques :

- Les antécédents familiaux de DT2 sont fréquents.
- Il survient le plus souvent après 35 ans.
- Son début est lent et insidieux.
- La symptomatologie est plutôt pauvre voire absente.
- Il est fréquemment associé à une obésité ou une surcharge adipeuse abdominale.
- Au diagnostic, l'hyperglycémie est souvent $< 2\text{g/L}$ et la cétose absente.
- Les complications dégénératives sont présentes dans 50% des cas au moment du diagnostic.
- La cause principale de mortalité est la maladie cardiovasculaire.

b) Facteurs de risque

- L'hérédité

Le diabète de type 2 est fortement influencé par l'hérédité :

- D'une part par sa **composante génétique** : de nombreux gènes sont incriminés, ils ont un rôle dans le développement pancréatique ou dans la sécrétion d'insuline. On peut retenir notamment le gène TCF7L2 dont la transcription est le facteur de risque le plus significatif pour le développement d'un diabète.
- D'autre part par la **transmission des comportements** favorisant le DT2 : alimentation et mode de vie font partie de la culture transmise de génération en génération.

Pour illustration, la fréquence du diabète de type 2 chez les apparentés de diabétiques est de 90 à 100% chez des vrais jumeaux ; 30 à 60% quand les 2 parents sont diabétiques ; et 10 à 30% quand un apparenté au 1^{er} degré est diabétique.

- **L'obésité**

Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque de diabète avérés.

En effet, la prise de poids :

- Favorise la survenue d'une hyperglycémie modérée à jeun
- Favorise sa conversion en diabète
- Et augmente la glycémie une fois le diabète déclaré.

Ainsi, la perte de poids chez le diabétique s'associe à un meilleur pronostic du diabète. C'est l'accumulation de graisse dans le territoire abdominal (et donc l'augmentation du tour de taille) qui entraîne une insulino-résistance et favorise le diabète.

- **L'âge**

La majorité des patients diabétiques ont entre 55 et 75 ans et leur moyenne d'âge est de 66 ans : l'allongement de l'espérance de vie joue donc un rôle dans l'épidémie de diabète. Physiologiquement, avec l'âge, on observe une réduction de la sécrétion d'insuline, une réduction de la masse maigre consommatrice de glucose et certainement une diminution de la sensibilité à l'insuline : l'ensemble se traduit par une augmentation du risque de DT2.

c) Les troubles mineurs de la glycorégulation

Les troubles mineurs de la glycorégulation sont des états qui prédisposent au diabète, on retrouve notamment :

- L'hyperglycémie modérée à jeun (glycémie > 1.10 et < 1.26 g/L).
- L'intolérance au glucose (glycémie > 1.40 g/L 2h après la prise orale de 75g de glucose à jeun).
- Le diabète gestationnel.
- Les stéato hépatites non alcooliques (NASH).

Dans ces états, le risque d'évoluer vers un diabète est de 7% par an et l'ensemble s'accompagne d'un risque cardiovasculaire accru.

d) Importance du dépistage et rôle du médecin généraliste dans la prévention

Le diabète de type 2 se développe de façon lente et insidieuse si bien qu'il passe souvent longtemps inaperçu. Cependant, même s'il est asymptomatique, le patient peut développer des complications vasculaires, d'où l'importance du dépistage.

On considère que près de 700.000 français vivent dans l'ignorance du diagnostic de leur diabète.

Le médecin généraliste joue un rôle clé dans ce domaine : par sa position centrale dans les soins et la connaissance globale du patient, il est au cœur des démarches de dépistage.

En 2003, l'ANAES a émis des recommandations (2) pour le dépistage et celles-ci restent d'actualité. Le dépistage du diabète par une glycémie à jeun est recommandé :

- Chez tous les patients présentant des signes cliniques évocateurs de diabète.
- Chez tous les sujets de plus de 45 ans : dosage tous les 3 ans en l'absence de facteur de risque de diabète.
- Chez les patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque: dosage annuel.

Le dépistage doit être proposé dans les cas suivants :

- Une origine non caucasienne ou migrant
- Présence de marqueurs du syndrome métabolique :
 - Indice de Masse Corporelle $> 28 \text{ kg/m}^2$
 - Hypertension artérielle
 - HDL-cholestérol $< 0.35 \text{ g/L}$; triglycérides $> 2\text{g/L}$; dyslipidémie traitée
- Antécédent de diabète familial, de diabète gestationnel ou macrosomie fœtale ou de diabète temporairement induit.
- Maladie rénale ou vasculaire.

Le médecin généraliste a un rôle essentiel dans le repérage de ces facteurs de risque et doit être à même de proposer un dépistage lorsque cela s'avère nécessaire. L'objectif principal étant une prise en charge la plus précoce possible afin de réduire au maximum les complications et la surmortalité induites par le diabète.

B. Épidémiologie

1. Le diabète dans le Monde

D'après la Fédération Internationale du Diabète (FID) (3), parmi la tranche d'âge 20-79 ans, 537 millions de personnes vivaient avec un diabète dans le monde. Et ce nombre devrait continuer à augmenter pour atteindre 783 millions en 2045.

Le diabète cause 6.7 millions de morts chaque année, soit un décès toutes les 5 secondes. Il représente un coût de 966 milliards de dollars par an, soit 9% des dépenses de santé des adultes.

C'est en Afrique du Nord et au Moyen-Orient que l'incidence du diabète est la plus élevée : 1 adulte sur 6 est diabétique soit 73 millions de personnes.

En Europe, on dénombre 61 millions de personnes diabétiques soit 1 adulte sur 11. On devrait atteindre 69 millions en 2045 soit une augmentation de 13%. Le coût annuel du diabète est de 189 milliards de dollars à l'échelle européenne.

2. Le diabète en France

Les données récentes de l'Assurance Maladie avancement le chiffre de 4 331 440 personnes qui vivent avec un diagnostic de diabète, soit une prévalence dépassant 6,3% de la population générale (4).

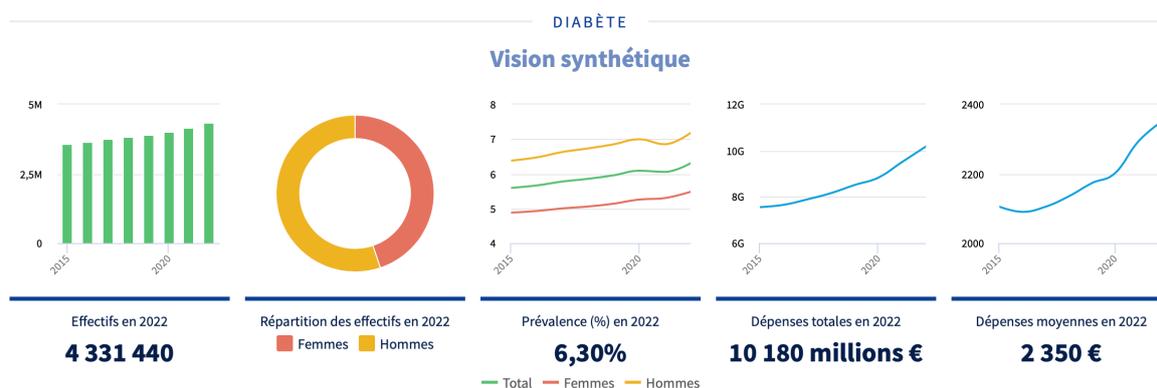


Figure 1 : Vision synthétique du diabète en France en 2022 (4)

D'après l'étude Esteban de 2014-2016 (5), 1.2% des adultes métropolitains âgés de 18 à 74 ans présenteraient un diabète non traité pharmacologiquement et 1.7% auraient un diabète méconnu.

Il s'agit donc d'une maladie chronique très fréquente, sous-diagnostiquée et sa fréquence continue de progresser.

De plus, lorsque le diabète n'est pas traité, il évolue vers des complications graves avec un impact sur la qualité et l'espérance de vie et engendre des coûts en soins élevés. Sa prise en charge est donc un enjeu majeur de santé public.

Les études ENTRED (Échantillon National Témoin Représentatif des Personnes Diabétiques) permettent une surveillance épidémiologique du diabète de type 1 et 2 en France. Elles reposent sur une enquête transversale et une cohorte passive. Il y a eu 3 éditions, 2001, 2007 et 2019 avec une méthodologie similaire afin de suivre l'évolution temporelle.

Dans ENTRED 3 de 2019 (6), la population d'étude qui a fait l'objet d'une cohorte passive comportait 8138 personnes tirées au sort dans les bases de données de l'Assurance Maladie (Régime général et Régime Social des Indépendants). Parmi elles, 3166 ont répondu à un questionnaire.

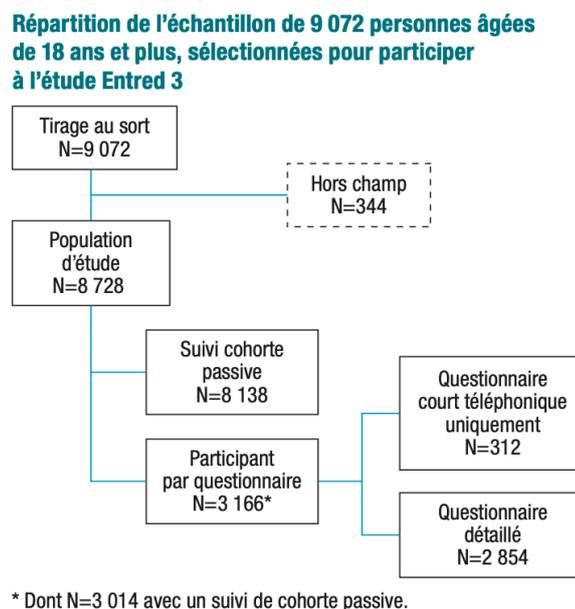


Figure 2 : Répartition de l'échantillon de l'étude ENTRED 3(6)

Sur les 2174 personnes identifiées comme diabétiques de type 2, 55.3% étaient des hommes avec une moyenne d'âge de 67.6 ans et une durée médiane d'évolution du diabète de 10.7 ans. On observe donc une prédominance masculine, stable par rapport aux précédentes éditions.

La fréquence du diabète augmente avec l'âge. Un homme sur 5 âgé de 70 à 85 ans et 1 femme sur 7 âgée de 75 à 85 sont traités pharmacologiquement pour un diabète.

Répartition par âge et sexe de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France en 2016

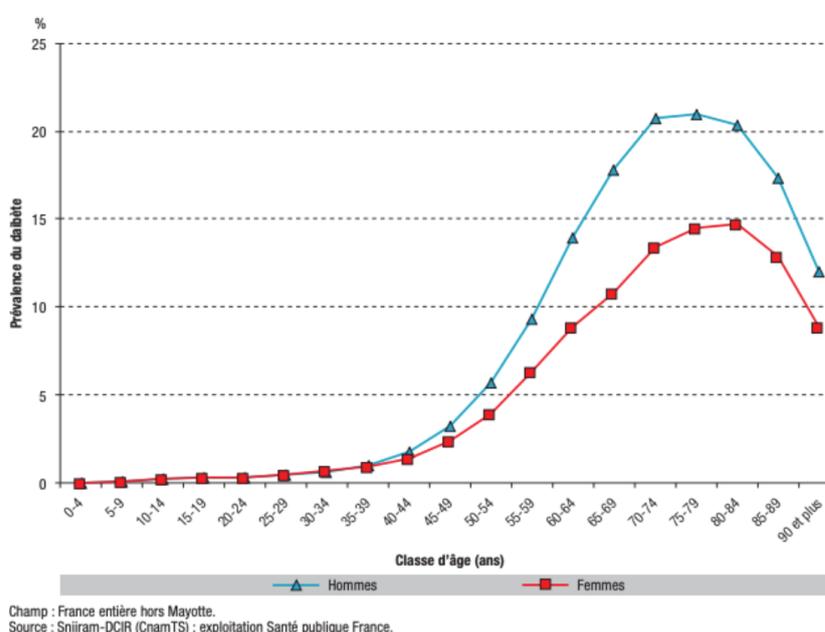


Figure 3 : Répartition par âge et par sexe de la prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France en 2016 (6)

On observe de fortes disparités territoriales du diabète avec en 2020, des taux de prévalence plus élevés que le niveau national dans les départements d'Outre-Mer ainsi que dans le Nord et le Nord-Est de la France.

Dans le Loir-et-Cher, le taux de prévalence standardisé de diabète traité pharmacologiquement est de 5.55%, plus que la moyenne nationale (7).

Sur le plan socio-économique, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement est plus élevée dans les communes métropolitaines les plus défavorisées.

Les facteurs de risques de complications sont fréquents chez le diabétique de type 2 (6) :

- 80.1% de surpoids ou obésité
- 77.6% de la population est traitée pour une hypertension artérielle
- 63.8% de la population est traitée pour une dyslipidémie
- 13.4% de tabagisme
- 7% de consommation d'alcool élevée ou sévère

Les complications macrovasculaires et microvasculaires sont également présentes à des niveaux relativement élevés chez le DT2 (données auto-déclarées) :

- 18.6% pour les complications coronariennes
- 7.8% pour les accidents vasculaires cérébraux
- 6.8% pour la rétinopathie diabétique
- 6.7% d'antécédent de mal perforant plantaire

Les complications sont plus fréquentes chez les hommes.

Par rapport aux éditions précédentes, le tabagisme et le surpoids/obésité sont stables.

Même si elles sont à un niveau qui reste élevé Il semble que les complications microvasculaires et macrovasculaires auto-déclarées soient en diminution par rapport à 2007. Ces données sont à prendre en compte avec précaution et devront faire l'objet d'autres études pour confirmation.

Dans les 5 années suivant les deux premières études ENTRED, Santé publique France a analysé la mortalité. Il en ressort que la mortalité globale des personnes diabétiques de plus de 45 ans traitées par médicament a diminué entre 2002 et 2006 puis entre 2007 et 2012 grâce à la baisse de la mortalité cardiovasculaire. Cependant, la surmortalité par rapport à la population générale reste élevée (+ 34% chez les hommes et +51% chez les femmes).

Les études ENTRED mettent donc en relief la prévalence importante des facteurs de risques associés au diabète de type 2, le niveau élevé de complications notamment cardiovasculaires et la surmortalité qui en découle.

D'après Santé Publique France (8), le coût annuel du diabète en 2021 s'élève à 5252€ par personne. Cela représente environ 9 milliards d'euros en termes de dépenses de santé. Cela fait du diabète un enjeu majeur de santé publique.

Nous soulignons enfin l'aspect très inégalitaire de la maladie qui concerne majoritairement et de plus en plus les personnes issues de milieux sociaux défavorisés.

En Europe par exemple, les décès liés au diabète sont 3,5 fois plus nombreux dans les groupes à faibles revenus (9). En France, 1/3 des diabétiques gagnent moins de < 1200 euros.

C. Éléments de physiopathologie du diabète de type 2

La physiopathologie du diabète de type 2 repose sur 2 mécanismes majeurs :

- L'insulinorésistance : de déterminisme majoritairement environnemental (sédentarité et malnutrition).
- L'altération des capacités d'insulinosécrétion : de déterminisme plutôt génétique.

1. L'insulinorésistance

Elle se caractérise par l'incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau de ses organes cibles.

⇒ Au niveau du muscle : lors de la charge en glucose, il y a un défaut de captation musculaire du glucose et donc de son stockage.

⇒ Au niveau du foie : avec un accroissement de la production hépatique de glucose à l'origine d'une hyperglycémie à jeun qui va à son tour aggraver l'insulinorésistance. C'est le concept de « **glucotoxicité** ».

⇒ Au niveau du tissu adipeux :

- L'insulinorésistance adipocytaire entraîne une lipolyse accrue avec élévation des acides gras libres circulants.
- Cette augmentation des acides gras libres augmente le « seuil sensor » de l'insulinosécrétion, ce qui aggrave la diminution de l'insulinosécrétion.
- Cela entraîne aussi une augmentation de l'utilisation du glucose stimulée par l'insuline.
- C'est le concept de « **lipotoxicité** ».

La résistance à la sécrétion de l'insuline n'est pas immuable. Elle a certes un déterminisme génétique mais elle a également et surtout des causes environnementales sur lesquelles on peut agir : la sédentarité, l'excès pondéral et aussi différents types de stress physiques (par exemple pathologies intercurrentes) ou psychiques.

2. L'insulinopénie relative

Tous les types de diabètes sont dus à une incapacité à produire assez d'insuline pour subvenir aux besoins de l'organisme.

Dans le diabète de type 2, l'insulinopénie est relative car l'insulinémie a un taux dans les normes mais qui n'est pas adapté aux besoins élevés des sujets résistants à l'action de l'insuline. Elle s'aggrave avec l'âge et la durée du diabète, de manière inéluctable et peut aboutir à un diabète insulinorequérant.

De plus, l'hyperglycémie élève le seuil du « glucose sensor » des cellules bêta pancréatiques ce qui aggrave le déficit de sécrétion d'insuline par ces cellules.

3. En résumé

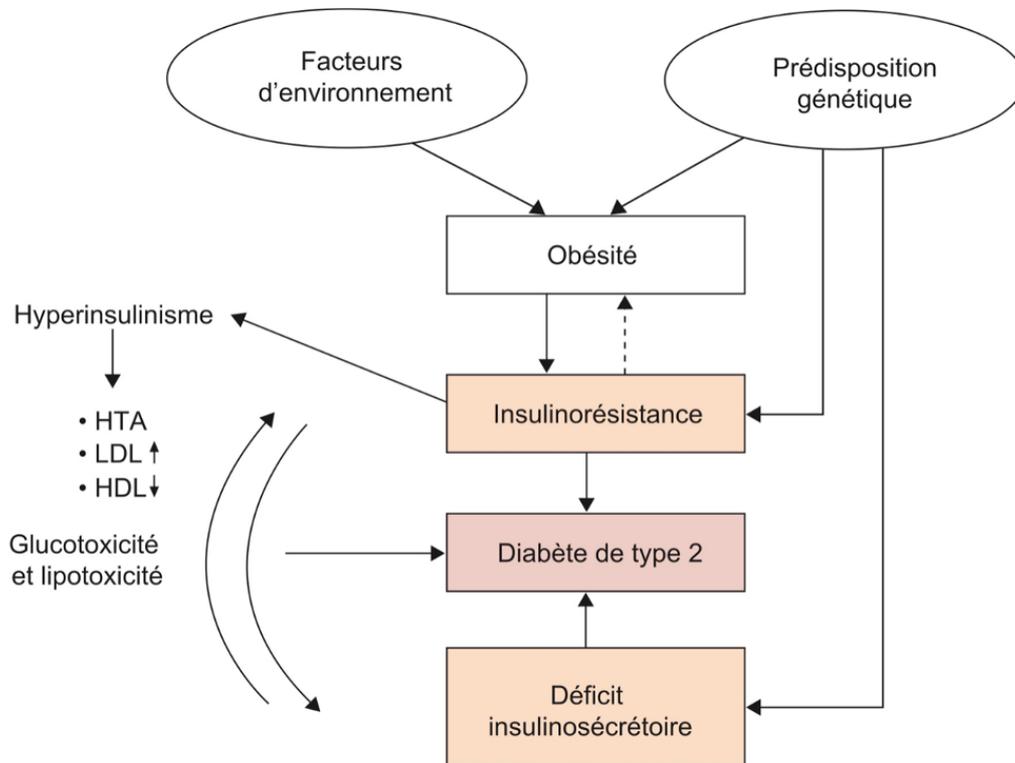


Figure 4 : Physiopathologie de la forme commune du DT2 (80% des cas) (

D. Des patients à haut risque vasculaire

1. Une souffrance vasculaire généralisée

La gravité du diabète est liée à ses complications vasculaires. L'hyperglycémie chronique entraîne une souffrance vasculaire qui concerne tous les vaisseaux de l'organisme.

L'hyperglycémie chronique est délétère pour la paroi vasculaire et est à l'origine d'une agression cellulaire qui combine une altération des mécanismes de défense et de réparation.

Cela concerne :

- L'endothélium et l'intima où elle participe à la formation des plaques d'athérome
- La media où elle favorise l'artériosclérose et la rigidité artérielle.

L'ensemble est à l'origine de :

- **Complications microangiopathiques** : rétinopathie diabétique, néphropathie diabétique, neuropathie diabétique et neuropathie autonome.
- **Complications macroangiopathiques** : cardiovasculaires (insuffisance coronarienne, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et cérébro vasculaires (accident vasculaire cérébral),
-

L'atteinte vasculaire explique pour l'essentiel le surcote de morbi-mortalité et la diminution de l'espérance de vie des patients de près de 10 ans.

D'après le rapport de la FID sur les maladies cardiovasculaires et le diabète publié en 2016 (10) les maladies cardiovasculaires restent la première cause de décès dans le monde avec 17.5 millions de morts en 2012. La majorité de ces décès survient dans les pays à faible ou moyen niveau de revenu. On observe un déclin de la mortalité cardiovasculaire dans les pays à haut niveau de revenu grâce au meilleur contrôle des facteurs de risques et aux progrès thérapeutiques.

Bien qu'il y ait une carence d'information, on estime que 75% des diabétiques vivent dans des pays à faible/moyen niveau de revenu.

Le risque cardiovasculaire global est 2 à 3 fois plus élevé chez le sujet diabétique qu'en population générale. Chez la femme diabétique, ce risque est même multiplié par un facteur 3 à 4. Au-delà de 75 ans, le sujet diabétique a un risque cardiovasculaire 6 fois plus élevé qu'un sujet de même âge indemne de diabète.

De plus, les pathologies CV surviennent à un plus jeune âge chez le diabétique.

Les données épidémiologiques fournies dans ce rapport concernent majoritairement les pays à revenus moyens ou élevés. Il y a une carence d'information pour les pays à faibles revenus.

On peut retenir les données suivantes, sur 1000 sujets diabétiques âgées de 49 à 69 ans, chaque année :

- 27 meurent de MCV
- 9 meurent d'un AVC
- 7 meurent des suites d'une coronaropathie.

Les IDM et les AVC sont responsables de plus de 50% des décès des personnes diabétiques. En cas d'IDM ou d'AVC, le risque de décès est 2 fois plus élevé chez le sujet diabétique. Le risque d'AOMI est quant à lui multiplié par un facteur 5 à 10.

Les pathologies cardiovasculaires sont donc plus fréquentes et plus mortelles chez le patient diabétique qu'en population générale. Pourtant, on considère que près de deux tiers de ces complications seraient évitables en organisant le dépistage précoce et régulier du diabète et de ses retentissements.

2. L'exemple de la néphropathie diabétique

Nous prenons ici l'exemple de la néphropathie diabétique et de la maladie rénale chronique car il illustre bien la gravité des complications.

D'après la FID (10), 80% des cas d'insuffisance rénale terminale (IRT) sont dus au diabète, à l'hypertension ou à une combinaison des deux. La prévalence de l'IRT est 10 fois plus élevée chez les patients diabétiques qu'en population générale et près de 40% des diabétiques finiront par développer une maladie rénale chronique.

L'incidence de la néphropathie diabétique est en augmentation car l'incidence du diabète augmente et la survie des patients diabétiques s'allonge du fait d'une meilleure prise en charge du risque cardiovasculaire.

Or, la néphropathie diabétique multiplie par 3 à 4 le risque cardiovasculaire. Considérant la surmortalité et les coûts engendrés, la néphropathie diabétique apparaît comme un enjeu majeur de santé publique.

⇒ Histoire naturelle

L'hyperglycémie chronique est à l'origine d'une atteinte vasculaire : le tonus est moins bien régulé dans le glomérule et la pression augmente, ce qui se traduit au stade initial par une hyperfiltration glomérulaire (augmentation du DFG) et une hypertrophie rénale.

Par la suite, les qualités de filtration du glomérule s'altèrent ; il va laisser passer de plus en plus d'albumine. La néphropathie débute : la microalbuminurie apparaît.

Puis, en une dizaine d'années, on évolue vers une protéinurie (albuminurie > 0.3 g/j), le DFG diminue et si aucune action n'est menée, on aboutit à une insuffisance rénale terminale avec nécessité de dialyse/greffe rénale en une vingtaine d'années.

Chez le diabétique de type 2, une HTA est souvent associée dès le diagnostic et ajoute une composante vasculaire qui aggrave le tableau : il s'agit d'une néphropathie mixte.

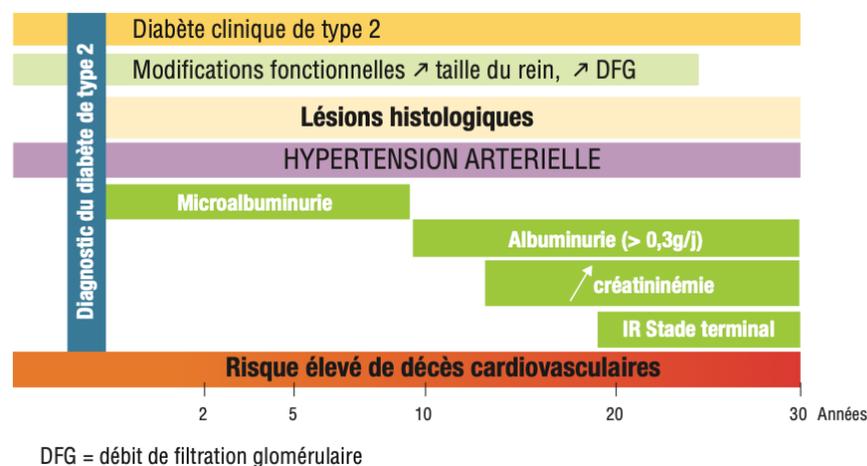


Figure 5 : évolution de la néphropathie diabétique au cours du temps (11)

⇒ Importance du dépistage

La néphropathie diabétique peut être présente dès le diagnostic du diabète de type 2. C'est une complication insidieuse : le patient reste asymptomatique pendant de très nombreuses années. Si on ne la dépiste pas, on aboutit à un retard de prise en charge avec des conséquences irréversibles.

Pour dépister la néphropathie diabétique, la HAS recommande (12) :

- De doser la créatinine et évaluer le débit de filtration glomérulaire par la formule du CDK-EPI tous les ans.
- De rechercher une (micro)albuminurie par le rapport Albuminurie/Créatininurie (RAC) sur échantillon urinaire. Cette recherche doit être effectuée au moment du diagnostic puis une fois par an en cas de négativité (RAC < 3mg/mmol). En présence d'une microalbuminurie (RAC entre 3 et 30 mg/mmol) ou d'une protéinurie (RAC > 30 mg/mmol), le résultat doit être confirmé sur un second échantillon et contrôlé à 6 mois.

Le médecin généraliste joue de nouveau un rôle essentiel dans ce dépistage : il doit sensibiliser ses patients à la gravité de l'atteinte rénale et à la nécessité d'un suivi ; chose qui n'est pas simple quand on est face à une pathologie longtemps asymptomatique. Pourtant, seuls 25% des diabétiques ont un dosage annuel du RAC.

Le consortium international KDIGO résume en un même tableau les stades d'altération de la fonction rénale, de l'albuminurie pour les corrélés au risque rénal et proposer des délais pour le dépistage et le recours au néphrologue (13).

			Catégorie d'albuminurie		
			A1	A2	A3
			Augmentation légère	Augmentation modérée	Augmentation sévère
Catégorie de DFG (ml/min/1,73 m ²)			< 3 mg/mmol	3-30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
G1	DFG normale ou élevée	≥ 90	1*	1	2
G2	↓ DFG légère	60-89	1	1	2
G3a	↓ DFG légère à modérée	45-59	1	2	3 ^R
G3b	↓ DFG modérée à sévère	30-44	2	3 ^R	3 ^R
G4	↓ DFG sévère	15-29	3 ^R	3 ^R	4 ^{+R}
G5	Maladie rénale terminale	< 15	4 ^{+R}	4 ^{+R}	4 ^{+R}

* Indique la fréquence des examens de laboratoire à faire annuellement.
^R Indique de référer en néphrologie
^{+R} Indique le besoin de référence et suivi en néphrologie

Figure 6 : risque rénal corrélé aux stades d'altération de la fonction rénale et à l'albuminurie.

⇒ Stratégie de prise en charge

Selon les recommandations de la HAS (14) et de la société Française de Néphrologie, Transplantation et Dialyse (15) en prévention secondaire, au stade de microalbuminurie, la prise en charge repose sur :

- Un contrôle glycémique rigoureux avec un objectif d'HbA1c < 7% (majorité des cas).
- Le contrôle de la pression artérielle avec pour objectif des valeurs <140/85 mmHg.
- L'utilisation d'un bloqueur du système rénine-angiotensine (Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) ou Sartans).
- Mais également sur la prise en charge des facteurs de risque associés (tabagisme et dyslipidémie notamment) et les modifications diététiques : un régime pauvre en protéines et en sel, une activité physique régulière.

Au stade de macro-albuminurie, il faut intensifier le contrôle tensionnel, en associant si nécessaire un inhibiteur calcique ou un diurétique thiazidique avec pour objectif de ramener la protéinurie en dessous de 0.5g/24h.

Enfin en cas d'insuffisance rénale, la HAS recommande un objectif d'HbA1c < 8% lorsque le DFG < 30 ml/min/1.73m². Il faut également adapter les classes d'antidiabétiques oraux car nombre d'entre eux sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère. Le contrôle de la pression artérielle doit d'autant plus être intensifié.

Jusqu'en 2015, l'arsenal thérapeutique disponible pour lutter contre la maladie rénale chronique était donc limité. Avec l'avènement des gliflozines, des perspectives se sont dessinées dans ce domaine et dans la lutte contre les maladies cardiovasculaires.

3. Évaluer et prévenir le risque cardio vasculaire

Dans les maladies cardiovasculaires, le diabète est rarement seul en cause : de nombreux facteurs de risque viennent s'y intriquer et majorer le risque.

Certains facteurs, tels que l'âge (> 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme) et les antécédents familiaux sont intrinsèques et non modifiables.

Cependant la majorité des facteurs de risque sont modifiables et c'est là que le médecin généraliste intervient. Il a un rôle clé dans la prévention, le dépistage et l'éducation du patient.

Le risque cardio vasculaire peut être évalué et il est habituel de distinguer :

- Les patients à **très haut risque** qui sont notamment les patients en prévention secondaire, ceux qui ont déjà fait un évènement ou qui ont une atteinte d'organe (néphropathie par exemple),
- Les patients à **haut risque** vasculaire sont les personnes diabétiques depuis plus de 10 ans sans atteinte d'organe mais avec des facteurs de risque associés,
- Le risque **modéré** concerne les diabétiques de type 2 depuis moins de 10 ans sans facteur de risque ni atteinte d'organe.

Des scores d'évaluation du risque existent. Par exemple, le SCORE 2 (16) estime sur 10 ans le risque d'évènements mortels chez les personnes de 40 à 70 ans en bonne santé apparente avec des facteurs de risque non traités ou stables : âge, sexe, tabagisme, niveaux de pression artérielle et de non-HDL cholestérol. Il répartit la population selon trois catégories de risque. La prise en charge s'adaptera à cette répartition.

FIGURE 1. Tableau 'SCORE 2 faible risque'

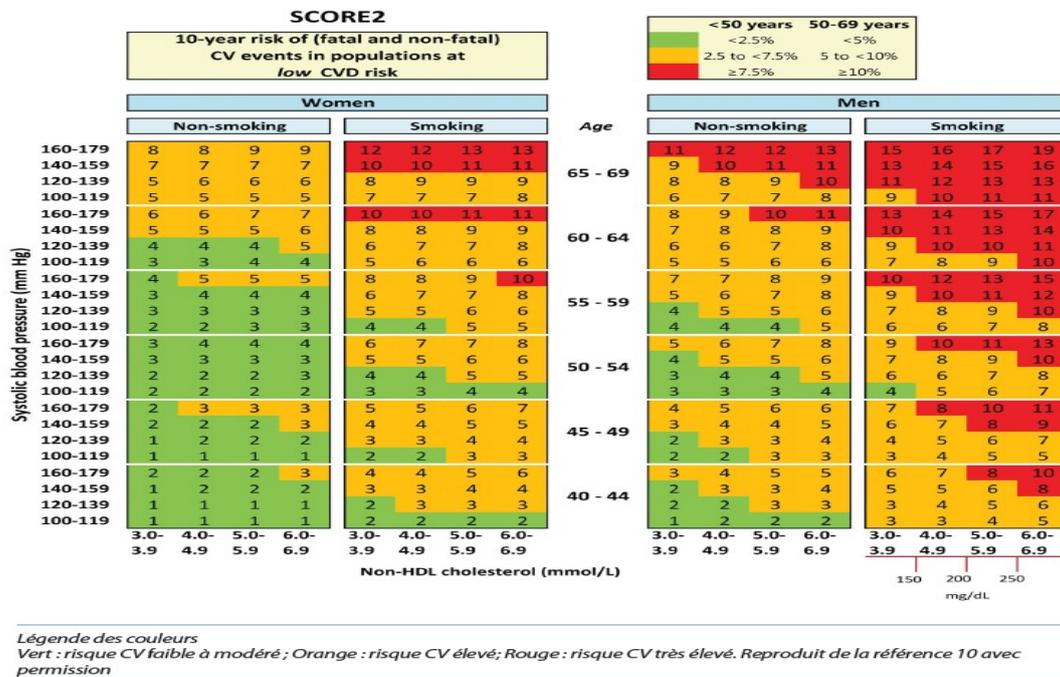


Figure 7 : tableau SCORE 2.

La diminution du risque cardiovasculaire passe par :

- **L'arrêt du tabac et la réduction de la consommation d'alcool** : rôle clé du médecin traitant qui va utiliser des techniques d'entretien motivationnel adaptées à chaque stade de changement du patient.
- **Le contrôle de la pression artérielle en dessous de 135/85mmHg** : grâce au dépistage systématique par le généraliste et la mise en place puis le suivi du traitement. L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine doit se faire à bonne dose.
- **Le contrôle de la dyslipidémie** : dépistage par des bilans biologiques réguliers, règles hygiéno-diététiques et traitement. Les objectifs de LDL cholestérol ont été révisés et adaptés à l'importance du risque vasculaire. Pour tous les patients diabétiques, le LDL visé est inférieur à 1g/l, pour les patients avec diabète et d'autres facteurs de risque, le LDL visé est $< 0,7$ g/l ; en prévention secondaire, le LDL doit être $< 0,7$ g/l.
- **La sensibilisation à l'importance de l'activité physique et à un régime alimentaire équilibré.**

CARDIOVASCULAR DISEASE (CVD) RISK FACTORS



Figure 8 : illustration des facteurs de risque cardiovasculaire (10)

Par son effet délétère direct sur la paroi artérielle et l'association presque systématique de nombreux facteurs de risque, le diabète de type 2 est donc une véritable maladie systémique en ce sens qu'elle affecte l'ensemble de la circulation artérielle, des organes et fonctions vitales.

Les modalités de prise en charge et les thérapeutiques se sont modifiées depuis une dizaine d'années. Ces changements concernent avant tout :

- L'implication des patients,
- La nécessaire décision médicale partagée
- L'individualisation des objectifs d'HbA1c
- L'utilisation de médicaments ayant fait la preuve de leur efficacité en prévention cardiovasculaire au décours d'études dédiées.

Parmi ces molécules, les inhibiteurs des récepteurs des SGLT2 (Co transporteurs Glucose Sodium Dépendant) sont les plus récentes et constituent à bien des égards une révolution thérapeutique.

III. Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) : une nouvelle ère pour le DT2

A. De la phlorizine aux iSGLT2

La phlorizine est une molécule naturellement présente dans l'écorce des arbres fruitiers tels que le poirier et le pommier. Elle a un intérêt historique majeur : elle a permis de démontrer qu'il était possible d'abaisser la glycémie en induisant une glycosurie. Ainsi, elle a ouvert la voie au développement d'une nouvelle famille pharmacologique, les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2.

La phlorizine a été découverte en 1835 par deux chimistes Belges, Laurent-Guillaume de Koninck et Jean-Servais Stas (17). On lui attribue au départ des propriétés antipyrétiques qui seront par la suite infirmées. Il faudra 50 ans pour que cette molécule refasse parler d'elle.

C'est en 1886 que Joseph Von Mering, médecin à Cologne, découvre son effet pharmacologique : elle entraîne une glycosurie. Von Mering est surtout connu, avec Oscar Minkowski pour sa découverte du rôle du pancréas dans la physiopathologie du diabète sucré. Oscar Minkowski, médecin allemand, mettra plus tard en évidence l'action rénale de la phlorizine.

De nombreux chercheurs se sont par la suite intéressés au mécanisme d'action de la phlorizine, mais celui-ci restera inconnu de nombreuses années. Dans les années 1930, le rôle du tube contourné proximal dans la réabsorption du glucose est mis en évidence. C'est à partir de ce moment-là que l'on commence à comprendre que la phlorizine a un effet sur cette réabsorption.

Dans les années 1980, l'équipe de chercheurs de DeFronzo aux Etats-Unis étudie de nouveau la phlorizine. Elle est utilisée pour « désucrier » les rats hyperglycémiques et permet d'introduire le concept de « glucotoxicité ». Dans cette théorie, l'hyperglycémie chronique est toxique car elle inhibe la sécrétion d'insuline par les cellules B des îlots de Langerhans tout en diminuant la sensibilité des tissus à l'insuline : c'est la notion d'insulinorésistance. En corrigeant l'hyperglycémie par son effet rénal, la phlorizine améliore l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité.

Malgré son « pouvoir désucrant », la phlorizine n'a pas pu être développée comme antidiabétique car elle avait une très mauvaise tolérance digestive. Il fallut attendre 1994 et la découverte du cotransporteur sodium-glucose (SGLT) pour réellement comprendre son mécanisme d'action : il s'agit d'un inhibiteur non spécifique de SGLT1 et SGLT2. En plus de son action rénale via SGLT2, elle va agir sur SGLT1 au niveau intestinal : elle réduit l'absorption du glucose, ce qui aboutit à une malabsorption du glucose et du galactose et créer donc de fortes diarrhées osmotiques.

La compréhension de ce mécanisme a permis d'ouvrir la voie au développement d'inhibiteurs spécifiques du cotransporteur sodium glucose de type 2, tout d'abord au Japon puis aux Etats-Unis et en Europe avec une première commercialisation en 2015. La phlorizine apparaît donc comme le précurseur des gliflozines.

B. Physiopathologie de la réabsorption rénale du glucose

Avant d'évoquer le mécanisme d'action des inhibiteurs de SGLT2, il nous a paru nécessaire pour une meilleure compréhension de reprendre quelques éléments de physiopathologie de la réabsorption rénale du glucose (18).

1. Principes de base chez le sujet sain

Le glucose plasmatique est filtré librement au niveau du glomérule rénal à hauteur de 180 g/j. Chez l'homme sain, le glucose est réabsorbé en totalité au niveau du tubule rénal proximal jusqu'à une certaine valeur seuil. Au-delà, le glucose filtré est excrété dans les urines. Lorsque le débit de filtration glomérulaire est normal, la glycosurie apparaît quand la glycémie dépasse 1.70g/L.

Dans les situations où le DFG est augmenté, comme au cours de la grossesse, la glycosurie apparaît à des glycémies plus basses ; a contrario quand le DFG est diminué, comme dans l'insuffisance rénale chronique, la glycosurie est absente malgré des glycémies élevées.

Le tubule proximal présente 3 segments et le glucose est réabsorbé à 90% dans le segment S1 et à 10% dans le segment S3. La réabsorption est effectuée par 2 types de transporteurs du glucose : les cotransporteurs SGLT et les transporteurs GLUT.

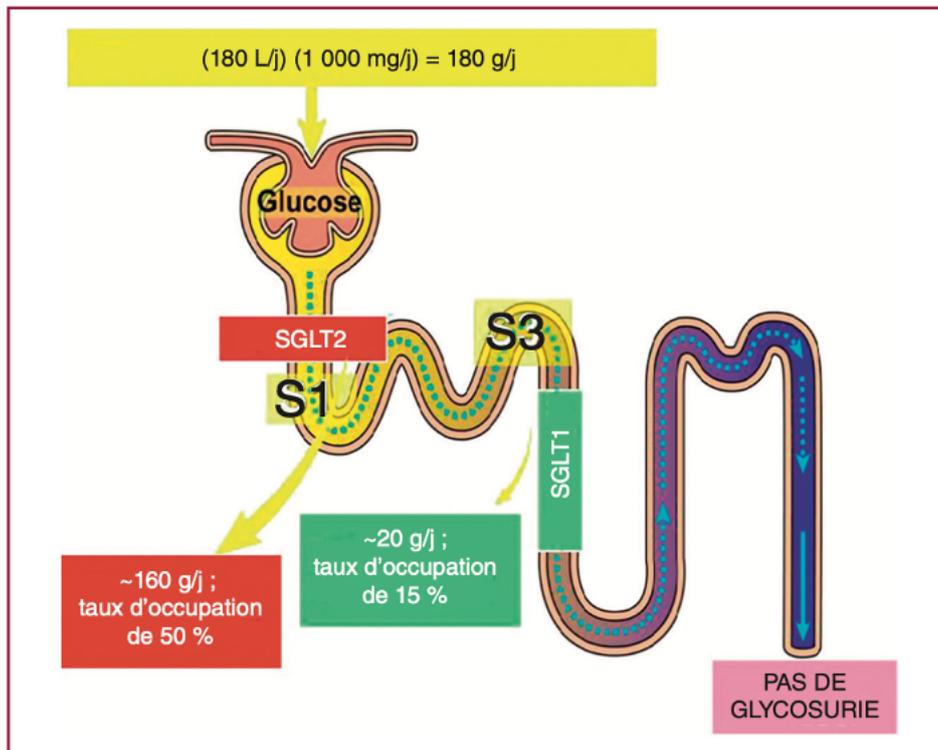


Figure 9 : réabsorption rénale du glucose dans le tubule proximal chez le sujet non diabétique en conditions physiologiques (18)

2. Rôles des transporteurs SGLT et GLUT

◆ Les cotransporteurs SGLT

Ils sont situés sur la membrane apicale de l'épithélium et nécessitent la présence d'un gradient de sodium à travers la membrane. Les SGLT sont des protéines qui impliquent le déplacement du glucose et du sodium dans la même direction et sont donc des cotransporteurs.

Le sodium est transporté dans le sens du gradient de concentration qui est lui-même maintenu par la pompe Na/K-ATPase située au pôle basolatéral. L'ensemble permet le transport actif du glucose dans la cellule contre le gradient de concentration (même lorsque que la concentration lumineuse en glucose est basse).

Il existe 6 types de SGLT mais nous n'aborderons ici que SGLT1 et SGLT2 :

- Le SGLT1 est exprimé principalement dans l'intestin mais aussi dans les reins ; ses substrats principaux sont le glucose et le galactose. Il permet l'absorption intestinale du glucose et en cas de mutation du gène SGLT1, on aboutit à une malabsorption de glucose-galactose avec une diarrhée possiblement fatale.
- Le SGLT2 est uniquement exprimé dans les segments S1 et S2 du tube contourné proximal des reins. Il permet la réabsorption rénale de glucose. Les mutations de SGLT2 aboutissent à une glycosurie familiale, maladie héréditaire autosomique récessive caractérisée par une glycosurie permanente avec normoglycémie et tolérance normale du glucose administré par voie orale.

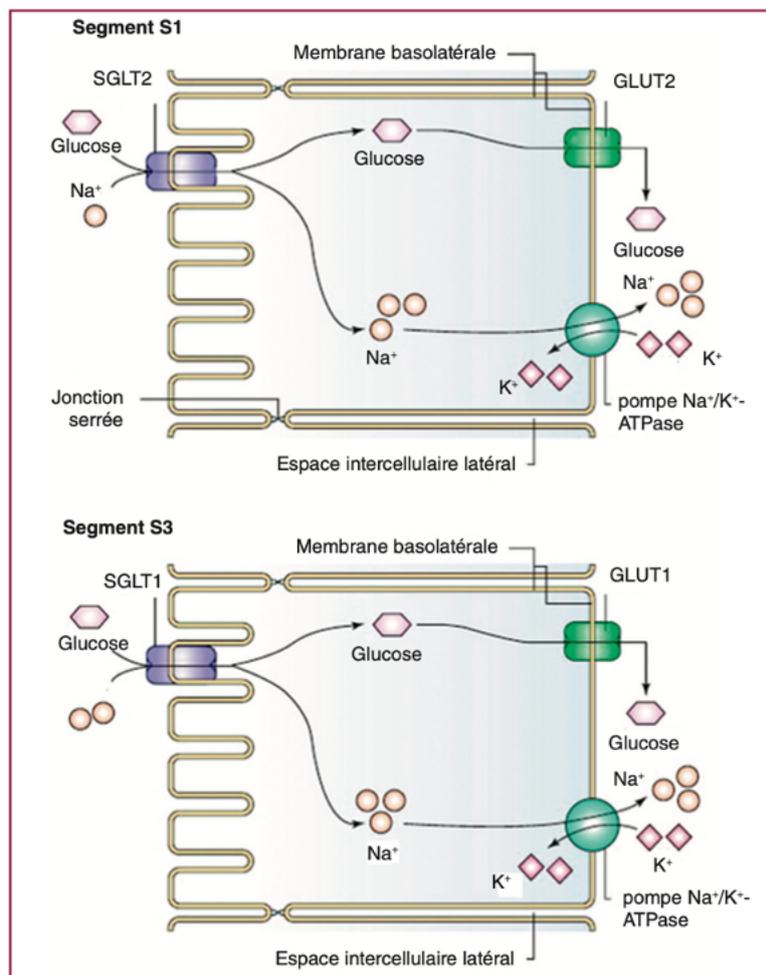


Figure 10 : mécanisme du transport de glucose SGLT2/GLUT2 dans le segment S1 du tubule proximal et SGLT1/GLUT1 dans le segment S3 du tubule proximal (18)

◆ Les transporteurs GLUT

Une fois le glucose concentré dans la cellule, le transporteur GLUT, situé à la membrane basale, intervient. Il facilite la diffusion du glucose dans le plasma, dans le sens du gradient de concentration et ne nécessite pas d'énergie.

Les transporteurs GLUT sont exprimés dans toutes les cellules de l'organisme et il en existe 12 types. Dans le cas général, les GLUT permettent l'afflux de glucose dans les cellules, sauf dans l'intestin et le rein, où ils sont situés à la membrane basale et assure l'efflux du glucose de la cellule vers le plasma.

Dans le rein, on retrouve spécifiquement GLUT1 dans le segment S3 du tubule proximal et GLUT2 dans le segment S1 du tube proximal.

◆ Particularités chez le sujet diabétique

Chez le sujet diabétique, la réabsorption rénale du glucose est accrue et contribue à l'aggravation de l'hyperglycémie. Le seuil de réabsorption rénale du glucose passe de 1.70 g/L chez le sujet sain à près de 2.20g/L chez le diabétique. En dessous de cette valeur seuil, l'intégralité du glucose est réabsorbée par le rein. Ce phénomène joue un rôle néfaste et déterminant chez le patient DT2.

En pratique, on observe une augmentation de la capacité du rein à réabsorber le glucose, en raison d'une augmentation du transport maximal de glucose. Cela est lié à une augmentation de l'expression de SGLT2 et probablement de SGLT1 ainsi que de GLUT2.

On ne connaît pas les facteurs responsables de cette surexpression, mais l'hyperglycémie pourrait jouer un rôle car chez le rat diabétique, lorsque la glycémie se normalise, la surexpression de SGLT2 se normalise également.

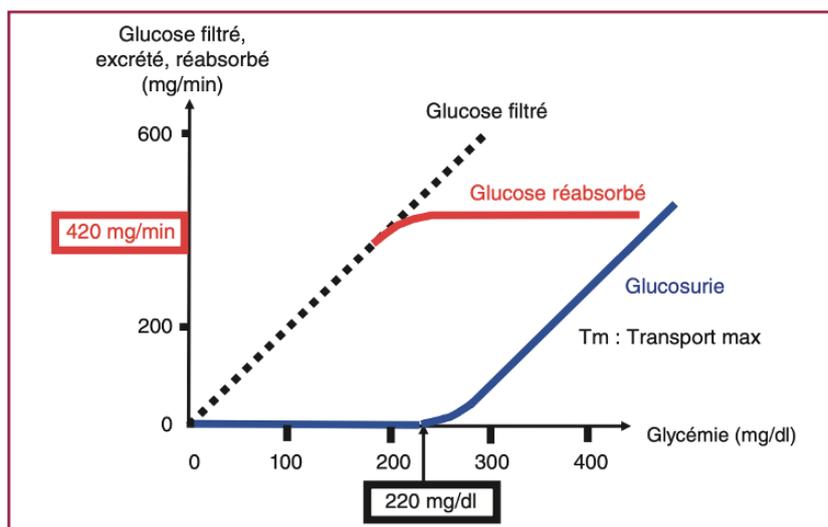


Figure 11 : excrétion urinaire de glucose chez le sujet diabétique de type 2 (18)

C. Mécanisme d'action des iSGLT2

1. Les iSGLT2 : une inhibition de la réabsorption rénale du glucose...

Comme explicité précédemment, chez le sujet sain, 90% du glucose filtré au niveau du glomérule rénal est réabsorbé dans le tube contourné proximal par le cotransporteur SGLT2. Les 10% restants sont réabsorbés via le SGLT1. L'intégralité du glucose est réabsorbée jusqu'à ce que la glycémie atteigne une valeur seuil de 1.80 g/L. Au-delà, on observe une glycosurie qui permet une baisse de la glycémie sanguine.

Chez le sujet DT2, on observe un décalage de cette valeur seuil à 2.20g/L, en lien avec une surexpression de SGLT2. Les inhibiteurs de SGLT2 diminuent le seuil rénal de réabsorption du glucose de 2.20g/L à 0.80g/L, une valeur plus basse que chez le non diabétique, entraînant ainsi une glycosurie. On aboutit à une diminution de la glycémie par un mécanisme indépendant de la sécrétion d'insuline. La réduction de l'hyperglycémie permet de diminuer la glucotoxicité, d'améliorer l'insulinosécrétion et de diminuer l'insulinorésistance périphérique.

Les iSGLT2 sont les seules molécules antidiabétiques capables de réduire l'excès de réabsorption rénale du glucose chez le patient DT2 ; il paraît donc rationnel de les ajouter à l'arsenal thérapeutique utilisé dans le DT2.

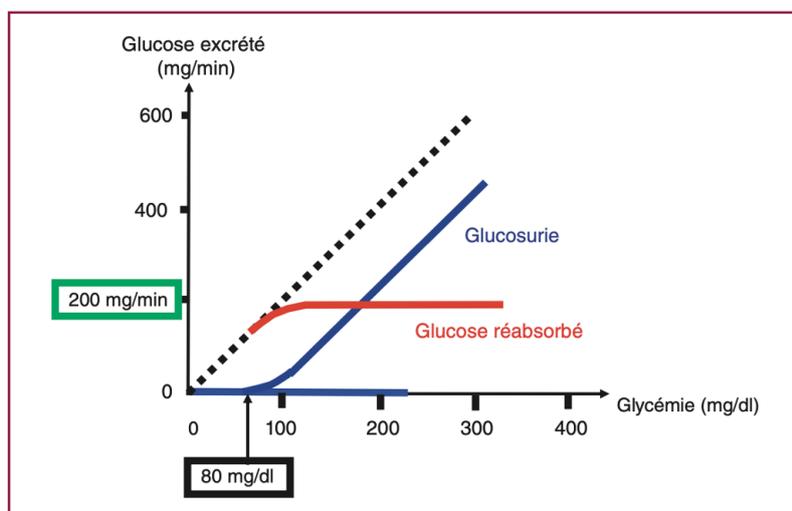


Figure 12 : excrétion urinaire de glucose chez le patient DT2 traité par iSGLT2

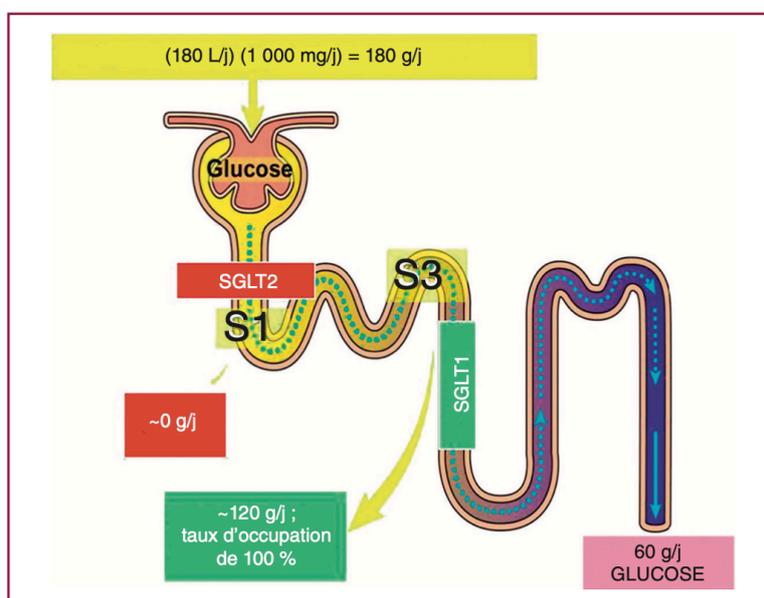


Figure 13 : réabsorption rénale du glucose en présence d'une inhibition complète du SGLT2.

2. ... qui reste incomplète

Les études cliniques montrent que la glycosurie produite par les iSGLT2 à dose maximale, est 50% plus faible que celle espérée par une inhibition totale de SGLT2. Or, théoriquement le SGLT2 est responsable de 90% de la réabsorption du glucose soit 160g/j et le SGLT1 réabsorbe les 10% restant soit 20 g/j. Lorsque le SGLT2 est totalement inhibé, 60g/j de glucose sont excrétés dans les urines.

Ce phénomène s'explique par un mécanisme de compensation via les cotransporteurs SGLT1. Lorsque SGLT2 est totalement inhibé, le SGLT1 fonctionne à plein régime et réabsorbe plus de glucose qu'à l'accoutumée.

3. Alors, faut-il inhiber le SGLT1 en plus du SGLT2 ?

Nous avons vu plus haut que la phlorizine, inhibiteur non spécifique de SGLT1 et 2 n'était pas une option envisageable, du fait de sa mauvaise tolérance digestive. Cependant pour induire une glycosurie plus importante, il est envisageable d'utiliser des inhibiteurs de SGLT2 qui inhibent aussi le SGLT1 mais partiellement.

En effet, les études réalisées (19) chez les souris dépourvues de SGLT1 et/ou SGLT2 ont montré que :

- Les souris dépourvues de SGLT2 ont une amélioration de la tolérance au glucose même si l'excrétion urinaire du glucose n'est que de 30%.
- Les souris dépourvues de SGLT1 et SGLT2 ont un meilleur contrôle glycémique.

Ces résultats sont donc en faveur de l'utilisation des inhibiteurs mixtes cependant le risque de malabsorption du glucose et du galactose et les diarrhées qui en découlent nécessitent une grande prudence.

En 2019, l'EMA (Agence Européenne du médicament) (20) a autorisé la mise sur le marché de la sotagliflozine, inhibiteur mixte qui était utilisé chez les diabétiques de type 1 sous insuline avec un IMC $>$ ou $=$ à 27 kg/m^2 lorsque le diabète n'était qu'incomplètement contrôlé. Cependant, cette autorisation a été retirée en août 2022.

D. Les ISGLT2 : situation dans le Monde, en Europe et exception française

1. Situation dans le monde et en Europe

Les ISGLT2 sont commercialisés dans plus de 100 pays dans le monde et dans la quasi-totalité des pays d'Europe.

Aux Etats-Unis, la canagliflozine est la première à être approuvée par la FDA en 2013. Dans l'Union Européenne, c'est la dapagliflozine qui obtient en premier l'AMM par procédure centralisée en 2012, puis la canagliflozine en 2013 et l'empagliflozine en 2014.

En 2017, selon l'étude IMS-MIDAS, les iSGLT2 représentaient déjà, en volume, 3% des antidiabétiques hors insuline au Royaume-Uni, 6% en Espagne, 6% en Allemagne et même 8% en Italie.

2. Situation en France

En 2014, en France, 3 gliflozines font l'objet d'une évaluation par la Commission de la Transparence en vue de leur inscription au remboursement dans le traitement du diabète de type 2 : FORXIGA® (dapagliflozine) (21), JARDIANCE® (empagliflozine) (22), INVOKANA® (canagliflozine) (23).

Les 1ères évaluations de ces médicaments ont reposé sur des études de réduction de l'HbA1c versus placebo ou versus sulfamide hypoglycémiant et ont démontré une réduction modeste sur ce critère de jugement biologique, avec un profil de tolérance acceptable.

Les 3 spécialités ont été inscrites au remboursement en 2014/2015 avec initialement :

- Un SMR suffisant uniquement en association bi- ou trithérapie avec d'autres antidiabétiques.
- Un SMR insuffisant en monothérapie dans le DT2.
- Une absence d'amélioration du Service Médicale rendu : ASMR V.

Un médicament avec un ASMR V ne peut être inscrit au remboursement que s'il apporte une économie dans les coûts de traitements : faute d'accord sur le prix avec les fabricants, ces spécialités n'ont donc pas été commercialisées en France.

C'est seulement en avril 2020, avec plusieurs années de retard sur le reste du Monde, que la dapagliflozine (Forxiga ®) (24) est la première gliflozine à arriver sur le marché en France.

3. La dapagliflozine : FORXIGA ® et XIGDUO ®

La dapagliflozine – FORXIGA ® commercialisée par le laboratoire AstraZeneca est la première à arriver sur le marché en France.

Elle est disponible sous la forme :

- FORXIGA ® 10mg : dapagliflozine 10mg, comprimé, en une prise par jour ; avec un prix de 38.29 € pour une boîte de 30 comprimés.
- XIGDUO® 5/1000mg : association de dapagliflozine 5mg et metformine 1000 mg en un comprimé, généralement prescrit en 2 prises par jour ; avec un prix également de 38.29€ pour une boîte de 30 comprimés.

En 2020, la dapagliflozine obtient un ASMR IV chez le diabétique de type 2 dans l'indication (24):

- Bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant.
- Trithérapie avec metformine/sulfamide ou metformine/insuline.

En revanche, l'ASMR est toujours jugé insuffisant en monothérapie ou en bithérapie avec l'insuline. La prescription initiale annuelle est, au départ, réservée à certaines spécialités : diabétologue, endocrinologue et internistes. Le renouvellement est possible par tout prescripteur.

En mars 2021, l'indication est étendue (ASMR IV) (25) à l'insuffisance cardiaque à FEVG < 40% en complément d'un traitement standard optimisé (IEC ou ARA II ou Entresto) chez des patients qui restent symptomatiques (dyspnée NYHA II à IV).

Dans la foulée, en octobre 2021, un ASMR III est obtenu dans la maladie rénale chronique de l'adulte en ajout au traitement standard (26):

- Avec DFG entre 25 et 75 et RAC entre 200 et 5000 mg/g.
- Traitée depuis au moins 4 semaines par IEC/ARA2 à dose maximale tolérée.
- En association avec IEC/ARA2 ; insuffisamment contrôlés par IEC/ARA2.

Dans cette réévaluation de 2021, d'après l'analyse d'impact budgétaire, 134 774 patients seraient traités par des gliflozines sur 3 ans, permettant de réaliser une économie de 68 millions d'euros. Cette économie représente une baisse des dépenses de l'assurance maladie d'environ 1% dans cette indication.

En octobre 2021, la prescription initiale est ouverte aux médecins généralistes dans les différentes indications.

Enfin, c'est en novembre 2023 que la dapagliflozine obtient une dernière extension d'indication dans l'insuffisance cardiaque à FEVG > 40% symptomatique et cette fois en première intention (27).

4. L'empagliflozine : JARDIANCE® et SYNJARDY®

C'est en octobre 2021, que la France voit arriver sur le marché un second iSGLT2 : l'empagliflozine commercialisée sous le nom de JARDIANCE® par le laboratoire Boehringer Ingelheim (28).

Elle obtient un avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des adultes atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une monothérapie par la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique, et en association :

- en bithérapie uniquement avec la metformine ou avec un sulfamide hypoglycémiant,
- en trithérapie uniquement avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou avec la metformine et l'insuline.

L'avis reste défavorable au remboursement de JARDIANCE® (empagliflozine) en monothérapie et en bithérapie avec l'insuline.

Elle existe en deux dosages : JARDIANCE ® 10mg et 25mg. La boîte de 30 comprimés est commercialisée au même prix que la dapagliflozine : 38.29€.

On retrouve également les associations fixes avec la metformine : SYNJARDY ® 5/1000mg et 12.5/1000mg (38.29€ la boîte de 60cp) qui peuvent être utilisées chez :

- Les patients insuffisamment contrôlés par la metformine seule à dose maximale tolérée
- Les patients insuffisamment contrôlés à la dose maximale de metformine associée à un sulfamide ou à l'insuline.
- Les patients déjà traités par l'association d'empagliflozine et de metformine administrée sous forme de comprimés séparés.

En janvier 2022, pour JARDIANCE ® 10mg, l'indication est étendue aux patients insuffisants cardiaques à FEVG <40% restant symptomatiques malgré un traitement standard optimisé (29) ; puis en juin 2022 aux patients insuffisants cardiaques à FEVG préservée en première intention (30).

C'est seulement fin janvier 2024 que le remboursement de l'empagliflozine 10mg est acté (31) dans le traitement des patients adultes atteints de maladie rénale chronique, en ajout au traitement standard :

- avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) compris entre 20 et 45 mL/min/1,73 m² ou entre 45 et 90 mL/min/1,73 m² avec un rapport albumine/créatinine (RAC) urinaire ≥ 200 mg/g,
- traités par un IEC ou un ARA 2 à la dose maximale tolérée.

E. Effets bénéfiques des iSGLT2 : effets métaboliques, protection cardiovasculaire et rénale

1. Effets métaboliques

Les iSGLT2 sont avant tout des antidiabétiques oraux : quel que soit la gliflozine utilisée, les essais cliniques de phase 2 ou 3, montrent une baisse similaire de l'HbA1c, de l'ordre de 0.5 à 0.9% en moyenne (32). A noter que la canagliflozine à la dose de 300mg/j a une efficacité supérieure grâce à son inhibition partielle du SGLT1 au niveau intestinal, à l'origine d'un meilleur contrôle des glycémies post-prandiales.

La baisse d'HbA1c va dépendre de 2 facteurs : la glycémie initiale et le Débit de Filtration Glomérulaire. Plus ils sont élevés, plus la baisse est importante. Par conséquent, l'effet anti-hyperglycémiant sera moindre chez l'insuffisant rénal : 0.5% de baisse d'HbA1c pour un DFG compris entre 60 et 90 mL/min/1.73m² et seulement 0.4% en moyenne pour les DFG entre 30 et 59 mL/min/1.73m².

Par ailleurs, le mécanisme d'action des gliflozines leur confère des avantages au niveau métabolique :

- L'efficacité des iSGLT2 est conservée quelle que soient l'insulinosécrétion, l'état des cellules bêta pancréatiques ou l'insulinorésistance périphérique.
- Il n'y a pas de perte d'efficacité à long terme contrairement à d'autres ADO.
- Les gliflozines n'interviennent pas dans la production du glucose et de l'insuline, en conséquence il n'y a que peu de risque d'hypoglycémie sauf association avec un sulfamide hypoglycémiant/répaglinide/insuline (auquel cas l'on doit réduire leur posologie).

Les iSGLT2 entraînent une glycosurie qui correspond à une perte d'environ 300 kcal/j. Cela aboutit à une perte de poids progressive de 2 à 4kg, ce qui est sensiblement la même chose que pour les analogues de GLP1 mais sans risque de patients hyper-répondeurs (33).

Les gliflozines sont également responsables d'une natriurèse et d'un effet de diurèse osmotique, ce qui va engendrer une baisse de la pression artérielle systolique de 4mmHg et de 1.6mmHg pour la pression artérielle diastolique en moyenne. Cet effet diurétique ne s'accompagne pas de troubles ioniques (kaliémie ou natrémie).

Parmi les autres effets métaboliques des iSGLT2, on peut citer :

- Une baisse appréciable du taux d'acide urique.
- Une élévation modeste du LDL cholestérol mais compensée par une augmentation parallèle du HDL cholestérol (34).

2. Protection cardiovasculaire

◆ FDA & exigence de sécurité cardiovasculaire

Suite au scandale de la rosiglitazone, la FDA a exigé pour tous les antidiabétiques oraux une démonstration de leur sécurité cardiovasculaire via des essais prospectifs contrôlés de non-infériorité versus placebo. Lors de ces essais, si la non-infériorité était atteinte, il était possible de les faire évoluer vers la supériorité.

Pour les iSGLT2, concernant la population de l'étude, on retrouvait :

- Des patients DT2 à haut risque CV ou avec maladie CV athéromateuse avérée = situations de prévention secondaire.
- Des patients DT2 combinant plusieurs facteurs de risque CV classiques = prévention primaire.

Les patients DT2 pouvaient être traités par n'importe quel antidiabétique et le traitement était intensifié si nécessaire de manière à avoir un équilibre glycémique le meilleur possible. Le contrôle glycémique était donc comparable dans les deux bras. Le traitement de protection CV (statines, AAP, antiHTA) était aussi optimisé.

Le critère primaire de jugement était un critère composite : le MACE 3 points, combinant mortalité CV, IDM non fatal et AVC non fatal.

Les critères secondaires pré-spécifiés étaient : chaque composant individuel du critère composite ; les hospitalisations pour insuffisance cardiaque ; un critère composite évaluant la progression de la maladie rénale.

Parmi ces essais, on retrouve :

- DECLARE-TIMI 58 pour la dapagliflozine (35)
- EMPAREG-OUTCOME pour l'empagliflozine (36)
- CANVAS pour la canagliflozine (37)

Qui ont fait l'objet d'une publication dans *le New England Journal Of Médecine*.

Ces 3 essais ont conclu à la non-infériorité des iSGLT2 versus placebo et donc à leur sécurité CV.

◆ De la non-infériorité à la supériorité cardiovasculaire

Études	EMPA-REG OUTCOME [7]	CANVAS [8]	DECLARE-TIMI 58 [9]
Suivi médian (années)	3,1	3,6	4,2
Patients (n) iSGLT2 versus placebo	4 687 versus 2 333	5 795 versus 4 247	8 582 versus 8 578
Prévention CV secondaire versus primaire (%)	> 99 versus < 1	65 versus 35	40 versus 60
HbA _{1c} moyenne (%)	8,1	8,2	8,3
Inhibiteur de SGLT2	Empagliflozine 10 ou 25 mg	Canagliflozine 100-300 mg	Dapagliflozine 10 mg
Critère primaire composite CV	MACE 3 points 0,86 [0,74-0,99] $p < 0,001$	MACE 3 points 0,86 [0,75-0,97] $p = 0,02$	MACE 3 points 0,93 [0,84-1,03] $p = 0,17$
			Autre critère primaire CV pré-spécifié (mortalité CV ou hospitalisation pour IC) 0,83 [0,73-0,95] $p = 0,005$
IDM	0,87 [0,70-1,09] $p = 0,23$	0,85 [0,69-1,05] $p = \text{NT}$	0,89 [0,77-1,01] $p = \text{NT}$
AVC	1,18 [0,89-1,56] $p = 0,26$	0,87 [0,69-1,09] $p = \text{NT}$	1,01 [0,84-1,21] $p = \text{NT}$
Mortalité CV	0,62 [0,49-0,77] $p < 0,001$	0,87 [0,72-1,06] $p = \text{NT}$	0,98 [0,82-1,17] $p = \text{NT}$
Mortalité globale	0,68 [0,57-0,82] $p < 0,001$	0,87 [0,74-1,01] $p = 0,24$	0,93 [0,82-1,04] $p = \text{NT}$
Hospitalisation pour IC	0,65 [0,50-0,85] $p = 0,002$	0,78 [0,67-0,91] $p = \text{NT (a)}$	0,73 [0,61-0,88] $p = \text{NT}$
Critère composite rénal	0,61 (b) [0,53-0,70] $p < 0,001$	0,60 (c) [0,47-0,77] $p < 0,001$	0,53 (d) [0,43-0,66] $p = \text{NT}$

(a) Combiné à la mortalité CV.

(b) Progression vers la macroalbuminurie, doublement de la créatininémie, recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale.

(c) Réduction soutenue du DFG ($\geq 40\%$), recours à une thérapie de remplacement de l'épuration rénale ou décès lié à la maladie rénale.

(d) Diminution de 40 % du DFG, progression vers une insuffisance rénale terminale ou décès d'origine rénale.

AVC : accident vasculaire cérébral ; CV : cardiovasculaire ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; HbA_{1c} : hémoglobine glyquée ; iSGLT2 : inhibiteurs du co-transporteur sodium/glucose de type 2 ; IC : insuffisance cardiaque ; IDM : infarctus du myocarde ; NT : non testé compte tenu de la séquence hiérarchique pré-spécifiée (positionné après la mortalité totale, non significative) ; MACE 3 points : mortalité CV, IDM non fatals, AVC non fatals.

Tableau 1 : résumé des résultats des études de sécurité cardiovasculaire ayant testé un iSGLT2 versus placebo.

Tout d'abord, il est important de noter que le pourcentage de patients en prévention primaire ou en prévention secondaire varie d'une étude à l'autre : dans EMPAREG OUTCOME on retrouve 99% de prévention secondaire contre 60% dans CANVAS et seulement 40% dans DECLARE TIMI 58 ; ce qui peut expliquer l'hétérogénéité de certains résultats.

Les études EMPAREG OUTCOME et CANVAS ont montré une réduction significative du critère de jugement MACE 3 points ; ce n'est pas le cas dans DECLARE TIMI 58, la baisse est non significative sur le critère de jugement principal mais on observe une baisse significative du co-critère de jugement composite mortalité CV et hospitalisations pour IC.

Par ailleurs, seule l'étude EMPAREG OUTCOME a montré une baisse significative importante de la mortalité CV et de la mortalité totale contrairement aux deux autres études. Cela est probablement dû aux différences entre les populations de patients recrutés (prévention primaire ou secondaire).

Le statut CV initial, prévention secondaire ou prévention primaire influence donc les résultats : le bénéfice sur le MACE 3 points est observé uniquement en situation de prévention secondaire tandis que le bénéfice sur le critère composite « mortalité CV – hospitalisation pour IC » est observé à la fois en prévention primaire et secondaire.

Dans EMPAREG OUTCOME (36):

- On observe une diminution de 14% des événements cardiovasculaires majeurs (décès CV, IDM, AVC) et de 35% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque sous empagliflozine.
- Il faudrait traiter 39 patients DT2 en prévention secondaire pendant 3 ans pour éviter un décès de cause CV et 63 pour éviter un événement CV majeur.

Dans CANVAS (37):

- On observe une réduction de 14% des événements cardiovasculaires majeurs et de 33% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque sous canagliflozine.
- Il faudrait traiter 200 patients DT2 pendant un an pour éviter un événement CV majeur.

Dans DECLARE TIMI 58 (35) :

- On observe une baisse de 27% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque
- Il faudrait traiter 125 patients en prévention primaire pendant 4 ans pour éviter une hospitalisation pour insuffisance cardiaque.

De plus, une méta-analyse des 3 grands essais publiée dans The Lancet en 2019 (38) met en évidence, malgré les disparités, un « effet classe » des iSGLT2 avec un bénéfice cardiovasculaire et rénal important et spécifique qui n'est pas lié uniquement au meilleur contrôle tensionnel et glycémique induit par les iSGLT2.

◆ Bénéfices cardiovasculaires en vie réelle

Les essais cliniques sélectionnent des sujets de façon rigoureuse et les données qui en sont issues ne sont pas toujours extrapolables en pratique quotidienne. C'est pourquoi les études en vie réelle sont nécessaires et font souvent appel à des registres.

C'est le cas de l'étude CVD-Real (39), menée aux Etats-Unis et dans plusieurs pays européens, qui a montré :

- Une réduction significative des hospitalisations pour IC et de la mortalité CV chez le patient traité par iSGLT2 par rapport à un autre agent anti-hyperglycémiant.
- Indépendamment du statut CV de départ.

◆ Focus sur les effets des iSGLT2 dans l'insuffisance cardiaque

Chez le patient DT2, l'insuffisance cardiaque est la complication cardiovasculaire la plus grave et la plus fréquente. Les essais de sécurité CV ont montré une diminution des hospitalisations pour IC chez le patient DT2 sous iSGLT2.

D'autres essais ont également été conduits chez des patients IC à FEVG altérée < 40% avec ou sans DT2 : c'est le cas des études DAPA-HF (40) pour la dapagliflozine et EMPEROR REDUCED (41) pour l'empagliflozine.

Dans DAPA HF comme dans EMPEROR-REDUCED, il a été mis en évidence une réduction significative du critère composite « mortalité cardiovasculaire ou hospitalisations pour insuffisance cardiaque » chez le patient IC avec FEVG altérée qu'il soit ou non diabétique de type 2. Cette diminution du risque est d'environ 25% dans les 2 études.

D'autres essais ont été conduits chez les patients IC à fraction d'éjection préservée (> 40%). Il s'agit notamment de DELIVER (42) pour la dapagliflozine et EMPEROR PRESERVED (43) pour l'empagliflozine. Individuellement, ces 2 essais n'ont pas montré d'efficacité sur la mortalité cardiovasculaire. Cependant, une méta-analyse (44) a repris les données de ces 2 essais, incluant au total plus de 12000 patients. Elle a permis de mettre en évidence, chez le patient IC à FEVG préservée, une réduction du critère composite « mortalité CV ou hospitalisation pour IC » d'environ 20% ainsi qu'une amélioration significative des symptômes et de la qualité de vie.

3. Néphroprotection

◆ Chez les patients à faible risque rénal : EMPAREG/CANVAS/DECLARE

EMPAREG OUTCOME(36), premier essai conduit en 2015 sur l'empagliflozine, a permis de mettre en évidence des bénéfices inattendus sur le plan rénal et notamment : une baisse de 38% de l'incidence de la macroalbuminurie, de 44% du doublement de la créatinine et de 55% du risque d'insuffisance rénale chronique terminale.

Ces effets ont été confirmés plus tard dans CANVAS (37) avec une réduction de 47% du critère combiné rénal (baisse de plus de 40% du DFG, IRC terminale, décès de cause rénale).

Puis, en 2019, l'étude DECLARE (35) a entériné le constat avec une baisse de 47% également du risque combiné rénal (idem CANVAS).

Cependant, ces 3 essais, ont été conduits chez des patients avec un faible risque rénal et il a fallu par la suite confirmer le bénéfice chez les patients à risque rénal plus élevé.

◆ Chez les patients à risque rénal plus élevé : CREDENCE/DAPA CKD

L'étude CREDENCE (45) regroupait des patients à risque rénal plus élevé avec des DFG compris entre 30 et 90 pour une moyenne de 56 mL/min/1.73m² et a montré une réduction significative du critère composite (IRC terminale, doublement de la créatinine ou décès de cause rénale) de 34%. Ce résultat a commencé à confirmer l'utilité des iSGLT2 chez les patients insuffisants rénaux.

Puis, c'est dans DAPA CKD (46) que l'efficacité chez le patient à risque rénal plus élevé (DFG entre 25 et 75 avec moyenne à 43) a été rapidement actée par la mise en évidence d'une diminution du risque de réduction du DFG de plus de 50% et du risque d'IRC terminale ou de décès de cause cardiovasculaire rénale de près de 39%. Il suffisait de traiter 19 patients pour éviter un évènement rénal majeur.

◆ Confirmation dans DAPA HF et EMPEROR REDUCED

Les données rénales des essais EMPEROR REDUCED et DAPA HF réalisés chez les patients avec IC à FEVG altérée ont également été méta-analysées (47) et ont montré une réduction du risque rénal (réduction du DFG de plus de 50%, IRCT, décès de cause rénale) de 38% vs placebo.

◆ Effets rénaux en vie réelle

L'étude CVD Real 3 (48) est une étude observationnelle menée dans 3 pays, sur plus de 70 000 patients DT2 répartis en 2 groupes : 1 groupe traité par iSGLT2 et 1 groupe traité par antidiabétique oral. Le risque rénal était globalement faible. L'étude a montré : une réduction de 77% sur le risque d'IRT sous iSGLT2 et une réduction de 50% sur le critère combiné IRT/baisse d'au moins 50% du DFG.

Pour résumé, on peut souligner qu'il y a une accumulation de données d'essais randomisés sur les iSGLT2 : plus d'une dizaine d'essais avec un nombre conséquent de patients.

Le rapport bénéfice/risque est très favorable aux iSGLT2. Il n'y a pas de doute concernant :

- La protection rénale apportée aux patients diabétiques ou non ; protection qui est supérieure à celle apportée par les bloqueurs du SRAA.
- La protection vis-à-vis du risque d'insuffisance cardiaque ; protection comparable à l'Entresto® (sacubitril/valsartan).

Les iSGLT2 peuvent d'ailleurs être utilisés en association aux bloqueurs du SRAA ou à l'Entresto®.

4. Comment expliquer les effets cardiovasculaires et rénaux observés ?

Les mécanismes qui améliorent les fonctions myocardiques et rénales sous iSGLT2 sont encore mal connus. Cependant, il apparaît peu probable que l'amélioration du contrôle glycémique et la faible réduction de la PA puissent expliquer à eux seuls les bénéfices observés. Il y aurait donc un effet classe propre aux iSGLT2.

Concernant, la protection cardiovasculaire, elle apparaît rapidement au cours des premiers mois et pourrait s'expliquer par :

- **Un effet hémodynamique** : augmentation de la natriurèse, diminution de la pression artérielle, vasodilatation bénéfique réduisant la postcharge et surtout création d'une diurèse osmotique avec élévation de l'hématocrite (EMPAREG OUTCOME (36)).
- **Un changement de substrat énergétique** : l'élévation du glucagon sous iSGLT2 favorise la lipolyse, la cétogénèse et l'augmentation modérée des corps cétoniques. Ces derniers sont des substrats très performants et sont utilisés de manière préférentielle au glucose par le rein et le cœur et améliorent leur efficacité (49,50).
- de l'inflammation et de la fibrose cardiaque, activation sympathique et amélioration de la contractilité.

Pour ce qui est de la néphroprotection, elle pourrait s'expliquer par :

- **Le changement de substrat énergétique** : comme pour le cœur, les corps cétoniques améliorent l'efficacité du rein.
- **La diminution de l'hyperfiltration glomérulaire** : les iSGLT2 entraînent une majoration de la concentration en sodium dans la macula densa, ce qui par rétrocontrôle entraîne une vasoconstriction de l'artériole afférente et donc une diminution de la pression intra-glomérulaire. Ce mécanisme spécifique des iSGLT2 vient compléter celui des bloqueurs du système rénine-angiotensine en matière de néphroprotection (51)
- **L'amélioration de la fonction endothéliale, la diminution du stress oxydatif et des phénomènes inflammatoires locaux** (52).

5. Effets indésirables des iSGLT2 : données de tolérance

Le profil de tolérance et de sécurité des iSGLT2 a été déterminé via l'analyse de 3 grands types de données : les essais cliniques randomisés et les grands essais de sécurité cardiovasculaire (incluant plus de 35 000 patients) ; les études observationnelles (issues de grands registres) ; et les données de pharmacovigilance.

- ◆ Des effets indésirables attendus imputables au mécanisme d'action (glycosurie et diurèse osmotique) (35, 36, 37)

Le risque d'**hypoglycémie** sous iSGLT2 seul est négligeable. En revanche, le risque est plus important en cas d'association à un autre antidiabétique hypoglycémiant dont la posologie devra être réduite à l'instauration de l'iSGLT2. C'est le cas pour l'insuline, les sulfamides ou les glinides.

Les **infections du tractus urinaire** ont une fréquence légèrement augmentée sous iSGLT2 avec de rares cas de PNA. Les symptômes fréquemment associés sont pollakiurie, polyurie, nycturie ou dysurie. Les femmes et les sujets ayant déjà présenté des épisodes d'infections urinaires sont plus à risque d'en faire sous iSGLT2.

Les **infections mycotiques génitales** sont quant à elles l'effet indésirable le plus répandu sous iSGLT2 avec un risque multiplié par 4. Il s'agit principalement de balanites et de vulvovaginites. Elles sont plus fréquentes chez les femmes.

Qu'ils s'agissent des infections urinaires ou fongiques, elles surviennent le plus souvent dans les premiers mois de traitement, sont bénignes, facilement traitables et rarement récidivantes. Elles ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement mais peuvent poser un problème de compliance.

Des cas de **fasciite nécrosante périnéale ou Gangrène de Fournier** sous iSGLT2 ont été rapportés à plusieurs reprises par les données de pharmacovigilance (53). Il s'agit d'un effet indésirable rare mais grave et pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital. C'est pourquoi une mention a été rajoutée sur Le Résumé des Caractéristiques du Produits : en cas d'apparition de douleur intense, sensibilité au toucher, érythème ou gonflement de la région génitale ou périnéale, s'accompagnant de fièvre ou d'un malaise, le patient doit consulter immédiatement un médecin.

Le traitement par gliflozine doit être arrêté et un traitement spécifique incluant antibiotique et débridement chirurgical doit être mis en place le plus rapidement possible.

Il peut également y avoir des **hypotensions** sous iSGLT2 : elles sont transitoires, à l'instauration du traitement. Elles surviennent le plus souvent chez des patients âgés ou traités par diurétique de l'anse. Il faut être vigilant dans ces populations et adapter les doses de diurétique voire réduire le traitement antihypertenseur dans certains cas.

Il a également été rapporté, un risque de **déshydratation** pouvant aboutir à une insuffisance rénale aigue fonctionnelle. Dans la plupart des cas, la situation est spontanément résolutive à l'arrêt du traitement sauf dans de rares cas où la dialyse a été nécessaire. Cependant, les données sont rassurantes à ce sujet dans DECLARE TIMI 58 et dans 2 autres cohortes.

◆ D'autres effets indésirables plus surprenants et plus inquiétants

Une méta-analyse des 3 grands essais de sécurité CV (EMPAREG/DECLARE/CANVAS) (38) a mis en évidence un risque d'acidocétose multiplié par 2.2 chez le sujet DT2 traité par iSGLT2. Ces situations sont d'autant plus surprenantes qu'il s'agit d'**acidocétoses euglycémiques** : l'hyperglycémie n'est pas majeure et cela peut conduire à un retard diagnostique.

L'ANSM et l'EMA ont donc émis des recommandations en ce sens à l'attention des professionnels de santé leur demandant de sensibiliser leurs patients à certains symptômes évocateurs et notamment : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, soif intense, difficulté à respirer, confusion, fatigue inhabituelle ou somnolence.

La survenue d'une acidocétose doit faire arrêter le traitement et la reprise est déconseillée sauf facteur précipitant formellement identifié. Par ailleurs il est recommandé d'arrêter le traitement par iSGLT2 en cas d'intervention chirurgicale lourde ou de pathologie médicale aiguë grave.

L'étude CANVAS a également mis en évidence **un risque accru de fractures périphériques et d'amputation distale des membres inférieurs** sous canagliflozine.

Pour le risque de fracture, celui-ci n'a pas été confirmé dans les autres essais de sécurité CV ni dans les méta-analyses (54) de ceux-ci et le mécanisme n'est pas bien compris.

Concernant le surrisque d'amputation, il a été confirmé dans des rapports de pharmacovigilance (mais qui sont soumis à des biais de déclaration). Il est à relativiser car dans CANVAS : il faut traiter 330 patients pour provoquer une amputation tandis qu'il suffit d'en traiter 200 pour éviter un évènement CV majeur.

IV. Matériel et méthode

A. Type d'étude

Cette thèse se base sur une étude qualitative inspirée de l'analyse inductive générale. L'objectif de l'étude était d'explorer les connaissances des médecins généralistes ruraux sur les inhibiteurs de SGLT2 : comment ces médecins s'informent sur les inhibiteurs de SGLT2, comment ils les prescrivent et quels sont les obstacles éventuels à leur utilisation dans leur pratique quotidienne.

L'approche inductive générale paraissait donc adaptée pour identifier les thèmes émergents et les tendances qui se dégagent.

B. Population

L'étude a été réalisée auprès de médecins généralistes thésés installés en libéral dans le Loir et Cher en milieu non urbain c'est-à-dire rural ou semi-rural.

Il nous a paru intéressant de restreindre la population d'étude au milieu rural ou semi-rural pour plusieurs raisons :

- la pratique y est particulièrement polyvalente, ce qui peut avoir un impact sur les connaissances et la familiarité des médecins avec les avancées médicales.
- il y peut y avoir des défis spécifiques en matière de formation continue et d'accès à l'information sur les nouveaux médicaments.
- les patients y ont des besoins spécifiques.

L'ensemble fait qu'il peut y avoir un impact direct sur la santé publique : en identifiant les lacunes et les besoins de formation, des interventions ciblées peuvent être mises en place pour améliorer la prise en charge des patients atteints de diabète.

La définition de milieu urbain venait tout d'abord d'une impression personnelle : nous avons considéré comme milieu urbain les villes comportant un centre hospitalier. Nous avons choisi des professionnels de santé exerçant à distance de ces centres hospitaliers et restreint le périmètre aux villages et campagnes plutôt à proximité de Blois pour une question pratique.

La nuance entre milieu rural et semi-rural a été laissée à l'appréciation du médecin interrogé.

Les critères d'inclusion ont été les suivants :

- Installation en libéral en tant que médecin généraliste – pratique de soins primaires et médecin traitant.
- Exercice en milieu rural ou semi-rural.

Parmi les critères de non-inclusion, on a pu retrouver :

- Médecins généralistes remplaçants ;
- Médecins généralistes non thésés.
- Exercice en milieu urbain.

Concernant l'échantillonnage, le recrutement s'est fait de proche en proche en fonction du réseau personnel de l'investigateur et de manière raisonnée afin de diversifier au maximum les données recueillies. Les critères de variation étaient : l'âge, le sexe, le type d'exercice (cabinet de groupe ou non), la fonction de maître de stage universitaire.

C. Recueil des données

Le recueil des données s'est fait par des entretiens semi-dirigés réalisés en présentiel au cabinet du médecin ou par téléphone, en fonction de la préférence du praticien interrogé.

Les médecins ont été contactés via leur secrétariat ou alors personnellement quand il s'agissait de médecins déjà connus par l'investigateur. Lors du contact, le thème de l'entretien a été précisé à la demande des médecins mais tout en restant évasif afin de ne pas créer de biais : il leur a été mentionné qu'il concernait les thérapeutiques du diabète de type 2.

Sur 12 médecins contactés, 10 ont accepté de participer à l'entretien. Les entretiens ont été réalisés de juin à décembre 2023. Ils ont été enregistrés par dictaphone avec l'accord des médecins interrogés. Par la suite, les entretiens ont été intégralement retranscrits sur logiciel de traitement de texte Word, ce qui a permis de constituer le verbatim. Ils ont été anonymisés et nommés MG 1 à MG 10.

En ce qui concerne, le guide d'entretien, il comportait initialement 11 questions qui ont été affinées et précisées au fur et à mesure des entretiens. En fonction des réponses des médecins, les questions ont été orientées afin d'obtenir des réponses suffisamment complètes. En fin d'entretien certaines données ont pu être précisées aux médecins, notamment le mécanisme d'action, afin de rendre l'entretien plus constructif.

Les 2 premières questions étaient des questions « brise-glace » qui ont permis d'orienter la discussion sur le diabète de type 2 et sa place dans la pratique quotidienne du généraliste. Ensuite, des questions ouvertes ont été utilisées pour explorer leurs connaissances sur les iSGLT2, leur perception de ces molécules et leur intégration ou non à leur pratique. L'entretien a été clôturé par une question plus générale sur leurs attentes quant à un traitement antidiabétique (hors insuline).

D. Analyse des données

L'analyse des données s'est inspirée de l'analyse inductive générale. Après retranscription des entretiens, l'investigateur a effectué un premier codage du verbatim.

Un second codage a été effectué par un ingénieur en informatique qui a été familiarisé au sujet et possédait des compétences concernant l'analyse inductive générale.

Les données du codage ont été mises en commun puis l'investigateur a procédé à la catégorisation. Cela a permis de dégager des thèmes en lien avec l'objectif de recherche, à savoir les connaissances des médecins généralistes sur les iSGLT2 et l'intégration à leur pratique.

Le codage des verbatims a été fait manuellement sans logiciel d'analyse ; la suffisance des données a été atteinte lorsqu'aucune nouvelle étiquette n'a été mise en évidence dans les derniers entretiens.

E. Aspects éthiques

Cette étude n'a pas nécessité d'autorisation spécifique.

Les participants ont été informés de l'enregistrement des entretiens et ont donné leur accord. Une fois les entretiens retranscrits, les verbatims ont été anonymisés et les enregistrements effacés.

V. Résultats

A. Les caractéristiques de l'échantillon

	Age	Sexe	Année d'installation	Structure d'exercice	MSU	Milieu d'exercice
MG 1	33 ans	Homme	2023	MSP	Non	Semi-rural
MG 2	31 ans	Femme	2022	MSP	Non	Rural
MG 3	61 ans	Femme	1992	Cabinet privé	Oui	Semi-rural
MG 4	32 ans	Femme	2021	ESP	Non	Rural
MG 5	32 ans	Femme	2018	MSP	Non	Rural
MG 6	34 ans	Femme	2016	Cabinet privé	Oui	Semi-rural
MG 7	41 ans	Homme	2019	Cabinet privé	Non	Semi-rural
MG 8	33 ans	Femme	2023	Cabinet privé	Non	Rural
MG 9	34 ans	Femme	2020	Cabinet privé	Non	Rural
MG 10	41 ans	Femme	2017	ESP	Non	Rural

Tableau 2 : caractéristiques de l'échantillon

Dans la population étudiée, les médecins généralistes voient en moyenne 16 patients diabétiques de type 2 par semaine.

Parmi les médecins interrogés, 2 d'entre eux en voient moins de 5 par semaine ; à contrario, ils sont 2 également à en voir plus de 30.

La moyenne d'âge des médecins interrogés est de 37 ans (allant de 31 à 61 ans), ce sont en majorité des femmes (sex ratio 2/8) et leur installation est récente (< 5 ans pour 6 d'entre eux). Deux des médecins sont maitres de stage universitaire et accueillent des internes.

Concernant le mode d'exercice, la moitié exerce au sein d'une structure pluridisciplinaire.

B. Panoplie médicamenteuse et recommandations dans le diabète de type 2 : la vision du médecin généraliste

1. Un véritable arsenal thérapeutique dans le diabète de type 2

Les médecins généralistes interrogés estiment avoir suffisamment de médicaments à leur disposition dans le DT2 pour assurer l'équilibre glycémique de leurs patients. Pour MG 9, le choix est tel que le recours aux insulines lentes chez le diabétique de type 2 est même devenu exceptionnel, il affirme « *ça doit faire 2 ans que j'ai pas mis en place d'insuline lente* ». Globalement, les progrès dans les thérapeutiques sont salués par les généralistes.

Cependant, ils sont plusieurs à émettre quelques réserves. Pour MG 7 par exemple, le choix de médicament est important mais le problème vient surtout de la tolérance des molécules ; il explique concernant cette panoplie médicamenteuse : « *Donc je trouve que oui c'est suffisant actuellement. Pour moi le gros problème actuellement c'est souvent que les nouvelles molécules donnent pas mal d'effets secondaires. Et donc je trouverais ça encore mieux si on pouvait avoir des molécules avec moins d'effets secondaires* ».

Par ailleurs, au-delà des traitements, ce sont les caractéristiques de la population diabétique elle-même qui posent parfois soucis. En effet, le sujet diabétique a souvent d'autres comorbidités (âge, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque etc.) qui entrent en ligne de compte pour le choix des molécules et vont en rendre certaines inutilisables du fait de contre-indications ou précautions d'emploi. MG 2 précise « *c'est plutôt les contre-indications en rapport ; qui peuvent être en lien aussi avec le diabète qui peuvent nous limiter à un moment au niveau des thérapeutiques* ».

Enfin, les participants estiment que même si l'arsenal thérapeutique est important, seul, il est insuffisant pour équilibrer un diabétique si les règles hygiéno-diététiques ne sont pas respectées en parallèle. MG 1 souligne, en parlant de certains patients diabétiques « *ils bouffent n'importe comment, ils font pas de sport. Je pense qu'au niveau traitement on a quand même beaucoup de chose, c'est juste qu'il faut arriver à motiver les gens, à changer leurs habitudes* » ; ce qui est également repris par MG8 « *on aura beau faire de très jolies choses en théorie ; en pratique si le patient ne se bouge pas un minimum c'est compliqué* ».

2. Des recommandations officielles jugées obsolètes et un manque d'uniformisation

Les praticiens connaissent les recommandations de la HAS dans leurs grandes lignes, c'est-à-dire metformine en première intention et sulfamides si la metformine est mal tolérée ou insuffisante.

Globalement, leur ressenti est que les recommandations de la HAS de 2013 ne sont plus d'actualité. En effet MG6 s'interroge « *eh alors c'est lesquelles les dernières HAS ? C'est les vieilles vieilles vieilles ?* ». Ils sont surpris par le fait qu'elles n'aient pas encore été mises à jour, comme l'exclame MG9 « *Ha 2013 ! (...) Non mais ça c'est obsolète, je pense que j'ai des connaissances un peu plus récentes sur ce sujet là que 2013* ».

MG 3 modère sa position, tout n'est pas obsolète, comme il le résume « *bon metformine c'est bien (...) les sulfamides ça dépend la patientèle, des patients âgés je veux pas mettre de sulfamides (...) donc heureusement qu'il y a les nouvelles classes* ».

Les praticiens déplorent le fait que la HAS n'intègre pas les nouvelles classes thérapeutiques (notamment iSGLT2) ; pour MG 1 « *ça serait bien qu'ils nous sortent des recos, quelque chose qui nous aide* ».

Faute d'actualisation par la HAS, les généralistes se basent sur d'autres sources d'informations : MG7 explique « *je regarde plutôt sur recomedicales.fr (...) je vais souvent sur la Société Française d'endocrinologie* » ; MG10 utilise quant à lui un organigramme de prescription « *on avait fait un travail avec le groupe de pairs (...) on s'était un peu défini un algorithme* » ; enfin MG6 s'informe « *par les visiteurs médicaux qui nous donnent quand même beaucoup les dernières recos* ».

Les sources utilisées sont variées et MG 1 se sent même un peu perdu et a « *un peu de mal entre les différentes recos* » si bien qu'il n'arrive pas à intégrer les nouvelles classes thérapeutiques dans sa pratique et « *reste bloqué* » sur les recommandations de 2013.

MG 8 souligne aussi le fait que toutes les recommandations sont « *très jolies en théorie mais (que) dans la pratique c'est différent* » : en effet, malgré les progrès dans les traitements médicamenteux, sans une éducation thérapeutique adaptée, la prise en charge du diabétique de type 2 ne peut pas être optimale et c'est « *surtout ce qui pêche* » selon lui.

3. Des attentes spécifiques en termes de médicament antidiabétique

Les praticiens interrogés considèrent que la bonne **tolérance** des antidiabétiques est une qualité essentielle : ils redoutent avant toute chose les hypoglycémies et MG7 insiste « *la première chose pour moi c'est que l'hypoglycémie ne soit pas présente* » et également effets indésirables notamment digestifs ; car au-delà de mettre en danger le patient, ils grèvent l'observance.

MG 10 souligne que « *si la tolérance est bonne cela nous permet d'avoir une bonne observance* », ce qui en fait une priorité.

MG 7 va jusqu'à exprimer ses regrets quant aux priorités dans le développement de l'arsenal thérapeutique : « *le gros problème actuellement c'est souvent que les molécules elles donnent pas mal d'effets secondaires et donc je trouverais ça encore mieux si on pouvait avoir des molécules avec moins d'effets secondaires* ».

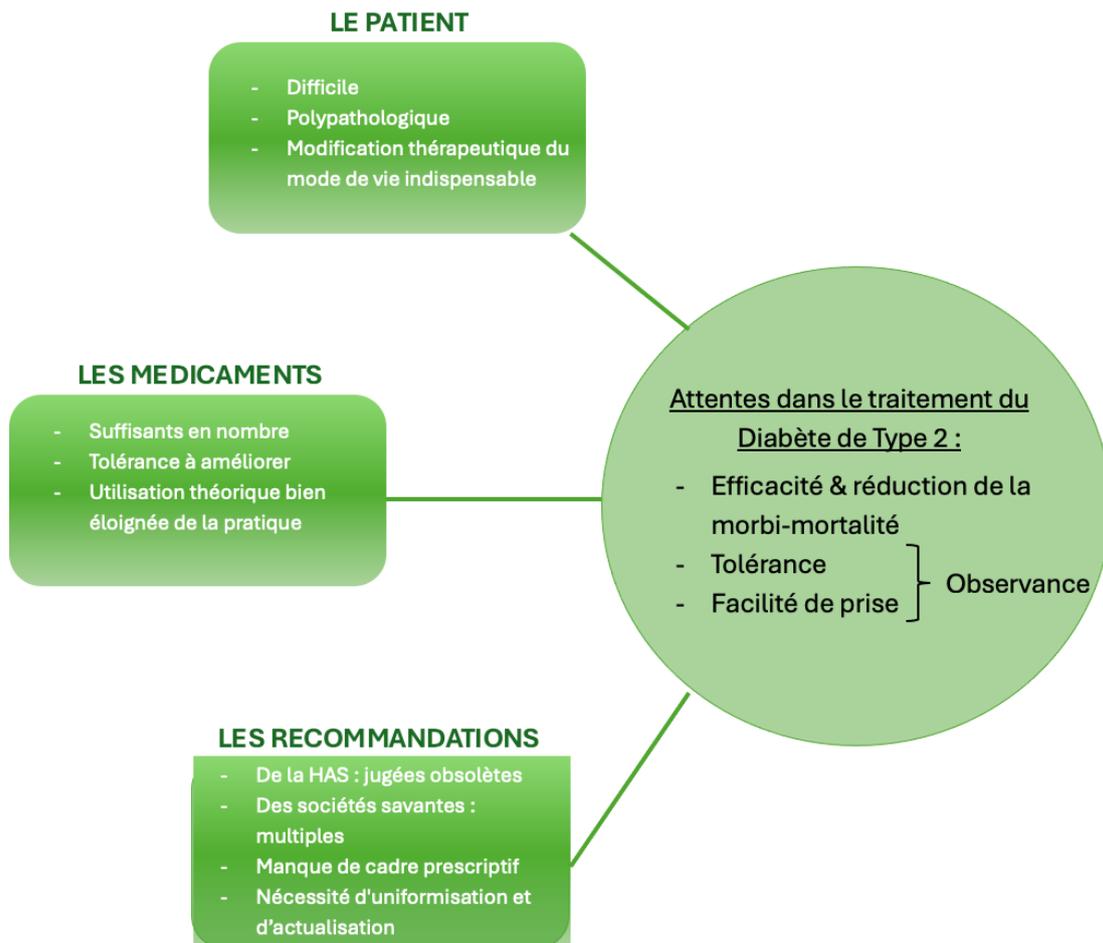
Dans les autres attentes des praticiens on retrouve, sans trop de surprise, **l'efficacité** : sur la baisse de l'hémoglobine glyquée mais aussi et surtout, comme le cite MG5 « *qu'il soit efficace sur la morbi-mortalité* ».

Ils sont plusieurs à souligner que les antidiabétiques font tous baisser l'HbA1c mais que cela n'est pas suffisant, fait sur lequel MG2 insiste « *il faut qu'il ait un effet protecteur, qu'il soit utile, qu'il réduise la morbi-mortalité du patient* ».

Enfin, la **facilité de prise** - gage de l'observance - est une qualité attendue par les praticiens. Ils sont plusieurs à dire que l'idéal est d'avoir un antidiabétique qui s'administre en prise unique orale quotidienne. Pour MG3 « *pour le patient diabétique qui est encore assez jeune, quand on multiplie les prises c'est un peu compliqué* ». Ils font également référence aux nouveaux médicaments injectables (analogues de GLP1) : MG10 explique « *c'est vrai que les injectables c'est bien mais per os les gens adhèrent plus facilement* ».

Un antidiabétique oral doit donc conjuguer efficacité et tolérance pour une meilleure observance ; ce que MG2 ironise en disant qu'il attend « *un médicament miraculeux, qui n'ait pas d'effet secondaire et qui soit magique* ».

Figure 14 : Panoplie médicamenteuse et recommandations dans le diabète de type 2 - la vision du médecin généraliste



C. Les gliflozines : connaissances et attentes du médecin généraliste

1. Une classe médicamenteuse connue en grande partie grâce aux confrères spécialistes

Les omnipraticiens ont tous entendu parler des iSGLT2. La dapagliflozine, première à avoir été mise sur le marché, est la molécule la mieux connue des praticiens, comme le dit MG1 « *Forxiga®*, et l'autre c'est quoi ? (...) Ah voilà *Jardiance®*. J'ai plus retenu *Forxiga®* » ou encore MG2 « *je ne me souviens pas du nom du 2^{ème}, je sais qu'il y en a un 2^{ème} qui venait sur le marché mais je ne m'en souviens pas* »

Certains d'entre eux ont tout de même encore quelques difficultés à associer les différentes molécules à la classe médicamenteuse à laquelle elles appartiennent : à la question « Connaissez-vous les iSGLT2 ? », MG5 répond « *Oui, c'est tout ce qui est les *Januvia®*, *Xélévia®*, *Galvus®* ?* »

Quant aux associations fixes iSGLT2/metformine, leur existence n'est pas connue de tous et aucun praticien ne semble les manipuler en pratique courante, ce que souligne MG3 « *oui, ils ont chacun une association avec la metformine, mais je ne l'ai jamais utilisée* ».

C'est en grande partie grâce aux prescriptions de leurs confrères spécialistes que les médecins généralistes ont découvert les iSGLT2 : MG7 explique « *c'est souvent par les endocrinos en fait (...) qui l'avaient initié chez quelques patients* » et MG 8 c'est « *sur les prescriptions des cardiologues (...) c'est comme ça que je me suis intéressé à cette molécule* ».

Pour d'autres, comme MG5 « *et bien c'est dans les revues médicales et puis une formation médicale continue sur Blois* ». Quant à MG6, il affirme « *par les visiteurs médicaux qui nous donnent quand même beaucoup les dernières recos avec tous les jolis titres sortis des revues* ».

Enfin, une partie des praticiens a eu vent des iSGLT2 bien avant leur commercialisation en France : en effet, MG6 explique « *j'ai une copine qui est en Suisse (...) et elle me parlait de cette classe-là, alors je lui disais mais de quoi tu me parles, je connais pas. Chez nous ça existe pas. Chez eux ça existe depuis belle lurette* ». Cela pose la question du retard français en la matière.

2. Un mécanisme d'action maîtrisé... tout comme les effets indésirables qui en découlent

Dans les grandes lignes, les médecins traitants connaissent le mécanisme d'action des iSGLT2 : comme l'explique MG6 « *pour moi c'est que ça fait uriner le sucre et le sel* » ou alors plus précisément MG7 « *c'est au niveau rénal ; c'est un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose au niveau d'un tubule (...) il entraîne une glycosurie* ».

Globalement, ils le retiennent du fait de ce qu'il implique, MG7 précise « *ce qui fait que c'est souvent un peu le problème aussi parce qu'on a pas mal d'infections urinaires en effet secondaire ou alors même d'infections mycotiques au niveau de la sphère génitale* ».

Et pour MG 8 qui ne connaît pas le mécanisme d'action, il affirme « *Ah oui c'est pour ça que ça provoque plus d'infections urinaires. Je vais retenir rien que grâce à ça* ».

Les effets indésirables les plus fréquents semblent donc maîtrisés, comme le dit MG1 il s'agit de « *mycoses, infections cutanées, infections urinaires et puis c'est surtout ça que j'ai retenu* ».

En revanche, à la question « savez-vous quelle innovation représente ce mécanisme d'action par rapport à celui des autres ADO ? » (indépendance par rapport à la voie de l'insuline donc faible risque d'hypoglycémie), la réponse est à chaque fois similaire à celle de MG7 « *ça non je ne sais pas* » ; mais il ajoute « *c'est vrai que je m'étais jamais fait la réflexion mais c'est le seul qui passe uniquement par la voie rénale et qui n'interfère pas* ».

D'ailleurs, cela explique que les hypoglycémies soient parfois évoquées par les praticiens comme d'éventuels effets délétères : mais sans grande conviction, comme pour MG4 « *pour les hypoglycémies ça je ne sais pas trop* » ; ou MG9 qui précise que le risque est présent uniquement en association à d'autres antidiabétiques avec nécessité d'ajustement des posologies « *j'ai baissé l'insuline (...) et les sulfamides je les divise par deux* » ; et enfin MG3 qui certifie « *un effet indésirable embêtant (...) c'est avec les sulfamides parce que t'as des hypoglycémies. Là t'as pas de risque* ».

Ensuite, l'aggravation d'une insuffisance rénale préexistante est également évoquée comme effet adverse, MG4 pense « *il faut faire attention parce que j'ai une patiente que le néphrologue a mis sous forxiga alors qu'elle avait une fonction rénale instable et ça a beaucoup dégradé sa clairance* ». Il ajoute « *comme c'est un diurétique, je pense qu'il peut y avoir des déshydratations* ».

Parmi les effets indésirables, MG8 mentionne sans grande conviction « *peut-être des troubles digestifs comme beaucoup d'antidiabétiques* ».

Quant à la gangrène de Fournier, elle est évoquée par plusieurs praticiens, et redoutée notamment par MG1 qui dit « *je pense qu'il faut être vachement vigilant parce que la gangrène de Fournier c'est quand même pas rien* ».

Enfin, seul MG5 est informé du risque d'acidocétose car il en a fait l'expérience : « *on avait introduit ça en accord avec la cardiologue mais il s'est dégradé et a fait une petite acidocétose* ».

3. Une connaissance des multiples indications et donc des attentes importantes

⇒ Dans le diabète de type 2

Pour les médecins participants, les gliflozines sont en premier lieu des anti-diabétiques oraux : ils sont tous au fait de leur indication dans le diabète de type 2.

MG9 affirme c'est « *diabète de type 2 exclusivement, euh après, non contrôlé et moi je les garde surtout s'il y a une atteinte rénale et une atteinte cardiovasculaire* ».

Selon eux, le rôle des iSGLT2 ne se cantonne pas à obtenir un équilibre glycémique. Il paraît important de préciser que, ce que les médecins traitants attendent de la part des iSGLT2, « *c'est surtout la protection cardiovasculaire et rénale* » de leurs patients diabétiques, comme le dit MG9.

MG1 va plus loin en affirmant « *pour moi, il y avait aussi un effet sur la morbimortalité et la question était que c'était surtout intéressant chez les polypathologiques* ».

MG 3 ajoute également, en parlant des effets thérapeutiques attendus, « *je ne crois pas que ce soit sur (l'équilibre du) diabète en lui-même mais pour moi c'est plutôt sur les complications du diabète* ».

⇒ Dans l'insuffisance cardiaque & l'insuffisance rénale

Concernant l'indication chez le patient non diabétique, que ce soit chez l'insuffisant cardiaque ou rénal, les praticiens en sont globalement bien informés.

C'est le cas de MG2 qui dit « *moi ce que j'avais retenu, effectivement dans le cadre du diabète de type 2 c'était possible ; ce qui est pas mal c'est les personnes qui ont une insuffisance cardiaque (..) puis les insuffisants rénaux* ».

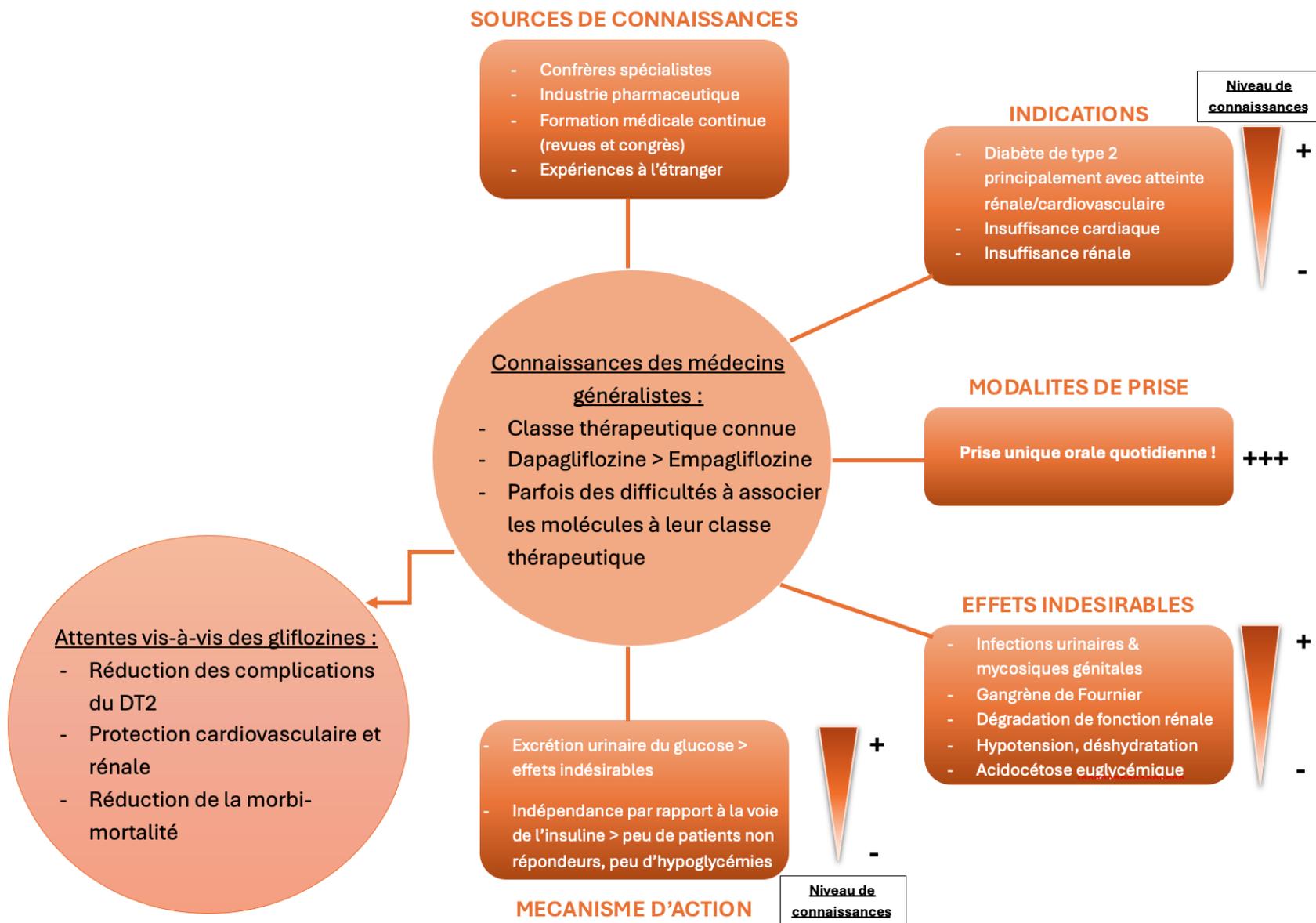
Selon MG10, on les utilise « *surtout dans les insuffisances cardiaques, ils en ont prescrit beaucoup (...) même finalement avec pas forcément de diabète* ».

Pour ce qui est de leurs attentes dans cette indication, MG3 pense « *c'est surtout sur le cœur : ils font quand même moins je pense d'épisodes de décompensation* » et MG10 précise « *(l'effet) dans l'insuffisance cardiaque, je crois que c'est sur l'espérance de vie* ».

En ce qui concerne l'utilisation dans l'insuffisance rénale, MG5 retient très précisément l'indication « *pour la néphroprotection pour des clairances comprises entre 25-30 et 65 avec un rapport albuminurie/créatininurie qui est à plus de 200 je crois* ».

Les généralistes attribuent aux iSGLT2 des capacités à ralentir la progression des insuffisances rénales, MG3 explique « *pour le rein j'ai l'impression que ça freine la dégradation rénale* ».

Figure 15 : Les gliflozines - connaissances et attentes du médecin généraliste



D. Utilisation des iSGLT2 en pratique courante : retours d'expériences et initiation par le médecin généraliste

1. Des retours d'expériences pas toujours en adéquation avec les attentes des médecins généralistes

⇒ Sur l'amélioration de l'équilibre glycémique : des expériences divergentes ?

Certains praticiens ont constaté une baisse franche de l'HbA1c, aux alentours de 1% chez la majorité de leurs patients et sont donc très satisfaits, c'est le cas de MG6 qui observe « *des baisses de quasiment un point d'hémoglobine glyquée, c'est chouette* ».

D'autres jugent la diminution de l'hémoglobine glyquée satisfaisante et en adéquation avec leurs attentes. Pour MG7, l'efficacité est comparable à celle des autres ADO : « *quand on prend n'importe quelle classe d'antidiabétique, on attend au maximum en poussant les dosages de 0.5 à 1% d'efficacité sur l'hba1c* » en effet selon lui « *si on veut plus que ça honnêtement c'est le régime* »

Une bonne partie des praticiens est déçue et juge l'efficacité des iSGLT2 sur l'équilibre glycémique assez faible : pour MG3, ce n'est pas « *miraculeux sur l'hémoglobine glyquée* » ; idem pour MG 9 « *l'impact sur la glycémie et l'Hba1c est assez modéré (...) a vu de nez j'aurais dit 0.5%* », il considère leur efficacité comparable à celle des iDPP4, qu'il trouve moins performants que les autres classes.

MG 3 ajoute également, en parlant des effets thérapeutiques attendus, « *je ne crois pas que ce soit sur (l'équilibre du) diabète en lui-même mais pour moi c'est plutôt sur les complications du diabète* ».

⇒ Sur l'insuffisance cardiaque : des améliorations tangibles ?

Concernant leurs constats en pratique courante, certains médecins commencent à remarquer une amélioration de la qualité de vie de leurs patients insuffisants cardiaques : selon MG6 « *sur l'insuffisance cardiaque, les patients disent quand même qu'ils sont vachement plus équilibrés et qu'ils sont beaucoup moins dyspnéiques* ».

Ils ont parfois des difficultés à évaluer l'efficacité dans cette indication, ce que MG10 explique : *« Et bien le problème étant que je ne sais pas pourquoi ils le mettaient du coup j'ai pas bien saisi l'intérêt donc je vois pas de différence en fait. Mais peut être parce que je ne sais pas ce qu'il faut que je vérifie ».*

⇒ Sur l'insuffisance rénale : un manque de recul ?

Dans leur pratique courante, ils sont quasiment tous d'accord pour dire qu'ils n'ont pas assez de recul pour voir une amélioration à ce niveau, ce qui est bien résumé par MG6 : *« sur le rein on n'a pas énormément de recul dans notre pratique pour vérifier qu'on n'a pas de dégradation d'insuffisance rénale. Sur la microalbuminurie on commence tout juste à s'y mettre donc on a pas encore les contrôles à un ou deux ans ».*

Seuls MG2 et MG3 semblent déjà avoir des retours positifs. MG3 affirme *« on arrive à stabiliser la fonction rénale »*. MG2 est plus modéré *« le seul où j'ai vraiment vu une différence c'est sa fonction rénale – après est ce qu'il y avait autre chose d'autre qui avait expliqué que la fonction rénale était moins bonne je sais pas, en tout ça l'avait améliorée ».*

Malgré des effets protecteurs peu palpables car évaluables majoritairement sur le long terme, les médecins généralistes semblent faire confiance aux études et estiment que si leurs confrères d'autres spécialités les prescrivent c'est que le recul et l'efficacité sont suffisants. Comme le dit MG5 *« sur des choses positives c'est encore un peu tôt je trouve. Mais de ce qui ressort dans les études que j'ai entendues c'est surtout au niveau rénal que c'est très prometteur ».*

⇒ Sur les effets indésirables : la méfiance est de mise

Les retours d'expérience concernant les effets indésirables sont très variables d'un praticien à l'autre.

Certains médecins n'ont constaté aucun effet indésirable chez leurs patients sous iSGLT2. A la question *« qu'est-ce que vous pensez des effets secondaires ? »*, MG6 répond *« que j'en ai pas eu encore »*. Ces derniers sont donc confiants et considèrent que la tolérance est bonne, en effet par exemple MG3 affirme concernant les effets indésirables *« c'est pas énorme en soit ; un effet indésirable embêtant par exemple c'est avec les sulfamides parce que t'as des hypoglycémies ».*

Parallèlement, ils sont plusieurs à avoir fait face à des effets secondaires bénins : MG7 explique « *le patient était pas content parce qu'il était embêté avec une infection urinaire et une infection mycotique. Après il y en a qui le supportent très bien aussi* »

Des effets indésirables plus graves ont également eu lieu chez quelques-uns de leurs patients :

- La gangrène de Fournier pour MG5 qui précise « *j'ai récupéré un patient qui était en fin de soin pour une gangrène de Fournier qui avait été déclenché par ça initialement initié par un diabétologue* »
- L'aggravation d'une insuffisance rénale pour MG10 : « *on a eu un cas quand même où on l'avait introduit chez un diabétique et on a dû l'arrêter parce qu'il y avait une augmentation assez franche de la créatinine* »
- Une acidocétose pour MG 5 : « *moi j'en ai un patient, bon il est âgé, il avait de l'insuffisance cardiaque (...) on avait introduit ça en accord avec la cardiologue mais il s'est dégradé et a fait une petite acidocétose* ».

Pour MG7, ce problème de tolérance n'est pas lié uniquement aux gliflozines, il est plus général : pour lui « *on a quand même un arsenal pour les patients diabétiques mais c'est vrai que les effets secondaires sont quand même costauds avec les nouvelles molécules* ». Selon lui, le diabète étant le plus souvent une pathologie silencieuse, il devient vite difficile de soigner un patient quand des effets indésirables viennent altérer sa qualité de vie et il serait bon d'axer la recherche sur la tolérance plutôt que de toujours chercher plus de performance.

Si l'on résume, la majorité des praticiens reste méfiante et ce, même en l'absence d'effet indésirable au sein de sa patientèle. Ils sont plusieurs à estimer que le recul n'est peut-être pas encore suffisant et à se méfier de l'engouement autour des gliflozines. MG1 fait notamment référence à un des plus gros scandales de l'industrie pharmaceutique et explique « *on discutait au cabinet, la question qu'on se posait c'est est ce que ça allait pas être un nouveau Médiator® où on en met à tout le monde parce que c'est trop bien (...) et finalement le recul est pas suffisamment long* ».

Jugés comme étant encore des nouveautés, les iSGLT2 ont donc tendance à susciter une certaine frilosité.

2. L'initiation des iSGLT2 par le médecin généraliste

⇒ Prescription dans l'indication diabète de type 2 : une initiation avec tact et mesure ?

Tous les médecins généralistes interrogés ont déjà initié au moins une fois un traitement par iSGLT2, avec plus ou moins de spontanéité et ils les utilisent uniquement chez les patients diabétiques de type, c'est une condition préalable.

Certains praticiens ont besoin d'être confortés par l'avis d'un confrère spécialiste pour l'introduire, c'est le cas de MG7 qui dit « *souvent je réfère quand même à l'endocrinologue* ». Pour d'autres, c'est déjà un réflexe, comme MG6 qui souligne « *sur le diabète, oui, dans les classes thérapeutiques, ça arrive très vite en habitude de prescription* ».

Quant à leur place dans la stratégie thérapeutique y a plusieurs lignes de conduites. Pour MG7 par exemple, la gliflozine arrive rapidement dans l'arsenal thérapeutique : « *ça peut même être, si vraiment j'ai une grosse HbA1c en première intention avec une metformine associée (...) si la metformine n'est pas tolérée ça peut même être en première intention (...) si elle est bien tolérée, je passe soit à un iSGLT2, soit un iDPP4, soit un analogue de GLP1 mais ça c'est selon le profil* ».

Pour d'autres, elle intervient très tard, en dernier recours, juste avant le passage à l'insuline lente, lorsque toutes les thérapeutiques plus anciennes ont été testées et ont échoué. Ces derniers en introduisent donc peu car comme le dit MG8 « *quand on n'arrive pas à avoir une HbA1c dans les cibles souvent je commence quand même à donner le relais au diabéto* ».

Enfin, il y a ceux qui vont l'introduire essentiellement lorsqu'il y a plusieurs indications combinées, par exemple DT2 + insuffisance rénale ou microalbuminurie ou atteinte cardiovasculaire associée. MG2 explique « *je le prends que quand il y a plusieurs indications qui me disent que ce serait vraiment bénéfique pour ce patient là* »

⇒ Initiation dans l'indication cardiaque ou rénale seule : place au spécialiste ?

En ce qui concerne l'insuffisance cardiaque, aucun praticien n'a initié d'iSGLT2 dans cette indication car l'occasion ne s'est pas présentée.

En effet, MG6 explique que dans « *l'insuffisance cardiaque (...) si on en est arrivé à mettre ça, il y a quand même intérêt à ce que le cardio soit dans le coin* ». Pour MG3, c'est aussi à cause du profil des patients qu'il n'ose pas initier de gliflozine dans cette indication : « *pour le cardio, parfois ils ont tellement de médicaments que j'ose pas trop* ».

En revanche, ils ont tous fréquemment renouvelé les prescriptions de leurs confrères cardiologues.

Dans l'indication rénale, ils sont plusieurs à y penser et à l'initier assez facilement chez le diabétique de type 2. En revanche, aucun d'entre eux ne l'introduit chez le patient insuffisant rénal qui ne serait pas diabétique. Pour MG6, c'est plus par manque de réflexe que par manque de conviction, il affirme en effet, que « *sur les insuffisances rénales, on va dire nues (...), ça fait pas encore tilt (...) il va falloir que ça se passe mais on n'y est pas encore* ».

Enfin, certains médecins traitants ne vont pas forcément être amenés à prescrire les gliflozines mais plutôt à soutenir la prescription de leurs confrères spécialistes : ils vont conforter le patient dans les indications du traitement, les informer sur les effets secondaires et insister sur l'observance.

Comme le dit MG5, en parlant de ses patients, « *s'il y a 2 médecins en qui ils ont confiance qui leur valident l'indication ça peut aussi être un gage de meilleure observance – parce qu'on en a aussi qui arrivent avec la prescription et puis qui ne l'ont pas commencé tout simplement* ».

⇒ Initiation par le généraliste : y a-t-il de véritables freins à la prescription ?

Seule une minorité des praticiens semble pour l'instant peu encline à prescrire des gliflozines par véritable réticence - justifiée par la peur de la nouveauté ou des effets indésirables. Pour MG1, ces derniers ne sont pas négligeables et il précise « *comme pour toute nouvelle molécule, je suis pas hyper à l'aise à le prescrire à tour de bras* ».

Parmi ceux qui prescrivent peu, c'est le plus souvent par manque de réflexe : ils n'y pensent tout simplement pas. Concernant l'initiation des gliflozines MG8 précise « *oui mais alors je l'ai déjà fait mais pas spontanément (...) c'est sous directive d'un diabéto ou d'un cardio* ».

A contrario, certains généralistes, ont déjà entré les gliflozines dans leurs habitudes de prescription ; MG 9 affirme, concernant l'initiation du traitement, « *je suis assez décomplexé* » (MG9). Comme le dit MG6 : « *la réticence à l'introduire, absolument pas, ça se passe bien, y a quasiment pas de surveillance, c'est l'idéal* ».

Enfin, MG3 souligne l'insistance un peu dérangeante de certains visiteurs médicaux et à la question « est-ce qu'il y a des choses qui vous freinerait à le prescrire ? » il répond « *Je vais dire une bêtise. Ce qui va me freiner c'est le labo qui passe toutes les 5 minutes pour me dire, il faut prescrire, il faut prescrire* ».

Figure 16 : Utilisation des iSGLT2 en pratique courante par le médecin généraliste

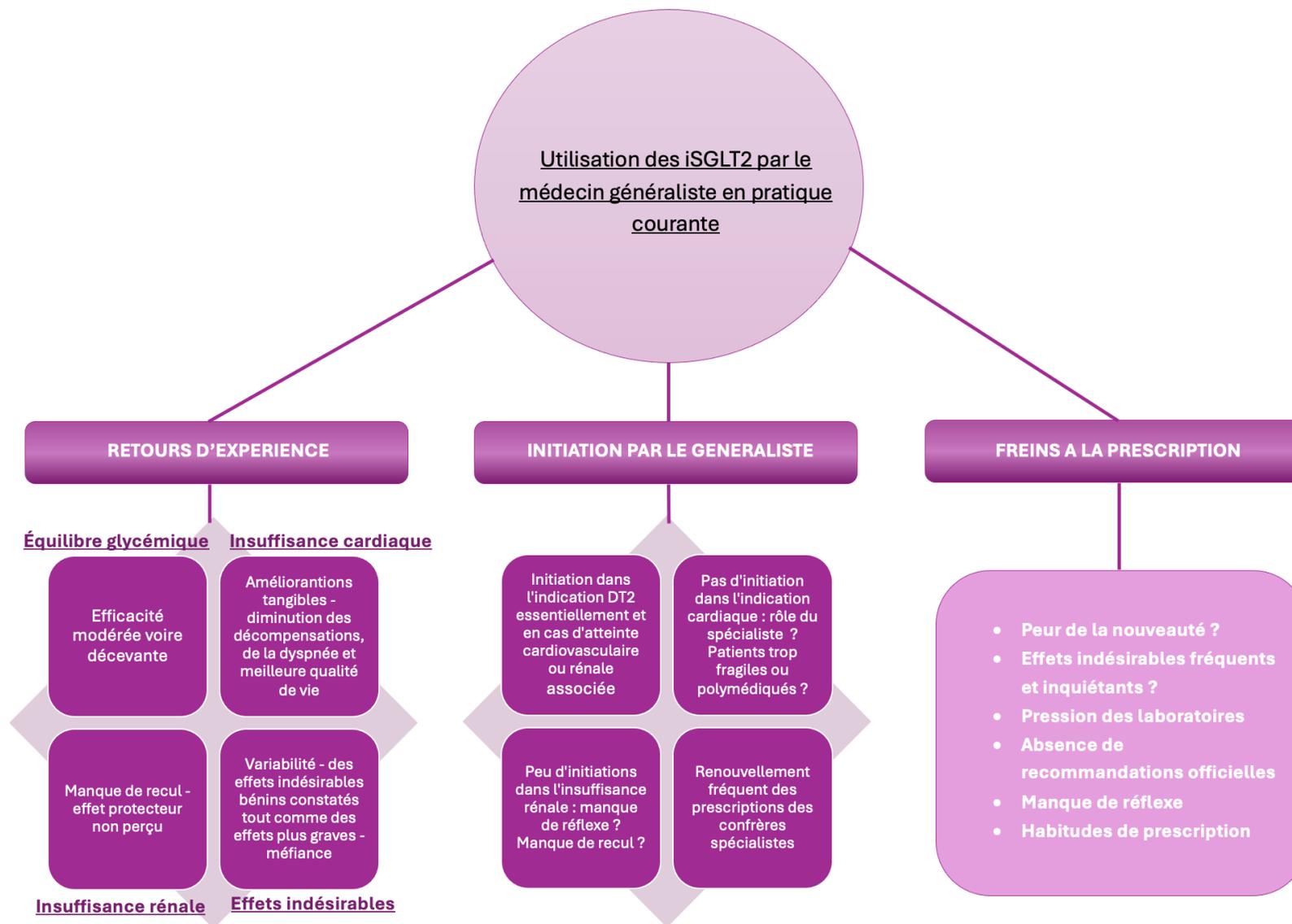
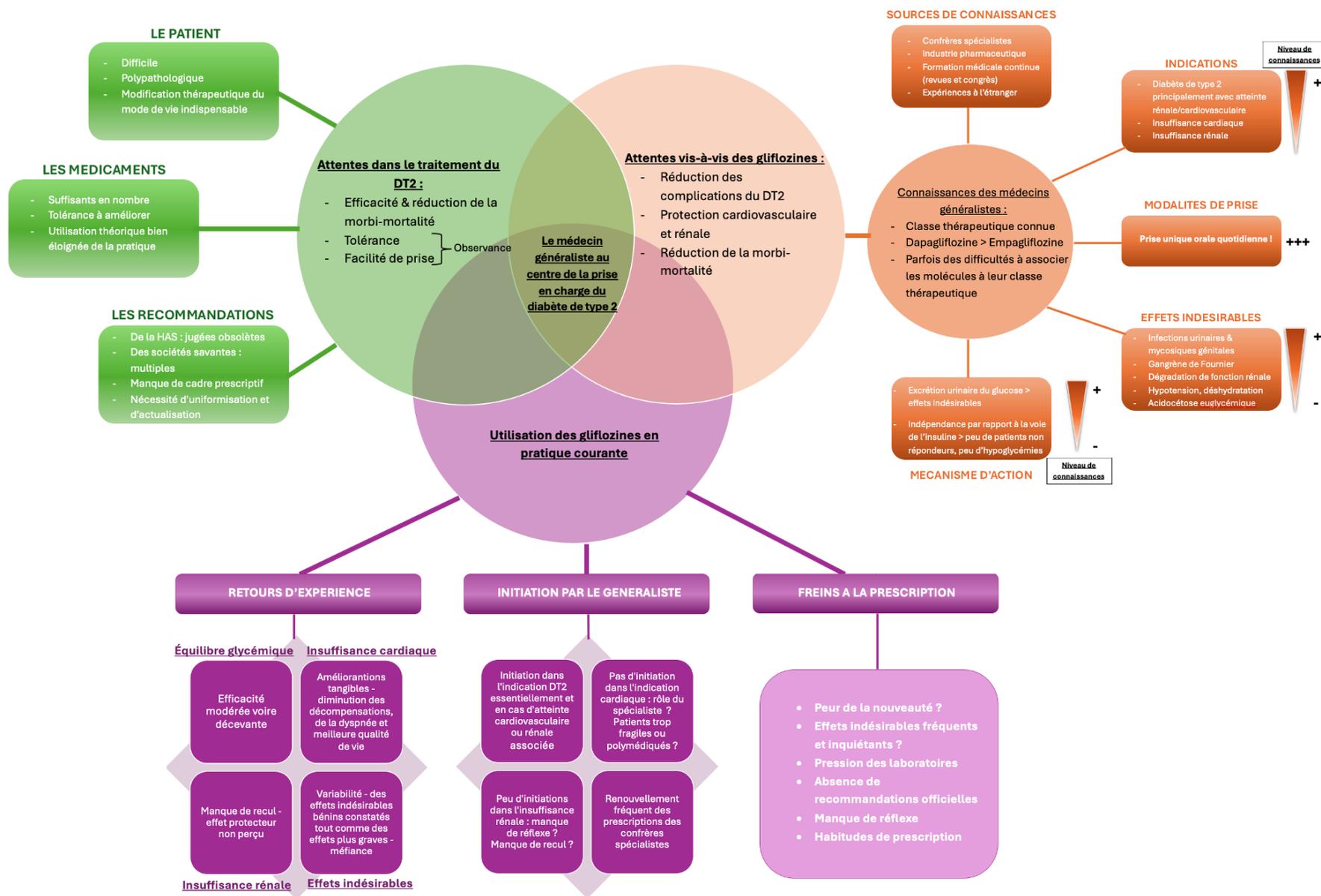


Figure 17 : modèle explicatif des connaissances et de l'usage des gliflozines dans le diabète de type 2 par le médecin généraliste



VI. Discussion

Les médecins généralistes interrogés semblent avoir des connaissances satisfaisantes sur les iSGLT2, qu'il s'agisse des indications, du mécanisme d'action ou encore des effets indésirables.

De ces connaissances découlent des attentes assez importantes notamment en matière de protection cardiovasculaire et de réduction de la morbi-mortalité.

Ils ont tous pu faire l'expérience en pratique de cette classe médicamenteuse et la réponse à leurs attentes est variable et marquée par un manque de recul pour évaluer certains effets particulièrement recherchés. Ils sont également inquiets des effets indésirables.

Du fait de leurs connaissances et de leurs retours d'expérience, ils vont initier le traitement avec plus ou moins de facilité. Le manque de cadre et de recommandations officielles paraît également impacter leurs prescriptions.

A. Résultats

Plusieurs éléments importants sur les iSGLT2 paraissent émerger de ces résultats :

- Cette classe thérapeutique donne l'impression d'être perdue dans un arsenal médicamenteux important mais insuffisant à lui seul pour assurer un équilibre glycémique et une réduction des complications chez le diabétique de type 2.
- Les médecins généralistes semblent avoir un bon niveau de connaissances concernant les gliflozines et leur indication dans le diabète de type 2.
- Les iSGLT2 paraissent apporter une réponse partielle aux attentes théoriques des médecins en matière d'efficacité et de tolérance.

1. Des thérapeutiques médicamenteuses à foison dans le diabète de type 2 : pour les médecins généralistes, cela n'est pas suffisant.

⇒ Réduire la morbi-mortalité

Les praticiens interrogés s'accordent à dire qu'ils ont suffisamment de traitements antidiabétiques à leur disposition pour assurer l'équilibre glycémique de leurs patients.

Cependant, ce qu'ils cherchent à obtenir en priorité ce n'est pas une HbA1c parfaite mais bien une réduction des complications du diabète et de la morbi-mortalité qui en découle.

La classe des iSGLT2 semble très prometteuse dans ce domaine et pourrait donc en théorie répondre à leurs attentes. En effet, les études EMPAREG OUTCOME (36) et CANVAS (37) ont montré une réduction de 14% des événements cardiovasculaires majeurs. Résultats qui ont été corroborés en vie réelle dans l'étude CVD REAL (39) avec mise en évidence d'un effet classe.

⇒ **Améliorer la tolérance**

Au-delà de l'efficacité, les médecins généralistes attendent d'un antidiabétique oral qu'il soit bien toléré car c'est un gage d'observance. Ils ont souligné le fait qu'ils trouvent que les nouvelles classes médicamenteuses, notamment analogues de GLP1 et iSGLT2, ne sont pas particulièrement bien tolérées et que la recherche devrait autant s'axer sur l'efficacité que sur la tolérance.

Ce ressenti n'est pas toujours retrouvé dans les thèses récemment rédigées. En effet, la thèse de M. Laforest sur « les habitudes de prescription des iSGLT2 chez les médecins généralistes marnais en 2023 » (55) ne mettait pas cette problématique en exergue : les 12 médecins interrogés semblaient accorder aux iSGLT2 un profil de tolérance correct. Cependant, cette thèse soulignait également le manque de connaissances de ces mêmes médecins sur la classe thérapeutique, ce qui a pu impacter sur leur appréciation de la tolérance.

En ce qui concerne les analogues de GLP1, également considérés comme nouvelle classe médicamenteuse : dans la thèse de A. Rousseau (56), les médecins généralistes interrogés semblaient satisfaits de la tolérance de ces molécules ; mais ce n'était pas le cas dans la thèse de C. Foyard (57) où 75% des médecins interrogés déclaraient avoir constaté des effets indésirables chez leurs patients.

Les avis semblent être divergents, il pourrait donc être intéressant à l'avenir de mener un travail global sur la perception de la tolérance des nouvelles classes médicamenteuses du DT2 par les médecins généralistes.

⇒ Modifier les modes de vie

Outre, la panoplie médicamenteuse, c'est une modification thérapeutique du mode de vie (MTMV) que semblent chercher les médecins généralistes. Lors des entretiens, ils sont plusieurs à avoir fait état d'un manque d'éducation thérapeutique chez leurs patients que ce soit en termes d'alimentation ou d'activité physique. Ils avouent rencontrer des difficultés à leur faire changer leurs habitudes.

Les praticiens estiment que l'ETP est indispensable à l'amélioration de l'équilibre glycémique. Cette vision est concordante avec la reconnaissance par la loi HPST de 2009 de l'ETP comme étant une stratégie thérapeutique à part entière. Les très récentes recommandations de la HAS (2024) sur le DT2 vont une nouvelle fois dans ce sens et placent les mesures de MTMV en haut des priorités : elles sont le traitement de première intention et un prérequis indispensable à la prise en charge du patient diabétique de type 2 (58).

Dans le Loir-et-Cher, il existe plusieurs structures dédiées à l'ETP et notamment le groupement Santé EsCALE41 qui assure, outre la fonction de Disposition d'Appui à la Coordination, la coordination de l'ETP et des Maisons Sport Santé 41 (MSS).

La branche ETP propose un parcours éducatif, adapté au profil de chaque patient diabétique, qui se compose de séances individuelles et collectives avec pour objectifs d'améliorer la compréhension du diabète et sa gestion et donc d'en limiter l'impact négatif sur la qualité de vie. La MSS a une action complémentaire de promotion de l'activité physique via l'accueil, l'orientation et la proposition d'activité physique adaptée (APA). Ces structures sembleraient donc en théorie pouvoir répondre aux besoins des généralistes en matière d'ETP.

Prenons le cas de l'activité physique, la thèse de C. Brédif de 2022 (59) sur la prescription d'APA en lien avec la MSS mettait en évidence le fait que les généralistes attribuaient un rôle central à l'APA mais que sa prescription restait insuffisante. Plusieurs freins étaient évoqués et notamment le manque de visibilité des missions de SE 41, à replacer dans le contexte de période post-COVID et d'ouverture récente de la structure.

À ce jour, les médecins interrogés dans notre étude semblent toujours éprouver des difficultés avec l'éducation thérapeutique, malgré la disponibilité de ces structures. Il pourrait être intéressant, dans ce contexte, de mener une étude complémentaire pour mieux comprendre les obstacles persistants à l'utilisation optimale de ces ressources.

Par exemple, une enquête pourrait explorer les facteurs tels que la communication entre les généralistes et les structures d'ETP, la formation continue des médecins sur l'utilisation de ces ressources, et les perceptions des patients sur l'ETP et l'APA.

⇒ **Actualiser les recommandations**

Concernant les recommandations officielles, les praticiens interrogés fin 2023, font tous état d'un cruel manque en la matière. Ils déplorent l'absence d'actualisation des recommandations de la HAS depuis 2013 et considèrent qu'une prise de position par la SFD est un élément intéressant mais non suffisant pour conforter leurs prescriptions.

Ce sentiment a aussi été retrouvé dans la thèse de A. Jehhl, J. Bezault et F-L Velayoudoum (60) où 85 médecins généralistes établis en Guadeloupe ont répondu à une enquête visant à évaluer leurs connaissances et leur usage des gliflozines dans le DT2 en 2023.

Pour tenter de remédier à ce problème, dans le contexte de sa thèse de médecine générale, D. Labesse (61) a créé un outil d'aide à la prescription des gliflozines à destinée du médecin généraliste. Par la méthode Delphi, elle a obtenu un consensus après sollicitation de 18 experts (généralistes ou spécialistes) et a créé le site internet <https://mediglif.com>. Il permet de déterminer s'il y a indication à prescrire une gliflozine, quelle molécule et à quel dosage en prenant en compte l'indication et les comorbidités du patient. Une belle initiative dans un contexte de carence en recommandations.

2. Un bon niveau de connaissances et des sources d'informations variées

⇒ **A propos des connaissances des médecins généralistes sur la classe des iSGLT2**

L'ensemble des praticiens interrogés connaît la classe des gliflozines, même s'il y a parfois une légère confusion initiale. Ils ont tous déjà initié et/ou renouvelé les prescriptions de leurs confrères spécialistes. Ceci est confirmé dans les travaux précédemment menés : dans l'étude préliminaire menée par A. Jehl (60), 94% des médecins généralistes connaissent la classe thérapeutique et dans celle de L. Jacquemin (62) on atteint près de 95%.

Dans notre analyse, les médecins ont des connaissances assez complètes sur les iSGLT2, ils sont par exemple 7/10 à connaître le mécanisme d'action. Ils le retiennent principalement du fait des effets indésirables qui en découlent. En revanche, ils n'en connaissent pas le principal atout à savoir l'indépendance par rapport à la voie de l'insuline et donc le faible risque d'hypoglycémie et la faible proportion de patients non répondeurs. Cela contribue peut-être à expliquer pourquoi la méfiance semble ressortir de leurs opinions quant à cette classe. Cette question n'a pas été évoquée dans les entretiens des autres thèses et il est difficile de savoir si notre constat est représentatif étant donné le faible échantillon et sa restriction géographique.

Les généralistes interrogés en maîtrisent également les 3 grandes indications : tous sont au fait de son indication dans le diabète de type 2, ils sont plus de la moitié à l'être pour l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale nues. Bien que notre étude soit qualitative, l'impression générale qui ressort est une meilleure connaissance des iSGLT2 par les médecins de notre échantillon que ceux des autres études telle que celle de A. Jehl, où ils sont seulement 55% à connaître les indications (60).

⇒ **A propos des sources de connaissances des médecins généralistes**

Les praticiens de notre étude tirent leurs connaissances en majorité de leurs collègues spécialistes, de la formation médicale continue (congrès, formation au sein d'hôpitaux de proximité) ou bien de la visite médicale.

- **Le rôle des médecins spécialistes**

Les praticiens de l'échantillon sont plus de la moitié à avoir découvert cette classe grâce aux spécialistes que ce soit par le biais de courriers sur la prise en charge des patients, de leurs ordonnances ou alors des formations auxquelles ils participent ; formations réalisées principalement par des diabétologues ou néphrologues au sein des hôpitaux de proximité.

Concernant leurs échanges avec les diabétologues, ils sont plusieurs à souligner leur disponibilité et à affirmer pouvoir les concerter quand ils pensent à introduire une gliflozine chez un de leurs patients. La communication semble être facile, malgré le manque d'endocrinologues, ce qui explique peut-être en partie que les médecins généralistes maîtrisent mieux l'indication diabète de type 2 que les autres indications.

L'indication rénale est moins bien connue et les généralistes soulignent la difficulté à pouvoir adresser au néphrologue. Ce phénomène est retrouvé dans la thèse de M. El Anouni qui souligne la fragilité du lien médecine de ville- hôpital (63).

Quant à l'indication cardiaque, elle est connue mais son intérêt pas toujours bien compris : certains généralistes déplorent le manque de concertation entre le cardiologue et le médecin traitant lors de l'introduction ; d'autres estiment que la prescription de la gliflozine dans cette indication est plutôt du ressort du spécialiste. Ils sont plusieurs à souligner le fait qu'il est difficile pour eux de manipuler les traitements de l'insuffisance cardiaque chez des patients qui sont souvent polypathologiques.

A n'en pas douter, ces éléments sont à mettre en lien avec la démographie médicale actuelle : la région Centre reste l'une des moins bien dotées en spécialistes avec par exemple 2.2 néphrologues/100 000 habitants pour une moyenne Nationale à 2.9 ou encore 8.9 cardiologues/100 000 habitants (Nationale 10.9) (source DREES 2022) (64). Le lien généraliste-spécialiste ne peut que s'en retrouver fragiliser.

- Le rôle des visiteurs médicaux

Au sein de l'échantillon, ils sont 3 médecins à mentionner le rôle de l'industrie pharmaceutique dans leur formation. La visite médicale semble leur apporter des connaissances utiles dans leur pratique quotidienne.

Cependant, il est légitime de se demander si elles ne sont pas partielles voire biaisées, ce qui a été mis en évidence dans l'étude multicentrique sur « les facteurs associés à la prescription médicamenteuse en médecine générale » de D. Darmon et al. publiée en 2015 (65). Cette étude confirme également que la visite des représentants pharmaceutiques génère une augmentation de la quantité et du coût des médicaments prescrits en parallèle d'une diminution de la qualité des prescriptions médicamenteuses.

Ceci était d'ailleurs sous-entendu par MG 3 qui, devant l'insistance des visiteurs médicaux, aurait plutôt tendance à se méfier voire à ne pas prescrire. Dans sa thèse sur « la formation médicale continue des médecins généralistes en Rhône- Alpes » en 2017, P. Proton réalise une enquête quantitative auprès de 140 médecins généralistes afin de comparer l'accès à la formation en milieu rural et en milieu urbain. Dans ses conclusions, elle rapporte que les médecins du groupe rural font moins confiance à l'industrie pharmaceutique qu'aux organismes de FMC (66) ; ce qui, ici, semblerait être le cas également.

- L'impact de l'exercice en milieu rural sur l'accès à la formation médicale continue

La population étudiée dans cette thèse s'intéressait exclusivement aux médecins généralistes exerçant en milieu rural ou semi-rural. Les médecins interrogés semblaient avoir des connaissances assez précises sur les gliflozines, ce qui n'était pas forcément attendu et plutôt discordant par rapport aux résultats des autres thèses citées précédemment. Ils ne semblaient pas souffrir d'un manque d'accès aux formations malgré leur exercice en milieu rural.

On aurait pu penser, intuitivement, qu'ils bénéficieraient d'un moins bon accès à la formation que leurs collègues de la ville, du fait de l'éloignement géographique des spécialistes ou des hôpitaux mais ce n'est à priori pas le cas. Dans la thèse de P. Proton (66), précédemment citée, les conclusions vont dans le même sens : peu de différences significatives en termes de formation ont émergé entre milieu urbain et milieu rural.

Au Canada, cette différence en termes de formation semblerait pourtant être réelle si l'on en croit La Société de La Médecine Rurale du Canada (SMRC).

En effet, un Programme National de Formation et Compétences Avancées pour la pratique Rurale a été mis en place afin d'accroître les possibilités d'accès à la formation des médecins en exercice en milieu rural (67). L'objectif est de leur permettre d'acquérir des connaissances et compétences spécifiques grâce à un soutien et à un financement, garantissant ainsi à leurs patients l'accès à des soins de haute qualité près de chez eux.

La SMRC participe à un projet plus vaste de réforme du système de santé Canadien qui vise à garantir à tout un chacun l'accès à des soins primaires complets. Il est légitime de se demander si ce modèle ne pourrait pas apporter des éléments de réponse au système de santé Français qui paraît actuellement être en grande difficulté.

3. Une réponse partielle aux attentes théoriques des médecins généralistes

⇒ En matière d'efficacité sur l'équilibre glycémique

Les retours d'expériences des médecins interrogés sont divergents en matière d'équilibre glycémique et de réduction de l'HbA1c. Certains ont rapporté une baisse notable de l'HbA1c, atteignant presque 1 %, ce qui les satisfait pleinement.

En revanche, une proportion non négligeable estime que la réduction de l'HbA1c est modérée, souvent aux alentours de 0,5 %, ce qui est selon eux comparable à l'efficacité d'autres antidiabétiques oraux tels que les inhibiteurs de la DPP-4.

Pour rappel, la baisse d'HbA1c constatée dans les différents essais est entre 0.5 et 0.9%. Deux facteurs l'influencent : la baisse est d'autant plus importante que l'HbA1c est élevée mais elle est d'autant plus faible que le DFG est faible.

L'efficacité moindre constatée par certains médecins peut probablement s'expliquer par plusieurs éléments :

- Les praticiens affirment introduire les iSGLT2 principalement chez les diabétiques avec comorbidités dont l'insuffisance rénale donc avec un DFG plus faible, donc techniquement l'efficacité à ce niveau sera moindre.
- Ils s'attendent à une baisse d'HbA1c modérée sous iSGLT2 donc ils vont probablement l'introduire sur des HbA1c de départ modérément élevées.
- Ils rappellent qu'ils rencontrent des difficultés à modifier le mode de vie de leurs patients donc la baisse d'HbA1c ne peut être optimale.
- Les médecins qui ont constaté une moindre baisse d'HbA1c sont aussi ceux qui ont rencontré le plus d'effets indésirables, générant probablement un défaut d'observance.

En ce qui concerne les autres travaux menés à ce sujet, dans la thèse de M. Laforest, les médecins reconnaissaient une bonne efficacité hypoglycémiant aux iSGLT2 (55). Cependant, l'échantillon de médecins était faible comme dans notre étude donc il est difficile de juger de sa représentativité. Il pourrait ainsi être intéressant de mener d'autres travaux sur ce sujet mais à plus large échelle et en incluant les caractéristiques initiales (DFG, HbA1c de départ notamment) des patients traités.

Au niveau métabolique, nos praticiens n'ont pas non plus observé de baisse de poids comme attendue théoriquement avec cette classe thérapeutique. Cependant, elle ne figurait pas parmi leurs attentes donc peut-être n'ont-ils pas été vigilants sur ce point. Cette baisse de poids modérée est d'ailleurs à mettre en parallèle avec celle plus importante attendue avec les analogues de GLP1, qui pourrait avoir tendance à reléguer au second plan l'apport des iSGLT2 dans ce domaine.

⇒ En matière d'efficacité dans l'insuffisance cardiaque

Les médecins généralistes interrogés s'attendent à ce que les iSGLT2 apportent des bénéfices significatifs en matière d'insuffisance cardiaque. Les études cliniques, telles que DAPA-HF (40) et EMPEROR-Reduced (41), ont démontré des effets positifs des iSGLT2 sur la réduction des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et l'amélioration de la qualité de vie des patients.

Certains médecins dans notre étude ont observé des améliorations cliniques tangibles chez leurs patients, avec une réduction des épisodes de décompensation, une diminution de la dyspnée et in fine une amélioration de leur qualité de vie.

Ce n'est pas le cas pour tous, une minorité d'entre eux semble ne voir aucune différence mais c'est souvent parce que ces praticiens ne savent pas à quoi s'attendre en termes de bénéfices. Ce sont ces mêmes médecins qui ne comprennent pas l'intérêt des iSGLT2 dans cette indication.

Dans notre étude, les praticiens avouent ne pas être à l'aise avec la manipulation des traitements chez l'insuffisant cardiaque en raison de leur fragilité et de leurs comorbidités.

Pourtant, dans l'étude observationnelle de L. Jacquemin, 68% des médecins généralistes interrogés majorent seuls les traitements de l'insuffisance cardiaque chronique (62) : mais sont-ils bien à l'aise avec leurs prescriptions ? Prescrivent-ils par choix ou par défaut ? On peut se le demander dans un contexte où les délais de rdv chez le cardiologue sont de plus en plus longs, faute de professionnels. Le médecin généraliste semble donc, parfois malgré lui, au centre de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque.

Ainsi, il paraît nécessaire d'améliorer la formation des généralistes dans ce domaine et de renforcer la collaboration cardiologue-généraliste afin d'optimiser l'utilisation des iSGLT2 et ainsi améliorer les résultats cliniques.

On pourrait imaginer, dans une future cohorte prospective, suivre des médecins généralistes sur une période de temps, leur proposer des formations continues et des ressources éducatives spécifiques sur les gliflozines tout au long de cette période, et évaluer les changements dans leurs pratiques de prescription.

⇒ En matière d'efficacité dans l'insuffisance rénale

Tout comme pour l'insuffisance cardiaque, les praticiens sont au fait des résultats des grandes études telles que DAPA-CKD (46) et CREDENCE (45) dans la maladie rénale chronique : les gliflozines ralentissent la progression de la MRC, les événements rénaux majeurs et diminuent la microalbuminurie.

Cependant, ils s'accordent quasiment tous à dire qu'ils ne constatent pas de bénéfice en pratique clinique : seul un médecin semble avoir perçu avec certitude un ralentissement de la dégradation de la fonction rénale.

Parmi les éléments pouvant expliquer ce constat, on retrouve : le manque de recul car l'instauration de la gliflozine est récente chez la majorité de leurs patients et l'effet ne se voit qu'à long terme ; mais également le fait que certains médecins ne savent pas quel critère intermédiaire surveiller pour évaluer la néphroprotection.

Dans l'indication rénale, les médecins semblent réellement faire confiance aux résultats des grandes études et c'est plus par manque de réflexe que par scepticisme qu'ils ne prescrivent pas de gliflozine.

Dans la thèse de M. El Anouni (63), l'initiation des gliflozines par le généraliste dans l'indication rénale était aussi limitée. Cependant, la raison principale semblait être le manque de connaissances plus qu'un manque de réflexe. Les généralistes regrettaient également le défaut de communication avec leurs confrères néphrologues.

Comme le disent les généralistes, c'est le réflexe qui manque : le développement de protocoles cliniques avec des guides pratiques basés sur les dernières preuves pourraient peut-être les aider à prendre en charge de façon plus complète leurs patients atteints de maladie rénale chronique.

⇒ En matière de tolérance

La tolérance des iSGLT2 est une préoccupation majeure pour les médecins généralistes, car elle influence directement l'observance et, par conséquent, l'efficacité globale du traitement. Les retours d'expérience des médecins interrogés dans notre étude mettent en évidence des perceptions divergentes concernant les effets indésirables des iSGLT2.

En comparaison, dans la thèse de M. Laforest, les médecins généralistes attribuaient aux iSGLT2 un profil de tolérance correct (55).

- Infections urinaires et génitales

Les effets indésirables les plus fréquents, à savoir infections urinaires et génitales, sont bien connus des médecins généralistes.

Concernant le surrisque d'infections génitales, il est bien retrouvé dans les méta-analyses d'essais randomisés et dans les registres précédemment cités, mais l'incidence reste faible, environ 1 pour 100 patients par an. Pour les infections urinaires, le surrisque est présent dans certains essais cliniques (EMPAREG (36), EMPEROR(41), DAPA CKD(46)) et dans une méta-analyse (68) mais pas dans la majorité des études d'observation.

Il est possible de limiter ces risques :

- **Lors de l'instauration du traitement**, en évaluant la balance bénéfice-risque en fonction du profil du patient : les patients prédisposés aux infections urinaires ou génitales ne sont pas de bons candidats.
- **En informant bien le patient** des effets indésirables et des mesures préventives : conseils d'hygiène notamment.
- **En traitant rapidement les infections** : le risque est plus élevé les premiers mois, mais une infection ne signifie pas une récurrence inévitable. Le traitement est généralement simple et ne nécessite pas l'arrêt des gliflozines.

En conclusion, bien que les infections urinaires et génitales soient des effets indésirables fréquents des iSGLT2, leur incidence peut être gérée efficacement grâce à une sélection judicieuse des patients, une éducation adéquate sur les mesures préventives et une prise en charge rapide des infections. Cela permet de continuer à bénéficier des avantages thérapeutiques des gliflozines tout en minimisant les risques pour les patients.

- Risque d'hypoglycémie

Mentionné par plusieurs médecins, le risque d'hypoglycémie ne suscite cependant pas d'inquiétude particulière, car il ne survient que lorsqu'il y a une association avec d'autres antidiabétiques. La majorité des praticiens considèrent même que c'est le grand atout de cette classe thérapeutique. En effet, d'après les données de la littérature (essais randomisés et méta-analyses), les gliflozines ne provoquent pas d'hypoglycémies lorsqu'elles sont utilisées seules.

Lorsqu'elles sont utilisées en association avec d'autres traitements, le risque d'hypoglycémie existe mais peut être maîtrisé en ajustant la posologie des insulines, sulfamides et glinides. Dans l'article "How and when to use iSGLT2 (gliflozins) in clinical practice: a consensus for clinical practice proposed by the SFD, the SFC, the CNCF and the SFNDT" de F. Diévert, P. Darmon, JM Halimi al., les auteurs proposent un protocole d'ajustement des antidiabétiques lors de l'instauration des iSGLT2 à destinée des médecins généralistes (69). Ce protocole est basé sur le taux initial d'HbA1c et la survenue ou non d'hypoglycémies dans les six derniers mois.

- Déplétion volémique et hypotension

Cet effet délétère est également mentionné mais seulement par une minorité de praticiens et semble relativement méconnu. Cependant, ces effets sont en réalité bien documentés et liés à l'action diurétique des iSGLT2.

En pratique, il est possible de prévenir ce risque en faisant preuve de vigilance chez les patients sous antihypertenseurs ou diurétiques de l'anse et les sujets de plus 75 ans ou fragiles. Cela passe en particulier par la surveillance régulière de la pression artérielle et l'arrêt temporaire de la gliflozine en cas de situation à risque de déshydratation.

- Baisse du DFG à l'instauration de la gliflozine

Une baisse du DFG à l'initiation des iSGLT2 a été constatée par plusieurs praticiens et a conduit, dans chaque cas, à l'arrêt du traitement.

Or, les essais cliniques montrent bien qu'une diminution transitoire du DFG (pouvant aller jusqu'à 30%) peut survenir dans les premiers mois de traitement mais que sur le long terme la diminution du DFG est moindre sous gliflozine que versus placebo. Elle ne justifie donc pas l'arrêt de la gliflozine, bien au contraire.

Le manque de connaissances du généraliste semble transparaître à ce niveau.

- Acidocétose euglycémique

Parmi les médecins interrogés, seul un d'entre eux évoque le risque d'acidocétose pourtant bien réel sous gliflozine. Il concernerait 1 à 2 cas pour 1000 patients-année. L'acidocétose sous iSGLT2 est d'autant plus dangereuse que la glycémie qui l'accompagne n'est que modérément élevée : cela en fait un évènement difficile à repérer.

Le médecin généraliste doit être très vigilant dans les situations à risque (faible prise alimentaire, déshydratation, alcool, insulinothérapie associée, chirurgie) et a dans ces circonstances, un rôle d'information très important auprès de son patient : comme le souligne la HAS dans sa réévaluation des gliflozines fin 2020 (24, 28), le patient doit savoir repérer les signes d'acidocétoses (nausées, anorexie, soif, asthénie etc.) et être en mesure de réaliser une cétonémie capillaire.

Or, les généralistes interrogés semblent très peu informés de ce risque – comment peuvent-ils alors prévenir leurs patients ? Une amélioration des connaissances semble ici indispensable.

- Gangrène de Fournier

La gangrène de Fournier est connue de la majorité des médecins comme potentiel effet délétère rare et c'est une grande source d'inquiétude.

Cependant, le lien de cause à effet entre gangrène de Fournier et gliflozine n'est pas clairement établi : pas de surrisque mis en évidence dans les grands essais cliniques, mais plusieurs cas rapportés par les données de pharmacovigilance de la FDA (53).

Etant donné la gravité de l'effet, il est mentionné dans le RCP des gliflozines et a fait l'objet d'une alerte de l'ANSM en 2020 (70).

Le patient doit savoir reconnaître les signes évocateurs tels que fièvre, douleur/érythème/tuméfaction périnéale, interrompre le traitement et consulter au plus vite en cas de survenue.

- Comparaison du profil de tolérance par rapport aux autres antidiabétiques

En comparaison avec d'autres classes d'antidiabétiques, les iSGLT2 ont un profil de tolérance distinct qui peut susciter des inquiétudes chez le professionnel de santé.

En effet, le médecin généraliste est habitué à faire face aux hypoglycémies et aux troubles digestifs sous antidiabétiques – ce qui est différent avec les iSGLT2 et sort le praticien de sa zone de confort.

Par exemple, les inhibiteurs de la DPP-4 sont souvent perçus comme ayant un meilleur profil de tolérance avec moins d'effets indésirables graves, mais leur efficacité hypoglycémiante est jugée moins marquée. Les analogues du GLP-1 sont efficaces pour réduire l'HbA1c et offrent des bénéfices cardiovasculaires, mais leurs effets indésirables gastro-intestinaux sont souvent considérés comme un inconvénient majeur. La metformine reste un pilier du traitement en raison de son efficacité et de son profil de tolérance favorable, bien que ses effets indésirables gastro-intestinaux puissent être problématiques. Les sulfamides, bien qu'efficaces, sont associés à un risque accru d'hypoglycémies, ce qui constitue une préoccupation majeure.

En comparaison, les iSGLT2 ont l'avantage d'un faible risque d'hypoglycémie en monothérapie, bien que des effets indésirables tels que les infections urinaires et génitales, la déplétion volémique et l'acidocétose euglycémique soient des préoccupations spécifiques.

En conclusion, il semble que les généralistes aient de bonnes connaissances des effets secondaires fréquents et bénins. Cependant, en ce qui concerne les effets indésirables plus rares mais aussi plus graves, leurs connaissances semblent plus limitées, ce qui pourrait avoir des conséquences graves pour leurs patients.

Peut-être que l'on peut attribuer cela, en partie, à leurs sources de connaissances : les laboratoires pharmaceutiques y contribuent beaucoup et les informations apportées peuvent parfois être biaisées ; en ce sens, il semblerait plus adapté de privilégier des formations plus neutres, pourquoi pas délivrées par les médecins spécialistes et ainsi accroître la collaboration entre ces derniers et le généraliste.

B. Forces et limites

1. La recherche qualitative

La recherche qualitative permet d'explorer en profondeur les perceptions et le vécu des médecins généralistes concernant les iSGLT2.

Cette méthodologie révèle des aspects souvent invisibles dans les études quantitatives et permet d'adapter les questions en fonction des réponses des participants, garantissant des données complètes et pertinentes.

Cependant, l'absence de données quantitatives complémentaires réduit la capacité à mesurer l'ampleur des perceptions et des pratiques rapportées.

2. La méthode de recrutement

Concernant la méthode de recrutement, le choix des participants s'est fait de proche en proche selon le réseau de l'investigateur en fonction des caractéristiques suivantes : âge, sexe, mode d'exercice (seul ou en groupe), accueil d'étudiants et durée d'installation en libéral. L'objectif était d'obtenir une variation maximale des profils, ce qui n'a pas forcément été le cas : l'échantillon comportait une grande majorité de femmes et de praticiens jeunes et récemment installés ; ceci probablement en raison de similitudes avec le profil de l'investigateur.

Cependant, cette méthode a tout de même permis d'obtenir une saturation des données au 10^{ème} entretien.

Par ailleurs, en restreignant la population aux médecins exerçant en milieu rural/semi-rural, l'étude a pu s'intéresser aux défis spécifiques propres à la pratique dans ces contextes et à l'existence d'éventuels obstacles à l'accès à l'information.

A contrario, la restriction de taille de l'échantillon et la limitation géographique peuvent aussi créer un biais et limiter la généralisation des résultats.

3. Le recueil des données

En ce qui concerne le recueil des données, pour éviter une recherche sur le sujet par les médecins interrogés, seul un thème général leur a été donné en amont : « les thérapeutiques du diabète de type 2 ».

Les entretiens ont été réalisés soit par téléphone soit au cabinet des médecins, en fonction de leurs disponibilités et de leurs préférences de sorte qu'ils soient le plus possible à leur aise. Ils ont été informés de l'enregistrement sur dictaphone, de l'anonymisation des données et de la destruction ultérieure des entretiens.

Le point de vue de l'investigateur sur les iSGLT2 n'a pas été partagé avec les participants afin de ne pas les influencer. Cependant, étant novice dans le domaine, il a pu involontairement guider leurs réponses ou limiter les entretiens par manque de répartie.

4. L'analyse des données

L'analyse inductive générale a permis de dégager des thèmes directement à partir des données et était particulièrement adaptée pour la description des représentations et perceptions des médecins généralistes sur les iSGLT2.

Le codage des verbatims a été effectué manuellement, sans logiciel d'analyse, ce qui a pu limiter son efficacité et induire une certaine subjectivité. L'investigateur novice a pu apporter une certaine fraîcheur dans l'analyse mais également un manque d'expérience qui a probablement influencé la rigueur de l'interprétation des données. Cependant, un second codage a été réalisé par un tiers formé sur le sujet et sur l'analyse inductive générale pour améliorer la fiabilité de l'analyse.

De plus, la suffisance des données a été atteinte assurant une couverture exhaustive des thèmes pertinents.

C. Perspectives : apport des nouvelles recommandations de la HAS 2024 dans la stratégie thérapeutique chez le patient diabétique de type 2.

Les entretiens effectués dans le cadre de cette thèse ont été réalisés de juin à décembre 2023, avant la publication des nouvelles recommandations de la HAS sur la prise en charge du diabète de type 2.

Les médecins interrogés l'ont bien fait sentir : ils étaient perdus dans les diverses publications des sociétés savantes et manquaient de cadre officiel. Il peut être intéressant à ce jour de se demander si les recommandations fraîchement sorties vont pouvoir répondre aux attentes des médecins généralistes.

Ces recommandations mettent une nouvelle fois l'accent sur l'individualisation des objectifs thérapeutiques en fonction du profil du patient : approche centrée patient qui peut évoluer au fil du temps et doit être réévaluée régulièrement.

1. La modification thérapeutique du mode de vie : une approche à prioriser ?

Cette année, la HAS insiste beaucoup plus sur la nécessaire modification thérapeutique du mode de vie (MTMV) et rappelle qu'en première intention la prise en charge d'un diabète de type 2 est non médicamenteuse (58).

En dehors de situations particulières (par exemple hyperglycémie majeure au moment du diagnostic), un préalable indispensable à la mise en place d'un traitement médicamenteux est le changement des habitudes de vie : cela passe par la lutte contre la sédentarité avec la promotion de l'activité physique, adaptée ou non ; la prise en charge nutritionnelle et l'éducation thérapeutique.

Diabète de type 2 : les piliers de la prise en charge



Figure 18 : piliers de prise en charge du diabète de type 2 (synthèse de la HAS concernant « La stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2 » mai 2024) (58).

Les médecins interrogés dans notre étude l'ont évoqué spontanément et à plusieurs reprises : ce qui est compliqué avec la population diabétique de type 2, c'est la MTMV et pourtant, elle est cruciale – sans elle difficile de parvenir à un équilibre glycémique et ce malgré tout l'arsenal médicamenteux à portée de main. Ce sentiment est donc partagé mais les médecins ont-ils réellement les moyens de la mettre en œuvre ?

En 2023, C. Julienne a mené une étude qualitative sur les pratiques de l'ETP dans le DT2 par les médecins généralistes dans le secteur de Blois (71). Son analyse nous apporte quelques éléments de réponse. Tout d'abord, elle mettait en évidence le fait que l'offre d'ETP dans le Loir-et-Cher ne faisait que croître depuis plusieurs années : cliniques privées (3 structures), groupement Santé Escale 41, ou encore filière ETP des CH Blois et Vendôme-Montoire (site prevaloir.fr) (72).

Les professionnels du département semblent donc avoir suffisamment de structures sur lesquelles s'appuyer et le problème vient plutôt du fait qu'ils n'en connaissent pas forcément l'existence. C. Julienne souligne également la carence de formation à l'ETP dans le cursus du MG et le manque de collaboration avec les professionnels de l'ETP (71) – éléments à améliorer pour une prise en charge optimisée du patient diabétique de type 2.

2. La prise en charge médicamenteuse : les nouvelles classes enfin intégrées à la stratégie thérapeutique !

En accord avec les sociétés savantes, la HAS donne la priorité à la prévention des complications cardiovasculaires et rénales et donc aux nouvelles classes thérapeutiques – place aux analogues de GLP1 et aux inhibiteurs de SGLT2. La prise en charge du diabétique de type 2 va au-delà de la recherche de l'équilibre glycémique et doit tenir compte des « *bénéfices associés des molécules en termes de prévention et gestion cardiovasculaire et rénale et également de leur impact pondéral* » (HAS 2024).

Les thérapeutiques médicamenteuses arrivent en seconde intention après la MTMV et l'instauration peut commencer par une monothérapie voire une bithérapie d'emblée.

La metformine reste le traitement de première intention pour normaliser la glycémie ; à la différence qu'elle peut être immédiatement associée avec un iSGLT2 ou un aGLP1 en fonction du statut cardiovasculaire et rénal du patient et indépendamment de la valeur d'HbA1c – comme résumé par la figure 19 ci-dessous.

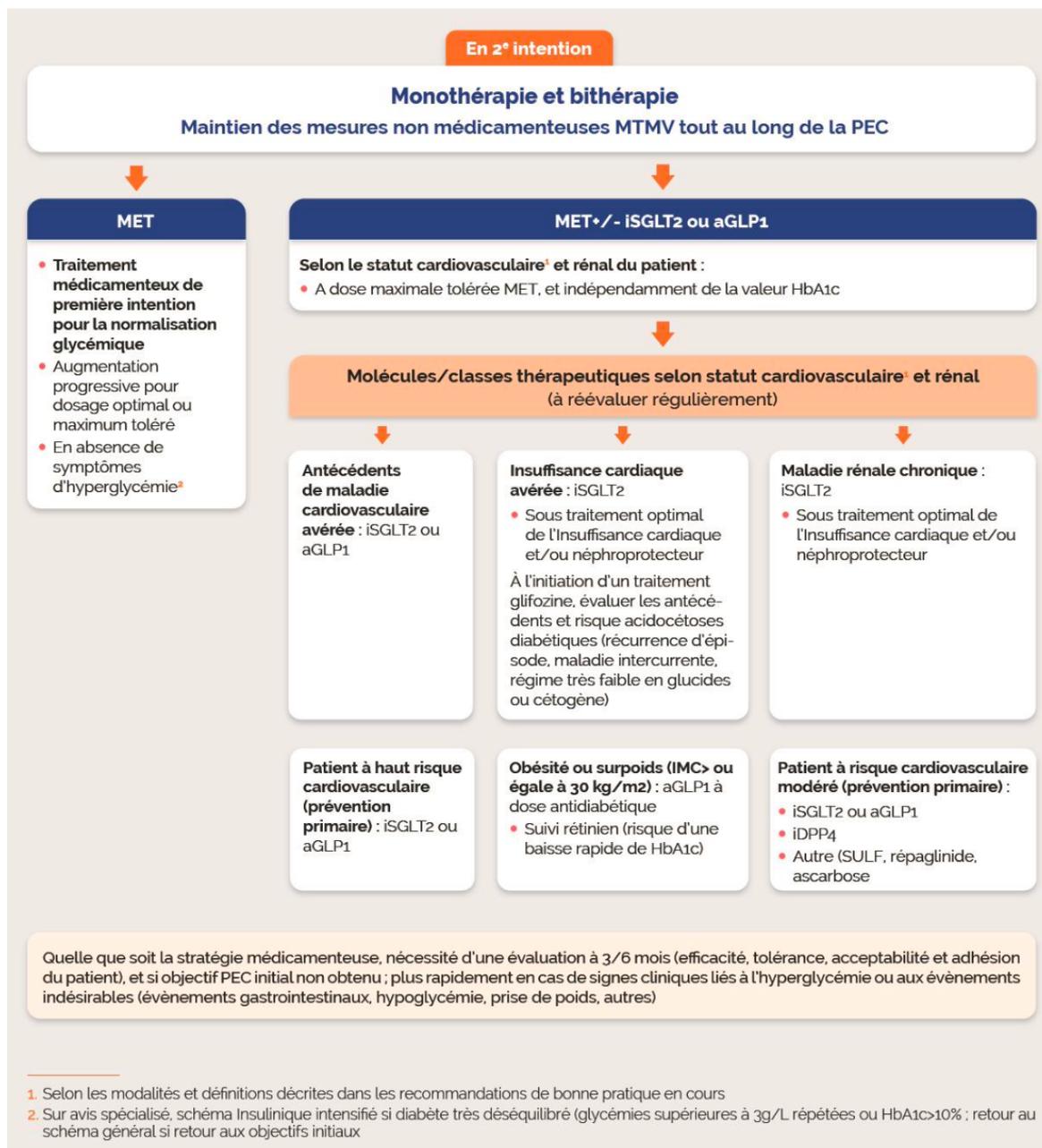


Figure 19 : Diabète de type 2 : prise en charge médicamenteuse – monothérapie et bithérapie (58).

En cas d'intolérance à la metformine, la HAS conseille de privilégier les aGLP1 et les iSGLT2 voire les iDPP4 (en l'absence de maladie CV ou rénale). Cependant, ces molécules ne sont malheureusement pas encore remboursées dans cette indication, en raison d'un SMR jugé insuffisant...

Au niveau glycémique, lorsqu'une bithérapie s'avère nécessaire avec la metformine ce sont donc logiquement les aGLP1 et les iSGLT2 qui sont indiqués en premier lieu. Et, comme les pratiques des médecins le laissent présager, les sulfamides hypoglycémisants sont maintenant relégués au second plan ; en raison des risques d'hypoglycémies sévères et de leur absence de bénéfices cardiovasculaires et rénaux. Les iDPP4, considérés comme l'option la plus simple en pratique clinique, gardent leur utilité en bithérapie chez le patient indemne d'atteinte CV/rénale.

En conclusion, les pratiques et les desideratas des médecins généralistes interrogés semblent se refléter dans les nouvelles recommandations de la HAS : il est à espérer que ces dernières conforteront les médecins dans leurs prescriptions, rempliront leur rôle de guide et allègeront leurs quelques réticences quant à la prescription des nouvelles classes thérapeutiques.

Ainsi, il pourrait être intéressant à l'avenir de réaliser une étude longitudinale mixte afin d'évaluer l'impact de ces nouvelles recommandations sur l'adoption et les pratiques de prescription des nouvelles classes thérapeutiques par les médecins généralistes.

VII. Conclusion

Le diabète de type 2 est une pathologie chronique prévalente génératrice de nombreuses complications notamment cardiovasculaires.

Ces dernières années, la prise en charge du patient diabétique s'est considérablement modifiée : l'approche centrée patient est devenue la norme et la réduction du risque cardiovasculaire, une priorité.

Ainsi, les thérapeutiques médicamenteuses ont dû s'adapter : avec l'avènement des analogues de GLP1 et leur galénique innovante puis avec l'arrivée des inhibiteurs de SGLT2, considérés comme une véritable révolution dans bien des domaines.

Le médecin généraliste, au centre de la prise en charge du patient diabétique, doit lui aussi faire preuve de réactivité et modifier ses pratiques. Dans notre travail, les praticiens semblent être en passe de réussir : les gliflozines, arrivées sur le marché français en 2020, sont déjà bien connues des généralistes.

A la différence des autres travaux menés sur le sujet, notre étude a mis en évidence le bon niveau de connaissances de nos médecins sur les iSGLT2, qu'il s'agisse de leurs indications, de leur mécanisme d'action ou des effets indésirables qui leurs sont imputables.

En conséquence, leurs attentes vis-à-vis de ces molécules sont d'autant plus importantes. Au-delà de l'obtention d'un équilibre glycémique, les généralistes ont un objectif : réduire les complications cardiovasculaires et la morbi-mortalité de leurs patients tout en leur garantissant une qualité de vie satisfaisante. Les gliflozines sont-elles la solution qu'ils attendaient ?

Les avis de nos médecins sur la question sont divergents. Cependant, quelques tendances semblent faire surface. Pour ce qui est de l'obtention d'un équilibre glycémique, ils s'accordent à dire que ce n'est pas l'atout principal de cette classe médicamenteuse et jugent son efficacité modérée ; mais ce n'est pas non plus leur priorité. Dans l'insuffisance cardiaque, leur satisfaction est plutôt bonne et ils constatent une amélioration de la qualité de vie de leurs patients avec une réduction des épisodes de décompensation. Dans la maladie rénale chronique, c'est un peu plus compliqué, les praticiens ne constatent que très rarement des bénéfices et estiment manquer de recul pour les évaluer. Quant à la tolérance, c'est sur ce point que les avis divergent le plus, mais la méfiance semble être le maître mot.

Ainsi, ils ne sont pas tous à l'aise avec l'initiation des gliflozines mais semblent avoir envie de faire confiance aux études et à leurs confrères spécialistes. Ils souhaitent inclure pleinement ces molécules dans leur arsenal thérapeutique. Maintenant, il est légitime de se demander ce qui leur manque pour franchir le cap ?

De nos entretiens transparait, à n'en pas douter, la nécessité d'exercer selon un cadre officiel : nos généralistes saluent le travail des différentes sociétés savantes mais ce dont ils ont besoin c'est avant tout d'une actualisation des recommandations de la HAS ; actualisation qui a vu le jour en mai 2024, peu de temps après la fin de notre étude.

Ces recommandations actent les changements importants qui se profilaient déjà dans la stratégie thérapeutique : une nouvelle ère pour la prise en charge du patient diabétique de type 2 où la priorité est donnée à la réduction du risque cardiovasculaire ; mais aussi un retour aux fondamentaux, l'éducation thérapeutique au service de la modification du mode de vie.

Pour l'avenir, il serait pertinent de mener une nouvelle étude pour évaluer l'impact de ces nouvelles recommandations sur les pratiques des médecins généralistes. Il serait appréciable d'y constater une intégration accrue des nouvelles classes médicamenteuses mais aussi un renforcement de leurs compétences en matière d'éducation thérapeutique et donc une modification durable du mode de vie de leurs patients ; l'objectif final étant la réduction du risque cardiovasculaire et de la morbi-mortalité.

VIII. Bibliographie

1. CEEDMM. Diabète de type 2 - item 247. In: Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques [Internet]. 5ème. Elsevier Masson; 2021. (Référentiels des Collèges). Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/item-245-ue-8-diabete-de-type-2/>
2. Boulnois-Lagache C., Duhot D., Fagot-Campagna A. et al. Principes de dépistage du diabète de type 2 – février 2003. ANAES/Service évaluation des technologies et service évaluation économique [Internet] HAS 2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/diabete_synth_2003.pdf
3. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition [Internet]. Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/>
4. Assurance maladie – Data ameli : pathologies : diabète [Internet]. Assurance Maladie 2024. Disponible sur : https://data.ameli.fr/pages/pathologies/?refine.patho_niv1=Diabète
5. Clémence Fillol, Amivi Oleko, Abdesattar Saoudi et Abdelkrim Zeghnoun, « Exposure of the French population to bisphenols, phthalates, parabens, glycol ethers, brominated flame retardants, and perfluorinated compounds in 2014–2016: Results from the Esteban study », Environment International, vol. 147, février 2021, p. 106340
6. Fosse-Edorh S, Piffaretti C, Saboni L, Mandereau-Bruno L, Bénézet L, Raimond V, et al. Études Entred : un dispositif pour améliorer la connaissance de l'état de santé des personnes présentant un diabète en France – Premiers résultats de la troisième édition conduite en métropole en 2019. Bull Epidemiol Hebd. 2022;(22):383-92. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2022/22/2022_22_1.html
7. Santé publique France – indicateurs : cartes, données et graphiques. [Internet] Santé Publique France. 2024 Disponible sur: https://geodes.santepubliquefrance.fr/#bbox=-736427,7076273,1939228,2449042&c=indicator&f=0&i=diabete.diabete_tx_std&s=2021&t=a01 &view=map2

8. Santé Publique France – Le diabète en France : les chiffres 2020 [Internet] Santé Publique France 2024. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/le-diabete-en-france-les-chiffres-2020>
9. Allain S. Costemalle V. « Les maladies chroniques touchent plus souvent les personnes modestes et réduisent davantage leur espérance de vie ». Etudes et Résultats, n°1243, octobre 22. [Internet] Disponible sur : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications-communique-de-presse/etudes-et-resultats/les-maladies-chroniques-touchent-plus-souvent>
10. International Diabetes Federation. Diabetes and cardiovascular disease. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2016. [Internet] Disponible sur : www.idf.org/cvd
11. CUEN. Néphropathies diabétiques – item 245. 8^{ème} édition. Ellipses 2020 (Référentiel des collèges).
12. Collet L. Avis n° 2023.0034/AC/SEAP du 27 septembre 2023 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la modification des conditions d’inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l’article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale de plusieurs actes relatifs au dépistage ciblé annuel de la maladie rénale chronique chez l’adulte. [Internet] HAS 2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-09/ac_2023_0034_avis_rapport_albuminurie_creatininurie_mrc.pdf
13. KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes. Published by Elsevier Inc. on behalf of the International Society of Nephrology. Kidney International (2022) 102 (Suppl 5S), S1–S127
14. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 « Recommandation pour la pratique clinique » Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf

15. Groupe de travail de la Société Française de néphrologie « Evaluation de la fonction rénale et de la protéinurie pour le diagnostic de la maladie rénale chronique chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique ». *Néphrologie & Thérapeutique* Volume 5, Issue 4, Juillet 2009, Pages 302-305.
16. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration , SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 25, 1 July 2021, Pages 2439–2454, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
17. Valdes-Socin H, Scheen AJ,, Jouret F, Grosch S, Delanaye P, « De la découverte de la phlorizine (une histoire Belge) aux inhibiteurs de SGLT2» *Rev Med Liege* 2022; 77 : 3 : 175-180
18. J. Girard « Mécanisme d'action des inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose de type 2 (SGLT2) » Elsevier Masson - Médecine des maladies Métaboliques - Janvier 2015 – Vol. 9 – Suppl 1.
19. Powell DR, Dacosta CM, Gay J, et al. Improved glycemic control in mice lacking SglT1 and SglT2. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;304:E117-30.
20. European Medicines Agency – Home – Medicines : Zynquista [Internet] EMA – Disponible sur <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynquista>
21. HAS Commission de la Transparence Forxiga® 2014. [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13349_FORXIGA_PIC_INS_Avis2_CT13349.pdf
22. HAS Commission de la Transparence Jardiance ®2014 [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2003853/fr/jardiance-empagliflozine-antidiabetique-oral

23. HAS Commission de la Transparence Invokana® 2014 [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1776989/fr/invokana-canagliflozine
24. HAS Commission de la Transparence Réévaluation Forxiga ® 2020. [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3218350/fr/forxiga-dapagliflozine
25. HAS Commission de la transparence mars 2021 Nouvelle indication Forxiga ®. [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263915/fr/forxiga-dapagliflozine-propanediol-monohydrate
26. HAS Commission de la transparence octobre 2021 Extension indication Forxiga ®. [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3305327/fr/forxiga-dapagliflozine-maladie-renale-chronique
27. HAS Commission de la transparence octobre 2023 Extension indication Forxiga ®. [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3473435/fr/forxiga-dapagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-fevg
28. HAS Commission de la transparence octobre 2020 Réévaluation Jardiance ® [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3218344/fr/jardiance-empagliflozine
29. HAS Commission de la transparence janvier 2022 Nouvelle indication Jardiance ® [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3315443/fr/jardiance-icc-empagliflozine
30. HAS Commission de la transparence juin 2022 Nouvelle indication Jardiance ® [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352200/fr/jardiance-empagliflozine-insuffisance-cardiaque-chronique-symptomatique
31. HAS Commission de la transparence janvier 2024 Extension indication Jardiance ® [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3497011/fr/jardiance-empagliflozine-maladie-renale-chronique

32. Scheen AJ. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2015; 75:33-59.
33. Ai X, Yang W, Gao X, et al. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis. *Obes Silver Spring Md* 2018;26:70-80.
34. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium- glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest* 2014; 124:499-508 [Erratum in: *J Clin Invest* 2014; 124:2287].
35. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347-57.
36. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28.
37. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Programme Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-57.\$
38. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393:31-9
39. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017; 136:249-59.

40. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozine in patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction DAPA HF. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
41. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure EMPEROR-Reduced. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24
42. Solomon SD, McMurray JJV, Clagett B et al Dapagliflozin in Heart Failure with Midly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98.
43. Anker SD, Butler J, Filippatos G et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-61.
44. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 3 mai 2022 145(18).
45. Lo KB, Gul F, Ram P, Kluger AY, Tecson KM, McCullough PA, et al. The effects of SGLT2 inhibitors on cardiovascular and renal outcomes in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cardiorenal Med* 2020;10:1–10.
46. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–46.
47. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020.
48. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, Wilding JPH, Garcia Rodriguez LA, Cea-Soriano L, Kohsaka S, Nicolucci A, Lucisano G, Lin FJ, Wang CY, Wittbrodt E, Fenici P, Kosiborod M. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jan;8(1):27-35. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30384-5. PMID: 31862149.

49. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39:1115-22
50. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV protection in the EMPA-REG OUTCOME trial: a “thrifty substrate” hypothesis. *Diabetes Care* 2016; 39:1108-14.
51. Heerspink HJ, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZ. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int* 2018; 94:26-39.
52. Bonnet F, Scheen AJ. Effects of SGLT2 inhibitors on systemic and tissue low-grade inflammation: The potential contribution to diabetes complications and cardiovascular disease. *Diabetes Metab* 2018; 44:457-64.
53. U.S. Food & Drug Administration. 2018 Safety Alerts for Human Medical Products. SGLT2 (sodium-glucose cotransporter-2) Inhibitors for Diabetes: Drug Safety Communication - Regarding Rare Occurrences of a Serious Infection of the Genital Area [Posted 08/29/2018]
54. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:44-51.
55. Laforest M. Habitudes de prescription des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) chez les médecins généralistes marnais en 2023. Université de Reims Champagne-Ardenne 2023.
56. Rousseau A. Perception des analogues de GLP1 par les médecins généralistes en Indre-et-Loire : étude qualitative. Université de Tours Centre-Val de Loire 2023.
57. Foyart C. La prescription des analogues de GLP1 dans le diabète de type 2 est-elle entrée dans la pratique des généralistes Picards ? Université de Picardie 2019.

58. HAS – Recommandation : stratégie thérapeutique du patient vivant avec un diabète de type 2 [Internet]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/strategie_therapeutique_du_patient_vivant_avec_un_diabete_de_type_2_-_recommandations.pdf
59. Brédif C. Prescription d'activité physique adaptée : évaluation d'une expérimentation par des médecins généralistes du Loir-et-Cher. Université de Tours Centre-Val de Loire 2022.
60. Jehl A., Bezault J., Velayoudoum FL, Evaluation des connaissances concernant l'usage des gliflozines dans le diabète de type 2 en médecine générale : étude préliminaire. CHU Guadeloupe – Université des Antilles/Co Inserm UMR1283 – European Genomic Institute for Diabetes (EGID) 2023.
61. Labesse D. Thèse en binôme sur le recueil des pratiques de prescription des inhibiteurs de SGLT2 chez les médecins généralistes en vue de l'élaboration du contenu d'un outil d'aide à la prescription : étude qualitative par entretiens semi-dirigés et consensus par méthode DELPHI. Université Côte d'Azur 2024.
62. Jacquemin L. Etat des lieux de la prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque chronique et de la prescription des gliflozines par les médecins généralistes en Franche-Comté en 2022. Université de Franche-Comté, Faculté de Médecine et de Pharmacie 2023.
63. El Anouni M. Initiation d'une thérapeutique par gliflozines par les médecins généralistes des Alpes-Maritimes (chez les patients diabétiques de type 2) : évaluation qualitative des freins à la prescription initiale des gliflozines. Université Côte d'Azur Faculté de Médecine 2024.
64. Profil médecin : chiffres clés par spécialités – source DREES 2022 [Internet]. Disponible sur : <https://www.profilmedecin.fr/contenu/specialites/>

65. Darmon D., Belhassen M, Quien S, Langlois C, Staccini P, Letrilliart L. Fcateur associés à la prescription médicamenteuse en médecine générale : une étude transversale multicentrique. *Santé Publique* 2015/3 (Vol. 27) pages 353 à 362.
66. Proton P. La formation médicale continue des Médecins généralistes en Rhône-Alpes : description et comparaison en milieu urbain et rural par enquête quantitative auprès de 140 médecins généralistes en 2017. *Faculté médecine Lyon Est* 2017.
67. Society of Rural Physicians of Canada – Programme National de formation et compétences avancées pour la pratique rurale [Internet]. Disponible sur : <https://srpc.ca/formation-avancee>
68. 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: 1376-87
69. Diévert F., Darmon P., Halimi JM et al. How and when tu use iSGLT2 in clinical practice : a consensus for clinical practice proposed by the SFD, the SFC, the CNCF and the SFNDT. *Néphrologie &Thérapeutique* 2023 Aug 3;19(4):251-277. doi: 10.1684/ndt.2023.25. Epub 2023 Jul 17
70. Agence Nationale de sécurité du Médicament : gliflozines (dapagliflozine et empagliflozine) : prévenir les risques d'acidocétose diabétique et de gangrène de Fournier (fasciite nécrosante périnéale) [Internet]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/forxiga-r-10-mg-dapagliflozine-xigduo-r-dapagliflozine-metformine-recommandations-pour-prevenir-les-risques-dacidocetose-diabetique-et-de-gangrene-de-fournier-fasciite-necrosante-perineale>
71. Julienne C. Education thérapeutique des patients diabétiques de type 2 : pratiques des médecins généralistes dans le secteur de Blois. *Faculté de médecine de Tours Centre-Val de Loire* 2023.
72. Prévaloir : l'ETP près de chez moi – cartographie interactive. [Internet]. Disponible sur : <https://prevaloir.fr/cartographie/>

IX. Annexes

⇒ **Guide d'entretien**

- 1) Quelle est la place des patients diabétiques de type 2 dans votre pratique ?
 - Proportion dans la patientèle
 - Nombre de patients diabétiques sur une journée de consultation

- 2) La panoplie de médicaments disponible pour le DT2 vous paraît-elle suffisante pour assurer l'équilibre de la plupart de vos patients ?

- 3) Que pensez-vous des recommandations actuelles de la HAS dans le diabète de type 2 ? Et connaissez-vous d'autres recommandations en diabétologie ?
 - Notamment la prise de position de la SFD en 2021

- 4) Connaissiez-vous les inhibiteurs de SGLT2 ?
 - La classe médicamenteuse
 - Les différentes molécules existantes et les associations fixes avec d'autres ADO
 - Les indications

- 5) Comment avez-vous découvert cette classe médicamenteuse ?

- 6) Connaissiez-vous le mécanisme d'action des iSGLT2 ?
 - Son indépendance par rapport à la voie de l'insuline
 - Son action au niveau rénal
 - L'innovation qu'il représente par rapport aux autres ADO

7) Quels sont selon-vous les effets thérapeutiques attendus des iSGLT2 ?

- Sur le diabète
- Au niveau CV

8) Connaissez-vous les effets secondaires de cette classe médicamenteuse et qu'en pensez-vous ?

9) Initiez-vous des traitements par iSGLT2 ? Si oui, dans quelle indication ?

10) Quels sont vos retours d'expérience concernant les iSGLT2 ?

- Effets sur le diabète/métaboliques/CV
- Effets indésirables
- Freins à la prescription

11) Pour finir, qu'attendez-vous d'un médicament anti-diabétique ?

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a vertical stroke ending in a dot.

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

PAYET Elodie

120 pages – 2 tableaux – 19 figures

Résumé :

Introduction : Les patients diabétiques de type 2 sont des personnes à haut risque cardiovasculaire qu'il convient de protéger. De nouvelles thérapeutiques médicamenteuses ont fait leur apparition ces dernières années dont les iSGLT2 qui commencent à s'intégrer dans les pratiques des médecins généralistes.

Objectif : explorer les connaissances et l'utilisation en pratique courante des iSGLT2 par les médecins généralistes exerçant en milieu rural dans le Loir-et-Cher.

Méthode : Étude qualitative basée sur des entretiens semi-dirigés auprès d'un échantillon de 10 médecins libéraux installés en milieu rural ou semi-rural dans le Loir-et-Cher. Analyse des données inspirée de l'analyse inductive générale et double codage des verbatims.

Résultats : Les médecins généralistes interrogés ont une bonne connaissance des iSGLT2, qu'il s'agisse des indications, du mécanisme d'action ou des effets indésirables. Il en découle des attentes particulièrement importantes en termes de protection cardiovasculaire et réduction de la morbi-mortalité. Les retours d'expériences sont mitigés et les attentes partiellement satisfaites : l'efficacité sur l'équilibre glycémique est jugée modérée ; les améliorations sont tangibles dans l'insuffisance cardiaque ; le manque de recul se fait sentir pour évaluer la néphro-protection ; et les effets indésirables préoccupent. Malgré cela, les généralistes semblent faire confiance aux grandes études et à leurs confrères spécialistes quant à l'utilisation des iSGLT2.

Conclusion : Les généralistes fondent de grands espoirs sur les iSGLT2 mais estiment manquer de recul pour en évaluer les bénéfices cardiovasculaires et rénaux. L'initiation du traitement n'est pas encore un réflexe, ce qui est accentué par le manque de recommandations officielles.

Mots clés : Diabète de type 2, inhibiteurs de SGLT2, médecine générale, insuffisance cardiaque, maladie rénale chronique, recommandations, cardiovasculaire.

Jury :

Président du Jury : Professeur Pierre-Henri DUCLUZEAU

Directeur de thèse : Docteur Régis PIQUEMAL

Membres du Jury : Docteur Cécile RENOUX-JACQUET
Docteur Pierre-Marc LALLEMAND

Date de soutenance : 12 septembre 2024