



Faculté de médecine

Année 2022/2023

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

**Anne ROUSSEAU**

Née le 24 Aout 1994 à Chambray-lès-Tours (37)

---

### TITRE

Perception des analogues de GLP-1 par les médecins généralistes en Indre-et-Loire : étude qualitative

---

Présentée et soutenue publiquement le **12/01/2023** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Clarisse DIBAO-DINA, Médecine Générale, PU, Faculté de médecine - Tours

Membres du Jury :

*Docteur Jérôme ROUMY, Biophysique et médecine nucléaire, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours*

*Docteur Adrien MENARD, Médecine générale, SSR Bois-Gibert – Ballan-Miré*

*Directeur de thèse : Docteur Elise PINTO DA ROCHA, PH, Endocrinologie – Orléans*



# **Perception des analogues de GLP-1 par les médecins généralistes en Indre-et-Loire : étude qualitative**

## **RESUME**

**INTRODUCTION** : Les thérapeutiques antidiabétiques sont de plus en plus nombreuses, ainsi que les recommandations qui en découlent. Les analogues de GLP-1 font partie de ces nouvelles classes, et s'inscrivent progressivement dans la pratique des omnipraticiens.

**OBJECTIF** : Recueillir les perceptions des médecins généralistes d'Indre-et-Loire vis-à-vis des analogues de GLP-1

**METHODE** : Etude qualitative basée sur des entretiens semi-dirigés, auprès de médecins généralistes thésés installés dans le département de l'Indre et Loire, exerçant en soins primaires. Le recrutement s'est fait de proche en proche, avec échantillon raisonné pour une variation maximale des profils. Les entretiens ont été tenus au moment et au lieu choisis par les médecins. Le recueil des données s'est fait par enregistrement avec retranscription intégrale et anonymisation des verbatims. L'analyse des données est inspirée de l'analyse inductive généralisée. Une triangulation des données a été permise par un double codage.

**RESULTAT** : 10 entretiens ont été conduits. La suffisance des données a été atteinte au 9<sup>ème</sup> entretien. De manière globale, les médecins retrouvaient dans ce traitement les propriétés qu'ils recherchent lorsqu'ils instaurent un antidiabétique : efficacité et tolérance. Cependant, ils restaient sceptiques sur le bénéfice cardiovasculaire et les effets à long terme. Cette classe était également perçue comme facile d'utilisation avec toutefois un bémol sur la forme d'administration. Les praticiens semblaient gênés par l'absence de recommandation claire quant à la place de cette thérapeutique, ce qui nécessitait le recours au spécialiste. Le traitement ne semblait pas poser de problème sur le plan financier.

**CONCLUSION** : Les praticiens perçoivent les analogues de GLP-1 comme un traitement efficace biologiquement et cliniquement, et bien toléré. Cependant il ne répondrait pas pour l'instant à l'objectif principal des médecins qui est le bénéfice cardiovasculaire. Les médecins regrettaient l'absence d'homogénéité dans les recommandations.

**Mots clés** : Diabète de type 2, analogues de GLP-1, médecine générale, recommandations, cardiovasculaire.

# **View of GLP-1 analogues by general practitioners in Indre-et-Loire: qualitative study**

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Antidiabetic therapeutics are becoming more and more common, as well as the following recommendations. GLP-1 analogues are part of these new classes and are gradually becoming part of every general practitioner's daily practice.

**OBJECTIVE:** To collect the views of general practitioners in Indre-et-Loire regarding GLP-1 analogues.

**METHOD:** Qualitative study based on semi-structured interviews with general practitioners in the Indre-et-Loire department, practicing in primary care. The recruitment was done step by step, with a reasoned sample for a maximum variation of profiles. The interviews were held at the time and place chosen by the physicians. Data collection was done by tape recording with full transcription and anonymization of the verbatims. Data analysis was based on generalized inductive analysis. Triangulation of the data was made possible by double coding.

**RESULT:** 10 interviews were conducted. Data sufficiency was reached at the 9th interview. Overall, regarding these drugs, the physicians have found the properties they were looking for when introducing an antidiabetic drug: efficacy and tolerance. However, they remained sceptical about the cardiovascular benefit and long-term effects. This class of drugs was also perceived as easy to use, although the form of administration was a concern. General practitioners seemed to be bothered by the absence of clear recommendations as to the place of this therapy, which required recourse to a specialist. The treatment did not appear to be financially problematic.

**CONCLUSION:** Practitioners perceive GLP-1 analogues to be biologically and clinically effective and well tolerated. However, it would not currently meet the physicians' primary objective of cardiovascular benefit. Physicians regretted the lack of homogeneity in the recommendations.

**Keywords:** type 2 diabetes, GLP-1 analogues, general practice, recommendations, cardiovascular

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

**DOYEN**  
**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**  
Pr Henri MARRET

**ASSESSEURS**  
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*  
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**  
Mme Carole ACCOLAS

\*\*\*\*\*

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

**PROFESSEURS EMERITES**  
Pr Daniel ALISON  
Pr Gilles BODY  
Pr Philippe COLOMBAT  
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr Pascal DUMONT  
Pr Bernard FOUQUET  
Pr Yves GRUEL  
Pr Gérard LORETTE  
Pr Dominique PERROTIN  
Pr Philippe ROSSET

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

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
APETOH Lionel .....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David .....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas .....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent .....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DI GUISTO Caroline .....	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie

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

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien .....Soins palliatifs  
ROBERT Jean.....Médecine Générale

## PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....Médecine interne  
BARBIER Louise.....Chirurgie digestive  
BINET Aurélien .....Chirurgie infantile  
BISSON Arnaud .....Cardiologie (CHRO)  
BRUNAUT Paul .....Psychiatrie d'adultes, addictologie  
CAILLE Agnès .....Biostat., informatique médical et technologies de communication  
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....Rhumatologie (au 01/10/2021)  
CLEMENTY Nicolas .....Cardiologie  
DENIS Frédéric.....Odontologie  
DOMELIER Anne-Sophie .....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière  
DUFOUR Diane .....Biophysique et médecine nucléaire  
ELKRIEF Laure.....Hépatologie – gastroentérologie  
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques  
GUILLEUX Valérie.....Immunologie  
HOARAU Cyrille.....Immunologie

LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno .....	Pédiatrie
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste .....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline .....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

---

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

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

---

AUMARECHAL Alain .....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle .....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime .....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

## CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

---

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GUEGUINO Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille .....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT

---

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

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

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

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
------------------------	-------------

### *Pour l'Ethique Médicale*

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

# **REMERCIEMENTS**

## **AUX MEMBRE DU JURY**

**A Madame le Professeur Clarisse DIBAO-DINA, Présidente du jury,**

De votre enseignement dans cette spécialité qu'est la Médecine générale.

De m'avoir fait l'honneur de bien vouloir présider ce jury de thèse.

Soyez assurée, Madame, de mon plus grand respect et de ma profonde gratitude.

**A Madame le Docteur Elise PINTO DA ROCHA, Directrice de thèse**

D'avoir accepté de m'accompagner pour ce sujet de thèse, je vous remercie pour votre bienveillance, votre disponibilité et votre gentillesse.

De m'avoir épaulée tout au long de ce travail.

De m'avoir accueillie en stage et de m'avoir donné goût à l'endocrinologie, et plus particulièrement la diabétologie. Merci

**A Monsieur le Docteur Jérôme ROUMY,**

De m'avoir accueillie avec bienveillance dans votre équipe et de m'avoir tant appris.

De vos conseils avisés et de votre confiance.

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

**A Monsieur le Docteur Adrien MENARD,**

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

# **REMERCIEMENTS**

## **A MES PROCHES**

### **A mes parents, Sandrine et Philippe,**

De votre Amour sans faille, votre présence à mes côtés pendant toutes ces années, vos conseils avisés, votre gentillesse et bienveillance. Sans vous, rien n'aurait été possible, vous m'avez portée dans les moments difficiles comme dans les moments de liesse. Je mesure tout votre Amour et vous aime de tout mon cœur.

### **A Valentin,**

De ton amour infini, ta gentillesse, ton soutien dans tous les domaines de ma vie, tes encouragements. Ces années passées me donnent hâte du futur. J'ai trouvé mon meilleur ami et mon amour. Je t'aime.

### **A mes frères, Jean-Baptiste et Raphaël, et ma belle-sœur, Roselyne, et ma nièce, Fanny (les twisted)**

Pour tous ces moments partagés, notre complicité, tous ces fous rires et ces scénarios qui n'ont aucun sens.

Mais aussi votre soutien toutes ces années, Merci.

### **A ma grand-mère Jeannine et mon grand-père Jean-Pol, qui nous a quitté l'hiver dernier,**

De votre Amour sans faille et votre gentillesse, votre accompagnement dans les moments difficiles, toutes ces vacances délicieuses, tous ces souvenirs gravés que je garde précieusement. Merci du fond du cœur.

### **A ma grand-mère Micheline,**

De ta gentillesse, ton optimisme, ton énergie et ta vision de la vie. Pour ton écoute et tes conseils, Merci.

### **A ma belle-famille, Karine et Philippe, ma belle-sœur Laurianne,**

De votre accueil, votre gentillesse, merci de me laisser torturer votre fils à ma guise avec votre soutien. Je me réjouis de chaque moment passé avec vous. Merci.

### **A Elodie PAYET et son petit bébé Ines,**

De m'avoir supporté ces longues, longues, longues années... D'avoir effectué ensemble tout ce parcours du combattant, que ce soit sur les bancs de la fac ou dans la pelouse de Vallères... Pour tous ces souvenirs partagés,

### **A Wiame POTONNIER,**

De ta Fidélité, ton Ubuesque façon de réviser, notre Complicité et ce Kaléidoscope de souvenirs ensemble.

### **Aux Blaireaux Radioactifs,**

De tous ces souvenirs avec vous, toutes ces journées de lycée et plus rendues plus belles par votre présence, toutes ces soirées incroyables, ces sardines, vous serez toujours dans mon cœur : merci.

### **A Nicolas et Guillaume,**

De tous ces fous rire au dépend d'une certaine personne (le V.), et pour ces glorieux moments, pour cette initiation au feulement ratée.

### **A Carine et Mathias,**

De votre bienveillance et votre attention indéfectible, merci.

**A mon beau-frère Sadko (le monstre noir)** aux aboiements immotivés et aux flaques intempestives.

# **REMERCIEMENTS**

## **A MES MAITRES ET CONFRERES**

**A tous mes maîtres de stage avec une pensée particulière pour Docteur Clément FAZELLY, Docteur Eugénie PEIGNARD, Docteur Romuald TROMPESAUCE ainsi que Docteur Olivier CUVILLIER, Docteur Romain HUMBERT et Docteur Maxime PAUTRAT,**

De vos enseignements et votre accompagnement, vous m'avez donné confiance en moi tout au long de ces stages.

**A l'Equipe d'endocrinologie du CHRO, et particulièrement au Docteur Elise MONGEOIS, Docteur Lucie CLOIX, Docteur Loredana SIMONESCU, Docteur Bienvenu NGANGA-BILECKOT, Docteur Mohamed EL MOUSTAPHA, Docteur Salma GHARIANI et madame Anne-Gaëlle DUVOT,**

De votre accueil chaleureux et de tous vos enseignements.

**Au service d'Echographie de Bretonneau et Trouseau : au Docteur ROULOT Bénédicte, Docteur BLEUZEN Aurore, Docteur GEORGESCU Monica et Docteur AYOUB Jean, Docteur Edouard MACE DE GASTIGNE**

De votre gentillesse, votre confiance et de votre accueil.

**A tous les médecins qui ont accepté de participer à ce travail,**

De votre patience et votre soutien, merci.

**A toutes l'équipe post urgence : Nathan B., Laura B., Romain B., Claire D., Laura F., Célia F., Julien L., Laura L., Mélanie T,**

De ce début d'internat on ne peut plus joyeux, merci pour tous ces moments partagés avec vous et de cet esprit d'entraide.

**Aux hannetons,**

De tous ces apéro-balcons, ces repas régionaux, de ces connaissances exhaustives sur les punaises de lits et autres insectes. Merci pour tous ces moments.

**A Samy,**

De ta connaissance cinématographique et tes goûts musicaux, j'irai faire un tour à Lambé (feat Dr ZAZI).

**A ces co-équipiers de Badminton mais pas que, Paul P., Romain A., Hugo T., Clément D., Louise O., Maxime G., et Marie-Alice D. (bientôt j'espère),**

Respectivement : de tous ces petits plats incroyables et connaissances pointues sur la température d'une fondue ainsi qu'un soutien important ; de ces imitations présidentielles et ces séances basic si fraîches ; de ta bonne humeur constante et cette maîtrise du ballon-nuque ; de vos chatons et surtout de votre joie de vivre ; de votre complicité et votre bonté.

**A mes co-internes : Timothée W., Quentin B., David M., Sandra R., Sophie-Hélène Z., Marc S., DJ Young-Hyun KIM, Camille M., Camille M., Doriane T., Paul C.**

De votre gentillesse et de ces moments partagés

**Aux LANTUS : Audrey G., Rozenn M., Lucas R., Thomas M., Emeline S., Aurélien P., Whitney M., Léa P.**

De m'avoir adoptée et initiée au Molky.

**Aux reines de la BU,**

**Et à tous les autres que je n'aurais pas cités : merci.**

# SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

## **TABLE DES MATIERES :**

I - INTRODUCTION .....	p16
II - ETAT DES CONNAISSANCES .....	p17
A - Le Diabète .....	p17
1- Epidémiologie .....	p17
2- Physiopathologie .....	p20
3- Rôle des incrétines .....	p27
B - Traitements médicamenteux du diabète de type 2 hors insuline .....	p30
1- Biguanides .....	p30
2- Sulfamides hypoglycémiantes .....	p31
3- Glinides .....	p31
4- Inhibiteurs des alphaglucosidases .....	p32
5- Inhibiteurs de DPP4 ou Gliptines .....	p32
6- Analogues de GLP-1 .....	p33
7- Inhibiteurs de SGLT2 ou Gliflozines .....	p35
C - Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 : recommandations HAS 2013 .....	p38
D - Changement de paradigme et recommandations de la Société Francophone du Diabète (2021) .....	p40
1- De l'approche glucocentrée à l'approche patient centrée .....	p40
2- Le bénéfice cardiovasculaire des analogues de GLP-1 .....	p44
3- Recommandations individualisées .....	p49
4- Recommandation de la société francophone du diabète .....	p50
5- Prise de position de l'ADA et l'EASD 2022 .....	p52
E - Place du médecin généraliste et justificatif de l'étude .....	p54
III – MATERIEL et METHODE .....	p56
A - Type d'étude .....	p56
B - Population et échantillonnage .....	p56
C - Recueil des données .....	p56
D - Analyse .....	p57
E - Aspects éthiques .....	p57
IV – RESULTATS .....	p58
A - Caractéristiques de l'échantillon et des entretiens .....	p58
B - Un traitement répondant aux attentes théoriques des médecins .....	p59
1- Une efficacité clinico-biologique recherchée .....	p59
2- Un traitement bien toléré pour améliorer l'observance .....	p61
3- Un mode d'utilisation apprécié pour une catégorie de patients difficiles .....	p61

C - Mais répondant partiellement aux attentes pratiques .....	p63
1- Une voie d'administration redoutée .....	p63
2- Des effets secondaires inquiétants .....	p64
3- Un questionnement sur les effets à long terme .....	p64
D - Un traitement à la main du médecin généraliste ? .....	p65
1- Aller plus loin dans le soin primaire ? .....	p65
2- La coopération avec les confrères spécialistes .....	p66
3- Un traitement perdu dans les différentes recommandations .....	p67
E - Un traitement peu marqué par l'empreinte financière .....	p68
1- Un traitement trop couteux ? .....	p68
2- Face à l'influence de l'industrie pharmaceutique .....	p68
3- Les ROSP .....	p69
V - DISCUSSION .....	p70
A - Résultats .....	p70
1- Réponse aux attentes théoriques .....	p71
2- Un doute sur la mise en pratique .....	p74
3- Prolonger le soin primaire .....	p77
4- Un traitement ne semblant pas susciter de tension particulière par rapport à l'industrie pharmaceutique .....	p79
B - Forces et limites .....	p80
VI – CONCLUSION .....	p82
VII – BIBLIOGRAPHIE .....	p84
VIII – ANNEXES .....	p91
1- Questionnaire d'entretien .....	p91
2- Verbatims .....	p92

## **ABBREVIATIONS**

**DT2** : Diabète de type 2

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**SFD** : Société Francophone du Diabète

**ADA** : American Diabetes Association

**EASD** : European Association for the Study of Diabetes

**FDA** : Food and Drug Administration

**EMA** : European Medicines Agency

**CNGE** : Collège National des Généralistes Enseignants

**ENTRED** : Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**VLDL/LDL** : Very Low Density Lipoprotein / Low Density Lipoprotein

**GLP-1** : Glucagon-Like Peptide 1

**DPP4** : Dipeptidyl peptidase-4

**SGLT 2** : Sodium-Glucose Cotransporter-2

**HbA1c** : Hémoglobine A1c : hémoglobine glyquée

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire

**IDM** : Infarctus Du Myocarde

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**3P-MACE** : 3 Point Major Adverse Cardiovascular Events

**SMR / ASMR** : Service Médical Rendu / Amélioration du Service Médical Rendu

**UKPDS** : United Kingdom Prospective Diabetes Study

**ACCORD** : Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

**ADVANCE** : Action in Diabetes and Vascular Diseases PreterAx and DiamicroN Controlled Evaluation

**VADT** : Veterans Affairs Diabetes Trial

**DCCT** : Diabetes Control and Complications Trial

**EDIC** : Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications

**REWIND** : Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes

**LEADER**: Liraglutide Effect and Action in Diabetes : Evaluation of Cardiovascular Outcome Result

**SUSTAIN-6**: Trial to evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes

**PIIONEER – 6**: Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment

**TROPHIES** : The Real-World Observational Prospective Study of Health Outcomes with Dulaglutide and Liraglutide in Type 2 Diabetes Patients

# **I. Introduction**

Depuis plusieurs années le diabète de type 2 (DT2) est en pleine expansion au niveau mondial. Cette maladie, dont l'évolution est longtemps silencieuse, est responsable de plusieurs complications et fait l'objet de nombreuses recherches tant au niveau physiologique, thérapeutique qu'épidémiologique. De nombreuses molécules sont aujourd'hui disponibles, avec une évolution des recommandations au fur et à mesure par les sociétés savantes, considérant les bénéfices et les risques de ces traitements ainsi que les souhaits et différentes comorbidités des patients.

Dans la majorité des cas, le diagnostic de DT2 est posé par le médecin généraliste. Toutefois, en médecine générale, la prescription d'un traitement doit s'inscrire dans une dynamique relationnelle riche entre le médecin et le patient, et ce d'autant plus que le DT2 est une pathologie complexe et multifactorielle avec un arsenal thérapeutique important. Il s'agit donc d'individualiser la prise en charge des patients tout en évitant l'inertie thérapeutique.

Par ailleurs, à plus large échelle, le généraliste omnipraticien se retrouve face à une accélération des études scientifiques toutes spécialités confondues devant l'amener à adapter ses pratiques de manière continue à une époque où sa charge de travail ne cesse d'augmenter

C'est dans ce contexte qu'en 2007, les premières molécules sur la voie des incréтины sont mises sur le marché, avec les gliptines (inhibiteurs de la DPP4), puis les analogues de GLP-1. Depuis, on retrouve plusieurs spécialités dans cette dernière classe ayant apporté leur preuve tant au niveau de la baisse de l'hémoglobine glyquée que sur la protection cardiovasculaire des patients DT2, contrairement à certaines classes thérapeutiques.

Cependant, ces traitements semblent parfois boudés par les médecins généralistes comparés aux autres antidiabétiques oraux. De même, leur place au sein des recommandations HAS de 2013 est plutôt éloignée avec une indication en général en 3<sup>ème</sup> intention.

Devant ces éléments, la question concernant la perception par les médecins généralistes sur les analogues du Glucagon-Like peptide 1 (GLP-1) se pose, et ce questionnement est renforcé par les nouvelles recommandations de la société francophone de diabétologie, de l'American Diabetes Association et de l'European Association for the Study of Diabetes, qui placent ce traitement en 2<sup>ème</sup> voire 1<sup>re</sup> intention. C'est dans ce cadre que nous avons mené cette étude qualitative en interrogeant différents médecins généralistes d'Indre et Loire sur leurs perceptions vis à vis de cette classe médicamenteuse, leurs attentes et leurs réticences éventuelles.

## **II. Etat des connaissances**

### **A. Le diabète**

#### **1. Epidémiologie**

##### **❖ A l'échelle mondiale :**

Selon la fédération internationale du diabète (1), en 2021, le diabète tous types confondus affecte plus de 537 millions de personnes dans le monde, soit 1 personne sur 10, dont 61 millions en Europe. Avec 6,7 millions de personnes décédées (soit une augmentation de 2,5 millions par rapport à 2019), il s'agit d'un enjeu de santé publique majeur.

Etant une pathologie insidieuse, on estime qu'un tiers des diabètes de type 2 ne serait pas diagnostiqué, ce qui équivaut à 232 millions de cas.

Selon les prévisions, la prévalence du diabète de type 2 atteindra 783 millions en 2045.

L'augmentation de l'espérance de vie a également un impact majeur, ayant multiplié par 4 l'incidence et la prévalence du diabète de type 2.

L'incidence et la prévalence du diabète de type 2 varient selon la région géographique, avec trois quarts des patients vivant dans des pays à revenus faibles à moyens.

Les patients diabétiques tous types confondus ont 2 à 4 fois plus de risque cardiovasculaire comparés à une population indemne de diabète ; ce risque atteint 75% chez les patients diabétiques de type 2. Il croît avec le mauvais contrôle glycémique et reste la principale cause de mortalité chez les patients diabétiques de type 2, ces événements apparaissant environ 15 ans plus tôt que chez le reste de la population.

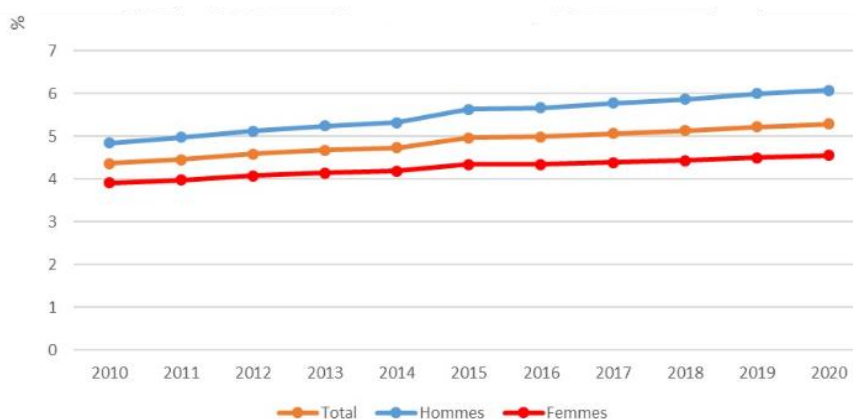
De manière plus générale, les complications dans le diabète de type 2 correspondent, selon une prévalence décroissante, à (2):

- Neuropathie : 31-73 %
- Néphropathie : 29-61 %
- Rétinopathie : 34 %
- Pathologie artérielle périphérique : 16-29 %
- Insuffisance cardiaque : 19-26 %
- Pathologies coronariennes : 14-21 %
- Accident vasculaire cérébral : 8-12 %

## ❖ En France :

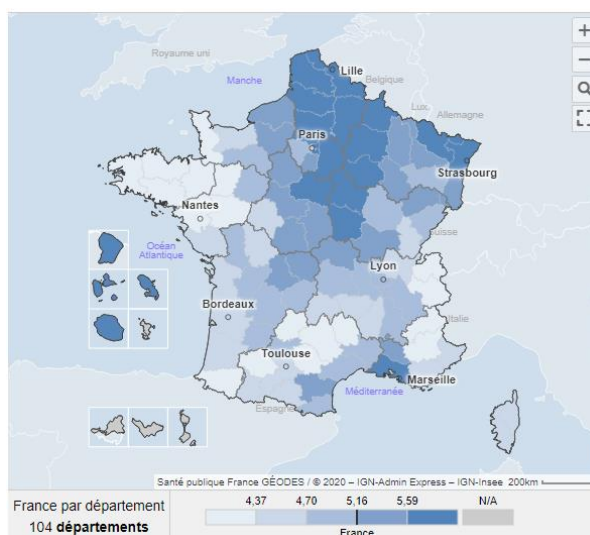
Selon la fédération internationale du Diabète et santé Publique France (3) (4), en 2021, dans la population de 20 à 79 ans, 3,9 millions de personnes sont diabétiques tous types confondus, soit 5,3% de la population. Parmi eux, la prévalence estimée des patients diabétiques non diagnostiqués s'élève à 1,1 million (soit 27,9%).

Un homme sur cinq âgé de 70 à 85 ans et une femme sur sept âgée de 75 à 85ans sont traités pour un diabète.



**Figure 1 :** Taux brut de prévalence du diabète traité pharmacologiquement en France (4)

Cette prévalence est plus élevée dans les départements d'Outre-mer (près de deux fois plus que la moyenne nationale). Elle est également plus élevée dans le Nord et le Nord Est de la métropole. En revanche, on retrouve une prévalence moindre en Bretagne, Loire-Atlantique, Hautes-Alpes et Mayenne.



**Figure 2 :** Taux de prévalence standardisé du diabète traité pharmacologiquement (tous types) en % - hommes et femmes – 2021 (5).

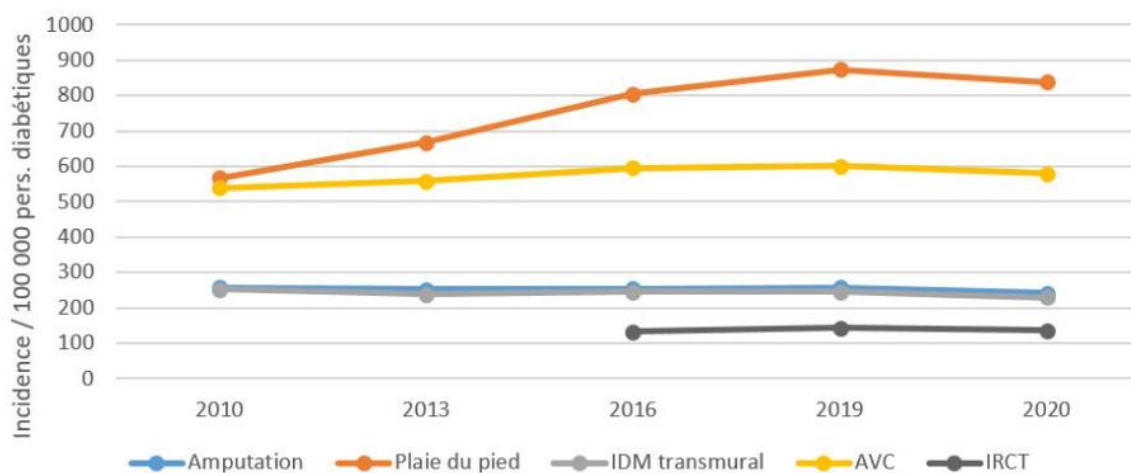
En Indre et Loire, en 2021, le taux de prévalence du diabète traité pharmacologiquement (hommes et femmes) s'élève à 4,65 % (5).

Concernant les complications du diabète en France, leurs prévalences s'élèvent à :

- Pathologie coronarienne : 14,8%,
- Pathologie artérielle périphérique : 9,2%
- Neuropathie : 7,5%
- Accident vasculaire cérébral : 5,6%
- Insuffisance cardiaque : 5,2%
- Néphropathie : 2,7%
- Rétinopathie : 2,7%

	Complications macroangiopathiques				Complications microangiopathiques		
	Coronaropathie	Artériopathie périphérique	AVC	Insuffisance cardiaque	Neuropathie	Rétinopathie	Néphropathie
<b>Prévalence (%)</b>	14,8	9,2	5,6	5,2	7,5	2,7	2,7

**Tableau 1 :** Prévalences de complications dans le diabète de type 2 en France.



**Figure 3 :** Evolution de l'incidence des hospitalisations pour complications liées au diabète en France entre 2010 et 2020 (4)

La prise en charge du diabète et de ses complications représente un coût moyen de 5252 € par personne sur l'année 2021.

L'étude ENTRED 3 (6), mise en œuvre par Santé publique France à financement public étudie également l'évolution du diabète en France et notamment :

- Les caractéristiques des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement, leur niveau socio-économique
- L'état de santé lié au diabète
- Le coût des soins
- Le parcours de soins
- Le recours aux soins et l'adhésion au traitement
- La qualité des soins
- La mortalité par cause spécifique

8138 personnes ont participé au suivi de cohorte et 3166 ont répondu à un questionnaire. Les premiers résultats parus en 11/2022 se portent sur les comorbidités associées au diabète de type 2 :

- 80,1% des patients souffraient de surpoids/obésité
- 77,6% d'hypertension traitée
- 63,8% de dyslipidémie traitée
- 13,4% de tabagisme
- 7% de consommation d'alcool élevée ou sévère.

Cela rajoute un argument pour considérer cette population comme étant à risque cardiovasculaire.

## **2. Physiopathologie**

Les paragraphes suivants ont été rédigés sur la base du référentiel d'endocrinologie écrit par la Société Française d'Endocrinologie, et de l'article Pathophysiologie of type 2 Diabetes Mellitus publié dans l'International Journal of Molecular Sciences en 2020 (7,8). Il nous a paru nécessaire de rappeler certaines connaissances en physiopathologie de cette maladie, car cela explique les mécanismes d'action de certaines thérapeutiques.

Selon l'OMS, le diabète type 2 est une maladie métabolique chronique caractérisée par une élévation du taux de glucose dans le sang, conduisant à long terme à des dommages cardiaques, vasculaires, ophtalmologiques, rénaux et neurologiques. Le diagnostic est en effet posé par la mesure de la glycémie :

- Taux à jeun supérieur ou égal à 1,26 g/L sur deux mesures consécutives
- Taux supérieur à 2 g/L sur une mesure, quel que soit le moment de la journée, associé à des signes cliniques d'hyperglycémie (asthénie, syndrome polyuro-polydipsique, confusion).

L'hyperglycémie reste longtemps asymptomatique, et la maladie est découverte dans la majorité des cas de façon fortuite à l'occasion d'un bilan biologique, ou plus rarement en cas de complication.

### ❖ Facteurs de risque :

Les facteurs de risque de diabète de type 2 sont une combinaison complexe de facteurs héréditaires, génétiques, métaboliques et environnementaux.

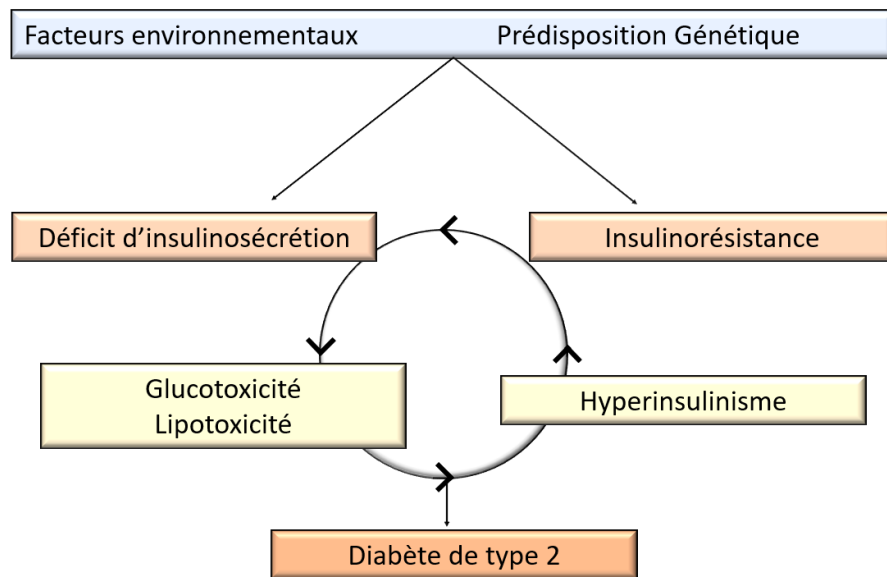
- **Ethnicité, histoire familiale et prédispositions génétiques** : on retrouve un lien entre les origines ethniques (Japonais, hispaniques et natifs américains) et des phénotypes spécifiques, augmentant la prédisposition à l'insulino résistance.  
Sur le plan génétique, de nombreux loci impliqués sont en lien avec la sécrétion d'insuline et de manière moindre avec l'insulinorésistance. Il s'agit d'un mécanisme hautement polygénique. La composante génétique serait de l'ordre de 40% dans le diabète de type 2.
- **Sédentarité, régime hyper calorique et obésité** : Il s'agit en grande partie d'une hérédité dite comportementale. Concernant l'obésité, il s'agit du facteur de risque montrant le lien le plus fort avec le diabète : il existe une corrélation forte entre l'insulinosensibilité et la teneur en graisse corporelle (9).

### ❖ Mécanismes d'apparition :

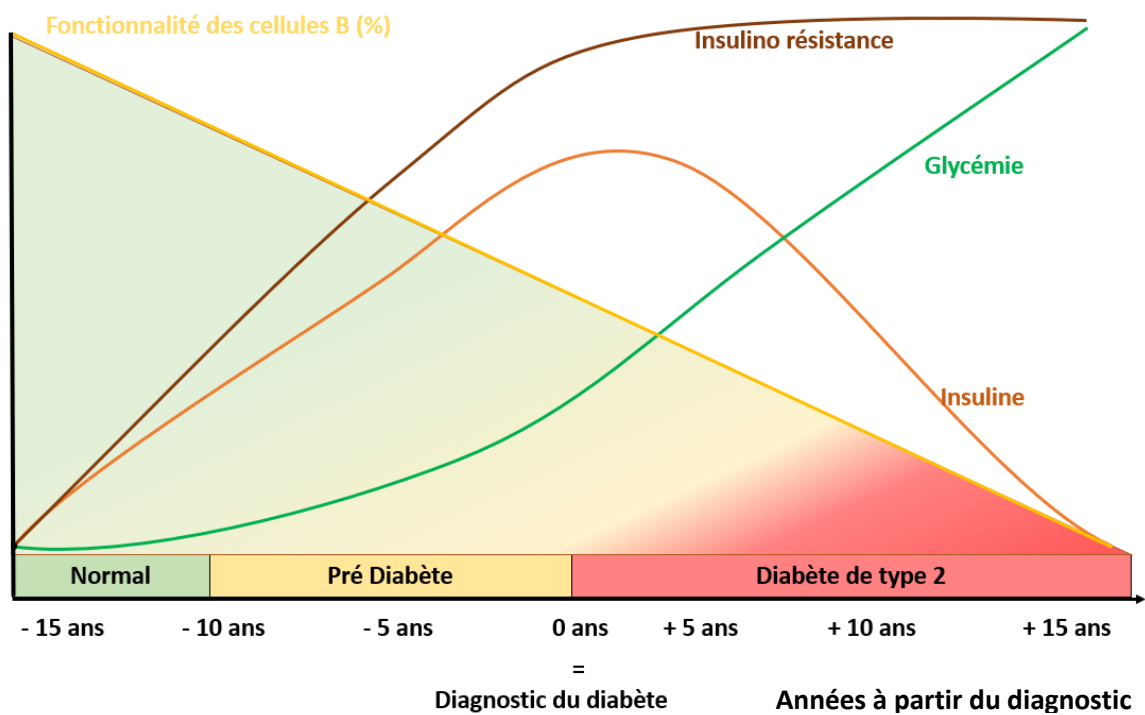
Ces différents éléments sont à l'origine des deux mécanismes majeurs dans la physiopathologie du diabète de type 2 : **l'altération des capacités d'insulinosécrétion** des cellules bêta du pancréas, avec un déterminisme plutôt génétique, et **l'insulinorésistance** avec un déterminisme environnemental (sédentarité, alimentation excessive et de mauvaise qualité nutritionnelle) (**Figure 4**).

Le passage de l'état prédiabétique au diabète de type 2 est caractérisé par 3 changements (**Figure 5**) :

- Tout d'abord une diminution de la fonction des cellules  $\beta$  du pancréas et de l'insulinosécrétion compensatrice : c'est une transition cruciale dans l'histoire de la maladie
- Puis une augmentation de la production hépatique de glucose, probablement secondaire à la sécrétion excessive de glucagon, l'excès d'acides gras et d'adipocytokines
- Enfin, une augmentation de la résistance des muscles à l'insuline, liée à une obésité et donc un excès d'acides gras.



**Figure 4 :** Physiopathologie du diabète : entretien des phénomènes d'insulinopénie / insulinorésistance



**Figure 5 :** Histoire de la maladie du diabète corrélée aux variations de glycémie, d'insuline et de l'insulino résistance.

○ **Déficit d'insulinosécrétion :**

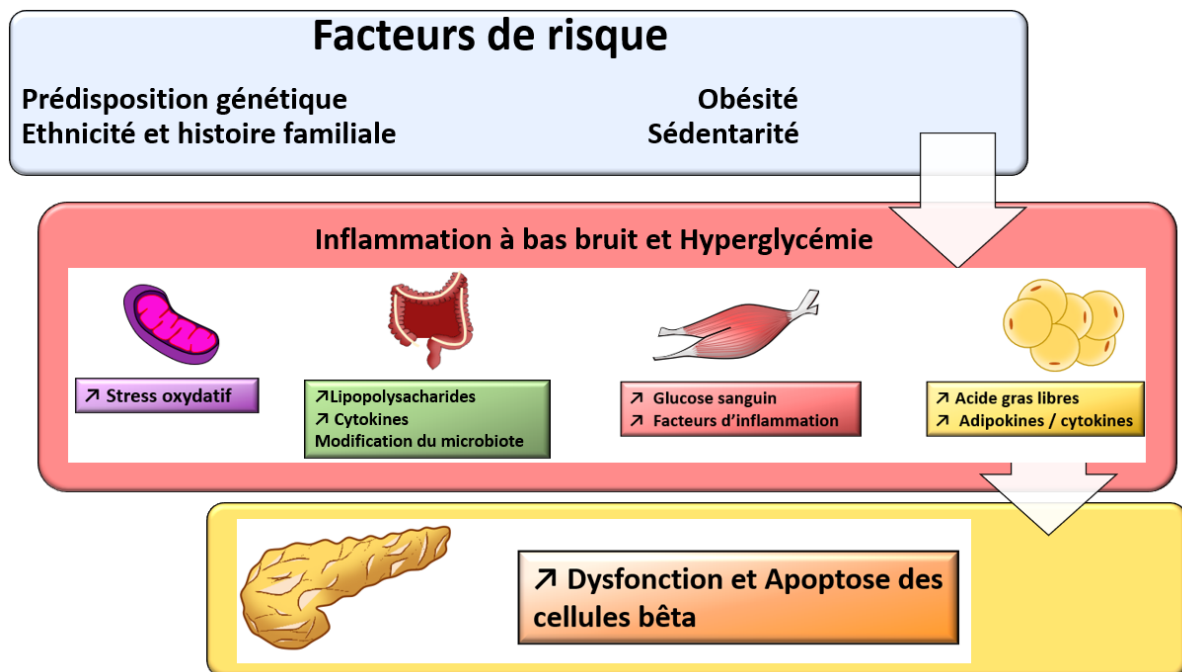
Concernant l'altération des **capacités d'insulinosécrétion** : tous les diabètes sont dus à l'incapacité de produire assez d'insuline pour subvenir aux besoins de l'organisme, qu'ils soient normaux comme dans le diabète de type 1 ou élevés chez les sujets résistants à l'action de l'insuline dans le diabète de type 2. Même si on note une élévation de la production d'insuline, celle-ci est proportionnellement trop faible par rapport au niveau de sensibilité à l'insuline qui, lui, est généralement réduit.

Plusieurs mécanismes sont en cause :

- **Sédentarité** : La diminution de l'activité physique et l'augmentation des comportements sédentaires constitue le lien entre obésité et diabète de type 2. L'activité physique permet d'augmenter la consommation de glucose diminuant le taux de glucose dans le sang de 40% et de diminuer le tissu adipeux intra abdominal. Elle peut également réduire voire avoir un effet inverse sur l'inflammation et le stress oxydatif qui sont des facteurs de prédisposition du diabète de type 2, et donc prévenir son apparition.
- **Obésité et facteurs nutritionnels** : Le régime haut en calories augmente le taux de glucose circulant ainsi que le taux d'acides gras circulants et la taille des adipocytes. En conséquence la vascularisation se dégrade générant des molécules inflammatoires ainsi qu'un stress oxydatif appelé inflammation métabolique (via les cytokines inflammatoires et adipokines). Ces éléments sont clés dans la physiopathologie du diabète de type 2.
- **Dysbiose intestinale** : Les multiples espèces microbiennes composant le microbiote intestinal modulent le système immunitaire et la réponse inflammatoire. Les modifications de ce microbiote dues à certains facteurs (âge, la nutrition, les prédispositions génétiques) participent aux modifications métaboliques et jouent un rôle important dans l'apparition du diabète (environnement inflammatoire). Le microbiote intestinal joue également un rôle dans la prolifération des cellules bêta du pancréas et la synthèse d'insuline.
- **Dysfonction mitochondriale** : Le stress oxydatif, les mutations génétiques et la dysfonction de la biogenèse mitochondriale sont étroitement liés au développement du diabète de type 2. Un déséquilibre entre apport énergétique et dépense mène à une dysfonction mitochondriale. Cette dysfonction est également fortement impliquée dans l'insulinorésistance, notamment au niveau hépatique. C'est une relation bidirectionnelle : d'un côté l'insulino-résistance conduit à la dysfonction mitochondriale, et la dysfonction mitochondriale prédispose les patients à développer un diabète de type 2.

Ces différents éléments induisent une dysfonction des cellules bêta : lieu de la synthèse et sécrétion d'insuline. La dysfonction des cellules bêta est généralement associée à leur apoptose. Cette mort cellulaire prématurée est liée à de multiples facteurs :

- Une inflammation chronique
- Un stress oxydatif dus à l'obésité et au régime hypercalorique ainsi qu'à l'hyperglycémie.
- Une susceptibilité génétique conduisant à la perte d'intégrité des îlots de Langerhans.
- Une hyperglycémie induisant une augmentation de la synthèse d'insuline, conduisant à son accumulation défectueuse et générant également un stress oxydatif (activation d'espèces ROS).
- 

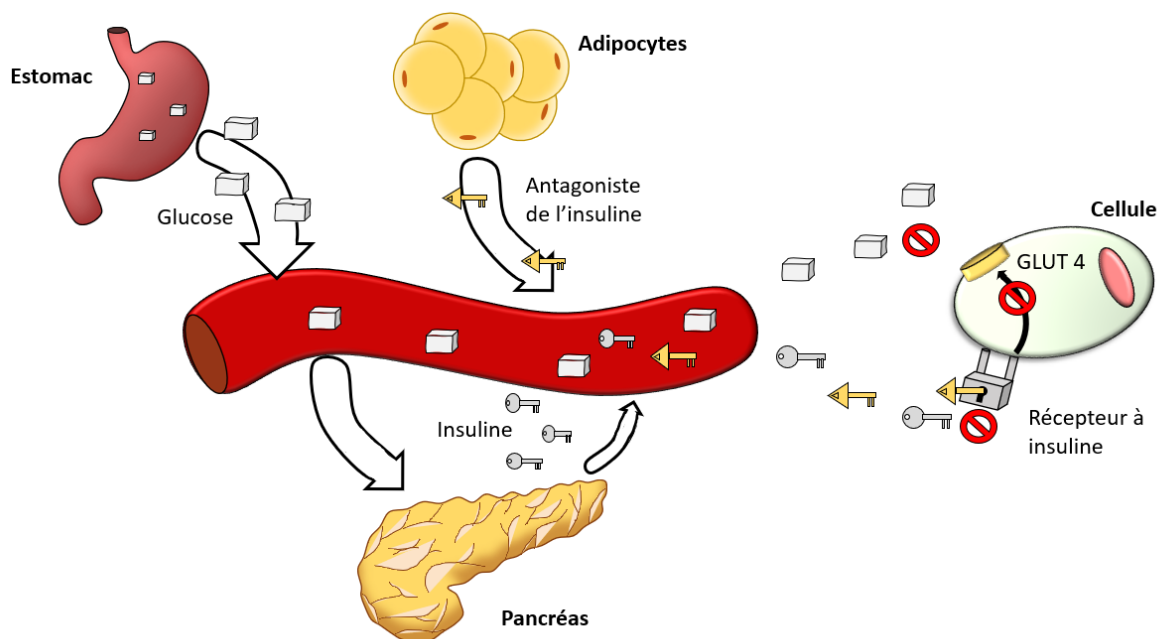


**Figure 6 :** Facteurs de risque et conséquences pathologiques des organes cibles entraînant la dysfonction des fonctions exocrines du pancréas.

Tous ces éléments conduisent donc à une dysfonction des îlots pancréatiques et donc une déficience de la régulation du taux d'insuline par rapport au taux de glucose sanguin (**Figure 6**). Ce défaut de fonctionnement est ensuite accompagné par une réduction de la masse totale des cellules bêta d'environ 65%. La capacité d'insulinosécrétion du pancréas est réduite de 50% quand apparaît l'hyperglycémie à jeun.

○ **Insulinorésistance :**

L'insulinorésistance se caractérise par la nécessité d'augmenter la concentration d'insuline pour obtenir une réponse au niveau de ses organes cibles : muscles squelettiques, foie et adipocytes (**Figure 7**). Cette insulinorésistance est causée par la présence d'antagoniste de l'insuline dans le sang, altérant les récepteurs à l'insuline ou ses voies de signalisation (et non pas une diminution du nombre de récepteurs de l'insuline).



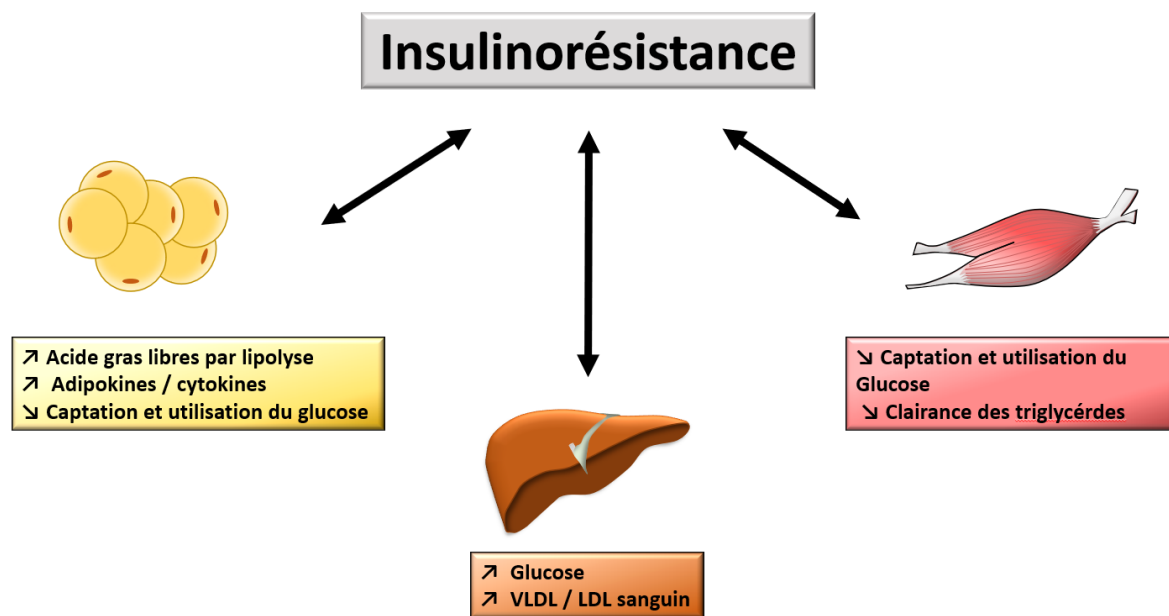
**Figure 7 :** Mécanismes liés à l'insulinorésistance : production par les adipocytes notamment d'antagoniste de l'insuline, à l'origine de la dysfonction des récepteurs à l'insuline

Au niveau des différents organes cibles :

- **Muscles squelettiques :** l'insulinorésistance au niveau des muscles squelettiques est considérée comme le facteur (hors pancréas) le plus important dans le développement du diabète : la diminution de transport du glucose au niveau musculaire est corrélée à la sévérité du diabète.
- **Tissu adipeux :** L'insulinorésistance adipeuse diminue l'absorption du glucose, favorise la lipolyse et augmente l'excrétion d'acides gras dans le sang. On parle alors d'un phénomène de lipotoxicité : via l'augmentation des acides gras libres circulants, on note une aggravation des anomalies d'insulinosécrétion et une augmentation de l'insulinorésistance (diminution de la cascade de signalisation insulinaire).

- **Foie** : Comme dans le tissu adipeux, l'insulinorésistance au niveau du foie augmente la production de protéines pro-inflammatoires. Cela entraîne un état d'inflammation chronique dit stéato-hépatite, qui favorise à son tour l'insulinorésistance au niveau du foie.

De plus, on retrouve une augmentation de la gluconéogenèse, favorisée par une hyperglucagonémie et une concentration élevée d'acides gras libres tout au long de la journée.



**Figure 8 :** Mécanismes d'apparition et d'entretien de l'insulinorésistance au niveau du tissu adipeux, hépatique et musculaire.

Il faut cependant retenir que l'insulinorésistance n'est pas un paramètre fixe : cette résistance peut être diminuée par l'obtention d'un amaigrissement, une augmentation de l'activité physique et une réduction de différents types de stress physiques ou psychiques.

L'ensemble de ces mécanismes (déficit d'insulinosécrétion et apparition de l'insulinorésistance) mènent à un état de glucotoxicité : l'hyperglycémie aggrave la résistance à l'action de l'insuline et les anomalies de sécrétion. Ce mécanisme est également en partie réversible par un contrôle glycémique strict prolongé.

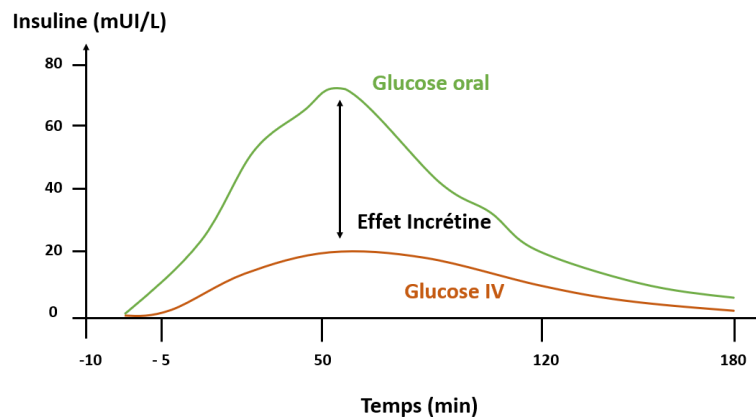
On retrouve donc plusieurs mécanismes au développement du diabète, et donc plusieurs cibles thérapeutiques. Pour ce travail, nous nous intéresserons particulièrement au rôle des incrétines dans le diabète.

### 3. Le rôle des incrétines

#### ❖ Les incrétines :

Les incrétines, peptides découverts au début du XXème siècle sont responsables de « l'effet incrétine ». Cet effet correspond à l'augmentation de l'insulinosécrétion en réponse au glucose oral comparativement à celle obtenue après injection de glucose en intra-veineuse (IV), afin d'obtenir le même profil glycémique (**Figure 9**).

Les incrétines potentialisent l'effet du glucose sur la sécrétion de l'insuline : on estime que 50 à 60% de l'insuline sécrétée pendant un repas résulte de l'effet des incrétines. Ces dernières sont libérées par des cellules endocrines de l'épithélium intestinal lors du passage des nutriments.

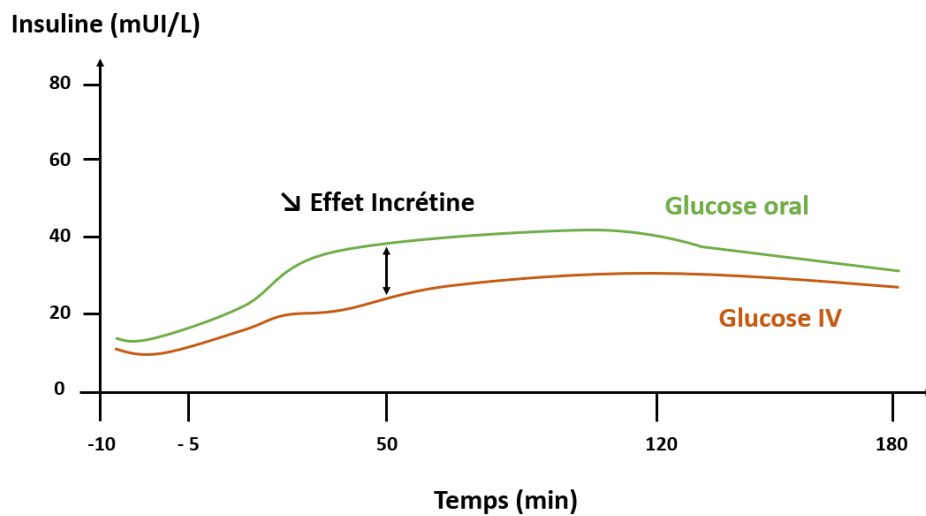


**Figure 9 :** Effet incrétine : variation de sécrétion d'insuline entre administration orale ou administration IV du glucose : on note une nette augmentation de l'insuline circulant après prise orale du glucose, comparé à la prise IV.

On retrouve 2 types principaux d'incrétines chez l'homme : le Glucose-dependent insulintropic peptide (GIP) et le Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1), produits respectivement par les cellules K du duodénum et les cellules L de l'iléon et du côlon proximal en réponse au repas. Leur action passe par la liaison à des récepteurs spécifiques, mais également par des mécanismes indirects impliquant le système nerveux.

Chez les patients diabétiques de type 2, l'effet incrétine est globalement réduit (**Figure 10**) :

- La sécrétion de GIP est maintenue, mais l'action insulinothèque est altérée.
- La sécrétion de GLP-1 est diminuée alors que l'action insulinothèque est préservée, ce qui fait de ce peptide un candidat pour la thérapeutique.



**Figure 10 :** Diminution de l'effet incrétine chez les patients diabétiques de type 2 : pour une prise similaire de glucose oral et IV, la différence de sécrétion d'insuline est amoindrie.

#### ❖ Le GLP-1 :

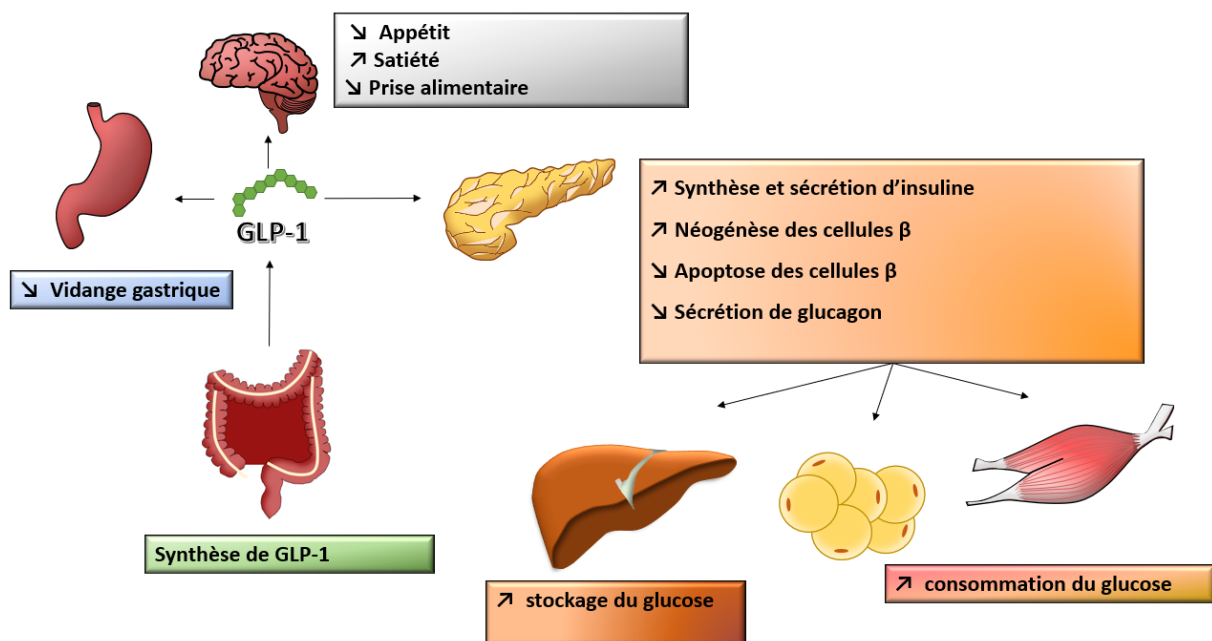
Le GLP-1 fait partie de la famille du Glucagon, produit par le gène du proglucagon. Il est libéré dans la circulation dans les minutes suivant l'ingestion orale de nutriments. Cela suggère que sa sécrétion est contrôlée par des facteurs neuroendocriniens initiés par l'entrée des aliments dans la partie proximale du tube digestif.

Le peptide est ensuite rapidement dégradé par l'enzyme DPP-4, exprimée de manière ubiquitaire. Il est clivé en forme active et génère un peptide inactif, voire ayant une action antagoniste. La demi-vie du GLP-1 est de l'ordre d'une à deux minutes.

Le récepteur GLP-1 est exprimé au niveau du tractus gastro-intestinal, du pancréas endocrine, des poumons, des reins, du cœur et de plusieurs régions cérébrales (hypothalamus, noyau du tractus solitaire et area postrema). Sa fixation augmente la concentration cytosolique de calcium qui, pour les cellules bêta du pancréas, stimule l'exocytose des granules de sécrétion d'insuline.

Les actions du GLP-1 participent toutes à l'amélioration de la tolérance au glucose (**Figure 11**) :

- **Stimulation de la sécrétion de l'insuline**, glucodépendante. Le GLP-1 active la transcription du gène de l'insuline et toutes les étapes de la biosynthèse de l'insuline, augmentant la disponibilité de l'insuline pour sa propre sécrétion.
- **Inhibition de la sécrétion de glucagon** : effet également glucodépendant, expliquant les effets bénéfiques sur la production hépatique de glucose.
- **Augmentation de la sensibilité à l'insuline**
- **Effets trophiques et protecteurs sur la cellule bêta** : stimulation de la prolifération et de la néogénèse des cellules  $\beta$  et protection contre l'apoptose induite par la glucotoxicité, la lipotoxicité.
- **Effets sur la prise alimentaire** : le GLP-1 a un effet inhibiteur sur la motilité gastro-intestinale et en particulier sur la vidange gastrique. Cet effet est dose dépendant. L'administration chronique de GLP-1 diminue la prise alimentaire entraînant une perte de poids. Cet effet serait dû à la fois à un rassasiement et à la satiété.



**Figure 11** : Mécanismes d'action du GLP-1 au niveau des différents organes cibles

Du fait de sa demi-vie très courte liée à l'action de la DPP-4 et son élimination rénale, l'utilisation du GLP-1 natif comme traitement du diabète de type 2 est illusoire.

Deux stratégies thérapeutiques ont été adoptées : les analogues de GLP-1 injectables résistants à l'action de la DPP-4 et l'utilisation de traitement oraux inhibant la DPP-4 (10,11).

## B. Traitements médicamenteux du diabète type 2 hors insuline

Les objectifs du traitement sont :

- Un contrôle glycémique optimal avec objectif d'HbA1c individualisé
- Une amélioration de la sensibilité à l'insuline en limitant la glucotoxicité et la lipotoxicité
- Une prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire.

Les moyens de traitement sont :

- Activité physique
- Equilibre nutritionnel
- Réduction des apports caloriques si surcharge pondérale
- Traitements anti diabétique oraux
- Traitements anti-diabétique injectables : agonistes du récepteur du GLP-1

L'activité physique (endurance combinée à des exercices de résistance), l'alimentation (régime hypocalorique si excès pondéral, équilibré avec peu de sucres d'absorption rapide) restent le 1er traitement du diabète de type 2, avant la prescription des molécules, et doit être maintenu après la prescription de celles-ci : on parle donc de prise en charge graduée. L'hygiène de vie reste le traitement fondamental. La pratique de la marche 2 à 3 heures par semaine diminuerait de 56% le risque de développer un diabète de type 2.

Les médicaments anti-hyperglycémiant ciblent un ou plusieurs des défauts physiopathologiques du diabète de type 2, ou modifient les processus physiologiques impliqués dans l'appétit, l'absorption ou l'excrétion des nutriments.

La répartition des différents traitements est présentée dans la **Figure 13**. Les caractéristiques des classes thérapeutiques qui vont suivre sont résumées en tableau 2 et **Figure 14**. Dans cette section, nous exposerons plus en détail les caractéristiques des analogues de GLP-1, traitement d'intérêt de ce travail.

### 1. Biguanides

Les biguanides sont des insulino-sensibilisateurs, ils entraînent une diminution de l'insulinorésistance surtout au niveau hépatique. Ils permettent également de diminuer la quantité de glucose libérée par le foie. Ils diminuent de 1 à 2% l'HbA1c et ont prouvé leur bénéfice cardiovasculaire

avec diminution des complications du diabète (-32%). En France, on retrouve essentiellement la sulfi (12).

Selon la commission de transparence de l'HAS en 2012, en monothérapie, ce traitement a un Service Médical Rendu (SMR) important mais une amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) inexistant

Les biguanides en monothérapie n'induisent pas d'hypoglycémie car la sécrétion d'insuline reste adaptée au niveau glycémique.

Le prix d'une boîte de Metformine de 1g contenant 30cp est de 2,06 €.

## **2. Sulfamides hypoglycémiants**

Les sulfamides stimulent l'insulinosécrétion (sécrétagogue) au niveau des cellules bêta pancréatiques, permettant une réduction de 1% de l'HbA1c.

Ils permettent une diminution des complications microvasculaires (notamment glomérulaires), mais n'ont en revanche pas prouvé leur efficacité sur la prévention des complications cardiovasculaires du diabète et la réduction de la mortalité.

De nombreuses molécules sont disponibles, notamment le Gliclazide, le Glimépiride, et le Glibenclamide. Ils n'ont leur place que dans les situations où une insulinosécrétion résiduelle est présente, et n'ont donc aucun intérêt dans les diabètes de type 2 insulinorequérants (10).

Selon la commission de transparence de l'HAS de 2015, Le SMR des 3 molécules est jugé important en monothérapie (si contre-indication ou intolérance à la Metformine) (14) (15) (16). L'ASMR est absent.

Le mécanisme d'action des sulfamides est à l'origine d'un effet secondaire important : le risque d'hypoglycémie, en cas de dosage inadapté et d'interaction médicamenteuse. Il faut éviter les situations à risque : le jeûne, l'effort physique intense, l'association à d'autres hypoglycémiants, et l'utilisation chez le sujet âgé. Il est donc nécessaire d'éduquer les patients vis -à -vis de ce risque.

Le prix d'une boîte de Diamicon (Gliclazide) 60mg comprenant 30 comprimés s'élève à 2,92 €.

## **3. Glinides**

Tout comme les sulfamides, les glinides sont insulinosécréteurs (sécrétagogue) avec une action courte couvrant les repas. Ils sont des analogues des sulfamides hypoglycémiants, utilisant le même mécanisme d'action (inhibition des canaux potassiques des cellules bêta pancréatiques).

Ils permettent une diminution de 1% de l'HbA1c. On note cependant un manque de preuve concernant leur effet sur les différentes complications du diabète. Il existe même un doute sur une faible augmentation des accidents coronariens (17).

On ne retrouve qu'une seule molécule commercialisée en France, le Répaglinide.

Selon la commission de la transparence 2015, le SMR est important en bithérapie avec la Metformine ou en monothérapie en cas de contre-indication à la Metformine et aux sulfamides.

Tout comme les sulfamides, les glinides n'ont pas leur place en cas de diabète insulinorequérant (18).

De la même manière que les sulfamides, on retrouve un risque d'hypoglycémie. Cependant, celui-ci est moindre et de durée plus courte qu'avec les sulfamides, mais nécessite d'être vigilant dans certaines situations et d'éduquer le patient sur les signes et conduite à tenir de l'hypoglycémie.

Le prix d'une boîte de Répaglinide quel que soit le dosage, comprenant 90 comprimés s'élève à 6,27 €.

#### **4. Inhibiteurs des alphaglucosidases**

Cette classe est de moins en moins utilisée : elle inhibe de manière compétitive l'hydrolyse des glucides complexes, retarde l'absorption du glucose et atténue le pic glycémique postprandial.

Elle réduit l'HbA1c de 0,5%. Son efficacité est significativement plus faible que les autres classes d'antidiabétiques oraux. On ne retrouve pas de données sur l'efficacité vis-à-vis des complications et de la mortalité (19).

On ne retrouve qu'une seule molécule commercialisée en France : l'Acarbose

La commission de la transparence du 07/03/2018 rend un SMR important pour l'Acarbose en deuxième intention, en bi thérapie avec la Metformine (20).

Le prix d'une boîte d'Acarbose 50mg comprenant 90 comprimés s'élève à 10,20 €, et 13,87 € pour des comprimés de 100 mg.

#### **5. Inhibiteurs de DPP 4 ou Gliptines**

Ces molécules inhibent l'activité de l'enzyme DPP-4 détruisant le GLP-1, permettant d'augmenter l'insulinosécrétion selon la glycémie, diminuant la glycémie postprandiale. Ils font partie de la classe des incrétinomimétiques.

Cette classe permet de diminuer l'HbA1c de 0,5 à 1%. L'effet sur les complications micro et macrovasculaires et sur la mortalité dépend de la molécule utilisée (21).

On retrouve plusieurs molécules : Sitagliptine, Vildagliptine et Saxagliptine. Ils ont l'avantage d'une prise par voie orale en 1 ou 2 prises journalières, essentiellement en association avec d'autres antidiabétiques oraux.

Selon la commission de transparence de l'HAS 2021, toutes ces molécules présentent un SMR insuffisant en monothérapie ou en association seul avec l'insuline, et modéré en monothérapie chez les insuffisants rénaux, en bithérapie avec la Metformine ou un sulfamide, et en trithérapie avec la Metformine et insuline ou un sulfamide. L'ASMR est absent pour les 3 molécules (22).

Les glitpines majorent le risque d'hypoglycémie en cas d'association avec un traitement sécrétagogue ou en association à l'insuline. En revanche, associés seuls aux biguanides, ils n'entraînent pas de surrisque d'hypoglycémie (23) (24).

Le prix d'une boîte de 30 comprimés varie selon la molécule et son dosage, allant de 12,30 € (Vildagliptine) à 25,88 € (Sitagliptine 100mg, Saxagliptine 5mg)

## **6. Analogues de GLP 1**

Comme vu précédemment, les analogues de GLP-1 augmentent la sécrétion d'insuline liée à la glycémie, réduisent la sécrétion de glucagon, ralentissent la vidange gastrique et renforcent la satiété. Cela permet d'améliorer les glycémies pré et postprandiales avec absence d'hypoglycémie. Tout comme les inhibiteurs de DPP-4, les analogues de GLP-1 agissent sur la voie des incrélines.

Ils permettent la diminution de l'HbA1c de 1 à 1,5%. Ils permettent également une perte de poids, une amélioration des dyslipidémies et de l'hypertension artérielle. Des études montrent une sécurité cardiovasculaire, voire un bénéfice cardiovasculaire pour le Dulaglutide et Liraglutide, avec notamment les études REWIND (25) et LEADER (26) qui seront développées ultérieurement.

Les premières études chez les diabétiques remontent au début des années 1990, confirmant l'action insulinothèque glucodépendante, les actions extrapancréatiques, notamment sur la prise alimentaire et la perte pondérale. Cet effet sur la perte de poids représente le principal avantage des analogues de GLP-1 par rapport aux inhibiteurs de DPP-4.

De plus, les analogues de GLP-1 sont plus puissants que les inhibiteurs de DPP-4, du fait de la concentration plasmatique de principe actif bien plus importante obtenue après administration.

La première molécule commercialisée en France est l'Exenatide en 2007, sous le nom de Byetta ® (2 injections par jour). Puis apparaît le Liraglutide (Victoza ®) à injection quotidienne, l'Exenatide

hebdomadaire (Bydureon ®), le Dulaglutide (Trulicity ®) à injection hebdomadaire et enfin en 2018 le Semaglutide (Ozempic ®) à injection hebdomadaire.

Accordé aux recommandations de la HAS 2013, ces molécules ne sont pour l'instant pas remboursées lorsqu'elles sont utilisées en 1<sup>ère</sup> intention. Cependant, de récentes recommandations européennes et américaines les placent, selon le profil des patients, en première ligne de traitement. La voie d'administration rend plus difficile de les placer en 1<sup>ère</sup> intention dans la stratégie.

Selon la commission de la transparence du 21/07/2021 (27) :

- Dulaglutide : SMR important en bithérapie avec la Metformine, en trithérapie avec la Metformine et l'insuline/sulfamide hypoglycémiant. Le SMR reste insuffisant pour une monothérapie, une bithérapie avec l'insuline ou un sulfamide. L'ASMR est mineure (IV).
- Liraglutide : SMR important en bithérapie avec la Metformine/sulfamide, en trithérapie avec la Metformine et l'insuline/sulfamide hypoglycémiant. Le SMR reste insuffisant pour une monothérapie, une bithérapie avec l'insuline ou un sulfamide. L'ASMR est mineure (IV).
- Exenatide : SMR important en bithérapie avec la Metformine/sulfamide, en trithérapie avec la Metformine et l'insuline/sulfamide hypoglycémiant. Le SMR reste insuffisant pour une bithérapie avec l'insuline. L'ASMR est absente (V).
- Semaglutide : SMR modéré en bithérapie avec la Metformine et trithérapie en association avec la Metformine et un sulfamide hypoglycémiant. L'ASMR est absente (V).

On retrouve au niveau des contre-indications, l'hypersensibilité à la molécule et les antécédents de pancréatite induite par analogue de GLP-1 antérieurement prescrits.

Les effets secondaires sont principalement digestifs avec des nausées, vomissements et diarrhées au moment des premières utilisations. Cela représente cependant leurs limites majeures.

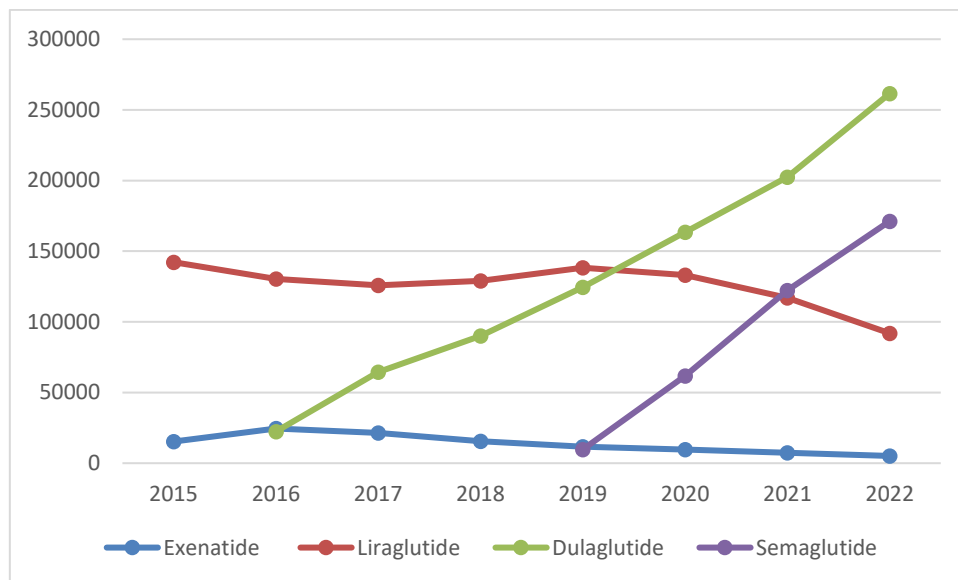
Le caractère glucodépendant de son action insulinothèque rend insignifiant le risque d'hypoglycémie. On note en revanche un risque accru d'hypoglycémie seulement en cas d'association à un sulfamide ou à de l'insuline (28) (29) (30) (31).

Contrairement aux craintes initiales, le risque de pancréatite s'avère très rare ; il est cependant fréquent de retrouver une augmentation de la lipase et de l'amylase, sans que cela soit prédictif d'une survenue de pancréatite (32) (33) (34) (35).

Le risque de lithiase biliaire et cholécystite est en revanche avéré dans plusieurs études (36) (37), avec un risque significativement accru pour des doses élevées, et indépendamment de la dose pour le Liraglutide.

En France en 06/2019, on notait un nombre de boîtes délivrées s'élevant à 284 047. En 06/2022, on note un total de 529 840 boîtes délivrées. Les plus majoritairement prescrits sont le Dulaglutide et le Semaglutide (38).

Nombre de boîtes remboursées



**Figure 12 :** Evolution des délivrances des différents analogues de GLP-1 en fonction des années (38).

Le prix d'une boîte de 4 stylos de Dulaglutide s'élève à 80,12 € quel que soit le dosage, celui d'une boîte de 2 stylos de Liraglutide s'élève à 87,49€, et celui d'une boîte de 1 stylo et 4 aiguilles de Semaglutide s'élève à 79,48€ quel que soit le dosage. C'est la 4<sup>ème</sup> classe la plus utilisée (**Figure 13**).

## 7. Inhibiteurs de SGLT-2 / Gliflozines

Il s'agit ici d'une nouvelle classe commercialisée depuis 2015 dans le monde, et 2020 en France. Les gliflozines inhibent un cotransporteur de réabsorption du glucose et Na<sup>+</sup> dans le tube contourné proximal rénal, nommé SGLT2. Ainsi, ils réduisent la glycémie à jeun et postprandiale en réduisant la réabsorption du glucose et en favorisant son excrétion urinaire. Ils entraînent une glycosurie qui constitue donc une perte énergétique et aboutit in fine à une perte de poids de l'ordre de 2-3kg.

Cette classe améliore l'HbA1c d'environ 0,7%. De plus, l'Empagliflozine a récemment montré une diminution de la mortalité toutes causes confondues chez le patient diabétique de type 2 à haut risque cardiovasculaire (39).

2 molécules sont disponibles en France : Dapagliflozine et Empagliflozine. Ils s'utilisent par voie orale en une prise unique. Selon la commission de transparence de 2020, ces 2 molécules présentent un SMR important en bi-thérapie avec la Metformine ou un sulfamide et en trithérapie. Il est jugé insuffisant en monothérapie ou bithérapie avec l'insuline. L'ASMR est mineur (40) (41).

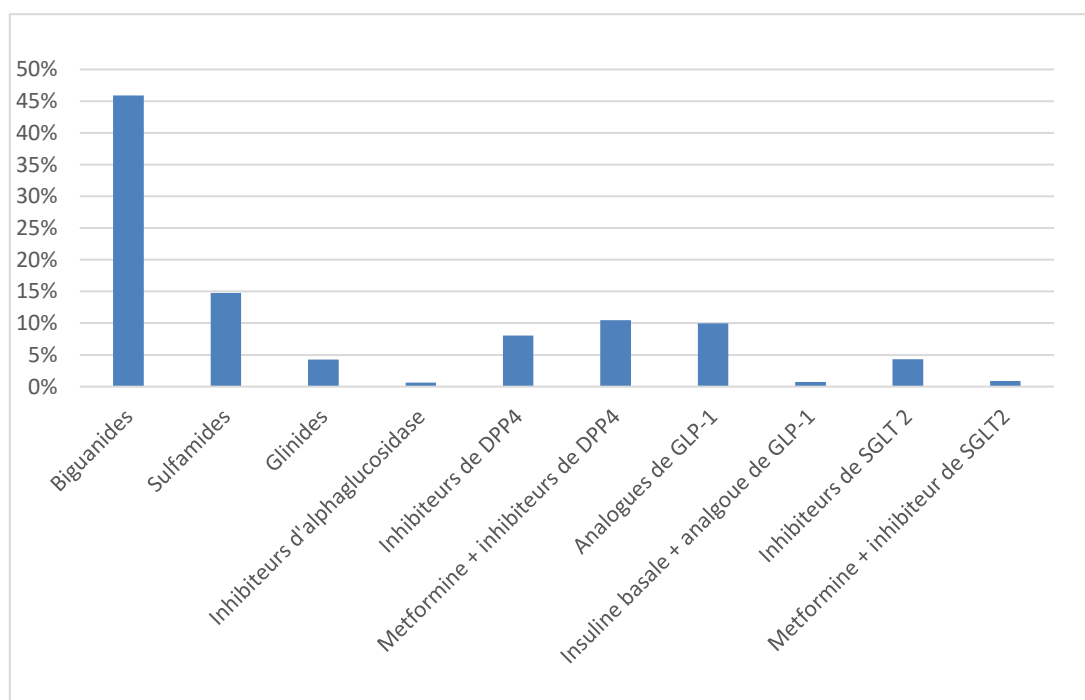
Ces molécules, comparées aux analogues de GLP-1, présentent quelques effets secondaires. Elles peuvent entraîner une polyurie modérée avec pollakiurie et nycturie, une baisse de la pression artérielle systolique de 4 mmHg, une déplétion volémique et hypotension orthostatique.

Ils augmentent également le risque d'infections urogénitales (cystites, balanites et vulvovaginites). Dans de rares cas, on note l'apparition de fasciite nécrosante du périnée.

Les gliflozines n'entraînent pas d'hypoglycémie car ne stimulent pas directement la sécrétion d'insuline, mais potentialisent le risque d'hypoglycémie en cas d'association à un hypoglycémiant.

Des cas d'acidocétose diabétique ont été rapportés chez des patients traités par inhibiteurs de SGLT2, avec des tableaux cliniques atypiques telle qu'une élévation de la glycémie  $< 2,5\text{g/L}$  par exemple.

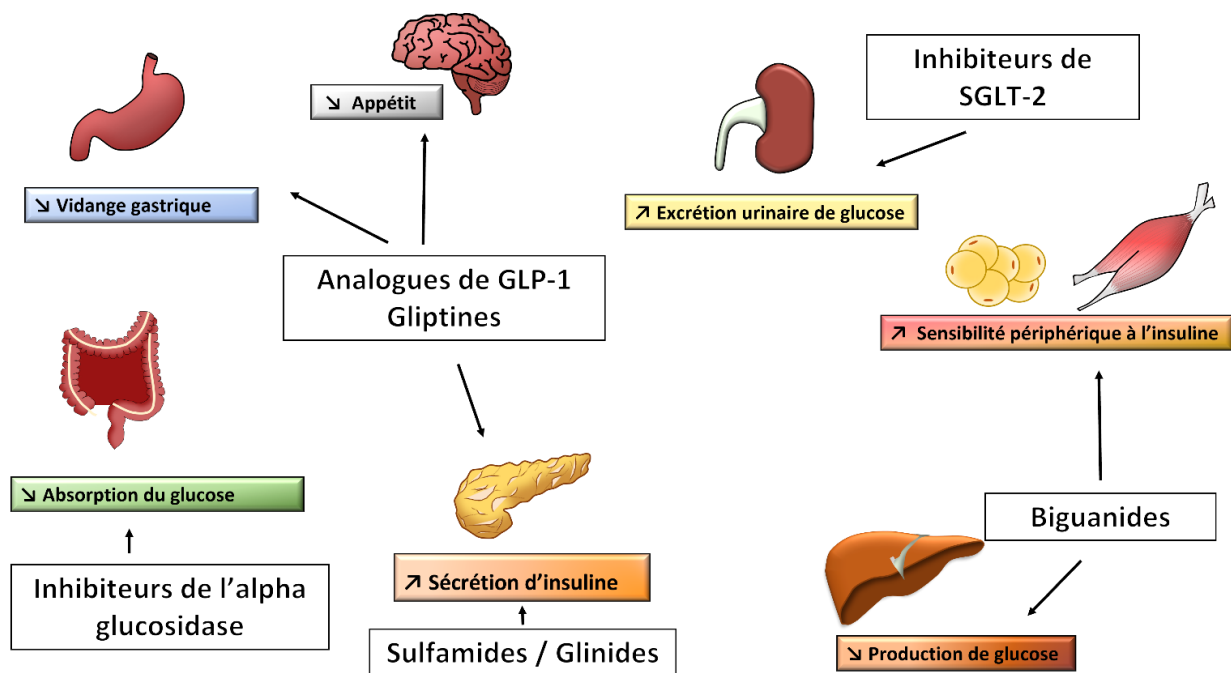
Le prix d'une boîte de Dapagliflozine de 10mg comprenant 30 comprimés s'élève à 38,29 €, une boîte de 30 comprimés de 25mg d'Empagliflozine coute 38,29 €.



**Figure 13 :** Répartition de la prescription des différents anti diabétiques, incluant l'association insuline basale – analogues de GLP1 (38).

Classes	Effet sur la Baisse glycémique	Risque d'hypoglycémie	Effet sur le Poids	Modalité d'Administration	Bénéfice CV si maladie CV avérée (IDM, AVC ou décès CV)	Bénéfice CV en cas d'insuffisance cardiaque avérée	Maladie rénale	Principaux effets indésirables
Metformine	⇓⇓	Non	↔	Comprimés 2 à 3 prises / jour	Sécurité démontrée		Absence de données	Digestifs : diarrhées, douleur abdominales...
Sulfamides et Glinides	⇓⇓	Oui	↑	Comprimés 1 à 4 prises / jour	Sécurité démontrée pour Glimépiride		Absence de données	Hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	⇓	Non	↔	Comprimés 3 à 4 prises / jour	Sécurité démontrée pour les patients intolérants au glucose (si IC NYHA I ou II)		Absence de données	Digestifs : flatulences
Inhibiteurs de la DPP4	⇓⇓	Non	↔	Comprimés 1 à 2 prises / jour	Sécurité démontrée	Sécurité démontrée pour Sitagliptine Risque avec Saxagliptine	Effet neutre	Risque très rare de pancréatite aiguë et d'arthralgie
Inhibiteurs de SGLT2	⇓⇓	Non	⇓⇓	Comprimés 1 prise / jour	Bénéfices démontrés		Bénéfice sur la fonction rénale et Albuminurie démontrés	Mycoses génitales, polyurie, déplétion volémique Risque rare d'acidocétose, amputation et gangrène de Fournier
Analogues des GLP-1	⇓⇓⇓	Non	⇓⇓ ⇓⇓⇓	Injections sous-cutanées 2/jour à 1/semaine	Bénéfices démontrés pour Liraglutide, Dulaglutide et niveau de preuve moins élevé pour Sémaglutide	Sécurité démontrée si IC NYHA I à III Doute sur la sécurité si FEVG < 40%	Bénéfice sur l'albuminurie démontrés pour Liraglutide, Dulaglutide et Sémaglutide	Digestifs : nausées, vomissement, diarrhées. Lithiases vésiculaires

**Tableau 2 : Résumé des différentes caractéristiques des traitements anti-diabétiques hors insuline**

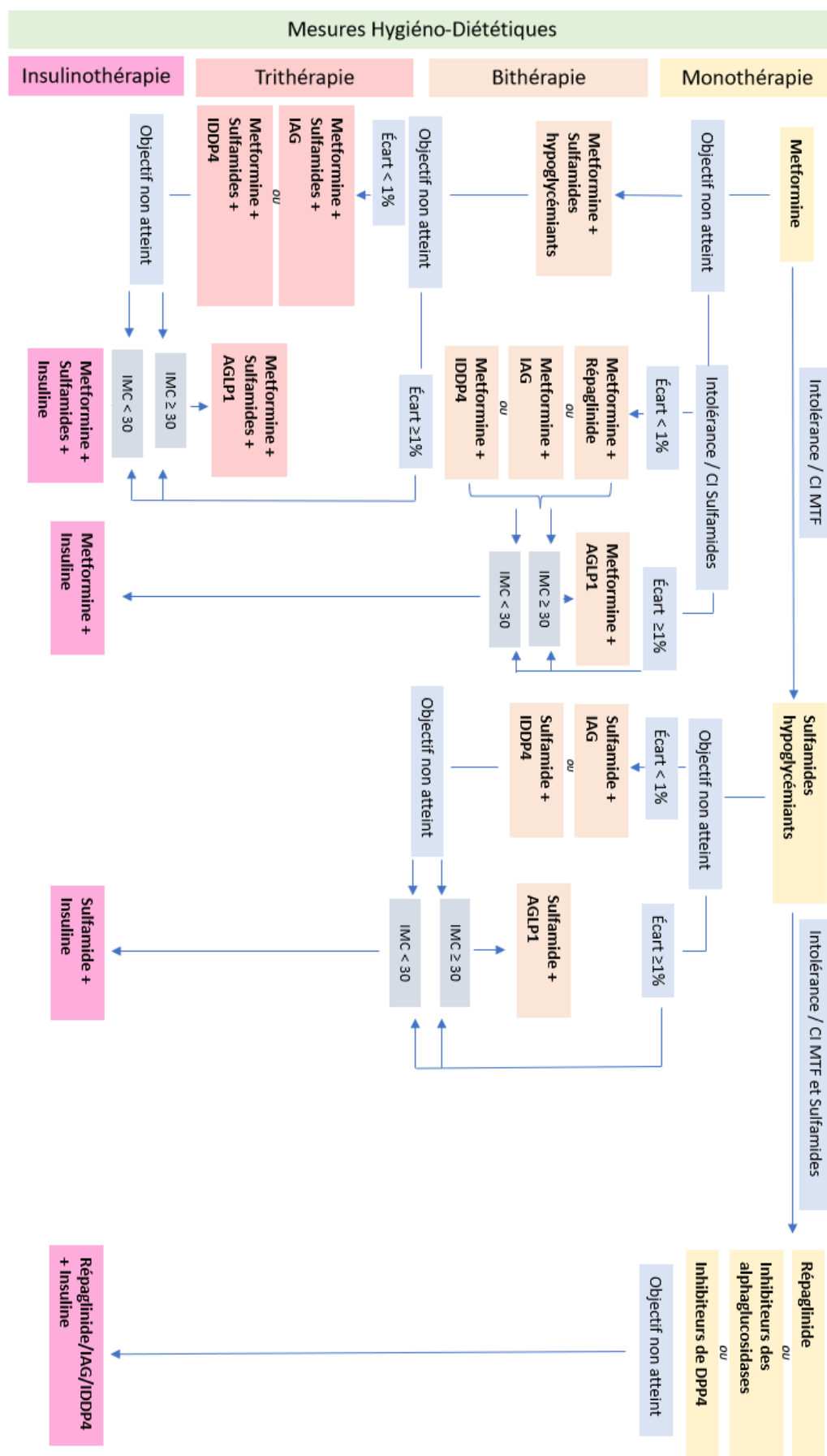


**Figure 14 :** Cibles des différentes classes thérapeutiques anti diabétiques

### C. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 : recommandations HAS 2013

Les dernières recommandations HAS concernant la stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 datent de 01/2013 (42). Elles sont basées sur quatre critères : les données de morbi-mortalité quand elles existent, de l'effet sur le taux d'HbA1c, des critères de tolérance (action sur le poids et risque de survenue d'hypoglycémies), de sécurité et de coût (coût journalier du traitement pharmacologique). La stratégie recommandée en première intention pour chaque étape de traitement est alors la stratégie la plus efficace, la moins coûteuse et celle pour laquelle le recul d'utilisation est le plus important.

La stratégie médicamenteuse pour les patients diabétiques de type 2 est résumée dans la **Figure 15**.



**Figure 15 : Résumé des recommandations HAS 2013 sur la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2**

Selon ces recommandations, on note que les analogues de GLP-1 ne trouvent leur place qu'en cas d'intolérance ou contre-indication aux sulfamides et s'il existe un écart important avec l'HbA1c cible (> 1%). Sur la **Figure 15**, cette molécule est même proposée en même temps que l'insuline, le choix se faisant en fonction de l'IMC du patient.

De même, dans les différents cas de contre-indication à la Metformine et/ou sulfamide, ce groupe thérapeutique n'est pas proposé en 1<sup>ère</sup> intention, contrairement aux sulfamides, Répaglinide, inhibiteur d'alphaglucosidases et inhibiteurs de DPP4.

## **D. Changement de paradigme et recommandations de la Société Francophone du diabète (2021)**

### **1. De l'approche glucocentrée à l'approche patient centrée**

Si l'HbA1c, qui est le reflet d'une hyperglycémie chronique, est bien un marqueur de risque de complications macro et microvasculaires en épidémiologie, de façon surprenante et non encore expliquée, elle ne semble pas être un bon critère cible pour les thérapeutiques visant à diminuer le risque de complication liées au DT2 dans les essais cliniques randomisés.

Différentes études présentées ci-dessous tendent à montrer une diminution des complications microvasculaires mais peu des complications macrovasculaires, qui représentent la principale cause de morbi mortalité chez les diabétiques de type 2.

#### **❖ Etudes UKPDS :**

Dans l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) de 1998 (43), de nouveaux patients diabétiques de type 2, relativement jeunes (entre 25 et 64 ans), ont été choisis au hasard pour recevoir un traitement « conventionnel » (par régime alimentaire seulement et médicament si la glycémie à jeun excédait 2,6 g/l ou s'il apparaissait des symptômes) ou un traitement « intensif » (traitement visant l'euglycémie dès le départ).

L'objectif de l'étude était d'évaluer les bénéfices d'un contrôle glycémique sur les complications du diabète.

Le contrôle glycémique sur une période de 10 ans était meilleur dans le groupe traité intensivement par rapport au groupe ayant reçu le traitement conventionnel.

Au décours de cette première étude, on notait une baisse des complications microvasculaires, presque toutes entièrement attribuables à la réduction de la photocoagulation rétinienne. Il n'y avait pas de

différence par rapport à la mortalité, aux incidents macrovasculaires, à l'insuffisance rénale, ni à la cécité.

L'étude UKPDS a ensuite entrepris un suivi non randomisé après les 10 premières années auprès des participants survivants de l'étude de 1998 (44), basé sur des questionnaires annuels, pendant 30 ans. Les 3277 patients inclus n'étaient pas tenus de poursuivre le traitement initié de l'étude UKPDS. Les différences dans le contrôle glycémique entre les deux groupes ont rapidement disparu avec la fin de l'étude.

Cependant, l'étude montrait que les patients traités « intensivement » dès le diagnostic avaient moins de risques de décès, d'infarctus du myocarde ou de maladies microvasculaires. Il n'y avait pas de différence dans le taux d'AVC ou d'angiopathies périphériques.

#### ❖ **Etude ACCORD :**

Dans l'étude ACCORD de 2008 (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) (45), l'objectif était de mettre en lien la diminution des risques cardiovasculaires avec le bon contrôle glycémique.

10 251 patients ont été choisis au hasard pour leur administrer une thérapie intensive ou une thérapie « standard ».

Le critère principal de l'étude était l'apparition d'infarctus non fatal, d'AVC non fatal et le décès par événement cardiovasculaire.

L'étude a cependant été interrompue après 3,5 ans car le taux de mortalité du groupe à thérapie "intensive" était significativement plus élevé (5% par rapport à 4%). Il est à noter que le lien entre la survenue d'hypoglycémies et les décès n'a pas été mis en évidence. Les résultats concernant le critère principal avant la fin de l'étude, étaient non significatifs.

Une analyse en sous-groupe a en revanche pu montrer une réduction du critère principal chez 2 types de patients : les patients avec un déséquilibre glycémique modéré ( $HbA1c < 8\%$ ) et ceux en prévention primaire cardiovasculaire.

#### ❖ **Etude ADVANCE :**

Par la suite, l'étude ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), fut publiée en 2009 dans le New England Journal of Medicine (46).

Dans cette étude, 11 140 patients diabétiques de type 2 ont été choisis pour recevoir au hasard soit un traitement intensif basé sur l'emploi du Gliclazide soit un traitement classique pour le contrôle glycémique (traitement standard selon les recommandations locales).

Le critère de jugement principal était composite, concernant les événements macrovasculaires majeurs : mort par cause cardiovasculaire, infarctus myocardique non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal, mais également les événements microvasculaires : néphropathie et rétinopathie. Le suivi était effectué sur 5 ans.

On observait une HbA1c moindre dans le groupe intensif (6,5% ou moins) que dans le groupe standard (7,3% en moyenne).

Néanmoins, l'étude ne retrouvait pas de différence significative entre les 2 groupes pour l'apparition d'événements macrovasculaires, de décès liés aux événements macrovasculaires ou autres causes. On retrouvait seulement une différence significative pour l'apparition de néphropathie diabétique (4.1% contre 5.2% avec un  $p = 0.006$ ), ainsi qu'une réduction de 10% pour l'incidence du critère combiné d'événements macro et microvasculaires ( $p = 0,01$ ), surtout dû à la diminution de la néphropathie.

Il est à noter que les hypoglycémies sévères étaient plus fréquentes dans le groupe « contrôle intensif » que dans le groupe standard.

#### ❖ Etude Long Term VADT :

Dans l'étude de cohorte Long Term VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) publiée en Juin 2019 (47), 1791 patients étaient suivis sur 15 ans, un groupe étant traité de manière « intensive » et l'autre par une thérapie « standard ».

Le critère principal de cette étude était un critère composite comprenant l'apparition d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de décès d'origine cardiovasculaire, la revascularisation coronarienne, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et l'amputation des membres inférieurs.

Les résultats montraient que la différence d'HbA1c, importante au début de l'étude (1,5 % de différence), tendait à se réduire au bout de 3 ans (entre 0,2 et 0,3% de différence).

En parallèle, l'étude montrait une diminution du risque d'événements cardiovasculaires chez les patients traités intensivement uniquement pendant la période durant laquelle on note une différence sur le taux d'HbA1c (5,6 ans). Lorsque la différence d'HbA1c diminuait entre les 2 groupes, le bénéfice cardiovasculaire n'est plus significatif.

Cette étude montrait en analyse post hoc que l'ancienneté du diabète à l'inclusion était un élément clef de la protection cardiovasculaire induite par un contrôle glycémique intensif, notamment pour les diabétiques dont la maladie évoluait depuis moins de 12 ans. Ces derniers tiraient un bénéfice cardiovasculaire du traitement intensif.

### ❖ Méta analyses :

Une méta analyse de ces 4 grandes études (ACCORD, ADVANCE, VADT et UKPDS long term), publiée en 2009, démontrait qu'un traitement intensif de l'équilibre glycémique s'accompagnait d'une diminution modeste mais significative des événements cardiovasculaires majeurs, avec une diminution de 15% des infarctus du myocarde non fatals. On ne retrouvait cependant pas de bénéfice concernant les accidents vasculaires cérébraux et les décès d'étiologie cardiovasculaire (48).

Une méta analyse publiée en 2011 (49) incluant 13 études contrôlées randomisées se penchait sur les effets d'un traitement intensif. Le critère de jugement principal portait sur toutes les causes de mortalité cardiovasculaires. Les critères secondaires portaient sur les événements macro et microvasculaires dans le diabète de type 2.

Les résultats montraient que le traitement intensif ne diminuait pas significativement toutes les causes de mortalité ou mort cardiovasculaire. Cependant, le traitement intensif diminuait le risque d'infarctus du myocarde non fatal et d'apparition de microalbuminurie.

### ❖ Mémoire métabolique :

Ces différentes études permettent d'introduire la notion de mémoire métabolique. Cette notion réfère à la diminution du risque de complications microvasculaires après l'obtention du contrôle glycémique le plus tôt possible dans la maladie. En effet, des études épidémiologiques telle que « Understanding Metabolic Memory: The Prolonged Influence of Glycemia During the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Future Risks of Complications During the Study of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) » montraient qu'une intervention rapide sur la glycémie, peu après le diagnostic de diabète, prévient l'apparition de complications néphrologiques et ophtalmologiques (50).

En effet la période d'hyperglycémie entraînerait certaines anomalies permanentes sur des organes et cellules cibles. L'optimisation de l'équilibre glycémique est primordiale surtout en début de prise en charge, c'est au cours de cette période qu'on retrouve le plus de bénéfices au niveau des complications microvasculaires.

En synthèse, le ratio bénéfice risque du traitement intensif pour la prévention de complications micro et macrovasculaires reste donc incertain. En effet, l'augmentation des hypoglycémies sévères relativise le potentiel bénéfice du traitement intensif.

Cependant ces études ont jeté les bases d'une personnalisation des objectifs glycémiques, avec par exemple un seuil d'HbA1c plus haut pour les personnes âgées.

Concernant les complications macrovasculaires, l'étude STENO-2 (51) montrait que c'est la prise en charge multifactorielle des facteurs de risques cardiovasculaires (LDL cholestérol, tension artérielle et glycémie) qui diminuerait significativement les événements cardiovasculaires majeurs et la mortalité totale.

Le CNGE partage ces positions au sein de ses productions publiées en 2016, rappelant « qu'aucun des 13 antidiabétiques (y compris l'insuline), ni aucune stratégie médicamenteuse visant à réduire l'HbA1c, n'a montré un rapport bénéfice/risque favorable sur la diminution des complications cliniques du DT2 ». (52).

## 2. Recommandations individualisées

Les recommandations HAS de Janvier 2013 (42) rappellent les objectifs glycémiques optimaux pour prévenir les risques liés à l'hyperglycémie. A court terme, l'objectif est d'améliorer les symptômes tels que la soif, polyurie, asthénie, amaigrissement.

Les recommandations rappellent la nécessité d'individualiser les objectifs de contrôle glycémique selon le profil du patient (**Tableau 4**). Cependant, elles ne proposent pas de schéma thérapeutique personnalisé, adapté aux différents risques.

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	DT2 nouvellement diagnostiqué dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans ATCD cardio vasculaire	≤ 6,5 %
	La plupart des patients avec un DT2	≤ 7 %
	DT2 : - Avec <b>comorbidité grave avérée et/ou espérance de vie limité &lt; 5 ans</b> - Ou ayant une <b>longue durée d'évolution du diabète &gt; 10 ans</b> et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre avec risque d'hypoglycémies sévères	≤ 8 %
Personnes Agées	Dites « <b>vigoureuses</b> » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « <b>fragiles</b> » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « <b>malades</b> », <b>dépendantes, en mauvais état de santé</b> en raison de polypathologie chronique évoluée, génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 %
Patient avec ATCD Cardio Vasculaires	Patients avec <b>ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée</b>	≤ 7 %
	Patients avec <b>ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée</b> : - Infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque - Atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieure proximale) - Atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) - Artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique	≤ 8 %

**Tableau 4 :** Objectifs d'hémoglobine glyquée selon les différents profils patients, caractérisés par l'âge et les comorbidités.

Nous étions donc partis d'un paradigme unanime basé sur la théorie : la diminution de la glycémie permet de diminuer les complications du diabète de type 2. Puis, à travers les études précitées, nous nous sommes rendu compte qu'une réduction drastique de la glycémie pouvait être délétère, sans réduction des complications cardiovasculaires (contrairement aux complications microvasculaire).

Un nouveau paradigme est alors en train d'émerger : la réduction du risque cardiovasculaire prime sur la seule réduction de l'HbA1c ; par conséquent, le choix thérapeutique doit se tourner vers les molécules ayant démontré leur bénéfice cardiovasculaire dans le diabète de type 2.

### 3. Le bénéfice cardiovasculaire des Analogues de GLP-1

Par suite du scandale sur la molécule Thiazolidinedione, la FDA et EMA exigent (respectivement depuis 2012 et 2008) que toutes molécules à visée antidiabétique prouvent leur sécurité cardiovasculaire par rapport à un placebo.

Sont donc parues plusieurs études pour les différentes molécules mises sur le marché. Les caractéristiques de ces études sont synthétisées dans la **Tableau 3**. Le critère de jugement principal est en général l'apparition d'un des critères du 3P-MACE qui est le plus souvent utilisé lors de ces études : 3 Point Major Adverse Cardiac Events, regroupant la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde (IDM) non fatals et les accidents vasculaires (AVC) non fatals.

	LEADER (N=9340)	SUSTAIN 6 (N = 3297)	PIONEER 6 (N = 3183)	REWIND (N = 9901)
Age Moyen	64 ans	65 ans	66 ans	66 ans
% de femmes	36	39	31,6	46
Durée du diabète, années	12,9	13,9	14,9	10,5
Antécédents de MCV, %	81	83	84,7	31
IMC moyen, kg/m <sup>2</sup>	33	33	32	32
Taux d'HbA1c moyen, %	8,7	8,7	8,2	7,3
Utilisation de statines, %	72	73	85,2	66
Utilisation d'IEC ou d'ARA, %	51 IEC / 32 ARA	50 IEC / 34 ARA	93,9	81
Utilisation d'insuline, %	45	58	61	24

**Tableau 3** : Caractéristiques des patients inclus dans les études de sécurité cardiovasculaire LEADER, SUSTAIN 6, PIONEER-6 et REWIND

### ❖ **LEADER :**

En 2016, l'étude de non infériorité LEADER paraît dans le New England Journal of Medicine, portant sur la sécurité cardiovasculaire sous Liraglutide pour les patients DT2 (26).

9340 patients DT2 à haut risque cardiovasculaire (plus de 60ans en prévention primaire avec au moins un facteur de risque ou plus de 50ans en prévention secondaire) ont été randomisés pour cette étude.

Le critère de jugement principal, composite, était basé sur le 3P-MACE.

Le groupe test recevait 1.8mg de Victoza par jour, tandis que le groupe contrôle recevait un placebo. La durée médiane de suivi était de 3,8 ans.

La répartition des autres traitements antidiabétiques, anti-hypertenseurs, anti-lipidémiant et anti-agrégant dans chaque groupe était équilibrée.

Il existait une différence significative concernant le critère de jugement principal entre les 2 groupes, avec un taux de 13% d'apparition d'une pathologie du 3P-MACE dans le groupe Liraglutide et 14.9% dans le groupe placebo, avec un  $p < 0.001$ .

Le taux de décès quel que soit la cause était également inférieur dans le groupe Liraglutide avec un  $p = 0.02$ .

Cependant, pris individuellement, le taux d'infarctus non fatal, d'accident vasculaire non fatal et d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque n'était pas significativement différent entre les 2 groupes.

### ❖ **REWIND :**

En 2019, dans le Lancet, paraît l'étude de supériorité REWIND, concernant le Dulaglutide (25). Cette étude en double aveugle fut faite sur 371 sites de 24 pays.

9901 patients diabétiques de type 2 ont été inclus, âgés d'au moins 50ans à haut risque cardiovasculaire.

Il est à noter que pour cette étude, les critères d'inclusions étaient légèrement différents de ceux des autres études : les patients de 60 ans devaient avoir 2 facteurs de risque cardiovasculaire, les patients d'au moins 55 ans devaient présenter un antécédent d'IDM, une sténose de plus de 50% carotidienne ou coronaire ou des artères des membres inférieurs, une hypertrophie ventriculaire, un DFG entre 15 et 60 ml/min ou une albuminurie.

Le groupe traitement recevait 1,5mg de Dulaglutide une fois par semaine, tandis que le groupe contrôle recevait un placebo. La durée médiane de suivi était de 5,4 ans.

Le suivi a eu lieu tous les 6 mois, le critère de jugement principal était le 3P-MACE.

La répartition des autres traitements antidiabétiques, anti-hypertenseurs, anti-lipidémiant, anti-agrégant dans chaque groupe était équilibrée.

Cette étude a montré une différence significative en faveur du traitement quant au critère 3P-MACE, principalement sur l'incidence d'AVC non fatal, mais n'a en revanche pas montré de différence

significative quant à l'apparition d'infarctus du myocarde ou le risque de mortalité cardiovasculaire ou toute cause.

En 2021, la commission de transparence de l'HAS s'est donc basée sur ces 2 études pour établir le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu pour le Dulaglutide et le Liraglutide.

#### ❖ **SUSTAIN-6 :**

Concernant le Semaglutide, on retrouve l'étude de non infériorité SUSTAIN-6, publiée en 2016 dans le New England Journal qui traitait de l'incidence des événements cardiovasculaires sous Semaglutide (53).

3297 patients diabétiques de type 2 à haut risque vasculaire avec une  $HbA1c \geq 7\%$  ont été randomisés (mêmes critères que l'étude LEADER). Un groupe recevant 0.5 ou 1mg de Semaglutide une fois par semaine, l'autre groupe recevant un placebo aux mêmes doses. La durée médiane de suivi était de 2,1 ans.

Le critère de jugement principal était composite, toujours basé sur le 3P-MACE.

La répartition des autres traitements antidiabétiques, anti-hypertenseurs, anti-lipidémiants et anti-agrégants dans chaque groupe était équilibrée.

L'étude a montré une différence significative de concernant le critère de jugement principal 3P-MACE avec un  $p < 0.001$ , ainsi qu'au niveau de l'incidence d'AVC non fatal. Cependant, on ne retrouve pas de différence significative pour les infarctus du myocarde non fatal et le décès (toute cause ou cardiovasculaire).

#### ❖ **PIONEER-6 :**

Une deuxième étude de non infériorité est réalisée sur le Semaglutide, PIONEER 6, publié en 2019 dans le New England Journal, mais dans sa forme orale (54).

3183 patients sont randomisés dans cette étude, le premier groupe recevant 14mg de Semaglutide oral (1 par jour) et le deuxième groupe recevant un placebo. Les patients inclus devaient avoir 50 ans ou plus avec une maladie cardiovasculaire établie, ou une insuffisance cardiaque ou une insuffisance rénale stade 3, ou bien des patients de 60ans ou plus avec au moins 1 facteur de risque cardiovasculaire. La durée médiane de l'étude était de 15,9 mois.

Le critère de jugement principal était l'apparition d'un 3P-MACE.

La répartition des autres traitements antidiabétiques, anti-hypertenseurs, anti-lipidémiants et anti-agrégants dans chaque groupe était équilibrée.

L'étude montre une différence significative du critère de jugement principal : 3,8% dans le groupe Semaglutide et 4,8% dans le groupe contrôle, avec un  $p < 0,001$ .

### ❖ Méta analyses :

Une méta-analyse réalisée en 2019 et parue dans le Lancet Diabetes Endocrinol reprenait 7 études réalisées sur les analogues de GLP-1 : ELIXA (Lixisenatide), LEADER (Liraglutide), SUSTAIN-6 (Semaglutide), EXSCEL (Exenatide), Harmony outcomes (Albiglutide), REWIND (Dulaglutide) et PIONEER 6 (Semaglutide oral) (32).

Cette méta analyse se penchait sur les complications macrovasculaires ainsi que la néphropathie, mais étudiait également des éléments de sécurité : hypoglycémies sévères, pancréatites, cancer du pancréas. Ces éléments ont par ailleurs été étudiés dans différents sous-groupes basés sur les caractéristiques des patients : antécédents cardiovasculaires, l'IMC, HbA1c, DFG.

L'étude retrouvait une différence significative au niveau du 3P-MACE ( $p < 0,0001$ ) en faveur des analogues de GLP-1.

On retrouvait de même une différence significative pour la mortalité cardiovasculaire, les infarctus du myocarde fatals ou non et les accidents vasculaires cérébraux fatals ou non ( $p < 0,0001$ ), des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ( $p = 0,028$ ).

L'étude ne montrait cependant pas de différence entre prévention cardiovasculaire primaire et secondaire, cela étant dû au peu d'événements cardiovasculaires apparus chez les patients en prévention primaire.

Il n'y avait pas de risque accru d'hypoglycémie sévère, de pancréatite et de cancer du pancréas.

Une deuxième méta-analyse incluant toujours les sept mêmes études, publiée en janvier 2020 dans l'European Journal of Preventive Cardiology (55), retrouvait une différence significative du 3P-MACE, de la mortalité toute cause, de la mortalité cardiovasculaire, des AVC non fatals mais pas des infarctus non fatals.

Enfin, une méta-analyse publiée en 2021 dans le Lancet Diabetes Endocrinol regroupait 8 études contrôlées randomisées et comparait les analogues de GLP-1 à un placebo (56). Une réduction significative du 3P-MACE était mise en évidence, ainsi qu'une réduction de la mortalité toutes causes et des admissions hospitalières pour insuffisance cardiaque. L'étude ne montrait pas d'élévation du risque d'hypoglycémie sévère, et aucune différence n'était mise en évidence quant à la rétinopathie ou la pancréatite.

Selon ces études, les analogues de GLP-1 présentent finalement plusieurs bénéfices :

- Réduction de l'HbA1c allant jusqu'à 1,6%
- Perte pondérale allant jusqu'à 4,5 kg
- Faible risque d'hypoglycémie
- Bénéfice cardiovasculaire lorsqu'on utilise le 3P-MACE

3-component MACE	GLP-1 receptor agonist n/N (%)	Placebo n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	NNT (95% CI)	P-value
ELIXA	400/3034 (13%)	392/3034 (13%)	1.02 (0.89-1.17)		0.78
EXSCEL	839/7356 (11%)	905/7396 (12%)	0.91 (0.83-1.00)		0.061
LEADER	608/4668 (13%)	694/4672 (15%)	0.87 (0.78-0.97)		0.015
SUSTAIN-6	108/1648 (7%)	146/1649 (9%)	0.74 (0.58-0.95)		0.016
Harmony	338/4731 (7%)	428/4732 (9%)	0.78 (0.68-0.90)		<0.001
REWIND	594/4949 (12%)	663/4952 (13%)	0.88 (0.79-0.99)		0.026
PIONEER 6	61/1591 (4%)	76/1592 (5%)	0.79 (0.57-1.11)		0.17
Overall	2948/27977 (11%)	3304/28027 (12%)	0.88 (0.82-0.94)	75 (50-151)	<0.001
Overall (I-squared = 40.9%, p = 0.118)					
Cardiovascular death	GLP-1 receptor agonist n/N (%)	Placebo n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	NNT (95%CI)	P-value
ELIXA	156/3034 (5%)	158/3034 (5%)	0.98 (0.78-1.22)		0.85
EXSCEL	340/7356 (5%)	383/7396 (5%)	0.88 (0.76-1.02)		0.096
LEADER	219/4668 (5%)	278/4672 (6%)	0.78 (0.66-0.93)		0.007
SUSTAIN-6	44/1648 (3%)	46/1649 (3%)	0.98 (0.65-1.48)		0.92
Harmony	122/4731 (3%)	130/4732 (3%)	0.93 (0.73-1.19)		0.58
REWIND	317/4949 (6%)	346/4952 (7%)	0.91 (0.78-1.06)		0.18
PIONEER 6	15/1591 (1%)	30/1592 (2%)	0.49 (0.27-0.92)		0.021
Overall	1277/27977 (5%)	1471/28027 (5%)	0.88 (0.81-0.96)	163 (103-489)	0.003
Overall (I-squared = 13.5%, p = 0.327)					
Fatal – and non-fatal MI	GLP-1 receptor agonist n/N (%)	Placebo n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	NNT (95%CI)	P-value
ELIXA	270/3034 (9%)	261/3034 (9%)	1.03 (0.87-1.22)		0.71
EXSCEL	483/7356 (7%)	493/7396 (7%)	0.97 (0.85-1.10)		0.62
LEADER	292/4668 (6%)	339/4672 (7%)	0.86 (0.73-1.00)		0.046
SUSTAIN-6	54/1648 (3%)	67/1649 (4%)	0.81 (0.57-1.16)		0.26
Harmony	181/4731 (4%)	240/4732 (5%)	0.75 (0.61-0.90)		0.003
REWIND	223/4949 (5%)	231/4952 (5%)	0.96 (0.79-1.15)		0.63
PIONEER 6	37/1591 (2%)	31/1592 (2%)	1.18 (0.73-1.90)		0.49
Overall	1540/27977 (6%)	1662/28027 (6%)	0.91 (0.84-1.00)	193 (109-na)	0.043
Overall (I-squared = 27.4%, p = 0.219)					
Fatal and non-fatal stroke	GLP-1 receptor agonist n/N (%)	Placebo n/N (%)	Hazard ratio (95% CI)	NNT (95%CI)	P-value
ELIXA	67/3034 (2%)	60/3034 (2%)	1.12 (0.79-1.58)		0.54
EXSCEL	187/7356 (3%)	218/7396 (3%)	0.85 (0.70-1.03)		0.095
LEADER	173/4668 (4%)	199/4672 (4%)	0.86 (0.71-1.06)		0.16
SUSTAIN-6	30/1648 (2%)	46/1649 (3%)	0.65 (0.41-1.03)		0.066
Harmony	94/4731 (2%)	108/4732 (2%)	0.86 (0.66-1.14)		0.30
REWIND	158/4949 (3%)	205/4952 (4%)	0.76 (0.62-0.94)		0.01
PIONEER 6	12/1591 (1%)	16/1592 (1%)	0.74 (0.35-1.57)		0.43
Overall	721/27977 (3%)	852/28027 (3%)	0.84 (0.76-0.93)	209 (139-477)	<0.001
Overall (I-squared = 0.0%, p = 0.557)					

**Figure 16 :** Résultats des différentes études prises en compte dans la méta-analyse de Kristensen par rapport au 3P-MACE, aux décès de causes cardiovasculaires, aux IDM fatals et non fatals, aux AVC fatals et non fatals (32).

#### 4. Recommandations de la société francophone du diabète

Publiée en décembre 2021, la société francophone du diabète rédige une prise de position sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiant dans le DT 2 (57).

Les recommandations de ce groupe de travail reposent sur les études récentes précédemment exposées concernant notamment les analogues de GLP-1 et les inhibiteurs de SGLT-2.

La **Figure 17** représente la stratégie médicamenteuse selon ces nouvelles « recommandations » : les analogues de GLP-1 peuvent être prescrits :

- En 1<sup>ère</sup> intention en cas d'intolérance à la Metformine
- En 2<sup>ème</sup> intention, sans critère « d'écart à l'objectif d'HbA1c » ni selon l'IMC du patient. Les recommandations rappellent seulement que le choix d'un analogue GLP-1 est particulièrement pertinent chez les patients présentant une obésité (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) et, pour les molécules les plus efficaces, chez ceux présentant une obésité de grade supérieur ou égal à 2 (IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>).
- Il y est également rappelé que l'association Metformine et Analogue de GLP-1 présente les avantages suivants : efficacité anti-hyperglycémiante supérieure à celle des iDPP4 et des iSGLT2, absence de risque d'hypoglycémie, perte de poids (2 à 4 kg en moyenne, et plus chez les bons répondeurs), sécurité cardiovasculaire démontrée. C'est pourquoi, en cas de Bithérapie par Metformine et inhibiteurs de DPP4 ou sulfamide, avant d'instaurer une trithérapie il est recommandé de switcher pour une bithérapie avec un analogue de GLP1.



Cependant, pour les patients âgés de plus de 75 ans, l'utilisation des analogues de GLP-1 et des inhibiteurs de SGLT2 doit être réservée à une minorité de patients, idéalement après avis d'un endocrinologue, car le rapport bénéfices/risques de ces molécules est insuffisamment évalué dans cette population. De plus, l'effet de perte pondérale recherché à l'initiation de ces traitements est rarement un objectif pour cette classe de patient. On retrouve alors des risques de dénutrition et d'hypovolémie avec hypotension orthostatique.

Chez les patients avec antécédent d'événement vasculaire significatif (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ischémique, revascularisation, amputation sur ischémie) ou lésion athéromateuse significative (sténose de plus de 50% d'une coronaire, carotide ou artère de membre inférieur, angor instable, claudication intermittente avec IPS < à 0,9) : on privilégie un analogue de GLP-1 en cas de bithérapie, ou un inhibiteur de SGLT2, car ces 2 groupes ont fait preuve d'une sécurité cardiovasculaire. Le choix se fera sur le profil clinique et les préférences du patient.

Leur place est donc plus précoce que dans les recommandations de la HAS.

## **5. Prise de position de l'ADA et l'EASD 2022**

L'ADA (American Diabetes Association) et l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) ont récemment publié une prise de position concernant la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2, avec une stratégie centrée patient (58).

Cette prise de position incite les médecins à adapter les prises en charge selon les caractéristiques des patients et repose sur les essais thérapeutiques disponibles. Les caractéristiques à prendre en compte sont multiples : âge, durée du diabète, comorbidités, risque d'effets secondaires (hypoglycémie notamment), préférence du patient et les ambitions partagées entre patient et médecin.

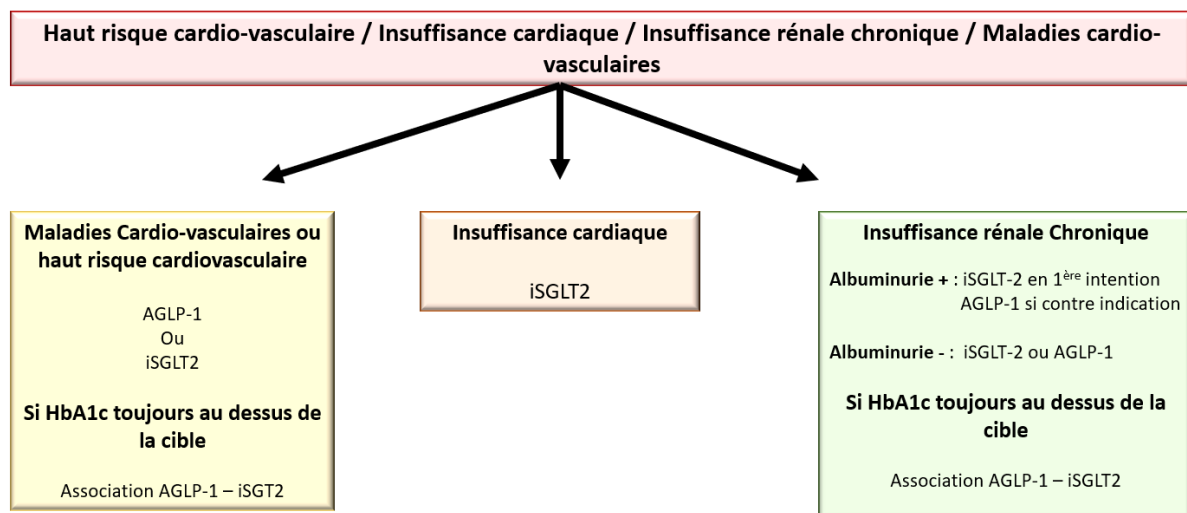
Cette publication rappelle que la réduction globale du risque cardiovasculaire doit être l'objectif principal du traitement.

Ainsi, le socle de la prise en charge reste les règles hygiéno-diététiques avec l'alimentation, l'activité physique et l'éducation thérapeutique. La Metformine conserve également sa place de traitement de 1<sup>re</sup> intention en cas de non-contre-indications.

Ainsi :

- Pour éviter l'hypoglycémie, il est recommandé d'utiliser en 1<sup>re</sup> intention la Metformine, puis en bithérapie l'association au choix avec un inhibiteur de DPP4 ou un analogue de GLP-1.
  - Pour éviter la prise de poids, les mêmes recommandations peuvent être appliquées
  - Pour réduire le risque cardio-rénal des patients à haut risque, l'utilisation des analogues de GLP-1 ou SGLT-2 se discute en 1<sup>re</sup> intention (sauf pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou d'insuffisance rénale chronique où l'inhibiteur de SGLT2 semble être le traitement de choix).
- Ce schéma est présenté **Figure 18**.

Toutefois, la recommandation conclut sur la nécessité d'effectuer des études notamment sur les différentes bithérapies, sur l'efficacité, le coût induit, la qualité de vie et la prévention des comorbidités.



**Figure 18** : Recommandations de l'ADA et EASD concernant la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire / en prévention secondaire de maladies cardiovasculaires / insuffisant cardiaque / insuffisant rénaux chronique (58).

## **E. Place du médecin généraliste et justificatif de l'étude**

Le médecin généraliste reste dans la majorité des cas le premier acteur de dépistage et diagnostic du diabète de type 2, ainsi que dans la mise en route du traitement et la coordination du suivi. Il est le conseiller et l'accompagnant pour le patient et son entourage. De plus, il doit trouver l'équilibre entre l'adhésion thérapeutique et le maintien de l'état de santé physique et psychologique.

Selon l'étude ENTRED 2 de 2007-2010, parue dans le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire de santé Publique France en 2009 puis la HAS en 2013 (59), les patients diabétiques de type 2 sont vus en moyenne 9 fois dans l'année par le médecin généraliste, et 67% d'entre eux consultent leur médecin traitant au moins 6 fois. 87% des patients sont suivis uniquement par leur médecin généraliste : c'est donc à ces médecins de premiers recours que s'adresse le bilan de santé/suivi des personnes diabétiques. Ils restent les coordonnateurs du parcours de soins entre paramédicaux et spécialistes.

Selon cette même étude, les médecins généralistes sont prêts à se former pour permettre la mise en œuvre de démarches éducatives afin de proposer des objectifs au patient, d'identifier leurs besoins et apporter des informations adaptées.

Une thèse rédigée en 2020 par Zahm V. avait pour objectif d'observer les pratiques des médecins généralistes français dans la stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2, et notamment l'adhérence aux recommandations françaises (60). Était mise en évidence une hétérogénéité des pratiques dans ce domaine, avec des molécules anciennes encore souvent sollicitées. L'étude suggérait également un manque d'assurance et de connaissance sur les molécules émergentes alors : les analogues de GLP-1. Cela se retrouve dans plusieurs travaux de manière plus large, qui suggèrent une non applicabilité des recommandations dans la vraie vie avec non prise en compte de l'incertitude en médecine générale (61) (62) (63). Ressort aussi une méfiance quant aux recommandations, leurs financements, élaboration, conflits d'intérêt.

Plusieurs travaux ont déjà été proposés concernant la prescription d'analogue de GLP-1 par le médecin généraliste (64) (65) (66). Le ressenti global des médecins interrogés quant à l'utilisation des analogues de GLP-1 était plutôt positif, avec une efficacité constatée par les praticiens. La prescription était freinée par les effets indésirables, avec des doutes sur la balance bénéfices-risques et la méconnaissance de cette classe. Les médecins généralistes se placent tout de même en prescripteurs principaux avec les endocrinologues, même si on note une faible utilisation des analogues de GLP-1.

C'est dans ce contexte d'évolution thérapeutique et de changement d'objectif et de recommandations que les omnipraticiens doivent prendre les décisions thérapeutiques. Au regard de ces faits, il semblait intéressant d'interroger différents médecins d'Indre-et-Loire sur leurs perceptions de ces molécules.

### **III. Matériel et Méthode**

#### **A. Type d'étude**

L'objectif de l'étude est de décrire la perception des médecins généralistes installés en Indre-et-Loire concernant les analogues de GLP-1 chez les patients diabétiques de type 2.

J'ai donc choisi, en accord avec ma directrice de thèse, de réaliser une étude qualitative par entretiens semi-directifs individuels. Elle a été conduite avec une approche inspirée de l'analyse inductive générale.

#### **B. Population et échantillonnage**

La population-cible était constituée de médecins généralistes thésés installés dans le département d'Indre et Loire, ayant une activité en soins primaires. Il n'y avait pas de critère de non-inclusion.

Le recrutement s'est fait de proche en proche via le réseau de l'investigateur, avec une invitation par téléphone, en décrivant le sujet et la méthode aux participants sans en préciser l'objectif. Ont été inclus les médecins répondant aux critères d'inclusion et donnant leur accord pour participer.

L'échantillon initial a été raisonné à variation maximale sur les critères de variation suivants : âge, genre, secteur d'exercice.

#### **C. Recueil des données**

Des entretiens individuels semi-dirigés ont été conduits entre septembre 2022 et novembre 2022.

Les entretiens ont été réalisés dans le lieu et au temps préféré par le médecin interrogé, en face-à-face.

Ces entretiens se sont appuyés sur un guide d'entretien construit à partir des données de la littérature et des hypothèses de recherche. Il est composé de questions brise-glaces sur leurs pratiques dans le diabète de type 2, puis de questions ouvertes sur leur histoire par rapport aux analogues de GLP-1, leur perception du traitement, et les éléments favorisant ou inhibant leurs prescriptions d'analogues de GLP-1. (**Annexe 1**).

Il a été modifié au fur et à mesure des entretiens pour intégrer les nouveaux concepts apparus lors des premiers entretiens.

Les entretiens ont été entièrement enregistrés par téléphone portable avec accord des participants, retranscrits intégralement sur le logiciel de traitement de texte Word pour constituer le verbatim.

Afin de préserver l'anonymat, les noms ont été remplacés par des codes MG 1 à 10.

## **D. Analyse**

L'analyse des données a été inspirée par l'analyse inductive générale (67) (68), permettant à partir du verbatim la description des perceptions des médecins face à la thérapeutique étudiée. À la suite de la lecture des données brutes, l'investigateur a interprété les verbatims et dégagé des catégories, permettant d'établir des liens avec l'objectif de recherche.

Concernant les critères de rigueur scientifique, ont été réalisés :

- Un codage parallèle en aveugle de l'intégralité du verbatim, puis mise en commun de l'étiquetage et de la catégorisation a été réalisé par un docteur en médecine, permettant une triangulation
- Une vérification auprès des participants des retranscriptions.

Les verbatim ont été codés manuellement, sans recours à un logiciel d'analyse, séparément par les deux chercheurs.

La suffisance des données a été atteinte lorsqu'aucune nouvelle étiquette n'a été mise en évidence dans les derniers entretiens.

La construction du modèle a été menée par l'investigateur, interne en médecine générale.

## **E. Aspects éthiques**

Chaque participant était informé de la méthode de recherche et de son thème, et a donné son accord oral. L'enregistrement de la réunion était précisé, ainsi que l'anonymisation des données et la destruction des enregistrements.

Cette étude ne nécessitait pas d'autorisation particulière.

## IV. Résultats

### A. Caractéristiques de l'échantillon et des entretiens

Sur les 12 médecins qui ont été contactés, 10 entretiens ont été conduits, 2 médecins n'ont pas répondu. La suffisance des données a été atteinte au 9<sup>ème</sup> entretien.

Les caractéristiques des participants sont détaillées dans le **tableau 5**.

Sexe	Age	Année d'installation	Lieu d'exercice	Mode d'exercice	Proportion de patients diabétiques	Expérience en diabétologie	MSU	Codage
H	41	2013	Rural	Cabinet de groupe	20	OUI	OUI	MG1
H	38	2015	Urbain	MSP	8	OUI	OUI	MG2
H	37	2018	Urbain	MSP	7	NON	OUI	MG3
F	38	2015	Semi rural	Cabinet de groupe	5	NON	NON	MG4
F	47	2011	Semi rural	Cabinet de groupe	4	OUI	NON	MG5
H	30	2022	Semi rural	Cabinet de groupe	5	NON	NON	MG6
H	42	2017	Rural	MSP	4	OUI	OUI	MG7
F	38	2018	Semi rural	Cabinet de groupe	3	NON	NON	MG8
H	56	2001	Semi rural	MSP	5	NON	NON	MG9
F	32	2019	Rural	MSP	8	NON	NON	MG10

**Tableau 5 : Caractéristiques de la population**

9 entretiens sur 10 ont été réalisés au cabinet des médecins interrogés, le dernier s'étant déroulé au domicile du médecin. Tous se sont déroulés en dehors des périodes de consultations, ainsi aucun n'a été interrompu.

Dans cette population, les médecins voient en moyenne 2 patients diabétiques par jour (12 à 1). Sur la base des déclarations, 2 des praticiens déclarent introduire régulièrement des analogues de GLP-1, 6 en initient rarement et enfin 2 n'en ont jamais initié. La molécule qui semble la plus utilisée est le Trulicity®.

En revanche, tous les médecins déclarent reconduire les ordonnances des spécialistes contenant cette classe.

## **B. Un traitement répondant aux attentes théoriques des médecins**

### **1. Une efficacité clinico-biologique recherchée**

Selon les médecins interrogés, l'un des objectifs principaux du traitement antidiabétique serait de réduire le risque de survenue de complications, et ce, par le biais de l'HbA1c, comme le résume MG 6 : *« En fait ce que j'en attends, c'est d'avoir une bonne corrélation entre limiter les complications du diabète et avoir des objectifs théoriques, c'est-à-dire des objectifs d'hémoglobine glyquée »*. La plupart évoquent cette donnée biologique comme un critère intermédiaire, comme M10 : *« Alors l'hémoglobine glyquée c'est un paramètre de surveillance intermédiaire mais l'objectif c'est d'éviter que le patient fasse un infarctus et toutes les autres complications »*.

Les médecins interrogés retrouvent cette efficacité dans le traitement par analogue de GLP-1, avec comme le dit M3 lorsqu'on le questionne sur ses motivations à la prescription, *« Déjà l'efficacité sur l'HbA1c »*, ou encore MG 4 *« [...] alors en l'occurrence en ce qui concerne le patient auquel je pense, il y a eu réellement une amélioration de son hémoglobine glyquée »*.

Les médecins évoquent également cette efficacité lors de l'échec d'autres traitements : *« Tous ceux qui sont passés sous analogues de GLP-1 avec des diabètes déséquilibrés qu'on avait du mal à contrôler sous bi ou tri thérapie »* (MG3). Pour MG2 l'échec de prise en charge est une indication à instaurer ce traitement : *« Un HbA1c toujours trop haut par rapport à l'objectif, malgré la Metformine et/ou un sulfamide »*.

L'expérience professionnelle semble confirmer cette perception avec un *« bon retour de l'évolution de l'hémoglobine glyquée chez tous les patients qui, prennent des analogues de GLP-1 »* pour MG3.

Cette propriété serait l'un des principaux moteurs pour les médecins généralistes à la prescription d'analogue de GLP-1, voire un moteur pour les patients comme l'évoque MG 8 : *« ça peut être les patients qui nous en parlent aussi, plus de facilité à leur prescrire la molécule s'ils ont de la famille, un ami qui a ce type de traitement, [...] »* *« j'ai un ami qui a, c'était pas de l'insuline, mais il se fait des injections et ça a l'air de plutôt bien marcher »*.

Au-delà de l'HbA1c, et épousant plus l'objectif principal des médecins généralistes lors de la mise en place d'un traitement anti-diabétique, les propriétés de protection cardiovasculaire des analogues de GLP-1 ne semblent en revanche séduire qu'une partie des médecins.

Pour MG 1 le patient typiquement éligible à ce traitement serait *« un diabète de type 2 typique avec des risques cardiovasculaires, y compris en prévention primaire »*.

MG 7 évoque également cette propriété mais semble plus sceptique : *« Ils ressortent des fois avec l'analogue aussi quand ils ont eu des problèmes cardiovasculaires. C'est mis parce que ça a semble-t-il un effet plus intéressant sur la prévention de la récurrence, donc des fois ils ressortaient de cardiologie avec ça »*.

De fait, cette propriété ne semble pas être évoquée en premier lieu chez les médecins interrogés.

Enfin, dans leurs objectifs thérapeutiques, certains médecins évoquent comme MG 1 *« la gestion du poids et des à-côtés »*.

Cette autre propriété des analogues de GLP-1 est évoquée à travers le profil des patients chez qui les médecins sont plus enclins à prescrire ces thérapeutiques. Pour le MG 2 il y a *« La notion de poids, pour les analogues de GLP-1 on dit quand l'IMC est supérieur à 30 »* et pour MG 8 *« Quand ce sont des patients qui ont des problématiques de poids, en obésité ou en surpoids »*. Pour MG 9, *« le patient qui doit être équilibré qui doit perdre du poids je trouve qu'il y a une bonne indication »*.

MG 3 rapporte même le point de vue patient sur ce bénéfice : *« la satisfaction des patients, parce que ça joue sur la perte de poids »*. Il renforce cet argument en évoquant ce traitement comme levier pour améliorer l'observance des règles hygiéno-diététiques chez les patients : *« qui a pour la première fois réussi à perdre du poids en étant mis sous Trulicity® du coup ça a super bien marché et du coup en fait ça l'encourage à faire mieux son régime, à faire des efforts pour la perte de poids, et depuis qu'on l'a mis sous analogue de GLP-1 il continue de perdre du poids »*.

Pour MG 10, cet objectif de perte de poids est un levier dans la prise en charge de ses patients, *« chez certains patients en surpoids ça peut être intéressant parce que ça peut permettre d'améliorer le diabète par cette voie là aussi, le fait qu'ils vont perdre un peu de poids »*.

Seul MG 7 est plus sceptique concernant l'efficacité clinico-biologique en ambulatoire, *« sur le peu de gens que j'ai qui ont ça, c'est quand même parfois un peu aléatoire »*, tout en spécifiant le faible effectif de patients traités par cette classe thérapeutique.

## 2. Un traitement bien toléré pour améliorer l'observance

A l'instar de l'efficacité clinico-biologique, l'une des principales attentes des médecins généralistes suivant des patients diabétiques de type 2 serait la tolérance au traitement. Les médecins rechercheraient cette propriété afin d'améliorer l'observance et l'adhésion du patient à sa prise en charge, comme le rappelle MG 7 « *Qu'ils soient efficaces et bien tolérés. Et rendent heureux* » et MG 9 « *[...] qu'il y ait des effets secondaires suffisamment supportables pour qu'il puisse être pris au long cours* ».

Cela concerne notamment le risque d'hypoglycémie, comme le rapporte MG 6 « *Après l'idée c'est effectivement par exemple ne pas faire d'hypo* ». L'objectif est donc un confort pour le patient.

Cette propriété est régulièrement évoquée par les médecins ayant des patients sous analogues de GLP-1 initialement instaurés par des endocrinologues, notamment MG 3 « *Et bien justement elle est en train d'augmenter la place des analogues de GLP-1 parce que j'ai un bon retour des patients [...] bonne tolérance, perte de poids* ». L'expérience de MG 4 va également en ce sens : « *en ce qui concerne le patient auquel je pense [...] il y a eu une très bonne tolérance* » qui de fait aura « *tendance à m'y intéresser davantage* », cette expérience est rassurante pour les soignants.

Certains médecins rapportent quelques troubles digestifs, mais n'hésitent pas à comparer les analogues de GLP-1 avec la Metformine, comme MG 4 déclarant que ce traitement « *était plutôt bien toléré même comparé à la Metformine qui est quand même souvent mal tolérée* », ou encore MG 9 qui « *trouve que presque c'est mieux supporté que la Metformine* ».

De même, les soignants mettent en avant l'absence d'hypoglycémie dans les effets indésirables, comme le fait remarquer MG 9 : « *qui n'entraîne pas d'hypoglycémie* », et MG 10 qui à l'instar des effets indésirables de la Metformine, compare les analogues à d'autres traitements hypoglycémiant : « *Et pour éviter aussi les sulfamides hypoglycémiant, moi j'en prescris pas beaucoup à part voilà en 3<sup>ème</sup> intention souvent, vu les risques d'hypoglycémies, donc c'est vrai que je me sers plutôt des (analogues de GLP-1)...* ».

## 3. Un mode d'utilisation apprécié pour une catégorie de patients difficiles

La troisième caractéristique recherchée par les médecins généralistes concernant les traitements antidiabétiques concernerait la simplicité d'utilisation, comme le dit MG 8, « *une facilité d'utilisation et de gestion au quotidien* ».

En effet, les diabétiques de type 2 représenteraient pour les médecins généralistes « *une population difficile, on leur demande beaucoup, il y a beaucoup de suivi, beaucoup de choses à faire. Ce sont des patients qui ne sont pas toujours très compliants* » (MG 9), des patients « *pas toujours très observants* » (MG 7).

Ainsi, MG 4 rapporte « *une facilité d'utilisation* » évoquée par ses patients, et notamment au niveau de la fréquence d'utilisation. En effet, les molécules hebdomadaires, et notamment le Trulicity®, semblent être les plus prescrites par les médecins, avec une utilisation « *ma foi au final assez confortable, parce que même si c'est injectable c'est une fois par semaine, donc les patients ça les embête pas tant que ça* » (MG 3). MG 4 résume « *c'est quand même qu'une fois par semaine il me semble, en termes d'observance c'est clairement plus facile pour les diabétiques* ».

Cela s'inscrit en comparaison avec l'utilisation de l'insuline, et les médecins n'hésitent pas à comparer ces deux thérapeutiques, comme le fait MG 9 « *C'est sûr que c'est plus facile de les mettre sous Trulicity® que sous Insuline, donc oui.* ». Ce traitement, bien qu'il possède la même galénique que l'insuline, serait une alternative pour la plupart des médecins comme le dit MG 2 : « *Ce serait aussi un patient qui ne veut pas passer à l'insuline, en disant bon ok on va faire plus simple* ». Mais cela traduit également une perception de « dernier recours » de cette classe.

A l'instar de la fréquence d'utilisation, les médecins seraient également séduits par la simplicité des doses et de l'adaptation, toujours comparée à l'insuline, comme le rapporte MG 9 « *il y a tous les dosages qui vont bien, on peut augmenter maintenant jusqu'à 4,5mg* » par rapport à l'instauration de l'insuline : « *parce que c'est difficile à mettre en place, et en plus ça leur fait prendre du poids donc ça n'en finit pas, on augmente les doses, c'est compliqué...* ».

En parallèle, la paucité des contre-indications de cette classe, comme le note MG 5 « *j'ai pas de grosse contre-indication en tête* » séduit également les médecins et renforcerait ce sentiment de simplicité d'utilisation.

Pour finir, le mode d'utilisation serait parfois utilisé comme un argument pour initier un suivi par une infirmière comme le résume MG 5 « *parce que ça peut être une porte pour faire rentrer une infirmière à la maison, pour les anciens* ». Il permet également d'impliquer d'autres professionnels de santé dans la prise en charge du patient : « *le rôle des pharmaciens ou des infirmières libérales qui leur expliquent bien la façon de se prendre en charge* ».

Pour conclure, MG 8 rapporte « *une facilité de l'utilisation, enfin en tous cas de la prescription du côté nous, médecins* ».

## C. Mais répondant partiellement aux attentes pratiques

### 1. Une voie d'administration redoutée

La majorité des médecins interrogés rapporte une appréhension de la réaction du patient face à la galénique de cette classe thérapeutique. Bien que cette voie d'administration injectable sous cutanée semble présenter quelques avantages, elle resterait tout de même un obstacle fort, car comme le rapporte MG 7, « *ça c'est un frein aussi qu'on peut avoir, c'est-à-dire la vision de l'importance du diabète pour eux et des piqûres* ».

Cette inquiétude est donc en premier lieu basée sur les représentations du patient, avec une « *acceptation des injections* » comme le dit MG 10, d'autant plus marquée pour certaines molécules qui s'utilisent quotidiennement « *il y en a c'est tous les jours donc ça c'est vraiment lourd* » (MG 2) créant un parallèle avec l'insuline : « *Qui dit piqûres dit insuline. Qui dit insuline dit gros diabète, c'est comme ça que ça peut être des fois interprété* » (MG 7).

Mais comme le souligne MG 1, « *Je pense que ça ne doit pas être un frein le fait que ce soit en injectable même si ça les décrie beaucoup [...] Au contraire j'ai l'impression de plus me limiter, que le fait de proposer un injectable ce n'est pas limitant pour les gens, c'est un frein plutôt personnel* ». Pour la plupart des médecins, il s'agirait donc plutôt d'une autocensure, avec une fois les explications et informations données sur le choix de la thérapeutique, une acceptation de la part des patients, « *quand c'est bien présenté et qu'on voit que c'est bien efficace au bout de quelques mois en général, enfin moi je n'en ai pas qui ont arrêté* » (MG 5).

L'une des réticences pourrait également se trouver dans le fait de devoir délivrer les explications par rapport à cette classe thérapeutique, son utilisation, avec une éducation thérapeutique à mettre en place pour obtenir l'adhésion du patient, « *Même ceux qui pourraient être réticents à la forme injectable on en parle quand même et des fois ça se fait en 3 – 4 consultations, à force de lui en parler on va arriver à ce qu'il se projette avec ce traitement-là* » (MG 8). MG 3 évoque en outre la difficulté de manipulation du système, « *ça reste un injectable hein, donc tous les inconvénients que peuvent avoir les injectables euh le confort du patient, la manipulation de la seringue* », avec pour MG 4 la nécessité de « *faire effectivement intervenir les infirmières [...] sinon ce serait un peu trop compliqué au niveau de l'utilisation pour certains patients* ». Seul ce médecin redoute un « *risque d'oubli* » du fait de la fréquence hebdomadaire du traitement, privilégiant ce traitement pour des patients au profil « *très scolaires dans leur suivi* ».

Pour MG7, cela place cette classe comme un traitement de « dernier recours » avant l'insuline : *« Echec de la prise en charge [...] globalement je vais commencer par Metformine ou sulfamide si c'est pas toléré, ou associé si c'est pas suffisant. Après souvent je mets un inhibiteur de la DPP4, et si ça ne marche pas là je m'oriente plus vers les injections ».*

MG 3 conclut *« Si on avait un médicament per os par exemple une fois par semaine qui a la même efficacité, ce serait peut-être préférable ».*

## **2. Des effets secondaires inquiétants**

Bien que la majorité des médecins semble satisfaite de la bonne tolérance de cette classe thérapeutique et du peu de contre-indications, les effets secondaires restent un aria pour les praticiens ce qui pourrait sembler contradictoire. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la plupart des classes thérapeutiques du diabète souffrent d'effets indésirables : troubles digestifs et hypoglycémies en sont les principaux exemples.

Concernant les analogues de GLP-1, les effets néfastes les plus gênants seraient *« principalement digestifs »* comme le note MG 4, avec une apparition *« les premières semaines qui ne sont pas très simples à faire accepter [...] c'est ça qui pêche un petit peu »* (MG 5). Les troubles rapportées sont les *« diarrhées »* (MG 10) et les *« vomissements »* avec des *« pertes de poids massives [...] à cause des nausées aux GLP-1 »* (MG 1).

MG 8 résume ainsi : *« ça peut être à l'initiation et après ça s'apaise, ça peut être une appréhension de ne pas savoir comment ça va être toléré par le patient »*. Cependant, cette notion d'effet indésirable ne semble pas conduire à l'arrêt immédiat de cette classe, la plupart des médecins, comme MG 5, font des *« paliers »* à l'initiation et en cas d'effets notables *« change de molécule (d'analogue) mais c'est tout, je n'ai pas dû en arrêter [...] ça n'a pas freiné »*.

Pour MG 8 *« il faut garder ça en tête et se dire que oui ça à l'air efficace en tout cas sur la prise en charge du diabète mais il a quand même des effets négatifs [...] tout le monde ne tolère pas aussi bien »*.

Le risque de pancréatite est évoqué par quelques médecins, comme MG 9, *« par rapport au risque de pancréatite et tout ça surtout... »*, ou encore MG 1 *« ça a été quelque chose qui était décrit et que j'ai vu en effet secondaire des traitements, notamment pancréatique »*.

En faisant écho à cela, certains médecins, comme MG 10, se méfient tout de même *« s'il y a des antécédents de pancréatite, des choses particulières, des contre-indications notamment digestives »*. Et de la même manière que le surpoids influence la prescription d'analogues de GLP-1, *« ceux qui ont un*

*poids, un IMC qui est correct* » ne semblent donc pas être les patients de choix pour initier cette thérapeutique (MG 9). De même, MG 10 rapporte une crainte par rapport aux patients « *s'ils font beaucoup d'hypoglycémies* », chez qui ce traitement semble « *un peu délicat* », sans nécessairement évoquer l'éventuel risque d'hypoglycémie de ce traitement.

Concernant l'injection, seul MG7 rapporte « *des douleurs des choses comme ça* » et « *peut être une qui n'a pas supporté les piqûres* ». Les autres médecins ne notent pas de complication au point d'injection.

### **3. Un questionnement sur les effets à long terme**

La grande majorité des participants déclare lire des revues, et notamment Prescrire. Aucun ne rapporte pour le moment d'article préjudiciable à cette classe thérapeutique dans la littérature.

Néanmoins, les avis concernant des études portant sur le bénéfice cardiovasculaire ne sont pas nécessairement homogènes. Pour MG 1, « *on avait déjà les informations comme quoi les études étaient largement positives* », contrairement à MG 7 qui se questionne sur ces bénéfices : « *après sur les bénéfices cardiovasculaires à long terme je n'en sais rien* ». Ce sentiment est partagé par MG 9 qui « *verra sur le long terme* » et notamment « *en termes de mortalité je ne sais pas encore vraiment sur les complications, c'est peut-être encore un petit peu tôt pour savoir exactement* ». MG 10 s'interroge de la même manière sur la mortalité, évoquant des études ne montrant pas « *forcément beaucoup de bénéfices* ».

MG 3 quant à lui émet plus de doute concernant « *la découverte d'un effet indésirable à long terme* » avec comme conséquence qu'un nouveau « *scandale* » apparaisse, tout comme MG 9 : « *peut-être que dans 2 ans ça va être retiré du marché parce 'qu'il y aura [...] des effets indésirables terribles qui vont apparaître* ».

## **D. Un traitement à la main du médecin généraliste ?**

### **1. Aller plus loin dans le soin primaire ?**

Dans un contexte de tension d'accès au soin et notamment d'accès aux spécialistes avec des délais de consultation longs, les médecins généralistes savent optimiser leur prise en charge : « *c'est l'exercice un peu loin de tout ça* » (MG 1).

En effet, les médecins évoquent cette nécessité d'avancer dans la prise en charge, ainsi MG 7 déclare « *maintenant les délais sont tels que je fais parfois moi les changements en amont. [...] dans l'attente qu'ils aient un suivi plus complet, plus global* ». La plupart des médecins, comme MG 10, adressent leurs patients « *quand il faut de la (l'insuline) rapide* », car c'est un « *cap* » (MG 3) dans la prise en charge. Ainsi, une thérapeutique qui temporiserait l'instauration d'une insulinothérapie pourrait sursoir à l'adressage au spécialiste : « *oui ça retardera mon recours au spécialiste c'est sûr* » (MG3).

Mais malgré ces perceptions concernant ce traitement, certains praticiens expriment leur hésitation du fait de leurs habitudes de prescription : « *plus on va en prescrire régulièrement et plus on sera à l'aise avec le suivi et le maniement de ce genre de molécule* » (MG 4). Pareillement, MG 6 évoque plutôt « *le code de déontologie* », justifiant le fait de « *faire les choses pour lesquelles on se sent compétent* ».

Par rapport à cela, seul MG 4 rapporte un manque de connaissances sur cette molécule : « *je pense clairement que c'est un manque de connaissance* » « *mais je pense que je peux pallier assez facilement en me formant* ».

Ainsi, les médecins souhaiteraient prendre confiance pour améliorer la prise en charge des patients et prévenir l'inertie thérapeutique induite par les délais de consultation, « *j'envoie moins facilement en diabéto si je m'aperçois qu'on peut gérer ça sans eux* » (MG 5).

## **2. La coopération avec les confrères spécialistes**

Pour une grande partie des médecins interrogés, la découverte des analogues de GLP-1 s'est faite grâce aux ordonnances émanant des endocrinologues, avant la littérature ou les formations. Cette prescription, comme l'explique MG 3, conduit à se « *renseigner pour savoir un peu ce que c'était que ça* ».

Il faut de même notifier que la réassurance faite par rapport à cette classe et son intégration dans la prise en charge en médecine générale, pour le plus grand nombre des médecins interrogés, était secondaire à la pratique et aux conseils des spécialistes.

Pour MG 5, l'expérience personnelle marquant le tournant de sa perception de ces traitements « *c'est l'entretien téléphonique avec l'endocrino. C'est ça qui m'a fait dire qu'après tout je pouvais gérer* ». Cet entretien l'a « *rassurée sur la prescription, le suivi* ».

Pour MG 6, il s'agirait d' « *en discuter avec un diabétologue* » lorsqu'il en viendrait à prescrire ces molécules.

MG 7, lui-même suivi par un endocrinologue pour un diabète, « *vois l'utilisation qui peut en être faite* ». De manière collégiale, MG 7 et son confrère ont même établi des « *protocoles* » de prise en charge pour leurs patients.

Pour MG9, la pratique des confrères spécialistes a même influencé son choix de molécule, comme il l'explique « *typiquement parce que l'hôpital a prescrit chez mes patients initialement Trulicity®, que ça a bien marché* ».

De manière anecdotique, MG 1 notait également la pratique des « *cardio -néphro* » notamment au cours de formations médicales.

### **3. Un traitement perdu dans les différentes recommandations**

L'une des choses notables lors des entretiens était le sentiment partagé par la majorité des médecins interrogés quant à l'arsenal thérapeutique pour le diabète de type 2 : « *ça évolue beaucoup, ça a changé radicalement en 5 ans, énormément* » (MG 1) et un arsenal « *très riche, très varié* » où il faut « *se tenir au courant de tout parce que ça va vite* » (MG 5). A l'évocation de cette diversité de molécules, les praticiens précisent tout de même que les molécules sont « *bien organisées* » avec des recommandations « *claires* » et « *qui résument bien je trouve sur la stratégie thérapeutique* » (MG3).

Lorsque l'on demande sur quelles recommandations se basent les prises en charge des médecins, les réponses sont en revanche très diverses : certains se basent sur les recommandations HAS comme MG 6 : « *je dirais bête et méchant ce seraient les recommandations HAS* », d'autres comme MG 1 et MG 10 sur « *les recommandations de la société française de diabétologie* » (MG 1) plus récentes, et enfin certains médecins utilisent plutôt des « *protocoles* » (MG 7) établis avec des confrères.

En effet, même si tous les praticiens connaissent les recommandations HAS, pour MG 3 elles « *n'ont pas été remises à jour depuis longtemps [...] si on voit que ça marche bien les analogues de GLP-1 peut être les ajouter à la reco HAS, ce serait plus clair pour tout le monde* ». D'ailleurs, ce même médecin a « *cru voir dans une reco que c'était passé en 2<sup>ème</sup> intention* » et, sur cette base, est prêt à se « *laisser tenter là, pour quelques patients essayer rapidement l'analogue de GLP-1* ».

Cela illustre la pratique de médecine générale avec une pluralité de prise en charge pour une même pathologie, cependant, il semblerait nécessaire d'avoir une base quand arrive le moment où l'on « *descend trop bas dans les diagrammes* » (MG 6).

De fait, la plupart des médecins questionnés souhaiterait une mise à jour des recommandations notamment HAS, avec pour MG 2 non pas une approche « *médicament par médicament [...] il faut se fader la liste de tous les médocs* » mais « *une approche en fonction du profil patient* », réduisant les options thérapeutiques.

MG 9, tout comme MG 1, décrit en sus des difficultés pour associer les nouvelles thérapeutiques avec les anciennes, ou entre elles : « *la difficulté pour moi parfois c'est de savoir si je dois arrêter un truc pour mettre le GLP-1 ou si je continue tout et que je mets le GLP-1, c'est dans les associations avec les autres traitements où je suis un peu hésitant parfois* ».

## **E. Un traitement peu marqué par l’empreinte financière**

### **1. Un traitement trop coûteux ?**

La majorité des médecins ne semble pas nécessairement avoir d’avis sur la question du coût du traitement. MG 9 déclarait que « *le service rendu me semble quand même important pour l’instant [...] quand on a un médicament qui nous aide bien c’est vrai que même s’il coûte un peu cher, je dirais que ça le vaut* ».

Cependant, au cours des entretiens, 2 médecins généralistes ont émis quelques craintes à l’encontre de cette nouvelle classe thérapeutique et notamment sur l’abandon des règles hygiéno-diététiques par les patients. MG 7 rappelle que les thérapeutiques médicamenteuses sont « *une partie de toute la prise en charge du diabète* », et disait se sentir « *désarmé* » pour la prise en charge alimentaire et activité physique.

Pour MG 2, cette classe « *fait baisser l’HbA1c, ils se lâchent et retour à l’état de base, avec juste un médicament beaucoup plus cher* » avec une notion de « *fantasme* » autour de ces molécules.

### **2. Face à l’influence de l’industrie pharmaceutiques**

Pour certains des médecins consultés, l’industrie pharmaceutique semble être l’une des voies de découverte des analogues de GLP-1, avec des « *visites de laboratoires* » (MG 5).

Pour les médecins recevant des visiteurs médicaux, ces derniers servaient principalement à organiser des « *formations* » (MG 1), pousser les médecins à « *aller chercher des recommandations* » et « *évoquent des études qu’on peut aller voir* » (MG 1) ou encore à « *voir à quoi ça ressemble* » (MG 9),

Néanmoins, des médecins expriment une méfiance par rapport à l’industrie pharmaceutique, notamment MG 2 qui évoque concernant les inhibiteurs de DPP4 « *un gros marketing pour je crois un*

*service médical rendu très faible », et plus généralement « les dernières camelotes de l'industrie » notant une différence tout de même pour les analogues de GLP-1 qui « ont l'air plus efficace ». MG 9 déclare avec nuance que « ce n'est pas parce qu'il y a des molécules qu'on me présente que je ne prescris pas les autres. Et quand on me la présente trop je ne la prescris plus du tout ».*

### **3. Les ROSP**

La mise en place des ROSP en 2011 (Rémunération sur Objectif de Santé Publique) vise à faire évoluer les pratiques pour atteindre des objectifs de santé définis par la convention médicale. Elles accordent une rémunération supplémentaire aux médecins acceptant de faire évoluer leurs pratiques sur certains critères médicaux et économiques : il s'agirait donc d'un paiement à la performance.

La ROSP diabète se base sur 4 indicateurs :

- Dosage d'HbA1c, qui doivent être effectués au moins 2 fois par an
- Fond d'œil ou rétinographie devant être effectué dans les 2 ans et 1 trimestre
- Recherche de micro-albuminurie et dosage de la créatininémie et estimation du DFG au moins 1 fois par an
- Examen clinique annuel des pieds ou consultation de podologie dans l'année

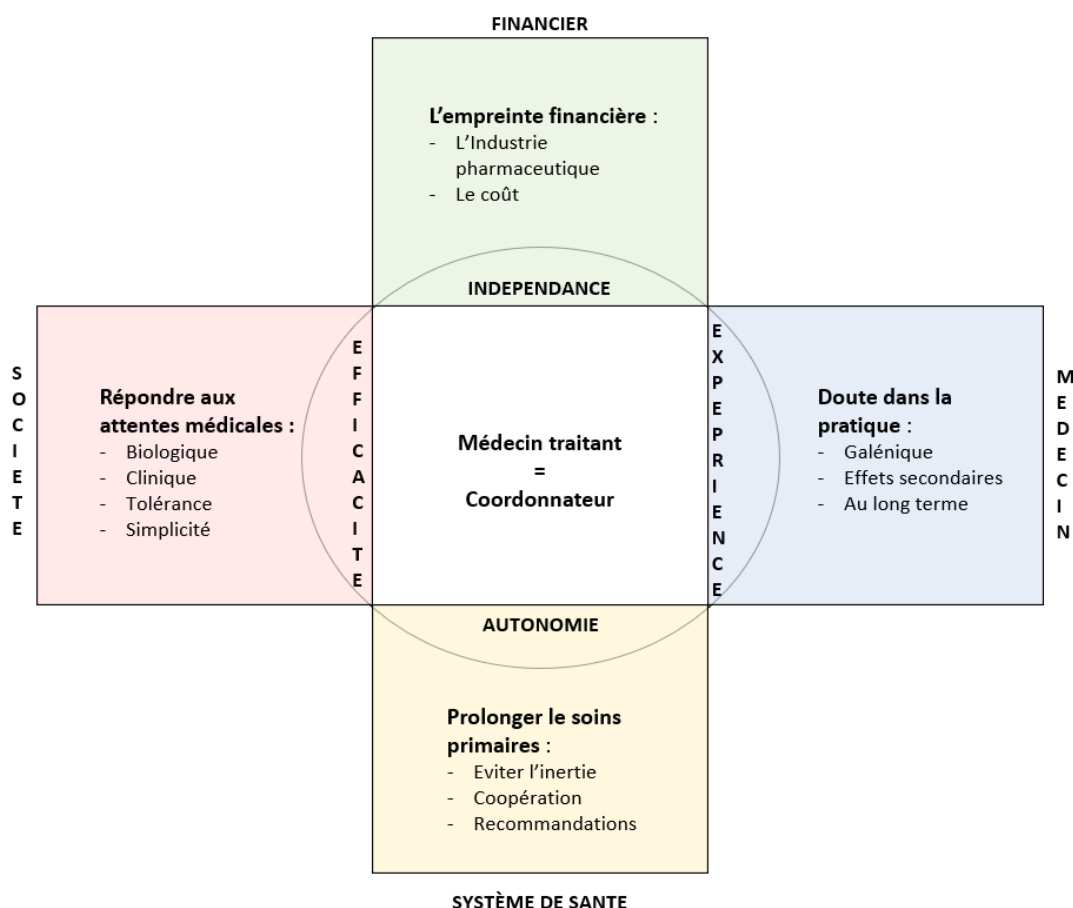
Au cours des entretiens, aucun médecin ne rapporte de réelle influence des ROSP sur la prescription d'analogues de GLP-1. MG 10 déclare : « *Oh non pas du tout. Tant mieux si on les a, mais après...* ».

MG 4 quant à lui semble partagé, « *Je motive ma prescription en fonction de ma littérature et de mon savoir et pas des objectifs qu'on attend de moi. Après effectivement si c'était intégré dans les ROSP je m'attarderais davantage sur la prescription de ces analogues pour voir si c'est nécessaire, si en termes d'efficacité et de preuve il est nécessaire d'en prescrire* ».

La prescription des analogues de GLP-1 ne semblent pas influencé par les ROSP.

## v. Discussion

### A. Résultats



**Figure 19 :** Modèle explicatif de la perception des analogues de GLP-1 par les médecins généralistes.

Les médecins interrogés exposent plusieurs facteurs pouvant influencer leur perception des analogues de GLP-1, aussi bien propres aux médecins que facteurs externes. De nombreuses thématiques ont été soulevées par les participants : le rôle central du médecin généraliste dans la prise en charge des patients et prévention des complications liées au diabète, la relation médecin généraliste-spécialiste, la formation au cours du parcours professionnel, une dynamique particulière entre les diabétiques et leurs médecins et enfin les influences financières.

La perception des médecins sur les analogues de GLP-1 semblerait s'organiser sur 4 axes :

- Une réponse aux attentes théoriques des médecins sur l'efficacité et la tolérance
- Un doute pour sa mise en pratique lors des consultations
- Un traitement permettant de prolonger le soin de premier recours
- Un traitement peu marqué par l'empreinte financière

## **1. La réponse aux attentes théoriques**

### **❖ Efficacité :**

Les médecins interrogés ont bien exprimé que leurs objectifs dans la prise en charge du diabète sont une réduction des complications cardiovasculaires avec comme critère intermédiaire la réduction de l'HbA1c. Le médecin, même s'il délivre à chaque consultation des conseils hygiéno-diététiques, n'a pas les moyens de garantir leur respect et souvent constate un échec. Cette situation se traduit par un report sur les médicaments, car c'est là que le médecin est mieux compris, que ses prescriptions sont observées et qu'il est assuré aussi d'une certaine efficacité. Recourir aux traitements médicamenteux serait nécessaire pour atteindre ces objectifs

De manière similaire à notre travail, la thèse de R. Godard rédigée en 2020 recherchait les facteurs déterminants à l'utilisation d'analogues de GLP-1 en médecine générale. Les médecins consultés présentaient les mêmes attentes vis-à-vis du traitement antidiabétique et le même sentiment d'efficacité concernant cette classe thérapeutique (64).

De même, dans la thèse rédigée en 2018 par A.Verbeke (66), la plupart des médecins interrogés étaient convaincus de l'efficacité de ces traitements.

Enfin, dans la thèse de L.Fontan, rédigée en 2014, 35% des médecins interrogés étaient satisfaits de ces molécules, répondant à leur attente (69).

Semblant confiant dans l'efficacité de ce traitement, les médecins l'évoquaient comme un traitement de choix en cas d'échec des thérapeutiques de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> intention, lorsque l'hémoglobine glyquée n'était pas contrôlée.

Du point de vue quantitatif, de nombreuses études ont montré cette efficacité biologique, telle que l'étude conduite en 2011, « *Efficacy of anti hyperglycemic therapies and the influence of baseline hemoglobin A1c : a meta analysis of the Liraglutide development Program* » (70) montrant après 26 semaines de traitement un abaissement significatif de l'HbA1c par rapport à l'insuline glargine, principalement chez les patients ayant une HbA1c proche de leur cible thérapeutique. On retrouve cette efficacité pour le Dulaglutide avec l'étude « *Efficacy and Safety of Dulaglutide Monotherapy Versus Metformin in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-3)* » de 2014 (71) et pour le Semaglutide dans l'étude « *Efficacy and safety of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist oral Semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis* » (72).

Dans ce travail, les médecins semblaient voir dans la population diabétique des patients peu compliants et peu observants des règles hygiéno-diététiques, cela étant pourtant la base de la pyramide de prise en charge. Il existait donc une certaine satisfaction des praticiens à voir ces patients perdre du poids. Cela étant concordant avec les données de la littérature, notamment les études « *The efficacy and safety of Liraglutide in the obese, non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis* » (73), « *Efficacy of subcutaneous Semaglutide compared to placebo for weight loss in obese, non-diabetic adults: a systematic review & meta-analysis* » (74). L'efficacité sur la perte de poids concernant le Dulaglutide semble plus incertaine, alors qu'il s'agit du traitement le plus prescrit par les praticiens interrogés.

Cette efficacité à son importance. L'étude européenne TROPHIES publiée en 2021, portait sur l'utilisation d'analogues de GLP-1 en Allemagne, en Italie et en France (75). Il est intéressant de voir que les médecins allemands prescrivaient plus précocement cette classe. L'étude expliquait ce comportement par un fait : les patients allemands présentaient un IMC plus élevé que les 2 autres pays, ce qui est une indication pour leur prescription en Allemagne.

Depuis quelques mois, les laboratoires travaillent à l'extension des indications des analogues de GLP-1 avec l'association GIP/GLP-1 (Tirzépatide) dans la perte pondérale chez des patients indemnes de diabète. Cela influencera-t-il la prescription des médecins généralistes pour les patients diabétiques ? Ou cela sera-t-il encore un facteur de confusion supplémentaire pour les praticiens ?

### ❖ Tolérance et utilisation :

La bonne tolérance au traitement était un autre objectif principal des médecins. Cette propriété était retrouvée avec ces traitements. En effet, les études quantitatives étaient plutôt rassurantes quant aux effets secondaires et notamment le risque d'hypoglycémie (26) (25) (53) . Aucun des médecins n'a évoqué ce risque, seul l'un d'eux disait se méfier au moment de la prescription si le patient était sujet aux hypoglycémies.

Les médecins semblaient même évoquer une meilleure tolérance par rapport à certaines thérapeutiques basiques dans le diabète, telle que la Metformine où les troubles intestinaux restent fréquents et connus des praticiens. Cette donnée était retrouvée dans la thèse de C. Foyart (65), où 90% des médecins notaient une bonne tolérance de ces traitements.

Cependant, on peut se demander si cette meilleure tolérance ne serait pas due au peu de patients traités par ces analogues de GLP-1, avec par argument de fréquence moins d'effets indésirables rapportés par les patients. En effet, les praticiens disaient au mieux prescrire des analogues de GLP-1 seulement 2 à 3 fois par an. L'investigation de cette problématique pourrait justifier une prochaine étude, avec une méthodologie adaptée.

Enfin, concernant la simplicité d'utilisation, cette étude semble corroborer les travaux qualitatifs précédents et particulièrement concernant le rythme d'injection et la simplicité d'adaptation par rapport à l'insuline.

Une étude canadienne publiée en Juin 2022, « *A survey of physician experience and treatment satisfaction prescribing once-weekly Semaglutide injections for patients with type 2 diabetes in Canada* » (76) évaluait les freins et moteurs de la prescription de Semaglutide des médecins. Dans cette étude interrogeant 50 praticiens (dont 46% étaient des médecins généralistes), 62% d'entre eux étaient satisfaits du rythme d'injection et 50% de la simplicité d'utilisation.

2 autres études publiées en 2021, « *Real-world GLP-1 receptor agonist persistence improved with weekly formulation* » et en 2014 « *Retrospective study of adherence to Glucagon-like Peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes mellitus in the United States* » montraient une réduction significative de la probabilité d'arrêt des injections du fait de la forme hebdomadaire (77) (78).

Il faut tout de même noter que l'adhésion est très variable d'un individu à l'autre mais qu'une certaine tendance fait surface : pour les antidiabétiques oraux l'adhésion thérapeutique varie de 38 à 93%, tandis que celle pour les antidiabétiques injectables (sauf insuline) varie de 38 à 61% (79).

Ces notions d'efficacité et tolérance sont également partagées en Angleterre, avec une étude publiée en 2016, « *Physician perceptions of GLP-1 receptor agonist in the UK* », faite auprès de 670 médecins.

Les médecins semblaient prescrire ces traitements du fait de l'efficacité biologique (55,7%), la perte de poids (65,8%) et le moindre risque d'hypoglycémie (55,2%) (80). Les motifs de prescription étaient les mêmes que ceux des médecins interrogés dans notre étude : une glycémie mal contrôlée avec les autres antidiabétiques oraux notamment.

## **2. Un doute sur la mise en pratique**

### **❖ L'injectable :**

Tout comme dans les thèses (64) (65) (66) (81) et l'étude anglaise déjà citées (80), les médecins présentent une réticence à la forme injectable pour 2 raisons : l'appréhension des représentations des patients par rapport à cette forme d'administration (diabète grave) et la nécessité d'une explication avec la crainte d'un mésusage.

Cette autocensure de l'injectable n'est pourtant pas forcément retrouvée pour d'autres traitements, par exemple les anticoagulants, comme rapporté dans la thèse de P. Michel rédigée en 2017 (82). Cette crainte pourrait probablement être déjouée par le suivi d'un plus grand nombre de patients sous analogue de GLP-1, prescrits par les spécialistes ou les médecins généralistes, afin d'acquérir une réassurance sur la mise en place du traitement.

D'autre part, les médecins rapportaient un retour-patient plutôt bon, comme dans l'étude publiée en 2013 sur la perception de l'efficacité thérapeutique des analogues de GLP-1 par les patients diabétiques de type 2, où ils allèguent une meilleure qualité de vie sous ce traitement (83).

Néanmoins, ce motif reste la première cause allouée par les médecins à leur rare utilisation. Il aurait été intéressant d'étudier les dimensions de cette réticence, les comparer aux autres traitements injectables pouvant être introduits en médecine générale.

L'arrivée de la forme orale du Semaglutide changera-t-elle l'image que les médecins ont de cette classe ? Cette étude pourrait également être menée auprès des médecins généralistes et spécialistes mais cette fois ci concernant les inhibiteurs de SGLT-2.

Cette forme galénique nécessiterait du temps de consultation pour expliquer et informer le patient, afin de diminuer le mésusage. Certains praticiens interrogés rapportaient bien cette contrainte. Au regard de l'autocensure face à la forme injectable, ces explications pouvaient pour certains s'interpréter comme une réassurance personnelle. Cependant, aucun médecin n'a réellement rattaché ce temps d'explication comme à un défaut de cette classe : certains profitaient de plusieurs consultations quand d'autres faisaient intervenir infirmiers et pharmaciens.

Il aurait été intéressant de se renseigner sur la présence d'IDE Azalée au sein des MSP des praticiens, pour savoir si cela aurait modifié cette perception.

De plus, avec la potentielle mise en place des IPA (infirmiers en pratiques avancées), comment évolueront ces prescriptions et les prises en charge.

#### ❖ **Effets secondaires :**

La deuxième cause à l'origine d'une réticence des médecins généralistes sondés était l'inquiétude face à l'apparition d'effets secondaires et donc l'inobservance. Cela semble discordant avec l'une des motivations à la prescription des médecins généralistes qui est la bonne tolérance de cette classe.

Ce fait est retrouvé dans les différentes thèses rédigées sur ce sujet (64) (66) (65), et particulièrement dans la thèse de C. Foyart, où 67,2% des médecins craignent l'apparition d'un effet indésirable et 75% déclaraient en avoir observé en consultation.

Il est intéressant de remarquer que seulement 3 des médecins évoquaient le risque de complications pancréatiques, quand c'est celui que les études mettaient le plus d'énergie à disculper (35). Aucun des médecins n'évoquait les complications biliaires, dont le lien a lui été montré dans les études (36).

Les effets indésirables redoutés par les médecins étaient en majorité les troubles digestifs avec nausées et vomissement. Ce constat était retrouvé dans la thèse de R. Godard (64), : plusieurs médecins rapportaient principalement ces effets gastro-intestinaux.

L'étude "*A Review of Practical Issues on the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of Type 2 Diabetes*", revue de la littérature, publiée en 2018 rapportait qu'environ 20% des patients souffraient de nausées sous Liraglutide et Dulaglutide (84).

L'étude « *Exploring why people with type 2 diabetes do or do not persist with glucagon-like peptide -1 receptor agonist therapy : a qualitative study* », publiée en 2021, rapporte que 55% des patients interrogés stoppaient le traitement du fait des effets indésirables (85).

L'article « *Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice* » publié en 2021 recommandait donc pour diminuer l'arrêt des traitements devant les effets digestifs l'approche des 3 « E » : Education et explication pour que les patients comprennent les potentiels effets indésirables (« Education and explanation »), l'Escalade jusqu'à une dose thérapeutique appropriée, avec une approche graduelle personnalisée (« Escalation ») et enfin une gestion efficace des effets secondaires intestinaux gênant (« Effective management ») (86).

Il serait donc intéressant d'approfondir auprès des médecins généralistes cette question de la crainte par rapport aux effets indésirables : est-elle liée à la nécessité d'un suivi complémentaire ? Ou bien la crainte de se retrouver au pied du mur avec un traitement donné en « dernier recours » par les médecins traitants, avant adressage chez le spécialiste ou instauration de l'insuline ?

❖ **Doute au long cours :**

Enfin, un dernier point concerne le doute sur les bénéfices et la tolérance au long terme. Dans notre travail, seul un médecin évoquait les bénéfices cardiovasculaires, dont il avait eu connaissance via la lecture d'articles et au cours de sa formation. Les autres médecins étaient plutôt septiques par rapport à cette efficacité. Cela pourrait s'expliquer par la perception d'une courte durée d'utilisation par les médecins généralistes, qui, pour ceux qui ont été interrogés, ne les ont vu apparaître sur les ordonnances que depuis au maximum 5 ans. Ils semblaient estimer que les effets à long terme n'étaient pas encore tous étudiés. La mise en place de ces traitements ne semblait donc pas dépendre de cette efficacité, sauf pour un médecin. On retrouve ce doute dans l'étude qualitative de R.Godard (64).

Concernant le bénéfice cardiovasculaire, les études publiées et citées précédemment (LEADER (26) et REWIND (25) notamment) montraient un bénéfice cardiovasculaire pour les patients diabétiques de type 2. C'est d'ailleurs sur ces études que se basent les dernières prises de position des sociétés savantes d'endocrinologie, comme vu avec la SFD, l'ADA et l'EASD. Il en est de même pour les récentes commissions de transparence de l'HAS, qui au vu des résultats, jugent le service médical rendu de 2 molécules (Dulaglutide et Liraglutide) important.

Une étude menée en 2021 auprès de 1 006 médecins de plusieurs spécialités (cardiologie, endocrinologie, néphrologie et médecine générale) cherchait à évaluer la perception et la prescription par rapport aux bénéfices cardiologiques et néphrologiques des inhibiteurs de SGLT-2 et analogue de GLP-1 (« *Changes in Perceptions and Confidence of Health Care Professionals across Medical Specialties Regarding Use of SGLT2 and GLP-1 for Cardiorenal Benefit in Type 2 Diabete* »). L'étude rapportait une hausse des prescriptions par les médecins généralistes mais également par les spécialistes au vu des vertus cardio-néphrologique (87).

Quel serait alors le recul nécessaire pour avoir une information fiable sur les effets cardiovasculaires ? D'autres études sur ces molécules faites à l'avenir changeraient-elles la perception des omnipraticiens ? Et avec quel design ? Il est à noter que les études en « vie réelle » sont de plus en plus nombreuses. Cela pourrait, selon les résultats, ajouter des arguments à l'utilisation des analogues ou autres anti-diabétiques récents.

### 3. Prolonger le soin primaire

#### ❖ L'appel à l'endocrinologue :

Comme nous l'avons vu dans les résultats, la plupart des médecins avaient pris connaissance de cette classe médicamenteuse grâce aux ordonnances réalisées par les spécialistes, et plus particulièrement par les endocrinologues. Ils n'hésitaient pas à solliciter l'avis des confrères endocrinologues pour instaurer ces traitements en cabinet. Cette sollicitation est d'autant plus compréhensible que le diabète est une pathologie nécessitant le suivi par plusieurs spécialistes : médecins généralistes, ophtalmologues, cardiologues, avec une coordination de soin à organiser. Dans cette étude, la moitié des médecins avait initié cette thérapeutique au cabinet, dont un qui avait fait appel à l'endocrinologue pour cette introduction. Une thèse rédigée en 2021 par J. Jugnon-Formentin montrait que l'avis de l'endocrinologue pour les patients diabétiques de type 2 était demandé une fois par trimestre à une fois par an, la plupart du temps par téléphone, en majorité pour des diabètes déséquilibrés avec nécessité de passage à l'insuline. Cette étude montrait aussi que les médecins généralistes étaient assez demandeurs de formations pour mettre à jour leurs connaissances (88).

Par ailleurs, dans notre étude, la plupart des médecins évoquaient une rapidité dans l'évolution des thérapeutiques antidiabétiques complétée par beaucoup d'études autour des bénéfices, des risques, de la place dans la stratégie thérapeutique. Cela était également retrouvé dans la thèse de A. Verbeke (66) : certains médecins rapportaient ne pas maîtriser ces thérapeutiques par « manque de connaissances ». Se tenir à jour de toutes les recommandations et des nouvelles molécules dans toutes les autres spécialités semble utopique en médecine générale. C'est également dans ce contexte que le lien avec l'endocrinologue se crée.

Dans notre étude comme dans la thèse de Foyart C. (65), il n'y avait pas forcément de différence de témoignage selon l'âge des praticiens et leur recours au spécialiste, cela semblait plutôt varier selon les habitudes de prescription.

La question sur l'influence d'une formation sur la perception de ces médicaments a, comme attendu, trouvé des réponses positives. Sur cet aspect, il aurait été plus judicieux, au moment du recrutement, de sélectionner des médecins généralistes ayant réalisé un stage en endocrinologie au cours de l'internat par exemple.

De manière globale, il serait nécessaire d'approfondir cette question : ce besoin d'encadrement est-il lié à un doute sur les connaissances ? Un désir de prise en charge optimal ? La consultation avec un endocrinologue est-elle une barre d'appel avant la mise en place d'une insulinothérapie ? Est-ce que les médecins généralistes estiment que cette prise en charge est du ressort du spécialiste ? Cela pourrait

faire l'objet d'un questionnement dans une époque où le délai de consultation pour les endocrinologues se rallonge pouvant mener à une inertie thérapeutique. Cependant, on assiste également à la montée de la télé-expertise pour diminuer ce délai et, par conséquent, cette inertie. Cela jouera-t-il sur la prescription des nouvelles thérapeutiques ?

### ❖ Des recommandations floues :

En parallèle, il transparaît dans notre étude que les médecins utilisaient plusieurs sources sur lesquelles ils fondaient leur prise en charge : recommandation HAS, recommandation de spécialiste (diabétologie, cardiologie) et même protocoles de confrères et consœurs, revues médicales. Certains médecins nous faisaient remarquer leur doute par rapport aux recommandations HAS, le fait que l'on pouvait vite se perdre dans les diagrammes et qu'elles semblaient trop anciennes, n'incluant pas les dernières thérapeutiques. Cette impression était retrouvée dans les thèses de C. Foyart et A. Verbeke, et c'était d'ailleurs l'une des raisons pour lesquelles un avis endocrinologique était demandé (65) (66).

L'article « *Pourquoi les médecins généralistes n'observent-ils pas les recommandations de bonnes pratiques cliniques : exemple du diabète de type 2* » publié en 2006 explorait en partie ce fait (61). Le discours des médecins était plutôt ambivalent : ils étaient d'accord avec le bien-fondé de ces recommandations, permettant de fixer des cadres communs, de mettre à jour les connaissances mais émettaient beaucoup de critiques : uniformisation des pratiques avec introduction de « normes », contraire avec l'exercice de la médecine générale.

Une autre étude publiée en 2007 intitulée « *Guidelines and practices for type 2 diabetes. Patients' and doctors' preconceptions prevent effective patient education* » s'interroge sur l'écart entre la pratique des médecins généralistes et les recommandations de pratique clinique chez les patients diabétiques de type 2 (62). Cet article montre que les médecins connaissent les recommandations et déclarent y adhérer et les suivre. C'est principalement la perception qu'a le médecin de la motivation des patients et de leurs possibilités à adhérer et appliquer les recommandations qui influe la prescription et la perception des traitements.

Suite à cette observation, l'étude « *Essais contrôlés randomisés en soins primaires versus essais contrôlés randomisés en soins secondaires ou tertiaires : une approche méta-épidémiologique* » publiée en mai 2022 explorait cette question (89). Le but était de comparer l'effet intervention estimé entre des essais contrôlés randomisés avec des patients inclus en soins primaires et des essais avec des patients inclus en soins secondaires ou tertiaires. L'étude n'a pas mis en évidence de différence dans cet « effet intervention ».

La publication de 2020 par Tatin-Koenig E. « *How pragmatic are the randomised trials used in recommendations for control of glycosylated haemoglobin levels in type 2 diabetic patients in general practice: an application of the PRECIS II tool* », évaluait le pragmatisme des essais cliniques à l'origine des recommandations de bonnes pratiques HAS 2013 (90). Pour réaliser l'évaluation, 23 articles ayant servi à l'élaboration des recommandations HAS ont été analysés à l'aide de l'outil PRECIS-2 (outil d'évaluation de l'aspect pragmatique ou explication du protocole des essais thérapeutiques). Cette étude montrait que la majorité des essais cliniques, et notamment l'éligibilité, le recrutement, le lieu de l'étude, l'organisation, l'intervention, l'adhésion, le suivi et le critère de jugement, sont plus explicatifs que pragmatiques.

Même si les médecins expriment un désir de mise à jour des recommandations, il serait licite de se demander si celles-ci changeraient la pratique des médecins et le recours au spécialiste.

#### **4. Un traitement ne semblant pas susciter de tension particulière par rapport à l'industrie pharmaceutique**

Dans ce travail, seul l'un des médecins évoquait sa gêne par rapport au coût du traitement. En effet, il trouvait cette classe coûteuse, et à risque de faire abandonner les règles hygiéno-diététiques.

Les neuf autres médecins n'évoquaient pas le prix des molécules comme quelque chose de négatif ou positif, indiquant même que si cette classe était jugée efficace, alors le prix était justifié.

La thèse de R. Godard, semblait plutôt concordante avec notre étude (64). La majorité des médecins interrogés disaient ne pas intégrer le coût des analogues dans leur réflexion.

Dans l'étude de A. Verbeke, certains médecins exprimaient un frein à la prescription de médicaments de la voie des incrétines du fait de leur prix (66).

Il semblerait donc que la perception de cette classe médicamenteuse ne soit pas ou peu influencée par le prix. Il faut cependant préciser que la plupart des médecins ne connaissaient pas le montant de ces molécules. A contrario, dans l'étude anglaise abordant les motifs d'arrêt du traitement, 50% des patients stoppaient du fait du coût des molécules (85).

Avec le système de sécurité social français, il est fréquent que les praticiens ne connaissent pas exactement le coût des médicaments. Il est cependant recommandé et demandé aux médecins de choisir la stratégie la moins coûteuse, comme le rappellent les recommandations HAS : « Fonder une recommandation sur l'efficacité consiste à privilégier parmi plusieurs stratégies celle(s) dont le rapport différentiel entre les coûts et les résultats de santé est le plus faible » (42). Cette dimension économique changerait-elle la perception des analogues de GLP-1 ?

Concernant l'industrie pharmaceutique, plusieurs notions doivent être prises en compte. Comme nous l'avons déjà vu, l'élaboration de nouvelles molécules antidiabétiques est de plus en plus rapide, ce qui engendre des coûts. Par conséquent, leur discours peut être soupçonné d'être biaisé par l'intérêt commercial qui les anime.

Dans notre étude seul un médecin semblait évoquer de manière négative l'industrie pharmaceutique dans les échanges. A l'inverse, les autres médecins soit n'évoquaient pas l'industrie, soit l'évoquaient de manière neutre. Il semblerait pourtant, selon une étude menée en 2015 sur les facteurs associés à la prescription médicamenteuse en médecine générale, que les visites de l'industrie pharmaceutique influent la prescription des médecins généralistes (91).

De même, une revue de la littérature publiée en 2000 dans le JAMA étudiait le lien entre l'exposition aux informations fournies par les laboratoires et la qualité des prescriptions des médecins. Il était conclu que ces interactions médecin-industrie semblaient affecter les prescriptions des professionnels (92).

De manière plus caricaturale, ce sujet de l'influence des industries pharmaceutiques fut traité tout au long de l'œuvre « DopeSick » de Danny Strong. Cette œuvre fondée sur les probables origines de la crise des opiacés aux Etats-Unis, détaillait le point de vue des laboratoires, médecins et patients. Elle dénonçait notamment les présentations faites aux médecins de molécules miraculeuses.

Dans une époque où l'information est disponible facilement et où quelques scandales thérapeutiques ont fait irruption (Médiator® notamment), les médecins et les patients sont plus exigeants sur la qualité de l'information et les sources de ces dernières, traquant les conflits d'intérêt.

Les différents travaux suggèrent que la perception des médecins par rapport aux analogues de GLP-1 ne semble pas entachée de ces « soupçons », mais les médecins restent sceptiques sur les bénéfices à long terme présentés par les laboratoires.

## **B. Forces et limites**

La recherche qualitative prend en compte des dynamiques individuelles, et explore une perception, un vécu sur un sujet. Les entretiens semi dirigés individuels tentent de limiter les difficultés à s'exprimer et semblaient plus adaptés que des entretiens ouverts ou en groupe pour un investigateur novice.

La méthode de recrutement s'est faite de proche en proche via le réseau de l'investigateur avec une variation maximale initialement basée sur l'âge, le genre et le secteur d'exercice, puis sur l'expérience en diabétologie, avec l'un des médecins lui-même diabétique. Cependant, cette méthode n'a pas

forcément permis d'obtenir une variation maximale avec notamment l'absence de médecin exerçant seul. De même, il aurait pu être intéressant d'effectuer un recrutement selon la présence ou non d'infirmier Azalée. Ici, 3 des médecins interrogés bénéficiaient de ces aides.

Une suffisance des données a cependant pu être atteinte au bout du 9<sup>ème</sup> entretien. Un seul entretien a été effectué par la suite (du fait d'une absence de réponse).

Au moment du recrutement, seul un thème général était donné aux médecins (prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 par le médecin généraliste) pour éviter une recherche du sujet par les participants et un recueil de verbatim ne reflétant pas une réelle perception.

Concernant le recueil de données, le choix du lieu et de la date des entretiens ont permis de créer un environnement favorable au dialogue à l'expression des idées. Tous les participants étaient bien prévenus du caractère anonyme du recueil de données ainsi que de la destruction des enregistrements.

La perception de l'investigateur sur les analogues de GLP-1 n'a pas été partagée verbalement avec les participants. Néanmoins, lors des entretiens, les hypothèses de l'enquêteur, novice, ont pu transparaître dans la formulation des questions, influençant le verbatim des participants et engendrant un discours peut être moins riche.

De même, la maîtrise partielle de ce type d'étude et de méthode d'entretien a pu pour les premiers entretiens limiter la parole et le libre cours des pensées des participants, limitant la durée de certains entretiens et de fait probablement le nombre de thèmes abordés.

La trame d'entretien n'était pas fixe, certaines questions pouvaient être posées aux participants semblant prescrire des analogues de GLP-1 telle que la molécule de préférence, tandis qu'elles n'étaient pas posées aux praticiens n'en prescrivant pas.

L'analyse des données a été inspirée par l'analyse inductive générale. Les forces de l'approche inductive générale est le caractère approprié pour l'analyse de données provenant d'objets d'étude à caractère exploratoire, pour lesquels il existe relativement peu de modèles. Il s'agit en plus d'une approche relativement simple, plus facile à mettre en place pour les novices. Cette analyse est également adéquate pour l'élaboration d'une « liste » de thèmes, on peut alors vite tomber dans le « piège de la technicisation », diminuant l'aspect créatif de la recherche.

L'analyse faite en cours de recueil est également une force, permettant de cibler les participants pour la suite de l'étude et donc d'augmenter la variance maximale.

De plus, le codage, la création des thèmes ont été effectués par un deuxième investigateur, docteur en médecine, renforçant la cohérence des résultats de l'analyse et source de triangulation des données.

## **VI. Conclusion**

Au fil des années, l'approche de la prise en charge du diabète a connu plusieurs changements importants, et parmi les plus récents, la remise en question d'un contrôle drastique de l'hémoglobine glyquée au profit d'une approche centrée-patient. Cette approche base la prise en charge en fonction du profil des patients. Elle ne concerne plus uniquement la cible d'HbA1c, mais également le choix des molécules. L'objectif ultime reste tout de même la gestion des risques cardiovasculaires.

Ces risques seraient la justification d'une prise en charge assez lourde pour le patient, avec de nombreux examens et consultations pour traquer ces complications, pouvant être source d'une certaine lassitude.

On note également depuis plusieurs années une accélération des propositions en termes de thérapeutiques et, en conséquence, des recommandations de différentes autorités scientifiques. Cela rend rapidement la prise en charge des diabétiques de type 2 confuse.

Comme le suggèrent les différentes études qualitatives sur le sujet et notre travail, la perception globale des analogues de GLP-1 par les médecins généralistes est plutôt bonne, répondant à leurs attentes théoriques. Mais malgré cela, peu le prescrivent et ceux l'utilisant le font rarement. Cette classe ne semble pas séduire les praticiens comme attendu.

Quand la majorité semble suivre les recommandations pour les traitements de 1<sup>re</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne, la place des nouvelles molécules est plus sujette à débat. L'étude suggère une hétérogénéité de pratique par les médecins généralistes, propre à la discipline. Il ressort de ce travail que l'analogue de GLP-1 est perçu comme un traitement de « dernier recours » avant l'insulino-thérapie, mis en général après l'échec d'une bithérapie conventionnelle par Metformine-sulfamide ou Metformine-inhibiteur de DPP4. En ce sens, ce travail suggère que les médecins sont demandeurs d'une mise à jour des recommandations, afin d'avoir une meilleure visibilité sur la place de ces nouvelles thérapeutiques et les associations possibles. Pour ce faire, la SFD actualise régulièrement ses prises de positions, facilement accessibles, en attendant une mise à jour des recommandations HAS.

Cela rentre également dans les limites de l'exercice que peuvent se fixer les omnipraticiens : est-ce toujours de mon ressort ? Il semble difficile d'obtenir une réponse à cette question tant les facteurs pouvant influencer la pratique médicale sont nombreux.

Même si les praticiens semblent percevoir cette classe comme efficace au niveau biologique et sur la perte de poids, les médecins semblent plus sceptiques par rapport à l'efficacité cardiovasculaire et la sécurité au long cours.

Rappelons que la FDA et l'EMA demandent que les laboratoires fournissent, pour l'obtention de l'AMM, une étude de tolérance cardiovasculaire par rapport à un placebo. Compte tenu des bénéfices cardiovasculaires démontrés avec les analogues de GLP-1 et les inhibiteurs de SGLT-2, les nouvelles molécules ne seront plus comparées à des placebos, pour des raisons éthiques. Elles seront testées face à des traitements contenant des analogues de GLP-1 ou inhibiteurs de SGLT-2 (93).

Malgré cela, la plupart des médecins ne semble pas considérer cette classe comme un atout pour la lutte contre les complications cardiovasculaires des patients diabétiques. La raison de ce doute par rapport aux études cardiovasculaires n'a pas été explorée. Attendent-ils une plus longue durée d'utilisation et notamment en ambulatoire ? Ainsi que des études réalisées en soin primaire ?

L'étude suggère que les médecins ne jugent pas l'influence des laboratoires sur la perception et la prescription de cette classe comme majeure. En est-il de même pour les études menées ?

Le médecin traitant étant le socle de la prise en charge des patients diabétiques, il doit être en mesure de proposer le traitement le plus adapté en fonction du profil de chaque patient, tout en gardant un regard critique sur la course thérapeutique qui se joue dans ce domaine.

## VII. Bibliographie

1. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. IDF Diabetes Atlas | Tenth Edition [Internet]. [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/>
2. Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol.* déc 2019;26(2\_suppl):25-32.
3. France diabetes report 2000 — 2045 [Internet]. International Diabetes Federation. 2021 [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/data/>
4. Santé Publique France : Diabète : données [Internet]. Santé Publique France. 2022 [cité 19 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete>
5. Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques [Internet]. Santé Publique France. 2022 [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: [https://geodes.santepubliquefrance.fr/#bbox=-736427,7076273,1939228,2449042&c=indicateur&f=0&i=diabete.diabete\\_tx\\_std&s=2021&t=a01&view=map2](https://geodes.santepubliquefrance.fr/#bbox=-736427,7076273,1939228,2449042&c=indicateur&f=0&i=diabete.diabete_tx_std&s=2021&t=a01&view=map2)
6. Premiers résultats de l'étude Entred 3 [Internet]. Santé Publique France. 2022 [cité 23 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/etudes-et-enquetes/entred-3/premiers-resultats-de-l-etude-entred-3>
7. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 30 août 2020;21(17):E6275.
8. CEEDMM. Diabète de type 2 - item 247. In: Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques [Internet]. 5ème. Elsevier Masson; 2021 [cité 1 févr 2022]. (Référentiels des Collèges). Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/item-245-ue-8-diabete-de-type-2/>
9. Golay A, Ybarra J. Link between obesity and type 2 diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* déc 2005;19(4):649-63.
10. Les incrétines : du concept aux fonctions physiologiques [Internet]. Diabétologie Pratique. 2011 [cité 7 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.diabetologie-pratique.com/journal/article/les-incr-etines-du-concept-aux-fonctions-physiologiques>
11. Gautier JF, Choukem SP. Les incrétines. *Nutr Clin Métabolisme.* juin 2008;22(2):59-65.
12. Biguanides [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/biguanides>
13. Sulfamides hypoglycémisants [Internet]. [cité 11 févr 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/sulfamides-hypoglycemisants>
14. Commission de la Transparence DIAMICRON 2015 [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14355\\_DIAMICRON\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT14355.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14355_DIAMICRON_PIS_RI_Avis2_CT14355.pdf)
15. Commission de la Transparence AMAREL 2015 [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14278\\_AMAREL\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT14278.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14278_AMAREL_PIS_RI_Avis2_CT14278.pdf)

16. Commission de la Transparence DAONIL 2018 [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16325\\_DAONIL\\_HEMI-DAONIL\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT16325.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16325_DAONIL_HEMI-DAONIL_PIS_RI_Avis2_CT16325.pdf)
17. Glinides [Internet]. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/glinides>
18. Commission de la Transparence NOVONORM 2015 [Internet]. [cité 16 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13984\\_NOVONORM\\_PIS\\_RI\\_Avis1\\_CT13984.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13984_NOVONORM_PIS_RI_Avis1_CT13984.pdf)
19. Inhibiteurs des alpha-glucosidases [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-des-alpha-glucosidases>
20. Commission de la Transparence GLUCOR 2018 [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15582\\_GLUCOR\\_PIS\\_RI\\_Avis1\\_CT15582.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15582_GLUCOR_PIS_RI_Avis1_CT15582.pdf)
21. ONGLYZA 5 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/onglyza-5-mg-cp-pellic-95937.html>
22. Commission de la Transparence GLIPTIINES 2021 [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19187\\_GLIPTINES\\_REEVAL\\_PIC\\_%20Avis%20def\\_CTEVAL520.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19187_GLIPTINES_REEVAL_PIC_%20Avis%20def_CTEVAL520.pdf)
23. JANUVIA 50 mg cp pellic [Internet]. VIDAL. [cité 17 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/januvia-50-mg-cp-pellic-79131.html>
24. GALVUS 50 mg cp [Internet]. VIDAL. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/galvus-50-mg-cp-82757.html>
25. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 13 juill 2019;394(10193):121-30.
26. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 juill 2016;375(4):311-22.
27. Commission de la Transparence Analogues de GLP-1 2021 [Internet]. [cité 12 déc 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19186\\_A\\_GLP-1\\_PIC\\_REEVAL\\_Avisdef\\_CTEVAL520.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19186_A_GLP-1_PIC_REEVAL_Avisdef_CTEVAL520.pdf)
28. TRULICITY 1,5 mg sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/trulicity-1-5-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-149847.html>
29. VICTOZA 6 mg/ml sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/victoza-6-mg-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-94254.html>
30. OZEMPIC 1 mg sol inj en stylo prérempli - VIDAL [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/ozempic-1-mg-sol-inj-en-stylo-prerempli-199131.html>
31. BYETTA 10 µg sol inj en stylo prérempli [Internet]. VIDAL. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/byetta-10-g-sol-inj-en-stylo-prerempli-77853.html>

32. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* oct 2019;7(10):776-85.
33. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, Bruzzese D, Dell'Aversana S, Esposito I, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 14 sept 2020;41(35):3346-58.
34. Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials. *Endocrine.* juin 2020;68(3):518-25.
35. Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, et al. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* sept 2017;19(9):1233-41.
36. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Mannucci E, Monami M. Cholelithiasis in patients treated with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* mars 2020;161:108087.
37. He L, Wang J, Ping F, Yang N, Huang J, Li Y, et al. Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* 1 mai 2022;182(5):513-9.
38. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Medic'AM - en 2022 (série labellisée) | L'Assurance Maladie [Internet]. Assurance Maladie. 2022 [cité 24 nov 2022]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-classe-atc-medicam-2022>
39. Inhibiteurs des SGLT2 [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-des-sgl2>
40. Commission de la Transparence JARDIANCE 2020 [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18623\\_JARDIANCE\\_PIC\\_REEV\\_INS\\_AvisDef\\_CT18623\\_EPI706.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18623_JARDIANCE_PIC_REEV_INS_AvisDef_CT18623_EPI706.pdf)
41. Commission de la Transparence FORXIGA 2020 [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18815\\_FORXIGA\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT18815\\_EPI706.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18815_FORXIGA_PIC_REEV_AvisDef_CT18815_EPI706.pdf)
42. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 Méthode « Recommandations pour la pratique clinique » [Internet]. [cité 18 févr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_reco\\_diabete\\_type\\_2.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf)
43. Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl.* 12 sept 1998;352(9131):837-53.
44. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 9 oct 2008;359(15):1577-89.

45. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 12 juin 2008;358(24):2545-59.
46. 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. *N Engl J Med.* 12 juin 2008;358(24):2560-72.
47. Reaven PD, Emanuele NV, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, McCarren M, et al. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes — 15-Year Follow-up. *N Engl J Med.* 6 juin 2019;380(23):2215-24.
48. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* nov 2009;52(11):2288-98.
49. 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.* 26 juill 2011;343:d4169.
50. Lachin JM, Nathan DM, on behalf of the DCCT/EDIC Research Group. Understanding Metabolic Memory: The Prolonged Influence of Glycemia During the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on Future Risks of Complications During the Study of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). *Diabetes Care.* 30 sept 2021;44(10):2216-24.
51. Gaede P. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2003;11.
52. Médicaments du diabète de type 2 : le traitement centré sur l'HbA1c encore remis en cause par les récentes données de la science. *CNGE;* 2016.
53. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 10 nov 2016;375(19):1834-44.
54. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 29 août 2019;381(9):841-51.
55. Pulipati VP, Ravi V, Pulipati P. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 1 déc 2020;27(18):1922-30.
56. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Prato SD, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1 oct 2021;9(10):653-62.
57. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Detournay B, Gourdy P, Guerci B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémiants dans le diabète de type 2 – 2021. *Médecine Mal Métaboliques.* déc 2021;15(8):781-801.

58. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 1 janv 2022;40(1):10-38.
59. Etude Entred 2007-2010 [Internet]. [cité 1 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/etude-entred-2007-2010>
60. Zahm V. Stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 : Enquête de pratique sur l'attitude thérapeutique des médecins généralistes français par rapport aux recommandations nationales. Université de Strasbourg; 2020.
61. Bachimont J, Cogneau J, Letourmy A. Pourquoi les médecins généralistes n'observent-ils pas les recommandations de bonnes pratiques cliniques ? L'exemple du diabète de type 2. Sci Soc Santé. 2006;24(2):75-103.
62. Cogneau J, Lehr-Drylewicz AM, Bachimont J, Letoumy A. Écarts entre le référentiel et la pratique dans le diabète de type 2: Les préjugés des médecins et des patients sont un obstacle à une éducation efficace des patients. Presse Médicale. 1 mai 2007;36(5, Part 1):764-70.
63. Jarlot L. Les recommandations en médecine générale : freins et facteurs favorisant. Université Claude Lyon 1; 2016.
64. Godard R. Facteurs déterminants à l'utilisation d'analogues du GLP 1 dans le diabète de type 2 en médecine générale: enquête auprès de 14 médecins généralistes prescripteurs d'analogues du GLP-1 en Lot-et-Garonne. Université de Bordeaux; 2020.
65. Foyart C. La prescription des analogues de GLP1 dans le diabète de type II est-elle entrée dans la pratique des médecins généralistes Picards ? Université de Picardie; 2019.
66. Verbeke A. Prescription des médicaments de la voie des incrétines par les médecins généralistes : Enquête auprès de 16 praticiens. Université de Rouen; 2019.
67. Blais M, Martineau S. L'analyse inductive générale :description d'une démarche visant à donner un sens à des données brutes. Rech Qual. 2006;26(2):1.
68. Thomas DR. A General Inductive Approach for Analyzing Qualitative Evaluation Data. Am J Eval. juin 2006;27(2):237-46.
69. Fontan L. Suivi en pratique courante de patients traités par analogues du GLP-1. Analyse à 3 ans de la poursuite du traitement, de l'évolution glycémique et pondérale et des effets indésirables. Évaluation des opinions et expériences des patients et de leur médecin traitants. Thèse de médecine, Toulouse: Université Toulouse III Paul Sabatier; 2014.
70. Henry RR, Buse JB, Sesti G, Davies MJ, Jensen KH, Brett J, et al. Efficacy of Anti Hyperglycemic Therapies and the Influence of Baseline Hemoglobin A1C: A Meta-Analysis of the Liraglutide Development Program. Endocr Pract. 1 nov 2011;17(6):906-13.
71. Umpierrez G. Efficacy and Safety of Dulaglutide Monotherapy Versus Metformin in Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-3). Diabetes Care. 1 août 2014;37(8):2168-76.

72. Li J, He K, Ge J, Li C, Jing Z. Efficacy and safety of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist oral semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 1 févr 2021;172:108656.
73. Zhang P, Liu Y, Ren Y, Bai J, Zhang G, Cui Y. The efficacy and safety of liraglutide in the obese, non-diabetic individuals: a systematic review and meta-analysis. *Afr Health Sci.* 6 nov 2019;19(3):2591-9.
74. Arastu N, Cummins O, Uribe W, Nemec EC. Efficacy of subcutaneous semaglutide compared to placebo for weight loss in obese, non-diabetic adults: a systematic review & meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* 1 août 2022;44(4):852-9.
75. García-Pérez LE, Boye KS, Rosilio M, Jung H, Heitmann E, Norrbacka K, et al. The Real-World Observational Prospective Study of Health Outcomes with Dulaglutide and Liraglutide in Type 2 Diabetes Patients (TROPHIES): Design and Baseline Characteristics. *Diabetes Ther.* juill 2021;12(7):1929-46.
76. Qureshy K, Ross Kirk A, Lyng Wolden M, Abbas Mohseni Zonoozi A, Liu A. A survey of physician experience and treatment satisfaction prescribing once-weekly semaglutide injections for patients with type 2 diabetes in Canada. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* juin 2022;11(2):e0260.
77. McDermid E. Real-world GLP-1 receptor agonist persistence improved with weekly formulation [Internet]. *diabetes.medicinematters.com*. 2021 [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: <https://diabetes.medicinematters.com/easd-2021/medication-adherence/stay-study-glp-1-receptor-agonist-type-2-diabetes/19705332>
78. Johnston SS, Nguyen H, Felber E, Cappell K, Nelson JK, Chu BC, et al. Retrospective study of adherence to glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy in patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. *Adv Ther.* nov 2014;31(11):1119-33.
79. Mody R, Yu M, Nepal B, König M, Grabner M. Adherence and persistence among patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with semaglutide and exenatide BCise: 6-month follow-up from US real-world data. *Diabetes Obes Metab.* janv 2021;23(1):106-15.
80. Matza LS, Curtis SE, Jordan JB, Adetunji O, Martin SA, Boye KS. Physician perceptions of GLP-1 receptor agonists in the UK. *Curr Med Res Opin.* 3 mai 2016;32(5):857-64.
81. Foulloy G. Stratégie médicamenteuse de contrôle glycémique du patient diabétique de type 2 (hors traitement par insuline): enquête de pratique auprès de 64 médecins généralistes picards. Université de Picardie; 2019.
82. Michel P. Inertie thérapeutique et freins à l'instauration d'une insulinothérapie basale chez des patients diabétiques de type 2 en soins primaires. Université de Lorraine; 2017.
83. Abergel J, Donadille B, Tilleul P, Fardet L, Feve B. P1136 Perception de l'efficacité thérapeutique des analogues de GLP-1 par les patients diabétiques de type 2. *Diabetes Metab.* 26 mars 2013;39:A63.
84. Romera I, Cebrián-Cuenca A, Álvarez-Guisasola F, Gomez-Peralta F, Reviriego J. A Review of Practical Issues on the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 1 févr 2019;10(1):5-19.

85. Polonsky W, Gamble C, Iyer N, Martin M, Hamersky C. Exploring Why People With Type 2 Diabetes Do or Do Not Persist With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Therapy: A Qualitative Study. *Diabetes Spectr.* 2 févr 2021;34(2):175-83.
86. Wharton S, Davies M, Dicker D, Lingvay I, Mosenzon O, Rubino DM, et al. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. *Postgrad Med.* 2 janv 2022;134(1):14-9.
87. ZYTNIICK D, WOOLLEY R, BRUNS M, SHAY CM. 143-LB: Changes in Perceptions and Confidence of Health Care Professionals across Medical Specialties Regarding Use of SGLT2 and GLP-1 for Cardiorenal Benefit in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 1 juin 2021;70(Supplement\_1):143-LB.
88. Jugnon-Formentin J. Lien ville-hôpital: enquête sur la qualité des relations entre les médecins généralistes et le service de diabétologie du Centre Hospitalier Annecy Genevois. Université de Grenoble; 2021.
89. Dugard A, Tavernier E, Hoang A, Giraudeau B, Dibao-dina C. Essais contrôlés randomisés en soins primaires versus essais contrôlés randomisés en soins secondaires ou tertiaires : une approche méta-épidémiologique. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique.* 1 mai 2022;70:S120-1.
90. Ettori-Ajasse I, Tatin E, Forbes G, Eldridge S, Dibao-Dina C. How pragmatic are the randomised trials used in recommendations for control of glycosylated haemoglobin levels in type 2 diabetic patients in general practice: an application of the PRECIS II tool. *Trials.* 19 mars 2020;21(1):281.
91. Darmon D, Belhassen M, Quien S, Langlois C, Staccini P, Letrilliart L. Facteurs associés à la prescription médicamenteuse en médecine générale : une étude transversale multicentrique. *Santé Publique.* 2015;27(3):353-62.
92. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA.* 19 janv 2000;283(3):373-80.
93. McGuire DK, D'Alessio D, Nicholls SJ, Nissen SE, Riesmeyer JS, Pavo I, et al. Transitioning to active-controlled trials to evaluate cardiovascular safety and efficacy of medications for type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 24 août 2022;21(1):163.

## VIII. Annexes

### Annexe 1 : Questionnaire d'entretien :

Cet entretien a pour but de déterminer les freins et les facilitateurs de la prescription d'analogues de GLP-1 par le médecin généraliste. Il se compose de questions, les données recueillies sont enregistrées et anonymisées.

Recueil des caractéristiques socio-professionnelles :

Sexe, Age, Année d'installation, type d'exercice, Secteur d'exercice (rural, semi rural, urbain), Organisation de l'exercice, Expérience en diabétologie, Proportion des patients diabétiques dans la patientèle

Questions :

- Quelle est la place des patients diabétiques de type 2 dans votre pratique ?
- Que pensez-vous des thérapeutiques médicamenteuses du diabète de type 2 ?
- Que pensez-vous des recommandations HAS sur la prise en charge du diabète de type 2 ?
- Connaissez-vous d'autres recommandations en diabétologie ?
- Qu'attendez-vous du traitement par les anti-diabétiques ?
- Comment avez-vous découverts les Analogues de GLP-1 ?
- Quelle est la place des Analogues de GLP-1 dans votre pratique
- Pour un patient diabétique de type 2, quels sont les éléments qui vous feraient prescrire un analogue de GLP-1 ?

Rôle des formations médicale continue – de la littérature médicale – de la pratique de confrère – de l'industrie pharmaceutique

- Quels sont pour vous les freins à la prescription d'analogues de GLP-1 ?

Rôle des effets indésirables – des données de la littérature – du mode d'utilisation – du cout

- Quelles expériences personnelles ont influé dans votre utilisation ou refus d'utilisation des analogues de GLP-1 ?
- Que souhaitez-vous ajouter par rapport à ce sujet ?

## Annexe 2 : Verbatims

### MG 1 :

Quelle est la place des patients diabétiques de type 2 dans votre pratique ?

**Sur une journée de travail, je pense que c'est plus. Sur le pourcentage de patientèle, c'est peut-être 20% mais sur une journée c'est peut-être une consultation sur deux. C'est des patients que je vois régulièrement parfois tous les mois donc ça représente un bon nombre de consultations.**

Que pensez-vous des thérapeutiques médicamenteuses du diabète de type 2 ?

**Ça évolue beaucoup, ça a changé radicalement en 5 ans, énormément. La place des ADO par rapport aux insulines et au niveau des injectables, on a plus que l'insuline aujourd'hui.**

Que pensez-vous des recommandations HAS sur la prise en charge du diabète de type 2 ?

**Nulles. Elles sont faites par des gens qui n'ont aucune connaissance du diabète, et quand on essaie de chercher l'absence de liens d'intérêt on ne retrouve pas de médecin.**

Est-ce que ce sont des recommandations sur lesquelles vous vous basez ?

**Absolument pas ! Du tout du tout.**

Connaissez-vous d'autres recommandations en diabétologie ?

**Les recommandations de la société française de diabétologie, qui paraissent plus pertinentes, plus intéressantes et plus adaptées.**

Qu'attendez-vous du traitement par les anti-diabétiques, pour les patients diabétiques de type 2 quels sont vos objectifs ?

**En numéro 1 la prévention cardio vasculaire, en numéro 2 la gestion du diabète et en numéro trois la gestion du poids et des à-côtés, enfin. Dans l'ordre c'est d'abord la prévention du risque cardio vasculaire.**

Comment avez-vous découvert les Analogues de GLP-1 ?

**Au cours de formations de diabéto organisées par les labos.**

Avez-vous eu d'autres moyens de connaître les analogues ?

**Oui dans les choses aussi il y a les revues médicales, les visites de labo finalement qui font aller chercher des recommandations qui ne sont pas encore présentes au moment où sortent les traitements mais qui finalement arrivent assez vite, et également avec les courriers des correspondants. Assez vite les cardiologues ont mis en place les GLP-1.**

Par rapport à ça, est ce qu'il y a beaucoup de patients diabétiques de type 2 que vous envoyez chez l'endocrino, ou à partir de quand pensez-vous que c'est nécessaire ?

**En général c'est au moment où les prescriptions ne sont plus autorisées aux médecins généralistes. C'est-à-dire qu'on n'a toujours pas le droit de prescrire le Free Style libre qui a un intérêt chez**

**les patients sous basal bolus, donc forcément recours aux diabéto à ce moment-là. Donc là pas forcément et de toute façon on n'a pas forcément accès au diabéto.**

**Ou alors s'il y a des diabètes atypiques, des diabètes qui répondent mal aux ADO très tôt, des diabètes à un âge inadapté, des diabètes MODY, des diabètes des gens jeunes, maigres, voilà.**

Dans votre pratique, quelle est la place des Analogues, est ce que c'est un traitement que vous prescrivez et quand est-ce que vous le prescrivez dans la prise en charge ?

**En seconde intention, assez vite chez les patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire ou avec des antécédents cardiovasculaires en prévention secondaire.**

**A l'occasion en première intention dès qu'il y a intolérance à la Metformine.**

Pour un patient diabétique de type 2, quels sont les éléments qui vous feraient prescrire un analogue de GLP-1 ?

**Le profil de patient : un patient en surpoids qui aurait un diabète type 2 typique avec des risques cardio vasculaires, y compris en prévention primaire quand il y a un objectif de diminution de l'hémoglobine glyquée autour de 5 points.**

Est-ce que d'autres éléments favorisent cette prescription ? Formation, littérature vous ont fait dire pourquoi pas essayer ce médicament ?

**Ouais, alors même si c'est remis en cause par l'arrivée des ISGLT2 chez les patients avec des insuffisances cardiaques ou problèmes néphro, le GLP-1 passerait après si pas de risque athéromateux. Mais oui qu'est ce qui fait prescrire les analogues de GLP-1, les formations médicales y compris cardio néphro, diabéto bien sûr, c'est ce qui m'a fait prescrire assez vite les analogues. On avait déjà les informations comme quoi les études étaient largement positives, et pour certaines arrêtées avant la fin.**

Donc la littérature médicale ça a joué un rôle ?

**Complètement, ouais.**

Et la pratique des confrères, justement les endocrino et cardio, quand vous voyez une ordonnance avec ce type de traitement, est ce que ça favorise la prescription ?

**Complètement, même avant passage de l'ordonnance parce qu'ils en parlent dans la littérature.**

Et est-ce que le passage des laboratoires a joué un rôle ?

**Oui positif, ils évoquent des études qu'on peut aller voir même si je ne lis pas au quotidien.**

Quels sont pour vous les freins à la prescription d'analogue de GLP-1 ?

**Euh les troubles digestifs. Ca ça a été quelque chose qui euh était décrit et que j'ai vu en effet secondaire des traitements, notamment pancréatiques. Les euh perte de poids massive. J'ai des patients qui ont perdu du poids de façon excessive, une anorexie subtotale à cause des nausées aux GLP-1. Euh les pertes de poids rapides au début font que c'est compliqué. Les troubles de l'estomac ou digestif, je ne prescris pas aussi facilement.**

**Et euh les patients qui ont une peur panique des injections évidemment, mais il n'y en a pas tant que ça.**

Donc leur utilisation ?

**Oui, mais il y en a peu qui bloque en fait quand on alerte assez tôt dans les consultations, quand on le fait non pas de manière couperet et qu'on l'anticipe un peu, il y a peu de freins. J'ai plusieurs patients qui ont arrêté à cause des effets secondaires, mais pas à cause du fait que ce soit en injectable.**

Est-ce que par rapport aux autres ADOs il y a d'autres freins ?

**Ouais, les associations, savoir si c'était recommandé ou pas notamment avec la sortie des I SGLT2, les études disent qu'on peut les associer donc ce n'est plus un frein, mais au début l'AMM m'a gêné.**

Quelles expériences personnelles ont influencé dans votre utilisation ou refus d'utilisation justement des analogues de GLP-1 ?

**Surtout les effets indésirables : anorexies majeures, vomissements, troubles pancréatiques. Franchement les freins à l'injection ce sont des gens qui ont fini par se traiter, ça n'a pas été un frein dans la prise en charge ultérieure.**

**Les autres freins personnels je n'en ai pas...**

Est-ce que vous avez d'autres choses à ajouter par rapport à ce sujet, d'autres remarques par rapport à cette prescription ?

**Je pense que ça ne doit pas être un frein le fait que ce soit en injectable même si ça les décourage beaucoup. Finalement le nombre de gens pour qui c'était un frein c'est vraiment très faible. Les gens acceptent les injectables assez facilement, ils savent qu'ils ont un diabète, ils savent qu'ils auront des injectables, on leur vend quelque chose qui ne sera pas une insuline et qui ne leur fera pas prendre de poids au contraire, c'est quelque chose qui passe plutôt bien. Au contraire j'ai l'impression de plus me limiter, que le fait de proposer un injectable ce n'est pas limitant pour les gens c'est un frein plutôt personnel. Le retour des gens est très bon.**

Est-ce que grâce à ces traitements vous rallongez le délai pour adresser à l'endocrino ?

**Non désolé non haha. C'est l'exercice un peu loin de tout, ça.**

MG 2 :

Quelle est la place des patients diabétiques de type 2 dans votre pratique, sur une journée type, il y aurait à peu près combien de consultation avec des patients diabétiques de type 2 ?

**Euh, 2, je pense.**

Que pensez-vous des thérapeutiques médicamenteuses du diabète de type 2 ?

**Hum... Qu'est-ce que je pense des thérapeutiques médicamenteuses... Et bien, elles sont plusieurs, dans les grandes lignes j'ai l'impression que les fondamentaux, c'est quand même**

**Metformine plus ou moins Sulfamides et quand ça va pas insuline. Et j'ai l'impression qu'il y a tout un fourre-tout qui s'est rajouté entre ces 2 options, avec je pense évidemment aux gliflozines, SGLT2 les trucs comme ça, les incrétines : les analogues de GLP-1 et je pense évidemment aux inhibiteurs de la DPP4 avec, en tout cas pour les inhibiteurs de la DPP4, un gros marketing pour je crois un service médical rendu très faible. Donc moi, j'ai tendance à rester sur les fondamentaux, hein, voilà. Avec pardon une différence, c'est que les analogues de GLP-1 ont l'air plus efficace. Euh, voilà.**

**Et puis qu'est-ce que je pense de ces traitements : ça reste quand même maniable par un médecin G qui aurait eu une formation correcte au cours d'une soirée FMC. Ça ne me paraît pas inaccessible.**

Que pensez-vous des recommandations HAS sur la prise en charge du diabète de type 2 ?

**Euh, qu'elles datent un peu, 2013 en médecine c'est vieux [rire]. Euh sinon alors hum, il me semble qu'elles étaient assez complètes, qu'elles étaient claires, et euh qu'elles laissaient la primeur quand même à la Metformine et ensuite aux sulfamides, il me semble que c'est ça. Mais de toute façon, je ne sais pas si les autres (ADO) étaient déjà évalués à ce moment-là, en 2013.**

Connaissez-vous d'autres recommandations en diabétologie ?

**Les recommandations du collège des endocrino, qui j'imagine font la promotion de toutes les dernières camelotes de l'industrie. Et euh il doit y avoir des recommandations de la société européenne d'endocrinologie. Voilà.**

Ok, Qu'attendez-vous du traitement par les anti-diabétiques ? Dans le diabète de type 2.

**Et bien j'attends hum... bah une amélioration de l'HbA1c du patient avec peu d'effets secondaires. Euh voilà ce que j'en attends. Je sais pas quoi dire d'autre [rire].**

Comment avez-vous découvert les Analogues de GLP-1 ?

**Dans la revue Prescrire.**

Donc plutôt dans la littérature ?

**Ouais dans la littérature. Parce que je ne reçois pas l'industrie pharmaceutique, donc plutôt la littérature. Ou alors peut-être que c'était par une prescription réalisée par un spécialiste hospitalier pour un de mes patients, c'est possible. Je ne sais plus.... par quel canal c'est arrivé en premier.**

Ok. Et quelle est la place des Analogues de GLP-1 dans votre pratique ? Est-ce que c'est quelque chose que vous initiez facilement ?

**J'en ai initié. Ce n'est pas quelque chose que je fais régulièrement, je dois faire ça 2 à 3 fois par an. Et dans le respect des recommandations, c'est-à-dire jamais évidemment en monothérapie. Hum, et puis, ce qui est compliqué, c'est de convaincre le patient de passer à un format injectable. Voilà c'est juste ça.**

Et par exemple quand c'est un spécialiste qui a prescrit est ce que c'est quelque chose que vous reconduisez facilement ?

**Hum oui. Ouais. Même quand je suis pas super d'accord avec lui, il faut quand même ménager son réseau donc euh (rire), j'informe le patient de certains éléments si ça ne lui a pas été précisé hum, et puis surtout parfois je vais être vigilant à tous les entre guillemets fantasmes qui auraient pu être véhiculés sur l'efficacité de certains médicaments, en lui disant qu'il va quand même falloir qu'il continue une activité physique et calmer l'alimentation, parce que parfois ça leur est vendu comme « vous allez perdre plein de poids avec », ils se lâchent complètement, et en fait euh sur le premier dosage c'est bien puis une fois qu'ils ont vu que ça fait baisser l'HbA1c ils se lâchent et retour à l'état de base, avec juste un médicament beaucoup plus cher...**

Pour un patient diabétique de type 2, quels sont les éléments qui vous feraient prescrire justement ce genre de traitement ?

**Un HbA1c toujours trop haut par rapport à l'objectif, malgré la Metformine et/ou un Sulfamide. Ensuite il y a la notion de poids, j'crois hein, pour les analogues de GLP-1 on dit quand l'IMC est supérieur à 30 c'est hum intéressant. Ce serait ça, ce serait aussi un patient qui ne veut pas passer à l'insuline, en disant bon ok on va faire plus simple mais euh. Voilà, comme ça, c'est ça.**

Et en dehors du profil du patient est ce qu'il a d'autre chose ? des articles, des revues qui vous ont fait dire a bah tient j'essaierai bien ?

**Non**

Pas spécialement ?

**Non là comme ça, je ne vois pas... J'ai pas eu besoin de plus que la lecture des reco éventuelles. Enfin si vidal reco.**

Et quels seraient les freins à la prescription ?

**Bah donc j'en ai évoqué un, que c'est injectable. Hum voilà. Il y en a c'est tous les jours donc ça c'est vraiment relou. Quand c'est genre Trulicity®, je ne sais plus comment il s'appelle, une fois par semaine ça devient plus acceptable : ça c'est le principal frein hum. Plutôt un frein côté patient.**

**De mon côté j'ai pas de frein à mettre en place ces traitements.... Hum.... Si ce n'est, voilà, le fait que quand on améliore l'HbA1c d'un patient, et beh je trouve qu'il a tendance à se relâcher ensuite. Donc en fait je me dis c'est une escalade thérapeutique, mais finalement, c'est comme l'anneau gastrique quoi ça va marcher un temps et puis finalement, quelques mois ou années après on est revenu au même niveau. Donc on met en place un traitement qui est quand même lourd, coûteux, avec euh bon j'les connais pas bien les effets indésirables des analogues de GLP-1, maux de tête, ça doit filer pleins de troubles digestifs j'imagine, diarrhée, constipation, flatulences, ballonnements trucs comme ça... et après c'est sur le pancréas... Et puis il doit y avoir j'imagine des effets indésirables rares mais graves...**

**Donc voilà, c'est cette limite-là qui est en fait une limite liée à mes croyances, mes représentations sur le diabétique et son traitement.**

**Donc c'est ça en fait, ma résistance c'est de me dire qu'on mise trop sur le traitement médicamenteux dans le diabète. Je préférerais qu'on leur rembourse la salle de sport, ce qui est peut-être le cas maintenant, plutôt que de leur payer ça, et qu'on leur rembourse la diététicienne plutôt que euh de leur filer des tonnes de médocs.**

Ok, et est ce qu'il y a des articles qui sont passés qui expliquent les effets indésirables ou autres qui ont influé la prescription, où vous vous êtes dit « finalement peut être pas... » ?

**Non j'ai pas fait attention.... Depuis le COVID, moi j'ai beaucoup moins le temps de lire. Quand on a 800 patients médecin traitant ça va, quand on dépasse les 1300 ça devient chaud quand même.**

Dans le même esprit, est ce qu'il y a des expériences personnelles qui ont influé dans votre utilisation des analogues de GLP-1 ?

**Non.**

Est-ce que vous avez d'autres choses à rajouter par rapport à ce sujet ? Sur la prescription ? Les traitements du diabète ? S'il y a des choses qui pourraient influencer la prescription de ce genre de traitement ?

**Hum. Bah que la HAS mette à jour ses recommandations. C'est peut-être en cours mais ce serait une bonne chose. Et avec une information euh. Mais je crois que la HAS le fait bien mais c'est peut-être dans ses avis de transparence plutôt, dans les avis de la commission de transparence, qui sont bien faits en fait et qui mettent bien en avant le SMR du médicament, l'ASMR, et la place dans la stratégie thérapeutique. Parfois ça ce n'est pas très clair dans la tête des médecins et euh et parfois ça va être une approche médicament par médicament alors qu'on a plutôt besoin d'une approche en fonction du profil patient. Parce que quand on a une approche médicament par médicament en fait il faut se fader la liste de tous les médocs et essayer de trouver là-dedans lequel est le bon. Quand c'est une approche par patient, bah j'ai tel patient il est comme ça, ça réduit nettement les options thérapeutiques. Je trouve que ça simplifie les choses.**

Et est-ce par exemple une formation ou quelque chose impacterait ?

**Oh bah oui toujours. Mais de toute façon si on pose la question à un médecin, on va tomber sur le FAT hein, c'est formation-argent-temps. C'est-à-dire que quand il ne fait pas quelque chose, il ne le fait pas parce qu'il ne s'estime pas bien formé, parce qu'il n'a pas le temps de le faire, parce qu'il n'est pas rémunéré pour le faire etc. Mais oui évidemment une formation c'est toujours positif, c'est toujours intéressant. Après c'est le problème de caler des formations dans nos journées à rallonge. A part faire ça le soir, de 20h à 23h ou faire ça le week-end c'est compliqué.**

**Non mais j'imagine qu'aux journées de septembre de la fac il doit y avoir ce genre d'action avec des messages assez courts. Et puis maintenant il y a de plus en plus de formations DPC en distancielles, qui permettent aussi de se remettre au goût du jour là-dessus.**

### MG 3

Alors : quelle est la place des patients diabétiques de type 2 dans votre pratique, sur une journée type, il y aurait à peu près combien de consultations avec des patients diabétiques de type 2 ?

**Je dirais, 2-3.**

Que pensez-vous des thérapeutiques médicamenteuses du diabète de type 2 ?

**Effectivement c'est très ouvert. Les thérapeutiques médicamenteuses du diabète de type 2 je les trouve bien organisées, les recommandations, je les trouve assez claires sur la stratégie thérapeutique. Euh, de commencer par la Metformine dans tous les cas, puis en fonction de la tolérance ou de l'efficacité passer à une bi puis une tri thérapie, avant d'instaurer l'insuline. Et puis je trouve qu'on a quand même un large choix de, euh, de thérapeutiques à notre disposition pour arriver à les équilibrer et qu'on peut bien se débrouiller tout seul sans avoir recours au spécialiste sur un diagnostic de diabète, pour commencer à traiter.**

**Donc je suis plutôt à l'aise avec ça.**

Justement par rapport aux recommandations, que pensez-vous des recommandations HAS 2013 sur la prise en charge du diabète de type 2 ?

**Je les trouve claires, je les ai dans mon logiciel métier, euh je les trouve faciles à suivre, il y a des diagrammes qui résument bien, je trouve, la stratégie thérapeutique et puis l'objectif d'HbA1c pour chaque catégorie de patients. Je les trouve claires et faciles à suivre.**

Est-ce que vous connaissez d'autres recommandations en diabétologie ?

**Que l'HAS ? non.**

Qu'attendez-vous du traitement par les anti-diabétiques ?

**Euh l'équilibre de l'HbA1c, rentrer dans les clous au niveau de l'HbA1c, facilité de prise pour que l'observance soit bonne, euh et puis in fine, alors ça va un peu avec l'HbA1c mais, agir sur le risque cardio vasculaire, voilà un gain au niveau cardio vasculaire.**

**Qu'est-ce qu'on pourrait attendre d'autre... Non c'est déjà pas mal. Rentrer dans les clous de sur l'HbA1c donc le risque cardio vasculaire amélioré et puis que ce ne soit pas trop contraignant au niveau de la prise et des effets indésirables pour que l'observance soit bonne, ouais.**

Comment avez-vous découvert les Analogues de GLP-1 ?

**Euh c'est une bonne question, j'ai dû découvrir la première fois avec un patient qui est revenu de chez son spécialiste avec une ordonnance de Trulicity ® et donc je me suis renseigné pour savoir un peu ce que c'était qu'ça, et puis maintenant ça doit faire quelque temps qu'on les utilise donc ouais, ils sont rentrés un peu dans la pratique.**

**Présentés par des labos, mais je n'écoute pas bien ce que me disent les labos quand ils me présentent des choses.**

Donc c'est plutôt sur la prescription par le spécialiste.

**Oui tout à fait.**

Ok. Est-ce qu'il y avait eu des articles ?

**Oui dans prescrire c'est passé. J'ai souvenir d'un article dans Prescrire qui parlait des analogues de GLP-1. Mais sinon... non, c'est tout ce que j'ai en tête.**

Quelle est la place des Analogues de GLP-1 dans votre pratique ?

**Et bien justement elle est en train d'augmenter, la place des analogues de GLP-1 euh parce que j'ai un bon retour des patients et un bon retour de l'évolution de l'hémoglobine glyquée chez tous les patients qui, là, prennent des analogues de GLP-1. Bonne tolérance, perte de poids euh, bonne évolution de l'HbA1c donc je suis en train de me demander...**

**Alors j'ai cru voir, j'ai dit que j'avais pas d'autre notion de recommandations d'HAS, alors je ne sais pas si c'est des recommandations de l'HAS mais j'ai cru voir dans une reco que c'était passé en 2<sup>ème</sup> intention, de mettre, si la bi thérapie était pas efficace, de mettre Metformine et analogue de GLP-1. Donc je pense que je vais me laisser tenter là, pour quelques patients, essayer rapidement l'analogue de GLP-1.**

Est-ce que c'est un traitement que vous initiez vous facilement ?

**Oh je pourrais oui, j'pourrais l'initier facilement parce que dans ma connaissance, faudrait que je revérifie, j'ai pas vraiment de grosse contre-indication en tête pour les analogues de GLP-1, à part hypersensibilité à la molécule euh et puis c'est ma foi au final assez confortable, parce que même si ça reste en injectable c'est une fois par semaine, donc les patients ça les embête pas tant que ça. Tous les patients qui sont passés sous analogues de GLP-1, ils s'attendent tous à être sous insuline avec 3 injections par jour donc euh quand on leur dit une fois par semaine en fait ça passe plutôt bien.**

Et est-ce que vous reconduisez les ordonnances justement faites par les spécialistes facilement ?

**Oui, ça je fais confiance à mes confrères et mes consœurs, y a aucun souci. Et puis encore une fois, je pense que c'est un bon traitement.**

**Le premier, sans avoir lu d'études précises sur le sujet, euh, l'impression que j'ai en tant que clinicien, c'est que ça marche bien.**

Pour un patient diabétique de type 2, quels sont les éléments qui vous feraient prescrire un analogue de GLP-1 ?

**Déjà l'efficacité sur l'HbA1c, euh la satisfaction des patients, parce que ça joue sur la perte de poids et moi j'ai un patient notamment qui est en obésité morbide et qui a pour la première fois réussi à perdre du poids en étant mis sous Trulicity ® bah du coup ça a super bien marché et du coup en fait ça l'encourage à faire mieux son régime, à faire des efforts pour la perte de poids, et depuis qu'on l'a mis sous analogue de GLP-1 euh il continue de perdre du poids.**

**Donc l'efficacité, la tolérance, l'observance euh ouais qu'il n'y ait pas un scandale qui arrive (rire).**

Et est-ce que la littérature médicale, justement des articles des choses comme ça, ça a joué ?

**Il pourrait y avoir des études, des articles dans Prescrire ouais ça faciliterait.**

Qu'est ce qui pourrait freiner la prescription d'analogue de GLP-1 ?

**La découverte d'un effet indésirable à long terme ou euh une nouvelle molécule avec des effets, facilité de prise. C'est vrai que ça reste un injectable hein, donc avec tous les inconvénients que peuvent avoir les injectables euh le confort du patient, la manipulation de la seringue euh ouais. Si on a un médicament per os par exemple une fois par semaine qui a la même efficacité ce serait peut-être préférable.**

Quelles expériences personnelles ont influé dans votre utilisation ou refus d'utilisation des analogues de GLP-1 ?

**Bah oui, ce que je disais avant, j'ai un patient chez qui ça a super bien marché, forcément ça va influencer un peu ma pratique. Je vais me dire bah ça vaut le coup peut être d'essayer chez les autres. Euh j'ai eu vraiment, pour l'instant, je dois avoir une dizaine de patients, peut-être, qui ont un analogue de GLP-1 et j'ai vraiment eu aucun retour négatif. Tous ceux qui sont passés sous analogues de GLP-1 avec des diabètes déséquilibrés qu'on avait du mal à contrôler sous bi ou tri thérapie, et là avec l'analogue de GLP-1 on arrive à les contrôler. Ca va mieux. Pour l'instant, je n'ai que des retours positifs.**

Que souhaitez-vous ajouter par rapport à ce sujet ?

**Peut-être remettre à jour les recos HAS. A mon sens elles n'ont pas été remises à jour depuis longtemps, donc ça fait assez long 2013. Si on voit que ça marche bien les analogues de GLP-1 peut être les ajouter à la reco HAS ce serait plus clair pour tout le monde.**

Et est-ce que s'il y avait de nouvelles recos plus faciles à suivre est ce que ça permettrait de retarder l'adressage au spécialiste ?

**Et ben oui, enfin je ne sais pas comment font les autres, mais moi j'adresse à partir du moment où il va falloir mettre de l'insuline. Alors j'ai déjà initié l'insuline en libéral mais c'est quand même un cap que passe le patient, dans la prescription, et autant dans sa gestion du diabète, ça va être beaucoup plus contraignant pour lui, voilà, psychologiquement ça va être beaucoup plus compliqué, donc l'appui du spécialiste, du discours du spécialiste qui appuie notre discours en disant que là c'est plus possible, il faut vraiment passer à l'insuline, c'est je trouve utile dans l'observance. Et donc si l'analogue de GLP-1 peut retarder la mise sous insuline, oui ça retardera moi mon recours au spécialiste, c'est sûr. C'est sûr.**

Et Est-ce que des formations ça influencerait la prescription ?

**Et bien on a un labo qui nous a prévu une formation au cabinet avec des médecins hospitaliers. Et ils vont passer une soirée pour nous présenter je pense les nouvelles thérapeutiques du diabète dont les analogues de GLP-1.**

#### MG 4

Dans une journée de travail type, quel est le nombre de consultations de patients diabétiques de type 2 ?

**Dans une journée, une grosse journée de 25-30 consultations, il doit y avoir peut-être 2 ou 3 patients diabétiques de type 2, maximum.**

Au niveau des thérapeutiques médicamenteuses du diabète de type 2, qu'est-ce que vous en pensez, globalement.

**Globalement hum, alors globalement on reste quand même... Alors on a beaucoup de patients diabétiques avec des diabètes qui sont assez faciles à gérer, où là, on reste sur des thérapeutiques plutôt habituelles, des antidiabétiques oraux classiques et anciens.**

**Euh, qu'est-ce que j'en pense, je pense que les nouvelles thérapeutiques euh je ne suis pas bien formée dessus donc ça m'effraie un peu [rire], j'ai tendance quand c'est comme ça à, enfin certains de mes patients sont adressés à l'endocrinologue et après on en rediscute ensemble ou je fais mes recherches de mon côté mais je maîtrise mal les thérapeutiques anti diabétiques nouvelles.**

Qu'est-ce que vous pensez des recommandations de la HAS sur justement la prise en charge du diabète de type 2 ?

**Hum... elles me paraissent euh correctes. Alors moi je lis beaucoup Prescrire, euh c'est plutôt en accord avec ce que dit Prescrire. Donc je ne suis pas choquée par les recommandations, les nouvelles recos HAS.**

Ok. Est-ce que vous connaissez d'autres recommandations en diabétologie ?

**Non**

Au niveau des traitements antidiabétiques, qu'est-ce que vous en attendez du point de vue médecin ?

**Au niveau des traitements antidiabétiques j'en attends une stabilisation, une diminution de l'hémoglobine glyquée. Alors selon l'âge du patient je vais être plus ou moins rigoureuse sur le taux d'hémoglobine glyquée euh voilà.**

**J'attends qu'il y ait une bonne réponse à l'anti diabétique, qu'il soit quand même facilement observable parce que le patient il faut le suivre au long cours et sinon c'est difficile, et puis aussi qu'il n'y ait pas trop d'effets indésirables.**

Ok donc oui après du point de vue du patient, tolérance etc.

**Oui c'est ça.**

Comment avez-vous découvert les analogues de GLP-1 ?

**Alors totalement par hasard [rire] sur une instauration par un endocrinologue qui avait mis en place du Trulicity ® à un patient et donc j'ai fait mes recherches et voilà. Et après j'ai regardé l'article de prescrire dessus et voilà.**

D'accord ok, et c'était à peu près quand ?

**Et bien je dirais il y a peut-être euh... 1 an.**

Et donc par rapport à ça euh et la place des analogues de GLP-1 dans votre pratique, est ce que c'est quelque chose que vous initiez facilement ?

**Du tout, non. Je ne l'initie pas facilement du tout. Là clairement je ne me sens pas compétente pour les initier facilement parce que je ne les connais pas suffisamment.**

Et par contre quand il y a une ordonnance d'un spécialiste pour les reconduire ?

**Ça oui pas de souci.**

Très bien. Par rapport aux facilitateurs pour la prescription de ce genre de traitements, quels seraient vos moteurs ?

**Euh... alors en l'occurrence en ce qui concerne le patient auquel je pense, il y a eu réellement une amélioration de son hémoglobine glyquée, il y a eu une très bonne tolérance au traitement donc c'est ce que j'en attends.**

Est-ce que la littérature, les industries ont eu un rôle dans la prescription ?

**Prescrire oui parce que l'article est plutôt rassurant sur les résultats et les effets indésirables de ce traitement même s'il y en a quelques-uns. Après les industries, on ne reçoit pas les laboratoires [rire] donc pas d'information de ce côté-là.**

Est-ce qu'il y aurait d'autres moteurs ? tout ce qui est ROSP, cible HAS (sic) ? ça pourrait être un moteur de prescription ?

**Alors oui et non. Je ne suis pas forcément d'accord avec tous les ROSP, donc euh je motive ma prescription en fonction de ma littérature et de mon savoir et pas des objectifs qu'on attend de moi. Après euh effectivement si c'était intégré dans les ROSP je m'attarderais davantage sur la prescription de ces analogues pour voir si c'est nécessaire, si en termes d'efficacité et de preuve il est nécessaire d'en prescrire.**

Ok. Et est ce qu'au niveau des profils patients ?

**Oui, il y en a un ou deux qui échappent à une bi thérapie ordinaire d'antidiabétiques et pour lesquels j'évoque une insulinothérapie et ça pourrait être une alternative, hum.**

Au niveau des propriétés du traitement, la galénique ?

**Euh bah oui parce que c'est quand même qu'une fois par semaine il me semble, en termes d'observance c'est clairement plus facile pour les diabétiques. Après euh c'est plus facile, mais il y a un risque d'oubli aussi parce que c'est qu'une fois par semaine donc euh ça dépend énormément des patients. Mais oui dans certaines catégories de personnes ça peut être un bénéfice.**

Ok. Concernant plutôt les freins à la prescription, est qu'il y a des choses qui viennent au premier plan et qui freineraient votre prescription ?

**Peut-être, je pense clairement que c'est un manque de connaissance, j'aurais besoin probablement de faire une formation euh d'une journée de diabéto pour me sentir vraiment plus à l'aise avec euh ce type de molécule, pour l'instaurer.**

**Probablement aussi parce que mon parcours professionnel, je ne suis pas passée en diabéto et je reste basique sur le suivi et je passe plus facilement la main après. Donc voilà, si je me formais**

**davantage je n'aurais pas de difficulté à en prescrire mais là je ne me sens pas, j'ai vraiment l'impression que l'état de mes connaissances est insuffisant pour initier ce traitement seul.**

Par rapport au traitement en lui-même, les effets indésirables, le coût ?

**Alors pour les effets indésirables hum euh moi j'ai plutôt perçu que c'était principalement digestif les effets indésirables, alors moi le peu de recul que j'en ai c'était plutôt bien toléré même comparé à la Metformine qui est quand même très, souvent mal toléré.**

**Après le coût j'avoue que je ne sais pas, c'est honteux mais je ne sais pas combien ça coûte, faudrait que je regarde.**

Après est ce qu'il y a des profils patients pour lesquels vous ne prescririez pas d'analogues ?

**Oui euh, alors certains patients sont très scolaires dans leur suivi et cela je pense que ce serait peut-être facile.**

**Alors tout dépend aussi de si on peut faire effectivement intervenir les infirmières pour aider à ce que ce soit régulier et qu'il y est une observance certaine, sinon ce serait un peu trop compliqué au niveau de l'utilisation.**

Est-ce qu'il y a des expériences personnelles qui influent l'utilisation ?

**Oui j'ai eu des bons retours donc j'aurais tendance à m'y intéresser davantage.**

Les bons retours à quel point de vue ? Tolérance ? bénéfice cardio vasculaire ?

**Alors indirectement oui s'il y a une meilleure réponse oui il y a forcément un bénéfice cardio vasculaire.**

**Après euh non c'était plus en termes de réponse thérapeutique et de facilité d'utilisation pour ce patient là en l'occurrence et de bonne tolérance.**

OK. Est-ce que vous auriez quelque chose à ajouter sur ce sujet ? Votre ressenti sur ces traitements ? Sur des pratiques futures ?

**Euh le ressenti c'est toujours un peu la crainte quand on ne connaît pas euh. C'est vrai qu'il faut toujours euh être à jour de ces connaissances [rire] ce n'est pas toujours évident. Donc voilà, même si ça fait maintenant encore un petit peu de temps que c'est sur le marché mais euh.**

**Alors il y a la mise à jour des connaissances et puis aussi le côté pratique : plus on va en prescrire régulièrement et plus on sera à l'aise avec le suivi et le maniement de ce genre de molécule.**

**Après euh voilà de la crainte plutôt par rapport à ce manque de connaissance mais que, je pense, je peux pallier assez facilement en me formant.**

## MG 5

Quelle est la place des patients diabétiques de type 2 dans votre journée de travail type, c'est-à-dire le nombre de consultations ?

**Hum c'est là où je dirais peut-être 1 ou 2, grand max.**

Ok. Que pensez-vous des thérapeutiques médicamenteuses du diabète de type 2 globalement ?

**Et bien c'est très riche, très varié, c'est ça. Euh faut se tenir au courant de tout parce que ça va vite j'ai l'impression et ça permet d'avoir le choix pour nous et pour les patients dans la prise en charge.**

**Ca à l'air relativement simple quand on expérimente un peu... je trouve que c'est relativement simple au final en médecine générale.**

Que pensez-vous des recommandations HAS sur la prise en charge du diabète de type 2 ?

**Alors euh j'admets lâchement que ça fait très longtemps que je n'ai pas mis le nez dedans [rire].**

Et de souvenir qu'est-ce que vous en pensiez ?

**De mémoire oui c'était assez simple et assez clair, mais j'admets que voilà, ça s'arrête là.**

Est-ce que vous connaissez d'autres recommandations en diabétologie ?

**Et bien il y a des recommandations nationales en diabétologies et après, en cardio peut-être qu'il y a des lignes aussi, et puis... je pense que pour moi c'est tout.**

De manière générale, qu'attendez-vous du traitement par les anti-diabétiques ? Quels sont vos objectifs quand vous instaurez un traitement ?

**Euh moi médicalement, c'est qu'ils évitent d'avoir des complications du diabète et pour eux, c'est que ce soit facile à prendre, qu'ils soient observants et qu'ils suivent facilement leurs examens.**

**Qu'on arrive à leur faire prendre et le traitement et le suivi. Et qu'ils voient que c'est efficace, qu'il y ait un résultat.**

Comment avez-vous découvert les Analogues de GLP-1 ?

**Et bah je pense que c'est clairement suite à des consultations de spé, ou, j'admets, avec des visites de laboratoire. Mais jusqu'à ce que ça paraisse je ne m'étais pas renseigné dessus donc j'ai découvert ça sur le tas.**

Et cela fait combien de temps à peu près ?

**Oh quelques années, avant COVID [rire], je ne sais pas 4-5 ans un truc du genre.**

Quelle est la place des Analogues de GLP-1 dans votre pratique, à quelle fréquence les utilisez-vous ? Est-ce que vous l'initiez facilement ?

**Facilement je ne dirais pas ça. Mais de fait, sur les conseils oraux pour un patient particulier que j'ai en tête, j'avais téléphoné à une endocrino qui m'avait dit par téléphone, bah faites ci faites ça, et puis finalement c'était assez simple et ça m'a rassurée sur la prescription, sur le suivi et après j'admets que j'ai moins peur je le fais beaucoup plus facilement spontanément toute seule. Et du coup j'envoie moins facilement en diabète si je m'aperçois qu'on peut gérer ça sans eux.**

Est qu'il y a une molécule que vous utilisez plus qu'une autre ?

**Peut-être Trulicity ®...**

A quel moment dans la stratégie thérapeutique vous l'instaurez ?

**Et bah en général après la Metformine, les autres per os j'admets que j'en mets de moins en moins.... Et après si ça se dégrade clairement.... Plutôt 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> intention.**

Reconduisez-vous les ordonnances s'ils sont prescrits par un spécialiste ?

**Oui oui je ne discute pas [rire].**

Pour un patient diabétique de type 2, quels sont les éléments qui vous feraient prescrire un analogue de GLP-1 ?

**Hum et bien le déséquilibre de leur diabète, en particulier parce que ça suggère une inobservance du traitement per os ou parce qu'ils ont beau faire tout ce qu'ils veulent.... Ou ce qu'ils prétendent faire... il y a une hémoglobine glyquée qui monte.**

**Qu'il y ait des facteurs de risque qui se rajoutent.**

Est-ce que les propriétés du traitement ont joué un rôle ?

**Bah ouais ça a un impact c'est sûr, après les premières semaines ne sont pas très simples à faire accepter, même si on explique les troubles digestifs principalement, ça c'est ce qui pêche un petit peu. Mais en expliquant, en étant patient euh en général ça passe.**

Quel à était le rôle des formations médicales continue, de l'industrie ou de la littérature ?

**Et bah pour les histoires de début d'initiation, de paliers, donc euh effets secondaires. Ca m'a plutôt rassurée pour la prescription, je me suis dit ce n'est pas hyper compliqué.**

**Autant l'insuline ça je suis assez réticente, mais ça ça va, ça a beaucoup dédramatisé mes a priori.**

Est-ce qu'il y a eu un rôle des ROSP ou autres éléments du genre ?

**Non clairement non, jamais.**

Est-ce qu'il y a un profil de patients particulier chez qui vous prescrivez facilement un analogue ?

**Des grands balèzes avec un IMC élevé euh ... D'un certain âge aussi, euh le plus jeune il doit avoir quand même dans les 50... Plutôt des garçons en général...**

Quels sont pour vous les freins à la prescription d'analogue de GLP-1 ?

**Et bah pour moi perso, en tant que praticienne j'en ai pas.**

**Après c'est faire accepter les injections, même si on a la chance que ce ne soit pas forcément très fréquemment. Ca peut être le passage de l'infirmière qui peut rebuter pour les premières fois. Moi je ne laisse pas les patients faire les injections tout seuls donc je fais passer l'infirmière et puis après c'est à eux de s'autonomiser ou ils voient avec l'infirmière. Donc voilà c'est le système d'injection forcément c'est un peu rédhibitoire pour certains patients.**

**Mais euh clairement quand c'est bien présenté et qu'on voit que c'est bien efficace au bout de quelques mois euh en général, enfin moi je n'en ai pas qui ont arrêté.**

Est-ce qu'il y a eu des données de la littérature qui ont influé ?

**Pas du tout. Je regarde un peu Prescrire par exemple, c'est un peu la seule source que j'ai.**

Quel a été le rôle des effets indésirables ?

**Hum changement de molécule (d'analogue) mais c'est tout, je n'ai pas dû en arrêter et au niveau des dosages je n'ai pas changé non plus. Et on était bon après, ça n'a pas freiné.**

Et est qu'il y a un profil de patient chez qui vous ne prescrieriez pas ce traitement ?

**Hum... peut être les insuffisants rénaux... là comme ça non... Parce qu'en plus ça peut être une porte pour faire rentrer une infirmière à la maison, pour les anciens.**

Quelles expériences personnelles ont influé dans votre utilisation ou refus d'utilisation des analogues de GLP-1 ?

**Et bah moi c'est l'entretien téléphonique avec l'endocrino. C'est ça qui m'a fait dire qu'après tout je pouvais gérer.**

Que souhaitez-vous ajouter par rapport à ce sujet ? Ressentis par rapport aux analogues de GLP-1 ?

**Je pense que c'est plutôt... quand les patients comprennent que c'est efficace et que les effets secondaires sont dissipés c'est plutôt bien admis, enfin par eux. Quand on voit qu'il y a un bénéfice c'est plutôt cool, bon c'est du moyen terme bien sûr. Quand ils voient que ce n'est pas si inconfortable que ça et puis que c'est efficace, eux et moi je pense qu'on est plutôt satisfait.**

#### MG 6 :

Dans une journée de travail type de consultation ça représente à peu près combien de consultation les patients diabétiques de type 2 ?

**Euh... sur une journée de consult, moi je fais des journées complètes le mercredi jeudi, je dirais peut-être 1 ou 2 patients. Ouais max 2. Enfin les patients diabétiques ou qui consultent pour le renouvellement de leur diabète ?**

Diabétique

**Ha patients diabétiques peut être 1 max 2 quoi.**

Ok. Que penses-tu des thérapeutiques médicamenteuses du diabète de type 2 ?

**Euh les thérapeutiques médicamenteuses du diabète de type 2, qu'est-ce que j'en pense... Alors. Moi ce dont j'ai notion c'est que la Metformine c'est le seul et unique traitement qui a vraiment été traité et qui a vraiment fait preuve de son efficacité. Après euh moi je suis tout juste installé donc j'ai pas beaucoup d'expérience installé j't'avoue que ça se résume à du traitement simple du diabétique de type 2, c'est-à-dire de la Metformine plus ou moins un sulfamide. Pour l'instant j'ai même jamais introduit d'insulinothérapie pour un patient. Après j'ai touché un petit peu à tout quand j'étais interne mais c'est vrai que c'est des choses qu'on perd et du coup voilà, moi les thérapeutiques ça fait partie des petites fiches que j'ai là-dedans, j'ai une petite feuille, j'ai la feuille de l'HAS avec le diagramme de choix thérapeutiques du diabétique de type 2 et j'avoue que pour tous les patients que j'ai traité avec un diabète de type 2 je n'ai jamais eu pour l'instant à descendre trop bas dans les diagrammes, en général j'arrive à m'en sortir avec des traitements simples comme voilà de la Metformine, un Sulfamide et puis je dois avec un patient qui est sous insuline mais ancien donc j'ai pas grand-chose à faire donc voilà.**

**C'est des choses assez simples mais je n'ai pas eu trop à descendre dans les profondeurs.**

Ok. Que penses-tu des recommandations HAS sur la prise en charge du diabète de type 2 ?

**Qu'est-ce que j'en pense des reco de la HAS sur la prise en charge du diabète de type 2... Bah... sur la prise en charge thérapeutique et sur la prise en charge des complications...**

**Hum... Je pense qu'il ne faut pas oublier... je pense qu'on oublie peut être parfois un petit peu l'objectif centré patient. C'est-à-dire que on s'en fout un peu parfois d'avoir un objectif vraiment en dessous de 6,5 ou en dessous de 7. Voilà je pense qu'on oublie un peu de marquer des choses importantes comme euh que bah ouais il faut préférer plutôt les hyper que les hypo chez une personne âgée, que clairement euh quand on a des patients en EHPAD qui mangent un gâteau le matin et l'après-midi bah en fait on les embête pas avec ça parce que les complications de l'hyperglycémie ils les auront dans 15 ans et dans 15 ans ils ne seront plus là donc clairement on les laisse vivre tranquille.**

**Après l'idée c'est effectivement voilà de ne par exemple ne pas faire d'hypo et puis de ne pas avoir des seuils qui soient trop haut chez une personne qui a encore beaucoup d'années à vivre. Voilà je pense qu'il faut... c'est compliqué parce que je pense qu'il faut ouais il faut se centrer plus sur le patient plutôt que sur le fameux tableau avec tous les objectifs d'hémoglobine glyquée en fonction de machin... Moi voilà c'est pareil c'est mes 2 feuilles que j'ai dans mon truc toujours avec moi c'est les objectifs d'hémoglobine glyquée et le diagramme de traitement. C'est les 2 feuilles que**

j'ai toujours mais euh j'avoue que autant le diagramme de traitement je m'y réfère souvent parce que je suis pas hyper fort en traitement du diabète donc j'aime bien que ce soit claire dans ma tête, quelle molécule il a quelle dose machin, donc ça je m'y réfère assez souvent pour vraiment savoir où est ce qu'ils en sont dans la stratégie thérapeutique, et quelle marge j'ai, quelles sont les étapes d'après, autant j't'avoue que pour les objectifs d'hémoglobine glyquée euh plus j'avance et moins je m'en sers de cette feuille-là.

Est-ce que tu connais d'autres recommandations en diabétologie ?

Hum... Non. Je connais surtout la HAS. Après je t'avoue que, depuis que je suis installé je t'avoue que j'essaye de lever le pied un petit peu sur la... un petit peu, sur la littérature de recommandation nationale, et je lis plus de la physiopath. Je retourne un peu, par exemple je lis un petit peu Prescrire, et je retourne beaucoup dans les bouquins d'internat, dans les KB les trucs comme ça, où je trouve ça aussi, presque autant intéressant que d'avoir les recommandations, de comprendre comment les choses elles fonctionnent. Et je redécouvre plein de trucs que je n'avais pas compris, parce que voilà je trouve qu'on apprend un petit peu bêtement les choses parfois.

Qu'attends-tu des traitements par les anti-diabétiques ?

Des antis diabétiques, hum. En fait ce que j'en attends c'est d'avoir une bonne corrélation entre bah limiter les complications du diabète et euh avoir euh des objectifs théoriques, c'est-à-dire des objectifs d'hémoglobine glyquée ou de glycémie en fonction de si il est sous insuline qu'il soit dans les clous et aussi, surtout, euh que le patient soit heureux, c'est ça le plus important. Euh parce qu'un patient qui souffre à manger tous les médicaments qu'on lui donne pour au final pas en voir la réalité des choses, et puis surtout un patient où certes on va lui augmenter les traitements, on va lui en mettre qui ne sont pas adaptés et du coup il ne va pas les prendre et au final on va plus être défavorable que si on avait levé un petit peu le pied sur nos objectifs à nous, et bah certes il n'aurait pas était parfait mais il aurait été bien mieux que... tu vois il aurait été bien mieux en fait que ce qu'il va faire quand on les surdose en traitement et en information qu'ils doivent prendre.

Comment as-tu découvert les analogues de GLP-1 ?

Euh pendant l'internat, pendant la formation médicale c'est tout.

C'était pendant un stage ?

Non c'était dans la formation théorique, dans la liste des traitements pour le diabète. Alors après j'ai sûrement croisé plusieurs patients qui l'avaient et je les ai sûrement prescrit plusieurs fois mais euh globalement je l'ai rencontré dans le théorique.

Quelle est la place des Analogues de GLP-1 dans ta pratique, à quelle fréquence les utilises-tu ?

Euh aucune, je ne suis même pas sûr d'avoir des patients sous analogues [rire].

Il n'y a jamais eu d'initiation ?

Non

Et par contre il y a déjà eu des ordonnances qui ont été reconduites ?

**Hum je pense que oui, parce que là comme ça je ne peux pas te dire non. Je pense que oui mais voilà là je n'ai pas en tête.**

S'il y avait une prescription à faire, quels seraient les moteurs pour prescrire un analogue de GLP-1 ?

**Je dirais bête et méchant ce seraient les recommandations HAS. C'est pas un médicament sur lequel j'ai de l'expérience et beaucoup de pour et de contre, que moi-même je me suis donné au fur et à mesure des années pas du tout, je pense que ce serait simplement les étapes suivantes du diagramme.**

**Mais après je pense que le code de déontologie nous oblige aussi à faire les choses pour lesquelles on se sent compétent et je pense que quand je dépasserai un certain stade de Metformine de Sulfamide, peut être arrivé à ces stades là c'est là où je me poserai la question peut-être d'en discuter avec un diabétologue, parce que je pense que ce n'est pas aussi une mauvaise chose, donc euh. Je ne sais même pas si je le ferais moi-même quoi. Mais voilà.**

Et est-ce que il y aurait un rôle euh au niveau des formations, de la littérature ?

**Euh non... Vraiment simplement les recommandations.**

Ok et au niveau des propriétés du traitement est ce que ça influencerait ?

**Non pas du tout. Non.**

Maintenant, quels sont pour toi les freins à la prescription d'analogue de GLP-1 ?

**Aucun non non, je pense qu'à partir du moment où j'ai éliminé les contre-indications et que je vois que je suis rendu au stade auquel on peut prescrire cette molécule je n'aurais pas de frein.**

Est-ce que le mode d'utilisation ça freinerai ?

**Non**

Tout ce qui est effets indésirables, littérature ?

**Non**

Le cout ?

**Non après c'est pris en charge donc euh ces des médicaments qui sont remboursés, c'est des patients qui sont à 100% donc non pas spécialement.**

**Ha tu veux dire par rapport au coût que ça coûte à la sécu ? Non, non non, je pense que non. J'ai pas du tout la main lourde sur les médicaments et j'ai pas du tout tendance à sur prescrire du tout, enfin j'ai pas tendance à, comment dire, à commencer par les stades évolués euh par les stades avancés de thérapeutiques, donc j'estime que quand j'en suis rendu à utiliser des médicaments qui coûtent certes un peu de sous, c'est qu'ils sont nécessaires et au contraire c'est là où justement la sécurité sociale sert à ça. Je pense qu'il y a beaucoup beaucoup beaucoup [rire] d'autres endroits où on peut faire des économies de sous sur la sécurité sociale. Les frottis tous les 6 mois, la consultation cardio tous les ans euh donc pas sur ces trucs-là quoi.**

Quelles expériences personnelles ont influé dans ton utilisation ou refus d'utilisation des analogues de GLP-1 ?

**Aucune.**

Quel est le ressenti global par rapport à ces traitements ?

**Bah j'en ai très peu prescrit donc j'ai pas de ressenti particulier.**

## MG 7

Quelle est la place des patients diabétiques de type 2 dans ta journée de travail type ?

**Sur une journée standard, j pense que j'en vois au moins un ou deux, un ou deux par jour je dirais. Pour les renouvellements essentiellement, euh je pense que c'est à peu près ça oui.**

Que penses-tu des thérapeutiques médicamenteuses du diabète de type 2 ?

**Ce que j'en pense en général. Bah que quand c'est bien toléré, c'est relativement pratique, ça marche bien. Euh qu'isolé, si le traitement comprend uniquement ça sans tout ce qui est prise en charge autour, j pense que ça a un intérêt qui est moindre, et que voilà.**

**Ce que j'en pense c'est que c'est une partie, pour préciser plus clairement, je pense que c'est une partie de toute la prise en charge du diabète.**

Que penses-tu des recommandations HAS sur la prise en charge du diabète de type 2 ?

**Bah, alors moi j'essaye de les suivre. Je trouve que pour le diabète de type 2 globalement elles sont assez faciles à suivre, si ce n'est des fois sur la fréquence de suivi ou de contrôle où là on est hyper dépendant de la bonne volonté de certains patients, parce que des fois t'as des... les types 2 ils ne sont pas toujours très observants. Quand c'est bien cadré au départ et qu'ils adhèrent à la prise en charge ça se passe très bien après il y en a quelques-uns chez qui euh c'est un peu plus difficile de plus coller aux recommandations.**

**Après, on est vachement soumis aussi à la tolérance des traitements euh peut être une petite partie d'effet nocebo aussi... Ils savent que s'ils vont prendre tel médicament ils vont avoir ça et ça je pense que des fois ça vient un peu gêner la mise en place des traitements.**

**Et puis ce qui n'est pas assez appuyé là-dessus (les recommandations) c'est toute la prise en charge autour, c'est-à-dire modifications du mode de vie, prise en charge alimentaire, activité physique. Je pense que c'est vraiment le point le plus important pour le diabète et ça... On a beaucoup de recommandations sur les médicaments, comment les instaurer à la suite et tout mais sur comment faire pour le reste de la prise en charge c'est beaucoup plus vague, on est beaucoup plus désarmé.**

Connais-tu d'autres recommandations en diabétologie ?

**Autre que la HAS ? Au niveau Européen ? Alors sur l'hypercholestérolémie oui, sur le diabète non, je colle plus à ce qui se fait.**

**Alors moi je travaille avec une endocrinologue assez souvent donc je colle plus aux protocoles qu'on a mis en place et qu'on met en place ensemble.**

Qu'attends-tu du traitement par les anti-diabétiques ?

**Bah qu'ils soient efficaces et bien tolérés. Et rendent heureux [rire]**

Ouais du point de vue médical plutôt efficacité ?

**Ouais le bénéfice risque. Je ne les mets que si j'ai besoin. Globalement si on arrive à caler les choses juste avec les règles diététiques et activité physique euh moi si l'hémoglobine glyquée reste dans les objectifs et que pour lui (patient) il n'en a rien à attendre je ne le donne pas, si j'en donne c'est que j'en attends un bénéfice sur l'équilibre du diabète c'est sur et après j'en attends que ce soit pris et bien toléré surtout.**

Comment as-tu découvert les analogues de GLP-1 ?

**Euh parce qu'un j'en ai vu arriver avec ça, deux c'est arrivé dans les reco et les prescriptions, voilà. Et après j'ai regardé un peu le fonctionnement et la place que ça avait dans la prise en charge graduelle des médicaments.**

C'était il y a combien de temps à peu près ?

**Il y a peut-être un an.**

Quelle est la place des Analogues de GLP-1 dans ta pratique ? Est-ce que c'est quelque chose que tu inities ?

**Alors je ne l'initiais pas tellement jusqu'ici. C'est-à-dire que jusqu'il y a peu j'envoyais les patients qui ne répondaient pas ni au régime, ni au mode de vie, activité physique et les traitements qu'on avait avant c'est-à-dire Metformine ou Sulfamide. Quand j'étais en échec de ces traitements-là euh j'orientais plutôt vers l'endocrinologue pour une prise en charge plus globale. L'avantage que j'ai avec cette clinique c'est que la prise en charge elle est globale et elle est encadrée avec diététicien et compagnie et donc une prise en charge complète et a l'issue de ça parfois dans la réadaptation du traitement ils ressortaient avec euh l'analogue.**

**Ils ressortent des fois avec l'analogue aussi quand ils ont eu des problèmes cardio-vasculaires. Donc des fois c'est mis parce que ça a semble-t-il un effet plus intéressant sur la prévention de la récurrence, donc des fois ils ressortaient de cardiologie avec ça.**

**Maintenant les délais sont tels que je fais parfois moi les changements en amont. Dès que je suis en échec d'une bi ou tri thérapie je vais aller basculer chez les gens qui sont le plus à risque là-dessus ; dans l'attente qu'ils aient un suivi plus complet, plus global.**

Est-ce qu'il y a une molécule en particulier ?

**Le Victoza ®.**

Et au niveau des ordonnances de spécialiste pour les reconduire ?

**Non pas de souci pour les reconduire, je ne me suis jamais fait flasher par la pharmacie.**

Pour un patient diabétique de type 2, quels sont les éléments qui te feraient prescrire un analogue de GLP-1 ?

**Bah échec de la prise en charge... Bon après ça va dépendre du tableau et des antécédents. Quelqu'un de standard qui n'a jamais fait de complications euh globalement je vais commencer par Metformine ou sulfamide si c'est pas toléré, ou associé si c'est pas suffisant. Après souvent je mets un inhibiteur de la DPP4, et si ça ne marche pas là je m'oriente plus vers les injections. Souvent il y a un palier dans la tête des gens entre voie orale et voie injectable. Souvent la voie injectable ils ne sont pas hyper fans sauf grosse maladie qui viendrait se caler où là ils discutent moins, mais souvent ils veulent repousser ce moment-là donc ça c'est un frein aussi qu'on peut avoir, c'est-à-dire la vision de l'importance du diabète pour eux et des piqûres. Qui dit piqûres dit insuline. Qui dit insuline dit gros diabète [rire] c'est comme ça que ça peut être des fois interprétées. Donc s'il y a des freins ça peut en être un.**

Est-ce qu'il y a un rôle par rapport à ce qui va être formation médicale, littérature ?

**Hum plus lecture et échange avec les autres professionnels de la spécialité.**

Toujours au niveau des moteurs est ce qu'il y a des propriétés du traitement qui sont intéressantes et font prescrire ces molécules ?

**Et bien. L'efficacité un certain moment, le côté préventif me semble-t-il cardiovasculaire si j'ai bien lu mes leçons. Globalement moi ce sont ces éléments-là principalement qui me font passer là-dessus.**

Est-ce qu'il y a eu un rôle de l'industrie pharmaceutique ?

**Je ne reçois aucun labo.**

Et les ROSP ?

**Oh pff non.**

Quels sont pour toi les freins à la prescription d'analogue de GLP-1 ?

**L'injectable ouais ça c'est un frein des fois vis-à-vis des patients.**

**Après ici on a la chance d'avoir un infirmier Azalée, donc souvent j'essaye de l'intégrer dès le début dans tout ce qui va être prise en charge diététique et activité physique. Parfois j'arrive à envoyer des gens pour des suivis mais on a du mal à fidéliser les gens. Donc ils viennent, mais ils ne sont pas prenants, on a du mal à ce qu'il les revoie régulièrement notamment pour une éducation à l'injection ou pour l'insuline. C'est peut-être quelque chose qu'on a encore à développer. Et après nos infirmières elles font souvent, quand on introduit ça, elles font les premières semaines les piqûres, elles font une éducation thérapeutique au domicile pour qu'ils soient autonomes sur la gestion de leur traitement.**

Ok. Est-ce qu'il y a d'autres freins ?

**Hum non.**

Tout ce qui est effet indésirable ? Est-ce que ça te freine ?

**Bah pour l'instant la tolérance euh... J'en ai eu un peu à l'injection, des douleurs des choses comme ça mais globalement je n'ai pas trop de... j'ai pas beaucoup de gens qui ont des intolérances à ces injections.**

Les données de la littérature ?

**Non, j'ai pas vu passer.**

Et le coût du traitement ?

**Alors je t'avouerais que pour ce truc là je n'ai pas regardé. Je ne sais pas.**

Très bien. Est qu'il y a des expériences personnelles ont influé ton utilisation ou refus d'utilisation des analogues de GLP-1 ?

**Bah quand je vais en diabète avec mon endocrinologue j'en vois l'utilisation qui peut en être faite chez des gens que je côtoie, et là c'est dans le cadre privé mais ça reste dans le médical. Après je n'ai pas de gens dans mon entourage qui ont ce traitement-là.**

Où des patients qui auraient arrêté ? des expériences comme ça ?

**Mais globalement c'est rare que les gens arrêtent sans en parler. Donc s'ils ne supportent pas on modifie ou on revoit la prise en charge et là des fois, le fait d'avoir une prise en charge plus globale ça fait qu'il n'y a pas d'arrêt brutal.**

Quel est ton ressenti global par rapport à ce traitement ?

**J'en pense ce qu'on m'en donne.**

**De ce que je vois, tolérance je n'ai pas eu beaucoup de gens, peut être une qui n'a pas supporté les piqûres. Efficacité : sur le peu de gens que j'ai qui ont ça c'est quand même parfois un peu aléatoire. Des fois ça va bien marcher des fois pas du tout, donc on va repasser soit sur de l'insuline soit sur des traitements autres. Et euh après sur le bénéfice cardio vasculaire à long terme je n'en sais rien, j'ai pas assez de patients... Et en même temps si ça les a aidés ils ne feront pas d'infarctus donc je ne le verrai pas non plus. Donc non sur l'effet à long terme je ne sais pas.**

D'autres choses à ajouter ?

**Non.**

## MG 8

Quelle est la place des patients diabétiques de type 2 dans votre journée de travail type ?

**Peut-être une fois par semaine.**

Que pensez-vous des thérapeutiques médicamenteuses du diabète de type 2 ?

**Elles ont un peu bougé ces dernières années, on a un peu plus de possibilités et les patients je pense connaissent un petit peu plus aussi les différentes thérapeutiques qui peuvent exister et peuvent nous poser des questions des fois sur ces thérapeutiques.**

Globalement c'est quelque chose qui vous paraît bien ? riche ?

**On a quand même des possibilités s'il y a des intolérances ou choses comme ça on a quand même de quoi switcher sur une autre molécule, donc je pense que sur les familles thérapeutiques il y a pas mal de choses à l'heure actuelle.**

Que pensez-vous des recommandations HAS sur la prise en charge du diabète de type 2 ?

**Euh je pense que l'arbre décisionnel et les recommandations sont assez clairs contrairement à parfois d'autres pathologies. Donc je trouve que c'est assez, pour une fois ils ont fait des choses assez claires et assez faciles à utiliser pour nous et à nous aider en consultation avec les patients.**

Connaissez-vous d'autres recommandations en diabétologie ?

**Hum après le nom des recommandations je ne sais pas. J'essaye de lire un petit peu les dernières études et les choses comme ça. Je pense que parfois je vais sur la société d'endocrino, je pense mais sinon non je n'ai pas en tête d'autres recommandations.**

Donc par exemple en consultation avec un diabétique ce sera plutôt sur les recommandations HAS que vous vous baserez ? ou sur d'autres ?

**Oh oui en général c'est plutôt sur les recos HAS ouais.**

Par rapport au traitement, qu'attendez-vous du traitement par les antidiabétiques ? Quels sont vos objectifs quand vous les mettez en place ?

**Bah qu'il y ait une amélioration au niveau des chiffres d'hémoglobine glyquée pour le patient et puis, j'en attends aussi surtout une bonne tolérance parce que c'est souvent ça qui va être problématique pour nous en consultation. Moi je sais que j'ai certains patients que je suis et qui ne sont pas suivis par des diabétos et d'autres qui sont suivis par des diabétologues. Mais même quand il y a un suivi par des diabétologues parfois on les revoit pour des effets secondaires liés au traitement.**

**Donc l'objectif d'abaissement et puis bonne tolérance pour les patients, et une facilité d'utilisation et de gestion au quotidien en fait.**

Maintenant par rapport aux analogues de GLP-1, comment les avez-vous découverts ?

**Lors de formations ou en suivant les recommandations et les nouveautés. Je pense par ce biais-là.**

Et c'était il y a combien de temps à peu près ?

**Hum je ne sais pas, il y a 2-3 ans peut-être.**

Quelle est la place des Analogues de GLP-1 dans votre pratique ? Est-ce que c'est quelque chose que vous initiez facilement ?

**Oui moi depuis un ou deux ans peut-être. C'est des choses où j'avais l'habitude avant plutôt de renouveler des prescriptions de collègues spécialistes et maintenant c'est des traitements que je peux facilement initier, ou en tout cas je me sens plus à l'aise pour les proposer aux patients, les initier et les suivre bien sûr par la suite.**

**Mais oui bien sûr j'en initie.**

A peu près à quelle fréquence ? Est-ce que c'est par exemple 1 ou 2 fois par an ?

**Oh oui, 2 ou 3 fois par an peut être. C'est quelque chose qui est fréquent, et là j'ai en tête 2-3 patients à qui j'ai initié ce type de traitement.**

Est-ce qu'il y a une molécule en particulier ?

**Plutôt le Trulicity ® que j'utilise assez facilement. Mais je ne sais pas si c'est par habitude ou par... je ne sais pas. Plus le Trulicity ® a priori.**

Et c'est à quel moment de la stratégie thérapeutique ? 2<sup>ème</sup>, ou 3<sup>ème</sup> intention ?

**Ça va dépendre du profil du patient et le plus souvent... entre 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> intention je dirais. Vraiment en fonction du profil du patient et des traitements thérapeutiques qu'il a eus auparavant. Peut-être le plus souvent en 3<sup>ème</sup> intention.**

Est-ce qu'il y a des éléments qui vous feraient prescrire, qui seraient moteurs de la prescription d'un analogue de GLP-1 ?

**Quand ce sont des patients qui ont des problématiques de poids, en obésité ou en surpoids, et puis encore une fois en fonction de la tolérance des autres molécules et puis les autres moteurs, comme je disais parfois ça peut être les patients qui nous en parlent aussi, plus de facilité à leur prescrire la molécule si ils ont de la famille, un ami qui a ce type de traitement, et parfois ils nous en parlent spontanément ne sachant pas exactement ce qu'il en est mais en disant « j'ai un ami qui a, c'était pas de l'insuline, mais il se fait des injections et ça a l'air de plutôt bien marcher » donc des fois ça facilite la prise en charge.**

**Mais principalement le profil patient et le profil de surpoids et obésité.**

Ok. Quel a été le rôle des formations ou de la littérature médicale ?

**D'avoir des arguments supplémentaires pour se dire en consultation, tel patient serait plus sensible à ce type de molécule là.**

**Donc sur ce mode là, se dire qu'il y a des études qui ont été conduites en comparaison avec d'autres molécules et se dire pour ce patient là que j'ai en face de moi, c'est la bonne molécule en tout cas qui peut être essayée pour ce type de patient.**

Et le mode d'utilisation, le rythme d'injection ou le fait d'injecter, est ce que ça a été un moteur ?

**Au départ on peut avoir une réticence en tout cas pour les patients, il va falloir leur expliquer qu'en effet voilà on n'est plus sur le mode comprimé et qu'on va passer en injectable. Mais encore une fois je pense que les patients ont entendu parler de ces traitements là et ils sont moins réticents. Et pour nous le fait que ce soit une prise pour certaines molécules hebdomadaire, je pense que sur l'observance ça peut aider et parfois c'est moteur aussi de se dire bah c'est pas le comprimé qui est oublié tous les matins ou tous les soirs et c'est l'injection à laquelle ils pensent une fois par semaine. Voire pour certains faire par une infirmière si besoin.**

Ok, et toujours au niveau des propriétés du traitement, tout ce qui est efficacité clinique, biologique est ce que ça a joué ?

**Oui, lors des formations ou autres quand on a ces chiffres sous les yeux sur les études qui ont été bien menées et tout ça, oui c'est moteur pour nous et puis notre objectif ultime c'est toujours que notre patient, que les objectifs soient atteints pour le patient, donc on se dit que ce type de molécule là peut nous aider dans la prise en charge du patient alors que d'autres molécules n'ont pas été efficaces ou en tout cas n'ont pas abouti à atteindre l'objectif fixé au départ.**

Et les ROSP ?

**Non.**

Quels sont pour vous les freins à la prescription d'analogue de GLP-1 ?

**Le principal frein, en tout cas moi ce que j'explique au patient, c'est le côté effet secondaire, les choses qui peuvent arriver, car certains peuvent être quand même un petit peu réticents sur le mode d'administration et injectable et si en plus on leur explique pas au préalable les effets secondaires qu'il peut y avoir ou autre, c'est un peu plus compliqué pour les patients donc moi c'est principalement ça, et j'ai des exemples de patients où on a essayé le traitement pendant 1 ou 2 mois et c'était vraiment pas bien toléré.**

**Donc nous en tant que médecins il faut garder ça en tête et se dire que oui ça a l'air efficace en tout cas sur la prise en charge du diabète mais il y a quand même des effets négatifs et ça ne fonctionne pas pour tout le monde ou en tout cas tout le monde de tolère pas aussi bien.**

Très bien. Quel a été le rôle du mode d'utilisation de la molécule ?

**Le côté injectable ? Non pas forcément par ce qu'encore une fois les patients sont plutôt à l'écoute de tout ça et se disent que finalement ce n'est pas si compliqué que ça d'avoir une injection quotidienne ou hebdomadaire. Et puis le rôle des pharmaciens ou des infirmières libérales qui leur expliquent bien la façon de se prendre en charge et d'administrer le traitement, ça nous aide pas mal et je n'ai pas eu en tout cas de problématique de ce côté-là.**

Et le rôle des données de la littérature, est qu'il y a eu des papiers qui vous ont fait dire « je vais ralentir sur la prescription » ?

**Soit je ne les ai pas lu [rire]. Globalement tout ce que j'ai lu m'a plutôt orienté vers le fait d'en prescrire dans des cas bien précis et ciblés sur certains patients, mais en tout cas je n'ai pas eu de frein de ce côté-là.**

Est-ce que le coût de la molécule a eu un impact sur la prescription ?

**Non j'avoue. Enfin dans les papiers ils en parlent et ils comparent aussi sur ce côté-là, mais j'avoue que ce n'est pas quelque chose qui est présent en priorité sur mes prescriptions.**

Pour finir, est-ce qu'il y a des profils patients où vous vous dites non, lui je ne vais pas lui prescrire ça et pourquoi ?

**Non j'ai pas en tête de profil où je me dit non je ne lui en parle pas du tout, je ne vois pas... à part des contre-indications qu'il pourrait y avoir. Mais sur le côté seulement profil de patient, même ceux qui pourraient être réticents à la forme injectable on en parle quand même et des fois ça se**

**fait en 3-4 consultations, à force de lui en parler on va arriver à ce qu'il se projette avec ce traitement là, mais non j'ai pas de frein ou de problématique.**

Est qu'il y a des expériences personnelles qui ont influé votre utilisation ou refus d'utilisation des analogues de GLP-1 ?

**Ce sera oui les effets secondaires ou les patients qui n'ont vraiment pas bien toléré et même en switchant sur les différentes molécules qui existent sur la classe médicamenteuse...**

**On peut avoir pas une réticence mais, voilà, se dire qu'on essaie et on voit comment ça se passe avec le patient, et se dire que ce n'est pas forcément gagné même si sur le plan molécule on se dit que ce serait la plus adaptée pour ce patient là, mais que finalement on a beau switcher ou laisser le temps au patient à dire que, voilà, ça peut être à l'initiation et après ça s'apaise, ça peut être une appréhension de ne pas savoir comment ça va être toléré par le patient.**

Quel est votre ressenti global par rapport à ce traitement ?

**Plutôt une facilité de l'utilisation enfin en tout cas la prescription du côté nous médecins, sur des molécules qui sont plutôt récentes mais qui sont bien rentrées dans notre schéma thérapeutique et pour lequel on accède facilement à ces molécules-là si besoin. Donc c'est rentré dans notre schéma de prescription.**

## MG 9

Quelle est la place des patients diabétiques de type 2 dans votre journée de travail type ?

**Ouais, 2-3, ça fait peut-être plus que 5% du coup. Oui 2-3. Je reçois beaucoup de glyquées.**

Que pensez-vous des thérapeutiques médicamenteuses du diabète de type 2 ?

**Je pense que ça a beaucoup changé ces derniers temps, ça a énormément évolué, avec toutes les avancés, les nouvelles molécules... Celles dont on parlait tout à l'heure, les inhibiteurs de la DPP4, les analogues de GLP-1 et Forxiga. Tout ça, ça a quand même modifié pas mal la prise en charge et c'est vrai qu'on est bien loin des Sulfamides et de la Metformine. Donc la Metformine moi je garde ça en 1<sup>ère</sup> intention, à priori c'est toujours les recos, mais après la Metformine quand même ça a pas mal évolué.**

Que pensez-vous des recommandations HAS sur la prise en charge du diabète de type 2 ?

**Et bien, je ne les ai pas toutes en tête, les plus récentes, j'avoue qu'il faudrait que je m'y replonge un petit peu. Donc en ce moment... bon j'ai suivi quelques formations mais pas suffisamment pour être hyper à l'aise avec toutes ces nouvelles classes. Donc voilà je pense que j'ai en tête grosso modo les recommandations mais il faut que ça s'affine c'est sûr sur les dernières classes. De temps en temps je fais appel au diabéto pour m'aider, même un appel téléphonique quand je suis en difficulté.**

Connaissez-vous d'autres recommandations en diabétologie ?

**Euh les recommandations de ma remplaçante qui nous a fait un petit topo oui [rire].**

Vous vous appuyez sur les recommandations de la HAS ou sur d'autres sources ?

**Je pense que ce que je fais c'est à peu près... Mais je n'ai pas tout en tête pour l'HAS. Ça doit pas être loin de ça mais de temps en temps c'est sûr que par rapport aux dernières recos chez des patients qui sont équilibrés je ne suis pas sûr que ça colle encore. Il y aurait peut-être des modifications à faire mais quand ça va bien je t'avoue que je ne fais pas de switch si par ailleurs ils sont à peu près équilibrés.**

Qu'attendez-vous du traitement par les anti-diabétiques ?

**Alors : qu'il soit suivi, qu'il permette d'obtenir une hémoglobine glyquée à l'objectif, qu'il y ait des effets secondaires suffisamment supportables pour qu'il puisse être pris au long cours, je pense à la Metformine notamment, essayer d'éviter les malaises hypoglycémiques. Bon évidemment les complications sur le long terme, le fait que nos patients diabétiques soient équilibrés.**

**C'est une population difficile, on leur demande beaucoup, il y a beaucoup de suivi beaucoup de choses à faire. Ce sont des patients qui ne sont pas toujours très compliants.**

**Que ça nous permette d'équilibrer mais il faut tout ça pour équilibrer il faut que ce soit supporté, que ce soit suivi, que ce soit beaucoup de choses.**

Comment avez-vous découvert les analogues de GLP-1 ?

**L'utilisation des diabètes essentiellement au départ.**

**Alors moi je reçois aussi de la visite médicale, pas beaucoup mais un petit peu donc c'est intéressant aussi d'avoir leurs explications au début.**

**Euh et puis les formations continues. Moi je vais au jeudi du généraliste tout ça donc ça permet de se tenir à peu près au courant.**

**Et puis l'expérience aussi des diabéto qui l'ont utilisé, c'est vrai que ça marche pas mal, ça permet d'obtenir des pertes de poids. C'est vraiment un traitement qui est quand même assez simple d'utilisation, avec un format qui peut être hebdomadaire, qui n'entraîne pas d'hypoglycémie quand c'est pas associé à des sulfamides ou autres, et puis ça marche bien. On gagne sur l'hémoglobine glyquée ça c'est remarquable, et puis comme en plus on arrive à les faire maigrir... Et, bon pour l'instant de l'expérience que j'en ai c'est assez bien supporté. Bon il y a des troubles digestifs parfois au début mais quand même. Je trouve que presque c'est mieux supporté que la Metformine quoi.**

C'était il y a combien de temps à peu près ?

**Il y a 5 ans, mais avec des formes quotidiennes qui étaient plus compliquées à utiliser... Moi je dirais que je m'y suis mis vraiment... Effectivement on en entend parler depuis un peu plus longtemps mais moi je m'y suis mis il y a à peu près 2 ans.**

Quelle est la place des Analogues de GLP-1 dans votre pratique ? Est-ce que c'est quelque chose que vous initiez facilement ?

**De plus en plus oui, de plus en plus facilement. Alors souvent, au début je regardais à 2 fois, et puis quand on a ses habitudes et puis en vieillissant ça s'arrange pas... Mais maintenant chez mes**

**patients en surcharge pondérale, tout ça, qu'on a du mal à faire maigrir, pas encore trop vieux avec une créat qui est pas mal et tout ça , j'essaie d'y penser.**

**Mais c'est vrai, s'ils sont équilibrés avec leur traitement je ne vais pas switcher, même s'ils ont un Sulfamide [rire]. Mais par contre, après la Metformine maintenant j'y pense pour ce type de patient.**

Dans votre stratégie thérapeutique vous diriez que ça se situe où ?

**Alors 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> position ouais.**

Vous diriez que vous l'initiez à quelle fréquence ? 1-2 fois par an, plus ou moins ?

**Oh oui, au moins 2 fois par an sur ces 2 dernières années. Que j'initie moi, sans les diabéto.**

Est-ce qu'il y a une molécule en particulier ?

**Oh oui, je me simplifie la vie donc j'utilise beaucoup le Trulicity ® en fait. Il y a tous les dosages qui vont bien, on peut augmenter maintenant jusqu'à 4,5. Mais je n'ai rien contre les autres, là c'est vraiment typiquement parce que l'hôpital a prescrit chez mes patients initialement Trulicity ®, que ça a bien marché et que voilà. J'ai ça en tête et c'est plus simple. Je ne suis pas sûr que ça ait beaucoup d'importance que ce soit l'un ou l'autre.**

Pour un patient diabétique de type 2, quels sont les éléments qui vous feraient prescrire un analogue de GLP-1 ?

**Hémoglobine glyquée déséquilibrée alors qu'il est déjà à dose maximale de Metformine, un patient qui est en surcharge pondérale typiquement, la 50aine ou même un peu plus et voilà, le patient qui doit être équilibré qui doit perdre du poids je trouve qu'il y a une bonne indication.**

Est-ce qu'au niveau des propriétés du traitement : le mode d'utilisation, la galénique, le fait que ce soit hebdomadaire pour vous ça joue un rôle ?

**Ha bah oui, c'est sûr que c'est plus facile de les mettre sous Trulicity® que sous Insuline, donc oui. C'est une fois par semaine, c'est assez facile à utiliser donc chez les patients qui ont une autonomie normale rapidement ils se le font tout seul, l'infirmière leur montre une fois ou deux et rapidement ils peuvent le faire. Et puis l'utilisation hebdomadaire c'est pas mal ouais.**

Ok. Quel a été le rôle des formations médicales ?

**Les FMC ça nous aide. Ils m'ont un peu moins agacé que pour le Forxiga® où là ils en font un peu trop [rire]. Et puis je suis abonné à Prescrire donc je lis un petit peu. Mais plus les formations et les échanges avec les diabéto ça aide, oui.**

Le rôle des visiteurs médicaux et des industries pharmaceutiques, est ce que ça impacte ?

**C'est intéressant pour voir à quoi ça ressemble, c'est tout. Ça n'influence pas beaucoup... Je ne pense pas que ça ait un impact majeur ça. C'est bien des fois parce qu'ils nous montrent les échantillons, voir comment ça se manipule et tout ça, mais c'est tout. De temps en temps quand ils font bien leur boulot c'est intéressant parce qu'ils nous rappellent les effets secondaires, les modes de prescription et tout ça donc les échanges peuvent être intéressants. Mais voilà. Ce n'est pas**

**parce qu'il y a des molécules qu'on me présente que je ne prescris pas les autres. Et quand on me la présente trop je ne la prescris plus du tout.**

Et les ROSP ?

**Non. Les ROSP ça nous demande d'équilibrer nos diabétiques mais non.**

Quels sont pour vous les freins à la prescription d'analogue de GLP-1 ?

**C'est plus des freins des patients par rapport à l'injection. Pour eux souvent quand on dit injection ils pensent insuline donc il y a parfois un frein, il faut les rassurer. Des fois il faut un peu plus d'explications mais globalement ça se passe pas mal.**

**La difficulté pour moi parfois c'est de savoir si je dois arrêter un truc pour mettre le GLP-1 ou si je continue tout et que je mets le GLP-1, c'est dans les associations avec les autres traitements où je suis un peu hésitant parfois.**

Le rôle des effets indésirables, est ce que ça a eu un impact ?

**Euh... On les prévient et puis si ça se passe pas bien bah de toutes façons ils savent qu'ils arrêtent hein, ou ils nous en parlent donc... non, pas plus que ça.**

Comme pour les moteurs, les données de la littérature, est ce que ça vous a influencé ?

**Non... c'est par rapport au risque de pancréatite et tout ça surtout... non. Non je n'ai rien vu qu'y m'a freiné en tout cas dans tout ça.**

Est-ce qu'il y a des profils patients chez qui vous ne prescririez pas d'analogue ?

**Certains patients un peu trop âgés ou des choses comme ça, ceux qui ont un poids, un IMC qui est correct, je pense que je ferais autre chose.**

**Mais là j'ai un patient qui est sous Trulicity®, et il a beau avoir une créat un peu limite et être âgé, il a 85 ans, et bin n'empêche que son hémoglobine glyquée est comme elle n'a jamais été. Il supporte bien, c'était après échange avec le CHU.**

**Bon, l'âge mais sinon pas plus.**

Et pour finir est ce que le coût du médicament ça a un rôle dans votre prescription ?

**Alors ça peut avoir un rôle parfois, mais pas dans cette prescription-là. Parce que le service rendu me semble quand même important pour l'instant. Parce que j'ai eu des expériences plutôt positives avec ce médicament j'ai une vision un peu erronée des choses mais....**

**Quand on voit les complications qu'on peut avoir avec les diabétiques, quand on voit les difficultés qu'on a à les équilibrer, quand on a un médicament qui nous aide bien c'est vrai que même s'il coûte un peu cher, je dirais que ça le vaut.**

Est qu'il y a des expériences personnelles ont influé votre utilisation ou refus d'utilisation des analogues de GLP-1 ?

**Les expériences personnelles c'est les retours qu'on peut avoir avec les premiers patients qui sont traités par ces molécules-là. C'est vrai que quand ça se passe bien et qu'on obtient des résultats**

**on a plus tendance à les poursuivre, ou à avoir une vision un peu possible que si d'emblée on a des traitements qui ne montrent pas une efficacité terrible ou avec des gros problèmes de tolérance.**

**Les à priori, même si après on lit des trucs et tout ça... moi voilà il y a des médicaments qui sont faits parfois à gogo et je me dis... dans la réalité l'efficacité n'est pas toujours très palpable.**

**Donc oui l'expérience peut jouer sur nos prescriptions ça c'est sûr.**

Quel est votre ressenti global par rapport à ce traitement ?

**Plutôt positif comme tu le comprends et intéressant. Maintenant on verra sur le long terme, on n'a pas encore beaucoup de recul. Donc en termes de mortalité je ne sais pas encore vraiment sur les complications, c'est peut-être encore un petit peu tôt pour savoir exactement...**

**En tout cas oui sur l'HbA1c dans certaines populations et notamment chez les obèses c'est quand même... on obtient des résultats qu'on n'obtient pas forcément avec d'autres molécules et je dirais même l'insuline. Parce que c'est difficile à mettre en place, et en plus ça leur fait prendre du poids donc ça n'en finit pas, on augmente les doses, c'est compliqué...**

**Donc là la simplicité et pour l'instant les résultats qu'on peut avoir je trouve qu'ils sont assez favorables. Donc après peut-être que dans 2 ans ça va être retiré du marché parce qu'il y aura une inefficacité et des effets indésirables terribles qui vont apparaître.**

MG 10

Quelle est la place des patients diabétiques de type 2 dans ta journée de travail type ? Cela représente combien de consultations par jour en moyenne ?

**On peut dire, 2 ou 3 maximum. C'est variable mais moins de 5 par jour. Sur une journée moyenne on va dire entre 20 et 25 patients.**

Que penses-tu des thérapeutiques médicamenteuses du diabète de type 2 ?

**Et bien... Qu'est-ce que j'en pense... Et bien j'en pense que ça peut être un outil intéressant en 2<sup>nd</sup> intention, après échec en fait des règles hygiéno-diététiques, moi j'ai beaucoup de mes patients, les règles hygiéno-diététiques c'est vraiment compliqué à mettre en place et souvent on a du mal quand même à y arriver sans traitement. Donc c'est vrai qu'on a vite recours aux antidiabétiques.**

**Après on reste quand même en priorité avec la Metformine au départ et puis après si besoin il y a des traitements complémentaires en 2<sup>nd</sup> intention, voilà.**

**Donc c'est un outil qui reste quand même quasiment indispensable on va dire.**

Que penses-tu des recommandations HAS sur la prise en charge du diabète de type 2 ?

**Sur les nouvelles recos ? Enfin celles qui datent quand même de quelques années déjà...**

Oui 2013.

**Euh oui alors on s'en sert, enfin moi je m'en sers un petit peu surtout quand j'ai des difficultés, quand le patient il a déjà une bithérapie voire une trithérapie et que je ne sais plus trop comment m'en sortir, parfois j'essaie de switcher un peu les traitements, mais j'envoie après au diabéto quand, voilà quand il y a par exemple Metformine plus un DPP4 ou GLP-1 et que le patient, on**

**est toujours complètement déséquilibré, voilà. Souvent j'envoie après, quand il y a plus que 2 traitements ou échec de l'insuline lente, parfois je la mets en place, quand il faut de la rapide moi je ne la mets pas en place souvent j'adresse au diabéto. Et parfois même je ne mets pas en place l'insuline lente quand ça me semble trop complexe.**

**Donc voilà ça peut m'être utile les recommandations quand même.**

Connais-tu d'autres recommandations sur les traitements et la prise en charge du diabète ?

**Il y a la société française de diabéto qui avait fait quelque chose mais là comme ça... Souvent je cherche sur internet. Je sais les retrouver s'il faut.**

Et s'il y a des patients où on va un peu plus dans les profondeurs des traitements, c'est sur quoi que tu t'appuierais plutôt pour continuer la prise en charge ?

**Sur quelles recos ?**

Oui

**Et bien j'avais imprimé celles de la société française de diabéto, d'octobre 2017. J'aurais dit celles-là moi. Je trouvais que c'était pas mal. Alors maintenant il y a quand même une remise en cause de la Metformine donc... voilà. C'est à voir aussi, on s'adapte aux nouvelles recos.**

**Alors je lis Prescrire aussi, donc des fois aussi on revoit les choses. Mais c'est vrai que j'avais ce petit schéma aussi (recommandations SFD 2017) pour m'appuyer des fois, si j'avais des difficultés.**

De manière globale, qu'est-ce que tu attends du traitement par les anti-diabétiques ?

**Alors jusqu'à maintenant c'est la normalisation, enfin la normalisation, le contrôle optimal de l'hémoglobine glyquée. Après, je pense qu'il ne faut pas non plus que s'attarder là-dessus, mais c'est principalement ça l'objectif du traitement, c'est d'équilibrer le diabète pour limiter les complications en fait.**

**Alors l'hémoglobine glyquée c'est un paramètre de surveillance intermédiaire mais l'objectif c'est d'éviter que le patient il fasse un infarctus et toutes les autres complications quoi. Voilà.**

Et du point de vue patient est ce qu'il va y avoir d'autres attentes ? Au niveau des à-côtés ?..

**Alors parfois, il y a certains traitements qui peuvent faciliter la perte de poids, notamment les analogues de GLP-1, donc chez certains patients en surpoids ça peut être intéressant parce que ça peut du coup permettre d'améliorer le diabète par cette voie-là aussi, le fait qu'ils vont perdre un peu de poids.**

**Euh voilà.**

Comment as-tu découvert les analogues de GLP-1 ?

**C'était pendant mes stages, de niveau 1 un petit peu, enfin surtout je crois, et puis... ouais c'était surtout en niveau 1 que j'ai pas mal assisté à des consultations où on en prescrivait et puis après en autonomie, petit à petit aussi, j'ai pu continuer à me former.**

Donc c'était par la prescription du maître de stage ?

**Oui. Dans mes souvenirs c'était ça principalement. Parce qu'après à l'hôpital... En médecine polyvalente ça remonte déjà à longtemps et en fait il n'y avait pas trop encore... les inhibiteurs de DPP4 un petit peu mais les GLP-1 pas trop encore, en 2014. On prescrivait pas trop. Plus après.**

C'était il y a combien de temps à peu près ?

**C'était en 2016... 2015-2016 par là.**

Dans ta pratique c'est quoi la place des Analogues de GLP-1 ? Est-ce que c'est quelque chose que tu inities facilement ?

**Alors, je ne dirais pas que c'est un traitement que j'initie facilement et souvent, parce que j'ai pas non plus un nombre de patients diabétiques énorme. Euh j'ai tendance à quand même mettre en priorité la Metformine, un inhibiteur de DPP4 en 2<sup>ème</sup> intention. Ou vraiment des cas, par exemple quelqu'un qui est vraiment en surpoids et.. Parfois ça peut se discuter, ou en cas de mauvaise tolérance aussi d'un autre traitement. Mais souvent je ne le mets pas tout de suite en fait parce qu'il y a le côté injection etc. Donc...**

Donc initier oui mais pas ...

**Pas forcément en 1<sup>ère</sup> intention, voilà.**

Est-ce qu'il y a une molécule en particulier ?

**Plutôt le Trulicity®, c'est celui que je connais le plus. Voilà, souvent on reste sur celui qu'on connaît le plus.**

Et est-ce que tu reconduis les ordonnances des spécialistes, quand les patients reviennent avec ce genre de traitement ?

**Oui, si après il y a un suivi, qu'on est plutôt stable moi je reprends le suivi ensuite et puis je resollicite un avis s'il y a un souci. Mais oui oui je peux le renouveler, n'y a pas de souci.**

Maintenant, quels sont les éléments qui te feraient prescrire un analogue de GLP-1 ?

**Ça va être, comme je disais, en cas d'échec souvent des thérapeutiques Metformine et inhibiteurs de DPP4, souvent je vais mettre après, je vais essayer en switch de l'inhibiteur de DPP4. Ou d'emblée, oui, quand il y a une obésité et qu'on peut en tirer un profit. Voilà.**

**Et pour éviter aussi les Sulfamides hypoglycémiant, moi j'en prescris pas beaucoup à part voilà en 3<sup>ème</sup> intention souvent, vu les risques d'hypoglycémie, donc c'est vrai que je me sers plutôt des (analogues de GLP-1)... Quand le patient est d'accord pour avoir des injections. C'est toujours pareil, c'est pas toujours très bien accepté, ça leur fait penser tout de suite insuline etc donc parfois...**

Quel a été le rôle de la littérature ? Est-ce que ça a eu un impact sur la prescription ?

**Hum bah oui, j'avais lu un article qui disait que c'était pas forcément... Pour la mortalité notamment, la mortalité toutes causes il n'y a pas forcément beaucoup de bénéfices donc c'est vrai que je ne me jette pas trop sur ces traitements pour le moment.**

Est-ce qu'il y a eu un impact de l'industrie pharmaceutique, des labos ?

**Non, ils ne passent pas ici. Alors peut être très modérément quand j'étais en stage mais là ici non.**

Et Est-ce qu'il y a eu un rôle des formations médicales continues ?

**Oui probablement parce que souvent il y a des topo diabéto et ils refont un petit peu le point, donc je pense que ça m'a un petit peu aidé de temps en temps.**

Et les ROSP ?

**Oh non pas du tout. Tant mieux si on les a, mais après...**

Quelles propriétés du traitement, mode d'utilisation, efficacité, fréquence, est ce qu'il y a des propriétés qui favorisent la prescription de ces traitements ?

**Et bien, le fait que ce soit un traitement une fois par semaine ça peut être quelque chose qui est, pour le patient, plus simple, et ça peut être délégué à l'infirmière donc ça le dédouane un peu, enfin entre guillemets, lui ça lui enlève la contrainte de prendre un traitement au quotidien.**

**Après euh ça peut faciliter la perte de poids comme je disais donc ça peut être un argument qui peut faciliter la prescription aussi.**

**Et puis l'objectif c'est quand même la protection cardio vasculaire, donc après est ce que vraiment les études ont prouvé que... ça reste à voir.**

Quels seraient à l'inverse les freins à la prescription d'analogues de GLP-1 ?

**Comme je disais les injections, et la tolérance aussi, moi j'ai eu quelques patients qui décrivaient des diarrhées, j'en ai eu 2.. Après il y a d'autres facteurs confondants c'est pas évident. En tout cas j'ai eu le cas 2 fois ; bon.... Ils étaient suivis par un diabéto aussi en parallèle donc on avait un peu modifié.**

**Il y avait d'autres effets secondaires aussi parfois, j'ai plus en tête, j'ai un patient... Enfin je sais qu'au niveau de la tolérance c'est pas toujours très bien toléré. Après voilà, j'ai pas, encore une fois, beaucoup beaucoup de patients donc j'ai pas un retour non plus d'expérience, j'ai pas beaucoup de patients qui ont ce traitement là donc euh.**

**Mais je dirais que c'est surtout ça, l'acceptation des injections et puis la tolérance. Et les effets secondaires, ça peut donner des choses clinico-biologiques à surveiller quoi.**

Est-ce que le coût du traitement influe la prescription ?

**Bon peut-être pas assez non, ce n'est pas forcément le premier argument... Il faudrait peut-être plus en tenir compte parfois mais non ce n'est pas forcément la première chose à laquelle je vais penser, hum.**

Et est ce qu'il y a des profils de patients chez qui tu ne prescrirais pas ce traitement-là ?

**S'il y a des antécédents de pancréatite, des choses particulières, des contre-indications notamment voilà digestives etc.**

**Après s'ils font beaucoup d'hypoglycémies ça me semble un peu délicat. Voilà ce sont des précautions.**

Est-ce qu'il y a d'autres freins ? des articles ?

**Hum... Après il a eu récemment l'histoire de la Dapagliflozine là du coup, qui est prescrite un peu à tout va, qui fait un peu polémique du coup. C'est vrai que pour le coup je ne la prescris pas du tout, c'est le spécialiste. Mais ça semble très en vogue et.... Prescrire n'avait pas l'air d'être très... Bon Prescrire il faut déprescrire donc euh.**

**Mais voilà en tout cas je pense qu'il y a encore des choses qu'il faut éclaircir donc voilà. Je lis Prescrire et j'essaie de suivre un petit peu, d'être à jour sur ce genre de chose. Mais je n'ai pas lu d'autres articles pour le moment.**

Est qu'il y a des expériences personnelles ont influé ton utilisation ou refus d'utilisation des analogues de GLP-1 ?

**Hum non.**

Est-ce que tu souhaites ajouter quelque chose par rapport à ce sujet ? Quel est ton ressenti global par rapport à ce traitement ?

**Après je pense que comme tu le disais, les thérapeutiques évoluent quand même beaucoup dans le diabète donc c'est bien de se former régulièrement je pense pour être toujours à jour des dernières recommandations et surtout de l'intérêt ou pas de mettre en place tous ces traitements chez le patient parce que c'est vrai qu'on était beaucoup centrés sur les critères biologiques mais en fait on se rend compte que finalement les patients n'ont pas une meilleure qualité de vie et une espérance de vie plus longue.**

**Donc il faut être vigilant sur tous ces traitements. Je trouve qu'il faut privilégier au maximum les règles hygiéno-diététiques, l'éducation thérapeutique du patient dans la mesure du possible, et puis ces traitements c'est un petit peu, vraiment si on n'a pas le choix, je trouve, ça peut aider, mais faut quand même rester prudent quoi.**

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a vertical line intersected by a horizontal line, with a small loop at the bottom.

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

## ROUSSEAU Anne

128 pages – 5 tableaux – 19 figures

Les thérapeutiques antidiabétiques sont de plus en plus nombreuses, ainsi que les recommandations qui en découlent. Les analogues de GLP-1 font partie de ces nouvelles classes, et s'inscrivent progressivement dans la pratique des omnipraticiens.

L'objectif était donc de recueillir les perceptions des médecins généralistes d'Indre-et-Loire vis-à-vis des analogues de GLP-1

Ce travail est une étude qualitative basée sur des entretiens semi-dirigés, auprès de médecins généralistes thésés installés dans le département de l'Indre et Loire. L'analyse des données est inspirée de l'analyse inductive généralisée. Une triangulation des données a été permise par un double codage.

10 entretiens ont été conduits. La suffisance des données a été atteinte au 9<sup>ème</sup> entretien. De manière globale, les médecins retrouvaient dans ce traitement les propriétés qu'ils recherchent lorsqu'ils instaurent un antidiabétique : efficacité et tolérance. Cependant, ils restaient sceptiques sur le bénéfice cardiovasculaire et les effets à long terme. Cette classe était également perçue comme facile d'utilisation avec toutefois un bémol sur la forme d'administration. Les praticiens semblaient gênés par l'absence de recommandation claire quant à la place de cette thérapeutique, ce qui nécessitait le recours au spécialiste. Le traitement ne semblait pas poser de problème sur le plan financier.

Les praticiens perçoivent les analogues de GLP-1 comme un traitement efficace biologiquement et cliniquement, et bien toléré. Cependant il ne répondrait pas pour l'instant à l'objectif principal des médecins qui est le bénéfice cardiovasculaire. Les médecins regrettaient l'absence d'homogénéité dans les recommandations.

### **Mots clés :**

Diabète de type 2 – analogues de GLP-1 – médecine générale – recommandations – cardiovasculaire

### **Jury :**

Président du Jury : Madame le Professeur Clarisse DIBAO-DINA  
 Directeur de thèse : Madame le Docteur Elise PINTO DA ROCHA  
 Membres du Jury : Monsieur le Docteur Jérôme ROUMY  
 Monsieur le Docteur Adrien MENARD