

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N° : 118

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention D.E.S de Médecine Générale

PAR
ZAHM Valentine
Née le 18/03/1991 à Hayange (57)

Titulaire du Diplôme Universitaire « le Diabète en Pratique » de la faculté de Strasbourg

Stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 :
Enquête de pratique sur l'attitude thérapeutique des médecins généralistes
français par rapport aux recommandations nationales

Président de thèse : Professeur Laurence KESSLER

Directeur de thèse : Docteur Yann GROC



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- Président de l'Université M. DENEKEN Michel
- Doyen de la Faculté M. SIBLIA Jean
- Asseleur du Doyen (13.01.99 et 08.02.11) M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires : (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDS Bertrand
- Chargé de mission auprès du Doyen M. VCENTE Gilbert
- Responsable Administratif M. BLSCH Samuel

Édition DECEMBRE 2019
Année universitaire 2019-2020

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétiqne humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Sélimak
DOLLFUS Héliane

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
Génétiqne clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO214

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP5 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Christ P0191	NRP5 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP5 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEM Mathieu P0003	NRP5 NCS	• Pôle Tête et Cou- CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP5 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP5 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Sélimak P0005	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP5 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP5 CU	• Pôle Hépatogastro-entérologie de l'Hôpital Civil - Unité d'hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie : hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP5 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP5 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP5 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatre - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP5 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP5 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0179	NRP5 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP5 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP5 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP5 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP5 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP5 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP5 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP5 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP5 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP5 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP5 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepeyre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabli P0029	NRP5 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP5 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP5 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP5 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameledine P0173	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeyre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP5 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0188	NRP5 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP5 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP5 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP5 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP5 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeyre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP5 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP5 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepeyre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP5 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepeyre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepeyre	47.04 Génétique (type clinique)
ERLINGER Matthieu P0186	NRP5 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepeyre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP5 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepeyre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP5 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTMHUS et Faculté	45.01 <u>Bactériologie-Virologie</u> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0062	NRP5 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luo Matthieu P0068	NRP5 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepeyre	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Athina P0062	RP5 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0069	NRP5 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP5 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0060	NRP5 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP5 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepeyre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP5 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de Nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Marie P0067	NRP5 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepeire	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies Infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	+ Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepeire	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion
HIRSCH Etouard P0075	NRP0 NCS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeire	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	+ Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepeire	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
IGNER-HOROBET Marie-Eve P0189		+ Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JALIHAC Benoît P0078	NRP0 CS	+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <u>Bactériologie</u> -virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	+ Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Ilkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0193	NRP0 NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHEMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0233 / P0174	NRP0 CS	+ Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neurologie Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
KLJHN Pierre P0175	NRP0 NCS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepeire	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0088	NRP0 CS	+ Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepeire	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 NCS	+ Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <u>Addictologie</u> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	+ Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepeire	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0196	NRP0 NCS	+ Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle / Hôpital de Hautepeire	42.01 Anatomie
LIPSKER Dani P0093	NRP0 NCS	+ Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP0 CS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0095	NRP0 NCS	+ Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepeire	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepeire	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCALUX Céline P0210	NRP0 CS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <u>Pneumologie</u> ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers, ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP5 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie Médicale
MALVIEUX Laurent P0102	NRP5 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP5 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP5 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP5 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP5 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSER Laurent P0107	NRP5 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP5 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP5 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP5 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP5 CS	• Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHANA Mickael P0111	NRP5 CS	• Pôle d'imagerie - Serv. d'imagerie B - Imagerie vasculaire et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP5 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP5 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme FALLARD Catherine P0180	NRP5 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
RELACCIA Thierry P0205	NRP5 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU-SMUR / HP	48.05 Réanimation ; <u>Médecine d'urgence</u> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Sylvain P0117	NRP5 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP5 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP5 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0101	NRP5 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 <u>Anesthésiologie-réanimation</u> ; <u>Médecine d'urgence</u> (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP5 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP5 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP5 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REMLUND Jean-Marc P0126	NRP5 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP5 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP5 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0106	NRP5 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP5 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP5 CS	• Pôle d'imagerie - Serv. d'imagerie B - Imagerie vasculaire et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas P0112	NRP5 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <u>Hématologie</u> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP0 CS	• Pôle d'admité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil - Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolox - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'admité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izid Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHANA Mickael P0111	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie vasculaire et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP0 CS	• Pôle d'admité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0104	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PALLARD Catherine P0108	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELLACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; <u>Médecine d'urgence</u> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Sylvain P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <u>Cancérologie</u> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0101	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 <u>Anesthésiologie-réanimation</u> Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0192	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD SylMe P0198	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'admité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie vasculaire et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0112	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <u>Gynécologie-Obstétrique</u> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01	Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP5 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02	Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur		

MO125 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre - Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEM Xavier M0442 (En disponibilité)		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et Respiratoires / Nouvel Hôpital Civil	45.05	Maladies infectieuses - Maladies respiratoires Option - Maladies infectieuses
Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BONNEMAINS Laurent M0089		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01	Pédiatrie
BOUSGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	46.02	Neurochirurgie
CERLINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	46.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPERNE-Giveler M0440 (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04	Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irena M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
FILUSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
POUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0110		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBBLE Fabrice M0023		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0235		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0319		- Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0236		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		- Institut d'Histologie / Faculté de Médecine - Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	- Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Épidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		- Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		- Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Évelyne M0090		- Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine - Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		- Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/NHC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		- Institut de Physiologie / Faculté de Médecine - Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. G. GUNTNER M0049	CS	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Aline M0127		- Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		- Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		- Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Swain M0052		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFARR Alexander M0233		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mijana M0238		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		- Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC - Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0239		- Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		- Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERTE Elisabeth M0100		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aïna M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepiere	54.02 Chirurgie infantile
SCHRAMM Frédéric M0069		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepiere	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0065		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepiere	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie infantile / Hôpital Hautepiere	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marus M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepiere	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0120		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepiere	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian	P0160	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RAGMUSSEN Anne	P0160	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nik		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0002	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0004	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0006	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0000	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dr CHAMBE Juliette Dr LORENZO Mathieu	M0008	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
--	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dr BERTHOU Anne	M0008	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BRETWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr ROUGERIE Fabien	M0007	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0005	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0006	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBUR Marie-Noëlle	M0007	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0008	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0008	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dr GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dr GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Sérification / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Services de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dr LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dr MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dr TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dr TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoisson - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
 CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
 MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
 BELLOCQ Jean Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
 CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
 MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
 Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatre, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
 Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
 DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaant/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatre (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IJRC - Cémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologue (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(C hongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Génétiste) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERTHEL Marc (Génétiste) / 01.09.18	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAITRE Michel (Biochimie et biol. médicale) / 01.09.13
BOURLAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANDEL Jean-Louis (Généraliste) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MAN TZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MONTEL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	QUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
DETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUREYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine interne) / 01.09.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Généraliste) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HED Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
MLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACOMIN Didier (Urologie) / 06.05.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.06
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michaël (Parasitologie) / 01.05.98	WLK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.18 ou 03.88.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.55.07.08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molère - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himarich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cramad - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Kirch Gaffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - B.P. N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples,

*Je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

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

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à
corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes
promesses.*

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Merci

A Madame le Professeur Kessler pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse.

Merci d'avoir partagé votre passion de la diabétologie lors des cours dispensés dans le cadre du D.U de Diabétologie que j'ai réalisé au cours de mon internat. Merci pour vos conseils et votre bienveillance.

A Monsieur le Professeur Andres et Monsieur le Docteur Lorenzo pour l'intérêt que vous avez apporté à ce travail en acceptant de le juger.

A Yann Groc, mon directeur de thèse, rencontré lors de mes premiers pas d'interne. Merci d'avoir accepté de m'accompagner dans ce projet et de t'être impliqué avec moi dans ce long travail. Merci pour tes idées toujours constructives et ton aide précieuse dans le choix du sujet et l'élaboration qui a suivie. Un grand merci aussi pour ta présence et ton enseignement à mes débuts, ils ont inspiré ma pratique actuelle.

Aux médecins de tous horizons français qui ont accepté de répondre à mon enquête et d'aboutir à ce travail de thèse.

A tous les médecins rencontrés au cours de mon cursus, qui au travers de leurs conseils et le partage de leurs expériences, m'ont fait évoluer dans ma pratique médicale et renforcer mon attachement à la médecine générale.

Merci Fabrice pour ta confiance accordée à chacun de mes remplacements.

Merci

A mes pépites, Laetitia Laura et Mathilde, parmi mes plus belles rencontres de médecine et mes plus proches amies. Merci d'égayer mon quotidien et d'être là dans les bons et les mauvais moments depuis déjà pas mal d'années, même si le destin nous a éparpillé géographiquement. De Nancy à La Moune, du schtroumpf à la chantilly au fior d'Arancio, des boucles Gas lors des sorties pimpées comme jamais aux soirées pilou-pilou, on ne cesse de remplir notre boîte à souvenirs ensemble. Je suis curieuse de voir où la vie nous amènera toutes.

A Marion, ma co-joggeuse, celle avec qui j'aime le plus partager un Apérol en terrasse, ma référente gynéco, ma miss poissarde par excellence, et tellement plus encore, merci pour nos beaux voyages partagés ensemble et notre amitié fidèle qui ne cesse de se renforcer depuis notre arrivée à Strasbourg. Ma vie ici ne serait clairement pas la même sans toi (et les footings seraient bien moins motivants).

A tous les copains que je ne peux citer (et leur +1 qui sont devenus de vrais amis) : ceux que je croise toujours avec plaisir, ceux qui partagent des soirées canapés ou gastronomiques, ceux qui me font découvrir des jeux de société auxquels je ne comprends pas toujours les subtilités des règles, ceux qui aiment les troisièmes mi-temps, ceux dont le téléphone est notre meilleur allié contre la distance,

A toutes mes rencontres alsaciennes sans qui mon internat n'aurait pas été le même :

Camille, merci d'avoir choisi au moins un stage de médecine adulte durant ton internat qui nous a permis de nous rencontrer avant que tu ne rejoignes ton univers pédiatrique. Tu as été ma première co interne et pas la moindre, un pilier pour les stages qui ont suivi et une vraie amie désormais,

Thomas, merci d'avoir fini mes frites lors de mes jours de garde à Mulhouse et merci par avance pour tes avis ortho chez mes patients sportifs,

Aurélie, merci pour ces soirées canapés dont on ne divulguera pas la puissance intellectuelle du programme télévisuel, et avec *Antoine et Camille* merci pour tous ces fous rires à Haguenau et ailleurs encore,

Célia, toi sans qui je n'aurai jamais été aussi assidue sur cette thèse, merci pour toutes ces heures studieuses et ces litres de thé engloutis. Tu es mon meilleur souvenir de Médicale B. Je vous souhaite avec Gilles beaucoup de bonheur à 3 (ou plus encore qui sait), mérité après toutes ces épreuves, et je nous souhaite à toutes les deux plein de réussite professionnelle dans nos projets à venir,

A mon filleul Adrien, mon petit combattant que je suis impatiente de voir grandir et évoluer,

A ma famille, répartie entre ma Moselle natale, l'Alsace, la Dordogne, le Ch'Nord, Paris et même Le Havre maintenant, toujours présente pour me soutenir,

A ma belle-famille, pour m'avoir accueilli à bras ouverts,

A mes mamies qui m'ont fait grandir à coup de bons plats mijotés, de week-end ou vacances familiales, et que j'aime rendre fières,

A mon frère et Marine pour leur soutien, leur curiosité vis-à-vis de mes choix personnels et professionnels, et leur intérêt dans tout ce que j'entreprends. Merci pour vos déménagements qui nous font découvrir de nouvelles contrées à chaque étape. Merci Fofu d'être celui sur qui je peux toujours compter, de tes avis i-tech à tes conseils de skieur en flèche d'or, et de toute ton énergie investie pour répondre à certaines autres questions dont tu ignores parfois la réponse,

A mes parents pour m'avoir supporté pendant les moments les plus difficiles de ce long parcours, pour avoir fait en plusieurs années des centaines de kilomètres pour me ramener à mes cahiers après quelques heures de retour aux sources, pour leurs encouragements permanents et la fierté qu'ils expriment et qui me motive. Vous m'avez toujours poussé vers le haut et donné confiance en moi, c'est grâce à vous que j'en suis arrivée là.

A Laurent, mon amoureux arrivé fièrement « après la bataille » comme je te dis toujours. Merci d'être toujours partant pour tout et de soutenir tous mes projets quels qu'ils soient, merci de m'aimer comme tu le fais y compris quand maman ours se réveille (rarement), merci pour tous ces moments de bonheur à deux. J'ai hâte de voir ce que la vie nous réserve et où nos projets nous emmèneront, toi et moi, déguster notre prochain Tariquet.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	20
INTRODUCTION	23
LE DIABETE DE TYPE 2	26
1. Définition	26
2. Physiopathologie	27
2.1 L'insulino-résistance	27
2.2 Le trouble de l'insulino-sécrétion	28
2.3 L'effet incrétine	28
2.4. Les transporteurs rénaux	30
3. Evolution naturelle	31
4. Surveillance glycémique	33
4.1 L'HbA1c	33
4.2 Les objectifs glycémiques	34
4.3 L'autosurveillance glycémique	39
MOYENS THERAPEUTIQUES DANS LE DIABETE DE TYPE 2	41
1. Education thérapeutique	41
2. Mesures hygiéno-diététiques	42
2.1 Mesures diététiques	42
2.2 Réduction pondérale	43
2.3 Activité physique	44
3. Traitement médicamenteux	45
3.1 Anti-diabétiques oraux	45
3.1.1 Biguanides	45
3.1.2 Sulfamides hypoglycémiants	47
3.1.3 Glinides	48
3.1.4 Inhibiteurs des alpha-glucosidases	48
3.1.5 Médicaments de la voie des incrétones : IDPP4 et analogues du GLP-1	49
3.1.6 Les nouveaux ADO : les inhibiteurs de SGLT2	52

3.2 Insulinothérapie dans le diabète de type 2	54
3.2.1 Analogues insuliniques	54
3.2.2 Initiation d'une insulinothérapie	56
3.2.3 Schémas d'insulinothérapie.....	57
STRATEGIE THERAPEUTIQUE DANS LE DIABETE DE TYPE 2	59
1. Découverte du diabète.....	62
2. Objectif d'HbA1c non atteint sous MHD bien conduites	63
3. Objectif d'HbA1c non atteint sous metformine	64
4. Objectif d'HbA1c non atteint sous bithérapie	65
4.1 Echec de bithérapie par metformine et IDPP4	65
4.2 Echec de bithérapie par metformine et analogues du GLP-1	66
4.3 Echec de bithérapie par metformine et sulfamides (ou glinides).....	66
5. Objectif d'HbA1c non atteint sous trithérapie (hors insuline).....	67
6. Objectif d'HbA1c non atteint malgré insulinothérapie basale et metformine....	68
7. Situations particulières	70
7.1 Contre-indication à la metformine	70
7.2 Population de plus de 75 ans.....	70
7.3 IMC supérieur ou égal à 35 kg/m ²	71
7.4 Insuffisance rénale.....	72
7.5 Terrain cardiovasculaire à risque	72
ENQUETE DE PRATIQUE	75
1. OBJECTIFS.....	75
2. MATERIELS ET METHODES	75
2.1 Description de l'étude.....	75
2.2 Elaboration du questionnaire	76
2.3 Population de l'étude	77
2.4 Diffusion du questionnaire.....	78
2.5 Analyse des données.....	78
3. RESULTATS.....	79
3.1 Caractéristiques de l'échantillon étudié	79
3.2 Cas clinique 1.....	83

3.3 Cas clinique 2.....	91
3.4 Cas clinique 3.....	94
3.5 Cas clinique 4.....	97
4. DISCUSSION	102
4.1 Limites et biais de l'étude	102
4.2 Objectifs glycémiques dans le diabète de type 2	104
4.3 Stratégies thérapeutiques des médecins généralistes en pratique	109
4.4 Evolution des stratégies thérapeutiques	113
4.5 Formation des médecins généralistes	118
4.6 Insulinothérapie en médecine générale	123
CONCLUSION	126
BIBLIOGRAPHIE	130
ANNEXE	135

LISTE DES ABREVIATIONS

ACCORD : *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*

ADA : *American diabetes Association*

ADO : Anti diabétiques oraux

ADVANCE : *Action in Diabetes and Vascular disease : preterAx and diamicroN 30 mg Controlled Evaluation*

AGGIR : Autonomie Gérontologie Groupes Iso Ressources

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ASG : Autosurveillance glycémique

AVC : Accident vasculaire cérébral

CANVAS : *Canagliflozin cardioVascular Assessment Study*

CEED : Centre Européen d'Etude du Diabète

CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins

DCCT : *Diabetes Control and Clinical Trial*

DECLARE TIMI : *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*

DMG : Département de Médecine Générale

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

DT2 : Diabète de type 2

EASD : *European Association for the Study of Diabetes*

EMPAREG OUTCOME : *Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*

ENTRED : Echantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques traitées

ETP : Education thérapeutique du patient

FITTER : *Forum for injection technique and therapy expert recommendations*

GIP : *Glucose dependant Insulinotropic Polypeptide*

GIR : Groupe iso ressources

GLP-1 : *Glucagon like peptide 1*

HAS : Haute Autorité de Santé

HBA1C : Hémoglobine glyquée ou hémoglobine glycosylée

IAG : Inhibiteurs des alpha-glucosidases

IDF : *International Diabetes Federation*

IDPP4 : Inhibiteurs des dipeptidyl peptidases 4

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

IRC : Insuffisance rénale chronique

KDIGO : *Kidney Disease Improving Global Outcomes*

LEADER : *Liraglutide effect and action in diabetes : Evaluation of cardiovascular outcomes results*

MACE : *Major adverse cardiac events*

MHD : Mesures hygiéno diététiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

REWIND : *Researching cardiovascular events with a weekly incretin in diabetes*

ROSP : Rémunération sur Objectifs de Santé Publique

RCV : Risque cardio-vasculaire

UKPDS : *United Kingdom Prospective Study of Diabetes*

URPS ML : Union Régionale des Professionnels de Santé, Médecins Libéraux

SGLT2 : Sodium Glucose Linked Transporter 2

SH : Sulfamides hypoglycémiants

SUSTAIN 6 : *Trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes*

VADT : *Veterans Affairs Diabetes Trial*

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 représente environ 90 % des formes de diabète sucré (1). C'est une maladie dynamique dont l'étiopathogénie et la physiopathologie complexes aboutissent à un état d'hyperglycémie chronique.

Définie comme pandémie par la Fédération Internationale du Diabète (IDF) en raison de sa croissance exponentielle ces trois dernières décennies, le diabète est aujourd'hui un problème majeur de santé publique. A ce titre, il représente pour l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) l'une des quatre maladies non transmissibles prioritaires ciblées par les dirigeants mondiaux avec les maladies cardiovasculaires, les cancers et les maladies respiratoires (2).

L'augmentation constante de la prévalence du diabète est directement imputable au développement de l'obésité et de la sédentarité et au vieillissement de la population. Le nombre de diabétiques a quadruplé dans le monde de 1980 à aujourd'hui, atteignant 422 millions de diabétiques en 2014 (3). Les prévisions de l'OMS et de l'IDF sont préoccupantes puisqu'elles prévoient 550 millions de diabétiques en 2025 et 642 millions en 2040, soit 1 adulte sur 10 dans le monde. Ces chiffres sont d'autant plus alarmants qu'ils n'incluent pas les diabètes non diagnostiqués compte tenu du caractère silencieux de la maladie, qui pourraient concerner jusqu'à 50% des diabétiques dans le monde (et 30 % en France). (4) (1)

En 2016 la prévalence globale du diabète en France, établie à partir des données de délivrance des traitements antidiabétiques, était estimée à 5 % soit 3,3 millions de patients diabétiques. En Alsace, cette prévalence est légèrement supérieure à la moyenne nationale avec 5,5 % de patients traités. A ces estimations s'ajoutent les diabètes diagnostiqués et équilibrés sous mesures hygiéno-diététiques (MHD) seules amenant ce chiffre à 5,1 millions de patients en France soit 8,1% de la population française selon les estimations du Centre Européen

d'Etude du Diabète (CEED) (4) (5). La moyenne d'âge des personnes diabétiques en France est de 65 ans et un quart des personnes diabétiques sont âgées de 75 ans ou plus (6). La fréquence du diabète traité pharmacologiquement augmente progressivement avec l'âge jusqu'à 80 ans. En 2013, 22 % des hommes contre 16 % des femmes de 80 ans vivant en Alsace prenaient un traitement pour leur diabète. Plus précisément on observe un pic de prévalence entre 70 et 85 ans chez les hommes : soit 1 homme sur 5, et entre 75 et 85 ans chez les femmes : soit 1 femme sur 7. De même, la prévalence des patients sous insulinothérapie augmente avec l'âge avec 3,84 % de la population âgée de 80 à 84 ans concernée en 2012 (dernières données validées sur le sujet par l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS)) (5).

Compte tenu du vieillissement de la population française et des changements de mode de vie (réduction de l'activité physique, alimentation inadaptée), le nombre de personnes diabétiques âgées augmentera dans les années à venir et continuera d'impacter le système de santé.

La prise en charge de cette pathologie évolutive nécessite des ajustements thérapeutiques successifs visant tant à obtenir un équilibre glycémique satisfaisant qu'à maîtriser les facteurs de risque cardiovasculaires, dont les complications influencent la qualité de vie et la morbi mortalité des diabétiques. En effet, le risque de mortalité des patients diabétiques est 1,45 fois plus élevé à 5 ans que la population témoin. Selon l'INVS, 6.3 % de l'ensemble des décès en France en 2009 étaient liés au diabète. Et 60 % des certificats de décès de personnes diabétiques entre 2001 et 2005 mentionnaient une ou plusieurs maladies cardiovasculaires (7).

Afin de répondre à cette problématique croissante, ces dernières années ont été marquées par l'émergence de nombreuses molécules à l'origine d'évolutions majeures dans le domaine du diabète de type 2. Ces avancées sont confirmées par une espérance de vie du sujet

diabétique qui ne cesse de s'accroître. Par ailleurs, même si la prévalence des complications augmente avec l'âge des patients et la durée de la maladie, l'incidence, elle, diminue.

L'étude Entred (échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques traitées), réalisée entre 2001 et 2007, a permis d'approfondir les connaissances sur l'état de santé de la population diabétique en France à une période où les traitements anti diabétiques se sont multipliés offrant de plus en plus d'approches thérapeutiques. Ces études ont malheureusement révélé une insuffisance d'efficacité dans la prise en charge médicamenteuse des patients diabétiques de type 2, s'appuyant sur un contrôle glycémique insatisfaisant pour 41 % des patients inclus (HbA1c supérieure à 7 %). Elle a également montré que les médecins généralistes assuraient seuls le suivi de leurs patients diabétiques dans 87 % des cas, sans recours au diabétologue, ce qui témoigne de l'impact des médecins de premier recours sur la prise en charge globale des patients diabétiques. (8)

Au vu de ces données épidémiologiques et notamment de la place centrale des médecins généralistes dans le traitement du diabète de type 2, il nous a paru intéressant de faire un état des lieux des connaissances actuelles et de mettre en lumière les lacunes et améliorations nécessaires à l'optimisation des prises en charge dans ce domaine.

Après un rappel général sur le diabète de type 2, sa physiopathologie, son évolution naturelle et les modalités de surveillance glycémique, nous détaillerons la prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 à partir du fonctionnement des différents agents pharmacologiques existants. Dans une seconde partie, nous présenterons les résultats de notre enquête de pratique effectuée grâce à la participation des médecins généralistes et discuterons des potentielles discordances entre les pratiques observées et les pratiques attendues.

LE DIABETE DE TYPE 2

1 Définition

Le diabète de type 2, anciennement appelé « diabète non insulino-dépendant », est une maladie chronique, silencieuse et indolore, caractérisée par une hyperglycémie chronique à l'origine de complications multiples et d'une augmentation de mortalité. Elle est le fruit d'une prédisposition génétique influencée par des facteurs physiologiques, comportementaux et environnementaux tels que l'obésité et la sédentarité.

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) reprend les critères diagnostiques de l'OMS pour définir le diabète. Le diagnostic biologique du diabète est retenu devant (9):

- une glycémie à jeun (soit un jeûne de plus de 8 heures) supérieure ou égale à 1,26 g/l, contrôlée à deux reprises
- ou une glycémie unique aléatoire supérieure ou égale à 2 g/l accompagnée de signes cliniques d'hyperglycémie (10) (syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement, infections récidivantes ou traînantes)
- ou une glycémie supérieure ou égale à 2 g/l deux heures après ingestion de 75 g de glucose (appelé test d'hyperglycémie orale provoquée ou HGPO).

Pour être valide, la mesure de la glycémie doit être faite au laboratoire à partir d'un prélèvement veineux. L'utilisation de l'HbA1c comme valeur diagnostique, proposée par l'OMS, n'est pas recommandée en France en raison d'un manque de sensibilité de l'hémoglobine glyquée dans la détection du diabète. (11)

2 Physiopathologie

Le diabète est un trouble de l'assimilation, de l'utilisation et du stockage des sucres apportés par l'alimentation. C'est une affection hétérogène qui résulte de l'interaction complexe de deux phénomènes principaux : une insulino-résistance et un déficit de l'insulinosécrétion. La connaissance de la physiopathologie du diabète est à l'origine du développement des différentes thérapeutiques existantes dans le diabète de type 2, raison pour laquelle nous détaillons les tenants et aboutissants de ce trouble glycémique.

L'insuline est une hormone peptidique pancréatique sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans. Elle est vitale pour l'organisme en raison de son rôle majeur dans la régulation de l'homéostasie du glucose sanguin par son effet hypoglycémiant. Sa concentration varie, entre autres, selon l'état nutritionnel et l'activité physique. Elle permet l'entrée et le stockage du glucose dans les organes cibles, appelée glycogénogénèse au niveau hépatique et musculaire, mais aussi l'utilisation du glucose via l'oxydation par la glycolyse au niveau musculaire, et elle inhibe la néoglucogénèse hépatique. L'insuline est également indispensable à la régulation lipidique en permettant le stockage des acides gras appelé lipogénèse, et surtout en inhibant la lipolyse à l'origine de l'acidocétose. (12)

2.1 L'insulino-résistance

L'insulino-résistance est une composante majeure et précoce du diabète de type 2, signifiant une diminution d'action de l'insuline sur les tissus cibles. Elle s'associe le plus souvent à d'autres anomalies du syndrome métabolique (obésité abdominale, dyslipidémie). Cette insulino-résistance entraîne une diminution d'utilisation périphérique du glucose

notamment au niveau musculaire, mais aussi une limitation des axes de freinage insulinique. Ainsi, au niveau hépatique, l'insulino-résistance entraîne une production anormale de glucose en période post-prandiale tandis qu'au niveau adipeux les acides gras sont anormalement libérés par lipolyse.

2.2 Le trouble de l'insulinosécrétion

Le trouble de l'insulinosécrétion est un élément indispensable au développement de la maladie. La prédisposition génétique est un agent de susceptibilité qui peut fragiliser la cellule β face à des agressions métaboliques telles que l'hyperglycémie ou l'augmentation d'acides gras circulants, conséquences plus ou moins directes de l'obésité androïde et de l'insulinorésistance. Les anomalies quantitatives de production insulinique s'accompagnent d'anomalies qualitatives de sécrétion. On citera par exemple la présence d'un précurseur insulinique anormal, des anomalies de cinétique avec disparition du pic précoce insulinique post-prandial ou encore une mauvaise pulsatilité de l'insulino-sécrétion par rapport à un sujet non diabétique. Ces troubles entraînent conjointement une réponse diminuée à une charge glucosée qui entretient le processus évolutif de la maladie.

2.3 L'effet incrétine

Plus récemment, un autre acteur du développement du diabète de type 2 a été mis en évidence. Il s'agit de « l'effet incrétine » qui correspond au différentiel de sécrétion insulinique induite par une charge glucosée orale par rapport à celle induite par une administration intraveineuse de glucose reproduisant des glycémies identiques. De cette découverte ont émergé

de nouvelles molécules en 2008 permettant une avancée nouvelle dans la prise en charge du diabète de type 2, raison pour laquelle il est intéressant d'en préciser le fonctionnement.

Les incrétines sont des hormones sécrétées par l'intestin en réponse à l'ingestion de glucides oraux qui amplifient la sécrétion d'insuline en période post prandiale. Il existe une différence de sécrétion d'insuline en réponse au passage de glucose dans l'intestin par rapport à une injection de glucose directement dans la circulation sanguine (cf figure 1). En effet, même si cette sécrétion est amplifiée dans les deux cas, l'augmentation sera plus importante dans la première situation.

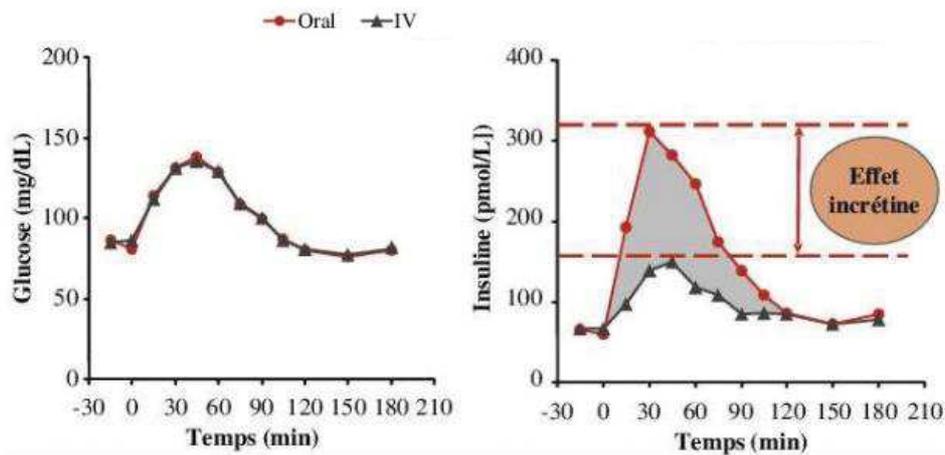


Figure 1 : Description de « l'effet incrétine »
(Source : *Endocrinology and Metabolism*)

Ceci s'explique par l'activation de deux hormones intestinales qui en passant dans la circulation sanguine vont stimuler les récepteurs des cellules β de Langerhans et amplifier la sécrétion insulinique. Parallèlement, ces incrétines diminuent la sécrétion de glucagon lorsque la glycémie est trop basse. Ces hormones sont principalement le GLP-1 (*Glucagon Like Peptide 1*) sécrété par les cellules de l'iléon, et le GIP (*Glucose dependant Insulinotropic Polypeptide*) sécrété dans le duodénum. La demi-vie des incrétines est très courte (quelques minutes) car elles sont rapidement dégradées par l'enzyme DPP-4 (Dipeptidyl peptidase 4) (13). Ce

phénomène d'« effet incrétine » participe donc activement à la régulation glycémique. Or chez les patients diabétiques de type 2 ce phénomène est réduit avec une diminution de la sécrétion de GLP1 et une réponse à la sécrétion de GIP amoindrie. Par conséquent, le pic d'insuline est diminué et retardé après le repas et la glycémie augmente anormalement. Ces hormones ne sont sécrétées qu'en réponse à l'ingestion de glucides. Elles ne stimulent la production d'insuline qu'en cas d'hyperglycémie ce qui en fait des cibles thérapeutiques de choix puisqu'elles n'exposent pas au risque d'hypoglycémie même en cas d'amplification de leur mode d'action. Ainsi, deux modèles thérapeutiques ont été développés visant à renforcer l'action des incrétones : il s'agit des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs des DPP4.

2.4 Les transporteurs rénaux

Enfin, un dernier acteur du développement du diabète de type 2 ne doit pas être négligé. Le rein filtre à travers ses glomérules 180 litres de sang par jour alors que seulement quelques litres d'urine sont éliminés quotidiennement. L'ensemble du glucose circulant est normalement filtré et réabsorbé sous l'effet de transporteurs et de co transporteurs de glucose comme le SGLT2 (*sodium-glucose linked transporter 2*) qui réabsorbe entre 80 et 90 % du glucose dans le tube contourné distal. Lorsque ce seuil de réabsorption est dépassé, une glycosurie apparaît. Un patient non diabétique peut présenter une glycosurie au-delà de 1,60 g/l de glycémie, mais ce seuil est plus haut chez les patients diabétiques qui ont une meilleure tolérance du seuil de réabsorption. Chez les diabétiques, les transporteurs sont en effet plus exprimés et la capacité de réabsorption est donc augmentée par rapport aux témoins. Des thérapeutiques visant à inhiber l'action du SGLT2 et à augmenter l'excrétion urinaire de glucose ont obtenu l'AMM et sont depuis quelques mois commercialisées en France. (14)

3 Evolution naturelle

La transition entre une glycémie normale et un état de diabète se fait par l'apparition d'un trouble de la glycorégulation. Durant cette période, une hyperglycémie s'installe sans dépasser le seuil diagnostique de diabète, parallèlement à l'insulinorésistance. Le seuil de préoccupation retenu est une glycémie à jeun supérieure à 1,10 g/l (et inférieure à 1,26 g/l). La prévention à travers la modification du mode de vie est essentielle à cette étape pour limiter l'évolution de la maladie.

En réponse à l'insulinorésistance et au trouble de l'insulinosécrétion qui s'installent progressivement au stade précoce de la maladie, les îlots de Langerhans s'adaptent par hyperplasie et hypertrophie pour augmenter la sécrétion insulinique. Bien qu'augmentée en valeur absolue, cette sécrétion reste proportionnellement trop faible par rapport au niveau de sensibilité à l'insuline qui diminue progressivement, en lien avec un seuil « *glucose sensor* » des cellules pancréatiques qui ne cesse d'augmenter par l'effet gluco- et lipotoxique de l'hyperglycémie chronique.

Lorsque la sécrétion des cellules β pancréatiques commence à s'épuiser, le diabète s'installe avec une glycémie à jeun dépassant le seuil diagnostique de 1,26 g/l. L'étude UKPDS a montré que la masse de cellules β était déjà réduite en moyenne de 50 % lors de l'inclusion dans l'étude pour hyperglycémie modérée (15).

Une fois le diabète installé, seul le dépistage permet d'en faire le diagnostic précoce. Cette phase infraclinique qui évolue sur une période assez longue (une dizaine d'années), est essentielle à découvrir précocement afin de limiter l'évolution du diabète et ses complications prévisibles. Lorsque le diabète devient symptomatique, c'est le signe de l'évolution des

complications aiguës ou chroniques (micro- et/ou macro-vasculaires) qui auront une influence considérable sur l'espérance de vie des patients diabétiques. En raison du déclin progressif et inéluctable du fonctionnement des cellules β , l'insulinopénie s'aggrave jusqu'à ce que la sécrétion endogène devienne insuffisante, rendant à terme le diabète insulino-requérant en l'absence de tout traitement efficace.

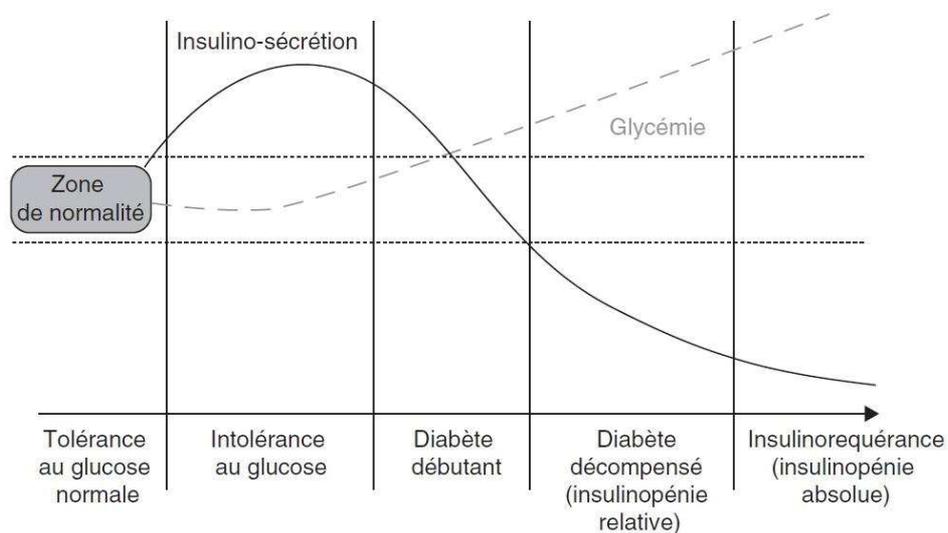


Figure 2 : Histoire naturelle du diabète de type 2

(Source : Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques) (10)

4 Surveillance glycémique

4.1 L'HbA1c

L'HbA1c est le marqueur de surveillance de l'équilibre glycémique validé en France par la HAS. Les objectifs thérapeutiques qui sont individualisés pour chaque patient sont exprimés en pourcentage d'HbA1c.

L'hémoglobine glyquée correspond à l'ensemble des molécules d'hémoglobine modifiées par glycation non enzymatique, dont l'intensité est principalement déterminée par la concentration glucidique dans le sang. Elle reflète les glycémies moyennes des 120 jours précédents, soit la durée de vie des globules rouges. Le paramètre de référence pour la surveillance des patients diabétiques est l'HbA1c, hémoglobine glyquée formée par la fixation d'une molécule de glucose à l'extrémité N-terminale d'au moins une chaîne β de l'hémoglobine A. L'utilisation du terme « hémoglobine glyquée » pour désigner l'HbA1c en diabétologie est donc une extrapolation de sa signification réelle, bien que très largement utilisée, y compris dans notre étude.

L'HbA1c est indépendante des variations journalières de la glycémie et n'est pas affectée par le jeûne, l'exercice physique ou la consommation récente de glucose. Mais toute modification de la durée de vie des globules rouges influence le résultat d'hémoglobine glyquée : à la hausse par carence martiale sévère ou splénectomie avec vieillissement prématuré des globules rouges, ou à la baisse en cas d'hémolyse, d'hémopathie ou d'hémorragie. De même, des efforts de standardisation des techniques d'analyse ont été réalisés pour limiter les causes d'erreurs liées au dosage et permettre une meilleure reproductibilité des résultats. La validation de ces normes techniques à l'échelle mondiale a permis de fixer des objectifs thérapeutiques en pourcentage d'HbA1c et d'aboutir à des recommandations internationales.

Selon le guide HAS « Affection de longue durée sur le diabète de type 2 », le dosage d'HbA1c doit être réalisé tous les trois mois, soit 4 fois par an.

4.2 Les objectifs glycémiques

La prévention des risques liés au diabète de type 2 implique d'atteindre un objectif d'hémoglobine glyquée. Cette démarche vise à court terme à améliorer les symptômes en lien avec l'hyperglycémie et à prévenir les complications aiguës tandis qu'à long terme l'objectif est de prévenir des complications chroniques micro-angiopathiques (atteinte des petits vaisseaux se traduisant par une rétinopathie, une néphropathie, une neuropathie) et macro-angiopathiques (atteinte des vaisseaux de gros calibre en lien avec une athérosclérose accélérée, plus fréquente et plus sévère dans le contexte d'hyperglycémie chronique).

L'objectif d'HbA1c doit être individualisé selon le profil du patient et évolue donc avec le temps. En outre, la qualité de vie du patient restant l'une des priorités dans la prise en charge globale de toute maladie chronique, la présence d'éventuels effets secondaires, par exemple liés à une cible trop stricte, amènera à faire évoluer cet objectif. L'approche centrée sur le patient implique une décision médicale partagée fondée sur l'échange d'informations détaillées et conclue par une prise de position éclairée, acceptée mutuellement par le patient et le soignant. L'éducation thérapeutique est l'outil indispensable à cette démarche.

La HAS module ces objectifs en tenant compte de l'âge et du niveau de fragilité du patient, de la durée d'évolution du diabète, de la fonction rénale, et des événements cardiovasculaires – notamment des complications macro-vasculaires (infarctus du myocarde, artériopathie, accident vasculaire cérébral).

On distingue cinq catégories : (16)

- Cas général :

Pour la plupart des patients diabétiques de type 2, l'objectif cible est une hémoglobine glyquée inférieure ou égale à 7 %.

Si le diabète de type 2 est nouvellement diagnostiqué chez un patient dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans et qui n'a pas d'antécédent cardio vasculaire, on cible un objectif plus strict : inférieur ou égal à 6,5 %.

Pour les patients diabétiques de type 2 avec une comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie inférieure à 5 ans, ou qui présente des complications macro-vasculaires évoluées, ou encore dont la durée d'évolution du diabète est d'au moins 10 ans et pour lesquels la cible de 7 % est difficile à atteindre au prix d'hypoglycémies sévères : l'objectif est plus souple. L'HbA1c peut atteindre 8 % avant d'entreprendre une intensification thérapeutique.

- Personnes âgées :

La HAS définit un patient comme âgé au-delà de 75 ans. La préoccupation principale dans cette sous-population en particulier est le risque d'hypoglycémie, et notamment d'hypoglycémie sévère (nécessitant l'intervention d'une tierce personne) exposant ces patients à des accidents ischémiques et à de possibles séquelles cérébrales et traumatiques, raison pour laquelle les objectifs glycémiques sont élargis. Ce risque est en effet plus important sous sulfamides, glinides ou insuline lorsque l'HbA1c est inférieure à 7 % (17). Par ailleurs, l'espérance de vie souvent plus courte de ces patients ne justifie pas toujours un contrôle glycémique strict.

La HAS différencie trois catégories de personnes âgées selon leur état de santé global et leur autonomie (classification AGGIR de la HAS : Autonomie Gérontologie, Groupes Iso Ressources).

Les personnes âgées dites « vigoureuses » en bon état de santé, dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante bénéficient d'objectifs superposables aux adultes plus jeunes ($HbA1c \leq 7\%$).

Les patients âgés « fragiles » à risque de basculer dans la dépendance (classée GIR 5 ou 6 (18)) en raison d'un état de santé intermédiaire ciblent une $HbA1c$ inférieure ou égale à 8 %.

Enfin, les personnes âgées « malades », dépendantes, en mauvais état de santé (polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social) ont pour objectif une $HbA1c$ inférieure ou égale à 9 % et/ou des glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l afin de limiter les complications aiguës (coma hyperosmolaire et hypoglycémie pour ne citer que les principales).

- Patients avec antécédents cardiovasculaires :

Les patients avec un antécédent de complication macro vasculaire considéré comme non évolué rejoignent la population générale avec un objectif d' $HbA1c$ inférieur ou égal à 7 %.

Les patients présentant une complication macro-vasculaire évoluée (insuffisance cardiaque sur cardiopathie, atteinte poly-artérielle, AOMI symptomatique, AVC récent) ont pour objectif une $Hb1Ac$ inférieure ou égale à 8 %, toujours dans un souci de prévention des complications.

- Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC) :

Jusqu'au stade d'insuffisance rénale sévère (c'est-à-dire pour les maladies rénales chroniques classées du stade 1 à 3 de la classification KDIGO) l'objectif est superposable à la population générale. Les patients dont la fonction rénale est classée stade 4 et 5 d'IRC selon KDIGO, soit un DFG strictement inférieur à 30 ml/min/1,73m² (19), cibleront une hémoglobine glyquée inférieure ou égale à 8 %.

- Patiente enceinte ou avec désir de procréation :

Afin de limiter le risque de complication obstétrique secondaire à un déséquilibre glycémique pendant la grossesse, l'objectif chez les patientes enceintes ou avec un désir de procréation est plus strict que la population générale avec une HbA1c cible inférieure à 6,5 %.

Toutes ces données sont résumées ci-après dans un tableau proposé par la HAS en 2013 et inchangé depuis.

À noter qu'il n'existe pas de donnée de littérature définissant une limite inférieure d'HbA1c. Cependant, la normale biologique d'hémoglobine glyquée étant établie entre 4 et 6 %, il semble de bon ton de ne pas viser une HbA1c inférieure à 6 %, d'autant plus chez les patients fragiles déjà à risque d'hypoglycémie.

Objectifs glycémiques selon le profil du patient

	Profil du patient	HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ou avec des complications macrovasculaires évoluées ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères 	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritonculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieure [IVA] proximal) atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) 	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A ² et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

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

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

Document 1 : « Objectifs glycémiques selon le profil du patient »

(Source : HAS, 2013)

4.3 L'autosurveillance glycémique

L'autosurveillance glycémique (ASG) est le contrôle par le patient lui-même de sa glycémie capillaire. Elle ne remplace pas l'HbA1c mais renforce dans certaines circonstances la surveillance du patient diabétique et permet parfois une meilleure implication du patient dans la prise en charge.

L'usage de l'autosurveillance est bien encadré par la HAS et n'est pas systématique. Elle n'est recommandée que lorsque les résultats sont susceptibles d'entraîner une modification des mesures hygiéno-diététiques et/ou du traitement médicamenteux (17). L'ASG est donc justifiée chez les diabétiques insulino-traités afin d'adapter les injections ou dépister une hypoglycémie et pour ceux chez qui une insulinothérapie est envisagée à court ou moyen terme. Elle est indispensable pour les patientes enceintes compte tenu de l'importance de l'équilibre glycémique pendant la grossesse. Elle peut également être proposée dans certaines situations aiguës ou aux patients sous insulinosécreteurs (sulfamides, glinides) exposés au risque d'hypoglycémie (20). Enfin, l'autosurveillance permet parfois d'évaluer l'effet de modifications du style de vie ou des traitements sur la glycémie et apporte des informations pour les patients dont l'HbA1c n'est pas interprétable. La réalisation systématique de l'ASG n'est donc pas recommandée chez le patient sous ADO non à risque d'hypoglycémie mais peut être proposée dès lors que les résultats sont susceptibles d'entraîner une modification des règles hygiéno-diététiques ou du traitement médicamenteux. (21)

Le rythme d'autosurveillance est adapté au schéma d'insulinothérapie le cas échéant : au moins 4 glycémies capillaires s'il comprend plus d'une injection par jour, 2 à 4 s'il n'en comprend qu'une seule. Dans les autres situations, l'ASG est à réaliser au minimum deux jours

par semaine sans dépasser deux contrôles par jour, à différents moments de la journée et bien sûr est justifiée dans certaines situations (suspicion d'hypoglycémie, vérification de la posologie d'un médicament). Dans la majorité des cas, les objectifs glycémiques avant les repas sont compris entre 0,70 à 1,20 g/l, et en post-prandial (2 heures après le repas) la glycémie capillaire doit être inférieure à 1,80 g/l. (20)

La mise en place et la prescription d'un dispositif d'autosurveillance glycémique doit s'inscrire dans une démarche d'éducation thérapeutique. Il est indispensable d'expliquer au patient et d'organiser avec lui cette autosurveillance, de définir les moments, la fréquence, les objectifs et les décisions à prendre en fonction des résultats. Un temps particulier doit être accordé à l'hypoglycémie, définie par une glycémie inférieure à 0,60 g/l chez le diabétique, dont la prise en charge urgente nécessite d'être assimilée par le patient.

La prise en charge des bandelettes d'autosurveillance glycémique par l'assurance maladie est limitée à 200 par an, à l'exception des patients sous insulinothérapie. Un lecteur de glycémie est remboursable tous les 4 ans et un autopiqueur tous les ans (hors contexte pédiatrique). (20)

MOYENS THERAPEUTIQUES DANS LE DIABETE DE TYPE 2

Le diabète étant une maladie évolutive, le traitement proposé doit être réévalué régulièrement dans toutes ses composantes. L'éducation thérapeutique du patient chronique s'est aujourd'hui imposée comme un outil de traitement incontournable du diabète. Elle a pour objectif de mettre en place des règles hygiéno-diététiques indispensables à l'équilibration glycémique, de renforcer la prévention du risque cardiovasculaire global, et d'améliorer l'observance thérapeutique par la bonne prise des médicaments et le suivi médical régulier.

1 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique est une approche globale basée sur la transmission d'un savoir par une approche pédagogique. Selon l'OMS, « l'éducation thérapeutique du patient est un processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient [et sur ce qu'il ressent]. Elle comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins [...]. [Le processus] vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et son traitement, coopérer avec les soignants, vivre le plus sainement possible et maintenir ou améliorer la qualité de vie. L'éducation devrait rendre le patient capable d'acquérir et de maintenir les ressources nécessaires pour gérer de manière optimale sa vie avec la maladie ».

L'Éducation Thérapeutique du Patient (ETP) est préconisée pour améliorer les connaissances et les représentations du diabète. Elle participe activement au changement de comportement et vise à rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie (22).

2 Mesures hygiéno-diététiques

La mise en place de mesures hygiéno-diététiques efficaces chez les diabétiques de type 2 est un préalable nécessaire au traitement médicamenteux et leur application doit être poursuivie tout au long de la prise en charge. Elle implique des mesures diététiques, une réduction du poids quand cela est nécessaire, et une activité physique régulière.

2.1 Mesures diététiques

D'un point de vue nutritionnel l'objectif est double : améliorer l'équilibration glycémique à jeun et en postprandial, et limiter les complications cardiovasculaires inhérentes au diabète, tout en préservant la qualité de vie du patient et en couvrant ses besoins nutritionnels (23). Pour cela les apports caloriques quotidiens doivent être répartis en trois repas +/- une ou deux collations pouvant être proposées dans certaines situations (hypoglycémie, sport intensif). L'alimentation doit être équilibrée quantitativement et qualitativement.

Les glucides doivent représenter 50 à 55% des apports énergétiques totaux en limitant les glucides simples. On parle de glucide simple ou complexe selon le pouvoir glycémiant de l'aliment. En effet, à teneur équivalente de glucide, chaque aliment aura sa propre action sur la glycémie. Ce pouvoir hyperglycémiant rapporté au glucose correspond à l'index glycémique. Un aliment à index glycémique bas fera monter progressivement la glycémie en post-prandial tandis qu'un aliment à index glycémique haut corrigera rapidement une hypoglycémie. Cette notion n'est valable que lorsque l'aliment est consommé seul. Mélangé à d'autres ingrédients, et influencé par la texture ou la cuisson, l'index glycémique d'un aliment varie. Ces notions sont les piliers de l'éducation diététique pour comprendre le régime diabétique. Il est recommandé aux patients diabétiques de privilégier les aliments à faible index glycémique. Ainsi, la part des glucides complexes doit représenter la moitié de la ration calorique

quotidienne sous forme d'aliments amylacés (pain, pâtes, riz, autres féculents) et dans une moindre mesure de fruits et de laitages, composés majoritairement de glucides simples. Les boissons sucrées et l'alcool doivent être limités. (24) (25)

Les lipides doivent représenter 20 à 25% de l'apport calorique total. Il est recommandé de privilégier les graisses insaturées, en privilégiant les graisses d'origine végétale dont les oméga 3, aux graisses saturées dont l'incidence néfaste sur le risque cardiovasculaire est connue.

Enfin, les protides doivent représenter 15 à 20% de l'apport énergétique total, en limitant les protéines d'origine animale, et permettent le maintien de la masse musculaire. (24)

L'éducation par l'équipe médicale (médecin traitant, endocrinologue, diététicien) est essentielle pour apprendre à équilibrer son alimentation tout en conservant le plaisir de manger. Cette adaptation de régime doit tenir compte des habitudes alimentaires du patient afin de renforcer son implication. (25)

2.2 Réduction pondérale

Sur le plan pondéral, la HAS recommande une restriction calorique uniquement aux patients diabétiques en surpoids - défini par un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m² - et ce d'autant plus que le surpoids est de type androïde et/ou associé à des troubles métaboliques ou cardiovasculaires. En fonction de l'objectif pondéral, cette restriction peut atteindre 15 à 30 % de la ration habituellement consommée. Une évaluation des apports habituels quantitatifs et qualitatifs préalable est donc nécessaire afin d'agir en premier lieu sur d'éventuels déséquilibres alimentaires ou une mauvaise répartition énergétique. La seule diminution des apports énergétiques, indépendamment de la perte de poids, peut parfois suffire à améliorer l'équilibre

glycémique. L'objectif pondéral discuté avec le patient doit être réaliste et adapté à son profil.
(22)

2.3 Activité physique

Ces modifications du mode de vie incluent de bon sens une activité physique régulière, soit 30 minutes d'activité au moins trois fois par semaine. Une évaluation spécialisée est parfois nécessaire afin d'évaluer l'aptitude à la pratique sportive, surtout chez des personnes déconditionnées à l'effort ou les patients à risque cardiovasculaire élevé (22). Cette activité adaptée aux possibilités du patient, permet de diminuer l'insulino-résistance et d'abaisser les besoins insuliniques. Elle agit favorablement sur la pression artérielle, lutte contre le surpoids, et améliore l'équilibration glycémique. Par son action sur les facteurs de risque cardiovasculaires, l'activité physique ralentit la formation de lésions athéromateuses et diminue donc la morbi-mortalité des patients diabétiques (12).

Au total, la prise en charge diététique et l'activité physique ont une action synergique bénéfique tant sur l'équilibre glycémique que sur la morbi-mortalité cardiovasculaire globale, en améliorant l'insulino-sensibilité et le profil lipidique et en réduisant l'hyperglycémie post prandiale. Lorsque les mesures hygiéno-diététiques sont efficaces, le bénéfice sur l'hémoglobine glyquée peut atteindre -0,6 %. (24)

3 Traitement médicamenteux

Dès lors que les mesures hygiéno-diététiques sont insuffisantes, ou d'emblée dans certaines situations particulières, un ou plusieurs agents pharmacologiques sont introduits afin d'assurer l'équilibration de la glycémie.

L'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 est constitué des antidiabétiques oraux (ADO) et de l'insulinothérapie.

3.1 Anti-diabétiques oraux

Le mode d'action des antidiabétiques oraux découle de la physiopathologie du diabète de type 2. L'action anti-hyperglycémiant peut être obtenue par diminution de la production hépatique du glucose et augmentation de l'utilisation périphérique du glucose, ce qui est l'apanage des biguanides. Les médicaments de la classe des glinides, des sulfamides hypoglycémiants, et les incréтино-mimétiques agissent par stimulation de la sécrétion de l'insuline par les cellules β pancréatiques. Les inhibiteurs des alpha-glucosidases agissent par réduction de l'absorption intestinale du glucose. Enfin, les gliflozines, molécules les plus récentes, agissent par inhibition de la réabsorption tubulaire de glucose. (26)

3.1.1 Biguanides

Les biguanides inhibent la néoglucogénèse et la glycogénolyse hépatique, augmentent la sensibilité à l'insuline au niveau musculaire et retardent l'absorption intestinale du glucose, ce qui leur vaut quelques effets secondaires digestifs évitables par adaptation de posologie à l'initiation du traitement. Par leurs actions, ils réduisent la glycémie basale et post prandiale.

La metformine est le seul représentant actuel de cette classe médicamenteuse. Ce fut pendant longtemps la seule molécule à avoir prouvé une réduction de la morbi-mortalité cardiovasculaire en prévention primaire, avant la découverte récente des incrétino-mimétiques et des inhibiteurs de SGLT2. C'est l'étude UKPDS qui a montré l'efficacité de la metformine grâce à son action sur l'insulinorésistance qui est au cœur du syndrome métabolique, lui-même source de nombreuses maladies cardiovasculaires. Cet effet protecteur est d'ailleurs à l'origine d'une réflexion actuelle sur l'utilisation des biguanides chez les patients obèses non diabétiques.

En raison de ses bénéfices démontrés chez les patients présentant un excès pondéral, de la longue expérience de son utilisation, de son coût peu élevé et de son bénéfice cardiovasculaire, la metformine est le traitement recommandé en première intention chez tous les diabétiques de type 2, hors contre-indication ou intolérance digestive avérée.

La principale contre-indication actuelle est l'insuffisance rénale sévère, définie par un DFG inférieur à 30 ml/min selon la classification KDIGO. L'élimination rénale de la molécule par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire étant dépendante de la clairance rénale, l'altération du débit de filtration glomérulaire expose au risque de surdosage et d'acidose lactique. Les modalités de prescription de la metformine ont été récemment assouplies ce qui permet de l'utiliser aujourd'hui chez le diabétique insuffisant rénal au stade modéré, sous couvert d'une réduction posologique : 1500 mg/j pour les sujets avec une insuffisance rénale au stade 3A (DFG entre 45 et 59 ml/min) et 1000 mg/jour pour les stades 3B (DFG entre 30 à 44 ml/min). L'étude organisée par le Professeur Lalau sur l'utilisation de la metformine selon la fonction rénale ouvre la voie d'une possible utilisation du biguanide à la posologie de 500 mg/jour chez les diabétiques insuffisants rénaux sévères, mais cette indication n'est pas retenue à ce jour. (26)

Parmi les autres contre-indications principales on retient l'allaitement et la grossesse, l'insuffisance hépatique ou toute situation d'hypoxie tissulaire qui exposerait au risque d'acidose lactique. La metformine est utilisée avec prudence en cas d'injection de produit de contraste iodé ou de potentielles interactions médicamenteuses (inhibiteur de l'enzyme de conversion, alcool).

En moyenne, l'introduction de metformine permet d'espérer une réduction de l'ordre de 1,5 % de l'HbA1c. (26)

3.1.2 Sulfamides hypoglycémiants

Les sulfamides hypoglycémiants (SH) stimulent l'insulinosécrétion en se fixant au niveau du pancréas sur la protéine SUR (*Sulfonylurea receptor*) des canaux potassiques des cellules β de Langerhans. Cette fixation provoque un blocage des canaux potassiques et déclenche une ouverture des canaux calciques qui entraîne une libération d'insuline. L'efficacité hypoglycémiante des sulfamides dépend donc de la capacité résiduelle du pancréas à sécréter de l'insuline.

En raison du risque d'hypoglycémie, l'utilisation de ces molécules est risquée dans les situations à risque de surdosage : interaction médicamenteuse en lien avec le métabolisme hépatique des sulfamides, insuffisance rénale sévère, sujets âgés, dénutrition ...

La baisse attendue de l'HbA1c est de l'ordre de 1 à 1,5 % avec les sulfamides. Ils sont représentés par le glibenclamide, le glimepiride, le gliclazide et le glipizide. (26)

3.1.3 Glinides

Les glinides sont des antidiabétiques oraux apparentés aux sulfamides hypoglycémiants du fait d'un mode d'action similaire. En effet, la stimulation de la sécrétion insulinique des cellules β pancréatiques se fait par même inhibition des canaux potassiques mais la fixation sur la protéine SUR se fait sur un site distinct des sulfamides. L'effet insulinosécréteur des glinides est cependant fonction de la glycémie dans un intervalle de concentration plus étroit.

Le seul représentant de cette classe disponible en France est le répaglinide.

La problématique de prises multiples, en lien avec cette demi-vie courte, est compensée par la souplesse d'utilisation du traitement en cas d'horaires variables ou d'activité irrégulière. L'élimination à 90% hépatique du répaglinide en a fait pendant longtemps une thérapeutique de choix dans les cas d'insuffisance rénale, même sévère. Cependant le risque d'hypoglycémie liée à cette classe médicamenteuse contraste avec celui des nouvelles molécules émergentes et n'en fait plus un traitement de première intention. (26)

3.1.4 Inhibiteurs des alpha-glucosidases

Représentés par l'acarbose et le miglitol, les inhibiteurs des alpha-glucosidases (IAG) ralentissent l'absorption digestive des glucides via une inhibition compétitive des enzymes de la bordure en brosse des entérocytes, appelées alpha-glucosidases, qui hydrolysent les glucides complexes en monosaccharides absorbables. Il en résulte une réduction de la réponse insulinique prandiale par retard d'absorption digestive des glucides. La diminution de l'hyperglycémie post prandiale sans effet dose-dépendant est l'effet thérapeutique principal. (27)

Les principaux effets secondaires sont directement imputables au mode d'action des IAG : flatulences, météorisme, diarrhées et douleurs abdominales liés à la fermentation des glucides non absorbés au niveau du grêle par les bactéries coliques. Il en est de même pour les contre-indications qui en découlent : maladies chroniques et/ou inflammatoires du tube digestif, antécédent de syndrome occlusif, ulcérations coliques ...

La place des inhibiteurs des alpha-glucosidases reste mal précisée à ce jour en l'absence d'essai clinique de longue durée ayant étudié les bénéfices de ces molécules sur la morbi-mortalité et devant l'efficacité modeste constatée sur les critères classiques de surveillance du diabète de type 2.

L'efficacité serait de -0,4 à -0,8 % sur l'hémoglobine glyquée, au prix d'une tolérance problématique à l'origine de fréquents abandons thérapeutiques. (26)

3.1.5 Médicaments de la voie des incrétines : IDPP4 et analogues du GLP1

L'« effet incrétine » qui joue un rôle essentiel dans l'homéostasie glucidique est à l'origine du développement récent des incrétino-mimétiques et incrétino-modulateurs, représentés respectivement par les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs des DPP4 (ou gliptines).

L'objectif de ces deux classes médicamenteuses est de renforcer la durée d'action de l'hormone *Glucagon Like Peptide 1* dont les effets physiologiques nombreux en font un excellent candidat pour le traitement du diabète de type 2. D'une part le GLP-1 joue un rôle essentiel sur l'équilibration glycémique par stimulation de l'insulinosécrétion et inhibition de la sécrétion de glucagon, toutes deux selon un effet glucose dépendant. D'autre part il favorise

la prolifération et la néogénèse des cellules β et exerce divers effets extra-pancréatiques intéressants tels que le ralentissement de la vidange gastrique. Sa dégradation rapide par une enzyme ubiquitaire peu sélective appelée la dipeptyl-peptidase-IV (DPP4) a nécessité le développement d'approches pour contourner cet obstacle et permettre d'ouvrir des perspectives thérapeutiques. Ainsi, les analogues du GLP-1, insensibles à l'action de la DPP4 mais conservant ses propriétés biologiques et les inhibiteurs de la DPP4 qui inhibent de manière compétitive l'enzyme ou se fixent de manière covalente à celle-ci (selon les molécules de la classe) ont été développés.

Par rapport aux autres classes médicamenteuses, ces molécules offrent des avantages en termes d'évolution pondérale, n'exposent pas au risque d'hypoglycémie, et diminuent la faillite β -cellulaire. L'efficacité sur l'hémoglobine glyquée serait 50 % plus faible avec les IDPP4 qu'avec les analogues du GLP-1 (28). Cette différence d'efficacité s'explique par un taux de GLP-1 pharmacologique nettement supra-physiologique obtenu par les analogues du GLP-1 d'où un effet satiétogène et hypoglycémiant plus marqué qu'avec les IDPP4. La perte de poids obtenue grâce à la prescription des GLP-1 agonistes atteint en moyenne 2 kg à 6 mois et tend ensuite à se maintenir ou s'accroître. (29) Les IDPP4, amenant les taux de GLP1 circulants à des valeurs normales, ont un effet plus neutre sur la vidange gastrique ce qui leur vaut une meilleure tolérance digestive mais entraînent parallèlement une moindre efficacité au niveau pondéral.

En termes de galénique, les gliptines ont l'avantage d'une prise orale (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine) tandis que les analogues du GLP-1 n'existent que par voie injectable : de courte durée d'action avec nécessité de prise quotidienne (exénatide, liraglutide)

ou de longue durée d'action où l'injection est hebdomadaire (exénatide, dulaglutide, sémaglutide).

Des doutes ayant été émis quant à un risque d'atteinte du pancréas exocrine (pancréatite aigüe, cancer pancréatique), la Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé a réévalué les incréтино-mimétiques en 2015. Bien que n'ayant pas retenu ces signaux, ces traitements font toujours l'objet d'un suivi renforcé de pharmacovigilance et la voie des incréтines est en pratique moins exploitée chez les patients avec un antécédent personnel ou familial de pathologie pancréatique. (30)

En conclusion, chaque approche médicamenteuse dans la voie des incréтines présente des avantages et des inconvénients. Les IDPP4 sont actifs par voie orale, sont bien tolérés et sont moins onéreux tandis que les analogues du GLP-1 exclusivement parentéraux et plus volontiers source d'effets secondaires digestifs réduisent quant à eux plus nettement le taux d'HbA1c et agissent favorablement sur le poids et la pression artérielle.

Par ailleurs, trois molécules appartenant à la famille des analogues du GLP-1 ont prouvé une diminution significative du risque cardiovasculaire. L'étude LEADER (*Liraglutide effect and action in diabetes: Evaluation of cardiovascular outcomes results*) a en effet prouvé un bénéfice cardio vasculaire significatif du liraglutide par rapport au placebo chez les DT2 à haut risque cardiovasculaire avec une réduction de 13% du MACE (évènements cardio-vasculaires majeurs) et de 22 % des décès cardiovasculaires (31). Dans une population similaire, l'étude SUSTAIN 6 (*Trial to evaluate cardiovascular and other long-term outcomes with semaglutide in subjects with type 2 diabetes*) a montré avec le sémaglutide une réduction significative de 26% du MACE versus placebo. (32) L'étude REWIND (*Researching cardiovascular events*

with a weekly incretin in diabetes) s'est, elle, distinguée des deux autres précédentes en incluant une majorité de patients en prévention CV primaire et a montré la supériorité du dulaglutide versus placebo avec une réduction de 12% du MACE et de 9% sur la mortalité cardiovasculaire. C'est la première étude à avoir prouvé l'intérêt d'un analogue du GLP1 en prévention primaire. Elle a également mis en évidence une baisse de 15% des événements rénaux avec le dulaglutide. (33)

L'ensemble de ces résultats a amené les experts à recommander les analogues du GLP-1 en seconde ligne dans leurs derniers consensus (avec les inhibiteurs de SGLT2) chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire évoluée, une insuffisance cardiaque ou une maladie rénale, en choisissant une molécule ayant fait la preuve de son efficacité.

3.1.6 Les nouveaux ADO : les inhibiteurs de SGLT2

Les pistes actuelles sont nombreuses dans le traitement du diabète de type 2. Une nouvelle approche peut néanmoins être citée puisqu'elle vient récemment d'élargir la liste des médicaments sus-cités. Il s'agit des inhibiteurs de SGLT-2. Pour rappel, ces gliflozines provoquent une glycosurie en bloquant le cotransporteur sodium-glucose 2 présent dans le tubule proximal et réduisent l'hyperfiltration glomérulaire. Contrairement aux autres ADO, les gliflozines sont indépendantes de l'insuline. Elles réduiraient le taux d'HbA1c de 0,5 à 1 % et permettent une perte de poids (par la perte calorique associée à la glycosurie) et une amélioration tensionnelle (34). Au-delà de leur effet sur la glycémie, elles ont montré des résultats très prometteurs sur l'amélioration du pronostic cardiovasculaire, la réduction du nombre d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et le ralentissement de la progression de l'atteinte rénale. (35) Les effets secondaires les plus prévisibles sont les infections des voies génitales et l'hypotension orthostatique en lien avec la polyurie, qu'il conviendra de repérer

dans les populations âgées. Il y a à ce jour peu de recul sur un possible risque de tumeur vésicale et les résultats d'études sont discordants quant à un risque majoré d'amputation des membres inférieurs (suspecté avec la canagliflozine). (34)

Ces médicaments ont obtenu l'AMM il y a quelques années déjà mais arrivent seulement sur le marché français avec la mise à disposition de la dapagliflozine (Forxiga®) depuis avril 2020. Ils ne sont par conséquent pas cités dans notre étude puisqu'elle a été réalisée avant leur commercialisation. Les études EMPAREG OUTCOME (*Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes*), CANVAS (*Canagliflozin cardioVascular Assessment Study*) et DECLARE TIMI (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events—Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*), étudiant respectivement les effets de l'empagliflozine, de la canagliflozine et de la dapagliflozine *versus* placebo ont obtenues des résultats similaires en termes de protection cardiovasculaire et rénale que ce soit pour les patients en prévention secondaire (comme dans EMPA-REG OUTCOME) ou primaire (CANVAS et DECLARE TIMI). Ces trois essais ont suggéré un effet de classe propre aux inhibiteurs des SGLT2 qui les placent désormais comme des options thérapeutiques de choix dans les dernières recommandations de l'ADA et de l'EASD de 2018 et 2019. (35) (36)

3.2 Insulinothérapie dans le diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie évolutive marquée par une aggravation progressive et presque inéluctable du déficit insulino-sécrétoire. Lorsque la sécrétion endogène par les cellules β des îlots de Langerhans devient insuffisante, l'injection d'analogues pharmacologiques de l'insuline est indispensable au maintien du métabolisme glucidique.

3.2.1 Analogues insuliniques

Le terme insuline provient du latin « insula » signifiant îlot. D'abord obtenue à partir d'extraits pancréatiques d'animaux purifiés, elle est utilisée pour la première fois chez l'Homme dans les années 1920. Les recherches menées sur des préparations combinant l'insuline animale à du zinc et de la protamine permettent ensuite d'élargir ses propriétés cinétiques et de sécuriser les injections. En 1955, Frederick Sanger, un biochimiste anglais, décrit pour la première fois la structure biochimique de la molécule d'insuline et révèle ainsi les différences entre l'insuline humaine et animale. Cette découverte aboutit à la synthèse chimique de l'insuline dans la décennie suivante. En 1978, les laboratoires Eli Lilly réussissent pour la première fois le clonage du gène humain de l'insuline, étape fondamentale dans la fabrication d'insuline par génie génétique. Une fois le procédé d'obtention de l'insuline industrielle maîtrisé, de nombreux travaux sont réalisés afin de modifier la composition de l'insuline dans le but d'en modifier la vitesse et la durée d'action. Ces insulines modifiées, appelées des analogues de l'insuline, sont à la base des schémas d'insulinothérapie actuels. (37)

Il existe deux types d'insuline industrielle (hors insuline mix que nous ne développerons pas). Les analogues rapides, parmi lesquels l'Humalog® (insuline lispro), l'Apidra®

(glulisine), la NovoRapid® et la Fiasp® (asparte), agissent plus rapidement que l'insuline humaine mais ont une durée d'action plus courte. Tandis que les analogues intermédiaires ou lents, couramment appelées « insulines basales », agissent moins rapidement mais présentent une durée d'action régulière et prolongée dans le temps. On citera pour exemple comme analogues intermédiaires l'Umuline® NPH ou l'Insulatard® et comme analogues lents la Lantus® (glargine), la Tresiba® (dégludec), et la Levemir® (detemir). Ces derniers sont recommandés en première intention en cas d'initiation d'une insulinothérapie chez un diabétique de type 2 (17).

Des insulines plus concentrées qui permettent d'obtenir un plus faible volume d'injection et de faciliter l'utilisation par stylo ont été développées ces dernières années. Elles apportent une meilleure flexibilité dans le traitement du diabète insulino-requérant en stabilisant et prolongeant le contrôle glycémique. Elles sont surtout utilisées chez les patients obèses au profil très insulino-résistant qui utilisent des doses importantes d'insuline en raison du problème d'absorption lié à leur profil. Mais leurs propriétés amènent à les prescrire de manière croissante également chez les autres patients DT2. La Toujeo® est l'insuline glargine concentrée à 300 U/ml (versus 100 U/l pour la Lantus®) dont la durée d'action peut atteindre 30 heures. Elle limite le risque d'hypoglycémie nocturne. La Tresiba®, insuline dégludec, existe également à 100 U/ml et à 200 U/ml. Le seul analogue rapide en stylo commercialisé à forte concentration à ce jour est l'Humalog® Kwikpen 200 U/ml, proposé principalement aux patients dépassant les 20 unités d'insuline par injection. (38) (39)

Il n'existe aucune contre-indication à l'insuline commercialisée hormis une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Une vigilance s'impose cependant chez l'insuffisant rénal qui ne possède pas de mécanisme d'adaptation hépatique à la baisse de dégradation rénale, exposant ainsi au risque d'hypoglycémie.

La sensibilité à l'insuline injectée est influencée par des facteurs environnementaux pouvant modifier la résorption du produit tels que le mode de conservation, le site d'injection et les lipodystrophies ou le flux sanguin sous-cutané (chaleur, exercice physique). D'éventuelles prises concomitantes de médicaments peuvent également influencer le métabolisme glucidique et nécessiter le cas échéant des adaptations de dosage (corticoïdes et immunosuppresseurs ayant des effets majeurs).

3.2.2 Initiation d'une insulinothérapie

La décision d'une insulinothérapie doit être le fruit d'une discussion entre le patient et le médecin dans le cadre de l'éducation thérapeutique, d'autant que la prescription d'insuline chez les diabétiques de type 2 n'est en général pas une urgence. Elle doit être accompagnée et idéalement précédée d'une autosurveillance glycémique et faire l'objet d'un apprentissage abordant les objectifs glycémiques, l'adaptation des doses d'insuline et la réalisation des injections, les hypoglycémies et leur prise en charge (40) ... Cette étape peut nécessiter le recours à un endocrino-diabétologue mais l'hospitalisation systématique d'un patient chez qui on initie un traitement par insuline n'est pas recommandée par la HAS. Deux études ont en effet montré qu'une prise en charge ambulatoire avec un programme éducatif adapté donne des résultats comparables à une hospitalisation de 5 à 7 jours en termes d'équilibre glycémique, de fréquence des hypoglycémies, de dose d'insuline et de prise de poids avec un coût 4 à 10 fois moins important en ambulatoire. (41) (42)

L'insulinothérapie peut être définitive en cas d'échappement progressif au traitement oral ou en cas de contre-indication aux ADO (insuffisance rénale ou hépatique) ou peut être

transitoirement prescrite comme lors d'une décompensation aiguë (hyperosmolaire par exemple) ou en cas de déséquilibre majeur au diagnostic ($HbA1c > 10\%$) avant le retour/l'introduction des ADO. Si dans certaines situations la place de l'insulinothérapie dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 est clairement définie par la HAS, l'EASD et l'ADA, dans d'autres cas, l'insuline peut représenter une alternative à d'autres thérapeutiques ou être associée à un ADO.

3.2.3 Schémas d'insulinothérapie

Le choix du schéma d'insulinothérapie dépend du profil glycémique (hyperglycémie à jeun ou post-prandiale), des objectifs glycémiques, des préférences du patient, de son autonomie et de son mode de vie. Chez les diabétiques de type 2, lors de l'instauration d'une insuline basale, il est préférable de choisir un analogue lent à dose initiale faible puis d'adapter les doses tous les trois jours en fonction des glycémies à jeun au réveil et de l'objectif fixé. Le schéma basal bolus ou par multi-injections, appelé dans ces situations « schéma insulinique intensifié » est recommandé lorsque les objectifs glycémiques ne sont pas atteints par mono-injection. (40)

La plupart des patients peuvent être autonomes pour le traitement insulinique, mais dans certaines situations l'intervention d'une équipe de soins infirmiers est nécessaire, que ce soit pour l'adaptation des doses aux glycémies capillaires ou pour les injections elles-mêmes. C'est le cas des patients présentant des troubles cognitifs ou des difficultés de préhension, des troubles visuels ou certaines maladies psychiatriques.

Un des principaux obstacles à l'insulinothérapie est la réticence psychologique des patients qui craignent de perdre leur maîtrise de vie avec la contrainte des injections, de l'auto-surveillance, l'appréhension des hypoglycémies et de la prise de poids. Le rôle du prescripteur est d'accompagner le patient afin d'effacer ses craintes et de lui accorder la meilleure prise en charge possible.

La surveillance de l'efficacité et de la tolérance de l'insulinothérapie repose autant sur l'auto-surveillance glycémique que sur l'hémoglobine glyquée, d'où la place prépondérante de l'éducation thérapeutique d'un patient sous insuline. Un suivi rapproché doit être proposé dans les premiers mois de traitement.

STRATEGIE THERAPEUTIQUE DANS LE DIABETE DE TYPE 2

Le nombre croissant d'agents pharmacologiques destinés à traiter le diabète de type 2 a amené les différentes sociétés savantes à se positionner sur le sujet tant pour guider les praticiens dans leurs choix médicamenteux que pour optimiser les prises en charge.

L'analyse de la littérature ne mettant en évidence qu'un faible nombre d'études comparatives des stratégies médicamenteuses entre elles, les recommandations sont basées sur des avis d'experts. L'objectif est de clarifier une démarche devenue complexe compte tenu de la personnalisation des parcours thérapeutiques qui est influencée par la situation clinique, le rapport bénéfice/risque des traitements, et aussi par les aspects médico-économiques de la prise en charge globale d'un patient diabétique. Cette stratégie médicamenteuse repose avant tout sur l'écart par rapport à l'objectif d'HbA1c personnalisé et sur l'efficacité attendue des traitements. Pour aboutir à ces recommandations non directives, les experts se sont appuyés sur les preuves scientifiques, l'expertise des cliniciens et la préférence des patients (galénique, fréquence de prise, effets secondaires ...). Ils ont ainsi tenu compte des données de morbi-mortalité pré existantes, de l'effet du médicament sur l'HbA1c prouvé au travers de certaines études comparatives, mais aussi des critères de tolérance ou du coût pharmacologique. (17)

Les antidiabétiques représentent à la fois un enjeu de santé publique et un enjeu financier pour l'Assurance maladie, marqué par des variations majeures du coût journalier d'un médicament par rapport à un autre. Alors que les anciens traitements ont un faible coût quotidien (de 0,22 € à 0,36 € pour les sulfamides), les analogues du GLP-1 injectables et les IDPP4 ont un impact financier plus lourd (respectivement 3,67 € et 1,62 €) (43). Les experts ont donc nécessairement pris en compte la dimension économique des traitements dans leurs

recommandations et privilégient l'utilisation des médicaments biosimilaires et génériques, au même titre que pour toute pathologie chronique. Pour autant, l'impact financier n'est pris en compte dans le choix d'un médicament que lorsque celui-ci présente un rapport bénéfice/risque au moins équivalent à celui du traitement de comparaison. En outre, au-delà du prix des produits, il convient de considérer le coût global induit par le traitement (par exemple s'il implique de renforcer l'ASG, s'il entraîne un risque d'hypoglycémie, s'il nécessite le recours à un infirmier à domicile...). Idéalement, il faudrait rapporter l'ensemble des coûts induits par les traitements à leur efficacité mais peu d'études ont été conduites en ce sens sur les traitements du diabète en France et la validité des études publiées est incertaine.

En France, deux grandes associations médicales proposent des recueils écrits de recommandations sur la stratégie médicamenteuse du diabète de type 2. Au moment de la diffusion de notre questionnaire, la SFD avait publié en octobre 2017 sa dernière prise de position en s'appuyant sur les données de l'ADA et de l'EASD. C'est donc celle-ci qui a fait l'objet de notre attention dans ce travail. Il faut noter cependant que la SFD réactualise régulièrement sa position afin de pouvoir s'adapter au gré des dernières données scientifiques et de l'accessibilité à de nouveaux médicaments. Elle a dans cette logique publiée dernièrement, en décembre 2019, un nouveau guide de recommandations thérapeutiques. Les recommandations de bonne pratique de la HAS datent quant à elles de 2013 et n'ont pas été modifiées depuis.

La différence majeure entre ces deux référentiels est directement liée à leur date de publication. Alors que la HAS place en 2013 les sulfamides comme traitement prioritaire après les biguanides, la SFD intègre préférentiellement en 2017 les incréтино-mimétiques dans ses recommandations, compte tenu d'un meilleur recul sur ces molécules. Par ailleurs, bien que la stratégie thérapeutique soit basée sur l'objectif d'HbA1c personnalisé pour chaque patient, la

HAS distingue pour chaque pallier d'intensification médicamenteuse deux conduites selon que l'écart à l'objectif est de plus ou moins 1 % ; distinction non retrouvée dans les recommandations de la SFD.

L'étude de pratique que nous avons réalisé sur la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en médecine générale a été rapportée aux recommandations de la SFD de 2017, dernières en date au moment du recueil de nos données, plutôt que de la HAS. Ce choix s'est imposé compte tenu de la plus grande souplesse d'utilisation des propositions de la SFD et d'un travail plus récent impliquant un meilleur recul sur les thérapeutiques émergentes dont la découverte a nettement influencé les stratégies médicamenteuses. Il est à noter cependant que la prise de position de la SFD est proche de celle de la HAS même si elle offre d'avantage d'options thérapeutiques.

Ce sont donc les recommandations de la SFD publiées en 2017 que nous détaillerons, en débutant par la prise en charge initiale au diagnostic de diabète puis en détaillant les différents paliers thérapeutiques proposés dans le cas général, sans omettre les situations particulières.

Il convient avant tout de rappeler que quelle que soit la prise en charge, la mise en œuvre des modifications du mode de vie et l'adhésion du patient au traitement sont des éléments indispensables d'évaluation avant toute modification ou intensification médicamenteuse. Chaque décision médicale sera codécidée avec le patient et couplée à une éducation thérapeutique et un accompagnement pour renforcer son intensité.

1 Découverte du diabète

Dans la majorité des cas, le diabète de type 2 est diagnostiqué sans déséquilibre majeur (c'est-à-dire avec une HbA1c inférieure à 9 %) comme en témoigne l'étude LEADER où 67% des diagnostics étaient secondaires au dépistage à une phase infraclinique (44). Dans ces situations, un délai de 3 à 6 mois permet au patient d'adapter son mode de vie en appliquant les mesures hygiéno-diététiques abordées en consultation et de réévaluer l'équilibre glycémique. Si l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint à ce terme, ou lorsque l'on estime d'un commun accord avec le patient que ces modifications ne suffiront pas à atteindre les objectifs, un traitement médicamenteux est initié, d'abord par monothérapie.

Lorsque le patient présente un déséquilibre glycémique initial avec une HbA1c entre 9 et 10 %, une bithérapie peut être d'emblée proposée. Une réévaluation régulière permet parfois d'alléger secondairement le traitement.

Lorsque le déséquilibre est majeur au diagnostic c'est-à-dire lorsque l'HbA1c est supérieure à 10 %, une insulinothérapie peut d'emblée être prescrite, en particulier en présence d'un syndrome cardinal, et est indispensable en cas de présence de corps cétoniques ou d'hyperosmolarité. Dans ces situations, le traitement injectable peut être transitoire et un relai par anti-diabétiques oraux peut parfois être envisagé secondairement. La bithérapie sera proposée en l'absence de signe de gravité tels que la perte de poids ou le syndrome polyuro-polydipsique.

2 Objectif d'HbA1c non atteint sous MHD bien conduites

Lorsqu'aucun traitement médicamenteux n'a été débuté et que l'objectif d'HbA1c reste supérieur à l'objectif après 3 à 6 mois de mesures hygiéno-diététiques bien conduites, une monothérapie doit être débutée. Pour autant que les critères d'exclusions soient respectés, la metformine est le traitement de première intention quelle que soit la situation clinique du patient puisqu'elle a prouvé son efficacité en termes de baisse d'HbA1c et de prévention cardiovasculaire. La prescription se fait à dose progressive jusqu'à la dose maximale tolérée (entre 2 et 3 g/j).

3 Objectif d'HbA1c non atteint sous metformine

En cas d'objectif d'HbA1c non atteint malgré un régime de vie adapté et une observance correcte et à dose optimale de metformine, un passage à une bithérapie est nécessaire. La SFD recommande d'associer en première intention la metformine à un inhibiteur des DPP4, préférentiellement aux sulfamides en raison d'un haut niveau de preuve sur l'absence de risque hypoglycémique, de prise de poids et à efficacité égale sur l'hémoglobine glyquée.

L'association metformine et analogue du GLP-1 peut être envisagée dans deux situations. La première concerne les patients présentant un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² (définition OMS de l'obésité) puisque les analogues du GLP-1 sont efficaces sur la perte de poids, tout en tenant compte du coût élevé de ce traitement et en choisissant une molécule à bas coût journalier. La seconde concerne les patients en situation de prévention cardiovasculaire secondaire, chez qui on privilégiera le liraglutide compte tenu de ses bénéfices démontrés dans l'étude LEADER. (45)

L'association metformine et sulfamides, recommandée par la HAS en première intention, n'est donc pas retenue comme prioritaire par la SFD, bien que moins onéreuse que la voie des incrétines. Elle reste néanmoins citée par le groupe d'étude comme une bithérapie possible, sous couvert idéalement d'une autosurveillance glycémique en raison du risque d'hypoglycémie. L'association de la metformine aux autres ADO disponibles (inhibiteurs des alpha-glucosidases, glinide) est désormais désuète compte tenu d'une balance bénéfice/risque défavorable par rapport aux autres thérapeutiques existantes. Ils ne sont donc utilisés qu'en seconde intention.

En raison du prix supérieur des incrétines par rapport aux autres anti-diabétiques accessibles, l'efficacité du traitement doit être réévaluée régulièrement afin de discuter un changement de traitement le cas échéant.

4 Objectif d'HbA1c non atteint sous bithérapie

En cas d'échec d'une bithérapie bien menée avec poursuite des efforts alimentaires et de l'activité physique et une bonne adhésion du patient à la prise en charge, plusieurs options thérapeutiques sont à la portée du prescripteur : trithérapie orale ou injectable, changement de bithérapie ou initiation d'insuline basale. Le choix d'une nouvelle thérapeutique est directement influencé par la prise en charge antérieure.

4.1 Échec de bithérapie par metformine et IDPP4

En cas d'inefficacité de l'association metformine et IDPP4, une trithérapie avec ajout de sulfamide peut être discutée, permettant de sursoir à un traitement injectable.

Un changement de bithérapie peut également être proposé : soit par metformine et analogue du GLP1, plus efficace sur l'hémoglobine glyquée et sur le poids (en privilégiant le liraglutide en cas de prévention cardiovasculaire secondaire), soit par metformine et sulfamide au prix d'effets secondaires et de contraintes connues. Cette proposition ne sera retenue que si la baisse d'HbA1c est inférieure à 50 % 3 à 6 mois après initiation des IDPP4 sans atteindre l'objectif fixé.

Une dernière possibilité en cas d'échec d'une bithérapie bien menée est l'introduction d'une insulinothérapie basale avec poursuite de la metformine (l'IDPP4 est arrêté d'emblée ou après titration efficace de l'insuline basale).

4.2 Échec de bithérapie par metformine et analogue du GLP1

Dans cette situation, la stratégie à privilégier est le passage à l'insulinothérapie avec introduction d'un analogue lent et poursuite de la metformine. Les analogues du GLP1 seront conservés uniquement s'ils ont entraîné une perte de poids significative, soit au moins égale à 5 % du poids.

Le passage à une trithérapie associant metformine, analogue du GLP1 et sulfamide ou un changement de bithérapie avec metformine et sulfamides, dont aucune étude d'efficacité n'a été prouvée, sont d'autres options thérapeutiques réalisables.

4.3 Échec de bithérapie par metformine et sulfamide (ou glinide)

Lorsqu'une bithérapie par metformine et sulfamide n'a pas permis d'atteindre l'objectif personnalisé du patient, trois alternatives peuvent être proposées.

Il est possible d'introduire une trithérapie avec ajout d'un analogue du GLP-1 (dont le choix se fera vers le moins onéreux ou le liraglutide selon la situation cardiovasculaire), avec libre choix du clinicien du maintien ou non du sulfamide.

Une insulinothérapie basale peut être instaurée, avec poursuite de la metformine.

Ou enfin, une trithérapie orale associant metformine, sulfamide et IDPP4 peut être prescrite bien que moins efficace sur l'HbA1c que les deux premières alternatives.

En cas d'hypoglycémies sévères et répétées, une bithérapie par metformine et IDPP4 peut s'envisager. L'arrêt des sulfamides est recommandé en cas d'hypoglycémies sévères ou répétées, ou en cas de baisse d'HbA1c inférieure à 50 % sans atteinte de l'objectif 3 à 6 mois après l'initiation du traitement.

5 Objectif d'HbA1c non atteint sous trithérapie (hors insuline)

Il existe en pratique deux trithérapies possibles ayant pu échouer à atteindre l'objectif ciblé d'hémoglobine glyquée malgré une posologie optimale et une bonne observance.

La première associe la metformine, les sulfamides et les IDPP4 et la seconde associe la metformine, les sulfamides et les analogues du GLP1. Dans ces deux cas, une insulinothérapie basale est indiquée. Les analogues lents sont privilégiés compte tenu d'un moindre risque hypoglycémique et d'une moindre variabilité glycémique.

En cas d'échec de la trithérapie orale seulement, une autre alternative est le passage à une bithérapie associant metformine et analogue du GLP1 (les sulfamides seront parfois réintroduits secondairement).

Lors de l'instauration d'une insuline basale il est souhaitable de maintenir la metformine. Les IDPP4 et les sulfamides sont arrêtés d'emblée ou après titration efficace de l'insuline basale, et sont parfois réintroduits sur avis spécialisé. Les analogues du GLP-1 ne sont maintenus qu'en cas d'efficacité pondérale (perte de poids imputable au traitement supérieure ou égale à 5 % du poids) ou s'il s'agit du liraglutide chez un patient en prévention cardiovasculaire secondaire.

6 Objectif d'HbA1c non atteint malgré insulinothérapie basale et metformine

Lorsque malgré une insulinothérapie basale, l'équilibre glycémique reste insatisfaisant l'expertise d'un endocrino-diabétologue est souhaitable.

Celui-ci discutera soit l'ajout d'un traitement oral (en privilégiant les IDPP4) ou l'ajout d'un traitement injectable plus efficace en termes de baisse d'hémoglobine glyquée, soit le passage à une insulinothérapie intensifiée par multi-injections (injections d'analogues rapides en pré prandial associée à l'insuline basale, ou insuline « mix » peu flexible et pourvoyeuse d'hypoglycémie et de prise de poids).

Les analogues du GLP-1 sont à proposer préférentiellement à l'insulinothérapie intensifiée en raison d'une efficacité au moins comparable avec une plus grande simplicité et une meilleure tolérance clinique. C'est également une option intéressante pour des patients réticents à de multiples injections quotidiennes ou qui pourraient présenter des difficultés d'adaptation des doses.

Néanmoins, en situation de déséquilibre majeur avec signes d'hypercatabolisme ou en cas de contre-indication aux analogues du GLP-1, le passage à une insulinothérapie intensifiée est la seule option thérapeutique à envisager.

L'ensemble des possibilités thérapeutiques réalisables dans le « cas général » et adaptées aux recommandations de la SFD de 2017, sont résumées dans la figure 3 ci-dessous.

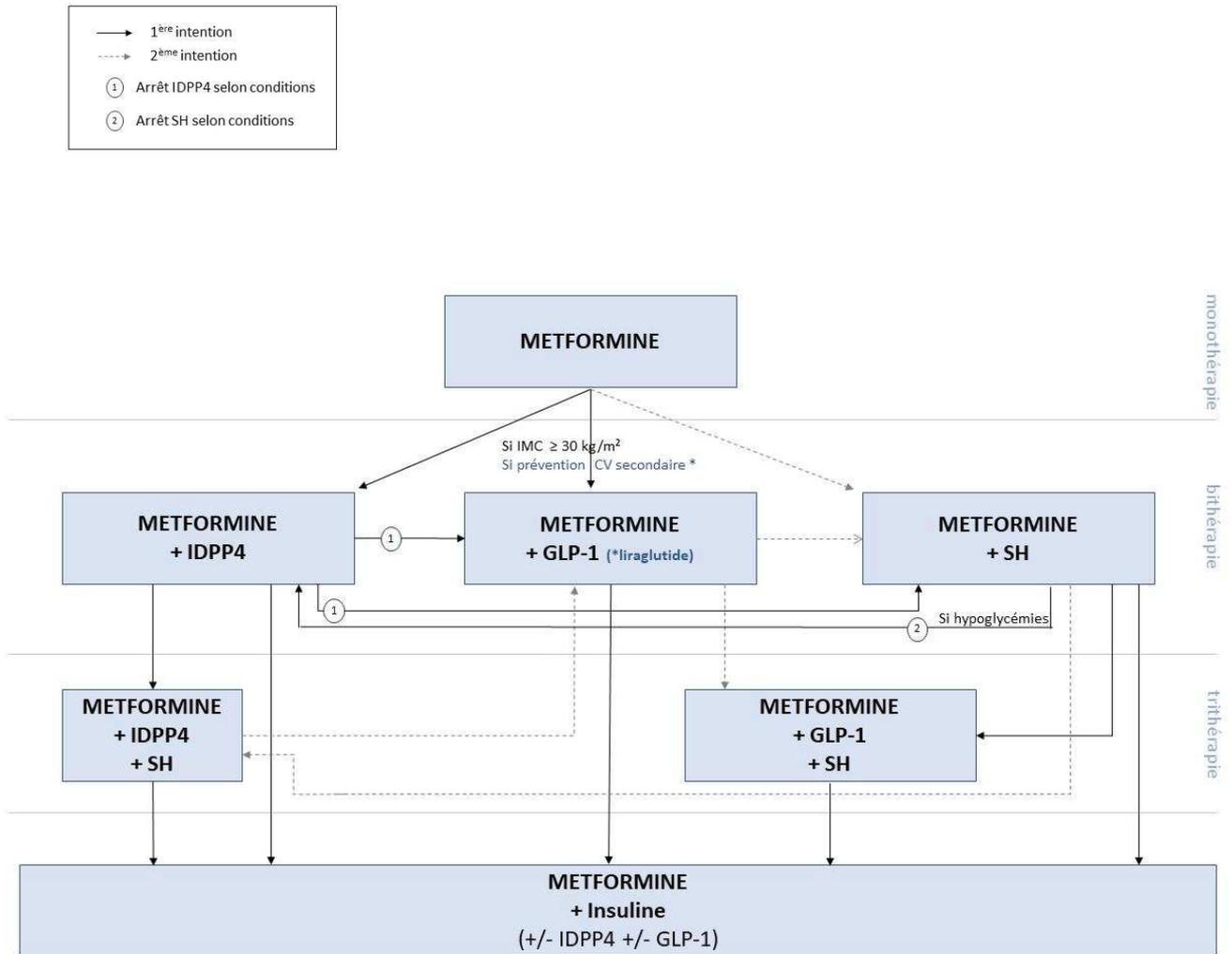


Figure 3 : Stratégie thérapeutique dans la prise en charge du diabète de type 2, dans le cas général, selon les recommandations de la SFD 2017

7 Situations particulières

7.1 Contre-indication à la metformine

En cas de contre-indication ou intolérance digestive avérée à la metformine, la SFD recommande l'introduction d'IDPP4 bien que partiellement remboursés dans cette indication en France. Les autres thérapeutiques envisageables dans cette situation sont les inhibiteurs des alpha-glucosidases qui n'induisent ni hypoglycémie ni prise de poids ou les sulfamides et glinides mais aux effets secondaires plus délétères. LA HAS privilégiait en 2013 les sulfamides en alternative à la metformine d'une part par manque de recul sur l'effet des incrétines à long terme et d'autre part en raison du mauvais remboursement des IDPP4 en monothérapie.

En cas d'échec de la monothérapie choisie, une bithérapie associant un sulfamide et une autre classe médicamenteuse sera choisie selon le périmètre de remboursement des différentes molécules disponibles.

Le dernier pallier thérapeutique des diabétiques de type 2 chez qui la metformine ne peut être prescrite correspond à une insulinothérapie exclusive.

7.2 Population de plus de 75 ans

Les objectifs d'HbA1c des patients âgés sont comme nous l'avons vu globalement plus larges que la population générale. La décision thérapeutique chez ces patients prendra certes en compte l'objectif personnalisé d'hémoglobine glyquée mais également d'autres critères pouvant influencer la prise en charge : troubles cognitifs, altération de la fonction rénale, dénutrition, polymédication, risque important d'hypoglycémies avec conséquences délétères ...

Concernant l'attitude thérapeutique, l'activité physique sera adaptée à l'état clinique du patient, les régimes alimentaires restrictifs seront limités. Les médicaments choisis seront prescrits avec précaution avec une surveillance accrue de leur tolérance et des contre-indications.

En première intention, la metformine reste le pilier de la prise en charge médicamenteuse sous couvert de prudence compte tenu d'une fonction rénale souvent altérée. En deuxième intention en cas d'HbA1c supérieure à l'objectif après plusieurs mois de monothérapie, une bithérapie associant metformine et IDPP4 est recommandée. En troisième intention, chez des patients âgés et fragiles, il conviendra de privilégier une insulinothérapie basale. Les sulfamides et glinides restent accessibles mais non conseillés compte tenu du risque d'hypoglycémie. Il en est de même pour les analogues du GLP-1 rarement utilisés après 75 ans où la perte de poids exposant au risque de dénutrition n'est pas recherchée.

7.3 IMC supérieur ou égal à 35 kg/m²

Chez les patients obèses, après échec de la metformine et des mesures hygiéno-diététiques bien menées, la SFD recommande l'ajout d'une classe thérapeutique neutre sur le plan pondéral (IDD4, IAG) ou idéalement capable d'induire une perte de poids tels que les analogues du GLP-1.

La chirurgie bariatrique est une branche thérapeutique du diabète de type 2 en plein essor qui résulte d'une prise en charge pluridisciplinaire dans des centres d'expertise assurant le suivi pré et post-opératoire régulier. La chirurgie métabolique permet souvent d'alléger le traitement diabétique. Elle peut être proposée aux diabétiques de type 2 en situation d'obésité de classe III (IMC ≥ 40 kg/m²) quelle que soit la qualité du contrôle glycémique ou de classe II

(IMC ≥ 35 kg/m² et < 40 kg/m²) présentant un déséquilibre glycémique malgré traitement anti-hyperglycémiant bien conduit. Le rapport bénéfice/risque de la chirurgie métabolique chez les diabétiques de type 2 mal équilibrés sous traitement bien conduit avec un IMC compris entre 30 et 35 kg/m² (obésité classe I) est en cours d'évaluation. Cette option thérapeutique n'est donc pas validée par la HAS à ce jour dans ces situations.

7.4 Insuffisance rénale

Comme nous l'avons abordé, les objectifs d'hémoglobine glyquée sont modifiés chez les patients insuffisants rénaux de stade IV et V de la classification KDIGO (DFG ≤ 30 ml/min/1,73m²). En pratique une coordination entre médecin généraliste, diabétologue et néphrologue doit s'organiser dès que le DFG est inférieur à 45 ml/min/1,73m² et ce d'autant plus que le patient présente une protéinurie même légère associée, signe d'une atteinte glomérulaire. Le risque de surdosage des molécules à élimination rénale existe dès le stade d'insuffisance rénale modérée ce qui doit amener le prescripteur à une utilisation précautionneuse des traitements concernés (biguanides, sulfamides ou insuline par exemple).

7.5 Terrain cardiovasculaire à risque

Chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire - c'est-à-dire ayant déjà présenté un ou plusieurs événements cardiovasculaires - la metformine est toujours introduite ou maintenue sous réserve du respect des contre-indications. Par ailleurs, lorsque le phénotype clinique et biologique du patient justifie la prescription d'un traitement par analogue du GLP-1, le liraglutide est la molécule à privilégier, en raison de son bénéfice cardiovasculaire

démontré dans l'étude LEADER dans cette situation. De plus, dans ce contexte en particulier, le liraglutide est maintenu en cas d'insulinothérapie basale. Si le choix de deuxième ligne s'oriente vers un traitement oral ou que le liraglutide ne peut être utilisé, la SFD recommande de prioriser la sitagliptine (IDPP4) compte tenu de sa sécurité d'emploi démontrée dans l'étude TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) chez les patients en prévention cardiovasculaire secondaire sans surrisque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. (46)

Concernant le cas particulier des diabétiques de type 2 avec insuffisance cardiaque, la metformine reste là encore le traitement de premier choix s'il s'agit d'une insuffisance cardiaque stable sans IRC sévère associée ($DFG > 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), mais doit être évitée en cas d'insuffisance cardiaque instable et/ou nécessitant une hospitalisation puisque plus à risque d'entraîner des complications telles que l'acidose lactique provoquée par les situations d'hypoxie. En deuxième ligne, la sitagliptine est privilégiée pour sa sécurité vis-à-vis du risque de mortalité et d'hospitalisation liée à l'insuffisance cardiaque. La saxagliptine, qui est également un IDPP4, n'est pas recommandée dans ces situations suite aux résultats de l'étude SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53*) qui a mis en évidence une augmentation du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (47).

À noter que les analogues du GLP-1 doivent être évités chez les patients présentant une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée en raison de l'effet tachycardisant modeste mais significatif des analogues du GLP1. Des signaux défavorables ont en effet été observés avec le liraglutide dans les études LIVE (*effect of Liraglutide on left Ventricular function in chronic heart failure patients with and without type 2 diabetes mellitus*) et FIGHT (*Functional Impact of GLP-1 for Heart failure Treatment*) dans cette catégorie de patients (48) (36).

En outre, dans toutes les situations cardiovasculaires à risque, une coordination entre généraliste, cardiologue et endocrinologue-diabétologue est recommandée.

Parmi les thérapeutiques restantes que nous n'avons pas citées dans cette partie, les sulfamides et les glinides ne sont pas privilégiés compte tenu du risque d'hypoglycémie dans cette population déjà fragile. Les gliflozines, disponibles depuis 2020 en France, ne sont pas citées parmi les recommandations de la SFD de 2017 mais nous verrons qu'elles sont privilégiées dans les consensus les plus récents de diabétologie pour leur bénéfice cardio-rénal.

ENQUETE DE PRATIQUE

1 OBJECTIFS

La prise en charge du diabète de type 2 est devenue de plus en plus complexe en raison du nombre de molécules émergentes et d'une approche de soin nouvelle, centrée sur le patient. Bien que la HAS et la SFD aient proposé des référentiels de prise en charge, les praticiens peuvent se retrouver désemparés tant vis-à-vis des objectifs personnalisés que par les multiples options thérapeutiques dont ils disposent.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'adhérence des médecins généralistes aux recommandations françaises concernant la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2 à travers leurs pratiques actuelles.

2 MATERIELS ET METHODES

2.1 Description de l'étude

Le propos de notre étude est de réaliser une enquête de pratique des médecins généralistes français sur la stratégie thérapeutique du diabète de type 2. La méthode utilisée consiste en une étude observationnelle transversale descriptive multi centrique.

Il s'agit d'une enquête déclarative visant à évaluer la pratique réelle des médecins généralistes et leurs connaissances dans différentes situations cliniques fictives, impliquant un patient diabétique de type 2, par rapport à la pratique recommandée par les grandes instances médicales dans ces situations particulières.

2.2 Élaboration du questionnaire

Nous avons élaboré un questionnaire en 5 parties. La première partie est destinée au recueil des caractères socio démographiques des médecins participants. Les quatre autres parties sont chacune attribuées à une situation clinique différente, présentée sous forme d'un cas clinique imaginé à partir de nos expériences et basée sur les recommandations les plus récentes de la Société Française de Diabétologie.

Le premier cas clinique présente un patient de 70 ans en très bon état général sans suivi médical récent chez qui on découvre un diabète avec une HbA1c à 11 % au diagnostic. Secondairement la situation évolue : le patient devient dépendant dans les activités de la vie quotidienne et son diabète insulino-traité.

Le deuxième cas consiste à majorer le traitement anti diabétique d'un patient de 80 ans suivi régulièrement et traité par metformine et bêta-bloquant pour une cardiopathie chronique.

Dans la troisième situation, les médecins questionnés doivent adapter leur prise en charge dans le cadre d'un diabète d'évolution ancienne et compliqué d'une néphropathie diabétique avec une dégradation récente du DFG.

Enfin, le dernier cas clinique présente un patient diabétique avec une obésité de classe 2 et dont l'HbA1c dépasse ses objectifs.

Les différentes questions posées dans ces cas cliniques permettent de recueillir le positionnement des médecins sur leurs choix thérapeutiques, les objectifs visés, et leurs connaissances générales. L'ensemble du questionnaire peut être lu en annexe 1 page 135.

Ce questionnaire a été testé sur cinq médecins généralistes avant d'aboutir à sa version finale.

2.3 Population de l'étude

Les critères d'inclusions sont larges et comprennent tous les médecins généralistes installés ou remplaçants en France (territoires d'Outre-mer compris), ayant déjà soutenu leur thèse ou non, quel que soit leur sexe, leur âge, leur lieu de résidence, leur type de pratique, ou leurs critères sociaux.

Les critères d'exclusion écartent les médecins spécialistes, les internes, et les médecins exerçant hors du territoire français.

2.4 Diffusion du questionnaire

Le questionnaire est diffusé du 11 janvier au 21 mars 2019. Nous créons un dossier informatique sur un site internet privé qui permet entre autres l'élaboration de questionnaires en ligne et le recueil informatisé des données (Eval&Go). Un courrier électronique comprenant un lien d'accès au questionnaire est ensuite diffusé par le biais de l'URPS ML (Union Régionale des Professionnels de Santé, Médecins Libéraux) Grand Est à tous les médecins de leur *mailing list* et envoyé par nos soins à des contacts privés ciblés qui le diffusent eux-mêmes selon les critères d'inclusion. Nous contactons une quinzaine de DMG (Départements de Médecine Générale) de l'hexagone qui refusent de diffuser notre enquête en raison d'un trop grand nombre de sollicitations par les étudiants. Devant un taux de réponse insuffisant, nous sollicitons dans un second temps les membres du réseau social « Le Divan des Médecins » dont l'inscription nécessite un numéro RPPS ou un numéro de licence de remplacement, ce qui nous permet d'obtenir un plus grand nombre de données exploitables.

2.5 Analyse des données

Les données recueillies par l'intermédiaire du questionnaire en ligne sont prétraitées et mises en forme avec Microsoft Excel 2010. Les analyses descriptives et inférentielles sont réalisées avec R (version 3.3.1) et les extensions rendues nécessaires par les tests choisis. Le risque de première espèce est fixé à 5 % pour l'ensemble des analyses. Les analyses portant sur la comparaison d'une même variable chez un même individu à deux instants différents utilisent des tests appariés dans le respect de leurs conditions de validité.

Les analyses univariées réalisées sur toutes les variables dépendantes sont menées selon les modalités décrites ci-dessus. Chaque variable dépendante subit un contrôle de la qualité des données, une analyse descriptive et une comparaison univariée entre les différents groupes du critère de classement choisi.

Des analyses en sous-groupe sont également prévues selon le sexe du répondant, son type d'activité, la réalisation d'une formation récente en diabétologie et son âge. Dans ce dernier cas, la variable continue est discrétisée pour envisager une régression logistique de qualité. Le seuil de discrétisation est fixé à posteriori à 45 ans, répartissant les sujets en deux groupes : « < 45 ans » et « \geq 45 ans ». Ce seuil est défini graphiquement et correspond à la valeur séparant deux groupes visuellement identifiables ayant chacun une distribution normale.

Enfin, dans les cas clinique 2 et 4, certaines réponses étant influencées par les réponses précédentes et ne pouvant être analysées indépendamment, une analyse appariée est réalisée afin de pouvoir interpréter ces données.

3 RESULTATS

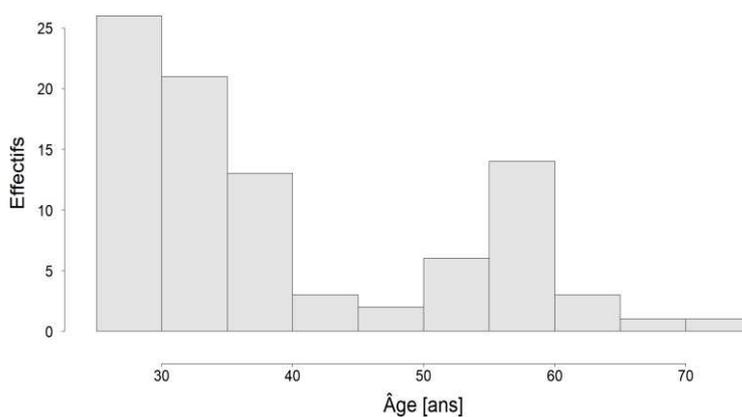
3.1 Caractéristiques de l'échantillon étudié

90 médecins ont participé à notre étude.

Une large majorité d'entre eux ont répondu à l'ensemble du questionnaire puisque 79 % des généralistes interrogés ont atteint la dernière question.

Nous avons obtenu 84 réponses au premier cas clinique (et 6 réponses partielles), 76 réponses au second, 72 réponses au troisième et 71 réponses au dernier cas clinique.

Les participants avaient entre 27 et 73 ans. L'âge médian était de 34 ans et la moyenne d'âge de 40 ans (IC 95 % [37,5-42,9]) avec un écart type important de 12,71.

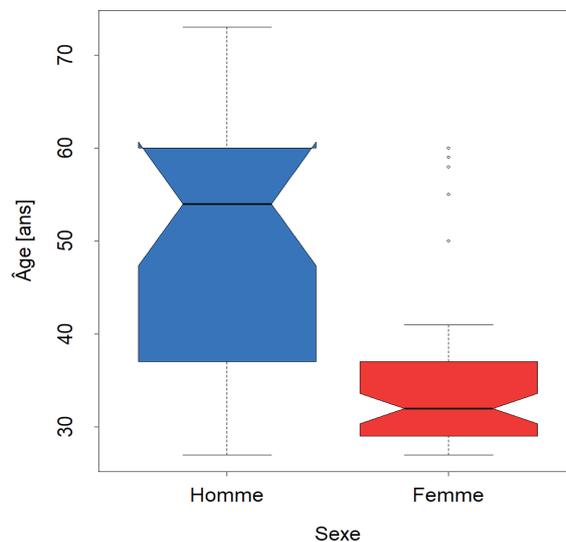


Graphique 1 : Répartition par âge des médecins participants

Les femmes représentaient 66,7 % de l'échantillon et étaient significativement plus jeunes que les hommes ($p < 0,0001$) ayant participé à l'étude.

En effet, la moitié des femmes interrogées avaient entre 29 et 36 ans, tandis que 50 % des hommes interrogés avaient entre 38 et 60 ans.

En se basant sur un seuil de discrétisation de 45 ans, 81 % des moins de 45 ans étaient des femmes, et 66,7 % du groupe âgé de 45 ans ou plus étaient représentés par les hommes.



Graphique 2 : Répartition de l'âge des participants selon leur sexe

De nombreuses régions étaient représentées dans l'étude avec une majorité de résidents du Grand Est, rassemblant à eux seuls 49,4 % des participants à l'étude. Il n'y avait pas de différence significative entre la région d'origine et l'âge des participants.

	N/R
	Antilles
	Auvergne-Rhône-Alpes
	Bourgogne-Franche-Comté
	Bretagne
	Centre-Val de Loire
	Grand Est
	Hauts-de-France
	Île-de-France
	La Réunion
	Monaco
	Nouvelle Aquitaine
	Occitanie
	Pays de la Loire
	Provence-Alpes-Côte d'Azur

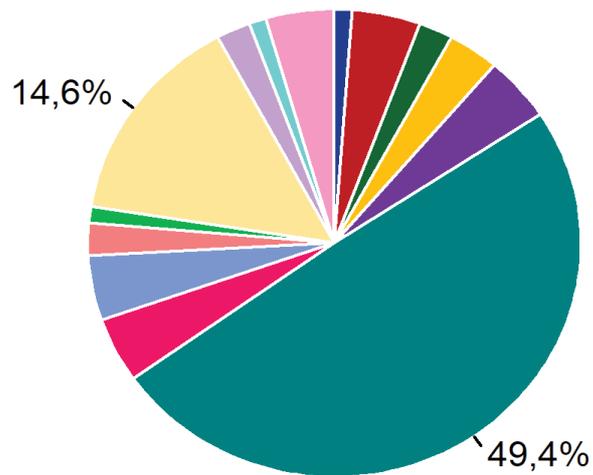
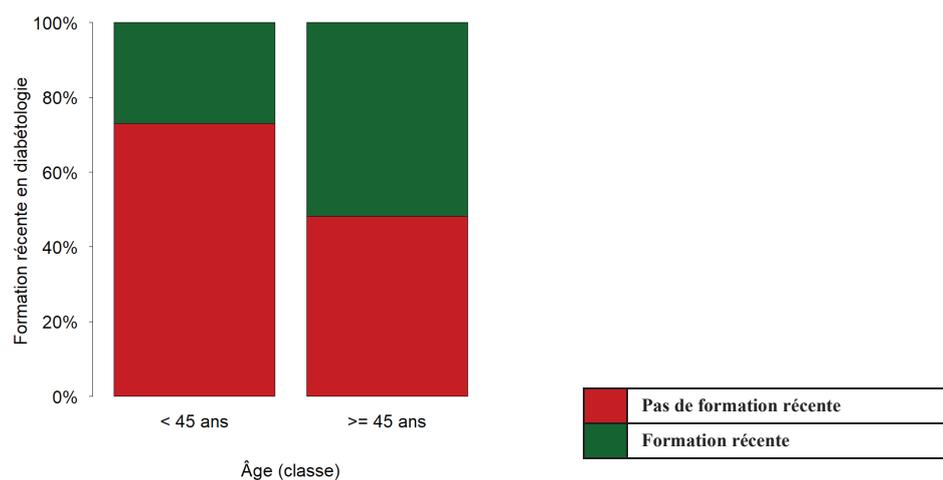


Diagramme 1 : Répartition géographique des médecins participants

L'échantillon était représentatif des différents types d'activités avec une légère prédominance des praticants en milieu semi-rural (47,8 %) par rapport à l'activité rurale (18,9 %) et urbaine (33,8 %).

Les hommes étaient significativement plus nombreux que les femmes à exercer en milieu rural ($p=0,0432$). Il n'y avait en revanche pas de différence significative entre le type d'activité et l'âge des participants ou leur région d'origine.

65,6 % des médecins interrogés n'avaient pas participé à une formation de diabétologie au cours des trois dernières années. Il n'y avait pas de lien significatif entre le secteur professionnel et la participation à une formation récente. Les participants de 45 ans et plus avaient plus fréquemment participé à une formation récente en diabétologie que les moins de 45 ans ($p=0,0229$).



Graphique 3 : Réalisation d'une formation récente en diabétologie selon la classe d'âge des participants

Les résultats concernant les critères socio-démographiques de l'échantillon sont présentés dans le tableau 1.

Caractéristiques		Effectif (n=)	Proportion
Sexe	Homme	30	33,3 %
	Femme	60	66,7 %
Type d'activité	Urbain	30	33,3 %
	Semi-rural	43	47,8 %
	Rural	17	18,9 %
Formation de diabétologie au cours des 3 dernières années	Formation récente	31	34,4 %
	Pas de formation récente	59	65,6 %

Tableau 1 : Caractéristiques socio démographiques des médecins participants

3.2 Cas clinique 1

L'énoncé du cas clinique 1 était le suivant :

« Vous recevez en consultation pour la première fois Mr P., 70 ans, autonome. Il est amené par son épouse qui signale qu'il n'a pas consulté de médecin depuis leur déménagement il y a 5 ans. Il ne se plaint d'aucun symptôme, il présente un surpoids avec un IMC à 27 kg/m² et n'a aucun antécédent notable. Le bilan que vous lui prescrivez révèle une HbA1c à 11 % et une glycémie à jeun à 3g/l. La fonction rénale est normale. »

- **Stratégie thérapeutique**

Dans cette situation d'un diabète nouvellement diagnostiqué :

71,1 % des praticiens prescrivaient une monothérapie par metformine (n=64) dont 14 % demandaient en parallèle l'avis du diabétologue (n=9). Seul 1 répondant prescrivait une monothérapie par sulfamides.

8,9 % prescrivaient une bithérapie par metformine et ADO (n=8).

Un seul répondant prescrivait une trithérapie par metformine, GLP1 et insulinothérapie basale.

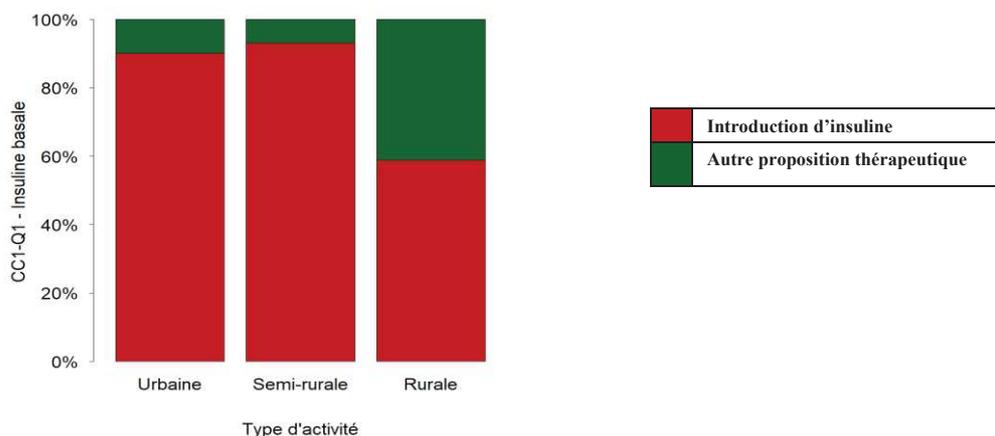
15,6 % prescrivaient une insulinothérapie (avec ou sans metformine) (n=14) : 11 % sous forme d'insulinothérapie basale et 4,4 % sous forme d'un schéma basal bolus.

Au total : 15,6 % des praticiens demandaient l'avis du diabétologue (dont 3,3 % n'introduisaient aucun traitement avant l'avis spécialisé).

Traitement introduit	Effectif total (n=)	Effectif valide
Glinide	83	92,2 %
Sulfamides hypoglycémiant	2	2,2 %
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	0	0 %
IDPP4	5	5,6 %
Analogues du GLP-1	2	2,2 %
Insuline basale	11	12,2 %
Insulinothérapie intensive	4	4,4 %
Orientation diabétologue	14	15,6 %

Tableau 2 : Choix médicamenteux des médecins interrogés à la question 1 du cas 1 (question à choix multiples)

L'introduction d'insuline basale (dans le cas de Mr P.) était significativement plus importante chez les praticiens ruraux que semi-ruraux ou urbains ($p = 0,0022$).



Graphique 4 : Introduction d'insuline basale selon le type d'activité du praticien en réponse à la question 1 du cas 1

- **Objectif d'HbA1c**

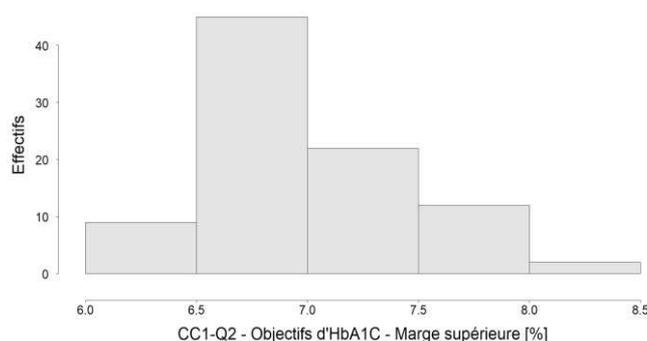
En moyenne, dans le cas de Mr P., l'objectif d'HbA1c ciblé par les praticiens était inférieur à 7,2 % (IC 95% [7,13-7,33] et $\sigma = 0,475$). Plus précisément :

10 % des médecins interrogés ciblaient une HbA1c inférieure ou égale à 6,5 %

46,7 % ciblaient une HbA1c inférieure ou égale à 7 %

24,4 % ciblaient une HbA1c inférieure ou égale à 7,5 %

18,9 % ciblaient une HbA1c inférieure ou égale à 8,5 %

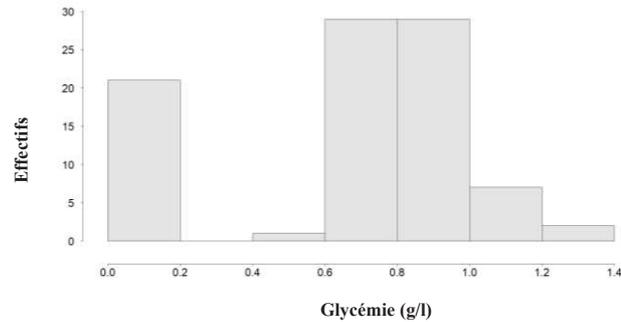


Graphique 5 : Objectif d'HbA1c selon les médecins interrogés dans le cas clinique 1, partie 1

- **Objectif de glycémie à jeun**

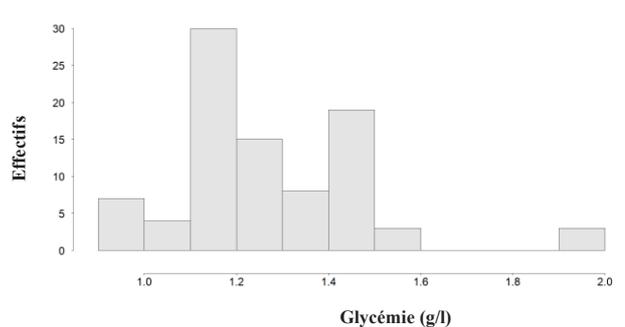
En moyenne, les objectifs de glycémie à jeun pour Mr P. s'étaient de 0,70 g/l (IC 95% [0,613-0,787]) pour la marge inférieure ($\sigma = 0,4129$) à 1,32 g/l (IC 95% [1,273-1,360]) pour la marge supérieure ($\sigma = 0,2059$).

25 % des médecins interrogés toléraient une glycémie à jeun inférieure à 0,70 g/l et 25 % ciblaient une glycémie à jeun au plus bas entre 0,70 g/l et 0,80 g/l. 50 % fixaient un objectif de glycémie à jeun minimal entre 0,80 g/l et 1,30 g/l.



Graphique 6 : Marge inférieure de l'objectif glycémique selon les répondants au cas 1 (question 3 du cas 1)

La valeur de GAJ maximale tolérée par les médecins participants était inférieure ou égale à 1,20 g/l pour 46 % d'entre eux. 17 % visaient une glycémie à jeun maximale de 1,30 g/l. Les 37 % restant estimaient la borne supérieure de glycémie à jeun entre 1,30 et 2 g/l.



Graphique 7 : Marge supérieure de l'objectif glycémique selon les répondants au cas 1 (question 3 du cas 1)

« 20 ans plus tard, vous suivez toujours Mr P. dont l'état s'est dégradé. Il vit désormais en EHPAD et est classé GIR2. Il bénéficie d'injections d'Humalog 3x/jour et d'une injection de Lantus à 20h pour son diabète. L'IDE vous appelle pour des hypoglycémies récidivantes avant le repas de midi. Elle vous précise que les glycémies à jeun le matin sont, elles, plutôt hautes (> 1,5 g/l) et que le reste de la journée les glycémies sont bien équilibrées. »

- **Hypoglycémie**

Le seuil de glycémie définissant l'hypoglycémie chez le patient diabétique était égal à :

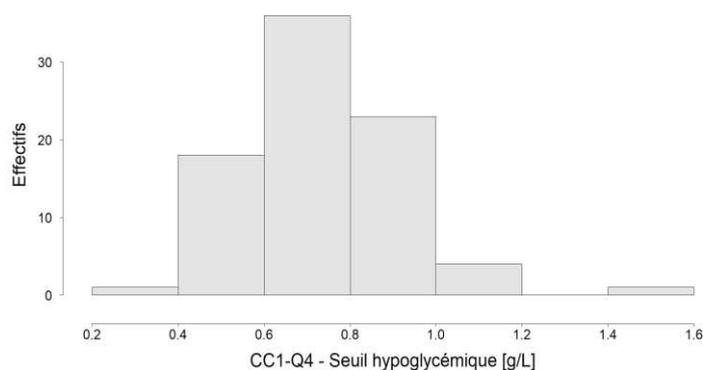
0,60 g/l pour 20,2 % des participants (n=17)

0,70 g/l pour 20,2 % des participants (n=17)

0,80 g/l pour 22,6 % des participants (n=19)

1,00 g/l pour 23,8 % des participants (n=20).

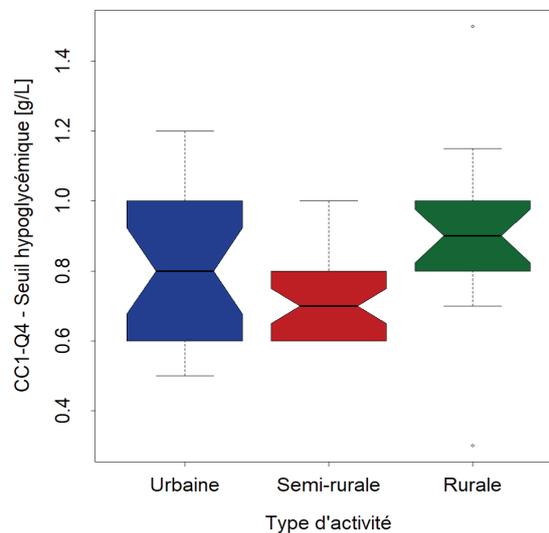
Soit en moyenne un seuil de définition d'hypoglycémie évaluée à 0,81 g/l (IC 95% [0,764-0,848]).



Graphique 8 : Seuil définissant l'hypoglycémie selon les participants (question 4 du cas 1)

Les médecins participants âgés de moins de 45 ans ont répondu correctement pour un peu plus du quart d'entre eux contre un seul répondant de plus de 45 ans ($p=0,0188$). De plus, la valeur médiane donnée par le sous-groupe le plus jeune était de 0,70 g/l contre 0,80 g/l pour le sous-groupe âgé de 45 ans et plus.

Il existait également une différence significative sur le seuil de définition de l'hypoglycémie en fonction du type d'activité du répondant ($p=0,0294$) avec une médiane égale à 0,90 g/l dans le sous-groupe « activité rurale », 0,80 g/l dans le secteur urbain, et 0,70 g/l dans le secteur semi-rural.



Graphique 9 : *Seuil définissant l'hypoglycémie selon les participants en fonction de leur type d'activité (question 4 du cas 1)*

- **Adaptation du protocole d'insuline**

Afin d'améliorer l'équilibre glycémique :

63,1 % diminuaient l'analogue insuliniqum rapide du matin

11,9 % diminuaient l'insuline basale

7,1 % diminuaient à la fois l'insuline rapide du matin et l'insuline basale.

Modification schéma insuline	Effectif total (n=)	Effectif valide
Diminution insuline basale	10	11,9 %
Diminution insuline rapide du matin	53	63,1 %
Diminution insuline rapide du midi	2	2,4 %
Diminution insuline rapide du soir	3	3,6 %
Diminution insuline basale + rapide du matin	6	7,1 %
Diminution insuline rapide matin + midi	6	7,1 %
Autres modifications du schéma d'insulinothérapie	4	4,8 %

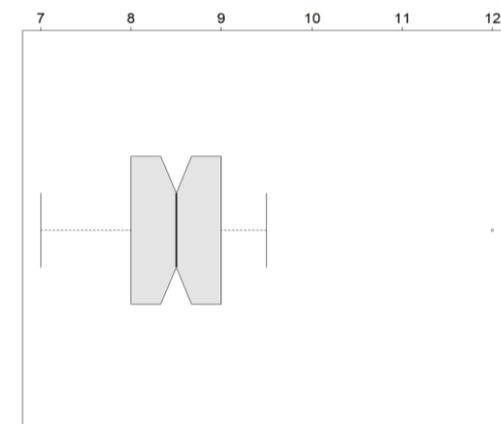
Tableau 3 : Adaptation du schéma d'insulinothérapie en réponse à la question 5 du cas 1 selon les participants (question à choix multiples)

- **Objectif d'HbA1c**

Après altération de l'état de santé de Mr P, les médecins interrogés devaient à nouveau définir l'objectif d'hémoglobine glyquée.

Pour 50 % des médecins interrogés l'objectif de Mr P était inférieur à 9 % ou compris entre 8 et 9 %. La moyenne était de 8,5 % d'HbA1c (IC 95% [8,33-8,62]).

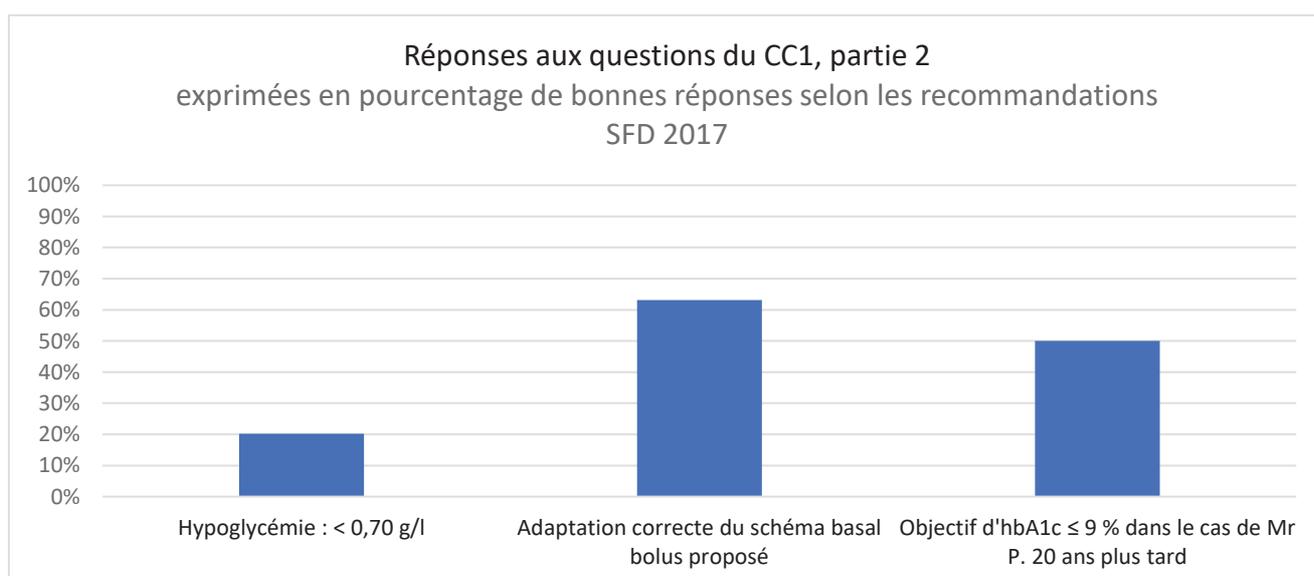
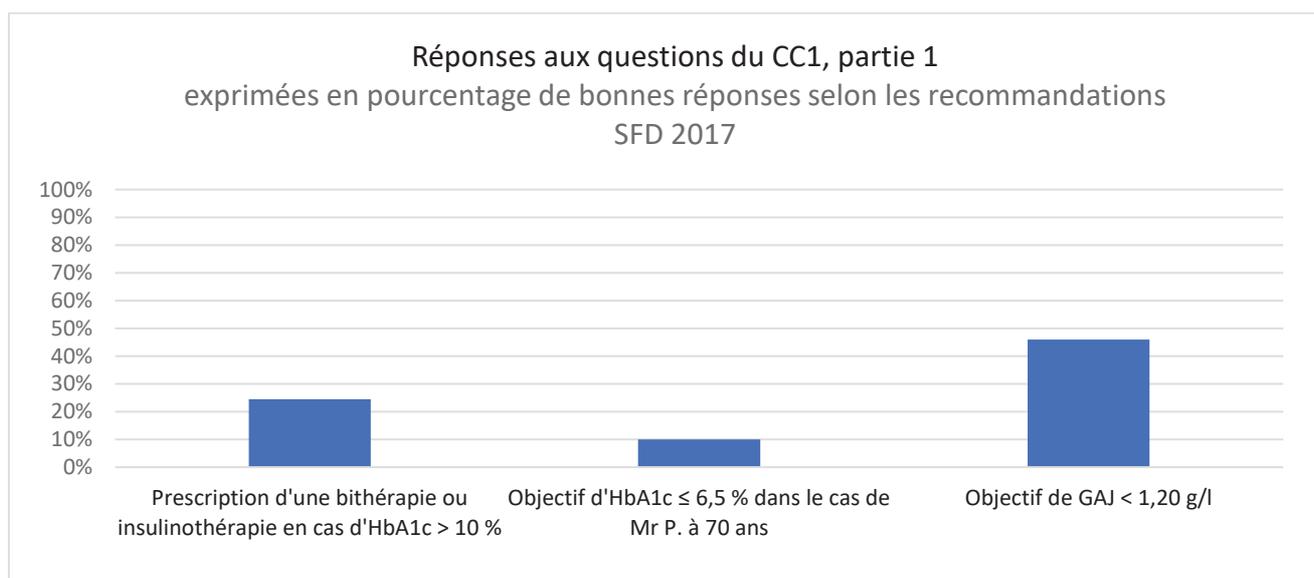
Pour 25 % des médecins interrogés l'objectif était supérieur à 9 % d'HbA1c.



Graphique 10 : Objectif d'HbA1c après altération de l'état général de Mr P. selon les participants (question 6 du cas 1)

- **Résumé des réponses correctes au cas clinique 1**

Les pourcentages de bonnes réponses recueillies pour chaque question du premier cas clinique sont résumés dans le tableau ci-dessous. Les bonnes réponses sont celles correspondant aux recommandations de la SFD de 2017 pour chaque situation donnée.



3.3 Cas clinique 2

« Mr B., 80 ans, en parfait état général, vient vous voir régulièrement au cabinet pour le suivi de son diabète de type 2 bien équilibré sous Metformine 850 3x/jour et mesures hygiéno-diététiques bien suivies. Son IMC est de 24 kg/m². Il prend comme seul autre médicament un bêtabloquant pour une HTA avec cardiopathie post hypertensive. Aux deux derniers contrôles l'HbA1c est en augmentation à 7,8 % puis 8,3 %. »

- **Stratégie thérapeutique**

Sur le plan thérapeutique :

22,4 % des praticiens majoraient la posologie de metformine à 3 g/jour sans ajouter de molécule supplémentaire (n=17).

48,7 % des praticiens proposaient une bithérapie par metformine et IDPP4 (dont 40,8 % ne majoraient pas la posologie de metformine) (n=37) et 14,5 % une bithérapie associant la metformine à un autre ADO (IAG, sulfamide, GLP-1 ou glinide) (n=11).

4 % proposaient une trithérapie par ADO (n=3) (soit avec sulfamide et IDPP4 soit avec GLP-1 et IDPP4) avec poursuite de la metformine à dose identique ou majorée.

6,6 % proposaient d'introduire une insulinothérapie (n=5) avec poursuite de la metformine à dose identique ou majorée et/ou ajout d'un deuxième ADO.

5,3 % des généralistes demandaient l'avis d'un spécialiste pour assurer leur prise en charge.

Choix thérapeutique	Effectif total (n=)	Effectif valide
Augmentation metformine à 1gx3/j	29	38,2 %
Arrêt metformine	1	1,1 %
Ajout d'un sulfamide	6	6,7 %
Ajout d'un glinide	4	5,3 %
Ajout d'un inhibiteur des alpha-glucosidases	2	2,6 %
Ajout d'un IDPPP4	42	55,3 %
Ajout d'un analogue GLP-1	4	5,3 %
Introduction insuline lente	5	6,6 %

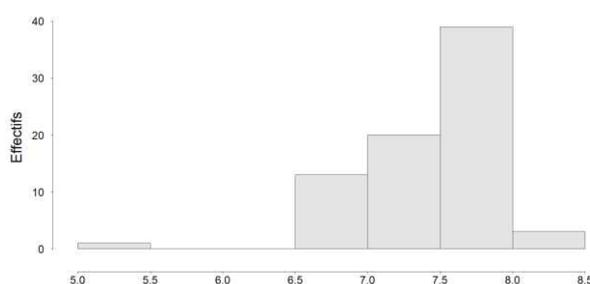
Tableau 4 : Choix médicamenteux en réponse à la question 1 du cas 2 (question à choix multiples)

- **Objectif d'HbA1c**

17,1 % des médecins interrogés visaient une HbA1c égale à 7 % chez Mr B (n=13).

26,3 % visaient une HbA1c inférieure ou égale à 7,5 % (n=20).

51,3 % visaient une HbA1c inférieure ou égale à 8 % (n=39).



Graphique 11 : Objectif d'HbA1c pour Mr B selon les participants (question2 du cas 2)

Il existait une différence statistiquement significative sur la marge supérieure de l'objectif d'HbA1c en fonction de la catégorie d'âge du répondant ($p=0,0283$). Les répondants de moins de 45 ans ont donné une valeur médiane de 7,5 % contre 8,0 % pour les plus de 45 ans.

- **Autosurveillance glycémique**

Les participants ayant introduit un ADO à la question 1 ne proposaient pas d'autosurveillance glycémique dans la majorité des cas. Cela représentait plus précisément 100 % des participants ayant introduit un SH, 69 % de ceux ayant choisi un IDPP4, et 50 % de ceux ayant préféré un analogue du GLP1 ou un IAG.

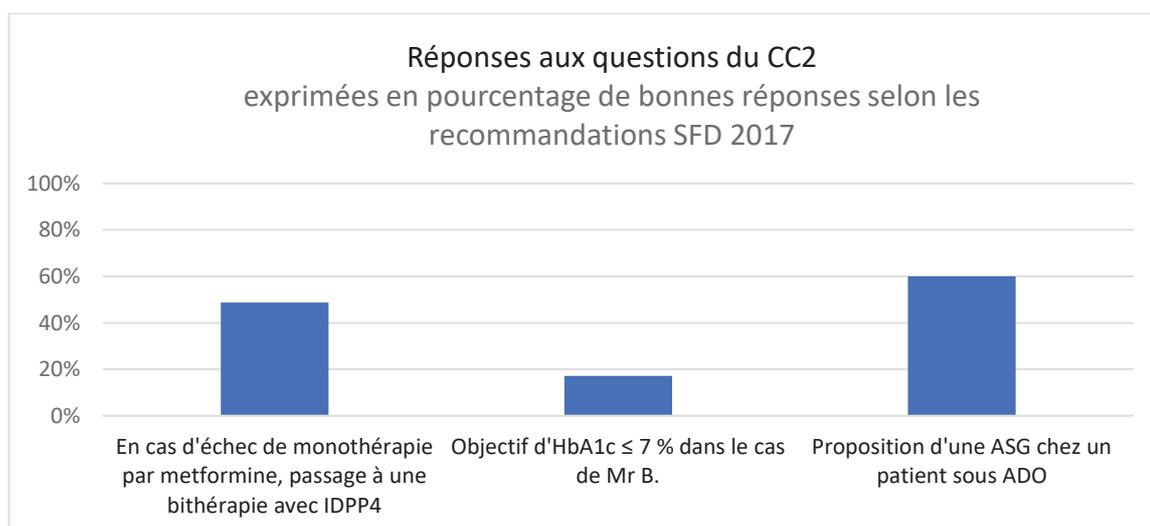
60 % des médecins ayant introduit de l'insuline proposaient une ASG.

75 % des médecins demandant l'avis d'un spécialiste proposaient une ASG.

- **Résumé des réponses correctes au cas clinique 2**

Les pourcentages de bonnes réponses observées pour chaque question du second cas clinique sont résumés dans le tableau ci-dessous. Les bonnes réponses sont celles correspondant aux recommandations de la SFD de 2017 pour chaque situation donnée.

A noter que les données exposées concernant l'autosurveillance glycémique chez un patient sous ADO sont surtout inscrites à visée informatives, le choix de proposer ou non l'ASG pouvant se justifier dans les deux cas.



3.4 Cas clinique 3

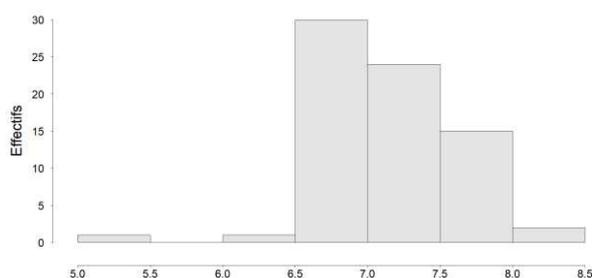
« Vous suivez Mr C, 72 ans, qui présente un diabète de type 2 depuis environ 10 ans compliqué d'une néphropathie avec IRC légère (DFG à 65 ml/min). Son diabète est équilibré sous Metformine 1 g x3/jour et Galvus 50 mg x2/jour, avec une HbA1c récente à 7,3 %. Le dernier bilan fait aussi état d'une clairance à 43 ml/min. Mr C. n'a, une fois de plus, pas réalisé le prélèvement urinaire que vous lui aviez demandé. »

- **Objectif d'HbA1c**

41 % des médecins interrogés fixaient l'objectif d'HbA1c de Mr C à 7 % (n=30).

32,9 % fixaient cet objectif comme inférieur ou égal à 7,5 % (n=24).

20,5 % fixaient cet objectif comme inférieur ou égal à 8 % (n=15).



Graphique 12 : Objectif d'HbA1c fixé par les participants pour Mr C. (question 1 du cas 3)

- **Modification thérapeutique liée à l'insuffisance rénale**

Les médecins interrogés devaient définir leur attitude thérapeutique devant l'apparition d'une insuffisance rénale aigue chez ce patient sous ADO.

15,1 % des médecins interrogés n'effectuaient pas de modification thérapeutique (n=11).

61,6 % diminuaient la posologie de metformine (n=45) : 39,7 % des médecins interrogés n'effectuaient pas d'autre ajustement thérapeutique (n=29), 19,2 % diminuaient en parallèle la posologie de l'IDPP4 (n=14) et 2 participants arrêtaient les IDPP4.

43,8 % des médecins interrogés ne modifiaient pas la posologie de l'IDPP4 (n=32).

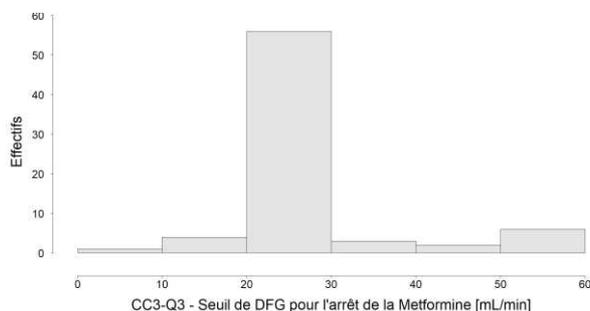
12,3 % des praticiens arrêtaient tous les ADO et relayaient pas un autre traitement (n=9).

Modification thérapeutique ?	Effectif total (n=73)	Effectif valide
Non	11	15,1 %
Oui :	45	61,6 %
Diminution metformine	4	5,5 %
Arrêt metformine	18	24,7 %
Diminution IDPP4	3	4,1 %
Arrêt Galvus	9	12,3 %
Arrêt des ADO et relai par un autre traitement		

Tableau 5 : Choix thérapeutique des participants en réponse à la question 2 du cas 3 (question à choix multiples)

- **Metformine et insuffisance rénale**

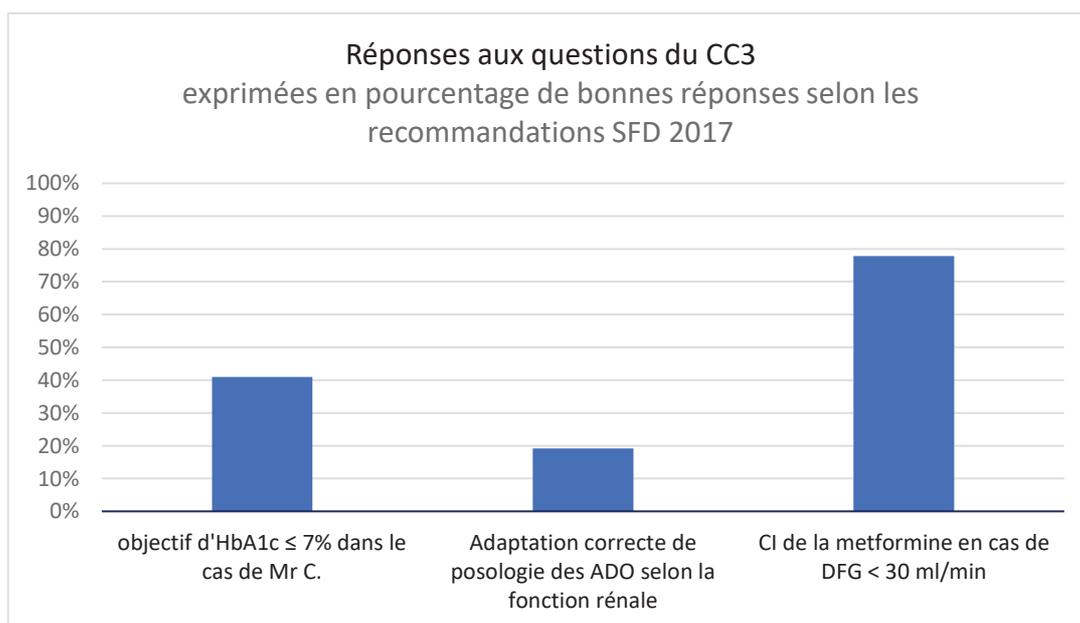
77,8 % des participants ont déclaré que la metformine est contre-indiquée lorsque le DFG est inférieur à 30 ml/min (n=56).



Graphique 13 : Seuil de DFG contre indiquant l'utilisation de la metformine selon les répondants (question 3 du cas 3)

- **Résumé des réponses correctes au cas clinique 3**

Les pourcentages de bonnes réponses recueillies pour chaque question du troisième cas clinique sont résumés dans le tableau ci-dessous. Les bonnes réponses sont celles correspondant aux recommandations de la SFD de 2017 pour chaque situation donnée.



3.5 Cas clinique 4

« Vous recevez Mr W, 65 ans, IMC 35 kg/m², DT2 depuis 5 ans avec suivi des complications régulier. Il est actuellement traité par Metformine 1 gx3/j. Il vient vous voir avec sa prise de sang qui révèle une HbA1c à 8,5 %. »

- **Stratégie thérapeutique**

Les médecins participants devaient choisir l'ADO à privilégier pour renforcer le traitement de Mr W.

38,9 % privilégiaient un analogue du GLP-1

30,6 % privilégiaient un sulfamide hypoglycémiant

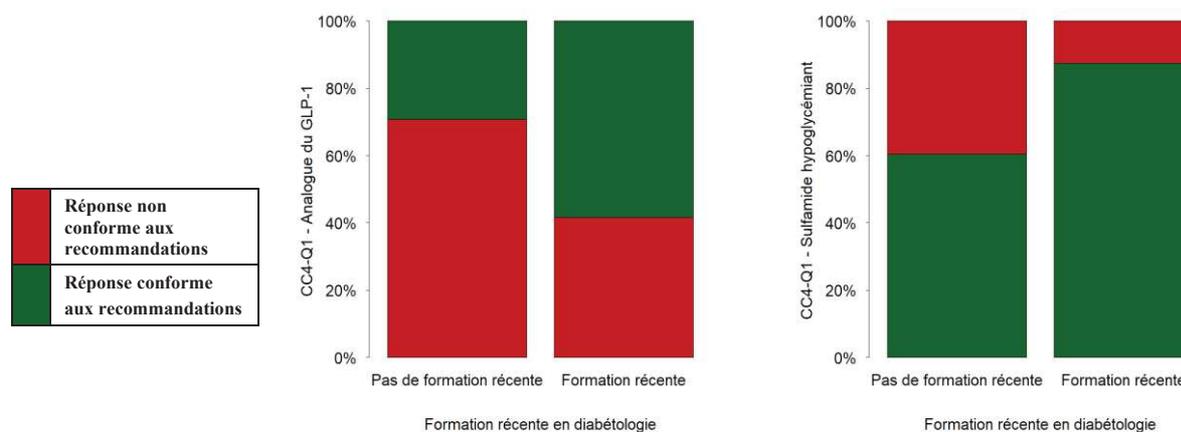
23,6 % privilégiaient un IDPP4

6,9 % privilégiaient un inhibiteur des alpha-glucosidases.

Classe ADO introduite	Effectif total (n=72)	Effectif valide
Sulfamide hypoglycémiant	22	30,6 %
IAG	5	6,9 %
IDPP4	17	23,6 %
Analogue du GLP-1	28	38,9 %

Tableau 6 : Choix médicamenteux des participants en réponse à la question 1 du cas 4 (une seule réponse possible)

Il existait une différence significative sur l'introduction d'un analogue du GLP-1 en fonction de la réalisation d'une formation récente de diabétologie ou non ($p = 0,0167$). Le test du χ^2 a également révélé que les médecins ayant bénéficié d'une formation récente ainsi que ceux installés en milieu rural privilégiaient moins les sulfamides (respectivement : $p=0,0187$ et $p=0,0361$).



Graphique 14 : Introduction d'un analogue du GLP-1 ou d'un sulfamide selon la réalisation d'une formation récente en diabétologie des répondants (question 1 du cas 4)

- **Influence pondérale des analogues du GLP-1**

Parmi les participants ayant correctement proposé un analogue du GLP1 : 92,9 % d'entre eux ont déclaré que ce traitement entrainerait une perte de poids.

« 5 ans plus tard, vous débutez une insulinothérapie chez Mr W. »

- **Taille de l'aiguille**

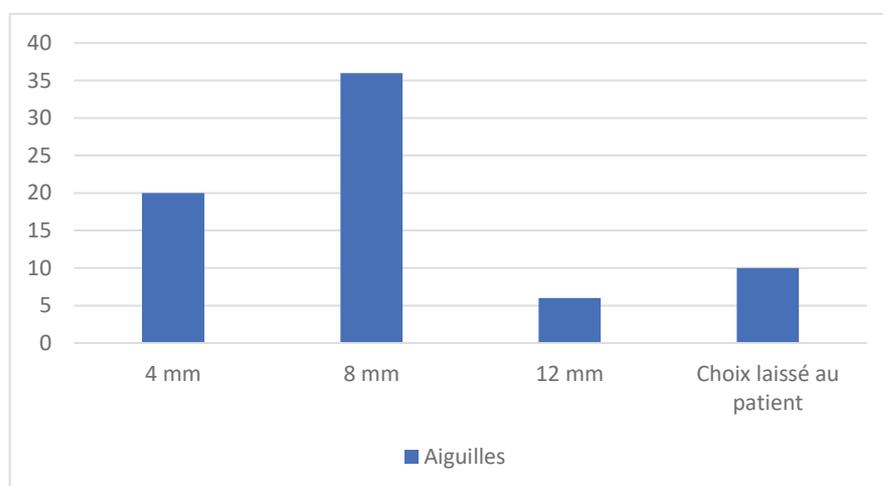
Lors de la prescription d'insuline, parmi les 72 généralistes interrogés :

50 % des médecins prescrivaient des aiguilles de 8 mm (n=36),

27,8 % prescrivaient des aiguilles de 4 mm (n=20),

8,3 % prescrivaient des aiguilles de 12 mm (n=6),

13,9 % laissaient le choix à leur patient selon leur sensibilité à l'aiguille (n=10).



Graphique 15 : Taille d'aiguille prescrite lors d'une insulinothérapie par les répondants (question 3 du cas 4)

- **Mise en place d'insulinothérapie**

Lors de l'instauration d'une insulinothérapie :

55,6 % des praticiens déclaraient toujours expliquer au patient les modalités des injections (n=40).

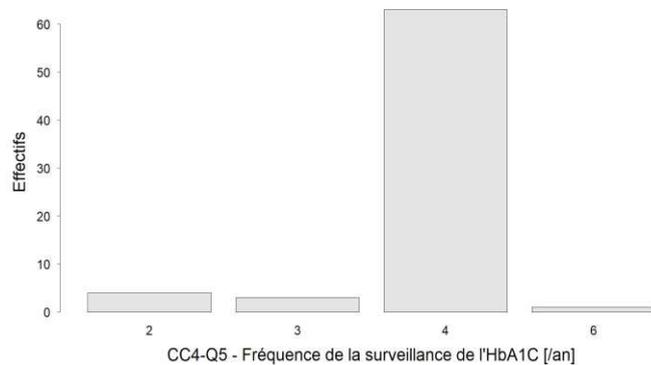
83,3 % déclaraient prescrire d'emblée une infirmière à domicile pour l'éducation thérapeutique dans le cas de Mr W. (n=60)

44,4 % des praticiens déclaraient proposer systématiquement des séances d'éducation thérapeutique (n=32).

41,7 % déclaraient remettre des informations écrites au patient relatives à l'insulinothérapie (n=30).

- **Rythme de surveillance de l'HbA1c chez un patient diabétique**

88,7 % des médecins interrogés réalisaient une HbA1c quatre fois par an.

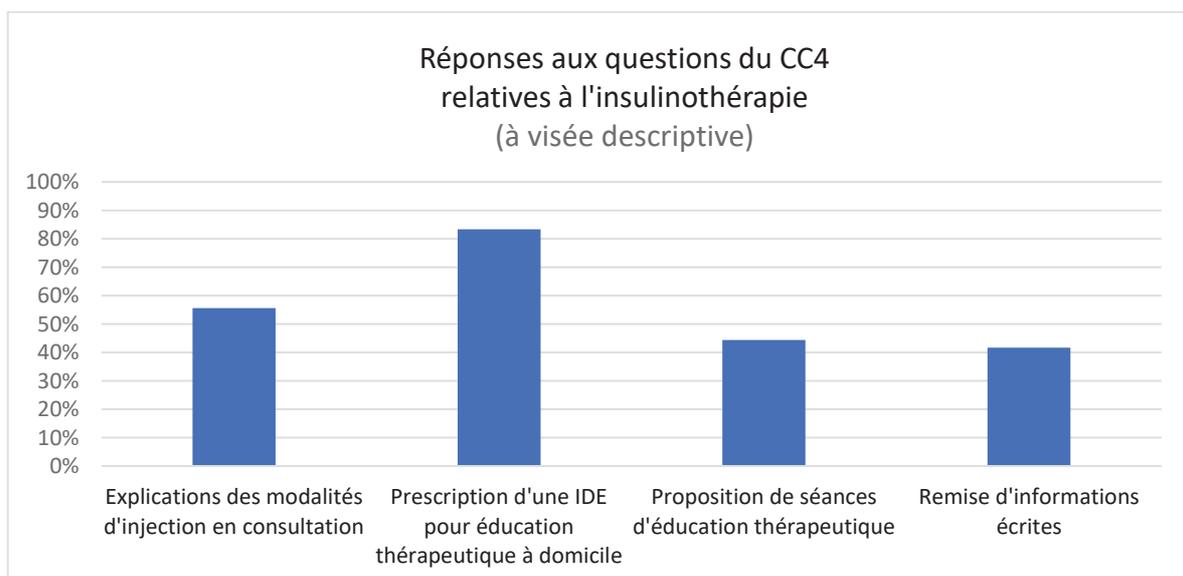
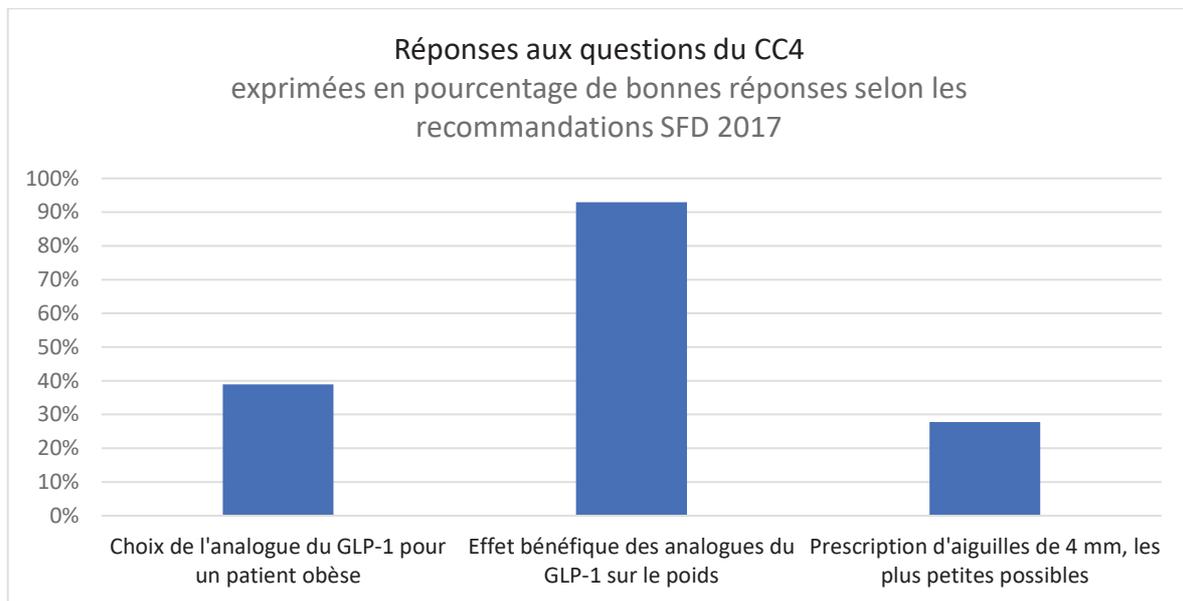


Graphique 16 : Fréquence annuelle de surveillance de l'HbA1c selon l'échantillon (question 5 du cas 4)

- **Résumé des réponses correctes au cas clinique 4**

Les pourcentages de bonnes réponses observées pour chaque question du dernier cas clinique sont résumés dans le tableau ci-dessous. Les bonnes réponses sont celles correspondant aux recommandations de la SFD de 2017 pour chaque situation donnée.

Un second tableau résume la position des praticiens sur la mise en place de l'insulinothérapie en fonction des réponses qui ont été proposées dans le cas clinique.



4 DISCUSSION

4.1 Limites et biais de l'étude

Notre questionnaire visait à observer l'attitude thérapeutique des médecins généralistes français dans le diabète de type 2. Le croisement de nos résultats avec les dernières données démographiques médicales publiées par la DREES (Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques) met en évidence une première limite indéniable à notre étude. En effet, le recrutement que nous avons réussi à obtenir peut être jugé comme relativement pauvre parmi la population visée : 90 médecins participants contre 102 000 généralistes « actifs » recensés en 2018 en France (c'est-à-dire ayant recensé au moins une activité au CNOM) (49).

Cependant, ce manque d'effectif est compensé par une bonne diversité de notre échantillon sur le plan socio démographique, représentative du secteur professionnel concerné avec des répondants de tous âges et de secteurs d'exercice variés. La sur-représentation de la région Grand Est par rapport au reste du territoire s'explique facilement par le mode de recueil des données et notre région d'origine. L'âge moyen des médecins dans notre étude est de 40 ans contre 51,4 ans en 2018 sur la population visée (50). L'utilisation d'internet comme moyen de diffusion n'a pas permis de recruter les médecins aux pratiques plus originelles ne disposant pas de cet outil au quotidien. Cette discordance sur l'âge a directement imputé la différence de *sex ratio* entre l'échantillon et la population (0,50 contre 1,1 en France en 2018) (50) puisque les femmes représentent désormais la majorité des médecins français de moins de 40 ans (49), conséquence d'une féminisation en pleine croissance de ce secteur. En résumé, bien que l'âge de notre échantillon soit inférieur à la population visée, la prédominance de femmes parmi les médecins interrogés répond aux données actuelles de la DREES, nous permettant d'extrapoler raisonnablement ces données.

Enfin, une limite supplémentaire peut-être citée bien qu'elle fut parfaitement volontaire. L'amplitude choisie de notre questionnaire avec quatre cas cliniques plus ou moins évolutifs a entraîné une baisse de 20% de réponses analysables entre la première et la dernière question. Même si ce frein était prévisible, nous avons jugé qu'une seule situation pratique ne permettrait pas d'étudier rationnellement la démarche thérapeutique des médecins interrogés et rendrait les résultats moins sujets à interprétation.

L'ensemble des données ont pu être analysées à l'exception des questions concernant les bornes inférieures des objectifs d'HbA1c. Les médecins participants devaient, à plusieurs reprises dans le questionnaire, proposer la cible d'hémoglobine glyquée attribuée à un patient donné selon une situation clinique fictive. Pour cela, ils étaient amenés à proposer une marge d'HbA1c devant correspondre à l'objectif attendu, et non simplement un chiffre précis. Si le seuil supérieur était tout à fait interprétable au fur et à mesure de la lecture des cas cliniques, c'est-à-dire avec des objectifs inférieurs à un certain chiffre d'hémoglobine glyquée, les valeurs étaient malheureusement ininterprétables en ce qui concerne le seuil inférieur d'HbA1c attendu par les praticiens. 25 à 50 % des données étaient égales à 0 selon le cas clinique, ce qui témoigne d'une mauvaise compréhension de notre question et ce qui n'a pas permis d'interpréter ces résultats. Nous n'avons ainsi pas pu estimer le seuil limite d'HbA1c dont les réponses attendues nous auraient permis d'interpréter jusqu'à quels chiffres d'hémoglobine glyquée les médecins se satisfont de leurs prises en charge.

4.2 Objectifs glycémiques dans le diabète de type 2

À travers les différents cas cliniques proposés, nous avons dans un premier temps voulu comparer les objectifs thérapeutiques visés par les généralistes aux recommandations actuelles de la SFD et de la HAS, objectifs basés sur l'HbA1c. L'importance du suivi de l'hémoglobine glyquée semble bien acquise par les médecins généralistes participants avec plus de 88% affirmant surveiller l'HbA1c quatre fois par an dans notre enquête. Cependant ces chiffres diffèrent des données pratiques de la sécurité sociale obtenues sur les résultats des ROSP (Rémunération sur Objectif de Santé Publique) des médecins généralistes puisque en 2016 la part des patients diabétiques ayant bénéficié de 3 ou 4 dosages de l'HbA1c dans l'année atteignait seulement 55,1%.⁽⁵¹⁾ Même si ces chiffres augmentent de 1 à 2 points chaque année, on note une différence évidente entre le suivi déclaré par les praticiens interrogés et celui qui est constaté en pratique par la sécurité sociale. ⁽⁵²⁾

Concernant les objectifs thérapeutiques, nous observons que dans le cas d'un diabète nouvellement diagnostiqué chez un patient sans antécédent et avec une espérance de vie prolongée, seuls 10 % des médecins interrogés ciblent une HbA1c à 6,5 % comme recommandée par les groupes d'experts. Une majorité ciblent une hémoglobine glyquée à 7 %, le restant ciblant une HbA1c entre 7,5 et 8,5 %. En adéquation avec ces premières réponses, et toujours dans cette même situation, les praticiens préconisent un objectif de glycémie à jeun compris en moyenne entre 0,70 g/l et 1,32 g/l. En tolérant des glycémies à jeun supérieures au seuil de 1,20 g/l recommandé dans le cas général, qui correspond à un objectif d'HbA1c à 6,5 %, l'objectif d'hémoglobine glyquée s'en retrouve directement surestimé dans notre échantillon.

Cette même tolérance vis-à-vis de la cible glycémique est observée dans le cas plus général d'un diabétique ancien qui ne présente pas d'antécédent notable, soit une situation superposable à nombre de consultations courantes de médecine générale. Les praticiens interrogés dans notre étude visent en majorité une HbA1c inférieure ou égale à 8 % quand les experts préconisent de viser 7 % au plus.

Lorsque nous projetons les médecins dans la prise en charge d'un patient diabétique présentant une complication à type de néphropathie ou de cardiopathie, nous observons une méfiance plus importante chez les patients cardiaques avec une HbA1c cible moins stricte que pour les insuffisants rénaux, pourtant tous deux à recommandation égale d'hémoglobine glyquée dans nos cas cliniques. En effet dans notre enquête seul 1/5^e des médecins proposent un objectif inférieur ou égal à 7 % chez un hypertendu avec cardiopathie hypertensive (c'est-à-dire sur un terrain cardiovasculaire stable) quand plus d'un tiers d'entre eux fixent une $HbA1c \leq 7\%$ pour un diabétique insuffisant rénal au stade modéré.

Cette souplesse globale constatée vis-à-vis des résultats attendus d'HbA1c par les médecins interrogés s'intègre paradoxalement plus volontiers aux recommandations de la personne âgée dépendante. Dans cette situation en effet, nous observons que l'objectif visé par les praticiens est superposable à celui de la HAS et la SFD avec une HbA1c en moyenne entre 8 et 9 %.

À travers ces premiers résultats, on remarque assez aisément qu'en pratique l'objectif d'hémoglobine glyquée fixé par les praticiens généralistes est trop largement surestimé, exposant les patients à un mauvais équilibre glycémique et ses conséquences à long terme. Si l'on se fie à nos résultats, la crainte de l'hypoglycémie semble être l'hypothèse principale à

l'origine de cette attitude en raison d'une surévaluation du seuil d'inquiétude glycémique. En effet, lorsque nous interrogeons les médecins sur la valeur seuil définissant l'hypoglycémie, le taux est établi en moyenne à 0,80 g/l pour un seuil réel égal à 0,70 g/l. En se méfiant des glycémies trop basses et des conséquences neuroglycopéniques qu'elles entraînent, les médecins tolèrent une hyperglycémie relative qui exposera à terme leurs patients aux complications micro et macro-angiopathiques inhérentes au diabète.

Nos résultats, bien que récents, s'accordent avec ceux de l'étude ENTRED de 2007 menée sur plus de 10 000 diabétiques. Elle avait en effet révélé une insuffisance d'équilibration glycémique avec une HbA1c moyenne à 7,1 %. (53) Il semble donc qu'en une dizaine d'années, et malgré les recommandations de 2013 de la HAS ou plus récemment de la SFD, la position des médecins sur la prise en charge des diabétiques de type 2 n'ait pas beaucoup évolué en ce qui concerne les objectifs thérapeutiques.

Pourtant, depuis plusieurs années déjà, l'intérêt de l'HbA1c dans le traitement des patients diabétiques a été démontré. Ce marqueur de surveillance a été validé au décours de deux grandes études épidémiologiques notamment : l'étude DCCT (*Diabetes Control and Clinical Trial*) et l'étude UKPDS (*United Kingdom Prospective Study of Diabetes*). La première, menée chez les diabétiques de type 1, a démontré la relation entre l'HbA1c et les complications liées au diabète et a constaté l'effet bénéfique d'une moyenne glycémique proche de la normale (54). La seconde étude, menée chez les DT2 nouvellement diagnostiqués, a confirmé ce lien en démontrant qu'un traitement intensif de la glycémie et de la pression artérielle entraînait une baisse du risque micro-vasculaire et une diminution de 15 % du risque d'infarctus du myocarde bien que non significative à la première lecture (55). Le bénéfice cardiovasculaire suspecté en 1997 n'a été prouvé que 20 ans plus tard lors d'une nouvelle

observation des patients du bras « traitement intensif » de l'étude UKPDS. On parle désormais d'héritage de l'optimisation glycémique initiale ou de « mémoire glycémique », témoignant de l'intérêt d'une prise en charge efficace précoce. (54)

Parallèlement à ces résultats, certaines études nous ont enseigné les risques d'un contrôle glycémique trop strict. On citera l'étude ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease : preterAx and diamicroN 30 mg Controlled Evaluation*) qui n'a pas mis en évidence de réduction significative de l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs mais une majoration des hypoglycémies sévères dans le groupe « traitement intensif » pour qui la cible d'HbA1c était inférieure ou égale à 6,5%, comparativement au groupe placebo pour qui les objectifs correspondaient aux lignes directrices locales. (56) L'augmentation de mortalité dans le groupe « bras intensif » de l'étude ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), à l'origine de l'arrêt précoce de celle-ci, a également pointé le risque d'une HbA1c trop stricte (inférieure à 6 %) chez des sujets fragiles à risque d'hypoglycémies graves. (54) L'étude VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) a quant à elle montré l'effet positif d'une équilibration optimale chez un diabétique jeune au diagnostic récent, notamment sur le plan cardiovasculaire, mais a aussi prévenue des risques d'une prise en charge similaire chez un diabétique plus âgé, ou pris en charge plus tardivement ou de manière trop intense.

Ces enseignements ont permis de fixer aujourd'hui à 7 % la valeur cible d'hémoglobine glyquée à atteindre pour l'équilibre chez la majorité des patients diabétiques. La personnalisation des objectifs glycémiques selon l'état de santé du patient fait directement écho à l'ensemble de ces études qui ont montré les bénéfices et risques d'une cible trop stricte d'HbA1c avec au premier plan le risque hypoglycémique. L'obtention progressive de

l'équilibration glycémique et le contrôle en parallèle des facteurs de risque cardio vasculaire ont également été tirés de ces études.

La connaissance de ces données, à l'origine de la stratégie actuelle de prise en charge d'un patient diabétique de type 2, pourrait permettre de sensibiliser les médecins généralistes sur l'intérêt des cibles d'hémoglobine glyquée. Un meilleur ajustement des objectifs actuels d'HbA1c permettrait une meilleure équilibration des diabètes de type 2, et à terme une diminution des complications et une amélioration de la qualité de vie des patients diabétiques. Les médecins généralistes étant au centre du parcours de soin et les coordinateurs des soins délivrés aux patients chroniques, ils doivent être les acteurs principaux des efforts à fournir dans une optique d'amélioration des prises en charges.

4.3 Stratégies thérapeutiques des médecins généralistes en pratique

Si les objectifs semblent encore trop imprécis, la stratégie médicamenteuse des médecins s'est adaptée aux dernières thérapeutiques émergentes et les résultats reflètent la variété de stratégies possibles et appliquées en médecine générale.

Au diagnostic de diabète de type 2, il est recommandé d'introduire la metformine en traitement de première intention ; à l'exception d'une découverte avec déséquilibre sévère qui nécessite alors le plus souvent une insulinothérapie transitoire ou au minimum une bithérapie par ADO afin d'équilibrer rapidement la glycémie. Lorsque nous confrontons les praticiens interrogés à cette situation particulière, moins d'un quart d'entre eux proposent une stratégie conforme aux recommandations. La mise en place d'une insulinothérapie est cependant significativement plus importante en milieu rural dans notre étude. Cette distinction laisse supposer une utilisation plus fréquente de l'insuline et plus commode chez ces praticiens souvent installés à distance des spécialistes et amenés à être plus autonomes quant à la gestion de l'insulinothérapie. En pratique, devant une HbA1c supérieure à 10 % au diagnostic, la très grande majorité des généralistes interrogés (71 %) prescrivent la metformine seule. 15 % d'entre eux demandent l'avis d'un endocrinologue pour assurer leur prise en charge.

Par cette attitude thérapeutique, les médecins semblent ignorer la notion de « mémoire métabolique », évoquée précédemment, qui a émergé de la relecture de grands essais cliniques réalisés sur le diabète. Cette théorie repose sur le fait qu'une équilibration glycémique optimale à l'état initial de la maladie aurait des bénéfices à long terme sur les complications micro et

macro-vasculaires, quand au contraire un trouble précoce traînant pourrait avoir des conséquences durables, et ce malgré une bonne équilibration secondaire.

Le suivi à 5 ans des patients de l'étude DCCT a effectivement révélé que l'atteinte micro-vasculaire rénale et l'évolution de l'artériopathie était moindre dans le groupe « intensif » que le groupe comparatif, pourtant à équilibre glycémique identique quelques années plus tard (c'est-à-dire avec une HbA1c superposable dans les deux groupes à 5 ans). De même avec l'étude UKPDS où le taux de complications micro et macro-vasculaires observé 10 ans après la fin de l'analyse était moins important chez les patients anciennement traités dans le bras « intensif ». Plus précisément, on observait une réduction du risque relatif des complications micro-vasculaires de 61%, tandis que sur le plan macro-vasculaire le risque d'infarctus du myocarde était réduit de 36 %, l'AVC de 23 % et l'artériopathie périphérique de 70 %. (57)

La stratégie thérapeutique de la SFD a bien sûr été influencée par ces résultats, raison pour laquelle elle recommande une équilibration rapide et efficace par insulinothérapie ou bithérapie en cas de diagnostic de diabète de type 2 avec un déséquilibre majeur, afin d'assurer la prévention des complications à long terme. Au total, moins d'un quart des médecins interrogés dans notre enquête appliquent cette recommandation.

L'escalade thérapeutique en cas d'échec d'une monothérapie bien menée a été simulée dans notre étude et les résultats sont sur ce plan plus prometteurs, signe d'une problématique plus souvent rencontrée en médecine générale. Dans le cas général où l'hémoglobine glyquée est insuffisamment équilibrée sous metformine seule, presque 50 % des médecins interrogés proposent une bithérapie avec IDPP4 et environ 15 % une bithérapie avec un autre ADO (parmi les sulfamides, glinides, IAG et analogue du GLP1).

Dans le cas d'un patient en surpoids, bien que la majorité des praticiens privilégient un incrétino-mimétique, seuls 38% prescrivent un analogue du GLP-1, ayant bonne connaissance de son effet pondéral bénéfique. On observe une différence significative sur le choix des analogues du GLP-1 chez les médecins ayant bénéficié d'une formation récente en diabétologie, ce qui appuie l'importance de formations régulières notamment pour aborder les propriétés des molécules émergentes et préciser leur indication. La différence d'efficacité prouvée entre IDPP4 et GLP-1 en termes d'évolution pondérale et de baisse d'HbA1c, directement imputable au taux de GLP1 circulant suite à l'action de ces molécules, pourrait ne pas être bien connue du panel de médecins interrogés. Une seconde hypothèse peut être le frein d'utilisation liée à la galénique des analogues du GLP-1 utilisables uniquement par voie sous cutanée ce qui peut rendre leur prescription plus difficile en pratique.

La mise en situation des médecins généralistes interrogés, si elle a permis de montrer des résultats prometteurs quant à leurs choix thérapeutiques, met surtout en évidence l'hétérogénéité des prises en charge actuelles dans le domaine du diabète de type 2 avec des molécules anciennes encore trop souvent sollicitées. On citera pour rappel les sulfamides, les glinides ou encore les inhibiteurs des alpha-glucosidases, passés en second recours par l'expertise la plus récente de la SFD pour leurs risques hypoglycémiques par rapport aux autres molécules disponibles aujourd'hui sur le marché français.

La manipulation des molécules a également été approfondie dans notre questionnaire afin de détecter d'éventuelles erreurs dans la prescription des traitements anti diabétiques oraux. Malgré l'absence d'étude comparative sur la posologie efficace de metformine retrouvée dans la littérature, les différents référentiels de diabétologie s'entendent sur une zone d'efficacité établie entre 2 et 3 g/jour. Les effets secondaires du biguanide étant dose-dépendants, un gain

thérapeutique entre 2000 et 3000 mg apparaît faible et inconstant au prix d'effets gastro-intestinaux majorés. (26) Pourtant, en pratique, 38 % des médecins interrogés augmentent la metformine prescrite à 2,5 g/j jusqu'à la dose maximale tolérée de 3 g/j chez un patient sans maladie rénale n'ayant pas atteint son objectif d'HbA1c. Une large majorité connaît la limite d'utilisation de la metformine chez l'insuffisant rénal qui nécessite un débit de filtration glomérulaire supérieur à 30 ml/min à ce jour. Notre étude ne dit pas si l'adaptation des doses de metformine au stade d'insuffisance rénale modérée est connue des généralistes mais elle montre que plus des deux tiers des praticiens participants n'adaptent pas leur prescription des IDPP4 selon la fonction rénale. Nous avons pris pour exemple la vildagliptine (Galvus®) mais plus largement à ce jour aucun représentant de cette classe médicamenteuse ne peut être prescrit à dose usuelle chez un patient à partir du stade d'insuffisance rénale modérée. La complexité des stratégies thérapeutiques dans le diabète de type 2 ne doit pas faire oublier les précautions d'usage qui accompagnent la prescription médicamenteuse chez un patient insuffisant rénal. En plus d'un suivi régulier chez le néphrologue, la prescription médicamenteuse chez ces patients relève souvent d'une adaptation de dose et d'une surveillance des risques de surdosage des molécules prescrites.

4.4 Evolution des stratégies thérapeutiques

Notre étude visait à apprécier l'attitude thérapeutique des médecins généralistes dans le domaine du diabète de type 2, en pratique, au moment du recueil des données c'est à dire entre janvier et mars 2019. Les résultats ont donc été comparés aux dernières recommandations à disposition des praticiens à cette date, à savoir celles de la SFD de 2017.

Cependant il faut noter que les conseils relatifs à la prise en charge du patient diabétique ont continué d'évoluer depuis, en réponse aux derniers résultats d'essais cliniques sur la sécurité cardiovasculaire des traitements et à la mise sur le marché français d'une classe médicamenteuse longtemps attendue : les inhibiteurs de SGLT2. Ainsi, l'ADA et l'EASD ont proposé des consensus plus récents que celui présenté dans notre travail, en 2018 et 2019, et la SFD a publié un nouveau référentiel en décembre 2019. Alors que la stratégie thérapeutique du patient diabétique de type 2 était principalement influencée par son objectif d'HbA1c, les grandes instances centrent désormais les soins sur le risque cardiovasculaire (RCV) de celui-ci. De fait, le RCV devient le critère majeur pour le choix du traitement antidiabétique, influencé également par la présence éventuelle d'une maladie rénale chronique. L'objectif n'est donc plus d'agir seulement sur l'HbA1c mais de diminuer le risque cardiovasculaire global, la mortalité cardiovasculaire représentant la première cause de décès chez le patient diabétique. De fait, le choix du médicament ne se limite plus à la sécurité cardiovasculaire mais à la prévention cardiovasculaire du patient à risque.

Dans cette perspective, les nouvelles recommandations priorisent désormais les inhibiteurs de SGLT2 et les analogues du GLP-1 pour leurs bénéfices cliniques prouvés, à savoir la réduction du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires, du risque

d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, et la limitation de la progression d'une maladie rénale chronique chez les patients diabétiques de type 2. Ces propositions font suite aux publications de grands essais sur les résultats cardiovasculaires de ces classes médicamenteuses où la survenue d'un évènement cardiovasculaire majeur (MACE) représentait le critère principal. On citera pour exemple les études EMPAREG OUTCOME, CANVAS et DECLARE TIMI qui ont démontré les bénéfices cardio-rénaux des inhibiteurs de SGLT2 en prévention primaire comme secondaire, et les études LEADER, SUSTAIN 6 et REWIND qui ont mis en évidence une réduction des évènements cardiovasculaires en prévention secondaire avec le liraglutide et le sémaglutide, et en prévention primaire avec le dulaglutide qui a aussi montré une diminution des évènements rénaux.

Si la metformine reste encore à ce jour la molécule de première intention en raison d'un long recul sur ses propriétés depuis sa commercialisation, de son faible coût et de l'absence de risque hypoglycémique, les inhibiteurs de SGLT2 et les analogues du GLP-1 trouvent toute leur place chez les diabétiques à haut risque cardiovasculaire ou rénal et se placent désormais en seconde ligne dans les dernières recommandations officielles.

Le niveau de preuve du bénéfice du MACE étant plus important pour les analogues du GLP-1 chez les diabétiques de type 2 avec maladie cardiovasculaire établie (infarctus du myocarde, ischémie myocardique, AVC, antécédent de revascularisation artérielle), ils sont recommandés dès échec de la metformine dans cette indication. Ils sont également utilisables chez les DT2 sans maladie cardiovasculaire mais avec des indicateurs spécifiques de risque élevé en raison de leur rendement sur la prévention du RCV (patient âgé de 55 ans ou plus atteint de coronaropathie, artériopathie évoluée ...).

Les inhibiteurs de SGLT2 ont la priorité chez les DT2 avec insuffisance cardiaque pour limiter le risque d'hospitalisation et de MACE, et chez les diabétiques dont la fonction rénale est évaluée entre 30 et 60 ml/min, avec ou sans maladie cardiovasculaire sous-jacente, pour limiter la progression de la maladie rénale chronique, sous couvert du respect des restrictions d'usage de la molécule prescrite.

Au total, les derniers consensus des sociétés savantes de diabétologie proposent des algorithmes décisionnels distincts selon le profil cardiovasculaire du patient, et ne se limitent plus à l'objectif de réduction de l'HbA1c même si l'approche centrée sur le patient reste le pilier de la prise en charge.

Ces nouvelles données mettent en lumière la vitesse d'évolution des stratégies thérapeutiques directement imputable au dynamisme de la recherche sur le diabète avec le développement permanent de nouvelles molécules et une multiplication des études visant toutes à limiter l'impact de cette maladie chronique sur le patient et ses conséquences socio-économiques plus larges.

Toutes ces recommandations ont un objectif commun : optimiser la prise en charge du diabète de type 2. Mais si elles visent à clarifier et éclairer les praticiens sur leur pratique, elles peuvent malheureusement être source de confusion pour le prescripteur. D'abord en raison de la multiplication des publications, chaque année, qui fait directement écho aux dernières avancées scientifiques. Mais aussi par le nombre de groupes d'experts travaillant sur le sujet, qui à chaque nouvelle publication viennent élargir un peu plus la liste des référentiels. Entre l'ADA et l'EASD à l'échelle internationale, la SFD à l'échelle nationale, et la HAS qui établit les guides de bonnes pratiques en France, chaque année est marquée par l'émergence d'un ou

plusieurs nouveaux consensus. En outre, nous avons mis en évidence dans notre travail que ces recommandations ne se rejoignent pas toujours et se distinguent parfois sur l'attitude thérapeutique proposée, venant troubler un peu plus le prescripteur.

Tous ces éléments associés demandent une adaptation permanente des praticiens, qui bien qu'indispensable à l'amélioration des prises en charge, est délicate en pratique. Afin que ces recommandations puissent aboutir à une meilleure pratique clinique, il semble nécessaire que les groupes d'experts s'accordent entre eux afin de publier un guide commun, unique, qui influencera efficacement les pratiques médicales.

Un autre élément pouvant freiner l'application des nouvelles recommandations est la limitation de prescription des généralistes. C'est en effet souvent le cas avec les molécules émergentes telles que les inhibiteurs de SGLT2 dont la prescription initiale est, à l'heure actuelle, limitée au spécialiste. Or tous les diabétiques ne bénéficient pas d'un suivi spécialisé que ce soit en raison de leur lieu de résidence isolé, de leur limite de déplacement, des indisponibilités de rendez-vous ou de leur mauvaise compliance aux soins. Cependant, il faut admettre que cette limite est généralement transitoire puisque la prescription est souvent ouverte aux omnipraticiens dans un second temps, comme ce fut le cas pour de précédentes molécules.

Les professionnels de santé reconnaissent le bien-fondé de ces consensus qui permettent de mettre à jour leurs connaissances et de fixer un cadre de prise en charge. Mais ils placent le médecin comme un technicien agissant selon certains critères théoriques tandis qu'en pratique la dimension humaine de la relation médecin-malade est à l'origine de l'hétérogénéité des pratiques. Ceci a d'ailleurs été mis en évidence dans notre travail avec des choix thérapeutiques

souvent variés dans une même situation donnée. C'est également la répercussion logique du nombre de molécules disponibles aujourd'hui sur le marché français, qui ouvre la voie à de multiples propositions thérapeutiques. La connaissance des traitements est par ailleurs à distinguer de leurs prescriptions en pratique qui est influencée par le patient, sa maladie, ses préférences de galénique et les convictions de son médecin.

4.5 Formation des médecins généralistes

Si notre travail a ciblé uniquement le diabète, les dernières années ont prouvé que l'évolution médicale est en perpétuel avancement dans tous les domaines. Les médecins doivent donc savoir adapter leur pratique en maintenant ou actualisant leurs connaissances et leurs compétences.

Dans cette logique, depuis 2013, en remplacement de la formation médicale continue, les professionnels de santé doivent satisfaire une obligation de développement professionnel continu (DPC). Il s'agit d'un devoir de s'informer sur les dernières données médicales afin de garantir la qualité des soins délivrés aux patients. Chaque médecin doit à ce titre pouvoir justifier, sur une période de 3 ans, de son engagement dans une démarche de DPC. Ce sont les conseils nationaux professionnels (CNP) qui ont pour rôle de proposer ces parcours de formation et de fournir un document permettant de retracer l'ensemble des formations de DPC même si ces deux points ne sont pas encore effectifs à ce jour. L'Ordre des médecins doit quant à lui s'assurer du respect de cette obligation triennale publiée dans l'article 11 du code de déontologie.

Cet outil d'actualisation des connaissances et des compétences n'étant pas encore totalement abouti, les médecins empruntent actuellement d'autres voies de formation personnelle. Il peut s'agir de l'abonnement à des revues médicales, de formations en ligne, de soirées ou sessions dédiées à une thématique particulière. Celles-ci sont parfois organisées par les praticiens eux-mêmes, qui invitent par exemple un interlocuteur compétent dans la thématique choisie, ou sont proposées par la faculté de médecine la plus proche. Des réunions sont également proposées par les laboratoires, même si elles sont souvent décriées pour leur conflit d'intérêt évident. Afin de juger la qualité des soins qu'ils délivrent, les médecins disposent des résultats de leurs ROSP mais aussi du retour des spécialistes qui peuvent les

amener à se questionner sur leur pratique et à améliorer leur prise en charge. Mais en définitive, la conscience professionnelle du médecin prescripteur et sa détermination à prodiguer les meilleurs soins possibles à ses patients sont les principaux moteurs de sa formation.

Le manque de connaissance est bien évidemment le frein principal à l'application des recommandations sur le diabète de type 2 et la première explication au manque d'efficacité des prises en charge que nous avons mis en évidence dans notre étude. Au sein de notre échantillon, seuls 34% des participants avaient bénéficié d'une formation spécialisée sur le diabète au cours des trois dernières années. Une majorité n'avait donc pas connaissance des recommandations de la SFD de 2017 qui avaient priorisé les incréтино-mimétiques, aujourd'hui largement utilisés. Plusieurs hypothèses peuvent être posées pour expliquer ce manque de formation. D'abord le manque de temps disponible des praticiens à une époque où la patientèle ne cesse de s'accroître en réponse aux départs en retraite des médecins les plus anciens et une baisse d'installation en médecine générale des praticiens les plus jeunes. Tout ceci étant la conséquence du numérus clausus et des contraintes de l'exercice libéral. Ensuite, la multiplication des guides de bonnes pratiques dans toutes les spécialités rencontrées : hypertension artérielle, dyslipidémie, asthme, ou encore migraine pour n'en citer que quelques-uns, qui limitent le temps de formation dans le seul domaine du diabète. Les généralistes, omnipraticiens, sont amenés à soigner le patient dans sa globalité, et se doivent de proposer les meilleurs soins pour chaque pathologie rencontrée. Ils peuvent donc facilement éprouver des difficultés à assimiler toutes les nouvelles informations apportées par la littérature scientifique et à s'approprier les dernières recommandations utiles en pratique quotidienne dans leur cabinet. La mise en place d'un outil global d'accès à ces recommandations officielles permettrait de pouvoir mettre à jour régulièrement ses connaissances, notamment pour les maladies chroniques dont fait partie le diabète, en se limitant aux documents les plus pertinents. Une interface dédiée, pratique

d'utilisation, donnant accès aux derniers consensus pouvant et devant influencer la pratique des médecins généralistes, pourrait par exemple être créée. Ces mises à jour sont en effet souvent éclipsées au milieu d'informations multiples dans les revues médicales, de même que sur les sites d'informations scientifiques qui font l'objet, chaque jour, de multiples publications. L'objectif serait de synthétiser les recommandations de bonne pratique par spécialité sur une même plateforme sans submerger le lecteur afin de garantir leur lecture et donc leur application, lorsque le praticien ne dispose pas de temps pour une formation plus complète sur le sujet en question.

Dans notre travail, nous observons par ailleurs des résultats inquiétants vis-à-vis des répercussions pratiques de ces formations. Car si une large majorité des participants à notre étude déclarent ne pas avoir bénéficié d'une formation récente, le sous-groupe de généralistes ayant mis à jour ses connaissances ne propose pas toujours des prises en charge conformes aux recommandations. En effet, nous ne remarquons pas de différence significative sur les stratégies médicamenteuses des médecins ayant participé à une formation récente sur le diabète par rapport aux autres, à l'exception de la prescription des analogues du GLP-1 chez le patient en surpoids, pas plus que sur l'âge. Cette donnée inquiète sur la compréhension ou bien la difficulté de mise en pratique des informations reçues. De plus, nous aurions pu supposer que les praticiens plus jeunes ont une meilleure connaissance des classes médicamenteuses puisque ayant bénéficié d'enseignements plus récents, mais ce n'est pas constaté dans notre analyse. Les moins de 45 ans sont d'ailleurs significativement moins nombreux à avoir participé à une formation récente. Ces résultats mettent en évidence une problématique majeure dans la formation des médecins généralistes puisque celle-ci ne semblent pas à ce jour influencer significativement les prises en charge thérapeutiques dans le domaine du diabète de type 2.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées. Premièrement, un manque de compréhension des informations données qui pourrait expliquer la difficulté à passer de la théorie à la pratique, d'autant que ces recommandations sont vastes et personnalisées pour chaque patient. Peut-être faudrait-il accorder plus de temps en formation à la mise en situation pratique, en abordant plus brièvement les propriétés théoriques des molécules. Des formations concrètes répondant clairement aux besoins pratiques des généralistes doivent être encouragées en ciblant les attitudes thérapeutiques et les bénéfices des molécules à privilégier par rapport aux médicaments à risque hypoglycémique. De petites enquêtes préalables portant sur la thématique traitée en formation permettraient également d'aiguiller le formateur sur les points à préciser en fonction des connaissances déjà acquises ou non des médecins participants et en mettant en évidence les points accessibles à amélioration.

Une autre hypothèse limitant l'application des recommandations peut être la crainte du praticien à prescrire un médicament qu'il ne maîtrise pas suffisamment en raison d'une commercialisation récente et d'un manque d'expérience. Ceci pourrait expliquer la prescription encore trop importante des ADO les plus anciens, qui ne sont plus en accord avec les derniers consensus. Pour faciliter l'usage des nouvelles molécules, la coordination entre médecin spécialiste et généraliste doit rester une priorité afin de renforcer les décisions thérapeutiques et d'optimiser l'équilibration glycémique. Les formations doivent insister sur l'utilisation concrète de ces molécules en évoquant les bénéfices dudit médicament par rapport à celui qu'aurait choisi initialement le médecin prescripteur, les effets secondaires à surveiller, les contre-indications, et les interactions éventuelles afin d'encourager le prescripteur.

La voie d'utilisation des médicaments peut également influencer les stratégies thérapeutiques et leur efficacité. Les traitements per os étant en effet largement priorités par les médecins dans notre étude, cela laisse suggérer une certaine réticence à l'utilisation de molécules injectables que ce soit de la part des patients eux-mêmes ou de celle des prescripteurs.

L'appui des structures de soins infirmiers peut permettre au médecin d'introduire plus aisément une insulinothérapie ou un traitement injectable avec une éducation thérapeutique assurée à domicile, en complément du suivi médical.

Enfin, une dernière hypothèse que l'on peut évoquer est un manque d'adhésion à ces recommandations qui expliquerait le manque de rigueur dans leur application. Sur ce point, les grandes études de sécurité cardiovasculaire de certaines molécules ainsi que celles ayant témoigné de l'importance de l'équilibration glycémique dans la prévention des complications et l'amélioration secondaire de la qualité de vie doivent être rappelées et précisées lors des formations afin d'encourager les médecins les plus hésitants à s'adapter régulièrement aux dernières recommandations.

4.6 Insulinothérapie en médecine générale

Nous avons interrogé les médecins généralistes sur l'insulinothérapie, puisque bien souvent manipulée notamment dans la patientèle diabétique âgée.

Il apparaît premièrement que les praticiens ruraux sont plus à l'aise avec l'initiation de l'insuline puisque significativement plus nombreux à l'instaurer au diagnostic d'un diabète avec déséquilibre majeur que les médecins exerçant en secteur urbain ou semi-rural. Les généralistes installés en zone rurale sont probablement amenés dans leur pratique courante à être plus autonome sur la gestion de l'insuline puisque ne pouvant bénéficier de l'appui du spécialiste, souvent absent des zones les plus reculées, ou ne pouvant assurer le suivi des personnes âgées fragiles et sédentaires.

Dans la majorité des cas, les médecins déclarent accompagner la première prescription d'insuline de soins infirmiers à domicile pour la réalisation des injections et l'éducation thérapeutique. Quelques médecins proposent en complément des séances d'ETP en structure hospitalière ou indépendante mais leur faible nombre témoigne de la difficulté d'orientation des patients en milieu libéral vers des séances d'éducation thérapeutique pourtant essentielles à l'équilibration glycémique puisqu'elles abordent les mesures hygiéno-diététiques primordiales au traitement du diabète de type 2. Initialement dispensés par les services hospitaliers, des programmes d'éducation sont désormais accessibles en ambulatoire au sein de certaines maisons médicales pluridisciplinaires ou proposés par les réseaux de santé de diabétologie. En pratique, il est illusoire de penser réaliser une séance d'éducation individuelle au cours d'une consultation de médecine générale en raison d'un planning souvent chargé et d'un sujet large nécessitant une écoute attentive et des explications exhaustives. Pour répondre au mieux aux besoins de ces patients et dans une optique d'amélioration des prises en charge, certains

médecins traitants s'organisent pour proposer de manière régulière à des petits groupes de patients des réunions destinées à aborder les problématiques complexes du diabète.

Même si la majorité des praticiens affirment toujours expliquer au patient les modalités des injections, seuls 4 sur 10 remettent au patient des informations écrites. Le choix de la taille d'aiguille par les généralistes interrogés ne semble répondre à aucun critère spécifique puisqu'un sur deux prescrit une aiguille de 8 mm quand le reste propose des aiguilles de 4 ou 12 mm ou laissent le choix à leur patient. Pourtant, une récente étude a guidé la prescription et la réalisation des injections. En effet, lors d'un atelier de travail international, le « *Forum for Injection Technique & Therapy Expert Recommendations* » (FITTER), un large groupe d'experts a analysé les résultats d'un grand questionnaire sur les techniques d'injections, organisé dans 42 pays auprès de plus de 30 000 patients (ITQ pour *Injection Techniques Questionnaire*). Cette analyse a permis en 2016 la réalisation d'un référentiel d'administration et d'utilisation de l'insuline. (58) Il en résulte que la longueur d'aiguille étant proportionnelle à la douleur ressentie lors de l'injection, il est recommandé de prescrire les aiguilles les plus courtes possibles quel que soit l'âge, le sexe, l'origine ethnique ou l'IMC du patient. Mieux acceptées par le patient, elles permettent l'obtention d'un contrôle glycémique équivalent aux autres aiguilles et limitent le risque d'injection intra-musculaire avec une résorption accélérée et les variabilités glycémiques qui en découlent lorsque l'aiguille est trop longue. (58) Le groupe d'experts a par ailleurs abordé deux autres points essentiels : la prévention du risque infectieux par l'usage unique des aiguilles et l'importance d'une rotation appropriée des sites d'injection visant à limiter la fréquence des lipodystrophies et ainsi améliorer l'équilibre glycémique et les résultats cliniques tout en réduisant la consommation d'insuline et les coûts de santé.

En ce qui concerne le suivi et l'adaptation d'une insulinothérapie, on observe une certaine homogénéité quel que soit le secteur d'exercice des praticiens interrogés avec une large majorité qui adapte correctement le protocole d'insuline que nous avons proposé (schéma basal bolus). Si l'instauration apparaît difficile, le suivi à domicile d'un patient insulino-dépendant semble moins mettre en difficulté le médecin généraliste, qui travaille conjointement avec une structure de soins infirmiers dans la majorité des cas, selon notre étude.

CONCLUSION

Le diabète de type 2 est une maladie dynamique d'aggravation progressive dont la prise en charge actuelle est centrée sur le patient. La personnalisation du parcours de soin implique de fait des objectifs glycémiques et des ajustements thérapeutiques successifs personnalisés pour chaque patient. La HAS et la SFD ont toutes deux proposé des recueils de recommandations visant à guider les médecins généralistes dans leurs prescriptions et d'optimiser l'équilibration glycémique. Ces démarches pouvant paraître complexes, surajoutées au développement récent de nouvelles molécules dans le domaine du diabète sucré, nous avons souhaité mettre en lumière les éventuelles difficultés rencontrées par les médecins généralistes en pratique lors de la prise en charge d'un patient diabétique.

Ainsi, nous avons soumis 90 praticiens à quatre observations cliniques pouvant faire l'objet d'une consultation de médecine générale, dont la finalité était d'observer l'attitude thérapeutique adoptée dans chaque cas proposé. Nous avons ensuite confronté la position des médecins participants aux dernières recommandations en date au moment du recueil des données, à savoir celles de la SFD datant d'octobre 2017. L'objectif était d'évaluer la connaissance des cibles d'HbA1c et des molécules anti diabétiques actuellement disponibles sur le marché français, et la stratégie thérapeutique globale des médecins généralistes en pratique.

A l'issue de cette analyse, nous avons observé quelques différences entre les données recueillies et les recommandations pratiques. En effet, notre étude montre qu'à l'exception de la personne âgée dépendante chez qui une certaine tolérance de l'hyperglycémie est préconisée et en pratique prodiguée, les objectifs glycémiques dans la population générale restent

insuffisants avec une HbA1c en moyenne supérieure de 0,5 à 1 point à l'objectif fixé par les groupes d'experts. L'hypothèse principale qui émerge de notre travail est la crainte de l'hypoglycémie fixée, à tort, à 0,80 g/l par l'échantillon amenant les praticiens à surévaluer les objectifs de glycémie à jeun.

L'analyse des stratégies médicamenteuses de ces 90 praticiens met d'abord en évidence une bonne connaissance des biguanides utilisés et recommandés en première intention. La notion récente de mémoire glycémique semble par contre mal connue des médecins interrogés avec peu de prises en charge intensives et précoces lors d'un déséquilibre majeur au diagnostic de diabète. La simulation de paliers d'intensification thérapeutique montre ensuite une hétérogénéité dans les choix médicamenteux témoignant tant de la complexité de la prise en charge du diabète de type 2 à ce jour avec une multitude de médicaments à disposition, que d'un possible manque d'assurance et d'un manque de connaissances sur certaines molécules émergentes. En effet, les IDPP4, s'ils sont relativement bien proposés par les généralistes dans notre étude, sont parfois privilégiés à l'insu d'autres traitements plus efficaces comme c'est le cas des analogues du GLP-1 chez le sujet obèse. Les classes médicamenteuses plus anciennes telles que les sulfamides hypoglycémiantes, les inhibiteurs des alpha glucosidases ou les glinides, relayés à des traitements de deuxième intention, sont encore trop souvent proposées au prix d'effets secondaires plus importants. L'analyse non approfondie de l'insulinothérapie chez le DT2 montre une meilleure maîtrise de son initiation chez les praticiens ruraux témoignant de leur plus grande autonomie, même si le choix des aiguilles ne répond pas aux conseils émanant de l'étude FITTER qu'ils devraient appliquer.

A travers ces 90 observations cliniques, nous avons mis en évidence un point troublant vis-à-vis de l'enseignement reçu par les médecins généralistes et de la mise en pratique des

recommandations. Il n'y a, en effet, pas de différence significative sur le choix d'une classe médicamenteuse, à l'exception des analogues du GLP-1 chez le sujet obèse, ou sur la pertinence de la cible d'hémoglobine glyquée selon la participation récente à une formation sur le diabète ou non. Nous avons donc tenté de comprendre les freins à la mise en pratique des recommandations et émis plusieurs hypothèses pouvant fournir des pistes d'améliorations indispensables à l'optimisation des prises en charge.

Si la multitude de consensus dans le seul domaine du diabète et la multiplication de ces publications ces dernières années font directement écho aux dernières découvertes scientifiques, elles sont surtout sources de confusion pour le praticien. Une synthèse de ces recommandations entre elles permettraient d'améliorer leur rendement. Par ailleurs, à plus large échelle, le généraliste omnipraticien se retrouve face à une accélération des études scientifiques toutes spécialités confondues devant l'amener à adapter ses pratiques de manière continue à une époque où sa charge de travail ne cesse d'augmenter, laissant peu de temps dédié à la formation. Un outil central d'accès aux grandes recommandations médicales permettrait au professionnel de santé de trouver facilement réponse à ses questions en complément des formations dont l'objectif principal est de faciliter leur compréhension et guider leur mise en pratique. Pour améliorer le rendement de ces enseignements, la recherche préalable des difficultés rencontrées par les praticiens dans la thématique étudiée permettrait d'éviter les redondances inutiles et d'insister sur les points à améliorer. Notre étude a montré que des mises en situations concrètes avec des conseils sur la pratique quotidienne pourraient également être renforcées. Le retour des spécialistes et le renforcement du lien déjà existant entre diabétologue et généraliste sont également des voies à poursuivre. Une dernière piste d'amélioration pourrait être la formation précoce par un stage spécialisé en diabétologie durant l'internat de médecine générale, puisque le diabète représente l'une des grandes pathologies chroniques rencontrée en

clinique quotidienne, mais cela ne délivrerait pas de remises à niveau régulières et nécessaires de l'état des connaissances.

La volonté seule du praticien à maintenir ses pratiques à jour représente actuellement le principal enjeu de l'amélioration des pratiques. La majorité des participants à notre questionnaire ayant souhaité recevoir les réponses adaptées aux recommandations de la SFD, cela laisse présumer d'une réelle volonté d'amélioration de leurs prises en charge.

Les résultats attendus de l'étude ENTRED 3, menée en 2019, pourraient venir conforter nos données si les résultats de l'équilibration glycémique des patients diabétiques de type 2 restent insuffisamment convaincants. Elle devrait rapporter avec un niveau de puissance bien supérieur un état des lieux des stratégies thérapeutiques actuelles. Elle permettra également de comparer l'avancée des démarches réalisées dans le diabète de type 2 par rapport aux résultats de 2001 et 2007 et de noter les efforts réalisés et ceux restant à faire.

VU

Strasbourg, le

Le président du Jury de Thèse

Professeur Kessler

VU et approuvé

Strasbourg, le 09/06/2020

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



BIBLIOGRAPHIE

1. Diabète de type 2 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>
2. Nations Unies. Résolution adoptée par l'Assemblée générale le 19 septembre 2011 [Internet]. 2012 janv. (Assemblée Générale). Report No.: 66 session, point 117 de l'ordre du jour. Disponible sur: <https://undocs.org/fr/A/RES/66/2>
3. Organisation Mondiale de la Santé. OMS | Programme Diabète de l'OMS [Internet]. WHO. Disponible sur: <http://www.who.int/diabetes/fr/>
4. Centre Européen d'Etude du Diabète. Les chiffres [Internet]. CEED - Centre Européen d'Etude du Diabète. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/>
5. INVS. Prévalence et incidence du diabète [Internet]. Santé publique France. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete>
6. INVS. Diabète des personnes âgées [Internet]. Santé publique France. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Diabete-des-personnes-agees>
7. Données épidémiologiques / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques>
8. INVS. Prise en charge médicale et thérapeutique du diabète [Internet]. Santé publique France. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prise-en-charge-medicale-et-therapeutique-du-diabete>
9. Haute autorité de santé. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. HAS; 2014.
10. SFEndocrino [Internet]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article/693/item-ue8-ot-245-diabete-sucre-de-types-1-et-2-de-l-enfant-et-de-l-adulte>
11. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA(1c) as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* avr 2007;24(4):333-43.
12. Patricia FISCHER-GHANASSIA, Edouard GHANASSIA. *Endocrinologie Nutrition*. 6e édition. VG; 2012. (Médecine KB).
13. P. Gourdy. Incrélines : le point sur les nouveaux traitements du diabète de type 2. mars 2014;(n° 473).

14. Les inhibiteurs des SGLT2 [Internet]. Centre Européen d'Etude du Diabète. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/blog/les-inhibiteurs-des-sgl2/>
15. Valensi P. Etude UKPDS : Le point de vue du diabétologue. mai 1999;(313):2.
16. Haute autorité de santé, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Fiche mémo : stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013 janv.
17. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. Médecine Mal Métaboliques. oct 2017;11(6):577-93.
18. Comment prendre en charge les personnes âgées fragiles en ambulatoire? - HAS [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/fps_prise_en_charge_paf_ambulatoire.pdf
19. ISN (International Society Of Nephrology). Kidney International Supplements - DIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. ISN. janv 2013;9.
20. Haute autorité de santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. HAS; 2013 janv. Disponible sur: www.has-sante.fr
21. SFD. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2 – 2019. Médecine Mal Métaboliques. 2019;13(8):22.
22. Société Francophone du Diabète. Diabète de type 2 de l'adulte : Nutrition - Alimentation - Comportement alimentaire - Éducation thérapeutique - Évaluation des pratiques. Elsevier Masson. 2014;8(Hors-série).
23. Lecerf J-M. Prise en charge nutritionnelle du diabète de type 2 : certitudes et controverses. Corresp En Métabolismes Horm Diabètes Nutr. 2012;6.
24. La prise en charge hygiéno-diététique du diabète de type 2 : première étape de l'itinéraire. In: Médecine des Maladies Métaboliques. Elsevier. 2016. p. 101-6.
25. Costil V, Létard JC, Cocaul M. Nutrition et diabète. aln.editions. 2014;4(3):17,18,19.
26. J-F Blicklé. Hypoglycémiant oraux. In: Traité de Diabétologie. 2e édition. Flammarion; 2009. p. 401-20.
27. Inhibiteurs des alpha-glucosidases [Internet]. Site du collège national de pharmacologie médicale. 2018. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-des-alpha-glucosidases>
28. Antidiabétiques du diabète de type 2 [Internet]. Disponible sur: http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap18-Antidiabetiques2013v.pdf

29. Reffet S. Nouvelles thérapeutiques du diabète de type 2. Powerpoint présenté à; 2011 mars 11; Hôpital Edouard Herriot-Centre Hospitalier Lyon Sud.
30. Haute autorité de santé. Commission de la transparence - Avis - Vicotza 6mg:mL solution injectable en stylo prérempli. 2015 avr.
31. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 juill 2016;375(4):311-22.
32. Darmon P. Effets cardiovasculaires des traitements du diabète. *MISE AU POINT*. 2018;6.
33. DT2: le dulaglutide réduit le risque d'AVC ischémique de 26% [Internet]. Disponible sur: https://français.medscape.com/voirarticle/3605311#vp_1
34. Bailey CJ, Iqbal N, T'joen C, List JF. Dapagliflozin monotherapy in drug-naïve patients with diabetes: a randomized-controlled trial of low-dose range. *Diabetes Obes Metab*. oct 2012;14(10):951-9.
35. Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, Cosson E, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) : évaluation du rapport bénéfices-risques des inhibiteurs de SGLT2. *Médecine Mal Métaboliques*. mars 2019;13(2):195-209.
36. Darmon P. Effets cardiovasculaires des traitements du diabète. déc 2018;(95):6.
37. DELPECH R. Etat des lieux passé et actuel de l'insuline (thérapies et procédés) t perspectives d'évolution. [Faculté des sciences pharmaceutiques]: Toulouse 3 Paul Sabatier; 2015.
38. Scheen AJ. Humalog® 200 U/ml KwikPen™. *Rev Med Liège*. :5.
39. Diabète : que peuvent apporter les nouvelles insulines ? [Internet]. Medscape. Disponible sur: <http://français.medscape.com/voirarticle/3603295>
40. Haute Autorité de Santé - Diabète de type 2 : stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1359382/fr/diabete-de-type-2-strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique
41. Penfornis A, Millot L. Initiating insulin treatment in insulin-requiring type 2 diabetic patients: comparative efficiency and cost of outpatient and inpatient management. INNOV Study Group. *Diabetes Metab*. avr 1998;24(2):137-42.
42. Müller UA, Müller R, Starrach A, Hunger-Dathe W, Schiel R, Jörgens V, et al. Should insulin therapy in type 2 diabetic patients be started on an out- or inpatient basis? Results of a prospective controlled trial using the same treatment and teaching programme in ambulatory care and a university hospital. *Diabetes Metab*. juin 1998;24(3):251-5.
43. Pichetti S, Sermet C. La diffusion des nouveaux antidiabétiques: une comparaison internationale. 2011;8.

44. Résultats épidémiologiques principaux d'Entred-métropole / Etude Entred 2007-2010 / Etudes Entred / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Etudes-Entred/Etude-Entred-2007-2010/Resultats-epidemiologiques-principaux-d-Entred-metropole>
45. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 juill 2016;375(4):311-22.
46. Longitudinal medical resources and costs among type 2 diabetes patients participating in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin... - PubMed - NCBI [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/scd-rproxy.u-strasbg.fr/pubmed/29573215>
47. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 3 oct 2013;369(14):1317-26.
48. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-Like Peptide-1 Infusion Improves Left Ventricular Ejection Fraction and Functional Status in Patients With Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. déc 2006;12(9):694-9.
49. Démographie des professionnels de santé - DREES 2018 [Internet]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_presse_demographie.pdf
50. EFFECTIFS DES MÉDECINS par spécialité, mode d'exercice, sexe et tranche d'âge (données DREES) [Internet]. Disponible sur: <http://www.data.drees.sante.gouv.fr/TableView/tableView.aspx?ReportId=3792>
51. Hacquin et Robert-Tissot - 2015 - Contacts presse Caisse nationale d'Assurance Malad.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/DP_Bilan_ROSP_2015-210416.pdf
52. Carriau P, Fize C. Contacts presse de la Caisse nationale de l'Assurance Maladie. 2018;21.
53. Haute autorité de santé. Extrait de l'argumentaire scientifique de la RBP : « Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 » Chapitre : Epidémiologie et coût du diabète de type 2 en France. 2013 janv. (Service des bonnes pratiques professionnelles – Service évaluation économique et santé publique).
54. Maillot PF. Que retenir des Essais Therapeutiques dans le diabete. 2010 déc; CHRU Hôpital de Tours.
55. Etude UKPDS: le bénéfice du contrôle de la glycémie sur les complications microvasculaires maintenu à long terme. DEPECHE. 10 sept 2018; Disponible sur: <https://www.apmnews.com/freestory/10/181958/etude-ukpds-le-benefice-du-controle-de-la-glycemie-sur-les-complications-microvasculaires-maintenu-a-long-terme>
56. Dievart F, Clinique. L'étude ADVANCE: méthodologie et résultats.

57. Netgen. La théorie de la mémoire métabolique : remet-elle en question notre stratégie thérapeutique face au diabète de type 2 ? [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2005. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2005/RMS-22/30412>
58. The Danby Building. Communiqué de presse : Mayo Clinic Proceeding publie un nouveau référentiel pour l'injection et la perfusion de l'insuline. 2016.

ANNEXE

Annexe 1 : questionnaire complet destiné aux participants de l'étude

Cas clinique 1

Vous recevez en consultation pour la première fois Mr P., 70 ans, autonome. Il est amené par son épouse qui signale qu'il n'a pas consulté de médecin depuis leur déménagement il y a 5 ans. Il ne se plaint d'aucun symptôme, il présente un surpoids avec un IMC à 27 kg/m² et n'a aucun antécédent notable. Le bilan que vous lui prescrivez révèle une Hba1c à 11% et une glycémie à jeun à 3g/l. La fonction rénale est normale.

- 1) Quel(s) traitement(s) médicamenteux introduisez-vous ? Une ou plusieurs réponses possibles
 - Metformine
 - Sulfamide hypoglycémiant (exemple : *Diamicron*)
 - Glinide (exemple : *Novonorm*)
 - Inhibiteur des alpha glucosidases (exemple : *Glucor*)
 - Inhibiteur des DPP4 (exemple : *Galvus*)
 - Analogue du GLP-1 (exemple : *Victoza*)
 - Insuline basale (type Lantus 1x/jour)
 - Insulinothérapie par schéma basal bolus
 - Vous orientez le patient vers un diabétologue pour décision thérapeutique
- 2) Quel est l'objectif d'Hba1c de ce patient ? Entre et %
- 3) Quel est l'objectif de glycémie à jeun de ce patient ? Entre et g/l

20 ans plus tard, vous suivez toujours Mr P. dont l'état s'est dégradé. Il vit désormais en EHPAD et est classé GIR2. Il bénéficie d'injections d'Humalog 3x/jour et d'une injection de Lantus à 20h pour son diabète. L'IDE vous appelle pour des hypoglycémies récidivantes avant le repas de midi. Elle vous précise que les glycémies à jeun le matin sont, elles, plutôt hautes (> 1.5 g/l) et que le reste de la journée les glycémies sont bien équilibrées.

- 4) Quelle est la définition d'une hypoglycémie dans cette situation (en g/l) ? < g/l
- 5) Quelle est votre attitude thérapeutique ? Une ou plusieurs réponses possibles
 - Diminution d'insuline lente (Lantus)
 - Diminution d'insuline rapide du matin (Humalog)
 - Diminution d'insuline rapide du midi (Humalog)
 - Diminution d'insuline rapide du soir (Humalog)
- 6) Quel est désormais l'objectif d'Hba1c de Mr P ? Entre et %

Cas clinique 2

Mr B., 80 ans, en parfait état général, vient vous voir régulièrement au cabinet pour le suivi de son diabète de type 2 bien équilibré sous Metformine 850 3x/jour et mesures hygiéno-diététiques bien suivies. Son IMC est de 24 kg/m². Il prend comme seul autre médicament un bêtabloquant pour une

HTA avec cardiopathie post hypertensive. Aux deux derniers contrôles l'HbA1c est en augmentation à 7.8% puis 8.3%.

- 1) Quelle est votre attitude thérapeutique ? Plusieurs choix possibles
 - Augmentation de la Metformine à 1gx3/j
 - Arrêt de la Metformine
 - Introduction d'un sulfamide hypoglycémiant (exemple : *Diamicron*)
 - Introduction d'un glinide (exemple : *Novonorm*)
 - Introduction d'un inhibiteur des alpha glucosidases (exemple : *Glucor*)
 - Introduction d'un IDPP4 (exemple : *Galvus*)
 - Introduction d'un analogue du GLP-1 (exemple : *Victoza*)
 - Introduction d'insuline lente
 - Avis diabétologue
- 2) Quel est l'objectif d'HbA1c de ce patient ? Entre et %
- 3) En pratique dans cette situation, recommandez vous une auto surveillance glycémique à Mr B. ?
 - Oui
 - Non

Cas clinique 3

Vous suivez Mr C, 72 ans, qui présente un diabète de type 2 depuis environ 10 ans compliqué d'une néphropathie avec IRC légère (DFG à 61 ml/min). Son diabète est équilibré sous Metformine 1g x3/jour et Galvus 50mg x2/jour, avec une HbA1c récente à 7.3%. Le dernier bilan fait aussi état d'une clairance à 43 ml/min. Mr C. n'a, une fois de plus, pas réalisé le prélèvement urinaire que vous lui aviez demandé.

- 1) Quel est l'objectif d'HbA1c de ce patient ? Entre et %.
- 2) Envisagez-vous des modifications thérapeutiques ?
 - Non, l'aggravation de l'IRC ne nécessite pas de modification thérapeutique dans cette situation
 - Oui :
 - Diminution de posologie de Metformine
 - Arrêt de la Metformine
 - Diminution de posologie du Galvus
 - Arrêt du Galvus
 - Arrêt des ADO en cours et relai par un autre traitement
- 3) A ce jour, en dessous de quelle valeur de DFG faut-il arrêter la Metformine ? < ml/min

Cas clinique 4

Vous recevez Mr W, 65 ans, IMC 35 kg/m², DT2 depuis 5 ans avec suivi des complications régulier. Il est actuellement traité par Metformine 1gx3/j. Il vient vous voir avec sa prise de sang qui révèle une HbA1c à 8.5%.

- 1) Vous décidez de renforcer son traitement anti diabétique : quelle classe d'ADO proposez-vous à Mr W. ?

- Sulfamide hypoglycémiant (exemple : *Diamicron*)
 - Inhibiteur des alpha glucosidases (exemple : *Glucor*)
 - IDPP4 (exemple : *Galvus*)
 - Analogue du GLP-1 (exemple : *Victoza*)
- 2) Mr W. vous demande si ce traitement aura une influence sur son poids ?
- Non
 - Oui : prise de poids
 - Oui : perte de poids
- 3) 5 ans plus tard, vous débutez une insulinothérapie chez Mr W. Quelle taille d'aiguille prescrivez-vous ? Plusieurs réponses possibles
- 12 mm
 - 8 mm
 - 4 mm
 - Vous laissez le choix au patient selon sa sensibilité à l'aiguille
- 4) En pratique dans cette situation :
- Vous expliquez toujours au patient les modalités d'injection
 - Vous lui prescrivez d'emblée une IDE qui réalisera l'éducation thérapeutique
 - Vous lui proposez systématiquement des séances d'éducation thérapeutique (ambulatoire ou secteur hospitalier)
 - Vous donnez des informations écrites au patient relatives à l'insulinothérapie, aux objectifs ...
- 5) Quelle fréquence de surveillance d'HbA1c recommandez-vous par an ? x/an



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Nom : ZAHM

Prénom : Valentine

Ayant été informée qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisée que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informée qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

À Strasbourg, le 08/06/2020

ABSTRACT

Introduction : Type 2 Diabetes is a major public health issue with growing prevalence worldwide. In order to prevent future complications involving an optimal glycaemia balance, several therapeutic approaches have been developed over the last years to solve this problematic. To help doctor's care, national institution such as HAS or SFD have proposed a compilation of recommendations, fitting to personalised therapeutic objective of diabetic patient.

Objectives : This study aims to observe treatment strategy from French generalist doctors during their daily practice, and compare it to the most recent SFD recommendations, in order to highlight efforts and persisting gaps in their Type 2 Diabetes cares.

Methodology : French generalist practitioners have been submitted to 4 clinical observations that could occur during one of their consultation in which they must defined their approaches, especially on glycaemia target and therapeutic choices.

Results and analysis: 90 answers were obtained to the questionnaire. It comes out a wrong evaluation in regards of expected HbA1c with a target majored by 0.5 to 1 point in average above the recommendations, mainly due to hypoglycaemia risk. Regarding therapeutic choices: Metformin use as first intention is well learned in the study. Strategy are more random in case of treatment intensification with a frequent use of IDPP4, but few prescription of equivalent GLP-1 for obese patient, and some ADO with hypoglycaemia risk still used too often.

Practitioners with a recent training do not perform better than others, which demonstrate a problematic in the knowledge's acquisition during the training sessions. High numbers of publications can indeed be source of confusion for the prescriber. In order to help generalists to apply these recommendations, more regular and more concrete training sessions could be proposed. Link between specialist and general practitioner should be reinforced in therapeutic decisions. These improvements are required to optimize patient care in the aim of slowing down prevalence and evolution of this pathology which is a public health issue.

Section : General Medicine

Keywords : Type 2 diabetes (T2D), Therapeutical strategy, HbA1c, OAD, Insulin, Training

President : Pr Laurence Kessler

Assessors : Pr Emmanuel ANDRES

Dr Mathieu LORENZO

Dr Yann GROC