

UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS 6)
FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE

Année 2016

N° 2016PA06G083

THESE

Pour le diplôme de Docteur en Médecine
SPECIALITE : Médecine Générale

Par :
LE CORRE Mélanie
née le 11 février 1988 à Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18 OCTOBRE 2016

**Recommandations HAS 2013 sur la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2 :
une évaluation selon la grille AGREE 2**

Président du Jury : Pr Alain SAUTET

Directeurs de thèse : Dr Jean Sébastien CADWALLADER

Dr Gladys IBANEZ

Remerciements

Un énorme merci à mes deux directeurs de thèse, Jean Sébastien CADWALLADER et Gladys IBANEZ, sans qui je n'aurais pu présenter ce travail. Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse, votre bienveillance et votre enseignement.

Merci au Pr Alain SAUTET, de l'attention que vous avez portée à mon travail, et de me faire l'honneur de présider cette thèse.

Merci au Pr Francis BERENBAUM, pour votre grande disponibilité et votre participation au jury de ma thèse.

Merci au Dr Alexandre SAADI d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Voici une ultime dédicace, près de dix ans après les premières.

Merci au Dr Caroline DELAROCHE pour son aide précieuse.

Merci à tous les internes ayant participé à la réalisation de ce travail.

Merci aux médecins et autres soignants, rencontrés lors de mes stages, qui m'ont confortée dans le choix de cette activité, et appris ce que les livres n'enseignent pas. J'espère conserver toute ma vie l'esprit d'équipe, la patience, l'empathie, l'humilité et l'envie d'apprendre toujours qui font un bon médecin.

Merci à mes parents, pour leur stress positif et avoir parfois su le cacher. Cette thèse va pouvoir en rejoindre une autre sur l'étagère. Merci à papa pour ta relecture attentive et tes conseils.

Merci à ma famille et mes amis qui m'ont soutenue et écoutée durant la rédaction de ce travail. Je vais pouvoir commencer à vous parler d'autre chose.

Merci à Lilas et Michel pour leur compagnie chaleureuse et soyeuse. Le bonheur se cache parfois dans les petites choses.

Merci à Bang Lun pour son soutien et les entretiens motivationnels. Merci pour tout.

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières	3
INTRODUCTION	5
1. CONTEXTE	5
1.1 Diabète de type 2	5
1.1.1 <i>Définitions</i>	5
1.1.2 <i>Epidémiologie</i>	7
1.1.3 <i>Coût du diabète de type 2 en France</i>	8
1.1.4 <i>Place du médecin généraliste</i>	9
1.1.5 <i>Thérapeutiques à disposition</i>	10
1.1.6 <i>Données actuelles</i>	13
<i>UKPDS</i>	13
<i>ACCORD</i>	16
<i>VADT</i>	17
<i>ADVANCE</i>	17
1.2 Recommandations HAS	17
1.2.1 <i>Utilisation en médecine générale</i>	18
1.2.2 <i>Méthode d'élaboration - Critères de qualité</i>	19
1.2.3 <i>Contenu de la recommandation</i>	21
2. PROBLEMATIQUES ET OBJECTIFS	28
METHODE	29
1. DEFINITION DE L'ETUDE	29
1.1 La grille AGREE II	29
1.1.1 <i>Description de la grille AGREE II</i>	29
1.1.2 <i>Validité</i>	31
1.2 Intervention	32
2. ANALYSE STATISTIQUE	33

RESULTATS	37
1. SCORES ET TAUX DE REPONSE DES EVALUATEURS	38
2. TESTS DE COHERENCE INTERNE	40
DISCUSSION	43
1. INTERPRETATION DES RESULTATS	43
2. VALIDITE DE LA METHODE	50
2.1 Avantages	50
2.2 Limites	51
2.3 Attentes	52
3. QUALITE GENERALE DE LA RBP	52
3.1 Avantages	52
3.2 Limites	54
CONCLUSION	60
ABREVIATIONS	61
BIBLIOGRAPHIE	62
ANNEXES	67
Annexe 1 : Rappel des items de la grille AGREE 2	68
Annexe 2 : Tableau de l'ensemble des résultats - réponses individuelles des internes évaluateurs	70
Annexe 3 : Diaporama de présentation des recommandations aux internes	71
Annexe 4 : Liste des enseignants de la faculté de Médecine Saint Antoine	77
RESUME	87

INTRODUCTION

1. CONTEXTE

1.1 Le diabète de type 2

1.1.1 Définitions

Le diabète de type 2 est défini par :

- l'obtention, à deux reprises, d'une glycémie à jeun supérieure à 1,26g/L (7 mmol/L),
- ou d'un syndrome cardinal associé à une glycémie supérieure à 2g/L (11 mmol/L),
- ou d'une hyperglycémie provoquée par une prise orale de 75g de glucose, supérieure à 2g/L à h +2 de la prise. (1)

La présence d'un de ces critères permet le diagnostic du diabète, et la constatation de deux glycémies à jeun supérieures à 7mmol/L suffit à sa prise en charge en Affection Longue Durée.

Le diabète de type 2 résulte d'une insulino-résistance survenant volontiers sur un terrain familial, de surpoids ou d'obésité androïde, chez le patient sédentaire. Sa prévalence augmente avec l'âge. Avec le temps, l'insulino-résistance s'achemine vers une insulino-déficience ; le diabète de type 2 devient insulino-requérant (figure 1). Il s'agit d'une pathologie évolutive, pour laquelle le suivi, et le traitement et ses objectifs doivent être adaptées régulièrement afin d'en éviter les complications à court terme (hyperglycémie, coma hyperosmolaire), mais également à moyen et long terme (pathologies micro et macrovasculaires, malformations et anomalies de développement chez l'enfant à naître).

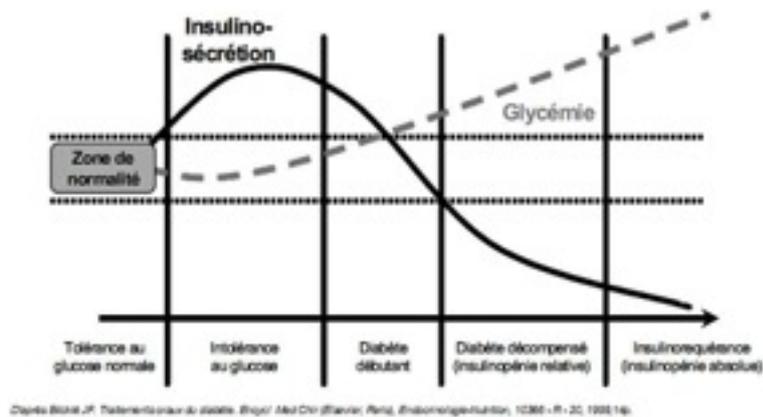


Figure 1 - Evolution du diabète (2)

L'équilibre du diabète et l'efficacité du traitement sont jugés par le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c), exprimé en pourcentage ; son dosage est actuellement recommandé au moment du diagnostic du diabète et tous les trois mois dans le suivi des patients (3).

L'hémoglobine glyquée correspond à la glycation des fonctions aminées de la globine et reflète la glycémie moyenne sur les trois mois précédents son dosage, soit la durée de vie des hématies. Contrairement à la glycémie capillaire ou veineuse prise à un instant t, elle ne reflète pas les variations de glucose plasmatique durant le nyctémère. Elle permet donc la modification du traitement en terme de classe thérapeutique si elle est basse ou trop élevée, mais ne guide pas la répartition des doses d'insuline, ni l'éviction ou l'adaptation de certains médicaments en cas d'hypoglycémies. Il existe des abaques permettant de corréler le taux d'hémoglobine glyquée à la glycémie moyenne (tableau 1) ; elles ont été définies chez une population de diabétiques de type 1 mais l'extrapolation de ces données chez les diabétiques de type 2 peut être utile pour les patients dont l'auto-surveillance glycémique n'est pas recommandée.

La corrélation entre le taux d'hémoglobine glyquée et la survenue de complications micro et macro vasculaires est établie, et impliquerait de cibler une HbA1c minimale avec un traitement intensif du diabète, et ce particulièrement chez les patients ayant une HbA1c élevée, plus à risque de complications micro-vasculaires et d'artériopathie des membres inférieurs. En revanche, la relation

entre le taux d'HbA1c et la mortalité cardiovasculaire, ou la mortalité toutes causes est plus incertaine. (5)

HbA1c (%)	Glycémie moyenne	
	(g/L)	(mmol/L)
4	0,65	3,5
5	1,00	5,5
6	1,35	7,5
7	1,70	9,5
8	2,05	11,5
9	2,40	13,5
10	2,75	15,5
11	3,10	17,5
12	3,45	19,5

Tableau 1 : Corrélation entre HbA1c et glycémie moyenne (4)

D'autres facteurs de risques sont à la survenue de complications micro et macro vasculaires chez les patients diabétiques de type 2 comme l'hypertension artérielle. (6)

1.1.2 Epidémiologie

En 2013, on estime à 4,7% la prévalence du diabète traité en France (INVS) soit environ 3 millions de français. Le diabète de type 2 représente environ 95% des adultes diabétiques, avec une légère prédominance masculine (5/4) et un âge de début supérieur à 45 ans dans la plupart des cas. Au-delà de 60 ans, sa prévalence dépasse la barre des 10%. (7)

La répartition de cette maladie sur le territoire n'est pas homogène car elle varie selon la catégorie socio-économique, le mode de vie, ces facteurs pouvant s'intriquer avec les principaux facteurs de risques connus : sédentarité, surpoids, etc. ... Ainsi on peut observer de grandes disparités de prévalence dans des départements pourtant voisins comme la Seine Saint Denis (6,94%) et Paris (3,52%). La mortalité liée au diabète est également plus forte chez les patients à faible niveau d'études.

Les complications du diabète de type 2 génèreraient au moins 60 000 hospitalisations chaque année, principalement pour les plaies du pied (> 20 000/an), puis par ordre de décroissance les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les infarctus du myocarde (IDM), les artériopathies des membres inférieurs, et l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).

Le diabète de type 2 serait également un facteur de mortalité ; en 2009, 2,1% des certificats mentionnaient le diabète comme cause principale du décès, et 6,3% comme une des causes multiples du décès, la part de décès liée au diabète étant probablement encore sous-estimée. Enfin, l'espérance de vie d'un diabétique est d'environ 77 ans, inférieure à celle de la population générale.

(8)

1.1.3 Coût du diabète de type 2 en France

La prévalence de cette maladie, l'importance des moyens médicamenteux et non médicamenteux mis en jeu en font un véritable enjeu de santé publique en France. Le diabète de type 2 représente un poste important de dépense car il est inscrit à la liste des Affections de Longue Durée et les dépenses en lien avec cette pathologie sont remboursées à 100% au patient par la Sécurité Sociale.

En 2007, le remboursement moyen annuel pour un patient diabétique de type 2 était de 4890€. Le montant extrapolé à l'ensemble de la France pour l'ensemble des remboursements des patients diabétiques à la même période était de 12,5 milliards d'euros. Les hospitalisations représentaient

37% de cette dépense, et les médicaments 27% soit 3,4 milliards d'euros. Ce dernier montant était en augmentation de 80% entre 2001 et 2007. Cette augmentation ne s'explique qu'en partie par le vieillissement de la population. Les nouveaux médicaments disponibles (analogues du GLP-1, inhibiteurs de DPP4) sont plus coûteux et de plus en plus prescrits, au détriment des anciennes molécules génériquées (figure 2). Ils nécessitent également plus de dépenses en terme de consommables : bandelettes, lancettes destinées à l'auto-surveillance glycémique (ASG). (9)

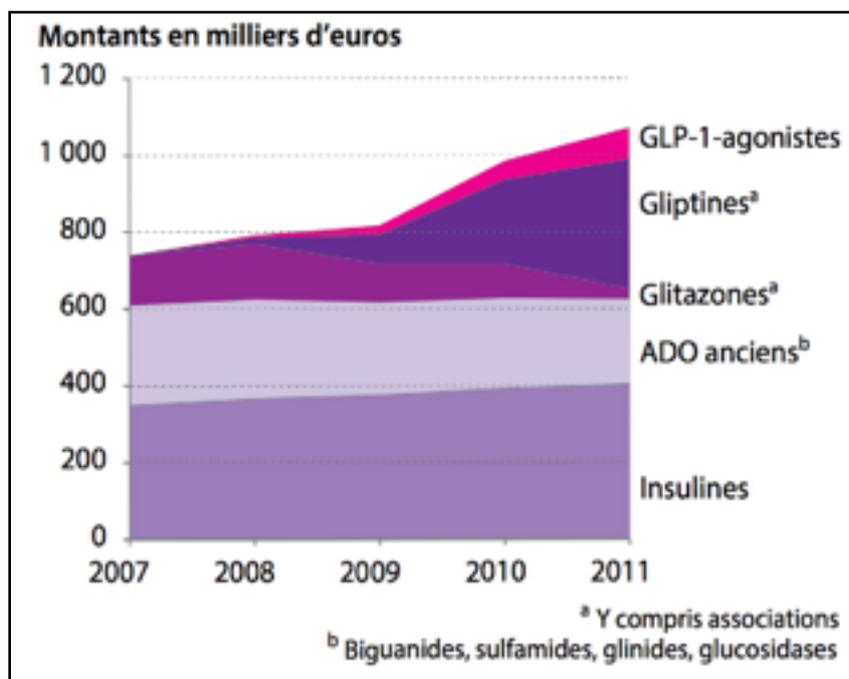


Figure 2. Evolution des coûts liés à l'utilisation des antidiabétiques en France de 2007 à 2011 (10)

1.1.4. Place du médecin généraliste

Le diabète de type 2 est pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie au titre de l'Affection Longue Durée n°8, renouvelable initialement au bout de 5 ans (11). Le guide HAS de l'ALD mentionne le médecin généraliste comme intervenant principal dans la prise en charge de cette maladie, et devant prendre en charge « tous les patients » en souffrant.

Il est fréquemment à l'origine du diagnostic du diabète de type 2 et prend en charge par la suite :

- le traitement médicamenteux ou non,
- le suivi du patient (examen clinique, biologique), l'information et l'éducation du patient concernant sa maladie et ses traitements, l'implication de son entourage,
- la prévention et la prise en charge des complications éventuelles ,
- la coordination des nombreux acteurs de soins, médecins spécialistes et chirurgiens, kinésithérapeute, diététicien, infirmier, podologue, orthoptiste, etc. ... ,
- la prise en charge des comorbidités du patient et leurs interférences avec le diabète.

Il s'agit d'une pathologie mettant en jeu toutes les compétences du médecin généraliste : le dépistage, la prévention, le traitement, l'éducation, la coordination des soins, la prise en charge des complications, le suivi. Les aspects de sa prise en charge sont donc multiples et parfois difficiles à coordonner. (11)

Les possibilités thérapeutiques disponibles sur le marché sont nombreuses et en constante évolution. Il appartient au médecin généraliste le devoir d'être formé en temps réel aux nouvelles thérapeutiques. Celui-ci se doit d'offrir au patient une prise en charge optimale, en adéquation avec les données actuelles de la science et homogène entre les divers intervenants. La stratégie médicamenteuse notamment, doit être coordonnée entre le médecin généraliste et les différents médecins spécialistes.

1.1.5. Thérapeutiques à disposition

En 2013, de nombreuses classes et spécialités médicamenteuses sont disponibles sur le marché dans le traitement du diabète de type 2. Ils possèdent des modes d'action, des indications et des contre-indications différentes. On distingue les anti-diabétiques pris par voie orale (ADO), de façon souvent pluri quotidienne, l'insuline dont les schémas peuvent être adaptés (insuline lente,

semi-lente, mixte ou en protocole basal-bolus) et les autres médicaments injectables, toujours en sous-cutané (SC). L'ensemble des classes disponibles est résumée dans le tableau 2.

Classes thérapeutiques	Spécialités	Mode d'action	Voie d'administration	Principales contre-indications	Auto-surveillance glycémique
Biguanides	Metformine (Glucophage®), Stagid®)	Inhibition de la néoglucogénèse, diminue l'insulino-résistance	Per os	- Insuffisance rénale DFG* < 45 - Grossesse	Non
Sulfamides hypo-glycémiants	Glicazide (Diamicron®) Glimepiride (Amarel®) Glibenclamide (Daonil®)	Insulino-sécréteur	Per os	- Insuffisance rénale DFG* < 45 - Insuffisance hépatique - Grossesse	Oui
Repaglinide	Novonorm®	Insulino-sécréteur	Per os	- Grossesse	Oui
Inhibiteur de l'alpha glucosidase	Acarbose (Glucor®)	Diminue l'absorption digestive du glucose	Per os	- Insuffisance rénale DFG* < 30 - Grossesse	Non
Inhibiteur de la DPP4	Sitagliptine (Januvia®) Vildagliptine (Galvus®)	Empêche la dégradation de la GLP-1	Per os	- Insuffisance rénale DFG* < 45 - Grossesse	Oui
Analogues du GLP-1	Exenatide (Byetta®) Liraglutide (Victoza®)	Insulino-sécréteur ; bloque la sécrétion de glucagon ; majore la sensation de satiété	Sous cutané	- Insuffisance rénale DFG* < 45 - Grossesse	Oui
Insuline			Sous cutané		Oui

Tableau 2. Thérapeutiques médicamenteuses à disposition dans le diabète de type 2 en 2013

*DFG : Débit de Filtration Glomérulaire (en mL/min)

Le choix d'une molécule se base donc principalement sur :

- L'équilibre du diabète : taux d'HbA1c, survenue ou non d'hypoglycémies ;

- Le terrain du patient : insuffisance rénale, âge, hypoglycémies préexistantes, comorbidités, risque cardio-vasculaire, grossesse en cours ou souhaitée ;
- L'association avec d'autres anti-diabétiques oraux, les traitements préalables ;
- La possibilité d'une auto-surveillance glycémique par le patient ou un tiers ;
- Le mode de vie du patient (horaires des repas, alimentation) et son adhésion au traitement.

Les médicaments anti-diabétiques se prescrivent seuls ou en association.

En 2009, 41% des diabétiques de type 2 étaient sous mono-thérapie, 32% sous bi-thérapie et 8% sous trois traitements ou plus ; 19% étaient sous insuline, seule ou en association à un ADO. (12)

Jusqu'à présent, les recommandations concernant le traitement médicamenteux du diabète de type 2 s'appuyaient principalement sur le dosage de l'HbA1c en fournissant des cibles de traitement ; l'adjonction ou la modification du traitement est décidée en fonction de l'écart entre l'HbA1c cible et celle du patient.

Le choix de l'introduction d'un traitement était alors déterminé par la baisse attendue du taux d'HbA1c à l'instauration des différentes classes thérapeutiques : 1 à 2 points pour les biguanides et les sulfamides, 1 point pour les inhibiteurs de la DPP-4 et les analogues du GLP-1, et 0,5 point pour les inhibiteurs des alpha-glucosidases.

En 2013, il existait encore un frein à l'intensification des thérapeutiques par les médecins généralistes conformément aux recommandations. En effet lorsque l'objectif d'HbA1c n'était pas atteint, seulement 59% des patients voyaient leur traitement intensifié ou modifié 12 mois après le dosage. La principale cause évoquée par les praticiens est que le taux d'HbA1c bien que présentant un écart à la cible, soit estimé satisfaisant pour le patient (67%). 14% des généralistes préféraient quant à eux mettre l'accent sur les règles hygiéno-diététiques. Ceci pourrait être le reflet d'une certaine réticence vis à vis de certains nouveaux traitements. On peut également penser que pour

certain patients, un équilibre imparfait du diabète semble moins délétère que la survenue d'hypoglycémies, le médecin ayant une vue d'ensemble sur les pathologies et le mode de vie de son patient. Enfin, il est possible qu'une partie de ces médecins soient en désaccord avec ces recommandations, notamment avec les cibles strictes d'HbA1c. (13)

Par ailleurs, il est possible que chez certains patients, l'accent soit mis sur la correction d'autres facteurs de risques cardiovasculaires ayant une incidence directe sur la mortalité comme l'HTA ou le tabac.

1.1.6 Données actuelles

Les données actuelles prouvant l'efficacité en terme de mortalité et morbidité des médicaments dans le diabète de type 2 sont paradoxalement peu nombreuses, en regard de la foule de spécialités et associations disponibles sur le marché.

Les études comparatives existent mais montrent souvent des résultats contradictoires ou peu significatifs. Les nombreux critères de jugement (mortalité, incidence sur les complications microvasculaires, macrovasculaires, critères composites) ne permettent pas toujours d'établir une escalade thérapeutique standardisée. S'ajoutent aux critères d'efficacité les critères de tolérance clinique, là encore hétérogènes.

UKPDS

La United Kingdom Prospective Diabetes Study a observé de 1977 à 1997 plus de 5000 patients diabétiques afin d'établir la relation entre les traitements reçus, la glycémie moyenne et les complications du diabète.

Glycémie, HbA1c et complications

Dans l'étude UKPDS 35 (5), la baisse de l'HbA1c était associée à la baisse de survenue de complications micro vasculaires, macro vasculaires, de la mortalité liée au diabète ainsi que des critères composites les associant, proposant ainsi un contrôle strict de l'HbA1c jusqu'à 6%. Ceci était confirmé par UKPDS 50 (14) qui associait la survenue ou l'aggravation d'une rétinopathie avec l'élévation de la glycémie ou de l'HbA1c, appuyant ces recommandations. L'étude UKPDS 59 (15) associait également l'élévation de l'HbA1c avec la survenue d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique. De même, son élévation était associée avec le caractère fatal d'un AVC ou d'un IDM (UKPDS 66) (16).

Néanmoins, il existait un biais inévitable lié aux cofacteurs de risque cardiovasculaire. En effet, l'étude UKPDS 36 (6) mettait en évidence une association forte entre l'élévation de la pression artérielle systolique des patients diabétiques de type 2 et la survenue de complications micro et macro vasculaires.

UKPDS 60 (17) proposait un modèle prédictif de la survenue d'accidents vasculaires cérébraux ; parmi les critères prédictifs retenus figuraient la durée d'évolution du diabète, l'âge, l'élévation de la pression artérielle systolique et les dyslipidémies, soit l'ensemble des facteurs de risques cardiovasculaires. En revanche, le taux d'HbA1c ne faisait pas partie de ces critères prédictifs.

Au total, les études du groupe UKPDS aboutissaient à une recommandation de cible stricte sur l'HbA1c, avec pour chaque baisse de 1% de son taux, une diminution de 21% de la mortalité liée au diabète, de 21% des complications liées au diabète (critères composites), de 37% des complications microvasculaires, et de 14% des IDM.

Efficacité des traitements

La principale étude randomisée issue du groupe UKPDS date de 1998 (UKPDS 34) (18), elle avait pour but d'évaluer l'efficacité de la metformine chez les patients en surpoids nouvellement diagnostiqués diabétiques de type 2.

Dans une première partie, elle comparait la metformine associée au régime versus régime seul ; les résultats allaient dans le sens d'une diminution significative de l'HbA1c, des complications du diabète (critère composite), de la mortalité liée au diabète et de la mortalité toutes causes dans le bras metformine.

Dans une seconde partie, elle comparait le traitement intensif du diabète par metformine versus respectivement sulfamides ou insuline : la metformine montrait de meilleurs résultats concernant la survenue de complications du diabète (critère composite) ; en revanche pris séparément, plusieurs complications comme la microalbuminurie et les pathologies macrovasculaires ne montraient pas de réduction significative entre les groupes. De plus, les résultats n'étaient pas significatifs en terme de mortalité.

Enfin, une troisième partie complémentaire comparait les sulfamides seuls versus sulfamides avec adjonction de metformine. La mortalité liée au diabète était alors diminuée dans le groupe associant de la metformine, mais pas la mortalité toutes causes.

En 1998 également, l'étude UKPDS 33 étudiait l'incidence d'un traitement intensif du diabète par sulfamides ou insuline versus régime seul ; seul le critère composite de complications liées au diabète (décès, complications micro- et macrovasculaires) montrait une baisse du risque à la limite de la significativité de 12%. En revanche concernant la mortalité liée au diabète et la mortalité toutes causes, les résultats n'étaient pas significatifs. (19)

Dans les études suivantes du groupe UKPDS (UKPDS 49, UKPDS 57), les résultats ont souvent été contradictoires ou peu significatifs. De plus, le critère de jugement de ces études randomisées a souvent été la valeur de l'HbA1c atteinte et non des critères cliniques comme la mortalité, les hospitalisations, ou les complications directement liées au diabète. (20, 21)

Les résultats étaient donc hétérogènes et ne permettaient pas de hiérarchiser l'ordre de recours aux différents médicaments existants. Il est à noter que l'âge des patients était compris entre 25 et 65 ans, excluant un grand nombre de patients diabétiques de type 2. De plus dans la plupart des études

étaient exclus les patients atteints de maladies graves ou très évoluées, faussant probablement les chiffres de mortalité.

Ces études ont placé la metformine en première ligne de traitement en l'absence de contre-indication depuis de nombreuses années.

Afin de justifier ces recommandations, le groupe UKPDS a également étudié le retentissement sur la qualité de vie des patients, d'une part de la prise de traitement médicamenteux versus régime, et d'autre part des complications micro et macro vasculaires versus les patients qui n'en présentaient pas (UKPDS 37) (22). Si les réponses sur les échelles de qualité de vie ne différaient pas entre les patients sous régime seul et les patients sous traitement intensif de leur diabète (HbA1c cible à 7%), les patients ayant des complications vasculaires faisaient part d'une diminution de leur qualité de vie avec des troubles de l'humeur, et un handicap secondaire lié aux troubles sensoriels ou de mobilité.

ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group)

L'étude randomisée ACCORD (2008) a comparé l'incidence de complications sous traitement conventionnel (HbA1c cible de 7%) avec un traitement intensif du diabète (cible < 6%) chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires ou une pathologie cardiovasculaire avérée (23). Concernant critère principal composite de mortalité cardiovasculaire, IDM non fatal et AVC non fatal, l'étude a montré une tendance non significative à la diminution des évènements chez les patients sous traitement intensif. La mortalité toutes causes était significativement plus importante dans le groupe du traitement intensif, ainsi que la prise de poids et les hypoglycémies sévères. Cette surmortalité a justifié l'arrêt prématuré de l'étude.

Elle remet donc en question l'obtention d'une HbA1c basse sur un délai court, chez les patients ayant une HbA1c de base élevée et à risque d'évènement cardiovasculaire.

VADT

L'étude VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial, 2009), ne mettait pas non plus en évidence de différence significative de mortalité ou d'évènements cardiovasculaires entre le traitement intensif (HbA1c moyenne 6,9%) et le traitement conventionnel (HbA1c moyenne 8,4%) (24). La survenue d'évènement cardiovasculaire était liée à la durée d'évolution du diabète.

Etude ADVANCE

Elle montrait une réduction de 2 points des complications microvasculaires avec un traitement intensif et une réduction de 1,5 point de l'HbA1c, principalement liée à la réduction de survenue d'une néphropathie diabétique. Il n'y avait pas de réduction des complications macrovasculaires ni des décès cardiovasculaires ni toutes causes. (25)

Les précédentes recommandations HAS (2006) prenaient principalement en compte les résultats du groupe UKPDS. Les résultats contradictoires des études ACCORD, VADT et ADVANCE concernant le bénéfice d'un traitement intensif devaient donc être intégrés aux nouvelles recommandations.

1.2 Recommandations HAS

La Haute Autorité de Santé (HAS) est un établissement public, fondé en 2004. Ses missions sont définies par le Code de la Sécurité Sociale (26) :

- La certification des établissements de santé et l'accréditation de certains praticiens,
- L'évaluation des produits, actes et prestations de santé en vue de leur remboursement,
- La définition des Recommandations de Bonne Pratique (RBP) clinique et de santé publique, de guides de prise en charge. Elle rend également des avis d'aide à la décision aux pouvoirs publics,

comme les avis de la Commission de la Transparence définissant le Service Médical Rendu (SMR) d'un médicament et donc, son tarif et son remboursement.

1.2.1 Utilisation en Médecine Générale

L'exercice de la Médecine Générale est polyvalent, tant par les domaines couverts dans la pratique, que par la diversité des pathologies et des situations abordées. La délivrance de soins en accord avec les données de la science est toutefois une obligation pour le médecin généraliste. Pour cela, les RBP sont un outil précieux car elles synthétisent les données d'une littérature très fournie, aux informations parfois contradictoires et peu accessible aux médecins généralistes. Elles sont utilisées aussi bien en formation initiale qu'en formation continue.

Les RBP de la HAS sont une référence en Médecine Générale, car elles couvrent des spécialités et des champs d'activités divers en médecine. Elles fournissent un référentiel régulièrement actualisé et en accord avec le parcours et l'organisation des soins en France. L'ensemble des RBP émises par la HAS est accessible facilement en langue française sur le site internet has-sante.fr. La HAS émet également des fiches de synthèse et des tableaux récapitulatifs des RBP, favorisant l'accessibilité de leur contenu aux médecins généralistes dans la pratique quotidienne.

Une étude de 2009 faisait part de 58% de médecins généralistes fortement adhérents aux RBP, c'est à dire les considérant comme fiables, accessibles et applicables en médecine de ville. Les limites avancées par les groupes modérément ou peu adhérents étaient le nombre des RBP, leur caractère contradictoire, peu applicable ou accessible. Enfin, chez les plus sceptiques, il existait un doute certain quant à la qualité de leur méthode d'élaboration. D'autres sources d'informations étaient alors privilégiées, notamment celles fournies par les visiteurs médicaux. (27)

En effet leur utilisation implique un certain recul de la part des soignants. Ces textes sont par définition évolutifs. Ils ne sont pas destinés uniquement aux généralistes et ne sont de ce fait pas toujours applicables en médecine de ville car ils ne tiennent pas compte de ses spécificités. Ils proposent une prise en charge standardisée souvent ciblée sur une pathologie unique, chez des patients présentant pourtant des comorbidités. La décision du médecin généraliste prend en compte de multiples facteurs comme l'environnement du patient, ses croyances, sa capacité d'implication dans sa propre prise en charge ou sa compliance aux soins. (28)

Il peut également recevoir l'avis d'un confrère divergent des recommandations. Les RBP sont donc un guide d'aide à la prise de décision mais ne déterminent pas à elles seules les prescriptions des médecins.

1.2.2 Méthode d'élaboration et certification

Les recommandations de bonne pratique clinique sont définies comme des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données. Elles ont pour but l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins. Elles mettent à disposition des professionnels de santé une synthèse des connaissances dans un domaine donné, sur une problématique donnée, à un temps donné. Elles sont une aide à la prise de décision et contribuent à harmoniser les pratiques entre les praticiens et les spécialités.

Pour ce faire les recommandations doivent être concises, explicites, répondre à une question donnée et être gradées en fonction de leur niveau de preuve. Leur élaboration nécessite la participation des professionnels et des représentants des patients et usagers concernés, indépendants de la HAS y compris financièrement.

La décision d'émettre une nouvelle recommandation peut être déclenchée par la HAS (auto-saisine), ou demandée par un autre organisme comme un collège de spécialité, une société savante, un organisme ou une institution de santé publique, ou une association d'usagers du système de santé. Après inscription du thème de la RBP au programme de la HAS, le cadrage permet d'en définir la méthode, les objectifs et les bénéfices attendus. Il s'agit d'une concertation entre le demandeur et la HAS.

Un premier groupe de travail est composé de 15 à 20 représentants des diverses spécialités, usagers et patients ; ses membres sont proposés à la HAS par les associations ou collèges nationaux, ou répondent à un appel de candidatures de la HAS. Ils ne doivent pas avoir de conflits d'intérêts majeurs et signer un accord de confidentialité concernant le contenu et les conclusions de la recommandation.

Ce groupe a pour mission de revoir systématiquement et synthétiser la littérature existante, avec une analyse critique de celle-ci et la prise en compte des niveaux de preuve. Il rédige l'argumentaire scientifique comprenant la méthode de travail du groupe, la méthode de sélection et la synthèse de la littérature, les avis du groupe et ses conclusions, et la liste des participants au travail (groupe de travail et experts externes). Il rédige ensuite une version initiale des recommandations. Les accords concernant les recommandations en cas de preuve insuffisante sur le sujet sont obtenus grâce à un système de vote avec la nécessité d'obtenir l'approbation de 80% des membres du groupe de travail ; cette approbation constituera alors un « accord d'experts ».

Puis un groupe de lecture, lui aussi multidisciplinaire et pluri-professionnel, expert ou non du sujet, rend un avis consultatif concernant la recommandation, son fond, sa forme, son acceptabilité, sa lisibilité, son applicabilité. Les avis des membres du groupe de lecture sont recueillis individuellement.

A partir des réponses du groupe de lecture et ses éventuels commentaires, la version finale des recommandations est rédigée par le groupe de travail et gradée par niveau de preuve: A (preuve

scientifique établie), B (présomption scientifique), C (faible niveau de preuve) ou le cas échéant AE (avis d'experts). Elle est ensuite proposée au Collège de la HAS pour adoption.

L'ensemble (recommandation, argumentaires et fiches annexes) est alors diffusé sur le site internet de la HAS.

Au total, il s'agit d'un travail dont la réalisation nécessite plusieurs mois voire années. (29)

Certaines RBP publiées par la HAS reçoivent le label HAS ou INCa-HAS (Institut National du Cancer). Il s'agit de critères de qualité garantissant le respect des procédures et des règles méthodologiques préconisées par ces institutions lors de l'élaboration de la RBP. Pour l'obtention du label HAS, les RBP ne peuvent avoir été financées ou réalisées en collaboration avec un industriel. En revanche le label ne garantit pas la teneur de l'analyse bibliographique ni la qualité du fond de la RBP.

Pour l'attribution du label HAS, les RBP sont évaluées par plusieurs rapporteurs indépendants selon les critères de la grille AGREE II (en annexe I). L'évaluation et ses commentaires sont soumis à la commission des RBP puis au Collège de la HAS avant validation, refus ou acceptation sous réserve de modifications. (30)

De ce fait, l'utilisation de la grille AGREE par les auteurs de la recommandation HAS est indispensable.

1.2.3 Contenu de la recommandation

Ces recommandations de bonne pratique sont parues en janvier 2013, après le retrait en mai 2011 des précédentes datant de 2006, en raison de conflits d'intérêt et après le retrait du marché des glitazones. Il fallait également y intégrer les nouvelles molécules disponibles sur le marché.

Elles ont pour but d'offrir une stratégie médicamenteuse claire et adaptée à chaque patient, afin de guider le médecin généraliste dans ses prescriptions et son suivi. En effet, il existe une multitude de

classes thérapeutiques différentes, au sein desquelles de nombreuses spécialités. Ces traitements évoluent rapidement, aussi paraissait-il intéressant de guider les médecins généralistes dans leur prise en charge.

Le diabète touchant des patients d'âge, de mode de vie, de sexe, de comorbidités, et de milieux différents, la recommandation propose un schéma thérapeutique individualisé en définissant un objectif glycémique adapté à chacun.

CIBLES D'HBA1C

Afin de proposer des cibles d'HbA1c, les auteurs définissent plusieurs sous populations de patients : les diabétiques de type 2 (cas général) n'appartenant pas aux autres catégories, les patients ayant un antécédent cardiovasculaire connu, les patients ayant une insuffisance rénale chronique, les patientes enceintes ou envisageant de l'être, et les patients âgés, eux mêmes subdivisés en personnes âgées « vigoureuses », autonomes et assimilables aux plus jeunes, les personnes âgées « fragiles » présentant des limitations fonctionnelles motrices et cognitives, et les personnes âgées « malades », dépendantes, présentant des poly-pathologies et isolées socialement. Ils préconisent également un rythme de 4 dosages d'HbA1c par an pour tous les patients.

L'ensemble des recommandations d'HbA1c cibles sont résumées dans le tableau 3. Les cibles les plus strictes (6,5%) sont réservés à la grossesse et aux patients nouvellement diagnostiqués, sans complications de leur diabète. La cible dans le cas général reste à 7%. En revanche chez les patients présentant des complications vasculaires évoluées, des pathologies sévères ou un risque lié aux hypoglycémies, les cibles sont désormais moins strictes (8%). La notion de durcissement de la cible avec les échecs thérapeutiques disparaît dans cette recommandation ; *a contrario* chez les patients dont la cible de 7% est difficile à obtenir ou au prix d'hypoglycémies, on assouplit l'objectif à 8%.

Enfin chez les patients dépendants ou gravement malades, l'objectif principal étant d'éviter la déshydratation et les hypoglycémies sévères, on propose une HbA1c cible à 9%.

Ces nouvelles cibles ont donc été établies pour être plus en adéquation avec la pratique quotidienne dans laquelle les cibles d'HbA1c sont parfois difficiles à atteindre, et le risque d'hypoglycémies freine l'intensification thérapeutique par des médicaments hypoglycémifiants.

Concernant l'auto-surveillance glycémique, les auteurs la recommandent pour les patients sous insuline ou anti-diabétiques oraux hypoglycémifiants, les patientes enceintes, les patients dont l'HbA1c ne serait pas interprétable ou en cas de déséquilibre aigu comme une interruption de traitement, une corticothérapie ou un contexte infectieux. L'éducation du patient et/ou de son entourage à la méthode d'auto-mesure, l'interprétation des résultats et les décisions thérapeutiques qui en découlent, est indispensable.

La hiérarchisation des traitements dans l'algorithme thérapeutique a été établie à partir de la littérature existante de morbi-mortalité, d'efficacité sur l'HbA1C et de données de tolérance, de sécurité des nouveaux médicaments ainsi que de coût.

La figure 3 résume l'algorithme thérapeutique du patient diabétique dans le cas général.

CAS GENERAL

En mono-thérapie, on utilise en première intention de la metformine, ou si contre indication dans l'ordre un sulfamide hypoglycémifiant, ou le repaglinide, ou un inhibiteur des alpha-glucosidases. Il n'y a pas d'indication aux inhibiteurs de la DPP-4 en monothérapie.

Chez les patients ayant une cible d'HbA1c stricte à 6,5%, en cas d'échec de la metformine les auteurs proposent en deuxième intention des inhibiteurs des alpha-glucosidases ; en cas d'échec la cible d'HbA1c est ramenée à 7%.

En bi-thérapie, si l'écart à la cible l'HbA1c est inférieur à 1%, les auteurs proposent une association par metformine+ sulfamide hypoglycémiant ou metformine + repaglinide ou metformine + inhibiteur des alphaglucosidases ou metformine + inhibiteur de la DPP-4.

Patients diabétiques de type 2	HbA1c cible
Cas général (patient < 75 ans, sans antécédent cardiovasculaire, DFG > 60 mL/min)	7%
- diabète nouvellement diagnostiqué ET espérance de vie > 15 ans ET pas d'antécédent cardiovasculaire	6,5%
- Comorbidité grave ou espérance de vie < 5 ans OU diabète d'évolution > 10 ans avec cible de 7% provoquant des hypoglycémies sévères	8%
Patients âgés	
- personnes âgées « vigoureuses »	cf cas général (6,5 ou 7%)
- personnes âgées « fragiles »	8%
- personnes âgées « malades »	9% - éviter les hypoglycémies et la déshydratation
Antécédent cardiovasculaire connu	
- Complication macrovasculaire non évoluée	7%
- Complication macrovasculaire évoluée*	8%
Insuffisant rénal chronique (IRC)	
- IRC modérée DFG > 30mL/min	7%
- IRC sévère ou terminale DFG < 30mL/min	8%
Grossesse	
- pré-conception	6,5%
- grossesse en cours	6,5% et glycémie pré-prandiale < 0,95g/L et glycémie post prandiale > 1,20 g/L

Tableau 3. Cibles d'HbA1c recommandées

*Complication macrovasculaire évoluée : définie par infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque OU atteinte coronarienne du tronc commun (TC) ou tritonculaire ou interventriculaire antérieure (IVA) proximale OU atteinte polyartérielle > 2 territoires symptomatiques OU artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique OU accident vasculaire cérébral (AVC) > 6 mois.

La prescription devra être s'orienter vers le repaglinide si le rythme de la prise alimentaire est irrégulier, vers les inhibiteurs des alphaglucosidases en cas de survenue d'hypoglycémies, vers les inhibiteurs de la DPP-4 en cas d'hypoglycémies ou de prise de poids importante.

En revanche si l'écart est supérieur à 1% ou en cas d'échec d'une première bi-thérapie, une association d'emblée à l'insuline ou aux analogues du GLP-1 est recommandée.

En bi-thérapie, les sulfamides hypoglycémiant s'associent aux inhibiteurs des alphaglucosidases ou aux inhibiteurs de la DPP-4 si l'écart à la cible est inférieur à 1%. S'il est supérieur à 1% ou en cas d'échec d'une première bi-thérapie, on associera le sulfamide hypoglycémiant à l'insuline ou aux analogues du GLP-1.

En tri-thérapie si l'écart à la cible est inférieur à 1% les auteurs proposent une association par metformine + sulfamide hypoglycémiant + inhibiteur des alphaglucosidases OU inhibiteurs de la DPP-4 ; si l'écart est supérieur à 1%, on associe la metformine et le sulfamide à un analogue du GLP-1 ou l'insuline.

Les auteurs précisent également de ne pas associer insuline et inhibiteurs de la DPP-4 ou des alphaglucosidases ou analogues du GLP-1. Ils préconisent une instauration de l'insulinothérapie à doses progressives, plus volontiers au coucher par une insuline intermédiaire ou lente. Le recours à un endocrinologue se fera alors en cas de difficultés d'adaptation du schéma d'injections ou en cas d'HbA1c supérieure à 10%.

PATIENT AGE

L'algorithme est sensiblement le même que le cas général, excluant cependant les analogues du GLP-1, non évalués dans cette population.

Un écart à la cible inférieur à 0,5% ne doit pas faire débiter ou intensifier le traitement médicamenteux. L'insulinothérapie doit être privilégiée en cas de difficultés à la prise orale, à l'alimentation ou en cas de facteurs de décompensation du diabète, avec l'aide d'une tierce

personne si nécessaire. Les enjeux sont d'éviter les complications aiguës comme l'hypoglycémie et le coma hyperosmolaire.

PATIENT AYANT UN ANTECEDENT CARDIOVASCULAIRE CONNU

L'attention est portée sur le risque d'hypoglycémie chez le patient vasculaire, en revanche le schéma thérapeutique est superposable au cas général.

PATIENT INSUFFISANT RENAL CHRONIQUE

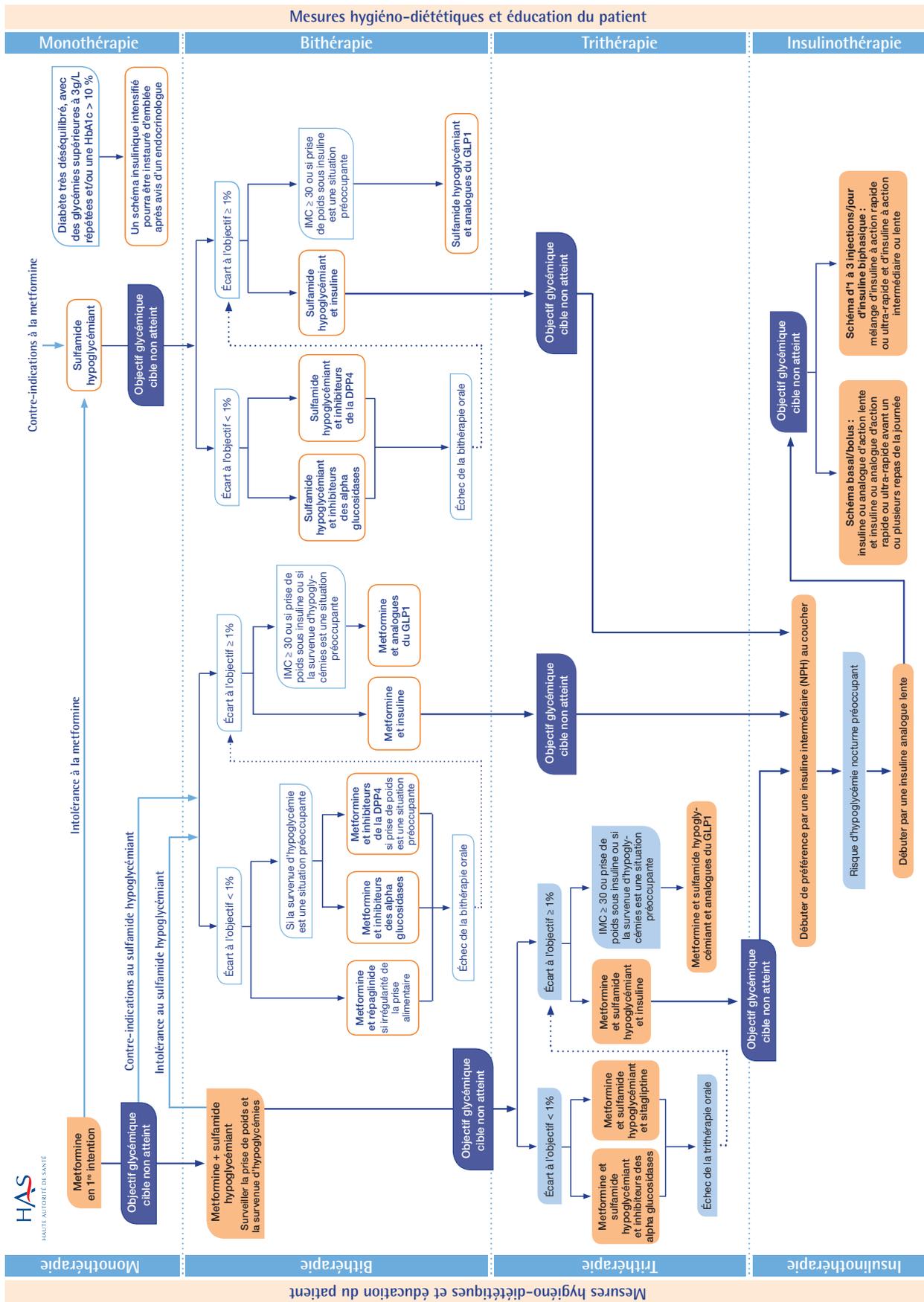
Une adaptation de posologie de la metformine est recommandée ainsi qu'une précaution particulière quant au risque accru d'hypoglycémies.

Pour le patient dont le DFG est $< 30\text{mL/min}$, peuvent être utilisés le répaglinide, l'insuline, ainsi que les inhibiteurs des alpha-glucosidases et de la DPP-4 à posologie adaptée. Un suivi néphrologique et endocrinologique est recommandé pour les patients dont la clairance est inférieure à 45 mL/min .

GROSSESSE

Seule l'insuline est recommandée durant la grossesse et avant la conception, associée à un suivi endocrinologique et gynécologique rapproché.

Figure 3. Algorithme : diabète de type 2 (HAS 2013)



2. PROBLEMATIQUES ET OBJECTIFS

Les progrès thérapeutiques réguliers dans le traitement du diabète de type 2 rendent nécessaire une actualisation fréquente des Recommandations de Bonne Pratique concernant sa prise en charge médicamenteuse. Les recommandations HAS de 2013 proposent une personnalisation de l'algorithme de traitement à chaque patient et des cibles d'HbA1c moins strictes chez les patients les plus fragiles. Elles sont un outil précieux pour le médecin généraliste, principal intervenant dans le traitement et le suivi de ces patients. Elles permettent d'obtenir rapidement un conseil à la prise en charge de ces patients diabétiques, sans l'avis d'un spécialiste, ainsi que d'harmoniser les pratiques. Elles sont facilement accessibles et garantissent l'autonomie du médecin généraliste dans sa pratique quotidienne.

Cependant, leur méthode d'élaboration, leur niveau de preuve, et leur qualité en général sont parfois méconnus au profit de leur seul contenu. Il a semblé intéressant d'étudier la qualité de cette recommandation par le biais d'une grille de notation, validée dans l'évaluation de la qualité de toute RBP. Ce travail d'évaluation a pour but de connaître la pertinence et l'applicabilité de ces recommandations dans la pratique quotidienne du médecin généraliste. Il permet de mettre en lumière ses points forts, ses limites, et les attentes quant à sa prochaine actualisation.

METHODES

1. DEFINITION DE L'ETUDE

Les Recommandations de Bonne Pratique (RBP) sont des propositions formulées par un promoteur, visant à guider le médecin à procurer à ses patients la prise en charge la plus appropriée, selon les données actuelles de la littérature. Les bénéfices attendus d'une RBP dépendent de la qualité de la méthodologie employée durant sa rédaction. La rigueur de leur méthode d'élaboration peut être évaluée par la grille AGREE II, Grille d'Evaluation de la Qualité des Recommandations de Bonne Pratique.

Il s'agit donc d'une évaluation des RBP HAS 2013 sur le diabète de type 2 par la grille AGREE II.

1.1. La grille AGREE II

1.1.1 *Description de la grille AGREE*

Le sigle AGREE correspond à « Appraisal of Guidelines for REsearch and Evaluation », ou en français Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (31). La grille AGREE II est un outil générique d'évaluation de la qualité d'une recommandation de bonne pratique. Elle est avant tout une aide lors de la formulation des RBP et permet de déterminer les informations à y intégrer, ainsi que la méthodologie de son élaboration. Elle est accompagnée d'un manuel d'utilisateur permettant son usage tant par les rédacteurs de RBP souhaitant suivre une méthodologie rigoureuse, qu'aux professionnels de santé souhaitant évaluer eux-mêmes une recommandation avant de l'adopter en pratique. Elle est également utile en enseignement pour le développement de l'évaluation critique des recommandations par les professionnels de santé. (32, 33, 34)

Elle est applicable à une RBP quel que soit le domaine concerné : dépistage, diagnostic, prise en charge médicamenteuse ou non, prévention... Elle peut donc être appliquée dans le cas de la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2.

La grille AGREE II permet l'évaluation de la recommandation dans six domaines, chacun explorant une dimension particulière de la qualité de la RBP. L'ensemble de ces six domaines compte au total 23 propositions ou items. Le contenu de ces items est détaillé dans le manuel d'utilisateur contenant des exemples, afin de guider l'évaluateur dans sa notation.

- Le domaine 1, « Champs et objectifs » (items 1-3), concerne la clarté de la définition des objectifs de la RBP, des questions abordées ainsi que de la population ciblée (patient, public...).
- Le domaine 2, « Participation des groupes concernés » (items 4-6), évalue la prise en considération des points de vue de l'ensemble des utilisateurs concernés. Elle s'assure de la participation de l'ensemble des professionnels de santé intervenants à la rédaction de la RBP, ainsi qu'à la prise en compte des opinions et des attentes tant des usagers de la RBP que des patients concernés.
- Le domaine 3, « Rigueur d'élaboration » (items 7-14), décrit la méthode de recherche, de sélection et de synthèse des preuves scientifiques. La formulation explicite de leurs forces et leurs limites doit apparaître ainsi que la description du lien entre ces preuves et la formulation des RBP. La soumission du texte à un groupe de relecture externe avant sa publication est également souhaitée. Les modalités d'une procédure d'actualisation doivent être détaillées.
- Le domaine 4, « Clarté et présentation » (items 15-17), évalue la précision et l'absence d'ambiguïté des propositions, ainsi que la mise en lumière et la facilité d'identification des recommandations clés. Les différentes options de prise en charge d'une même situation doivent être énoncées.

- Le domaine 5, « Applicabilité » (items 18-21) vérifie la prise en compte des répercussions de l'application de la recommandation en terme de ressources (humaines, matérielles, financières), et la présence de propositions visant à faciliter sa mise en oeuvre, après avoir identifié les obstacles éventuels. Il s'assure également de la présence de critères de suivi dans la prise en charge recommandée.
- Enfin le domaine 6, « Indépendance éditoriale » (items 22-23), concerne l'indépendance des auteurs d'une RBP et l'identification de leurs éventuels conflits d'intérêts.

Chacun des 23 items est évalué grâce à une échelle de Likert à 7 catégories, allant de 1 (pas du tout d'accord) à 7 (tout à fait d'accord). Elle permet à l'évaluateur d'exprimer son degré d'adhésion (donnée qualitative) avec une proposition, convertible en une donnée quantitative (nombre de points entre 1 et 7), permettant une analyse statistique des données. L'échelle de Likert à 7 catégories est dite a modalité neutre, car son nombre de choix impair permet au répondant d'opter pour un choix médian (valeur 4). Les 7 propositions permettent un choix nuancé. Le choix de cette échelle limite le risque de non réponse, par rapport à un nombre pair de catégories forçant un choix tranché.

1.1.2 Validité

La première Grille AGREE a été publiée et validée en 2003 par la AGREE Collaboration; elle était le premier outil validé dans l'évaluation de la qualité d'une RBP. Elle a été mise à jour en 2010 par le AGREE Next Step Consortium (Grille AGREE 2) afin de préciser le contenu de certains items et modifier l'échelle de notation. Elle a été élaborée par un groupe international d'experts compétents dans le domaine des RBP. Elle est à présent traduite dans 32 langues et permet d'évaluer tous types de RBP, quels que soient la pathologie ou le domaine de compétence médicale abordé : dépistage, diagnostic, traitement... Elle fournit une évaluation de la validité présumée de la RBP, donc des bénéfices attendus de la recommandation.

Elle est le seul outil validé dans l'évaluation des RBP parmi 24 dans une revue de la littérature en 2005. (35)

Elle est à présent utilisée à l'internationale par de grands promoteurs de RBP comme l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ou le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) au Royaume-Uni. (36) Le Guidelines International Network, un groupe international de promoteurs de RBP, proposait d'ailleurs en 2012 une liste non exhaustive de critères méthodologiques dédiées à la rédaction d'une RBP dérivée de la Grille AGREE. (37)

1.2. Intervention

Les auteurs de la grille AGREE recommandaient un nombre minimal de deux évaluateurs, et quatre si possible, afin d'accroître la fiabilité de l'évaluation. Afin d'augmenter la pertinence de l'analyse statistique, nous souhaitons la participation de 10 évaluateurs minimum.

Les évaluateurs étaient des internes de médecine générale de la faculté Paris VI, tous semestres confondus, membres du groupe de tutorés du Dr Martinez. La présentation de ce travail ainsi que l'application des questionnaires ont été réalisées lors de séances de tutorat.

Lors d'une première séance, le contenu de la recommandation leur avait été présenté à l'aide d'un diaporama Powerpoint (annexe 3). Une présentation orale de la grille AGREE leur a également été faite, avec comme support visuel le manuel d'utilisateur disponible sur le site internet www.agreetrust.org. (31)

Les internes tutorés avaient ensuite été conviés à lire la recommandation ainsi que prendre connaissance de l'argumentaire sur le site has-santé.fr avant la séance suivante de tutorat pour la réalisation des questionnaires.

Lors d'une deuxième séance, les principes de notation selon la grille AGREE II leur avaient été rappelés, toujours à l'aide du manuel d'utilisateur fourni par Agreetrust.org. Les consignes et exemples des auteurs de la grille leur ont été fournis, tels que décrits dans l'annexe 1. Un

exemplaire papier de la RBP leur a été fourni pour la réalisation du questionnaire. Ils ont ensuite pu appliquer la grille AGREE II à la recommandation et rendre leurs notes de façon anonyme.

Lors de la séance de remplissage de la grille, certains étudiants ont rencontré des difficultés à remplir certains items, les jugeant trop imprécis, ou non applicables. La consigne a alors été de noter les items totalement inapplicables par un point d'interrogation.

L'ensemble des réponses a été collecté après un temps de réponse d'une heure lors de cette séance.

Afin de ne pas influencer sur les notations, seuls ont participé au remplissage du questionnaire des internes de Médecine Générale du groupe de tutorés ne participant pas à la rédaction de ce travail.

2. ANALYSE STATISTIQUE

L'ensemble des résultats a été saisi dans une base de données Excel, conformément au guide méthodologique accompagnant l'utilisation de la grille AGREE. L'analyse statistique des données a été faite avec l'aide du Dr Gladys Ibanez, au mois de juin 2016.

Pour chacune des 23 propositions, nous avons calculé la moyenne, la médiane, l'écart type, la proportion de réponse et le score standardisé.

Ces valeurs ont été obtenues en tenant compte du nombre de réponses par item, et non du nombre de participants au questionnaire. En effet, la possibilité était laissée aux internes de répondre par un point d'interrogation aux propositions jugées inapplicables à la recommandation. Les « points d'interrogation » ont donc été exclus et considérés comme une absence de réponse, et non comme un échec (réponse 1/7, note la plus basse). Ce choix était justifié par le fait que les internes de médecine générale participants n'avaient pas l'expérience de ce type de notation. Il semblait alors plus adapté de considérer l'absence de réponse comme une incompréhension de la proposition, ou un problème de méthode concernant la recherche de la réponse.

Pour chacun des 6 domaines, conformément au manuel d'utilisateur, nous avons calculé la *moyenne* et le score standardisé, ainsi que le *taux de réponse* parmi les évaluateurs (en %).

Le *score standardisé* représente une moyenne et permet de visualiser le pourcentage du score maximal obtenu à une proposition ou un domaine.

Il apporte plus de lisibilité aux moyennes de 1 à 7, qui sont converties en pourcentage, de 0% (pas du tout d'accord) à 100% (tout à fait d'accord).

Le calcul du score standardisé a été réalisé conformément au guide de bon usage de la grille AGREE II :

$$\text{Score standardisé (\%)} = (\text{score obtenu} - \text{score minimal possible}) / (\text{score maximal possible} - \text{score minimal possible})$$

Avec :

Score obtenu = total des scores obtenus, additionnés

Score minimal possible = 1 x nombre d'évaluateurs x nombre d'éléments

Score maximal possible = 7 x nombre d'évaluateurs x nombre d'éléments

Il n'existe pas de valeur seuil de score standardisé permettant de juger comme bonne ou mauvaise une RBP. Ils peuvent être utilisés dans la comparaison de RBP et le choix de leur utilisation. Dans le cas de l'évaluation d'une RBP, l'utilisation des scores standardisés ne dispense donc pas d'une analyse détaillée de la recommandation, comme mentionné dans le manuel d'utilisateur. Néanmoins, dans l'interprétation des résultats, nous estimerons que les évaluateurs ont jugé une proposition appropriée pour un Score standardisé > 60%, inappropriée pour un score standardisé < 40%, et qu'ils étaient indécis entre 40% et 60%. Ces seuils s'approchent de ceux déterminés par la méthode du consensus formalisé (cf paragraphe suivant).

Afin d'évaluer la dispersion des notes et la pertinence de leur interprétation, la *variance* et l'*écart type* ont été calculés pour chaque proposition ainsi que pour chaque domaine.

La *cohérence interne* des différents domaines a été évaluée à l'aide du *coefficient alpha de Cronbach standardisé*. Ce coefficient vise à évaluer la façon dont les items d'un même domaine sont inter-reliés. Il a pour but de vérifier que les différents items d'un domaine donné évaluent bien la même dimension, le même champ de la recommandation, à travers les réponses obtenues par les évaluateurs. Ce coefficient est donc propre à chaque évaluation et dépendant à la fois de l'élaboration du questionnaire, et des réponses des évaluateurs. Plus le coefficient est élevé, plus la cohérence interne est forte, et le questionnaire considéré comme fiable. Dans notre cas, un coefficient supérieur à 0,6 permettra de conclure à une bonne cohérence interne d'un domaine.

La cohérence interne des différents items a été évaluée a posteriori à l'aide de la *méthode du consensus formalisé*, tel que décrit par la HAS dans le Guide Méthodologique d'Elaboration d'une Recommandation de Bonne Pratique. (38)

Cette méthode est utilisée par la HAS lors de l'élaboration de RBP afin de formaliser le degré de consensus entre les experts des groupes de lecture et de cotation sur des propositions données. Les experts cotent les propositions sur une échelle de Likert de 1 à 9. Comme dans la grille AGREE, les valeurs extrêmes correspondent à « tout à fait en accord » (valeur 9) ou « tout à fait en désaccord » (valeur 1), et la valeur 5 à l'indécision du cotateur. On considère qu'il y a accord entre les experts lorsque toutes les réponses sont $>$ ou $=$ à 5, ou $<$ ou $=$ à 5. S'il y a accord, on calcule ensuite la médiane pour juger du caractère approprié ou non de la proposition : supérieure à 7, on juge la proposition appropriée ; inférieure à 3,5 elle ne l'est pas. Entre ces valeurs, la proposition est jugée incertaine car la médiane est proche de la valeur 5. Dans les autres situations, il n'y a pas de consensus entre les cotateurs. La HAS recommande la participation d'au minimum 9 cotateurs soit le nombre de propositions de l'échelle de Likert.

On peut extrapoler cette méthode à l'échelle de Likert à 7 variables de la grille AGREE, en recalculant les intervalles de façon proportionnelle, comme indiqué dans le tableau 4.

La méthode par consensus formalisé prévoit un deuxième tour de cotation pour les propositions n'ayant pas obtenu un accord fort entre les évaluateurs. Ce deuxième tour de cotation n'a pu être réalisé ici.

Il est possible, afin qu'un accord ne soit pas bloqué par un seul cotateur, d'exclure une valeur extrême, soit la valeur minimale en cas de médiane > 5 , ou maximale en cas de médiane < 5 . Dans notre cas, seront exclues une valeur minimale ou maximale en cas de médiane respectivement > 4 ou < 4 . Afin de garantir l'applicabilité de cette exclusion, nous l'appliquerons si le nombre de valeurs disponibles pour une proposition est d'au minimum 7, comme décrit dans la méthode RAND (the RAND/UCLA Appropriateness Method User's manual) (39), dont est dérivée la méthode HAS. Si le nombre de réponses obtenues à une proposition est inférieur à 7, nous concluons à un échec de notation, donc à une absence de consensus.

Proposition jugée	Degré d'accord du groupe	Conditions d'obtention	
		Valeur de la médiane	Répartition des cotations dans l'intervalle
Appropriée	Accord fort	$> \text{ou} = 5,5$	5,5 - 7
	Accord relatif	$> \text{ou} = 5$	4 - 7
Inappropriée	Accord fort	$< \text{ou} = 2,5$	1 - 2,5
	Accord relatif	$< \text{ou} = 2,5$	1 - 4
Incertaine	Indécision	3,25 - 5,125	1-7
	Absence de consensus	Toutes les autres situations	

Tableau 4. Conditions d'obtention d'un accord entre les évaluateurs et jugement retenu, selon la valeur de la médiane et de la répartition des cotations obtenues, extrapolé à l'échelle à 7 catégories

RESULTATS

Au total, 10 internes de Médecine Générale de Paris 6 ont évalué la recommandation au cours d'une séance d'évaluation.

Domaines d'évaluation	Propositions*	Note moyenne (de 1 à 7)	Score Standardisé (%)	Score standardisé par domaine (%)
Champs et objectifs	P1	6,4	90	81 %
	P2	5,3	70	
	P3	5,9	82	
Participation des groupes concernés	P4	4,5	58	51 %
	P5	2,4	24	
	P6	5,4	73	
Rigueur d'élaboration	P7	3,3	38	48 %
	P8	3,2	36	
	P9	3	33	
	P10	2,7	28	
	P11	6,0	83	
	P12	2,7	28	
	P13	7	100	
	P14	4,0	50	
Clarté et présentation	P15	5,4	73	78 %
	P16	5,4	73	
	P17	6,3	88	
Applicabilité	P18	4,6	60	55 %
	P19	5,2	70	
	P20	2,5	25	
	P21	5,3	72	
Indépendance éditoriale	P22	5,6	76	58 %
	P23	2,5	25	

Tableau 5. Notes moyennes et scores standardisés

*intitulés des propositions disponibles dans la grille AGREE II en Annexe 1

Le taux de réponse à chaque question était en moyenne de 72%. Il variait de 10% pour la question 13 à 100%. Sept propositions ont recueilli une réponse de la part de l'ensemble des étudiants. L'ensemble des notes recueillies pour chaque étudiant est disponible en annexe 2. Les moyennes des résultats et scores standardisés pour chaque proposition et chaque domaine sont détaillés dans le tableau 5. Les taux de réponse et écarts types sont présentés dans le tableau 6.

1. SCORES ET TAUX DE REPONSE DES EVALUATEURS

Le domaine « Champs et Objectifs » a reçu le score de 81%, avec un taux moyen de réponse de 90%. Les scores standardisés des trois propositions étaient comprises entre 70 et 90%.

Le domaine « Participation des groupes concernés » a obtenu le score de 51%, avec un taux moyen de réponse de 70%. Les scores des trois propositions étaient comprises entre 24 et 73%. La note la plus basse (24%) a été attribuée à la proposition 5 concernant l'identification des opinions et préférences de la population cible.

Le domaine « Rigueur d'élaboration » a obtenu le score le plus faible de 48%, avec un taux moyen de réponse de 61%. Les notes moyennes des trois propositions allaient de 28 à 83%. Cinq des huit propositions ont obtenu un score inférieur ou égal à 38%. La proposition 13 n'ayant obtenu qu'une seule réponse parmi les 10 évaluateurs, aucune moyenne n'a pu être calculée pour cette proposition.

Le domaine « Clarté et présentation » a obtenu le score de 78%, avec un taux de réponse de 100%. Les scores moyens des trois propositions étaient compris entre 73 et 88%.

Le domaine « Applicabilité » a reçu le score de 55%, avec un taux moyen de réponse de 83%. Les scores moyens des quatre propositions étaient compris entre 25 et 72%. La proposition 20 concernant l'examen des répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources était la seule à avoir obtenu une note inférieure à 50%.

Le domaine « Indépendance éditoriale » a obtenu le score de 58% avec un taux de réponse de 55%. Les notes moyennes des deux propositions étaient de 76 et 25%. La note la plus basse concernait les déclarations d'intérêt des membres du groupes ayant élaboré la RBP (P 23).

Domaines	Propositions	Taux de réponse (%)	Moyenne	Ecart type	Moyenne par domaine	Ecart type (domaine)
Champs et objectifs	P1	100 %	6,40	0,66	5,89	0,99
	P2	80 %	5,25	0,43		
	P3	90 %	5,89	1,29		
Participation des groupes concernés	P4	20 %	4,50	1,50	4,05	2,03
	P5	90 %	2,44	1,17		
	P6	100 %	5,40	1,67		
Rigueur d'élaboration	P7	40 %	3,25	1,48	3,84	2,08
	P8	60 %	3,17	1,57		
	P9	70 %	3,00	1,93		
	P10	50 %	2,67	1,72		
	P11	90 %	6,00	0,67		
	P12	70 %	2,60	1,83		
	P13	10 %	-	-		
	P14	50 %	4,00	2,28		
Clarté et présentation	P15	100 %	5,40	0,92	5,7	1,13
	P16	100 %	5,40	1,28		
	P17	100 %	6,30	0,90		
Applicabilité	P18	80 %	4,63	1,11	4,28	2,00
	P19	50 %	5,20	0,75		
	P20	100 %	2,50	1,75		
	P21	100 %	5,30	2,05		
Indépendance éditoriale	P22	70 %	5,57	1,76	4,45	2,39
	P23	40 %	2,50	2,06		

Tableau 6. Taux de réponse, moyennes et écarts types par proposition et par domaine

2. TESTS DE COHERENCE INTERNE

La méthode du consensus formalisé n'a mis en évidence un accord entre les évaluateurs que dans 8 propositions sur 23. Parmi ces 8 propositions, 5 ont nécessité l'exclusion d'une note extrême pour l'obtention de cet accord. (tableau 7).

Les coefficients standardisés par domaine sont présentés dans le tableau 8.

Le domaine « Champs et objectifs » a obtenu un coefficient alpha standardisé de -0,42. Deux des trois propositions (P1 et P3) ont obtenu un accord des évaluateurs, respectivement fort et relatif, jugeant les propositions appropriées. Les évaluateurs ont donc jugé que les objectifs de la RBP avaient explicitement été décrits, ainsi que la population à laquelle celle-ci devait s'appliquer. La proposition 2 montrait une médiane à 5 et des notes regroupées entre 5 et 6, traduisant une indécision avec une tendance favorable à cette proposition.

Dans le domaine « Participation des groupes concernés », les statistiques ont montré une faible cohérence interne concernant les réponses par item : seulement 20% de taux de réponse pour P4, un accord relatif après exclusion d'une valeur extrême pour P5 (proposition inappropriée) ainsi que pour P6 (proposition appropriée). Les évaluations étaient donc hétérogènes dans ce domaine. Le score standardisé était faible à -1,37.

Le domaine « Rigueur d'élaboration » n'avait obtenu que 61% de taux de réponse avec une majorité de propositions n'obtenant pas le consensus des évaluateurs (P7, P8, P10, P12, P13, P14) en raison de faibles taux de réponse (respectivement 40%, 60%, 50%, 70%, 10%, 50%). L'ensemble de ces propositions avait des moyennes et des médianes inférieures ou égales à 4, hormis P13 n'ayant obtenu qu'une évaluation sur dix. Ce domaine obtenait donc des notes basses dans l'ensemble mais avec un taux de réponse faible. Le coefficient alpha standardisé était faible avec une valeur de -2,19, confirmant l'hétérogénéité des notes des évaluateurs entre les propositions.

Proposition	1er tour		2eme tour		Conclusion	
	Médiane	Répartition dans l'intervalle	Médiane	Répartition dans l'intervalle	Proposition jugée	Degré d'accord du groupe
P1	6,5	4-7	7	5,5-7	Appropriée	Accord fort
P2	5	4-7	5	4-7	Indécision	
P3	6	1-7	6,5	4-7	Appropriée	Accord relatif
P4	-	-	-	-	Absence de consensus	
P5	3,0	1-4	2,5	1-4	Inappropriée	Accord relatif
P6	6,0	1-7	6,0	4-7	Appropriée	Accord relatif
P7	-	-	-	-	Absence de consensus	
P8	-	-	-	-	Absence de consensus	
P9	3,0	1-7	2,5	1-4	Inappropriée	Accord relatif
P10	-	-	-	-	Absence de consensus	
P11	6,0	4-7	6,0	4-7	Appropriée	Accord relatif
P12	2,0	1-7	2,0	1-7	Absence de consensus	
P13	-	-	-	-	Absence de consensus	
P14	-	-	-	-	Absence de consensus	
P15	5,0	4-7	5,0	4-7	Indécision	
P16	6,0	1-7	6,0	1-7	Absence de consensus	
P17	6,5	4-7	7,0	5,5-7	Appropriée	Accord fort
P18	5,0	1-7	5,0	1-7	Indécision	
P19	-	-	-	-	Absence de consensus	
P20	2,0	1-7	2,0	1-7	Absence de consensus	
P21	6,0	1-7	6,0	1-7	Absence de consensus	
P22	6,0	1-7	6,5	4-7	Appropriée	Accord relatif
P23	-	-	-	-	Absence de consensus	

Tableau 7. Résultats de la méthode du consensus formalisé

Le domaine « Clarté et présentation » a obtenu des moyennes et des médianes supérieures à 5 avec un taux de réponse de 100%. Néanmoins la dispersion des notes ne permettait pas de conclure sur les propositions 16 et 17. Seule la proposition 17 obtenait un accord fort des évaluateurs qui jugent que les recommandations clés sont facilement identifiables dans la RBP. Le coefficient alpha était de 0,31.

Domaines	Score standardisé	Coefficient alpha standardisé
Champs et objectifs	81 %	-0,42
Participation des groupes concernés	51 %	-1,37
Rigueur d'élaboration	48 %	-2,19
Clarté et présentation	78 %	0,31
Applicabilité	55 %	0,70
Indépendance éditoriale	58 %	-0,26

Tableau 8. Score standardisé et coefficient alpha standardisé par domaine (arrondi à la deuxième décimale)

Le domaine « Applicabilité » n'obtenait aucun accord entre les évaluateurs selon la méthode de consensus formalisé. Les moyennes et médianes étaient proches de la moyenne, avec un score standardisé de 55%. Le coefficient alpha standardisé était élevé avec une valeur de 0,70 traduisant une bonne consistance interne des différentes propositions.

Enfin le domaine « Indépendance éditoriale » a obtenu un accord relatif sur la proposition 2 concernant l'absence d'influence des organismes de financement sur le contenu de la RBP. En revanche, il n'y avait pas de consensus entre les auteurs concernant la déclaration d'intérêts des auteurs, avec un taux de réponse de seulement 40% et une médiane à 1,5.

DISCUSSION

1. INTERPRETATION DES RESULTATS

La réalisation de cette évaluation dans le cadre d'un groupe tutorés d'internes en Médecine Générale a permis l'obtention de la participation de 10 d'entre eux. Il s'agit d'un avantage lors du calcul des moyennes qu'on attend plus homogène en augmentant le nombre d'évaluateurs, au nombre de 2 à 4 dans la plupart des évaluations similaires avec la grille AGREE. Cependant, il s'agissait d'évaluateurs non habitués au maniement de la grille AGREE et n'en possédant aucune expérience antérieure. Il semblait donc indispensable d'obtenir un nombre d'évaluateurs supérieur aux études habituellement réalisées.

Le taux de réponse a été variable entre les propositions, et entre les domaines. Malgré la consigne de donner un maximum de réponses, il en manquait un nombre conséquent. Ceci peut être dû à une explication insuffisante du maniement de la grille AGREE II, à l'absence d'expérience de son utilisation, ou encore à un manque de temps pour la lecture et l'évaluation. La présentation et l'évaluation ayant été faites en deux temps, certains internes présents à la première session ne l'étaient pas à la seconde, et vice versa. Ils ont donc tous reçu des explications concernant cette séance de notation, mais hétérogènes dans le groupe. De ce fait, certains n'avaient pas encore lu l'ensemble de la recommandation au début de la séance de notation, c'est pourquoi un temps d'une heure leur a été laissé durant la séance pour en prendre correctement connaissance, alors que le manuel d'utilisateur recommande un temps de notation d'une demi heure. Ce temps était possiblement insuffisant et explique une partie des réponses manquantes.

Domaine 1

Le domaine champ et objectifs a obtenu le score le plus élevé, avec un bon degré d'accord entre les évaluateurs et une faible dispersion des notes dans l'ensemble, et un fort taux de réponse.

L'objectif de cette recommandation, clairement décrit (Score Standardisé (SS) = 90%) tant dans son titre que dans son préambule, était de définir les objectifs glycémiques, la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique et les modalités de l'autosurveillance glycémique. Il était donc limité à l'optimisation du traitement médicamenteux en présence de nouvelles molécules et après le retrait d'anciennes, afin de réduire la morbi-mortalité du diabète de type 2. La question de santé couverte par la RBP était elle aussi décrite explicitement (SS = 70%).

Les patients concernés par cette recommandation étaient clairement définis (SS = 82%): il s'agit des patients diabétiques de type 2. Les sous populations de patients (âgés, cardiovasculaires, insuffisants rénaux, femmes enceintes) ayant des problématiques propres sont également précisés. Ceci permet de nuancer les précédentes recommandations proposant un traitement intensif du diabète en fonction de ces comorbidités ou situations particulières. En effet, le risque majeur du traitement intensif était l'hypoglycémie et la définition de ces sous-populations permet d'émettre des recommandations plus en adéquation avec la pratique clinique des médecins prescripteurs, principalement généralistes et endocrinologues. Elles doivent également donc prendre en compte le mode de vie de ces patients et leurs attentes.

Domaine 2

Le domaine « participation des groupes concernés » obtenait le score standardisé moyen de 51%, avec un taux de réponse et des moyennes très hétérogènes entre les propositions, et une forte dispersion des notes.

Seulement 2 des 10 évaluateurs ont évalué la proposition concernant la représentation de tous les groupes professionnels concernés dans l'élaboration de la recommandation (SS = 58%). Leurs notes (3 et 6/7) ne permettent pas d'évaluer cet item selon la grille AGREE 2.

Cependant, les participants au groupe de travail sont bien mentionnés dans la RBP : endocrinologues, médecins généralistes, infirmiers, pharmaciens, cardiologue, néphrologue ainsi qu'une représentante d'usagers de l'Association Française des Diabétiques (AFD). Aucun gériatre ne faisait partie du groupe de travail, mais un ou plusieurs experts ont été proposés par le Collège Professionnel des Gériatres Français pour ce projet de RBP. Cet item ne prend pas en compte le groupe de lecture, qui comptait un panel plus large de spécialités représentées.

Les évaluateurs ont jugé que les opinions et les préférences de la population cible n'avaient pas été correctement identifiées (SS = 24%, accord relatif). Si les organismes professionnels et associations de patients et d'usagers ont bien été consultés dans l'élaboration de la RBP, la méthode de consultation n'est pas clairement décrite. Les patients diabétiques sont pourtant tout particulièrement acteurs de la prise en charge de leur maladie. La saisie de la HAS par la Société Francophone du Diabète (SFD) concernant la prise en charge du diabète de type 2 chez les plus de 65 ans reflète une demande spécifique concernant cette population (majoritaire) de patients diabétiques.

On peut toutefois souligner la prise en compte de scores de qualité de vie des patients issus de l'étude ENTRED 2007 (40) dans l'argumentaire de la RBP. Ces scores de qualité de vie ont été réalisés par un auto-questionnaire. Etaient déterminants d'une mauvaise qualité de vie la survenue d'hypoglycémies, de complications macrovasculaires, l'HbA1c supérieure à 8%. Par ailleurs, l'argumentaire mentionne la prise en compte de nombreux questionnaires de qualité de vie sous traitement, la plupart comparant les traitements entre eux et réalisés par les groupes pharmaceutiques concernés.

A l'exception de l'un d'entre eux, les évaluateurs ont jugé que les utilisateurs cibles de la RBP étaient clairement définis (SS = 73%). De fait, aucun passage de la RBP ne fait clairement mention des utilisateurs cibles, mais étant donné l'organisation du système de soins, il a pu sembler évident que les médecins généralistes étaient les principaux concernés. La RBP propose un algorithme de

traitement afin d'homogénéiser les pratiques entre les prescripteurs potentiels : généralistes, endocrinologues, cardiologues, néphrologues... Elle pose d'ailleurs les conditions de recours à un endocrinologue, en cas de difficulté à fixer un objectif ou à l'atteindre.

Domaine 3

Le domaine « Rigueur d'élaboration » a obtenu le score standardisé le plus faible de 48% avec des taux de réponse et des moyennes hétérogènes.

Les évaluateurs ont estimé que les méthodes utilisées pour rechercher les preuves scientifiques étaient insuffisamment rigoureuses (SS = 38%). Seulement 4 évaluateurs ont noté cette proposition.

Ces méthodes étaient pourtant décrites dans l'argumentaire, mais il est possible que le temps ait été insuffisant pour trouver ces informations et noter l'item car elles n'apparaissaient pas dans le texte des RBP. Ce score semble également sanctionner le manque d'études concluantes utilisées dans la réalisation de cette RBP, se traduisant par un faible niveau de preuve des recommandations. La description des critères de sélection des preuves étaient également jugée insuffisante (SS = 38%), ceci rejoignant l'item précédent.

De même, les évaluateurs ont jugé que les forces et les limites des preuves scientifiques n'étaient pas suffisamment décrites (SS = 33%). Le préambule fait état d'une insuffisance du nombre d'études thérapeutiques comparant les diverses classes médicamenteuses. De fait, il en existe, et elles comparent des panels conséquents de patients. Mais elles ne permettent pas de guider un schéma thérapeutique car leurs résultats sont contradictoires ou peu significatifs. La plupart des recommandations sont donc fondées sur des avis d'experts ; la méthode de formulation des recommandations n'étaient alors pas décrite dans la recommandation (SS = 28%). Un système de vote, ou de consensus aurait du être décrit, ce d'autant plus que la quasi totalité des recommandations émises était fondée sur l'avis des experts. De ce fait, l'item 12 obtient le même score standardisé de 28%, le lien entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent n'étant pas suffisamment explicité.

En revanche, les évaluateurs ont estimé que les bénéfices, les effets secondaires et les risques en terme de santé avaient été pris en considération dans la formulation des recommandations (SS = 83% avec un accord relatif). C'est pour cette raison que les patients ont été subdivisés en sous catégories spécifiques, une attention particulière étant portée au risque d'hypoglycémies, à la tolérance du traitement et aux contre-indications.

L'item 13, évaluant la méthode de relecture par des experts externes de la RBP avant sa publication, n'a obtenu qu'une note sur les 10 évaluateurs. Sans être expert ni connaître le déroulement de l'élaboration d'une recommandation, il n'était probablement pas évident pour les évaluateurs de déterminer si le groupe de lecture décrit dans les participants constituait ce groupe d' « experts externes ». La seule note obtenue était de 7. Cet item remet donc en question l'utilisation de cette grille par des évaluateurs non aguerris au système d'élaboration d'une RBP HAS, prévoyant systématiquement une relecture par un groupe différent du groupe de travail, avec un système de notation en ligne.

Enfin, les évaluateurs étaient indécis quant à la description d'une procédure d'actualisation de la RBP (SS = 50%). Si les insuffisances de la littérature existante ont été décrites, les axes d'amélioration et de travail sur les futures recommandations ne sont pas clairement abordés.

Domaine 4

Le domaine « Clarté et présentation » a obtenu le deuxième meilleur score standardisé de 78% avec un taux de réponse de 100%. Il s'agit d'un domaine facile à évaluer car évaluant surtout la forme de la RBP.

Les évaluateurs ont estimé que les recommandations étaient précises et sans ambiguïté (SS 73%). En effet la HAS propose un arbre décisionnel détaillé (cf figure 3 de l'introduction), en fonction du terrain du patient, de sa valeur d'HbA1c et des traitements préalables. On peut néanmoins nuancer cette conclusion car si à la lecture de la RBP cet arbre met en valeur la précision des recommandations, en situation clinique, sa complexité pourrait en diminuer la lisibilité.

La présentation des différentes options de prise en charge du diabète de type 2 était claire (SS = 73%). A chaque situation la RBP propose des alternatives thérapeutiques ciblées en fonction des problématiques de chaque patient. Par exemple, pour une association avec la metformine, en cas de contre indication aux sulfamides, la recommandation oriente vers le repaglinide en cas d'irrégularité de la prise alimentaire, vers les inhibiteurs des alphaglucosidases en cas d'hypoglycémies, et vers les inhibiteurs de la DPP-4 en cas de prise de poids et/ou d'hypoglycémies.

Enfin, les recommandations clés étaient facilement identifiables (SS = 88%) avec un accord fort entre les évaluateurs. Les messages clés sont récapitulés en page 4 de la recommandation. Une « Fiche Mémo » disponible sur le site de la HAS les rappelle également, accompagnée d'un tableau récapitulatif des cibles d'HbA1c.

Domaine 5

Le domaine « Applicabilité » obtenait le score standardisé de 55% avec un bon coefficient alpha standardisé de 0,70. On observe une forte dispersion des notes pour les quatre propositions, témoin d'une indécision globale des évaluateurs.

Ils étaient indécis quant à la description des éléments facilitant la mise en oeuvre de la RBP et les obstacles (SS = 60%). Il faudrait plutôt se référer au Guide ALD de la HAS concernant la prise en charge du diabète de type 2. La place des différents acteurs et prescripteurs n'est ici pas clairement définie ; la RBP propose le recours à un endocrinologue en cas de « difficulté pour fixer l'objectif glycémique ou pour l'atteindre ». Ceci a l'avantage de laisser une certaine latitude dans le choix du médecin généraliste à adresser ou non un patient en endocrinologie, mais n'est pas une recommandation précise. La RBP proposait des outils permettant de mettre en oeuvre les recommandations en pratique (SS = 70%) mais avec un taux de réponse de 50% seulement. Les annexes de la RBP (algorithme thérapeutique, fiche mémo) permettent un accès rapide aux points clés dans la pratique quotidienne. En revanche comme il était déjà décrit dans la partie « clarté et présentation », l'algorithme est plutôt complexe ce qui en diminue la lisibilité en pratique. De plus,

ces outils sont adressés uniquement aux soignants et non au patients, dont l'adhésion pourtant capitale dans la prise en charge fait souvent défaut.

Les évaluateurs ont estimé que les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources n'avaient pas suffisamment été examinées (SS = 25%) mais avec une forte dispersion des notes. Cet item a pu déstabiliser les évaluateurs car le schéma de prise en charge du patient diabétique (parcours de soins, rythme de suivi, examens) ne diffère pas par rapport aux précédentes recommandations, l'intitulé pouvait donc sembler flou. Seule l'introduction de nouveaux médicaments hypoglycémisants pose deux nouvelles questions : celle de l'augmentation du nombre de patients nécessitant un auto-contrôle glycémique et ce éventuellement par un infirmier à domicile, ainsi que la majoration du coût de ces traitements, et donc leur répercussion financière. Ces problématiques ne sont pas abordées dans le corps de la RBP, bien que nombre des recommandations soient fondées sur des études de coût-efficacité, décrites dans l'argumentaire. De plus, ces RBP visent à favoriser l'autonomie du médecin généraliste dans la prise en charge du diabète de type 2, augmentant probablement le volume des consultations à accorder à ces patients, ce qui n'a pas été pris en compte dans la rédaction de la RBP. En effet, certains déserts médicaux coïncident avec une prévalence élevée et une gravité des cas de diabète de type 2 comme en Seine Saint Denis par exemple ; aucune mesure favorisant la prise en charge médicamenteuse adaptée de ces populations en médecine générale n'a été abordée.

Enfin, la RBP proposait un critère de suivi (SS = 72%) : le dosage de l'HbA1c fait partie intégrante de la recommandation, avec un rythme de suivi et des cibles clairement définis.

Domaine 6

Le domaine « Indépendance éditoriale » a obtenu le score standardisé de 58%, avec un contraste entre les deux propositions.

Il était clairement décrit que le point de vue des organismes de financement n'avait pas influencé le contenu de la RBP (SS = 76% avec un accord relatif entre les évaluateurs), mais étant donné

l'organisation de la prise en charge des patients en ALD en France, le rapport coût-efficacité des traitements d'une maladie à prévalence forte comme le diabète oriente nécessairement les recommandations. Il est d'ailleurs largement décrit dans l'argumentaire de la RBP. La HAS rend également les avis de Commission de la Transparence et définit les prix et remboursements des traitements par la Sécurité Sociale. L'organisme promoteur des recommandations a donc un conflit d'intérêt inévitable avec la Sécurité Sociale chargée des remboursements des frais liés au diabète.

Enfin, les intérêts des membres du groupe ayant élaboré la RBP n'ont pas été suffisamment documentés et pris en charge (SS = 25%). Si la HAS déclare les conflits d'intérêts de l'ensemble de des membres ayant participé à la RBP, ceux-ci ne sont pas récapitulés clairement ni dans la RBP ni dans son argumentaire comme le recommande la grille AGREE 2.

2. VALIDITE DE LA METHODE

2.1 Avantages

La grille AGREE 2 est un outil d'évaluation validé, et le manuel d'utilisateur recommande son utilisation par au moins deux évaluateurs, quatre si possible.

Ici, nous avons pu réunir 10 évaluateurs, ce qui permettait a priori d'assurer une meilleure cohérence des réponses de la part de ces évaluateurs non habitués à cet outil.

L'échelle de Likert à 7 points est un système de notation riche, plus linéaire que celui à 4 points de la grille AGREE et permettait a priori aux évaluateurs non aguerris de se positionner plus facilement sur cette échelle.

Malgré le manque d'expérience des évaluateurs et la dispersion des notes, de nettes tendances se dessinaient dans la plupart des items, vers des scores standardisés plutôt tranchés : 16 des 23 propositions obtiennent un score standardisé supérieur à 70% ou inférieur à 30% (à l'exclusion de

p13 n'ayant obtenu qu'une évaluation). Il semble donc que l'effet de moyenne lié au nombre impair de points n'ait pas affecté les scores en les lissant vers la valeur 4 ou 50%.

Ce travail permettait également d'évaluer l'usage de cet outil par des internes de Médecine Générale. Ils sont rarement amenés à l'utiliser, mais peuvent l'être en théorie comme le mentionne le manuel d'utilisateur.

Pour les évaluateurs, l'intérêt était de les sensibiliser à l'étude critique des RBP, peu abordée lors de leur formation en deuxième et troisième cycle.

2.2 Limites

La principale limite de ce travail était le manque de réponses des évaluateurs à certains items, et l'importante dispersion des notes attribuées. Ceci retentit sur l'interprétation des statistiques et donc nécessairement sur l'évaluation de la qualité de la RBP. Plusieurs explications sont possibles : le manque de temps pour l'évaluation, l'insuffisance des explications quant à l'utilisation de la grille AGREE 2, une lecture insuffisante de la RBP et de ses annexes.

L'ensemble de ces explications possibles conduit à penser que des internes de médecine générale ne peuvent probablement pas être considérés comme évaluateurs fiables dans ce cas. L'outil nécessite une certaine familiarisation préalable. Une lecture approfondie de la recommandation est nécessaire, y compris de ses annexes (tableaux, argumentaire). Ce travail aurait nécessité une préparation plus approfondie auprès des internes avant la séance d'évaluation afin qu'ils puissent réaliser correctement la notation.

Si la formation des étudiants en médecine propose désormais une familiarisation à la Lecture Critique d'Articles (LCA) médicaux, les recommandations sont souvent placées dans ces études comme des documents de référence, peu critiqués. Les internes de médecine générale sont plus habitués à se baser sur les recommandations lors de leur pratique quotidienne, qu'à l'exercice de leur lecture critique, d'autant plus avec l'outil AGREE 2 qui leur est inconnu. Il est possible qu'à

travers cet outil qui n'évalue que la qualité méthodologique de la RBP, les internes en aient plutôt évalué le contenu, comme ils y sont habitués en LCA.

Enfin concernant la méthode, l'échelle de Likert à 7 variables présente l'inconvénient d'un effet de « moyenne » conduisant les évaluateurs indécis ou peu à l'aise à attribuer des notes proches de la valeur moyenne de 4. Cet effet se ressent lors de la méthode du consensus formalisé : si la plupart des scores standardisés étaient plutôt tranchés, peu d'items ont obtenu un accord fort entre les évaluateurs, ayant fréquemment attribué des notes proches de la moyenne.

2.3 Attentes

L'évaluation de cette recommandation par les internes soulève cependant des conclusions intéressantes (cf paragraphe ci dessous). Il serait intéressant de répéter ce travail avec des internes mieux préparés, ou avec des évaluateurs plus habitués à ce type d'évaluation afin de les confirmer. De plus, la lecture critique des recommandations n'est que peu abordée lors de la formation des internes de médecine générale. Ils y sont pourtant confrontés fréquemment dans leur spécialité très polyvalente, avec des RBP provenant d'organismes et sociétés savantes de différentes spécialités. Une sensibilisation à cette lecture critique pourrait être prévue dans leur cursus.

3. QUALITE GENERALE DE LA RBP

3.1 Avantages

Premièrement, la RBP assouplit les cibles d'HbA1c notamment pour les patients les plus fragiles. Elle prend en compte la réalité de la prise en charge de ces patients au quotidien :

- durcir une cible d'HbA1c non atteinte n'était pas réalisable ni logique. Les difficultés d'atteinte de ces cibles sont récurrentes : la non observance ou le défaut d'adhésion du patient à son traitement médicamenteux ; le non respect des règles hygiéno-diététiques ; la survenue d'effets secondaires du traitement ; la survenue d'hypoglycémies. L'ensemble de ces facteurs est en rapport avec la qualité de vie du patient. N'ayant pas de preuve de l'efficacité directe des traitements sur la mortalité des patients, il semble évident de privilégier leur qualité de vie avec moins d'hypoglycémies et moins de complications invalidantes. Il s'agit donc d'un premier changement bienvenu dans cette RBP et en adéquation avec la pratique quotidienne en médecine générale.
- Elle prend en compte les différentes populations de patients et leurs spécificités afin de limiter le risque d'hypoglycémie chez les patients vasculaires et les patients âgés. Ces derniers ont des cibles d'HbA1c plus souples en fonction de leur état général. L'enjeu chez eux n'est pas de prévenir les complications sur le long terme mais de réduire le nombre de prises médicamenteuses inutiles et délétères. Ce changement est une fois de plus en adéquation avec la pratique du médecin généraliste.
- A l'inverse, elle propose toujours un traitement intensif avec un recours plus rapide à l'insulinothérapie chez les patients nouvellement diagnostiqués, jeunes, sans complication et avec une HbA1c > 10%. Ceci a pour but de limiter l'apparition de complications retentissant sur la qualité de vie du patient et potentiellement sur la mortalité, sans pour autant avoir de référentiel scientifique allant dans ce sens.

Les auteurs ont utilisé des méthodes systématiques de recherche de preuves scientifiques, mais les conclusions de la littérature se sont avérées insuffisantes.

Malgré cela, la RBP propose un algorithme clair et précis de prise en charge qui guide le prescripteur parmi les multiples thérapeutiques disponibles.

Ces recommandations sont émises après relecture par un groupe de lecture externe au groupe de travail, conformément à la méthode HAS. Dans le cas de recommandations basées essentiellement sur des avis d'experts, ce groupe de lecture est interrogé individuellement ce qui limite les influences entre les membres.

Enfin, comme pour la majorité de ses recommandations, la HAS rend accessible aux médecins les messages clés de sa recommandation grâce à des tableaux récapitulatifs et messages clés dans sa « fiche mémo ».

3.2 Limites

Niveaux de preuve

La principale limite de cette recommandation, plus sur le contenu que sur la méthodologie, est l'absence de niveau de preuve suffisant. L'avis d'experts représente le plus bas niveau de preuve. Il résulte d'une discussion entre les membres du groupe de travail. Cet avis est donc soumis à leur expérience et leur mode de pratique : pratique hospitalière ou universitaire, protocoles thérapeutiques, peuvent influencer cet avis et favoriser la promotion de nouveaux médicaments d'introduction récente sur le marché. De plus, les experts sont sélectionnés pour leur connaissances et leur expérience dans un domaine médical, mais pas forcément pour leur expertise en terme de recommandations, notamment dans leur méthode d'élaboration.

De plus, le critère de suivi et d'efficacité choisi est l'HbA1c. Il s'agit d'un critère intermédiaire : les traitements ayant un effet sur l'HbA1c, et l'augmentation de l'HbA1c étant associée à la survenue de complications, la baisse de l'HbA1c a été adoptée comme un critère d'efficacité des traitements. La littérature ne montrant qu'un effet incertain des traitements sur la morbi-mortalité, ce critère intermédiaire pourrait être remis en cause.

En 2012, l'équipe de Rémy Boussageon réalisait une méta-analyse des essais randomisés évaluant l'efficacité de la metformine versus placebo ou versus pas de traitement ou versus diététique seule. Elle incluait le sous groupe comparant sulfamide seul versus sulfamide + metformine de l'étude UKPDS 34, qui avait retrouvé une augmentation de la mortalité dans le bras traité avec de la metformine (RR = 1,60 avec IC95 = 1,02-2,52). Dans cette méta-analyse, on ne retrouvait pas de différence de mortalité totale ni cardiovasculaire. Elle confirmait l'augmentation de mortalité chez les patients traités par metformine + sulfamide versus sulfamide seul, le sous - groupe de UKPDS 34 ayant probablement un poids important dans cette conclusion. Par ailleurs, elle ne retrouvait pas de différence significative sur aucun des critères secondaires : infarctus du myocarde (fatal ou non), AVC (fatal ou non), Insuffisance cardiaque, Complications vasculaires périphériques, Incidence des amputations et Complications micro-vasculaires (41). Ces données ne permettaient donc pas de conclure sur les critères de morbidité. La metformine avait donc un effet sur l'HbA1c mais non démontrée sur des critères cliniques.

Une autre méta-analyse des essais randomisés réalisée par la même équipe comparait le traitement intensif du diabète avec des cibles d'HbA1c < 7% versus un traitement conventionnel ou placebo. Il n'y avait pas de différence concernant la mortalité totale ni la mortalité cardiovasculaire. Concernant les complications macro-vasculaires, seuls les IDM non fatals étaient réduits de 15% dans le bras intensif d'ACCORD mais avec une faible pertinence clinique et un nombre de sujets à traiter de plus de 117 pour un évènement évité, et au prix d'une augmentation de la mortalité. On observait une réduction de la micro-albuminurie dans le bras intensif, sans autre bénéfice sur les autres complications micro-vasculaires.

Cette méta-analyse ne permettait donc pas d'écarter une augmentation de la mortalité avec le traitement intensif. De plus, elle montrait une augmentation de x2 à x2,5 de la survenue d'hypoglycémies sévères. Suite à ces résultats, les auteurs proposaient de ne plus baisser l'HbA1c à moins de 7% avec un traitement médicamenteux. (42)

Si l'hyperglycémie chronique et l'élévation de l'HbA1c sont un facteur de risque de lésions vasculaires, l'intervention sur ces marqueurs, soit leur réduction par des moyens thérapeutiques, n'a pas pour autant d'efficacité démontrée cliniquement. Ce d'autant que cette intervention passe par l'utilisation de médicaments ayant chacun un rapport bénéfice/risque propre. Certains médicaments avaient d'ailleurs été retirés du marché en raison d'un rapport bénéfice risque très défavorable malgré une bonne efficacité sur l'HbA1c (benfluorex, glitazones). Ces retraits du marché étaient non seulement dus aux effets indésirables, mais surtout à l'absence de bénéfice clinique démontré. (43).

En l'absence d'efficacité démontrée des ADO, les auteurs opposaient l'efficacité relative de l'éducation thérapeutique sur la réduction de l'HbA1c : elle semblait moins efficace, mais avec un rapport bénéfice risque nettement plus favorable, car n'ayant pas d'effets secondaires et n'altérant pas la qualité de vie des patients. On peut alors proposer un recentrage de l'activité du médecin généraliste dans la prise en charge de ces patients autour de l'éducation thérapeutique. Les auteurs suggéraient le bénéfice d'une familiarisation et une formation des praticiens à l'entretien motivationnel et au « counselling », favorisant l'adhésion du patient et sa participation au traitement (44). Il resterait alors à démontrer un bénéfice clinique de ces stratégies d'éducation thérapeutique par de nouvelles études.

En conclusion de ces travaux récents :

- Les données actuelles ne permettent pas de conclure à une réelle efficacité clinique des ADO. Cependant, les données vont dans le sens de l'abandon de cibles d'HbA1c strictes. Les modifications des cibles dans les RBP de 2013 font d'ailleurs un petit pas dans ce sens.
- Les essais contrôlés randomisés (versus placebo) manquent à la littérature, et vu le peu d'efficacité clinique démontrée jusqu'ici, la réalisation d'études versus placebo semble acceptable notamment d'un point de vue éthique. La réalisation d'essais complémentaires est indispensable.

- Les ADO gardent leur place notamment pour éviter les complications aiguës du diabète dont le coma hyper-osmolaire ; on ne pourrait donc recommander d'abandonner le traitement du diabète.
- Le critère de l'HbA1c dans le suivi du diabète et comme cible de traitement est remis en cause. Les critères d'évaluation du traitement pourraient se recentrer vers des critères cliniques : mortalité, complications, hospitalisations, mais également qualité de vie, handicap.
- L'insuline garde sa place dans le traitement du diabète de type 2 au stade de l'insulinopénie, se rapprochant du diabète de type 1.

Enfin, l'escalade thérapeutique, insuline mise à part, se fait des médicaments les plus anciens et moins coûteux, vers les traitements récents et onéreux. Si l'on a certes moins de recul sur ces nouveaux traitements, le rapport coût efficacité est pour beaucoup dans le choix de cet algorithme. C'est ce rapport qui a permis de hiérarchiser le recours à ces traitements, lorsque les essais thérapeutiques ne le permettaient pas. Or, le choix d'un traitement optimal pour un individu devrait se baser avant tout sur le rapport bénéfice/risque pour ce patient, et non le rapport coût/efficacité sur une population entière.

Facteurs de confusion

Le diabète de type 2 est fréquemment associé aux autres facteurs de risques cardiovasculaires : surpoids, HTA, tabagisme, dyslipidémie, sédentarité...

Parmi d'autres, l'étude HOPE avait déjà démontré l'efficacité des Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC) de l'angiotensine chez les patients diabétiques. Elle évaluait l'efficacité d'un traitement par Ramipril 10mg versus placebo chez les diabétiques de plus de 55 ans, en prévention primaire ou secondaire. L'étude avait rassemblé 3577 patients, d'un âge moyen de 65,4 ans et à 56% hypertendus. L'IEC (ou le placebo) se surajoutait au traitement habituel sans qu'une cible de pression artérielle soit établie. Les résultats montraient une réduction de 25% du critère composite IDM, AVC et décès cardiovasculaire à 4 ans, soit un an avant la fin programmée de l'étude. Celle-ci

a été interrompue en raison d'une différence significative de pronostic dans les deux bras, en faveur du traitement par ramipril. Les résultats étaient significatifs pour chacun des critères indépendamment. Ces résultats étaient comparables que le patient soit en prévention primaire ou secondaire. Elle ne modifiait pas les chiffres d'HbA1c à long terme. Elle diminuait également les complications microvasculaires dont la survenue de néphropathie diabétique. (HOPE)

Par ailleurs, la réduction de la pression artérielle et le traitement des dyslipidémies par statines ont également fait la preuve de leur efficacité clinique chez les patients diabétiques de type 2. (42)

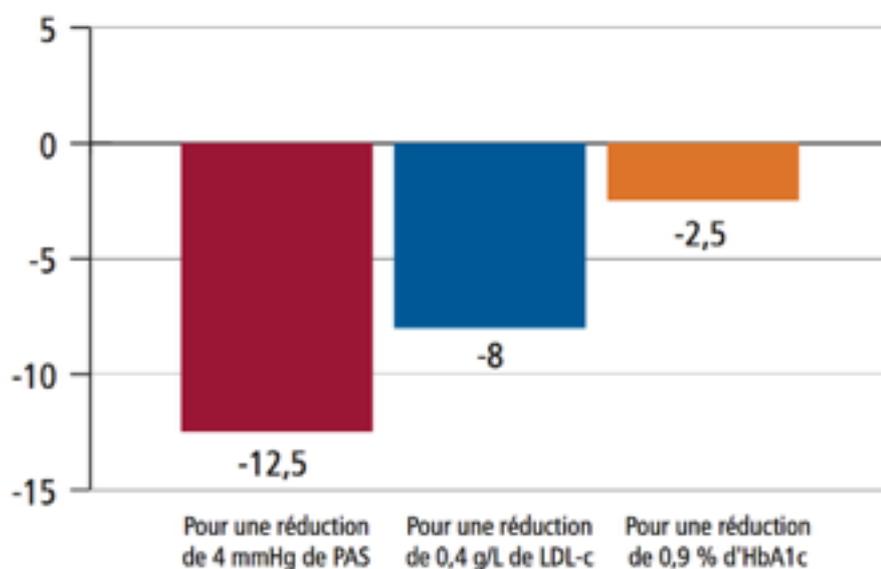


Figure 4. Nombre absolu d'évènements cardiovasculaires évités pour 1000 patients traités pendant un an

Les prochaines recommandations devront probablement intégrer ces données et prendre en compte les cofacteurs de risque cardiovasculaire dans la hiérarchisation des traitements et l'algorithme thérapeutique.

Déclarations d'intérêt

Concernant l'indépendance éditoriale, les évaluateurs ont sanctionné le manque de transparence concernant les conflits d'intérêt des différents auteurs. La liste des conflits d'intérêts des auteurs et lecteurs de la recommandation n'est disponible que sur le site internet de la HAS, pour chaque auteur indépendamment. Elle nécessite une recherche détaillée et fastidieuse pour chacun des

membres du groupe de travail. Elle ne répond pas au critère AGREE II qui propose de les regrouper dans un tableau de synthèse. Ce format de données ne permet pas d'avoir une vue d'ensemble sur les déclarations d'intérêt du groupe des auteurs, ce d'autant plus que la quasi totalité des recommandations sont basées sur des avis d'experts. La déclaration des conflits d'intérêt reste donc floue et peu accessible pour cette recommandation. Une amélioration sur ce point aurait pourtant été la bienvenue, d'autant que la précédente RBP avait été retirée suite à des conflits d'intérêts majeurs ayant eu de fortes retombées médiatiques.

CONCLUSION

Au vu des résultats de l'évaluation par la grille AGREE 2 de cette recommandation réalisée par des internes de Médecine Générale, elle est évaluée comme une recommandation de plutôt bonne qualité de par le respect de règles méthodologiques imposées par la HAS. Mais cette évaluation pointe déjà les limites de cette recommandation : une rigueur d'élaboration insuffisante liée à un faible niveau de preuve, un défaut de transparence quant aux conflits d'intérêt des membres du groupe de travail.

Au delà de ces défauts méthodologiques, c'est le fond de ces recommandations qui est actuellement remis en cause. Les données récentes montrent l'absence d'efficacité clinique démontrée de l'ensemble des ADO sur la mortalité, les complications micro et macrovasculaires. Cela remet également en cause l'utilisation de l'HbA1c comme critère de suivi et d'équilibre du traitement du diabète de type 2. Ces RBP font un pas dans ce sens, mais on ne saurait continuer à traiter les patients avec des cibles d'HbA1c strictes, qui s'avèrent plutôt aggraver le pronostic et majorer le risque d'hypoglycémies.

Les recherches futures en terme de traitement, médicamenteux ou non, doivent intégrer la gestion des co-facteurs de risque cardiovasculaires prépondérants comme l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, et favoriser l'adhésion du patient grâce à l'éducation thérapeutique. Les critères de jugement de ces études, si l'incidence sur la morbi-mortalité n'est pas démontrée, devront alors être axés sur la qualité de vie de ces patients, et le handicap.

ABBREVIATIONS

RBP : Recommandations de Bonne Pratique

AGREE : Appraisal of Guidelines for REsearch and Evaluation

HAS : Haute Autorité de Santé

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SFD : Société Francophone du Diabète

INCa : Institut National du Cancer

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

IDM : infarctus du myocarde

TC : Tronc Commun

IVA : Inter-Ventriculaire Antérieure

AVC : accident vasculaire cérébral

HTA : Hypertension Artérielle

HbA1c : Hémoglobine glyquée

ALD : Affection Longue Durée

SMR : Service Médical Rendu

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

AOMI : Artériopathie Oblitérante des membres inférieurs

IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale

ADO : Anti-Diabétiques Oraux

ASG : Auto-Surveillance Glycémique

SC : (voie) Sous Cutanée

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

VADT : Veterans Affairs Diabetes Trial

ACCORD : Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

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

HOPE : Heart Outcomes Prevention Evaluation

ENTRED : Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques

SS : Score Standardisé

IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion

BIBLIOGRAPHIE

1. HAS. *Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2: recommandations pour la pratique clinique*. HAS - 2013
2. Blicklé J-F. *Traitements oraux du diabète*. Encycl Med Chir. Endocrinologie, Nutrition 10-366-R-20, 1999 ; 14 p. Available from: <http://www.em-premium.com.accesdistant.upmc.fr/article/10567>
3. HAS. *Guide parcours de soins: Diabète de type 2 de l'adulte*. 2014
4. Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. *Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial*. Diabetes Care. 2002 Feb;25(2):275–8.
5. I. M. Stratton AIA. *Association of Glycemia With Macrovascular and Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (UKPDS 35): Prospective Observational Study*. BMJ (Clinical research ed). 2000;321(7258):405–12.
6. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. *Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study*. BMJ. 2000 Aug 12;321(7258):412–9.
7. *Prévalence du diabète traité pharmacologiquement et disparités territoriales en France en 2012* - BEH n° 30-31. BEH; 1024.
8. Romon I, Jouglu E, Weill A, Eschwège E, Simon D, Fagot-Campagna A. *Description de la mortalité et des causes de décès dans une cohorte d'adultes diabétiques, en France métropolitaine - Étude Entred 2001*. BEH 2009.
9. Ricci P. *Coûts des soins remboursés par l'Assurance maladie aux personnes traitées pour diabète: Études Entred 2001 et 2007*. BEH 2009. 42-43:464–9.

10. Sylvain P, Catherine S, Saskia V der E. *La diffusion des nouveaux antidiabétiques: une comparaison internationale*. Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé; 2013.
11. *Actes et prestations affection de longue durée : Diabète de type 1 et diabète de type 2* - HAS. Mars 2014. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_diab_actualis_3_juillet_07_2007_07_13_11_43_37_65.pdf
12. *Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 - argumentaire scientifique*. HAS; 2013.
13. Halimi S, Blickle JF, Balkau B, Attali C, Avignon A, Tocque E, et al. *Motifs de non intensification thérapeutique chez des patients DT2 non contrôlés par une monothérapie en Médecine Générale en France – Phase prospective étude DIAttitude*. *Diabetes & Metabolism*. 2013 Mar;39:A32.
14. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, Turner RC, Holman RR, Manley SE, et al. *UKPDS 50: Risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis*. *Diabetologia*. 2001 Feb;44(2):156–63.
15. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJM, Holman RR. *UKPDS 59: Hyperglycemia and Other Potentially Modifiable Risk Factors for Peripheral Vascular Disease in Type 2 Diabetes*. *Diabetes Care*. 2002 May 1;25(5):894–9.
16. Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. *Risk Factors for Myocardial Infarction Case Fatality and Stroke Case Fatality in Type 2 Diabetes (UKPDS 66)*. *Diabetes Care*. 2004 Jan 1;27(1):201–7.
17. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, et al. *UKPDS 60 : Risk of Stroke in Type 2 Diabetes Estimated by the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine*. *Stroke*. 2002 Jul 1;33(7):1776–81.
18. Group UKPDS. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. *The Lancet*. 1998 Sep 12;352(9131):854–65.

19. Group UKPDS. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. The Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837–53.
20. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. *Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49)*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA. 1999 Jun 2;281(21):2005–12.
21. Wright A, Burden ACF, Paisey RB, Cull CA, Holman RR, U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K.* Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). Diabetes Care. 2002 Feb; 25(2):330–6.
22. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37)*. Diabetes Care. 1999 Jul;22(7):1125–36.
23. Group TA to CCR in DS. *Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes (ACCORD)*. New England Journal of Medicine. 2008 Jun 12;358(24):2545–59.
24. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. (VADT)* N Engl J Med. 2009 Jan 8;360(2):129–39.
25. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes (ADVANCE)*. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2560–72.
26. *Articles L161-37 à L161-40* [Internet]. Code de la Sécurité Sociale; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has
27. Guerville M-A, Paraponaris A, Regi JC, Vaissade L, Ventelou B, Verger P. *Les pratiques en médecine générale dans cinq régions: formation médicale continue, évaluation des pratiques et utilisation des recommandations de bonne pratique*. DREES N°708; 2009.

28. Gallais J-L. *La médecine générale face aux normes*. Journal de Droit de la Santé et de l'Assurance Maladie n°4. 2015;17–25.
29. *Elaboration de Recommandations de Bonne Pratique. Méthode “Recommandation pour la Pratique Clinique”* [Internet]. HAS; 2010. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_recommandations_pour_la_pratique_clinique.pdf
30. *Attribution du label de la HAS à des recommandations de bonne pratique* [Internet]. HAS; 2010. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-01/attribution_du_label_de_la_has_a_des_rbp_2_pages.pdf
31. *Appraisal of Guidelines for research dans evaluation II Document* [Internet]. AGREE Next Steps Consortium; 2009. Available from: http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf
32. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. *AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care*. CMAJ. 2010 Dec 14;182(18):E839–42.
33. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. *Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement*. CMAJ. 2010 Jul 13;182(10):1045–52.
34. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. *Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application*. CMAJ. 2010 Jul 13;182(10):E472–8.
35. Vlayen J, Aertgeerts B, Hannes K, Sermeus W, Ramaekers D. *A systematic review of appraisal tools for clinical practice guidelines: multiple similarities and one common deficit*. International Journal for Quality in Health Care. 2005 Jun 1;17(3):235–42.
36. Makarski J, Brouwers MC. *The AGREE Enterprise: a decade of advancing clinical practice guidelines*. Implement Sci [Internet]. 2014 Aug 15 [cited 2016 Apr 9];9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4148001/>

37. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P, et al. *Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines*. *Ann Intern Med*. 2012 Apr 3;156(7):525–31.
38. *Élaboration de recommandations de bonne pratique. Méthode « Recommandations par consensus formalisé »*. HAS. Décembre 2010. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodologique_cf_40_pages_2011-11-03_15-40-2_278.pdf
39. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. *The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual* [Internet]. 2001 [cited 2016 Aug 23]. Available from: http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269.html
40. 1. Bourdel-Marchasson I, Tulon A, Erpelding M, Lecomte P, Vexiau P, Briançon S, et al. *La qualité de vie des diabétiques de type 2 vivant en France métropolitaine: de multiples facteurs associés. Etude ENTRED 2007*. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. 2011;(2):15;20.
41. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. *Réévaluation de l'efficacité de la metformine dans le traitement des patients diabétiques de type 2: méta-analyse des essais randomisés*. *Exercer*. 2012;23(102):116–8.
42. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, et al. *Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials*. *BMJ*. 2011 Jul 26;343:d4169.
43. Boussageon R, Pouchain D, Renard V. *Reconsidérer les bénéfices et les risques des médicaments hypoglycémiants du diabète de type 2*. *Exercer*. 25(115):238–43.
44. Moreau A, Supper I, Gueyffier F, Cornu C, Boussageon R. *Que faire si la metformine n'est pas efficace pour soigner le diabète de type 2?* *Exercer*. 23(103):185–7.
45. Investigators HOPE. *Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy*. *The Lancet*. 2000 Jan 22;355(9200):253–9.

ANNEXES

Annexe 1 : Rappel des items de la grille AGREE II

Annexe 2 : Tableau de l'ensemble des résultats - réponses individuelles des internes évaluateurs

Annexe 3 : Diaporama de présentation des recommandations aux internes

Annexe 4 : Liste des enseignants de la faculté

ANNEXE 1

RAPPEL DES ITEMS DE LA GRILLE AGREE 2

DOMAINE 1 : CHAMPS ET OBJECTIFS

1. Le ou les objectifs de la RBP sont décrits explicitement.
2. La ou les questions de santé couvertes par la RBP sont décrites explicitement.
3. La population (patients, public, etc.) à laquelle la RBP doit s'appliquer est décrite explicitement.

DOMAINE 2 : PARTICIPATION DES GROUPES CONCERNES

4. Le groupe ayant élaboré la RBP inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.
5. Les opinions et les préférences de la population cible (patients, usagers, etc.) ont été identifiées.
6. Les utilisateurs cibles de la RBP sont clairement définis.

DOMAINE 3 : RIGUEUR D'ELABORATION DE LA RECOMMANDATION

7. Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher les preuves scientifiques.
8. Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.
9. Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement décrites.
10. Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.
11. Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en terme de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.
12. Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.
13. La RBP a été revue par des experts externes avant sa publication.
14. Une procédure d'actualisation de la RBP est décrite.

DOMAINE 4 : CLARTE ET PRESENTATION

15. Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.
16. Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.
17. Les recommandations clés sont facilement identifiables.

DOMAINE 5 : APPLICABILITE

18. La RBP décrit les éléments facilitant sa mise en oeuvre et les obstacles.
19. La RBP propose des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre en oeuvre les recommandations en pratique.
20. Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressouces ont été examinées.
21. La RBP propose des critères de suivi et/ou de vérification.

DOMAINE 6 : INDEPENDANCE EDITORIALE

22. Le point de vue des organismes de financement n'a pas influencé le contenu de la RBP.
23. Les intérêts des membres du groupe ayant élaboré la RBP ont été documentés et prise en charge.

ANNEXE 2

Tableau de l'ensemble des résultats - réponses individuelles des internes évaluateurs

P / E*	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10
P1	7	6	7	7	7	5	6	7	6	6
P2	?	5	6	5	6	5	5	5	5	?
P3	6	5	7	5	3	7	7	6	7	?
P4	?	?	6	?	?	?	?	?	?	3
P5	1	3	4	2	1	1	4	3	3	?
P6	7	6	6	5	1	6	6	7	6	4
P7	?	?	4	5	?	3	?	1	?	?
P8	?	3	3	6	?	2	?	1	4	?
P9	?	?	4	2	1	1	?	3	7	3
P10	?	3	4	2	?	?	?	1	6	?
P11	5	6	6	6	7	7	6	6	5	?
P12	?	2	2	2	?	5	6	1	1	?
P13	?	?	?	?	7	?	?	?	?	?
P14	?	?	1	4	?	2	?	7	6	?
P15	5	5	5	5	7	6	7	5	5	4
P16	5	6	6	6	3	7	6	6	6	3
P17	7	4	6	6	7	7	7	6	7	6
P18	?	4	6	5	?	3	6	5	5	3
P19	?	?	6	5	?	5	?	4	6	?
P20	1	2	6	1	1	1	4	2	2	5
P21	7	3	7	3	1	7	6	6	7	6
P22	?	6	6	?	7	7	?	2	7	4
P23	?	?	?	?	?	?	6	1	1	2

P : Propositions

E : Evaluateurs

ANNEXE 3 : Diaporama de présentation des recommandations aux internes

Recommandations HAS 2013 Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2

- Précédentes recommandations : 2006
- Supprimées en 2011 en raison de « quatre déclarations de conflits d'intérêts chez les membres du groupe de travail »
- Objectif de la recommandation : fournir aux médecins notamment généralistes un arbre thérapeutique clair et précis pour le contrôle glycémique des diabétiques de type 2

Recommandations HAS 2013 Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2

- Première partie : identifier des sous groupes de patients nécessitant une adaptation spécifique du traitement du diabète :
 - La population générale des diabétiques de type 2
 - La personne âgée
 - L'insuffisant rénal chronique
 - La femme enceinte ou souhaitant l'être
 - Les patients ayant un ou plusieurs antécédents cardiovasculaires

Recommandations HAS 2013
Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2

- Définit les cibles d'HbA1c à atteindre, comme reflet de l'équilibre glycémique en fonction :
 - De l'appartenance à un des sous-groupes définis (âge) / des comorbidités
 - De l'efficacité des traitements antérieurs
 - De la tolérance du traitement et des hypoglycémies
 - De la durée d'évolution du diabète

- N'aborde pas les autres aspects de la prise en charge du patient diabétique

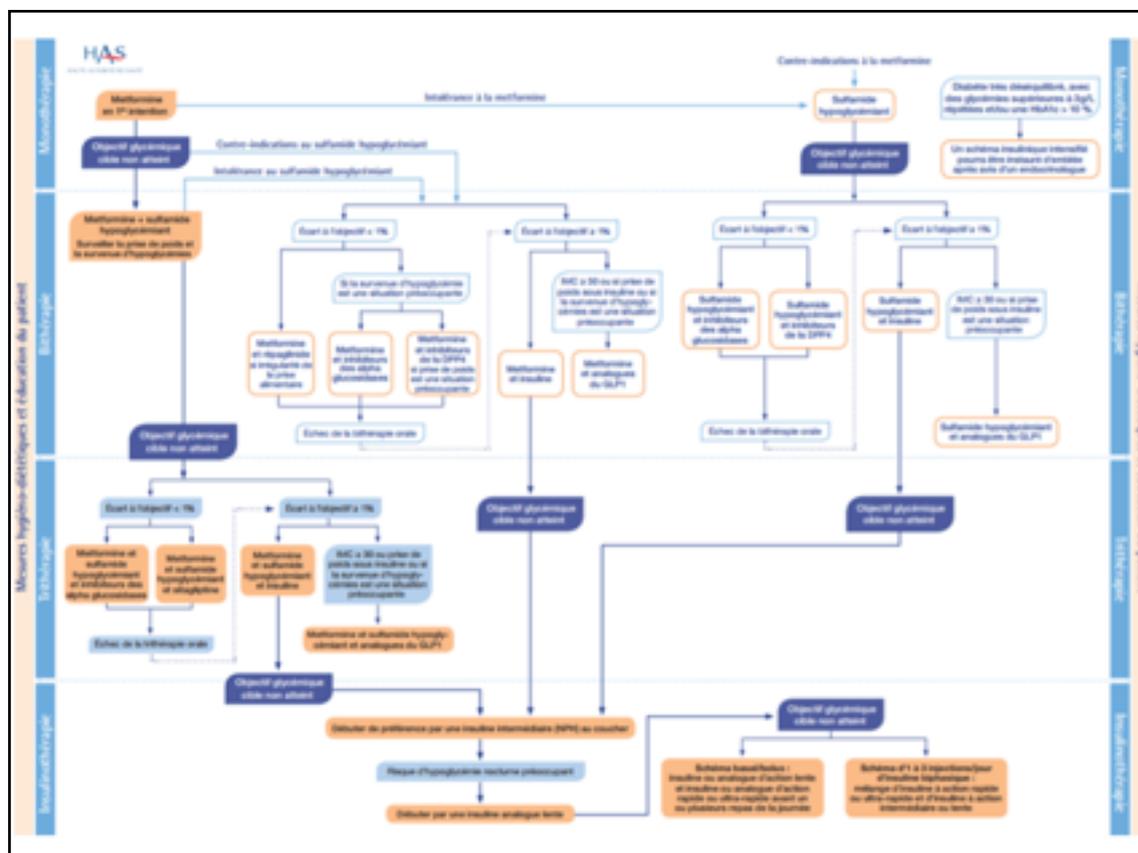
Recommandations HAS 2013
Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2

- Pour chaque sous groupe et en fonction des particularités des patients :
 - Antidiabétiques oraux de première, deuxième, troisième intention
 - Indications d'une mono, bi ou tri-thérapie par ADO
 - Indications de l'insuline
 - Le recours à un spécialiste endocrinologue
- Décrit l'ordre de prescription et les associations possibles : metformine, sulfamides, repaglinide, inhibiteur d'alpha-glucosidase, inhibiteur de DPP-4, analogues du GLP1, insuline.

Recommandations HAS 2013

Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2

- Chaque patient peut rentrer dans une des « cases » décrites en fonction de son âge, ses comorbidités, ses traitements actuels et l'écart entre son hémoglobine glyquée et son objectif cible (> ou < 1%)
- Outil pour l'autonomie du médecin généraliste dans le traitement du diabète de type 2
- « Complexe mais précis »



Diabète de type 2 – le patient âgé

Objectif HbA1c : « vigoureuses » 7%, « fragiles » 8% ou « malades » 9%

Metformine et sulfamides : attention à l'insuffisance rénale

DPP-4 : alternative aux sulfamides

GLP1 : trop peu évalué chez les personnes âgées.

Insuline en cas d'évènement intercurrent ++ : déshydratation / injection de produit de contraste / insuffisance rénale / infection / déséquilibre...

Diabète de type 2 : Antécédent cardiovasculaire connu

Complication macrovasculaire évoluée : HbA1c <8%

IDM avec insuffisance cardiaque, coronaropathie avec atteinte IVA, tronc commun ou tritrunculaire, AOMI symptomatique, AVC < 6 mois, polyartériel

Prise en charge pluridisciplinaire : médecin généraliste / cardiologue / endocrinologue

Schéma général

Attention aux hypoglycémies !

Diabète de type 2 : insuffisant rénal chronique

IR modérée : HbA1c < 7%

Adaptation des posologies / attention aux interactions

IR sévère ou terminale : HbA1c < 8%

Ont l'AMM : Insuline, repaglinide

Prudemment : inhibiteur d'alpha glucosidase et DPP-4

Clairance de la créatinine < 45ml/min : PEC pluridisciplinaire avec endocrinologue, néphrologue

Diabète de type 2 : grossesse

Bon contrôle glycémique avant la grossesse : HbA1c < 6,5%

Glycémies capillaire pluri-quotidiennes

Prise en charge avant la conception : insulinothérapie

Recommandations HAS 2013
**Stratégie médicamenteuse du contrôle
glycémique du diabète de type 2**

- Définit les « bonnes pratiques »
- Un outil pratique et rapide à utiliser
- Manque de formation spécifique : quelle valeur attribuer à ces recommandations ?
- Comment évaluer la qualité d'une recommandation de bonne pratique ?

ANNEXE 4 : Liste des enseignants - UPMC Saint Antoine



Année universitaire 2014

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS-PRATICIENS HOSPITALIERS *UFR Médicale Pierre et Marie CURIE – Site SAINT-ANTOINE*

1. ALAMOWITCH Sonia NEUROLOGIE – Hôpital TENON
2. AMARENCO Gérard NEURO-UROLOGIE – Hôpital TENON
3. AMSELEM Serge GENETIQUE / INSERM U.933 – Hôpital TROUSSEAU
4. ANDRE Thierry SERVICE DU PR DE GRAMONT – Hôpital SAINT-ANTOINE
5. ANTOINE Jean-Marie GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE – Hôpital TENON
6. APARTIS Emmanuelle PHYSIOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
7. ARLET Guillaume BACTERIOLOGIE – Hôpital TENON
8. ARRIVE Lionel RADIOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
9. ASSOUAD Jalal CHIRURGIE THORACIQUE – Hôpital TENON
10. AUCOUTURIER Pierre UMR S 893/INSERM – Hôpital SAINT-ANTOINE
11. AUDRY Georges CHIRURGIE VISCERALE INFANTILE – Hôpital TROUSSEAU
12. BALLADUR Pierre CHIRURGIE GENERALE ET DIGESTIVE – Hôpital SAINT-ANTOINE
13. BAUD Laurent EXPLORATIONS FONCTIONNELLES MULTI – Hôpital TENON
14. BAUIAT Bertrand O.R.L. – Hôpital TENON
15. BAZOT Marc RADIOLOGIE – Hôpital TENON
16. BEAUGERIE Laurent GASTROENTEROLOGIE ET NUTRITION – Hôpital SAINT-ANTOINE
17. BEAUSSIER Marc ANESTHESIE/REANIMATION – Hôpital SAINT-ANTOINE
18. BENIFLA Jean-Louis GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE – Hôpital TROUSSEAU
19. BENSMAN Albert NEPHROLOGIE ET DIALYSE – Hôpital TROUSSEAU (Surnombre)
20. BERENBAUM Francis RHUMATOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
21. BERNAUDIN J.F. HISTOLOGIE BIOLOGIE TUMORALE – Hôpital TENON
22. BILLETTE DE VILLEMEUR Thierry NEURO-PEDIATRIE – Hôpital TROUSSEAU
23. BOCCARA Franck CARDIOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
24. BOELLE Pierre Yves INSERM U.707 – Faculté de Médecine P. & M. CURIE
25. BOFFA Jean-Jacques NEPHROLOGIE ET DIALYSES – Hôpital TENON
26. BONNET Francis ANESTHESIE/REANIMATION – Hôpital TENON
27. BORDERIE Vincent Hôpital des 15-20
28. BOUDGHENE Franck RADIOLOGIE – Hôpital TENON
29. BREART Gérard GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE – Hôpital TENON
30. BROCHERIOU Isabelle ANATOMIE PATHOLOGIQUE – Hôpital TENON

31. CABANE Jean MEDECINE INTERNE/HORLOGE 2 – Hôpital SAINT-ANTOINE
32. CADRANEL Jacques PNEUMOLOGIE – Hôpital TENON
33. CALMUS Yvon CENTRE DE TRANSPL. HEPATIQUE – Hôpital SAINT-ANTOINE
34. CAPEAU Jacqueline UMRS 680 – Faculté de Médecine P. & M. CURIE
35. CARBAJAL-SANCHEZ Diomedes URGENCES PEDIATRIQUES – Hôpital TROUSSEAU
36. CARBONNE Bruno GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE – Hôpital SAINT-ANTOINE
37. CARETTE Marie-France RADIOLOGIE – Hôpital TENON
38. CARRAT Fabrice INSERM U 707 – Faculté de Médecine P. & M. CURIE
39. CASADEVALL Nicole IMMUNO. ET HEMATO. BIOLOGIQUES – Hôpital SAINT-ANTOINE
40. CHABBERT BUFFET Nathalie GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE – Hôpital TENON
41. CHAZOILLERES Olivier HEPATOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
42. CHRISTIN-MAITRE Sophie ENDOCRINOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
43. CLEMENT Annick PNEUMOLOGIE – Hôpital TROUSSEAU
44. COHEN Aron CARDIOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
45. CONSTANT Isabelle ANESTHESIOLOGIE REANIMATION – Hôpital TROUSSEAU
46. COPPO Paul HEMATOLOGIE CLINIQUE – Hôpital SAINT-ANTOINE
47. COSNES Jacques GASTRO-ENTEROLOGIE ET NUTRITION – Hôpital SAINT-ANTOINE
48. COULOMB Aurore ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES – Hôpital TROUSSEAU
49. CUSSENOT Olivier UROLOGIE – Hôpital TENON
50. DAMSIN Jean Paul ORTHOPEDIE – Hôpital TROUSSEAU
51. DE GRAMONT Aimery ONCOLOGIE MEDICALE – Hôpital SAINT-ANTOINE
52. DENOYELLE Françoise ORL ET CHIR. CERVICO-FACIALE – Hôpital TROUSSEAU
53. DEVAUX Jean Yves BIOPHYSIQUE ET MED. NUCLEAIRE – Hôpital SAINT-ANTOINE
54. DOUAY Luc HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE – Hôpital SAINT-ANTOINE
55. DOURSOUNIAN Levon CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE – Hôpital SAINT-ANTOINE
56. DUCOU LE POINTE Hubert RADIOLOGIE – Hôpital TROUSSEAU
57. DUSSAULE Jean Claude PHYSIOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
58. ELALAMY Ismaïl HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE – Hôpital TENON
59. FAUROUX Brigitte UNITE DE PNEUMO. PEDIATRIQUE – Hôpital TROUSSEAU
60. FERON Jean Marc CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATO. – Hôpital SAINT-ANTOINE
61. FEVE Bruno ENDOCRINOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
62. FLEJOU Jean François ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHO.- Hôpital SAINT-ANTOINE
63. FLORENT Christian HEPATO/GASTROENTEROLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
64. FRANCES Camille DERMATOLOGIE/ALLERGOLOGIE – Hôpital TENON
65. GARBARG CHENON Antoine LABO. DE VIROLOGIE – Hôpital TROUSSEAU

66. GIRARD Pierre Marie MALADIES INFECTIEUSES – Hôpital SAINT-ANTOINE
67. GIRARDET Jean-Philippe GASTROENTEROLOGIE – Hôpital TROUSSEAU (Surnombre)
68. GOLD Francis NEONATOLOGIE – Hôpital TROUSSEAU (Surnombre)
69. GORIN Norbert HEMATOLOGIE CLINIQUE – Hôpital SAINT-ANTOINE (Surnombre)
70. GRATEAU Gilles MEDECINE INTERNE – Hôpital TENON
71. GRIMPREL Emmanuel PEDIATRIE GENERALE – Hôpital TROUSSEAU
72. GRUNENWALD Dominique CHIRURGIE THORACIQUE – Hôpital TENON
73. GUIDET Bertrand REANIMATION MEDICALE – Hôpital SAINT-ANTOINE
74. HAAB François UROLOGIE – Hôpital TENON
75. HAYMANN Jean Philippe EXPLORATIONS FONCTIONNELLES – Hôpital TENON
76. HENNEQUIN Christophe PARASITOLOGIE/MYCOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
77. HERTIG Alexandre NEPHROLOGIE – Hôpital TENON
78. HOURY Sidney CHIRURGIE DIGESTIVE ET VISCERALE – Hôpital TENON
79. HOUSSET Chantal UMRS 938 et IFR 65 – Faculté de Médecine P. & M. CURIE
80. JOUANNIC Jean-Marie GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE – Hôpital TROUSSEAU
81. JUST Jocelyne CTRE DE L'ASTHME ET DES ALLERGIES – Hôpital TROUSSEAU
82. LACAINE François CHIR. DIGESTIVE ET VISCERALE – Hôpital TENON (Surnombre)
83. LACAU SAINT GIULY Jean ORL – Hôpital TENON
84. LACAVE Roger HISTOLOGIE BIOLOGIE TUMORALE – Hôpital TENON
85. LANDMAN-PARKER Judith HEMATOLOGIE ET ONCO. PED. – Hôpital TROUSSEAU
86. LAPILLONNE Hélène HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE – Hôpital TROUSSEAU
87. LAROCHE Laurent OPHTALMOLOGIE – CHNO des 15/20
88. LE BOUC Yves EXPLORATIONS FONCTIONNELLES – Hôpital TROUSSEAU
89. LEGRAND Ollivier POLE CANCEROLOGIE – HEMATOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
90. LEVERGER Guy HEMATOLOGIE ET ONCOLOGIE PEDIATRIQUES – Hôpital TROUSSEAU
91. LEVY Richard NEUROLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
92. LIENHART André ANESTHESIE/REANIMATION – Hôpital SAINT-ANTOINE (Surnombre)
93. LOTZ Jean Pierre ONCOLOGIE MEDICALE – Hôpital TENON
94. MARIE Jean Pierre DPT D'HEMATO. ET D'ONCOLOGIE MEDICALE – Hôpital SAINT-ANTOINE
95. MARSAULT Claude RADIOLOGIE – Hôpital TENON (Surnombre)
96. MASLIAH Jöelle POLE DE BIOLOGIE/IMAGERIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
97. MAURY Eric REANIMATION MEDICALE – Hôpital SAINT-ANTOINE
98. MAYAUD Marie Yves PNEUMOLOGIE – Hôpital TENON (Surnombre)
99. MENU Yves RADIOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
100. MEYER Bernard ORL ET CHRI. CERVICO-FACIALE – Hôpital SAINT-ANTOINE (Surnombre)

101. MEYOHAS Marie Caroline MALADIES INFECTIEUSES ET TROP. – Hôpital SAINT-ANTOINE
102. MITANCHEZ Delphine NEONATOLOGIE – Hôpital TROUSSEAU
103. MOHTI Mohamad DPT D'HEMATO. ET D'ONCO. MEDICALE – Hôpital SAINT-ANTOINE
104. MONTRAVERS Françoise BIOPHYSIQUE ET MED. NUCLEAIRE – Hôpital TENON
105. MURAT Isabelle ANESTHESIE REANIMATION – Hôpital TROUSSEAU
106. NETCHINE Irène EXPLORATIONS FONCTIONNELLES – Hôpital TROUSSEAU
107. OFFENSTADT Georges REANIMATION MEDICALE – Hôpital SAINT-ANTOINE (Surnombre)
108. PAQUES Michel OPHTALMOLOGIE IV – CHNO des 15-20
109. PARC Yann CHIRURGIE DIGESTIVE – Hôpital SAINT-ANTOINE
110. PATERON Dominique ACCUEIL DES URGENCES – Hôpital SAINT-ANTOINE
111. PAYE François CHIRURGIE GENERALE ET DIGESTIVE – Hôpital SAINT-ANTOINE
112. PERETTI Charles Siegfried PSYCHIATRIE D'ADULTES – Hôpital SAINT-ANTOINE
113. PERIE Sophie ORL – Hôpital TENON
114. PETIT Jean-Claude BACTERIOLOGIE VIROLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE (Surnombre)
115. PIALOUX Gilles MALADIES INFECTIEUSES ET TROP. – Hôpital TENON
116. PICARD Arnaud CHIRURGIE. MAXILLO-FACIALE ET STOMATO. – Hôpital TROUSSEAU
117. POIROT Catherine HISTOLOGIE A ORIENTATION BIO. DE LA REPRO. – Hôpital TENON
118. RENOLLEAU Sylvain REANIMATION NEONATALE ET PED. – Hôpital TROUSSEAU
119. ROBAIN Gilberte REEDUCATION FONCTIONNELLE – Hôpital ROTHSCHILD
120. RODRIGUEZ Diana NEUROPEDIATRIE – Hôpital TROUSSEAU
121. RONCO Pierre Marie UNITE INSERM 702 – Hôpital TENON
122. RONDEAU Eric URGENCES NEPHROLOGIQUES – Hôpital TENON
123. ROSMORDUC Olivier HEPATO/GASTROENTEROLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
124. ROUGER Philippe Institut National de Transfusion Sanguine
125. SAHEL José Alain OPHTALMOLOGIE IV – CHNO des 15-20
126. SAUTET Alain CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE – Hôpital SAINT-ANTOINE
127. SCATTON Olivier CHIR. HEPATO-BILIAIRE ET TRANSPLANTATION – Hôpital SAINT-ANTOINE
128. SEBE Philippe UROLOGIE – Hôpital TENON
129. SEKSIK Philippe GASTRO-ENTEROLOGIE ET NUTRITION – Hôpital SAINT-ANTOINE
130. SIFFROI Jean Pierre GENETIQUE ET EMBRYOLOGIE MEDICALES – Hôpital TROUSSEAU
131. SIMON Tabassome PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Faculté de Médecine P. & M. CURIE
132. SOUBRANE Olivier CHIRURGIE HEPATIQUE – Hôpital SAINT-ANTOINE
133. STANKOFF Bruno NEUROLOGIE – Hôpital TENON
134. THOMAS Guy PSYCHIATRIE D'ADULTES – Hôpital SAINT-ANTOINE
135. THOUMIE Philippe REEDUCATION NEURO-ORTHOPEDIQUE – Hôpital ROTHSCHILD

- 136. TIRET Emmanuel CHIRURGIE GENERALE ET DIGESTIVE – Hôpital SAINT-ANTOINE
- 137. TOUBOUL Emmanuel RADIOTHERAPIE – Hôpital TENON
- 138. TOUNIAN Patrick GASTROENTEROLOGIE ET NUTRITION – Hôpital TROUSSEAU
- 139. TRAXER Olivier UROLOGIE – Hôpital TENON
- 140. TRUGNAN Germain INSERM UMR-S 538 – Faculté de Médecine P. & M. CURIE
- 141. ULINSKI Tim NEPHROLOGIE/DIALYSES – Hôpital TROUSSEAU
- 142. VALLERON Alain Jacques UNITE DE SANTE PUBLIQUE – Hôpital SAINT-ANTOINE (Surnombre)
- 143. VIALLE Raphaël ORTHOPEDIE – Hôpital TROUSSEAU
- 144. WENDUM Dominique ANATOMIE PATHOLOGIQUE – Hôpital SAINT-ANTOINE
- 145. WISLEZ Marie PNEUMOLOGIE – Hôpital TENON

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS-PRATICIENS HOSPITALIERS
UFR Médicale Pierre et Marie CURIE – Site SAINT-ANTOINE

1. ABUAF Nisen	HÉMATOLOGIE/IMMUNOLOGIE - Hôpital TENON
2. AIT OUFELLA Hafid	RÉANIMATION MÉDICALE – Hôpital SAINT-ANTOINE
3. AMIEL Corinne	VIROLOGIE –Hôpital TENON
4. BARBU Véronique	INSERM U.680 - Faculté de Médecine P. & M. CURIE
5. BERTHOLON J.F.	EXPLORATIONS FONCTIONNELLES – Hôpital SAINT-ANTOINE
6. BILHOU-NABERA Chrystèle	GÉNÉTIQUE – Hôpital SAINT-ANTOINE
7. BIOUR Michel	PHARMACOLOGIE – Faculté de Médecine P. & M. CURIE
8. BOISSAN Matthieu	BIOLOGIE CELLULAIRE – Hôpital SAINT-ANTOINE
9. BOULE Michèle	PÔLES INVESTIGATIONS BIOCLINIQUES – Hôpital TROUSSEAU
10. CERVERA Pascale	ANATOMIE PATHOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
11. CONTI-MOLLO Filomena	Hôpital SAINT-ANTOINE
12. COTE François	Hôpital TENON
13. DECRE Dominique	BACTÉRIOLOGIE/VIROLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
14. DELHOMMEAU François	HEMATOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
15. DEVELOUX Michel	PARASITOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
16. ESCUDIER Estelle	DEPARTEMENT DE GENETIQUE – Hôpital TROUSSEAU
17. FAJAC-CALVET Anne	HISTOLOGIE/EMBRYOLOGIE – Hôpital TENON
18. FARDET Laurence	MEDECINE INTERNE/HORLOGE 2 – Hôpital SAINT-ANTOINE
19. FERRERI Florian	PSYCHIATRIE D'ADULTES – Hôpital SAINT-ANTOINE
20. FLEURY Jocelyne	HISTOLOGIE/EMBRYOLOGIE – Hôpital TENON
21. FOIX L'HELIAS Laurence	Hôpital TROUSSEAU (Stagiaire)
22. FRANCOIS Thierry	PNEUMOLOGIE ET REANIMATION – Hôpital TENON
23. GARCON Loïc	HÉPATO GASTRO-ENTEROLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
24. GARDERET Laurent	HEMATOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
25. GAURA SCHMIDT Véronique	BIOPHYSIQUE – Hôpital SAINT-ANTOINE
26. GEROTZIAFAS Grigorios	HEMATOLOGIE CLINIQUE – Hôpital TENON
27. GONZALES Marie	GENETIQUE ET EMBRYOLOGIE – Hôpital TROUSSEAU

28. GOZLAN Joël	BACTERIOLOGIE/VIROLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
29. GUEGAN BART Sarah	DERMATOLOGIE – Hôpital TENON
30. GUITARD Juliette	PARASITOLOGIE/MYCOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
31. HENNO Priscilla	PHYSIOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
32. JERU Isabelle	SERVICE DE GENETIQUE – Hôpital TROUSSEAU
33. JOHANET Catherine	IMMUNO. ET HEMATO. BIOLOGIQUES – Hôpital SAINT-ANTOINE
34. JOSSET Patrice	ANATOMIE PATHOLOGIQUE – Hôpital TROUSSEAU
35. JOYE Nicole	GENETIQUE – Hôpital TROUSSEAU
36. KIFFEL Thierry	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE – Hôpital SAINT-ANTOINE
37. LACOMBE Karine	MALADIES INFECTIEUSES – Hôpital SAINT-ANTOINE
38. LAMAZIERE Antonin	POLE DE BIOLOGIE – IMAGERIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
39. LASCOLS Olivier	INSERM U.680 – Faculté de Médecine P.& M. CURIE
40. LEFEVRE Jérémie	CHIRURGIE GENERALE – Hôpital SAINT-ANTOINE (Stagiaire)
41. LESCOT Thomas	ANESTHESIOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE (Stagiaire)
42. LETAVERNIER Emmanuel	EXPLORATIONS FONCTIONNELLES MULTI. – Hôpital TENON
43. MAUREL Gérard	BIOPHYSIQUE /MED. NUCLEAIRE – Faculté de Médecine P.& M. CURIE
44. MAURIN Nicole	HISTOLOGIE – Hôpital TENON
45. MOHAND-SAID Saddek	OPHTALMOLOGIE – Hôpital des 15-20
46. MORAND Laurence	BACTERIOLOGIE/VIROLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
47. PARISET Claude	EXPLORATIONS FONCTIONNELLES – Hôpital TROUSSEAU
48. PETIT Arnaud	Hôpital TROUSSEAU (Stagiaire)
49. PLAISIER Emmanuelle	NEPHROLOGIE – Hôpital TENON
50. POIRIER Jean-Marie	PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Hôpital SAINT-ANTOINE
51. RAINTEAU Dominique	INSERM U.538 – Faculté de Médecine P. & M. CURIE
52. SAKR Rita	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE – Hôpital TENON (Stagiaire)
53. SCHNURIGERN Aurélie	LABORATOIRE DE VIROLOGIE – Hôpital TROUSSEAU
54. SELLAM Jérémie	RHUMATOLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE
55. SEROUSSI FREDEAU Brigitte	DEPARTEMENT DE SANTE PUBLIQUE – Hôpital TENON
56. SOKOL Harry	HEPATO/GASTRO – Hôpital SAINT-ANTOINE
57. SOUSSAN Patrick	VIROLOGIE – Hôpital TENON
58. STEICHEN Olivier	MEDECINE INTERNE – Hôpital TENON
59. SVRCEK Magali	ANATOMIE ET CYTO. PATHOLOGIQUES – Hôpital SAINT-ANTOINE
60. TANKOVIC Jacques	BACTERIOLOGIE/VIROLOGIE – Hôpital SAINT-ANTOINE

- | | |
|-----------------------------|--|
| 61. THOMAS Ginette | BIOCHIMIE – Faculté de Médecine P. & M. CURIE |
| 62. THOMASSIN Isabelle | RADIOLOGIE – Hôpital TENON |
| 63. VAYLET Claire | MEDECINE NUCLEAIRE – Hôpital TROUSSEAU |
| 64. VIGOUROUX Corinne | INSERM U.680 – Faculté de Médecine P. & M. CURIE |
| 65. VIMONT-BILLARANT Sophie | BACTERIOLOGIE – Hôpital TENON |
| 66. WEISSENBURGER Jacques | PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Faculté de Médecine P. & M. CURIE |

Liste des enseignants du département de Médecine Générale Paris VI

Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie

Pr Anne-Marie MAGNIER : Professeur universitaire de médecine générale, coordonnatrice du département.

Pr Philippe CORNET : Professeur universitaire de médecine générale, directeur du département.

Pr Jean LAFORTUNE : Professeur associé de médecine générale, directeur adjoint du département.

Dr Gladys IBANEZ : Maître de conférences universitaire de médecine générale.

Dr Jean Sebastien CADWALLADER : Maître de conférences universitaire de médecine générale.

Dr Gilles LAZIMI : Maître de conférences associé de médecine générale.

Dr Nicolas HOMMEY : Maître de conférences associé de médecine générale.

Dr André SOARES : Maître de conférences associé de médecine générale.

Dr Julie CHASTANG : Maître de conférences associée de médecine générale.

Dr Sarah ROBERT : Chef de clinique de médecine générale.

Dr Nolwenn LAGADEC : Chef de clinique de médecine générale.

Dr Magali STEINECKER : Chef de clinique de médecine générale.

Dr Charlotte BESACIER : Assistante universitaire de médecine générale.

Dr Nadia GAOUAOU : Assistante universitaire de médecine générale.

RESUME :

CONTEXTE ET OBJECTIFS : Le diabète de type 2 est une maladie fréquente avec une morbidité élevée en France. L'élévation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) reflète l'hyperglycémie chronique et est associée à la survenue de complications microvasculaires et macrovasculaires. Les dernières recommandations HAS 2013 sur la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2 définissent de nouvelles cibles d'HbA1c. Elles proposent un algorithme de traitement et une escalade thérapeutique en fonction du terrain du patient, de l'écart à son HbA1c cible, et des traitements précédemment reçus.

L'objectif de ce travail était d'évaluer la qualité méthodologique de l'élaboration de ces recommandations, afin de définir leur pertinence clinique dans la pratique de la médecine générale.

MATERIEL ET METHODES : L'évaluation a été réalisée par des internes de Médecine Générale à l'aide de la grille AGREE 2, un outil validé d'évaluation des Recommandations de Bonne Pratique (RBP). Il s'agissait d'une évaluation selon 23 items, répartis en 5 domaines, sur une échelle de Likert à 7 catégories. Pour chaque item et domaine ont été calculés la note moyenne, le score standardisé (SS) et la médiane, avant d'interpréter ces résultats.

RESULTATS : 10 internes ont participé à cette évaluation. Les scores standardisés obtenus étaient les suivants : Champs et objectifs : 81% ; Participation des groupes concernés : 51% ; Rigueur d'élaboration : 48% ; Clarté et présentation : 78% ; Applicabilité : 55% ; Indépendance éditoriale : 58%. Les meilleurs scores concernaient la présentation et la lisibilité de la RBP. Les domaines concernant la déclaration de conflits d'intérêts, la méthodologie de recherche de preuves et l'applicabilité ont obtenu les scores les plus bas ainsi que les taux de réponses les plus faibles.

CONCLUSION : Si l'évaluation par la grille AGREE 2 ne montrait pas d'erreur méthodologique majeure, la principale limite de ces RBP était le faible niveau de preuve. Les données récentes ne montrent pas de réelle efficacité clinique des anti-diabétiques oraux, aussi il semble que l'HbA1c doive être remise en cause en tant que critère de suivi et d'équilibre de traitement.

L'assouplissement des cibles d'HbA1c est un premier changement dans ce sens. L'accent doit être mis sur les règles hygiéno-diététiques et l'éducation thérapeutique afin de favoriser la qualité de vie du patient.

MOTS CLES : Diabète de type 2, Recommandations de Bonne Pratique, Evaluation, AGREE 2, Médecine Générale, HbA1c.