



**HAL**  
open science

# Évaluation et analyse des représentations des professionnels de santé ambulatoires généralistes au sujet des incrétinomimétiques

Emmanuel Foin

► **To cite this version:**

Emmanuel Foin. Évaluation et analyse des représentations des professionnels de santé ambulatoires généralistes au sujet des incrétinomimétiques. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01067431

**HAL Id: dumas-01067431**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01067431>**

Submitted on 23 Sep 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**Evaluation et analyse des représentations des  
professionnels de santé ambulatoires généralistes au  
sujet des incrétinomimétiques.**

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ÉTAT

Par

**Mr Emmanuel FOIN**, Né le 18 Janvier 1987 à Saint Martin d'Hères

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 16 septembre 2014

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur Christophe RIBUOT

Directeurs de thèse : Madame le Docteur Magalie BAUDRANT-BOGA

Madame le Docteur Sophie LOGEROT

Membre du jury : Madame le Docteur Françoise CHAULON-BIOU

*La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs*

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**

Vice-doyen et Directeur des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT**

**Année 2013-2014**

## **ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE**

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES (n=12)**

<b>BAKRI</b>	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG)
<b>BOUMENDJEL</b>	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
<b>BURMEISTER</b>	Wim	Biophysique (U.V.H.C.I)
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
<b>DROUET</b>	Christian	Immunologie Médicale (TIMC-IMAG)
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I) -
<b>GODIN-RIBUOT</b>	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
<b>LENORMAND</b>	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG)
<b>MARTIN</b>	Donald	Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS)
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=6)**

<b>ALLENET</b>	Benoit	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
<b>CORNET</b>	Murielle	Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH)
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
<b>FAURE</b>	Patrice	Biochimie (HP2/PU-PH)
<b>MOSSUZ</b>	Pascal	Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC)
<b>SEVE</b>	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)

### **PROFESSEURS EMERITES (n=2)**

<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique (TIMC-IMAG, PU-PH)
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (L.A.P.M)

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (n=32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BELAIDI-CORSAT	Elise	Pharmacologie Physiologie –(HP2)
BOURGOIN	Sandrine	Biochimie – Biotechnologie (IAB)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128)
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
KHALEF	Nawel	Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MELO DE LIMA	Christelle	<u>Biostatistiques</u> (L.E.C.A)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
OUKACINE	Farid	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M.)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie (D.P.M)

## **MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER (n=3)**

<b>BEDOUC</b>	Pierrick	Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH)
<b>BUSSER</b>	Benoit	Pharmacie (MCU-PH-IAB-INSERM)
<b>GERMI</b>	Raphaëlle	Microbiologie (U.V.H.C.I/MCU-PH)

## **PROFESSEUR CERTIFIE (PRCE) (n=2)**

<b>FITE</b>	Andrée	P.R.C.E
<b>GOUBIER</b>	Laurence	P.R.C.E

## **PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (n=4)**

<b>BELLET</b>	Béatrice	Pharmacie Clinique
<b>RIEU</b>	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
<b>TROULLER</b>	Patrice	Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU)

## **PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (n=1)**

<b>GAUCHARD</b>	Pierre-Alexis	(D.P.M)
-----------------	---------------	---------

## **ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (n=3)**

<b>CHANOINE</b>	Sébastien	Pharmacie Clinique (UF-CHU)
<b>GARNAUD</b>	Cécile	Parasitologie-Mycologie
<b>VAN NOLLEN</b>	Laetitia	Biochimie Toxicologie (HP2-DNTP-BGM)

## **MEDAILLE D'OR D'ANNE D'INTERNAT SUPPLEMENTAIRE (n=2)**

<b>BERNARD</b>	Delphine	période de 6 mois – novembre 2013 à avril 2014
<b>GAUTIER</b>	Elodie	période de 6 mois – mai 2014 à novembre 2014

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 75 63 71 00  
FAX : +33 (0)4 75 63 71 70

## ATER (n= 3)

BRAULT Julie	ATER	Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	ATER	Physiologie-Pharmacologie - Laboratoire HP2 (JR)
LEHMANN Sylvia	ATER	Biochimie Biotechnologie (JR)

## MONITEUR ET DOCTORANTS CONTRACTUELS

BEL	Coraline	(01-10-2012 au 30-09-2014)	
BERTHOIN	Lionel	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire (TIMC-IMAG-THEREX)
BOSSON	Anthony	(01-10-2013 au 30-09-2015)	Laboratoire GIN
CAVAREC	Fanny	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
CHRISTEN	Aude	(01-10-2013 au 30-09-2015)	DCM
CRESPO	Xenia	(01-10-2013 au 30-09-2015)	LBGE
LECERF-SHMIDT	Florine	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Pharmacochimie (DPM)
LESART	Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Laboratoire (TIMC-IMAG)
MELAINE	Feriel	(01-11-2011 au 31/10.2014)	Laboratoire HP2(JR)
MORAND	Jessica	(01-10-2012 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)
NASRALLAH	Chady	(01-10-2011 au 30-09.2013)	Laboratoire HP2(JR)
OUIDIR	Marion	(01-10-2011 au 30-09-2014)	
THOMAS	Amandine	(01-10-2011 au 30-09-2014)	Laboratoire HP2 (JR)

## Professeur Invité

NURISSO	Alessandra	(01/11/13 au 31/12/2013))
---------	------------	---------------------------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire  
CIB : Centre d'Innovation en Biologie  
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire  
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire  
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »  
IBS : Institut de Biologie Structurale  
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes  
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée  
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux  
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie  
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine  
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques  
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition  
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

# REMERCIEMENTS

## **A Christophe Ribuot**

Qui a accepté d'évaluer ce travail et de présider ce jury.

## **A Baudrant-Boga Magalie**

Qui m'a donné l'opportunité de réaliser cette thèse. Merci pour tous vos conseils et pour le temps que vous m'avez consacré.

## **A Logerot Sophie**

Qui a accepté de codiriger ce travail. Merci pour votre implication, vos conseils et pour tout le temps que vous m'avez consacré.

## **A Chaulon-Biou Françoise**

Qui a accepté de faire partie des membres du jury de ce travail. Merci de votre soutien pour mener à bien ce projet.

## **A tous les professionnels de santé que j'ai pu rencontrer durant ce projet**

Je vous remercie sincèrement pour votre générosité et pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

## **A mon amie**

Qui m'a aidé dans cette épreuve avec tout son amour. Merci d'avoir été là.

## **A mes parents**

Qui m'ont soutenu dans ce projet ainsi que dans toutes mes années d'étude. Merci pour tout votre amour.

## **A mes frères**

Qui ont été présents tout au long de ma scolarité. Merci pour vos encouragements et pour m'avoir servis de modèle.

## **A mes ami(e)s**

Merci à tous pour votre aide, votre soutien et tous ces bons moments passés ensemble ainsi que ceux à venir.

Enfin je remercie toutes les personnes présentes ce soir, ce 16 septembre 2014.



# SOMMAIRE

<b>INDEX DES FIGURES</b> .....	11
<b>INDEX DES TABLEAUX</b> .....	12
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	13
<b>INTRODUCTION</b> .....	14
<b>PARTIE I : La place des incrétinomimétiques au sein de la prise en charge du diabète de type 2</b> .....	16
<b>I.1. Épidémiologie du diabète et définition</b> .....	17
I.1.1. Epidémiologie du diabète .....	17
I.1.2. Définition et prise en charge du diabète de type 2 .....	18
<b>I.2. La classe des incrétinomimétiques</b> .....	19
I.2.1. Les analogues du <i>Glucagon Like Peptide 1</i> (GLP-1) .....	21
I.2.1.1. Généralités et mécanisme d'action .....	21
I.2.1.2. Indications et modalités pratiques .....	21
A- Indications .....	21
B- Contre-indications .....	24
C- Utilisations pratiques des analogues du GLP-1.....	24
I.2.1.3. Interactions médicamenteuses .....	26
A- Interactions pharmacocinétiques .....	26
B- Interactions pharmacodynamiques .....	27
I.2.1.4. Apports et limites .....	29
A- Données d'efficacité .....	29
B- Données de tolérance .....	34
I.2.2. Les Inhibiteurs de la Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP-4) .....	40
I.2.2.1. Généralités et mécanismes d'action .....	40
I.2.2.2. Indications et modalités pratiques .....	40
A- Indications .....	40
B- Contre-indications .....	43
C- Utilisations pratiques des inhibiteurs de la DPP-4 .....	43
I.2.2.3. Interactions médicamenteuses .....	45
A- Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques : .....	45
B- Interactions pharmacodynamiques : .....	46
C- Autres interactions médicamenteuses générales aux inhibiteurs de la DPP-4 :.....	47
I.2.2.4. Apports et limites .....	47
A- Données d'efficacité .....	47
B- Données de tolérance .....	50
I.2.3. Comparaison des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 .....	56
I.2.3.1. Comparaison d'efficacité .....	56
I.2.3.2. Comparaison du coût du traitement .....	57
I.2.3.3 Comparaison des effets indésirables .....	57

### **I.3. Les nouvelles recommandations 2012-2013 sur la prise en charge du diabète**

<b>de type 2</b> .....	59
I.3.1. Recommandations des sociétés savantes 2012(ADA/EASLD) .....	59
I.3.1.1. Objectifs HbA1c .....	59
I.3.1.2. Prise en charge médicamenteuse .....	59
I.3.2. Recommandations de l'ANSM 2013 .....	62
I.3.2.1. Objectifs HbA1c .....	62
I.3.2.2. Prise en charge médicamenteuse .....	64
I.3.3. Convergences et divergences entre les différentes recommandations .....	65
I.3.3.1. Objectifs glycémiques (HbA1c) .....	65
I.3.3.2. Prise en charge médicamenteuse .....	66

### **PARTIE II : Identification et analyse des représentations et connaissances sur les incrétinomimétiques des professionnels de santé ambulatoires** .....

<b>II.1. Présentation de l'étude</b> .....	71
<b>II.2. Population étudiée</b> .....	71
<b>II.3. Outils et techniques de recueil</b> .....	72
<b>II.4. Méthode d'analyse</b> .....	73
<b>II.5. Résultats de l'étude</b> .....	75
II.5.1. Profil des Professionnels de santé interrogés .....	75
II.5.2. Résultats de l'analyse thématique des entretiens .....	77
II.5.2.1. Représentations et connaissances générales sur les analogues du GLP-1.....	77
A- Pouvez-vous donner des noms commerciaux ou des DCI se référant aux analogues du GLP-1 .....	77
B- Que pensez-vous de ces médicaments ? .....	77
* Traitement de dernière intention .....	78
* Posologie et Modalités d'administration .....	78
* Mécanismes d'action .....	79
* Tolérance .....	79
* Prix .....	80
II.5.2.2. Avantages des analogues du GLP-1 .....	80
* Moins de contraintes que les insulines .....	80
* Absence d'hypoglycémie .....	81
* Perte de poids et ralentissement de la vidange gastrique .....	81
* Tolérance .....	81
* Autres avantages .....	81
II.5.2.3. Limites du traitement .....	82
* Contraintes des modalités d'administration .....	82
* Coût trop élevé du traitement .....	83
* Effets indésirables .....	83
* Place limitée dans la place dans la stratégie thérapeutique .....	84
* Manque d'efficacité .....	85

* Utilisation limitée si insuffisance rénale et hépatique .....	85
II.5.2.4. Profil(s) type(s) de patients sous analogues du GLP-1.....	85
* Chez les patients en surcharge pondérale .....	86
* Alternative selon l'âge du patient .....	86
* Patients avec un diabète déséquilibré .....	86
* Adapté selon l'âge du patient .....	86
* Chez les patients à risque d'hypoglycémie .....	87
II.5.2.5. Conseils et bilan biologiques associés .....	88
* Conseils pratiques .....	88
* Conseils généraux liés au diabète .....	89
II.5.2.6. Représentations et connaissances générales sur les inhibiteurs de la DPP-4 .....	90
A- Pouvez-vous donner des noms commerciaux ou des DCI se référant aux inhibiteurs de la DPP-4.....	90
B- Que pensez-vous de ces médicaments ? .....	92
* Place dans la stratégie thérapeutique .....	92
* Connaissances sur les données d'efficacité .....	93
* Connaissances sur les données de tolérance .....	94
* Moins de contraintes pratiques .....	94
* Mécanisme d'action .....	94
II.5.2.7. Avantages des inhibiteurs de la DPP-4 .....	95
* Absence d'avantage .....	95
* Avantages pratiques .....	95
* Meilleure tolérance notamment par rapport aux autres antidiabétiques oraux .....	96
* Absence d'hypoglycémie ou moins d'hypoglycémie .....	96
* Meilleure efficacité .....	96
* Moins de surveillance et de contre-indications .....	97
II.5.2.8. Limites des inhibiteurs de la DPP-4 .....	97
* Coût du traitement .....	97
* Tolérance .....	98
* Problème d'observance .....	98
* Problème d'efficacité .....	98
* Contre-indications .....	99
* Réponses isolées .....	99
II.5.2.9. Profil(s) type(s) des patients sous inhibiteurs de la DPP-4 .....	99
* Patient avec un diabète avancé, mal équilibré et ayant déjà un traitement Antidiabétique .....	100
* Patients qui ont une intolérance et des contre-indications Aux autres ADO .....	100
* En fonction de l'âge du patient .....	101
* Patient en surcharge pondérale .....	101

* Patient refusant l'insulinothérapie .....	102
* Patients avec antécédents cardio-vasculaires et/ou poly-médicamentés .....	102
II.5.2.10. Les conseils et bilan biologiques associés .....	103
* Conseils sur le suivi diététique, biologique et clinique du diabète .....	103
* Conseils pratiques .....	104
II.5.2.11. Les différences entre les deux classes thérapeutiques .....	105
* Différence de voie d'administration .....	105
* Différence de mécanisme d'action .....	105
* Différence d'efficacité .....	106
* Différence d'effets indésirables .....	106
* Différence de conditions de conservation .....	107
* Différence de coût de traitement .....	107
* Différents profils type de patients .....	107
* Autres réponses isolées .....	107
II.5.2.12. Les connaissances des professionnels de santé interrogés par rapport aux nouvelles recommandations ADA/EASD et HAS/ANSM .....	108
II.5.2.13. Le point sur les formations respectives au diabète .....	109
<b>PARTIE III : Discussion</b> .....	<b>112</b>
III.1. Avantages et limites de l'étude .....	113
III.2. État des lieux des connaissances des professionnels de santé .....	114
III.2.1. Connaissances générales au sujet des incrétinomimétiques .....	114
III.2.2. Comment les professionnels de santé se représentent les incrétinomimétiques .....	118
III.2.3. Avantage et limites des incrétinomimétiques cités par les professionnels de santé interrogés. ....	119
III.2.4. Les conseils prodigués par les professionnels de santé .....	121
III.2.5. Quelles sont les limites perçues par les professionnels de santé vis-à-vis de ces 2 classes thérapeutiques ?.....	122
III.3. Besoin de formation des professionnels de santé .....	124
III.3.1. Un manque réel de formation continue. (Formation et recommandations).....	124
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>127</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>129</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>141</b>

## INDEX DES FIGURES

- Figure 1 : Prévalence mondiale du diabète en général (Atlas du diabète de l'*International diabetes federation* (IDF), 6<sup>ème</sup> édition).
- Figure 2 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de la DPP-4.
- Figure 3 : Stratégies de l'insulinothérapie selon la SFD.
- Figure 4 : Répartition de la population selon l'âge.
- Figure 5 : Répartition de la population selon la localisation.
- Figure 6°: Représentations et connaissances générales sur les analogues du GLP-1.
- Figure 7 : Avantages des analogues du GLP-1.
- Figure 8°: Limites des analogues du GLP-1.
- Figure 9 : Profil(s) type(s) de patient sous analogues du GLP-1.
- Figure 10 : Les conseils et bilans biologiques associés à l'utilisation des analogues du GLP-1.
- Figure 11 : Représentations et connaissances générales des inhibiteurs de la DPP-4.
- Figure 12 : Avantages des inhibiteurs de la DPP-4.
- Figure 13 : Limites du traitement par inhibiteurs de la DPP-4.
- Figure 14 : Profil(s) type(s) de patients sous inhibiteurs de la DPP-4.
- Figure 15 : Les conseils et bilans biologiques associés aux inhibiteurs de la DPP-4.
- Figure 16 : Différences entre les deux classes thérapeutiques.
- Figure 17 : Préférences concernant la formation.

## INDEX DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Indications des analogues du GLP-1.
- Tableau 2 : Posologies des analogues du GLP-1.
- Tableau 3 : Indications, SMR et ASMR des inhibiteurs de la DPP-4.
- Tableau 4 : Posologies des inhibiteurs de la DPP-4.
- Tableau 5 : Comparaison entre les recommandations de l'ADA/EASD et de l'HAS/ANSM.
- Tableau 6 : Caractéristiques de l'échantillon de professionnels de santé interrogés.
- Tableau 7 : Noms commerciaux ou DCI cités par les professionnels de santé comme étant un analogue du GLP-1.
- Tableau 8 : noms commerciaux et DCI cités par les professionnels de santé comme étant un inhibiteur de la DPP-4.
- Tableau 9 : Revues de la presse médicale utilisées par les professionnels de santé dans le cadre de formations sur le diabète.
- Tableau 10 : Sites internet utilisés par les professionnels de santé dans le cadre de la formation sur le diabète.

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADA : *American Diabetes Association*

ADO : Antidiabétiques oraux

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AVC : Accident vasculaire cérébral

CNAM : Caisse nationale d'assurance maladie

CNAMTS : Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

CYP : Cytochrome P

DCI : Dénomination commune internationale

DT2 : Diabète de type 2

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

EHPAD : Établissement pour personnes âgées dépendantes

EMA : Agence européenne du médicament

FDA°: *Food and Drug Administration*

GAJ : Glycémie à jeun

GLP-1°: *Glucagon like peptide 1*

HAS : Haute autorité de santé

IDF : *International diabetes federation*

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

InVS : Institut de veille sanitaire

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

RGO : Reflux gastro-œsophagiens

RSI : Régime sociaux des indépendants

SFD : Société Française de Diabétologie

SNIIRAM : Système national inter-régimes de l'assurance maladie

TZD : Thiazolidinedione

UTIP : Union technique inter pharmaceutique

## INTRODUCTION

En 2011, selon les résultats de l'étude Entred, menée entre 2007-2010 par l'institut de veille sanitaire (InVS), l'assurance maladie, le régime social des indépendants (RSI), la haute autorité de santé (HAS) et l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), 2.7 millions de personnes étaient traitées pharmacologiquement pour un diabète de type 2 (DT2), soit environ 4,6% de la population française [1]. Parallèlement en novembre 2009, les résultats de l'étude Entred menée entre 2001 et 2007 [2] ont estimé que le coût du diabète en France s'élevait à 12,5 milliards d'euros, dont 4,7 milliards étaient consacrés à l'hospitalisation, 3,4 milliards aux médicaments et 1 milliard aux soins infirmiers [3].

Depuis la découverte de la metformine en 1929 [4], traitement central de la prise en charge du DT2, le panel de classes pharmacologiques d'actions différentes n'a cessé de s'enrichir en parallèle avec l'évolution des connaissances physiopathologiques du DT2.

En 2008, la prise en charge du DT2 fut marquée par l'arrivée sur le marché de deux nouvelles classes, les analogues du glucagon like peptide 1 (GLP-1) et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), les incrétinomimétiques, qui ont désormais leur place en cas d'échec, ou en cas de contre-indication des thérapeutiques dites traditionnelles [5], [6]. Toutefois, en raison de leur récente mise sur le marché, des incertitudes pèsent déjà sur ces classes notamment sur des effets indésirables graves. Elles font d'ailleurs l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance et d'un plan de gestion de risque européen.

Par ailleurs, depuis quelques années, certains traitements du DT2 ont créé des polémiques dans la communauté scientifique, essentiellement en raison d'effets indésirables graves :

- en 2009, le scandale du Médiator® (benfluorex) a éclaté et le benfluorex a été retiré du marché du fait d'atteintes valvulaires cardiaques parfois mortelles. [7]
- en 2009, la publication de quatre études européennes [8][9][10][11], aux résultats parfois contradictoires, a entraîné de vifs débats dans la communauté scientifique sur une possible relation entre un traitement par insuline humaine ou par analogues de l'insuline, en particulier Lantus® (insuline glargine), et le risque de survenue de tumeurs malignes chez les patients diabétiques de type 2 [12]. En 2012, une étude française fondée sur les bases de données de la caisse nationale d'assurance maladie (CNAM), a exposé des résultats contradictoires concernant le lien entre les cancers du sein et colorectaux et l'insuline glargine et détémir [13].
- enfin en juin 2011, les thiazolidinediones (TZD) tels que Actos® (pioglitazone) et Avandia® (rosiglitazone) ont été retirés du marché pour cause d'effets indésirables graves. La pioglitazone a été associée à une augmentation du risque de cancer de la vessie, suite à une étude réalisée par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés



(CNAMTS), faite sur 1,5 millions de diabétiques de type 2 entre 2006 et 2009. [14]. Parallèlement la rosiglitazone a été associée à un risque plus important d'événement cardiovasculaire. Plusieurs études ont été réalisées, comme cette étude indienne publiée en 2013 montrant une nette augmentation du risque d'accident cardio-vasculaire par rapport à un placebo, dans une population de 15.000 patients DT2. [15]

Dans ce contexte, le positionnement de cette nouvelle classe est de suite discuté en fonction des avantages et limites identifiées et des réflexions en termes d'efficience de la prise en charge. Afin d'aider les praticiens à positionner ces nouveaux médicaments et proposer à leurs patients des stratégies thérapeutiques personnalisées en lien avec les objectifs individuels fixés, les sociétés savantes ADA (*American Diabetes Association*), EASD (*European Association for the Study of Diabetes*) [16] et la SFD (Société Française de Diabétologie) ont publié en 2012 de nouvelles recommandations concernant la prise en charge du diabète de type 2 [17]. Elles préconisent une nouvelle approche individualisée autant sur le plan de la thérapeutique que des objectifs glycémiques.

Quelques mois plus tard, en Janvier 2013, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'HAS (Haute Autorité de Santé) s'en inspirent pour publier leurs recommandations [18] [19], leur message principal étant également l'individualisation mais en intégrant dans le choix une réflexion sur le coût de la prise en charge. [20].

Dans un tel contexte où les différentes recommandations divergent sur certains points et les publications sont contradictoires concernant les bénéfices et les effets indésirables des incrétinomimétiques, il paraît évident de se poser la question de la réalité des pratiques professionnelles en milieu ambulatoire : comment les professionnels de santé se sont approprié ces données ? Comment réagissent-ils face à ces nouvelles thérapeutiques ? Quelles sont leurs représentations ? Leurs difficultés ? Leurs besoins ?

Ce travail a pour objectif d'explorer les représentations, les connaissances des professionnels de santé en ambulatoire vis-à-vis des incrétinomimétiques et d'identifier leur difficultés potentielles dans la prise en charge et le suivi au quotidien des patients DT2 traités par ces médicaments.

Les incrétinomimétiques, gardent en effet encore une bonne réputation parmi les praticiens généralistes en ambulatoire. Mais leurs effets indésirables sont-ils connus de tous ? Que connaissent vraiment les professionnels de santé de ville de ces nouvelles molécules ? Sont-ils au fait des récentes études démontrant certains effets indésirables graves ? Suivent-ils les nouvelles recommandations ?

## **PARTIE I**

La place des incrétinomimétiques dans  
la prise en charge du diabète de type 2

## I.1. Épidémiologie du diabète et définition

### I.1.1. Épidémiologie du diabète

#### Le diabète dans le monde

##### Prévalence du diabète

La prévalence du diabète augmente à l'échelle mondiale, en particulier dans les pays en voie de développement. Les causes sont complexes mais sont en grande partie dues aux augmentations rapides en termes de surpoids, d'obésité et de sédentarité dans la population.

En novembre 2013, Le nombre de diabétiques (DT1 et DT2) à travers le monde est évalué à 382 millions de personnes selon la fédération internationale du diabète (FID), ce qui équivaut à un taux de prévalence mondiale de 8,4 % de la population adulte. Le nombre passerait à 592 millions en 2035 [21]. Par ailleurs, 175 millions de personnes seraient touchées mais ne le sauraient pas encore [22].

<b>DIABÈTE EN GÉNÉRAL (20-79 ANS)</b>	2013	2035
Prévalence mondiale (%)	8,4	10,1
Prévalence comparative (%)	8,3	8,8
Nombre de personnes atteintes de diabète (millions)	382	592

Figure 1 : Prévalence mondiale du diabète en général (Atlas du diabète de l'*International diabetes federation* (IDF), 6<sup>ème</sup> édition) [21]

Le nombre de patients diabétiques (DT1 et DT2) en Europe est estimé à 55 millions de personnes en 2012, soit 6,7% de la population. [21]

Le DT2 est beaucoup plus répandu que celui de type 1. En réalité, le DT2 représente près de 90% des diabètes dans le monde [1]. Les rapports faisant état d'un DT2 chez les enfants, autrefois rares, sont de plus en plus nombreux [23].

Le DT2 représente donc un réel problème de santé publique dans le monde.

##### Mortalité et complication

Les complications du diabète sont nombreuses et touchent différents organes. On peut citer notamment les complications microangiopathiques (risques de cécité, d'amputation et d'insuffisance rénale) et les complications macroangiopathiques.

Selon l'IDF, environ 4,6 millions de personnes âgées entre 20 et 79 ans sont décédées du diabète (DT1 et DT2) en 2011 sur la planète, ce qui représente 8,2 % de la mortalité mondiale toutes causes confondues pour cette tranche d'âge [24]. De plus, 80% des décès par diabète du monde se produisent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire [25]. En Europe, le diabète général est responsable de 622.000 morts en 2011.

D'ici 2030, le diabète général pourrait devenir la 7<sup>ème</sup> principale cause de décès dans le monde [25].

## Le diabète en France

### Prévalence du diabète

Selon l'IDF, le nombre de personnes diabétiques en France (DT1 et DT2), s'élèverait à environ 3,4 millions de personnes en 2013, soit 7,5 % de la population dont 1,5 millions ne seraient pas encore diagnostiquées. [21]

Selon l'INVS, en 2007, la répartition des patients diabétiques traités en France se ferait de la manière suivante :

- 76,1% de diabétiques de type 2 sans insuline,
- 15,8 % de diabétiques de type 2 avec insuline,
- 5,6 % de diabétiques de type 1
- et 2,5% de diabétiques d'autre type ou indéterminé. [26]

### Mortalité

Selon l'atlas du diabète de l'IDF sortie en 2003, le nombre de décès liés au diabète en général en France est de 23.000 (4%), dans la tranche d'âge des 29-70 ans. [21]

## 1.1.2. Définition et prise en charge du DT2

Selon les recommandations de l'HAS, le DT 2 se définit par : [27]

- une hyperglycémie chronique, soit une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) à deux reprises [28],
- ou la présence de symptômes caractéristiques du diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associés à une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l)
- ou une glycémie (sur plasma veineux) supérieure ou égale à 2 g/l (11,1 mmol/l), 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (critères proposés par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé)). [29]

Pour rappel, le DT2 est une pathologie hétérogène, non auto-immune qui est caractérisée par une diminution de l'insulino-sécrétion provoquant l'hyperglycémie. Cette diminution de l'insulino-sécrétion est occasionnée en premier lieu par une insulino-résistance qui peut être la conséquence de différents facteurs environnementaux et génétiques (obésité, répartition abdominale sous cutanée et viscérale des tissus adipeux, sédentarité, âge, etc...). Dans un second temps, après plusieurs années d'insulino-résistance, un hypo-insulinisme apparaît, provoqué par la déficience des îlots bêta de Langherans. [30]

Le DT2 peut être à l'origine de complications aiguës (coma hyper-osmolaire, acidocétose, acidose lactique, hypoglycémie) mais également chroniques de type microangiopathiques qui touchent

les micro-vaisseaux (telles que rétinopathies, néphropathies et neuropathies diabétiques) et macroangiopathiques qui touchent les artères [31].

Selon les recommandations de l'HAS, la prise en charge du DT2 se fait en premier lieu par la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. Ces mesures hygiéno-diététiques sont décrites dans les nouvelles recommandations de l'HAS/ANSM. Les traitements des facteurs de risques cardiovasculaires et des complications du diabète sont également à prendre en compte. [32]

En 2013, en ce qui concerne la prise en charge thérapeutique, plusieurs classes médicamenteuses sont à disposition telles que :

- Les biguanides (metformine)
- Les sulfamides hypoglycémiants (glibenclamide, glibornuride, gliclazide, glipizide, glimépiride)
- Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidases intestinales (acarbose, miglitol)
- Les glinides (répaglinide)
- Les incrétinomimétiques : analogues du GLP-1 (exénatide, liraglutide), inhibiteurs de la DPP-4 (sitagliptine, saxagliptine, vildagliptine, linagliptine)
- L'insulinothérapie.

La stratégie médicamenteuse va dépendre de l'écart par rapport à l'objectif d'HbA1c, de l'efficacité attendue des traitements, de leur tolérance, de leur sécurité d'emploi, de leur coût et du type de patient (antécédents, facteurs de risque, etc.).

C'est dans cet arsenal thérapeutique que sont retrouvés les incrétinomimétiques, classe médicamenteuse commercialisée depuis 2008 et qui actuellement peine à trouver sa place dans le schéma thérapeutique de la prise en charge du DT2.

## 1.2. La classe des incrétinomimétiques

### Les différentes incrétones

Les incrétones sont des hormones intestinales qui potentialisent l'effet insulinosécrétoire du glucose, ce qui stimule la sécrétion postprandiale d'insuline. Ils ralentissent également la vidange gastrique. Il en existe plusieurs, dont 2 principales, le *Gastric Inhibitory Polypeptide* (GIP) [33] et le *Glucagon Like Peptide 1* (GLP-1) [34]. Parmi ces deux incrétones, seul le GLP 1 ralentit la vidange gastrique, stimule la satiété et diminue la prise de poids. De plus le GIP ne conserve pas son activité insulinosécrétoire chez le patient DT2, et ne peut donc pas représenter un agent thérapeutique potentiel. Par conséquent, seul le GLP-1 présente un profil pharmacologique pouvant être utilisé à des fins thérapeutiques.

Le GLP-1 est sécrété en réponse à une prise alimentaire. Il stimule la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$  pancréatiques et réduit la sécrétion de glucagon par les cellules  $\alpha$  pancréatiques en réponse à

un repas, entraînant ainsi une diminution de la production hépatique de glucose. Cette action physiologique du GLP-1 endogène est glucose-dépendante. [35]

Le GLP-1 a un effet insulinosécrétagogue strictement glucose-dépendant qui disparaît lorsque la glycémie est inférieure à 0,55 g/L. Parallèlement, le GLP-1 inhibe la sécrétion de glucagon de manière glucose-dépendante, ce qui n'empêche pas la contre régulation hormonale pour des glycémies inférieures à 0,60 g/L. L'inhibition du glucagon est en réalité secondaire à un effet indirect lié à la stimulation de l'insuline qui inhibe celle du glucagon, et à un effet direct sur les cellules alpha pancréatiques.

Le GLP-1 aurait également un effet trophique sur les cellules bêta pancréatiques. En effet, il potentialise leur prolifération et diminue leur apoptose. [36] [37]

Le GLP-1 ralentit la vidange gastrique et réduit le péristaltisme intestinal par des mécanismes initiés par le nerf vague et le système nerveux autonome. Cela entraîne un ralentissement de l'absorption du glucose et donc une diminution des pics glycémiques du repas. Le GLP-1 présente également un rôle dans la régulation centrale de l'appétit (action hypothalamique). En effet, on observe chez les sujets sains, diabétiques ou obèses traités avec des agonistes du GLP-1 que ceux-ci éprouvent rapidement une sensation de satiété, réduisent leur apport alimentaire oral et perdent ultérieurement du poids. Cet effet satiétogène résulte de l'action du GLP-1 sur les récepteurs GLP-1R situés dans le système nerveux central qui modifient l'activité des circuits neuronaux contrôlant la prise alimentaire.

Le GLP-1 jouerait enfin un rôle dans la protection cardiovasculaire en permettant une réduction du poids, une amélioration de la tension artérielle, des dyslipidémies, de la fonction hépatique ainsi que de la fonction myocardique. Cet effet est très intéressant chez les patients diabétiques chez qui les maladies cardiovasculaires représentent une cause majeure de mortalité. [38]

### Les différents incrétinomimétiques

Actuellement il existe 2 classes de médicaments visant le système incrétine :

- les analogues du GLP-1 qui miment les effets du GLP-1 endogène [39],
- les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) [40] qui inhibe l'enzyme jouant un rôle dans le catabolisme des différentes incrétones. En effet, le GLP-1 endogène est rapidement dégradé par la DPP-4, enzyme ubiquitaire dans la moelle osseuse, la bordure en brosse des entérocytes et l'endothélium vasculaire. [41]

## 1.2.1 Les analogues du *Glucagon Like Peptide 1* (GLP-1)

### 1.2.1.1. Généralités et mécanisme d'action

Le premier analogue du GLP 1, l'exendine-4, a été découvert en 1973 dans la salive de l'*Heloderma suspectum* plus communément appelé Monstre de Gila. Cette enzyme partage beaucoup de propriétés du GLP-1, comme son mécanisme d'action. [42]

C'est un peptide naturel résistant à l'action de la DPP-4 et possédant une action agoniste complète sur le récepteur du GLP-1, ce qui en fait un peptide beaucoup plus puissant que le GLP-1 original. De plus, il a une plus longue demi-vie *in vivo* (2,4h). [43] [44]

De nos jours, il existe sur le marché deux principaux analogues du GLP-1. Le premier est l'exénatide (Byetta®) qui est un dérivé de l'exendine-4. Le second, le liraglutide (Victoza®), a une structure modifiée qui facilite la liaison à l'albumine sérique, conférant à l'analogue du GLP-1 une plus grande stabilité et une meilleure protection contre l'enzyme DPP-4 [45]. Le liraglutide a une demi-vie d'élimination de 12 à 14h, plus longue que l'exénatide qui a une demi vie de 2.4h, permettant une administration une fois par jour [44].

### 1.2.1.2. Indications et modalités pratiques

#### A- Indications [46]

Dans les recommandations de l'HAS, les analogues du GLP-1 sont indiqués dans le traitement du DT2 de l'adulte pour obtenir un contrôle glycémique chez les patients ne pouvant pas supporter d'hypoglycémie sévère, et les patients en surcharge pondérale [47], [48].

Ils sont indiqués en bithérapie avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à la dose maximale tolérée.

Ils sont également indiqués en trithérapie avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous bithérapie metformine/sulfamide hypoglycémiant aux doses maximales tolérées. Le sulfamide hypoglycémiant pouvant être remplacé par une TZD.

Les TZD (rosiglitazone et pioglitazone) ont été retirées du marché en France. Néanmoins, nous décidons de les citer car ces molécules sont encore utilisées dans certains pays comme les États-Unis.

En 2012, l'exénatide a bénéficié d'une extension d'indication puisqu'il est désormais indiqué en association avec une insuline basale avec ou sans metformine et/ou pioglitazone chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.

Le service médical rendu (SMR) de ces deux molécules est considéré comme important par l'HAS, c'est-à-dire que leur utilisation justifie une prise en charge par l'assurance maladie obligatoire. Le niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR) des deux molécules est de IV soit une ASMR mineure. [49] [50]

Selon les recommandations de l'HAS et l'ANSM, ils ne sont pas prioritaires dans les schémas thérapeutiques.



Indications dans le traitement du DT2	Exénatide	Liraglutide
Monothérapie	/	/
Bithérapie	En association avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>• la metformine ;</li> <li>• les sulfamides hypoglycémiantes</li> <li>• les thiazolidinediones,</li> </ul>	En association avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>• la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant, chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à la dose maximale tolérée</li> </ul>
Trithérapie	En association avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>• la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. L'exénatide est également indiqué en association à une insuline basale avec ou sans metformine et/ou pioglitazone chez des adultes n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat avec ces médicaments.</li> </ul>	En association avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>• la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous cette bithérapie.</li> </ul>
ASMR	<b>L'exénatide apporte une amélioration du service médical rendue mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge du diabète de type 2, chez les patients traités par l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant.</b>	<b>La Commission de la Transparence considère que le liraglutide apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie et en trithérapie.</b>

Tableau 1 : Indications des analogues du GLP-1

## B- Contre-indications

Les analogues du GLP-1 sont contre-indiqués en cas d'une hypersensibilité à la molécule, chez les enfants de moins de 18 ans, ainsi que durant la grossesse et l'allaitement.

Ces médicaments sont réservés à la voie sous cutanée. Ils sont donc contre-indiqués par voie intraveineuse et intramusculaire. Ils ne doivent pas être utilisés chez les patients présentant un diabète de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique. Parallèlement les analogues du GLP-1 ne peuvent en aucun cas se substituer à l'insuline.

De plus cette classe thérapeutique n'est pas recommandée chez les patients présentant une maladie inflammatoire de l'intestin ou une gastroparésie diabétique, pour cause de ralentissement exagéré du transit et perte d'efficacité de la molécule.

## C- Utilisations pratiques des analogues du GLP-1

Les analogues du GLP-1 sont administrés par voie sous-cutanée. Leur courte durée d'action impose une à deux injections quotidiennes. Des formes de longue durée d'action (exenatide long-acting release-lar) sont en cours de développement et permettraient à terme une injection hebdomadaire, voire mensuelle. [51]

Il existe donc deux types d'analogues du GLP-1 :

- ceux avec une courte durée d'action nécessitant 1 à 2 injections par jour. Ce sont l'exenatide, le liraglutide;
- d'autres ont une durée d'action plus longue mais ne sont pas commercialisés en France, nécessitant une injection par semaine. Il s'agit de l'exénatide LP. [52]

Dans un futur proche une nouvelle molécule fera son apparition, le Lixisénatide (Lyxumia®). Il s'agit d'un analogue du GLP-1 avec une seule injection par jour avec une élimination principalement rénale. [53]

### Posologies et adaptations posologiques

#### a) Byetta® (exénatide)

Concernant l'exénatide, ce médicament est disponible sous forme de stylo prérempli de 60 doses contenant 5 ou 10 µg par dose.

Afin d'améliorer la tolérance, le traitement par Byetta® doit être débuté pendant au moins un mois à la dose de 5 µg d'exénatide deux fois par jour. La durée minimale du traitement initial est d'un mois. Par la suite la posologie d'entretien, comprend 2 injections par jour (5 à 10 µg par injection), toujours en respectant l'intervalle de 6 heures entre 2 injections. La dose maximale recommandée est de 20 µg par jour. [54]

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine entre 60 à 90 ml/min), aucun ajustement posologique n'est nécessaire. En revanche, l'exénatide n'est pas

recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) car son élimination est essentiellement rénale. Concernant les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine : de 30 à 60 ml/min), l'augmentation de la dose de 5 à 10 µg devra être effectuée avec prudence et surveillance [55].

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients insuffisants hépatiques de tout type (léger à sévère). Néanmoins, l'expérience clinique de ce traitement chez les patients à tous les stades de l'insuffisance hépatique est actuellement trop limitée pour recommander une utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à sévère.

Ce médicament peut être administré dans l'heure précédant le repas du matin et du soir. Les analogues du GLP-1 étant glucose-dépendants, ils doivent être pris légèrement avant un pic de glycémie pour être efficaces.

#### b) Victoza® (liraglutide)

Concernant le liraglutide, ce médicament est disponible en stylo pré-rempli contenant 18 mg de liraglutide dans 3 ml, avec la possibilité de réaliser des doses de 0,6, 1,2, et 1,8 mg.

Afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale, le liraglutide est initié à la dose de 0,6 mg par jour, durant au minimum 1 semaine. Ensuite la dose doit être augmentée à 1,2 mg par injection et par jour. Selon les résultats cliniques, la dose peut encore être augmentée à 1,8 mg par injection et par jour (correspondant à la dose maximale). [56]

L'organe d'élimination principal du liraglutide n'a pas encore été précisément identifié. Ainsi, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 60 à 90 ml/min). En revanche, en raison d'absence de données, il n'est pas recommandé d'utiliser le liraglutide chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à terminale. [55]

Pour les mêmes raisons qu'avec l'exénatide, l'utilisation du liraglutide n'est pas recommandé chez les insuffisants hépatiques (légers à sévères).

Ce médicament doit être administré tous les jours à la même heure avant un repas.

Nom pharmacologique DCI	Nom commercial	Posologies usuelles	Posologies insuffisance rénale modérée à sévère	Posologies insuffisance hépatique légère à sévère
Exénatide	Byetta®	2 x 5-10 µg/j sc	2 x 5-10 µg/ j sc	2 x 5-10 µg/ j sc
Liraglutide	Victoza®	1 x 0,6-1,8 mg/j sc	1 x 0,6-1,8 mg/ j sc	1 x 0,6-1,8 mg/ j sc

Tableau 2 : Posologies des analogues du GLP-1

### *1.2.1.3- Interactions médicamenteuses*

#### *A- Interactions pharmacocinétiques*

##### Diminution de l'absorption digestive de nombreux médicaments :

Le ralentissement de la vidange gastrique que l'on retrouve avec les analogues du GLP-1 est susceptible d'influencer l'absorption et donc la biodisponibilité des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. De plus, les troubles digestifs à type de diarrhée modifient l'absorption de médicaments pris par voie orale.

Une méta-analyse réalisée par l'université de Détroit (Hurren KM, Pinelli NR.) et publiée en 2012, a regroupé tous les articles et études issues de PubMed et de l'ADA, concernant les analogues du GLP-1. Un certain nombre d'études ont montré que la prise concomitante d'analogues du GLP-1 avec une médication prise par voie orale pouvait entraîner une diminution du Cmax (10 études) et un allongement du T max (14 études) des médicaments pris oralement (paracétamol, lovastatine, digoxine, lisinopril). Ainsi les analogues du GLP-1, en ralentissant la vidange gastrique, exposent à une moindre biodisponibilité des médicaments utilisés par voie orale. [57]

Les inhibiteurs de la HMG CoA réductase sont aussi sujets à des interactions médicamenteuses en association avec les analogues du GLP-1. L'administration d'exénatide (10 µg) 30 minutes avant une unique dose de lovastatine 40 mg va entraîner respectivement une diminution de son Cmax et de son AUC respectivement de 40% et 28%, ainsi qu'un retardement de 4 heures du Tmax. Selon les résultats d'une étude de cohorte, publiée en 2007 par le laboratoire Eli Lilly aux États-Unis, sur une population de 300 patients DT2, l'association concomitante de ces deux molécules va modifier la biodisponibilité de la lovastatine mais n'influera pas le profil lipidique et le dosage de la statine, au long terme [58]. La même constatation a été faite lors d'une étude, publiée en 2008 par des chercheurs danois et suédois, réalisée sur une population de 42 patients DT2, entre le liraglutide et l'atorvastatine, avec une diminution du Cmax de 38%, un retard du Tmax de 1,25 heures, mais une AUC équivalente. [59].

Aucune modification posologique n'est donc recommandée. Néanmoins, on note quelques rares variations des taux de LDL-cholestérol et/ou de cholestérol total. C'est pour cela qu'il faut tout de même mettre en place une surveillance régulière des paramètres lipidiques. [59]

Une autre étude réalisée par le laboratoire Eli Lilly aux États-Unis, publiée en 2012, s'est penchée sur la prise concomitante d'exénatide et d'une contraception orale (éthinyli estradiol 30 µg, lévonorgestrel 150 µg). L'étude a été réalisée sur une population de 32 femmes DT2, la contraception orale étant prise 30 minutes après l'injection de l'exénatide. Il a été mis en évidence respectivement une diminution du Cmax de 46 et 41 % par rapport à la population placebo, le Tmax étant également retardé de 3 à 4 heures. L'étude conclue toutefois que cela n'altère pas significativement les effets de la contraception orale mais les chercheurs préconisent de prendre celle-ci une heure avant l'injection de GLP-1 [60].

Une étude publiée en 2006 par l'université de Singapour, a recherché les interactions possibles entre la warfarine et l'exénatide, sur une population de 16 patients DT2. Une dose de warfarine 25mg a été donnée 35 minutes après une répétition d'injection d'exénatide 5 et 10 µg. Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la Cmax ou l'aire sous la courbe (ASC). En revanche, le Tmax a été retardé de 2 heures. De plus, une très légère augmentation de l'INR a été rapportée en cas d'association de la warfarine et de l'exénatide. Les patients traités par warfarine et/ou des dérivés de la coumarine, devront donc nécessiter une surveillance très étroite de l'INR lors de l'initiation et de l'augmentation de dose du traitement par analogues du GLP-1. [61]

D'autre part, les médicaments à marge thérapeutique étroite pris en concomitance avec ces deux molécules nécessiteront une surveillance clinique importante. Si ces médicaments doivent être administrés pendant un repas, les patients devront être informés qu'ils doivent, si possible, les prendre au cours d'un repas qui ne sera pas précédé d'une injection d'un analogue du GLP-1. [62]

Certains médicaments administrés par voie orale dont l'efficacité dépend en particulier des seuils de concentration, comme les antibiotiques, devront être pris au moins une heure avant l'injection de ces molécules.

Enfin, les formes gastro-résistantes contenant des substances sensibles à la dégradation au niveau de l'estomac, comme par exemple les inhibiteurs de la pompe à protons, devront être pris au moins une heure avant l'injection de ce médicament, ou plus de quatre heures après [63].

## B- Interactions pharmacodynamiques

### \* Addition des effets pancréatiques (cf Affections pancréatiques)

Afin d'éviter toute addition d'effets indésirables pancréatiques, il est conseillé d'utiliser les analogues du GLP-1 avec précaution lorsqu'ils sont associés à d'autres molécules pouvant entraîner un risque pancréatique. Parmi les médicaments exposant aux pancréatites, sont retrouvés notamment : hypolipémiants, AINS, antirétroviraux, antibiotiques (cyclines), anticancéreux (asparaginase, immunosuppresseurs (azathioprine, mercaptopurine) mésalazine, acide valproïque, losartan, méthyldopa, cimétidine etc..... [64]

### \* Addition de risque de reflux gastro-œsophagiens (RGO)

Le liraglutide et l'exénatide peuvent provoquer des RGO. Pour limiter ce risque, il est préférable de ne pas associer les analogues du GLP-1 avec des médicaments susceptibles d'entraîner eux-mêmes des RGO, comme : [65]

- les médicaments ou substances pouvant réduire le tonus du sphincter œsophagien ( $\alpha$ -bloquants, analgésiques narcotiques, anticholinergiques, nicotine, benzodiazépines, dérivés nitrés,  $\beta$ 2-

agonistes, progestatifs, inhibiteurs calciques, prostaglandines, dopamine, théophylline, œstrogènes, antidépresseurs tricycliques) ;

- les médicaments qui peuvent retarder la vidange gastrique (anticholinergiques).

\* Association aux médicaments néphrotoxiques, accumulation d'exénatide et addition de risque d'insuffisance rénale.

L'exénatide est éliminé par voie rénale, cela implique qu'une diminution de la fonction rénale entraîne une accumulation d'exénatide dans l'organisme et expose à ses effets indésirables doses dépendants. Il est donc important de surveiller l'association de l'exénatide avec d'autres médicaments pouvant entraîner une insuffisance rénale et donc favoriser une accumulation d'exénatide.

Certains médicaments entraînent une insuffisance rénale fonctionnelle par divers mécanismes tels que les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les sartans et l'aliskirène.

D'autres médicaments entraînent une insuffisance rénale organique. Ce sont :

- certains anti-infectieux : les aminosides, la vancomycine, la téicoplanine, la céfalotine, les polymyxines, les fluoroquinolones, l'amphotéricine B, l'aciclovir, le valaciclovir, le ténofovir, la rilpivirine, l'adéfovir, le ganciclovir, le cidofovir, la pentamidine, le foscarnet, le voriconazole,
- certains anti-cancéreux : le méthotrexate, le carboplatine, le cisplatine, l'oxaliplatine, l'ifosfamide, le raltitrexed, le sorafénib, l'éribuline, la cabazitaxel, l'aldesleukine,
- certains immunodépresseurs : la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus,
- les immunoglobulines intraveineuses,
- des chélateurs : le déférasirox, la déféroxamine,
- un agent osmotique : le mannitol,
- un stabilisant de « l'humeur » : le lithium,
- les produits de contrastes iodés,
- un antiagrégant plaquettaire : le ticagrélor,
- les fibrates.
- Etc...

Enfin l'exénatide expose à des insuffisances rénales. Il n'est donc pas conseillé de l'associer avec d'autres médicaments néphrotoxiques afin d'éviter un risque majoration de l'insuffisance rénale. [66]

Le liraglutide n'ayant pas élimination au niveau rénale, le problème ne se pose pas.

#### \* Addition d'effets hypoglycémiants

Les analogues du GLP-1 sont connus pour n'engendrer aucune hypoglycémie du fait de leur gluco-dépendance (inefficacité en l'absence d'une glycémie supérieure à la normale). C'est d'ailleurs un des avantages majeurs de cette classe thérapeutique. Seulement, certains cas d'hypoglycémies ont été recensés lors de leur association avec un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline. De plus, l'incidence des hypoglycémies est plus importante lors de cette association que lors d'un traitement par sulfamide hypoglycémiant seul [67].

Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide hypoglycémiant, une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit alors être envisagée.

#### 1.2.1.4. Apports et limites

##### A- Données d'efficacité

###### \* Exénatide

L'efficacité de l'exénatide a été démontrée au cours de six études réalisées par le laboratoire BMS qui le commercialise. Les trois premières études ont pour but de comparer l'efficacité et la tolérance de deux doses d'exénatide (5 et 10 µg) en association à un traitement hypoglycémiant oral, à celle d'un placebo. Les études se sont déroulées sur une période de 30 semaines chez des patients DT2 non contrôlés :

- l'étude 112 publiée en 2005, réalisée en association à la metformine chez des 340 patients DT2 insuffisamment contrôlés par la metformine seule ; [68]
- l'étude 113 publiée en 2004, réalisée en association à un sulfamide chez 380 patients DT2 insuffisamment contrôlés par sulfamides ; [69]
- l'étude 115 publiée en 2005, réalisée en association à la metformine et à un sulfamide chez des 730 patients DT2 insuffisamment contrôlés par l'association de la metformine à un sulfamide. [70]

Pour chacune des trois études, une diminution significative du taux d'HbA1c par rapport au placebo a été observée sous exénatide 5 et 10 µg après 30 semaines de traitement. De plus, une relation dose-efficacité a été observée puisque la réduction du taux d'HbA1c a été significativement plus importante chez les patients traités par exénatide 10 µg que chez les patients traités par exénatide 5 µg. [71]

Par ailleurs, au sein des 3 études, le poids des patients a diminué significativement après 30 semaines de traitement sous exénatide 5 (-1,3 kg) et 10 µg (-2,6 kg) *versus* placebo (-0,2 kg). [71]

Les 3 études suivantes ont eu pour but de comparer l'efficacité de l'exénatide par rapport à l'insuline.

L'objectif des études GWAA et GWAD a été d'évaluer la non-infériorité du contrôle glycémique de l'exénatide *versus* un traitement par insuline chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés

malgré une bithérapie orale (metformine/sulfamide).

L'étude GWAO avait pour objectif d'évaluer la non-infériorité du contrôle glycémique de l'exénatide *versus* un traitement par insuline chez des patients diabétiques de type 2 non contrôlés malgré une monothérapie orale (metformine ou sulfamide).

Voici les 3 études concernées :

- étude GWAA publiée en 2005, réalisée *versus* l'insuline glargine (Lantus) en association à une bithérapie orale metformine/sulfamide, sur une période de 26 semaines. La population de l'étude est composée de 550 patients DT2 non contrôlés. Les résultats ont montré la non-infériorité de l'exénatide par rapport à l'insuline glargine. En effet, après 26 semaines de traitement, la diminution de l'HbA1c est la même pour les 2 groupes (une réduction de 1,10%). [72]

- étude GWAD réalisée *versus* insuline aspart biphasique (Novomix 30) en association à une bithérapie orale metformine/sulfamide, sur une population de 450 patients DT2 non contrôlés. Les résultats ont montré la non-infériorité de l'exénatide par rapport à l'insuline aspart biphasique. Après 52 semaines de traitement, la diminution de l'HbA1c est de -0,86% pour l'insuline et de -1,01% pour l'exénatide. [73]

- étude GWAO réalisée *versus* insuline glargine (Lantus) en association à une monothérapie orale par la metformine ou un sulfamide, sur une population de 115 patients DT2 non contrôlés. Les résultats ont montré la non-infériorité de l'exénatide par rapport à l'insuline glargine. Après 16 semaines de traitement, la diminution de l'HbA1c est de -1,41% pour l'insuline, et de -1,43% pour l'exénatide. [73]

D'autre part l'étude Duration 3 publiée en 2010, randomisée de 26 semaines, compare l'exénatide 2 mg à une injection par semaine et l'insuline glargine à une injection par jour. L'étude est réalisée sur une population de 420 patients atteints de DT2. Les résultats montrent que la diminution de l'HbA1c est plus importante pour le groupe sous exénatide avec une réduction moyenne de - 1,5% contre une réduction moyenne de -1,3% pour le groupe sous insuline. Ceci est associé à une réduction progressive du poids pour le groupe exénatide. L'insuline glargine produit des réductions significativement plus grandes sur la glycémie à jeun que l'exénatide. Cependant, des réductions significativement plus grandes de la glycémie postprandiale ont été enregistrées pour exénatide. Lors de cette étude, 5 % des patients du groupe exénatide ont arrêté le traitement en cours de route pour cause d'effets indésirables, contre un seul pour le groupe insuline [74].

Une étude polonaise récente publiée en 2013, s'est inspirée de l'étude GWAA, et a essayé de retrouver les mêmes résultats sur une population de 80 patients DT2 non contrôlés. Les résultats de cette étude montrent des résultats semblables à ceux de l'étude GWAA (exénatide 10 µg 1 fois par jour - 0,72%; insuline glargine 1 fois par jour - 0,64%, sur une période de 26 semaines). La non-infériorité de l'exénatide par rapport à l'insuline glargine, a été démontrée une nouvelle fois. [75]



### \* Liraglutide

L'efficacité du liraglutide (diminution du taux d'HbA1c) a été démontrée au cours de plusieurs études rentrant dans le programme de développement LEAD (*Liraglutide Effects and Actions in Diabetes*)

Le programme de développement clinique LEAD du liraglutide repose sur 6 études :

- les études LEAD 1 et LEAD 2 évaluent l'efficacité et la tolérance du liraglutide en bithérapie en association à la metformine ou à un sulfamide hypoglycémiant (glimépiride) versus placebo. L'étude LEAD 1, randomisée, en double aveugle *versus* placebo, publiée en 2009, a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 3 doses de liraglutide (0,6, 1,2 et 1,8 mg/j) en association au glimépiride par rapport à un placebo et à la rosiglitazone, après 26 semaines de traitement. La population cible est un groupe de patients DT2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c  $\geq 7$  et  $\leq 10\%$ ). Les résultats ont montré la non-infériorité de l'association glimépiride/liraglutide par rapport à l'association glimépiride/rosiglitazone ; [76]

- l'étude LEAD 2 randomisée, en double aveugle *versus* placebo, publiée en 2009, a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 3 doses de liraglutide (0,6, 1,2 et 1,8 mg/j) en association à la metformine par rapport à un placebo et au glimépiride, après 26 semaines de traitement. La population cible est un groupe de patients DT2 insuffisamment contrôlés (taux d'HbA1c  $\geq 7$  et  $\leq 10\%$ ). Les résultats ont montré la non-infériorité de l'association metformine/liraglutide par rapport à l'association metformine/glimépiride ; [77]

- l'étude LEAD 3 publiée en 2009, évalue l'efficacité et la tolérance du liraglutide en monothérapie (utilisation non recommandée par l'AMM). C'est une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo et *versus* glimépiride, réalisée sur une période de 52 semaines. La population de l'étude est un groupe de 750 patients DT2. Les résultats de l'étude montrent que le liraglutide a une efficacité non inférieure aux autres traitements antidiabétiques conventionnels. Il entraîne également une diminution plus importante de l'HbA1c (-0,84 % pour le liraglutide 1,2 mg et -1,14 % pour le liraglutide 1,8 mg, contre -0,53 % pour le glimépiride), du poids et de la pression artérielle que le glimépiride ; [78]

- les études LEAD 4 et LEAD 5 évaluent l'efficacité et la tolérance du liraglutide en trithérapie en association à la metformine et au glimépiride ou en association à la metformine et à la rosiglitazone.

- l'étude LEAD 4 publiée en 2009, randomisée, en double aveugle, avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 2 doses de liraglutide, 1,2 et 1,8 mg/j, en association à la metformine et à la rosiglitazone, par rapport à un placebo, après 26 semaines de traitement. La population de l'étude était un groupe de 550 patients DT2. Les résultats de l'étude montrent qu'après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous antidiabétiques oraux (ADO)/liraglutide que chez ceux sous ADO/placebo ; [79]

- l'étude LEAD 5 publiée en 2009, randomisée, en double aveugle, a pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance du liraglutide en association à la metformine et au glimépiride par rapport à un placebo et à l'insuline glargine, après 26 semaines de traitement. La population de l'étude est un groupe de 580 patients DT2. Les résultats montrent la non-infériorité de l'association ADO/liraglutide par rapport à l'association ADO/insuline glargine. De plus, après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous ADO/liraglutide que chez ceux sous ADO/insuline ; [80]

- enfin, l'étude randomisée LEAD 6 publiée en 2009, compare l'efficacité et la tolérance du liraglutide (1,8 mg par jour) à celles de l'exénatide (10 µg 2 fois par jour) en bithérapie et trithérapie. L'objectif principal était d'établir la non-infériorité du liraglutide en association à la metformine et/ou à un sulfamide par rapport à l'exénatide, après 26 semaines de traitement. La population de l'étude est un groupe de 530 patient DT2. Les résultats montrent la non-infériorité de l'association liraglutide/ADO par rapport à l'association exénatide/ADO. Toutefois, après 26 semaines de traitement, la diminution du taux d'HbA1c a été plus importante chez les patients sous ADO/liraglutide que chez ceux sous ADO/exénatide (différence entre liraglutide et exénatide : -0,33%, IC95% [-0,47 ; -0,18] ;  $p < 0,0001$  soit  $-1.12 \pm 0.08$  vs.  $-0.79 \pm 0.08$ ;  $p < 0.0001$ ). Le liraglutide est également plus efficace dans l'atteinte de l'objectif d'HbA1c cible  $< 7\%$  (53% vs. 43%;  $p = 0.0015$ ). Enfin les 2 molécules ont bien été tolérées et ont provoqué une perte de poids équivalente en moyenne de 3 kg. [81]

L'étude EVIDENCE, publiée en 2014, est une étude nationale observationnelle, multicentrique et prospective menée dans 2750 centres (750 médecins spécialistes et 2000 médecins généralistes) auprès de 3152 patients DT2 débutant le liraglutide (une injection par jour). L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du liraglutide à 2 ans en pratique clinique courante en France. Parmi 3152 patients inclus, 2029 (64,4%) étaient encore sous liraglutide à 2 ans. A l'inclusion, la majorité des patients ( $n=2804$ , 90%) avait un taux d'HbA1c  $\geq 7\%$ . La proportion de patients avec une HbA1c  $< 7\%$  à 2 ans était augmentée ( $n=759$ , 39,4% vs.  $n=213$ , 11,0% à inclusion,  $p < 0,0001$ ). Des réductions significatives d'HbA1c ( $-1,01 \pm 1,54$  %), de glycémie à jeun ( $-0,32 \pm 0,63$  g/L) et du poids ( $-4,09 \pm 6,97$  kg) étaient également observées. Les troubles gastro-intestinaux étaient les effets indésirables les plus fréquents ( $n=261$ , 8,7%) et constituaient la principale raison de sortie d'essai. Les résultats ont donc montré que l'efficacité du liraglutide en pratique clinique courante est similaire à celle observée lors des essais cliniques randomisés. [82]

\* La perte pondérale sous analogues du GLP-1.

Les analogues du GLP-1 sont connus pour engendrer une perte pondérale plus particulièrement chez les patients ayant une surcharge pondérale ou les patients obèses. En effet, les analogues du GLP-1 ralentissent la vidange gastrique et réduisent le péristaltisme intestinal par des mécanismes initiés par le

nerf vague et le système nerveux autonome. Cela entraîne un ralentissement de l'absorption du glucose et donc une diminution des pics glycémiques postprandiaux. Les analogues du GLP-1 présentent également un rôle dans la régulation centrale de l'appétit (action hypothalamique). Chez les sujets sains, diabétiques ou obèses traités avec des agonistes du GLP-1, il est observé une sensation de satiété qui permet une réduction de leur apport alimentaire et une perte de poids ultérieure. [83]

Une méta-analyse italienne publiée en 2012 par l'université de Florence, a cherché à mettre en évidence la perte de poids induite par les analogues du GLP-1. L'analyse s'est portée sur 25 études qui ont mis en évidence cet avantage (soit environ 6400 patients au total, DT2 ou non, tous avec un IMC supérieur ou égal à 25 kg/m<sup>2</sup>). Les résultats ont montré une perte moyenne de 2,9 kg chez les patients sous analogue du GLP-1 sur une période de 20 semaines. Sur les 25 études, trois ont été réalisées chez des patients non diabétiques. Les analogues du GLP-1 utilisés étaient l'exénatide à une posologie de 10 µg/jour, l'exénatide longue durée d'action à une posologie de 2 mg/semaine, et le liraglutide à une posologie de 1,2 mg/jour. La perte de poids est similaire quelle que soit la molécule. Cet avantage est d'autant plus intéressant quand il est question de prise de poids des traitements tels que les sulfamides hypoglycémisants et l'insuline. [84]

En revanche, il n'est pas recommandé de prescrire ce genre de traitement chez les patients ayant un IMC inférieur ou égal à 25 kg/m<sup>2</sup>. En effet, ce type de patient ne rentre pas idéalement dans le profil type du patient sous analogues du GLP-1. Il s'agit plutôt des patients en surcharge pondérale ayant un IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>. De même, il faut réévaluer la balance bénéfique/risque chez un patient ayant une perte de poids supérieure à 1,5 kg dès la première semaine de traitement. Une perte aussi conséquente peut s'avérer délétère [85].

Une analyse réalisée par le centre du diabète de Kirchberg (Nauck MA), combinée des 3 principaux essais versus placebo a montré une perte de poids moyenne en 7 mois statistiquement significative de 1,4 kg avec 5 µg d'exénatide 2 fois par jour et de 1,9 kg avec 10 µg d'exénatide 2 fois par jour, versus une perte de 0,7 kg avec le placebo. Dans le principal essai *versus* insuline glargine, en 6 mois, les patients traités par exénatide ont perdu en moyenne 2,3 kg alors qu'ils ont pris 1,8 kg avec l'insuline (différence statistiquement significative). Dans l'essai *versus* insuline asparte, en un an, les patients traités par exénatide ont perdu en moyenne 2,5 kg alors que ceux traités par insuline ont pris 2,9 kg (différence statistiquement significative). [86]

L'étude SCALE (étude de phase III), publiée en 2013, a inclus 846 patients diabétiques présentant un surpoids ou une obésité (en moyenne leur poids s'élevait à 106 kg et leur indice de masse corporelle (IMC) à 37 kg/m<sup>2</sup>). Ils ont été randomisés durant 56 semaines entre le liraglutide à 3 mg/j ou un placebo. Les résultats ont montré une diminution significativement plus importante avec l'analogue du GLP-1, par rapport au placebo (-6,2% du poids en moyenne pour le liraglutide contre -0,2% pour le placebo). [87]

Par ailleurs, en Décembre 2013, le laboratoire a déposé pour le liraglutide une demande d'extension d'indication auprès de la Food and Drug Administration (FDA) et de l'Agence européenne du médicament (EMA) dans la gestion du poids en appoint à un régime et de l'exercice chez les patients obèses ou souffrant de surpoids avec comorbidités pour un dosage à 3 mg par jour.

#### \* Effet bénéfiques sur la fonction cardio-vasculaire

Une méta-analyse réalisée par l'université de Baltimore (Katout M, Zhu H, Rutsky J, Shah P, Brook RD, Zhong J, Rajagopalan S), publiée en 2014, a tenté de mettre en évidence la prise d'analogue du GLP-1 avec la diminution de la pression artérielle. Cette méta-analyse s'est basée sur 33 études (soit 12.500 patients atteints de DT2). Les résultats ont montré une diminution de la pression artérielle systolique de 2,22 mmHg par rapport au placebo. Cette étude a donc mis en évidence que les analogues du GLP-1 entraînaient une diminution de la pression artérielle des patients. De plus, les résultats ont montré une perte de poids plus conséquente (-2,56 kg) par rapport au groupe placebo. [88]

L'étude EXSCEL qui a pour but d'évaluer l'effet de l'exénatide de façon prospective sur la fonction cardiovasculaire chez 9.500 patients avec sa nouvelle formulation à une prise hebdomadaire (Bydureon®), délivrera ses résultats en 2016.

### B- Données de tolérance

#### \* Les effets gastro-intestinaux, céphalées, vertiges

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés lors de la prise d'analogues du GLP-1 sont les affections gastro-intestinales, en particulier les nausées, les vomissements, et les diarrhées, puis la constipation et parfois l'occlusion, les douleurs abdominales, les reflux gastriques œsophagiens (RGO) et la dyspepsie. Ces effets indésirables gastro-intestinaux peuvent survenir plus fréquemment en début de traitement par analogues du GLP-1. Ils sont transitoires et s'atténuent donc généralement en quelques jours ou quelques semaines avec la poursuite du traitement. [89]

Ces effets sont dose-dépendants. Ainsi, avec le liraglutide, la fréquence d'effets indésirables digestifs augmente avec le dosage (respectivement 5,2-10,7% avec le dosage à 0,6 mg, 10,5-29,2% avec le dosage à 1,2 mg, 6,8-40% avec le dosage à 1,8 mg) [90]. Il est donc recommandé d'augmenter progressivement les doses afin de garantir une meilleure tolérance digestive du traitement [90].

Les céphalées et les vertiges sont aussi fréquents lors d'un traitement par analogue du GLP-1 [91].

#### \* Affections pancréatiques

Le risque de pancréatite aiguë est un risque potentiel, très surveillé sous analogues du GLP-1. Il a été identifié assez précocement pour les incrétinomimétiques (1<sup>ère</sup> alerte FDA en 2007 pour l'exénatide).

Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des analogues du GLP-1 nous apportent les informations suivantes :

- RCP de Byetta® : L'utilisation des agonistes du récepteur GLP-1 a été associée à un risque de développement de pancréatites aiguës. Il y a eu de rares notifications spontanées de pancréatites aiguës avec Byetta®. L'évolution des pancréatites a été favorable sous traitement symptomatique à l'exception de très rares cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique et/ou de décès rapportés. Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques des pancréatites aiguës: une douleur abdominale sévère et persistante. Si une pancréatite est suspectée, Byetta® doit être arrêté; si la pancréatite aiguë est confirmée, Byetta® ne doit pas être réadministré. La prudence s'impose chez les patients avec des antécédents de pancréatite. [92]
- RCP de Victoza® : Lors des études cliniques à long terme réalisées avec Victoza®, peu de cas (< 0,2 %) de pancréatite aiguë ont été observés. Une relation de causalité entre Victoza® et la pancréatite ne peut être ni établie ni exclue. [93]

La forme nécrotico-hémorragique de la pancréatite représente seulement 20 % des cas, mais provoque une défaillance multi viscérales ou une infection allant jusqu'au choc septique pouvant entraîner la mort du patient. [94]

La pancréatite aiguë est estimée dans la population générale à environ 4 à 45 cas pour 100 000 habitants [95]. Il faut également savoir que les patients diabétiques de type 2 sont plus sujets aux pancréatites aiguës que la population générale.

Une étude menée par Larry L., du centre de recherche *d'Hillblom Islet*, en 2011 a démontré que le traitement par incrétinomimétiques provoquait jusqu'à 6 fois plus de pancréatites aiguës que les autres antidiabétiques connus pour ne pas être responsables de pancréatites (le risque de survenues de pancréatite étant 11 fois plus élevé lors de la prise d'exénatide) [96].

Parallèlement, une étude de cohorte américaine, menée entre juin 2005 et décembre 2007, a été menée chez des patients diabétiques de type 2, sans antécédent pancréatique, ayant débuté un traitement à base d'exénatide (25.700 patients), ou autre médicament hypoglycémiant (234.500 patients). Les résultats ont montré que le risque de survenue de pancréatite était similaire pour les 2 groupes de l'étude (0,15 % pour le groupe exénatide et 0,11 pour le groupe comparateur) [97].

Des études observationnelles et cliniques ont été mises en place à la demande de la FDA et de l'EMA.

Ainsi en 2013, une étude américaine réalisée à partir d'une base donnée administrative américaine a inclus 1.270 patients diabétiques de type 2 hospitalisés pour cause de pancréatite aiguë sur la période de février 2005 à décembre 2008. Elle a démontré qu'un traitement exénatide était associé à un plus grand risque d'hospitalisation pour pancréatite aiguë, en comparaison des non-utilisateurs d'incrétinomimétiques [98].

Une étude française du CHU de Montpellier, publiée en 2013, a mis en évidence un plus grand nombre de pancréatite aigüe avec les incrétinomimétiques, par rapport aux thérapeutiques classiques du DT2. L'étude a été réalisée sur la base de données de la pharmacovigilance française, sur la période de mars 2008 à mars 2013. Il a été recensé 3.109 effets indésirables provoqués par des anti-hyperglycémiantes (excluant l'insuline). Sur ces 3.109, seulement 122 étaient des pancréatites aigües. Sur ces 122 cas, 83% des patients étaient sous incrétinomimétiques [99].

Une étude menée par un groupe de chercheurs académiques indépendants, suggère une augmentation du risque de pancréatite et de modifications cellulaires précancéreuses (appelées métaplasies des canaux pancréatiques), chez les patients atteints de DT2, traités par les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4. Les résultats de cette étude sont en cours d'évaluation par les autorités de santé européennes. [100]

Une méta-analyse chinoise publiée en 2014, réalisée par Li L (université de Sichuan), a cherché à mettre en évidence la non-relation entre le traitement incrétinomimétiques (analogues du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4) et l'augmentation du risque de pancréatite aigüe. Cette analyse a utilisé plusieurs bases de données regroupant 60 études (soit 353.600 patients atteints de DT2). Les conclusions de cette méta-analyse sont que les incrétinomimétiques ne favorisent pas l'apparition de pancréatites aigües chez les patients atteints de DT2. Seulement, d'autres études doivent être réalisées afin de confirmer ces résultats. [101]

L'hypothèse avancée concernant le risque de pancréatite serait que le GLP-1 agit au niveau de l'intestin en retardant la vidange gastrique et augmente le taux de cholécystokinine [102], [103]. La cholécystokinine est une hormone peptidique de 33 acides aminés qui est sécrétée par la paroi du duodénum, lors de la digestion en présence de lipides, surtout insaturés. Elle active la sécrétion des enzymes pancréatiques (trypsine, chymotrypsine, amylase, lipase, ribonucléase) [104] et provoque la contraction de la vésicule biliaire en début de la digestion. Il semblerait que le taux de cholécystokinine soit augmenté chez les patients ayant une vidange gastrique retardée. Ainsi, le patient diabétique de type 2 traité par analogue du GLP-1 verrait donc son taux de cholécystokinine augmenté.

Le lien entre l'utilisation d'analogue du GLP-1 et l'augmentation du risque de pancréatite aigüe reste encore très controversé dans les études. Néanmoins, dans le cas où une pancréatite est suspectée chez un patient sous analogue du GLP-1, le traitement doit être stoppé immédiatement et doit être évité par la suite.

#### Risque de cancer du pancréas :

Le lien entre l'utilisation des analogues du GLP-1 et le risque de cancer du pancréas n'a pas été démontré jusqu'à ce jour.

Une première alerte a été faite à partir de la base de pharmacovigilance allemande. En effet une recherche dans cette base de données de pharmacovigilance de l'Institut fédéral pour les médicaments

et les dispositifs médicaux (BfARM, équivalent de l'ANSM) a permis de retrouver au total 11 cas de cancer du pancréas chez des personnes prenant l'exénatide.

Par ailleurs, une étude américaine publiée en 2012, réalisée sur une population de patients hospitalisés entre 2007 et 2009 (soit 270 000 patients dont 2.6% sous exénatide), a montré la non-association entre l'utilisation d'exénatide (sur une période d'au moins un an) et la survenue de pancréatites aiguës et de cancer du pancréas. [105]

Une autre étude américaine réalisée à l'aide de la base de données de l'assurance maladie des États-Unis, sur la période de février 2010 à mars 2013 et publiée en 2014, n'a pas retrouvé de lien entre le liraglutide et l'augmentation du risque de pancréatite et cancer du pancréas avec le liraglutide. (20/100.000 cancers du pancréas pour les utilisateurs du liraglutide ; 33/100.000 cancers du pancréas pour les utilisateurs des autres traitements antidiabétiques). [106]

Enfin, une étude publiée en 2014, réalisée par des chercheurs de l'université de Pékin, a essayé de mettre en évidence que l'activation des récepteurs du GLP-1 avait un effet anti-tumoral sur le cancer du pancréas chez l'homme. L'étude a été réalisée sur 30 tissus pancréatiques cancéreux humains. Les résultats ont montré que l'activation des récepteurs du GLP-1 diminuait l'expansion de la tumeur et ralentissait la formation de métastases suggérant que le traitement par les analogues du GLP-1 serait protecteur du cancer du pancréas chez les patients DT2. [107]

#### \* Hypersensibilité et réactions allergiques

Il existe un phénomène d'hypersensibilité pour les analogues du GLP-1. En effet, compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes de ces protéines et peptides, les patients traités par GLP-1 peuvent développer des anticorps anti-exénatide ou anticorps anti-liraglutide [108] [109]. Parallèlement, l'apparition d'anticorps n'a pas été associée à une perte d'efficacité et de sécurité des analogues du GLP-1 [110] [111].

Des réactions allergiques, notamment urticaire, rash et prurit, ont été rapportées concernant l'utilisation des analogues du GLP-1. Les patients sous GLP-1 peuvent avoir de manière fréquente une réaction allergique locale au site d'injection (environ 2% des patients) [112].

#### \* Suspicion de cancer thyroïdien

Chez le rat et la souris, le liraglutide, à des expositions cliniquement pertinentes, cause des tumeurs des cellules C de la thyroïde (adénomes ou carcinomes) qui dépendent de la dose et de la durée du traitement, à des expositions cliniquement pertinentes. On ignore si le liraglutide peut causer des tumeurs des cellules C de la thyroïde, y compris des carcinomes médullaires de la thyroïde chez l'être humain car les études cliniques et non cliniques n'ont pas permis de déterminer la pertinence clinique des tumeurs murines causées par le liraglutide. [113]

Une étude réalisée par Gier B (université de Los Angeles), publiée en 2012, a démontré que les récepteurs du GLP-1 étaient exprimés dans les cellules C de la thyroïde ainsi que dans les carcinomes papillaire de la thyroïde. De plus, les chercheurs sont arrivés à la conclusion que la stimulation intensive de ces récepteurs par un analogue du GLP-1, pouvait avoir un lien avec la prolifération du cancer thyroïdien mais le manque de données empêche de certifier cette information. [114]

Une méta-analyse allemande publiée en 2013, a fait un récapitulatif de toute les données disponibles concernant le lien entre les analogues du GLP-1 et l'augmentation du risque de cancer de la thyroïde [115]. Leur conclusion est que les données actuelles ne permettent pas de certifier ce lien. Néanmoins, la présence de récepteurs du GLP-1 dans les cellules C de la thyroïde, suggère que cet organe doit être contrôlé auparavant et pendant un traitement incrétinomimétique. [116]

Ce risque est également notifié dans les RCP des deux analogues du GLP-1 qui nous apportent:

- RCP de Byetta® : « Après administration d'exénatide à des rates pendant 2 ans, une augmentation de l'incidence des adénomes bénins des cellules thyroïdiennes C a été observée à la dose la plus élevée de 250 µg/kg/jour, dose ayant entraîné une exposition plasmatique à l'exénatide 130 fois supérieure à celle obtenue en clinique humaine » [92].
- RCP de Victoza® : « Des effets indésirables thyroïdiens, comprenant augmentation de la calcitoninémie, goitre et néoplasme thyroïdien, ont été rapportés dans les essais cliniques en particulier chez les patients présentant une maladie thyroïdienne préexistante. Des tumeurs non létales des cellules C de la thyroïde ont été observées lors d'études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat et la souris » [93].

#### \* Suspicion de cancer colorectal

Un groupe de chercheurs chinois a émis l'hypothèse, en mars 2014, que les analogues du GLP-1 puissent augmenter le risque de cancers colorectaux. En effet, il a été mis en évidence que les analogues du GLP-1 augmentaient la prolifération des cellules β de Langerhans du pancréas par le biais de la voie de la β-caténine. Cette voie est associée parallèlement à la formation de tumeurs au niveau du colon [117]. Une étude indienne qui sera publiée en 2014, donnera un résultat concernant le lien entre les analogues du GLP-1 et l'augmentation du risque de cancers colorectaux. [118]

#### \* Lithiase biliaire par perte de poids excessive

Comme il a été vu précédemment, les analogues du GLP-1 peuvent provoquer une perte de poids conséquente chez les patients atteints de DT2 en surcharge pondérale. Néanmoins, une perte de poids excessive expose aux lithiases biliaires [119], ce qui peut avoir des conséquences graves. En effet,



cela peut engendrer une inflammation des canaux biliaires et du foie suivie d'une infection, une gangrène vésiculaire, ou encore une pancréatite aigüe. [120]

#### \* Insuffisance rénale

Il y a des cas d'insuffisances rénales mais souvent dans des contextes de déshydratation suite aux troubles digestifs

Toutefois, de récentes découvertes ont montré que l'activation des récepteurs du GLP-1 au niveau des reins, provoquait un effet diurétique et natriurétique chez le rat et la souris [121]. De plus, les analogues du GLP-1 exercent un rôle néphroprotecteur selon une étude grecque publiée en 2013 [122]. Néanmoins, ces effets nécessitent d'être confirmés par d'autres études.

Une étude américaine publiée en 2014, réalisée à partir d'une base de données de dossiers médicaux électroniques, a évalué l'effet sur la fonction rénale (taux de filtration glomérulaire, ratio albuminurie/créatinine), chez les patients atteints de DT2, sous exénatide ou insuline glargine. Les données ont été exploitées sur la période de novembre 2006 à avril 2009. Les résultats ont montré qu'il n'y avait aucune différence entre l'exénatide et l'insuline glargine, concernant l'effet sur la fonction rénale et le niveau d'albuminurie. [123]

En 2009, la FDA a rapporté une analyse de 78 observations d'insuffisances rénales dont 62 insuffisances rénales aiguës imputées à l'exénatide et notifiées entre avril 2005 et octobre 2008[124]. Les troubles sont survenus entre 3 jours et 2 ans après le début de la prise d'exénatide chez des patients âgés de 23 à 83 ans. Au moins un facteur d'insuffisance rénale était présent chez 95 % des patients, notamment : insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, pancréatite, rhabdomyolyse, infection urinaire ou autres médicaments néphrotoxiques.

91 % des patients ont été hospitalisés. 4 sont décédés. 18 patients ont été dialysés, dont 6 n'avaient pas d'insuffisance rénale préexistante et 2 ont été greffés.

L'exénatide a été arrêté chez 80 % des patients, dont 50 % ont eu une amélioration de la fonction rénale. Une réintroduction de l'exénatide a été suivie d'une réapparition de l'insuffisance rénale chez un patient. [125]

## 1.2.2. Les Inhibiteurs de la Dipeptidyl Peptidase 4 (DPP-4)

### 1.2.2.1 Généralités et mécanismes d'action

L'enzyme dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) est exprimée de manière ubiquitaire dans la moelle osseuse, la bordure en brosse des entérocytes et l'endothélium vasculaire. C'est une glycoprotéine qui hydrolyse les petits peptides. En dehors de sa fonction catalytique, la DPP-4 joue un rôle dans la structure et la signalisation de certaines cellules.

En augmentant les taux endogènes de ces hormones incrétines, les inhibiteurs de la DPP-4 améliorent la sensibilité des cellules bêta au glucose, améliorant ainsi la sécrétion d'insuline glucose-dépendante. En augmentant les concentrations endogènes de GLP-1, ils améliorent également la sensibilité des cellules alpha au glucose, ce qui induit une sécrétion plus appropriée de glucagon, sécrétion glucose-dépendante. [126]

Les inhibiteurs de la DPP-4, aussi appelées gliptines, sont de petites molécules appartenant à plusieurs familles chimiques différentes. Ils inhibent sélectivement et complètement la DPP-4, ce qui prolonge la demi-vie du GLP-1 endogène et du GIP. Les inhibiteurs de l'enzyme DPP-4 sont capables d'augmenter de 4 à 6 fois les concentrations endogènes de GLP-1 endogène actif. La durée d'inhibition est dose-dépendante. Aux doses thérapeutiques, l'inhibition est complète pendant le nyctémère [126].

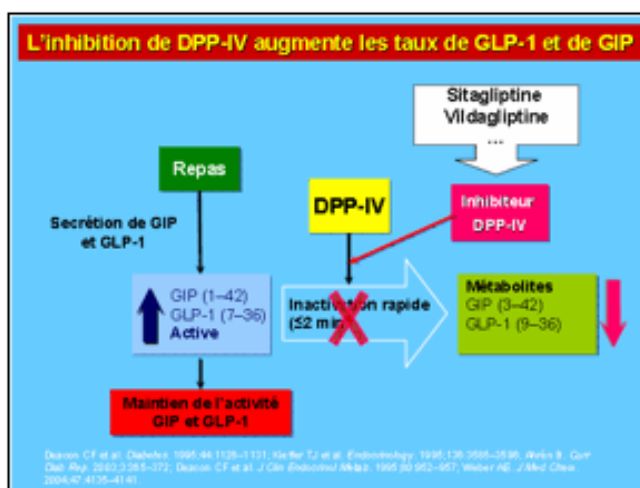


Figure 2 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de la DPP-4.

Source : <http://cluster006.ovh.net/~epumontm/epu95-enseignement-post-universitaire-montmorency/assets/files/archives-cr-reunion-pdf/cr-metabolisme-diabete-08/metabo-diabete-10-09.htm>, consultée en Août 2014

On compte actuellement sur le marché français trois molécules commercialisées :

- le chef de file, la sitagliptine (Januvia®),
- la vildagliptine (Galvus®)
- la saxagliptine (Onglyza®).

Prochainement une nouvelle molécule fera son apparition la linagliptine (Trajenta®)

### 1.2.2.2. Indications et modalités pratiques

#### A- Indications

Selon les recommandations de l'HAS et de l'ANSM : [128]

La sitagliptine et la vildagliptine sont indiquées en monothérapie chez les patients insuffisamment contrôlés par un régime alimentaire et l'exercice physique seuls et pour lesquels la metformine est contre-indiquée. Cette indication a un SMR insuffisant pour la sitagliptine et inexistant pour la vildagliptine ; de ce fait, elle est peu utilisée.

La sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine sont également indiqués en bithérapie orale, associés soit :

- à la metformine lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas l'obtention d'un contrôle adéquat de la glycémie ;
- à un sulfamide hypoglycémiant lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée ;
- en association à un agoniste des récepteurs activateurs de la prolifération des peroxysomes gamma (PPARgamma) [thiazolidinedione] lorsque celui-ci est approprié et que son utilisation en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.

Le SMR<sup>1</sup> de la sitagliptine en bithérapie est considéré comme insuffisant au regard des autres alternatives existantes. Le SMR de la vildagliptine et de la saxagliptine en bithérapie est considéré comme important. Selon la HAS, tous les inhibiteurs de la DPP-4 ont un service médical rendu important mais une amélioration du service médical rendu inexistante (ASMR V), ce qui signifie « une absence de progrès thérapeutique ».

La sitagliptine peut être aussi prescrite en trithérapie orale, associée soit à un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. Le SMR de la sitagliptine en trithérapie est considéré comme important. La sitagliptine et la saxagliptine sont également indiquées en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. L'ASMR de la sitagliptine pour la trithérapie orale est insuffisant (ASMR V).

De par leur caractère glucose-dépendant, les inhibiteurs de la DPP-4 sont préconisés pour des patients chez qui les risques d'hypoglycémie sont importants, et chez qui les hypoglycémies sont sévères et entraînent de graves conséquences.

---

<sup>1</sup> Le service médical rendu est un critère qui prend en compte plusieurs aspects : - la gravité de la maladie (ou du symptôme) pour laquelle le médicament est indiqué, - des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée : - efficacité et effets indésirables, - place dans la stratégie thérapeutique (notamment au regard des autres traitements disponibles) et existence d'alternatives thérapeutiques, - intérêt pour la santé publique. La Commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé rend ses avis en fonction de l'appréciation de ce critère. Il existe plusieurs niveaux de SMR : - SMR majeur ou important, - SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement, - SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité. Le SMR d'un médicament est évalué à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et son évaluation peut se modifier, notamment lorsque des données nouvelles sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites, ou lorsque les stratégies thérapeutiques évoluent.

Indications	Sitagliptine	Vildagliptine	Saxagliptine
Monothérapies	<p>Chez les patients insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique seuls, et pour lesquels la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.</p> <p><b>ASMR : La vildagliptine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2. La sitagliptine apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans la prise en charge du diabète de type 2 chez les patients traités par la metformine en monothérapie,</b></p>		/
Bithérapies	<p>En association à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la metformine, lorsque celle-ci, utilisée en monothérapie avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;</li> <li>• un sulfamide hypoglycémiant, lorsque celui-ci, utilisé en monothérapie, à la dose maximale tolérée, avec régime alimentaire et exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie, et lorsque la metformine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.</li> <li>• un agoniste des récepteurs PPAR<math>\gamma</math> (glitazone), lorsque l'utilisation de celui-ci est appropriée et ne permet pas un contrôle adéquat de la glycémie</li> <li>• l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie</li> </ul> <p><b>ASMR : La sitagliptine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) ni dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à un sulfamide.</b></p> <p><b>La vildagliptine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2.</b></p>		<p>En association à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la metformine, lorsque la metformine seule, associée à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie ;</li> <li>• un sulfamide hypoglycémiant, lorsque le sulfamide hypoglycémiant seul, associé à un régime alimentaire et à la pratique d'un exercice physique, n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie chez les patients pour lesquels l'utilisation de metformine est considérée comme inappropriée ;</li> <li>• une thiazolidinedione</li> <li>• l'insuline (avec ou sans metformine), lorsque ce traitement seul associé à un régime alimentaire et la pratique d'un exercice physique n'assure pas un contrôle adéquat de la glycémie.</li> </ul> <p><b>ASMR : La saxagliptine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant.</b></p>
Trithérapies	<p>en association à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• un sulfamide hypoglycémiant et à la metformine, lorsqu'une bithérapie avec ces deux médicaments avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie. Januvia est également indiqué en addition à l'insuline (avec ou sans metformine) lorsqu'une dose stable d'insuline avec régime alimentaire et exercice physique ne permet pas d'obtenir un contrôle adéquat de la glycémie.</li> </ul> <p><b>ASMR : La sitagliptine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) ni dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 en bithérapie orale, en association à un sulfamide, ni en trithérapie orale, en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant.</b></p>	/	<p>En association à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• la metformine et à l'insuline.</li> </ul>

Tableau 3 : Indications, SMR et ASMR des inhibiteurs de la DPP-4 [128].

## B- Contre-indications

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont contre-indiqués chez les patients en insuffisance rénale terminale (mis à part pour le Trajenta® (linagliptine) qui ne présente presque pas d'élimination rénale.). Cette classe thérapeutique n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données de sécurité d'emploi et d'efficacité. De plus, en raison de l'absence de données chez l'homme, ce médicament ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, ni de l'allaitement.

## C- Utilisations pratiques des inhibiteurs de la DPP-4.

### Posologie

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont excrétés pour la plupart (sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine) par voie rénale. Pour atteindre des concentrations plasmatiques d'inhibiteur de la DPP-4 similaires à celles obtenues chez les patients ayant une fonction rénale normale, des posologies plus faibles sont recommandées chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée et sévère ainsi que chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale.

### \* Sitagliptine

Concernant la sitagliptine, les noms commerciaux sont Januvia®/Xelevia® dosés à 50 et 100 mg. La posologie est de 100 mg une fois par jour pour un adulte. Lors d'une association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie. La sitagliptine existe aussi en association avec la metformine sous les noms commerciaux de Janumet® et Velmetia® (50 mg de sitagliptine /1.000 mg de metformine). La posologie usuelle avec cette association est d'un comprimé par prise, deux fois par jour.

La posologie doit être adaptée selon la fonction rénale. L'évaluation de la fonction rénale est donc recommandée avant l'initiation du traitement par la sitagliptine et régulièrement par la suite.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine (ClCr) > ou = 50 ml/min), aucune adaptation posologique de la sitagliptine n'est nécessaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine (ClCr) > ou = 30 ml/min et < 50 ml/min), la posologie de la sitagliptine doit être de 50 mg une fois par jour.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale nécessitant une hémodialyse ou une dialyse péritonéale, la posologie de la sitagliptine est de 25 mg une fois par jour. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La sitagliptine n'a, par contre, pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère. [129]

#### \* Vildagliptine

La vildagliptine est commercialisée sous le nom de Galvus<sup>®</sup>, dosée à 50 mg. La posologie usuelle est de 50 mg deux fois par jour (matin et soir). Elle existe également en association avec la metformine sous le nom de Eucreas<sup>®</sup> (50 mg de vildagliptine/1.000 mg de metformine). La posologie usuelle est de deux comprimés par jour en deux prises.

En association à un sulfamide hypoglycémiant, la dose recommandée de vildagliptine est de 50 mg par jour en une prise le matin. Chez ces patients, 100 mg de vildagliptine par jour n'est pas plus efficace que 50 mg de vildagliptine une fois par jour. De même, la posologie du sulfamide peut être diminuée afin de réduire le risque d'hypoglycémie.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. En revanche, chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère ou une insuffisance rénale terminale, la dose recommandée de ce médicament est de 50 mg une fois par jour.

La vildagliptine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique, incluant les patients présentant des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ou d'aspartate aminotransférase (ASAT) avant traitement, supérieurs à 3 fois la valeur limite normale. En effet, de rares cas de dysfonctionnement hépatique (incluant des hépatites) ont été observés sous vildagliptine (cf Données de tolérance). [130]

#### \* Saxagliptine

La saxagliptine est commercialisée sous le nom d' Onglyza<sup>®</sup> dosé à 5 mg, La posologie usuelle est de 5 mg par jour en une seule prise. Cette molécule existe également en association avec la metformine sous le nom de Komboglyze<sup>®</sup> (2,5 mg/1.000 mg) et sa posologie usuelle est de deux comprimés par jour en deux prises.

Aucune adaptation de la dose n'est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. En revanche, la dose de ce médicament doit être réduite à 2,5 mg une fois par jour chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère. Ce médicament n'est pas recommandé chez les patients avec une insuffisance rénale terminale.

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou sévère [131].

Ces médicaments peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Noms Pharmacologique DCI	Noms commerciaux	Posologies
Sitagliptine 50 mg et 100 mg	Januvia®/Xelevia®	100 mg/J
Sitagliptine 50 mg /metformine 1.000 mg	Janumet/Velmetia®	2 comprimés/J
Vildagliptine 50 mg	Galvus®	2 comprimés/J
Vildagliptine 50mg/metformine 1.000 mg	Eucreas®	2 comprimés/J
Saxagliptine 5mg	Onglyza®	1 comprimé/J
Saxagliptine 2,5mg/metformine 1.000 mg	Komboglyze®	2 comprimés/J

Tableau 4 : Posologies des inhibiteurs de la DPP-4.

### 1.2.2.3. Interactions médicamenteuses

#### A- Interactions médicamenteuses pharmacocinétiques :

Les interactions médicamenteuses spécifiques avec la linagliptine sont aujourd’hui connues mais elles ne seront pas abordées ici (linagliptine substrat du CYP 3A4 et de la PGP).

#### \* Sitagliptine

La sitagliptine est principalement éliminée dans les urines sous forme inchangée et subit une excrétion tubulaire active. Elle est un des substrats des transporteurs d’anions organiques (OAT). Elle n’est que peu ou pas métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P450 et n’a pas d’influence connue sur ce système enzymatique. La sitagliptine est un substrat de la glycoprotéine P et un inhibiteur faible de la glycoprotéine P. [132]

Une étude a été réalisée en 2007 afin d’évaluer l’effet de la ciclosporine, un inhibiteur puissant de la glycoprotéine P, sur la pharmacocinétique de la sitagliptine. Elle a été administrée simultanée à dose orale de 100 mg de sitagliptine et de 600 mg de ciclosporine. Cela a augmenté l’AUC et la Cmax de la sitagliptine, respectivement d’environ 29 % et 68 %. Ces modifications de la pharmacocinétique de la sitagliptine n’ont pas été considérées comme cliniquement significatives. La clairance rénale de la sitagliptine n’a pas été modifiée de façon significative. Aucune interaction significative n’a été observée avec les autres inhibiteurs de la glycoprotéine P et la sitagliptine [133], [134].

La sitagliptine a un faible effet sur les concentrations plasmatiques de la digoxine. Après avoir administré de manière simultanée 0,25 mg de digoxine et 100 mg de ce sitagliptine par jour pendant 10 jours, l’AUC plasmatique de la digoxine a été augmentée en moyenne de 11 % et la Cmax plasmatique de 18 %. Aucun ajustement posologique de la digoxine n’est recommandé. Cependant, chez les patients pour lesquels il existe un risque de toxicité de la digoxine, une surveillance doit être effectuée en cas d’administration simultanée de sitagliptine et de digoxine [135].

#### *\* Vildagliptine*

La vildagliptine est l'inhibiteur de la DPP-4 le moins à risque d'interactions pharmacocinétiques.

En effet, la vildagliptine est métabolisée et éliminée par le rein en grande partie sous forme de métabolites inactifs soulignant qu'elle n'est que peu ou pas métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P450. Les systèmes enzymatiques impliqués dans le métabolisme de la vildagliptine ne paraissent pas saturables et aucune interaction n'est connue [136].

#### *\* Saxagliptine*

La saxagliptine est métabolisée par les isoenzymes CYP 3A4 et CYP 3A5 du cytochrome P450 et éliminée par le rein en partie sous forme active. Elle est un substrat de la glycoprotéine P. La biodisponibilité de la saxagliptine et de son métabolite actif peut donc être significativement modifiée quand la molécule est co-administrée avec des inhibiteurs ou inducteurs du CYP 3A4, 3A5 et de la PGP. [137]

L'administration concomitante de la saxagliptine avec le diltiazem, inhibiteur modéré du cytochrome CYP3A4/5, augmente la C<sub>max</sub> et l'AUC de la saxagliptine respectivement de 63 % et de 2,1 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif sont diminuées respectivement de 44 et 34 % [138].

L'administration concomitante de la saxagliptine avec le kétoconazole inhibiteur puissant du cytochrome CYP3A4/5, augmente la C<sub>max</sub> et l'AUC de la saxagliptine respectivement de 62 % et de 2,5 fois, et les valeurs correspondantes pour le métabolite actif sont diminuées respectivement de 95 et 88 % [138].

L'administration concomitante de la saxagliptine avec la rifampicine, inducteur enzymatique puissant du cytochrome CYP3A4/5, réduit la C<sub>max</sub> et l'AUC de la saxagliptine respectivement de 53 et de 76 %. L'exposition de son métabolite actif et l'inhibition plasmatique de l'activité DPP4 dans l'intervalle de doses n'étaient pas influencées par la rifampicine [139]

L'administration conjointe de saxagliptine et d'inducteurs du CYP3A4/5 autres que la rifampicine (tels que la carbamazépine, la dexaméthasone, le phénobarbital, et la phénytoïne) n'a pas été étudiée et pourrait entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de saxagliptine et une augmentation des concentrations de son métabolite principal. Toutefois, le contrôle glycémique doit être évalué avec attention lorsque la saxagliptine est utilisée de façon concomitante avec un inducteur ou un inhibiteur puissant du CYP 3A4, mais il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de saxagliptine.

#### B- Interactions pharmacodynamiques :

La vildagliptine expose à des troubles de la conduction intracardiaque (ralentissement de la conduction intracardiaque, allongement de l'intervalle PR de l'électrocardiogramme ou survenue/aggravation de blocs auriculoventriculaires). Son association avec un autre médicament ayant cet effet majore le risque.



#### C- Autres interactions médicamenteuses générales aux inhibiteurs de la DPP-4 :

L'HAS recommande une réduction de la dose de sulfamide hypoglycémiant lors de l'association à un inhibiteur de la DPP-4, en raison d'une interaction pharmacodynamique entre les deux qui peut conduire à un risque plus élevé d'hypoglycémie. [140]

D'après le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, l'association entre les gliptines et les  $\beta$ -bloquants (sauf esmolol) est à utiliser avec précaution car les  $\beta$ -bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : palpitations et tachycardie. Il faut alors prévenir le patient surtout en début de traitement. [141]

D'après le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM, Une majoration du risque de la survenue d'angioedème peut être engendrée par une réduction de l'activité de l'enzyme DPP-4 par la gliptine, chez les patients traités par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) [141]. En effet l'enzyme de conversion et la DPP-4 sont toutes les deux des enzymes jouant un rôle dans la dégradation de la substance P, en cause dans l'angioedème [142]. En présence d'IEC, c'est la DPP-4 qui prend le relais pour la dégradation de la substance P. La double inhibition de la substance P par IEC et DPP-4 favorise donc la survenue d'angioedème. [143]

#### I.2.2.4. Apports et limites

##### A- Données d'efficacité

###### \* Diminution de l'hémoglobine glyquée et neutralité pondérale

Chez les patients déjà traités par metformine, les inhibiteurs de la DPP-4 apportent une amélioration au niveau de l'HbA1c. Celle-ci est similaire à celle apporté par les sulfamides hypoglycémiant (mais sans prise de poids, sans hypoglycémie, et sans nécessité de titration).

Les nouvelles instructions NICE (National Institute for Health and Care Excellence) publiées 2009 [144], et SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) publiées en 2010 [145], ont rapporté une amélioration de l'HbA1c de 0,7 %, 0,6 % et 0,6 % lors de l'utilisation respective de la sitagliptine, la vildagliptine, et la saxagliptine *versus* placebo chez les patients DT2. [146]

###### - Sitagliptine :

Ces instructions font part de plusieurs études comparatives qui mettent en évidence l'efficacité des inhibiteurs de la DPP-4. Par exemple, l'effet hypoglycémiant de la sitagliptine (100 mg/jour) associée à la metformine (1,5 g/jour), sur une période de 52 semaines, a été jugé équivalent (non inférieur) à une association glipizide (10 mg/jour) et metformine (1,5 g/jour). [147]

Une autre étude démontre la non-infériorité de la sitagliptine, en termes d'objectif glycémique, comparé au glimépiride seul ou associé à la metformine. [148]

###### - Vildagliptine :

De même, l'effet hypoglycémiant de la vildagliptine a été démontré comme équivalent à celui d'autres antidiabétiques oraux (metformine, pioglitazone, rosiglitazone, glimépiride), au cours de plusieurs études publiées en 2007 et 2008. [149], [150], [151]

- Saxagliptine :

Parallèlement, l'efficacité de la saxagliptine a été évaluée sur deux études publiées en 2009. La première étude a démontré la supériorité, en termes d'objectif glycémique, de l'association saxagliptine/metformine par rapport à la metformine seule [152]. La 2<sup>ème</sup> étude réalisée sur une population de 400 patients DT2, compare l'efficacité et la tolérance de la saxagliptine à plusieurs dosages (2,5, 5 et 10 mg), sur une période de 24 semaines. L'étude conclut sur le fait que l'efficacité de la saxagliptine est dose dépendante [153].

Une méta-analyse publiée en 2011, a été réalisée à partir des bases de données MEDLINE et des études du registre central Cochrane (355 articles dont 29 pertinents) montrant une baisse d'HbA1c moyenne de 0,74% pour les inhibiteurs de la DPP-4 par rapport à un traitement placebo, et une non-infériorité des gliptines par rapport aux autres classes hypoglycémiantes. De plus, les résultats mettent en évidence la neutralité pondérale (non prise de poids) conférée par les inhibiteurs de la DPP-4. [154]

Une autre méta-analyse par Karagiannis T et al, publiée en 2012, prenant en compte 19 études (soit 7.136 sous inhibiteurs de la DPP-4, et 6.745 sous autres hypoglycémiantes), a comparé l'efficacité des inhibiteurs de la DPP-4 avec la metformine, les sulfamides hypoglycémiantes, les glitazones et les analogues du GLP-1. Les résultats ont montré que les inhibiteurs de la DPP-4 apportaient une réduction d'HbA1c légèrement moins importante que la metformine en monothérapie (0,20 % de moins). Une autre méta-analyse publiée en 2014, concernant l'utilisation des inhibiteurs de la DPP-4 en monothérapie a exposé les mêmes résultats [155]. D'autre part, en bithérapie, les inhibiteurs de la DPP-4 se sont montrés moins efficaces que les analogues du GLP-1 (0,49 % de moins) et les sulfamides hypoglycémiantes (1,06 % de moins), mais similaires aux glitazones (0,09 % de moins). En revanche, la neutralité pondérale des inhibiteurs de la DPP-4 a été démontrée par rapport aux sulfamides hypoglycémiantes et aux glitazones, ces derniers provoquant une prise de poids. [156]

Une dernière méta-analyse chinoise publiée en 2014, réalisé sur 19.000 patients DT2 contenus dans plusieurs études de 24 semaines ou plus. Les résultats ont montré que les inhibiteurs de la DPP-4 assuraient un contrôle glycémique efficace et sûr au long terme, qu'ils soient utilisés en monothérapie ou en association avec la metformine. [157]

Toutes ces études nous permettent d'avancer le fait que les inhibiteurs de la DPP-4 ont une efficacité hypoglycémiante, mais sans supériorité comparé autres ADO, tout en ayant une neutralité pondérale.

\* Bénéfices cardiovasculaires

Ces dernières années plusieurs études ont vu le jour, afin d'évaluer l'effet des inhibiteurs de la DPP-4 sur le système cardio-vasculaire :

- l'étude TECOS (*The Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study*) réalisée sur la sitagliptine,
- l'étude SAVOR-TIMI (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction*) sur la saxagliptine,

L'étude TECOS coordonnée par le *Duke Clinical Research Institute* (Cleveland) et le *Diabetes Trials Unit* (Oxford) et publiée en 2010, est une étude internationale randomisée, menée en double aveugle *versus* placebo et en groupes parallèles chez 14.000 sujets DT2 de plus de 50 ans avec un antécédent de maladie cardiovasculaire documentée (coronaropathie, maladie ischémique cérébrovasculaire, artériopathie périphérique). L'objectif de l'étude était d'évaluer sur 4 ans l'impact de la sitagliptine ajoutée au traitement antidiabétique habituel sur les événements cardiovasculaires par rapport au traitement antidiabétique habituel (metformine, pioglitazone, sulfamide ou une combinaison de ces traitements en bithérapie) sans sitagliptine. [158]

L'étude SAVOR-TIMI a inclus 16.492 patients DT2 à haut risque cardiovasculaire qui ont été randomisés entre la saxagliptine et un placebo en sus de la prise en charge standard incluant ou non d'autres antidiabétiques. Le critère primaire de l'étude regroupait les décès cardiovasculaires, les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Il s'agissait à la fois d'un critère d'efficacité et d'un critère de sécurité.

Après une médiane de 2,1 ans de suivi, ce critère primaire a été atteint chez 7,3% des patients sous saxagliptine et 7,2% sous placebo. Ainsi, le critère d'efficacité n'était pas atteint puisque celle-ci était similaire dans les deux groupes. En revanche le critère de sécurité était atteint puisqu'il n'y avait pas d'excès d'événements cardiovasculaires.

Le critère plus large incluant les décès cardiovasculaires, infarctus, AVC, hospitalisations pour insuffisance cardiaque, angor instables et revascularisations coronaires, était lui aussi similaire dans les deux groupes: respectivement 12,8% et 12,4%.

En revanche, quand les hospitalisations pour insuffisance cardiaque étaient analysées seules, une élévation statistiquement significative de risque était observée dans le groupe saxagliptine: cet événement est survenu chez 3,5% des patients, contre 2,8% avec le placebo. Une élévation non significative de la mortalité toutes causes a également été notée: 4,9% contre 4,2%. [159]

L'étude SAVOR-TIMI, n'a donc pas démontré une supériorité de la saxagliptine au niveau de la protection cardiovasculaire (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non-fatal ou accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique non-fatal) chez les patients diabétiques de type 2 [160].

2 autres études EXAMINE [161] sur l'alogliptine et l'étude CAROLINA [162] pour la linagliptine ne seront pas détaillées car elles concernent deux molécules non disponibles en France.

\* Réduction du risque de fracture :

Par ailleurs, les gliptines pourraient avoir un avantage dans un autre domaine: une étude coréenne suggère un effet protecteur sur le risque de fracture.

Les thiazolidinediones -désormais retirées du marché en France, rappelle-t-on- étaient connues pour augmenter le risque de fracture. Mais on disposait de peu de données sur les autres classes d'antidiabétiques. Les chercheurs coréens ont conduit une analyse sur 207.558 diabétiques ayant initié un traitement oral.

Le risque de fracture s'est avéré très variable selon les traitements. Il était le plus élevé avec l'association sulfonylurée-thiazolidinedione (270 fractures/10.000 personnes-années) et le plus bas pour l'association metformine-inhibiteur de la DPP-4 (125/10.000 personnes-années).

L'association metformine-inhibiteur de la DPP-4 était non seulement la moins à risque parmi tous les traitements, elle était aussi associée à une baisse de 17% du risque de fracture par rapport à l'absence de traitement du diabète. [163]

## B- Données de tolérance

\* Troubles digestifs

Les inhibiteurs de la DPP-4 peuvent entraîner des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), des sensations vertigineuses et des céphalées.

\* Risque infectieux

Les effets indésirables des inhibiteurs de la DPP-4 les plus fréquents sont les infections respiratoires hautes (les rhinopharyngites). L'effet immunosuppresseur proviendrait du fait que l'enzyme DPP-4 induit la transformation du facteur de croissance B1 en cellules T activées, ainsi que l'arrêt de la production de cytokines inflammatoires par ces cellules T [164] [165]. En effet, la DPP-4 est similaire à la protéine CD26 présente à la surface des lymphocytes, dont elle module la fonction. Les inhibiteurs de la DPP-4 ont aussi un effet sur la prolifération des cellules, leur différenciation et leur apoptose [166], [167]. Cet effet immuno-modulateur semble jouer un rôle certain dans l'augmentation de différents types d'infection chez les patients sous inhibiteurs de la DPP-4.

Cependant plusieurs études ont révélé une possible association entre le diabète et des altérations du système immunitaire telle que l'étude ARIC (Atherosclerosis risk in communities), réalisée sur environ 15.800 patients DT2, publiée par l'ADA en 2010 [168], [169]. Des études épidémiologiques montrent que les patients diabétiques ont en effet un risque de base accru de contracter des infections bénignes. Toutefois, les résultats de ces études sont limités et parfois contradictoires [170]. Ainsi, une étude réalisée

par des chercheurs du centre médical universitaire d'Utrecht, chez 705 patients diabétiques de type 1, 6.712 patients DT2, et 18.911 patients non diabétiques, publiée en 2005, montre un nombre plus important d'infections de type respiratoire basse, urinaire et dermatologique chez les patients diabétiques (DT1 et DT2). En revanche, les infections respiratoires hautes ne sont pas plus augmentées chez les patients diabétiques que chez les patients non diabétiques [171].

Une étude cas-témoins menée aux Pays Bas a été menée à partir de la base de données de pharmacovigilance de l'OMS. La cohorte sur laquelle a porté l'étude incluait les patients qui avaient déclaré des effets indésirables associés à la prise de médicaments antidiabétiques (305.415 dossiers au total : 106.469 déclaration d'infections, les témoins correspondant aux dossiers avec d'autres effets indésirables). Les résultats mettent en évidence un taux d'infections 2,3 fois plus élevé pour les inhibiteurs de la DPP-4 par rapport à la metformine. Il s'agit essentiellement de pneumopathies (11,8 %), rhinopharyngites (10,1 %), infections urinaires (6,2 %), infections non précisées (5,5 %), sinusites (5,1 %) et bronchites (4,8 %).[165]

Les infections les plus recensées chez les patients sous inhibiteurs de la DPP-4 sont les infections touchant la sphère respiratoire haute telles que les rhinopharyngites, les bronchites aiguës, les pharyngites, les sinusites et les rhinites. En effet, les infections respiratoires hautes étaient certes plus fréquentes en cas de traitement par glitazone, par insuline ou en cas de recours concomitant à au moins trois antidiabétiques, mais elles étaient encore plus fréquentes pour une gliptine avec un risque significatif multiplié par 12,3. Ce résultat est en accord avec les données des essais cliniques Il s'agit d'infections virales plus souvent bénignes que sévères avec cependant un impact pouvant être important sur la qualité de vie des patients infectés. Les auteurs considèrent que les infections pourraient être liées au diabète lui-même, mais qu'un effet direct d'un médicament sur la survenue d'infections doit être considéré.

Des études de sécurité post-AMM sont actuellement en cours pour la vildagliptine et la saxagliptine afin d'évaluer le risque d'hospitalisation due à une infection. Pour la sitagliptine ce risque d'infection sera évalué par une analyse plus approfondie des données de sécurité des essais en cours et programmés. [165]

Toutefois, une méta-analyse chinoise, réalisé par Liu X et al (université de Chongqing), sur 19 000 patients DT2, publiée en 2014 dans le *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, a comparé l'incidence des infections chez des patients sous inhibiteurs de la DPP-4, chez des patients sous metformine, et chez des patients sous sulfamides associés à la metformine. Les résultats de l'étude ne retrouvent pas d'augmentation des infections sous inhibiteurs de la DPP-4, par rapport aux autres antidiabétiques [157].

#### \* Risque d'hypoglycémie

Plusieurs études ont montré la majoration du risque d'hypoglycémie lorsque l'inhibiteur de la DPP-4 était utilisé en association avec d'autres hypoglycémifiants, par rapport à l'incidence des hypoglycémies pour le même antidiabétique utilisé seul. [156]

Au cours des essais cliniques réalisés avec la sitagliptine, soit en monothérapie, soit en association avec des médicaments n'entraînant pas habituellement d'hypoglycémie (par exemple, la metformine), l'incidence des hypoglycémies observées avec la sitagliptine était similaire à celle observée chez les patients sous placebo. Lorsque la sitagliptine était ajoutée à un traitement par sulfamide hypoglycémiant ou insuline, l'incidence des hypoglycémies était augmentée par rapport au placebo. De ce fait, pour réduire le risque d'hypoglycémie, une posologie plus faible du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut donc être envisagée.

L'étude HYPOCRAS publiée en 2012, réalisée chez 1.300 patients DT2 de plus de 65 ans, compare la fréquence des hypoglycémies entre les patients sous inhibiteurs de la DPP-4 (en association avec la metformine) et les patients sous antidiabétiques oraux conventionnels, sur une période de 6 mois. Les résultats montrent une fréquence d'hypoglycémie 3 fois plus grande pour les patients sous antidiabétiques oraux conventionnels (soit 20,1% vs 6,4%). Cette étude met en évidence le fait que les inhibiteurs de la DPP-4 comptent quelques rares cas d'hypoglycémie, mais nettement moins que les autres classes antidiabétiques oraux conventionnelles. [172]

#### \* Hypersensibilité et réactions allergiques

Il a été rapporté chez des patients traités par inhibiteur de la DPP-4, des cas graves de réactions d'hypersensibilité. Ces réactions incluent anaphylaxie, angioedème et lésions cutanées exfoliatives y compris syndromes de Stevens-Johnson. Les réactions d'hypersensibilité apparaissent habituellement dans les trois premiers mois après l'initiation du traitement par un inhibiteur de la DPP-4, certains cas apparaissant même après la première prise. Si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, il est préconisé d'arrêter le traitement, évaluer les autres causes éventuelles, et instaurer un autre traitement pour le diabète. [173]

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont associés à la survenue d'angioedème tout particulièrement chez les patients traités par un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un sartan [142].

L'IMAC (*Internal Medicine Adjudication Committee*) a réalisé une méta-analyse pour confirmer le sur-risque d'angioedème induit par cette association en analysant les cas d'angioedème observés dans les essais pré-AMM de la vildagliptine. Dans ces essais, les patients ne recevant pas d'IEC n'ont pas présenté d'augmentation significative de risque d'angioedème lorsqu'ils étaient traités par vildagliptine (vs médicament de comparaison). A l'inverse, la prise d'un IEC a multiplié par 4,5 le risque d'angioedème dans le groupe traité par vildagliptine (14/2704 patients) par rapport au groupe traité par le médicament de comparaison (1/1819 patients). De plus, cet effet est apparu dose-dépendant avec un risque supérieur avec 100 mg/j de vildagliptine qu'avec 50 mg/j [143].

L'accumulation de bradykinine et de substance P a été évoquée pour expliquer le déclenchement d'angioedème sous IEC. Les gliptines sont des inhibiteurs de la DPP-4, l'une des deux enzymes de

dégradation de la bradykinine et de substance P. Le mécanisme évoqué est donc celui d'une accumulation de substance P (par diminution de sa dégradation par les gliptines) qui serait responsable d'une augmentation de la survenue d'angioedème sous IEC. [142]

\* Risque de toxicité pancréatique

- Pancréatites aiguës :

Les autorités de santé européennes évaluent actuellement les résultats d'une étude menée par un groupe de chercheurs académiques indépendants qui suggèrent une augmentation du risque de pancréatite et de modifications cellulaires précancéreuses (appelées métaplasies des canaux pancréatiques), chez les patients présentant un DT2 traités par les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4. [173]

Il faut savoir également que les patients DT2 sont selon certaines études, beaucoup plus sujet à avoir des pancréatites aiguës que les patients non diabétiques, ainsi que les pathologies de la vésicule biliaire (tels que les lithiases biliaires, les cholécystites aiguës et les cholécystectomies) qui sont à l'origine de pancréatites aiguës. Une étude de cohorte rétrospective publiée en 2009, par l'ADA, a montré que la population de diabétiques avait 2,8 fois plus de risque d'avoir une pancréatite, et 1,91 fois plus de risque d'avoir une pathologie biliaire, par rapport à une population de patients non diabétiques [174].

Une étude menée par Elashoff M et al. (Université de Californie), publiée en 2011, s'est penchée sur le lien entre les inhibiteurs de la DPP-4 et l'augmentation du risque de pancréatite aiguë, de cancer pancréatique et de cancer thyroïdien. Les résultats ont démontré que le traitement à base d'incrétinomimétiques provoquait jusqu'à 6 fois plus de pancréatite aiguë que les autres antidiabétiques. En revanche, les résultats n'ont pu mettre en évidence le lien entre les incrétinomimétiques et les cancers du pancréas et de la thyroïde, malgré une légère augmentation du nombre de cancer du pancréas sous incrétinomimétiques [175].

Récemment, une méta-analyse italienne publiée en 2014, réalisée à partir des bases de données Medline, Embase and Cochrane et les résultats de 134 études valables, a démontré que la fréquence des pancréatites chez les patients DT2 sous inhibiteurs de la DPP-4 était la même que celle des patients DT2 sans traitement ou sous autres antidiabétiques. [176]

Une autre méta-analyse publiée en 2014, réalisée par Ling Li et al. (Université de Sichuan en Chine), a cherché à mettre en évidence la non-relation entre le traitement incrétinomimétique (analogues du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4) et l'augmentation du risque de pancréatite aiguë. Cette analyse a utilisé plusieurs bases de données regroupant 60 études (soit au total 353.600 patients atteints de DT2). Les conclusions de cette méta-analyse sont que les incrétinomimétiques ne favorisent pas l'apparition de pancréatite aiguë chez les patients atteints de DT2. Seulement, d'autres études doivent être réalisées afin de confirmer ces résultats. [101]

- Cancer du pancréas :

Comme le rappelle un article, publié en 2012, les pancréatites aiguës et chroniques sont des facteurs de risque du cancer du pancréas. C'est pourquoi les inhibiteurs de la DPP-4 pourraient favoriser le développement de cancer du pancréas indirectement par le biais d'une pancréatite [177].

En 2013, une étude réalisée par Aston-Mourney K et al. (Université de Washington), a tenté d'observer l'effet de la sitagliptine, sur une population de souris transgéniques exprimant le gène humain IAPP [178], pendant une période d'un an, afin de mettre en évidence leurs effets sur les cellules  $\beta$  du pancréas ainsi que les effets indésirables pancréatiques. Les résultats ont montré que la sitagliptine stimulait la sécrétion des cellules  $\beta$  du pancréas, sans augmenter la formation de dépôts amyloïdes ; mais à l'inverse, elle protégeait contre la perte de cellule  $\beta$  du pancréas amyloïdo-induite. Par ailleurs, les résultats n'ont pas mis en évidence une fréquence plus élevée de pancréatite dans la population traitée par sitagliptine, par rapport aux autres populations (sans traitement, metformine, association metformine-sitagliptine). [179]

Parallèlement, une étude pharmaco-épidémiologique rétrospective d'un très grand nombre de diabétiques aux Etats-Unis n'a pas mis en évidence d'élévation du risque de cancer du pancréas chez les patients traités par un antidiabétique oral de la famille des inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4). Cette étude, présentée au congrès de l'American Diabetes Association (ADA) à Chicago en "late-breaking poster", se veut rassurante quant au risque de ce cancer avec les gliptines, qui a été soulevé récemment.

Les autorités réglementaires Américaines et Européennes ont annoncé qu'elles se penchaient sur la question des risques de pancréatite et de cancer du pancréas avec les incrétines (inhibiteurs de la DPP-4 et agonistes du GLP-1). L'ADA elle-même s'est exprimée la semaine précédant l'ouverture de son congrès annuel pour demander une réévaluation de la sécurité de ces médicaments, tout en soulignant le fait que ce risque restait encore très incertain.

Dans l'étude présentée à Chicago, John Buse et ses collègues (l'université de Caroline du Nord à Chapel Hill) ont utilisé des données du système d'assurance maladie public Medicare pour comparer des diabétiques de type 2 traités par une gliptine, une thiazolidinedione ou une sulfonylurée. Parmi les 19.294 patients ayant initié un traitement par un inhibiteur de la DPP-4, dont 29 ont développé un cancer du pancréas.

Les chercheurs n'ont pas mis en évidence de sur risque de cancer du pancréas avec cette classe de médicaments. Il y avait même une division par deux du risque par rapport aux sulfonylurées. Comparé aux thiazolidinediones, le risque était similaire.

Une analyse excluant les neuf premiers mois de traitement (considérant que le cancer pourrait avoir débuté avant le traitement) ne modifiait pas les conclusions.



Bien que reconnaissant que leur étude est limitée en termes de taille et de durée de suivi, les chercheurs affirment que ces résultats "suggèrent qu'il n'y a pas d'augmentation du risque de cancer du pancréas avec les inhibiteurs de la DPP-4, comparés aux sulfonylurées et aux thiazolidinediones". [160]

\* **Risque de dysfonction endothéliale :**

Une dysfonction endothéliale est considérée comme étant la première étape de l'athérosclérose tandis qu'une diminution de la fonction endothéliale est reconnue comme un début de processus dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires.

La fonction endothéliale est souvent quantifiée par la *Flow Mediated Dilation* (FMD) [180], qui représente la relaxation endothélium dépendante de l'artère (notamment l'artère brachiale), due à une augmentation du flux sanguin. La réactivité de l'artère brachiale est fréquemment mesurée à l'aide d'un appareil échographique et de manière non invasive *via* la FMD. Cette mesure est un marqueur de risque cardiovasculaire accru et est corrélée avec l'altération de la relaxation endothélium dépendante dans les artères coronaires. [181]

Deux études japonaises liées l'une à l'autre, publiées en 2013, ont essayé de mettre en évidence un lien entre les inhibiteurs de la DPP-4 et la FMD. La première étude randomisée a été réalisée sur une population de 24 hommes DT2, ayant un âge moyen de 46 ans. Elle consistait à faire la comparaison, en termes d'effet sur la fonction endothéliale, entre la sitagliptine, un inhibiteur de l'alpha-glucosidase (voglibose) et un placebo, sur une période de 6 semaines. Les résultats ont montré que la sitagliptine diminuait significativement la fonction endothéliale par rapport au placebo (FMD : -51%,  $p < 0,05$ ). La 2<sup>ème</sup> étude a été réalisée sur une population de 42 patients DT2 (65 ans d'âge moyen), à la suite de la première afin de confirmer les résultats obtenus. Cette nouvelle étude avait pour but de comparer la diminution de la fonction endothéliale avec la sitagliptine et avec l'alogliptine (Vipidia<sup>®</sup>, molécules non commercialisée en France) sur une période de 6 semaines. Les résultats ont montré que l'atténuation de la fonction endothéliale était la même pour ces deux molécules. [182] Ces études montrent que les inhibiteurs de la DPP-4 ont un effet néfaste sur la fonction endothéliale des patients DT2. D'autres études sont nécessaires pour certifier que les inhibiteurs de la DPP-4 pourraient jouer un rôle dans l'augmentation des maladies cardiovasculaires chez les patients DT2.

\* **Pemphigoïde bulleuse :**

Certains rapports ont montré un risque accru de pemphigoïde bulleuse avec la prise d'inhibiteurs de la DPP-4. Ce risque est probablement dû au risque d'infection et des modifications de l'immunité.

Une étude menée par Skandalis K et al. (Université de Ioannina en Grèce), a recensé un plus grand nombre de pemphigoïdes bulleuses chez les patients DT2 avec l'association gliptine-metformine par rapport aux autres ADO.

Dans plus de la moitié des cas, une récupération a été observée dans le mois suivant l'arrêt du médicament, ce qui "suggère fortement l'implication du médicament", notent les chercheurs. [183]

Un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place pour la sitagliptine, la vildagliptine et la saxagliptine afin de surveiller les risques identifiés ou potentiels de ces molécules [165]. Ces suivis nationaux viennent renforcer les plans de gestion de risque (PDR) européens également mis en place. A ce jour, les résultats de ces suivis nationaux sont cohérents avec les résultats attendus. Toutefois certains risques potentiels nouveaux sont à prendre en compte notamment la survenue d'éruption bulleuse (pemphigoïde), le risque de cancer et le risque d'angioedème.

### 1.2.3. Comparaison des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4

#### 1.2.3.1. Comparaison d'efficacité

Les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4 sont deux classes thérapeutiques reliées à l'effet incrétine<sup>o</sup>; néanmoins, beaucoup d'éléments les différencient.

Une méta-analyse américaine publiée en 2012, se basant sur les bases de données MEDLINE, EMBASE et BIOSIS, a tenté de comparer l'efficacité des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 de manière indirecte. 80 études pertinentes ont été retenues sur la période de janvier 1990 à juin 2011. Les résultats ont montré que les analogues du GLP-1 induisaient une diminution de l'HbA1c plus importante que les inhibiteurs de la DPP-4 (- 1,1 % à - 1,6 % en moyenne pour les analogues du GLP-1 et -0,6% à -1,1% pour les inhibiteurs de la DPP-4). D'autre part, les résultats ont montré que la perte de poids était plus importante lors de l'utilisation des analogues du GLP-1 par rapport aux inhibiteurs de la DPP-4 (supérieur à -2,0 kg pour les analogues du GLP-1 et -0,2 à -0,6 kg pour les inhibiteurs de la DPP-4). [184]

Cette méta-analyse montre bien la supériorité, en termes d'efficacité, des analogues du GLP-1 par rapport aux inhibiteurs de la DPP-4. Seulement, il s'agit là que d'une comparaison indirecte de deux classes thérapeutiques.

Par contre, certaines études ont comparé l'efficacité des 2 classes thérapeutiques de manière directe. Une étude américaine, randomisée de 52 semaines, publiée en 2011, a comparé l'efficacité du liraglutide (1,2 et 1,8 mg) et de la sitagliptine 100 mg sur une population de 665 patients atteints de DT2. Les résultats ont démontré la supériorité du liraglutide en termes d'HbA1c. En effet, le liraglutide induit une réduction de l'HbA1c plus importante que la sitagliptine (-1,29% et -1,51% pour le liraglutide 1,2 et 1,8 mg contre -0,88% pour la sitagliptine 100 mg). D'autre part, la perte de poids est supérieure avec le liraglutide (-2,78 et -3,68 kg pour le liraglutide 1,2 et 1,8 mg contre -1,16 kg pour la sitagliptine 100 mg). Cette étude montre également une fréquence plus grande des hypoglycémies mineures chez les patients, pour le liraglutide (8,1 et 8,3% pour le liraglutide 1,2 et 1,8 mg, et 6,4% pour la sitagliptine 100 mg). Enfin, les effets indésirables d'ordre digestif (principalement des nausées) apparaissent plus fréquemment avec le liraglutide mais disparaissent après quelques semaines [185].

Ces deux classes thérapeutiques présentent un effet central anorexigène qui est plus puissant chez les analogues du GLP-1. En effet, les récepteurs aux GLP-1 sont présents dans le cerveau, en particulier dans la région régulant l'appétit. Elles induisent toutes les deux une augmentation de la satiété. [186]

Les analogues du GLP-1 vont être ainsi utilisés de préférence chez des patients ayant un IMC >35 kg/m<sup>2</sup> et chez les patients pour qui une perte de poids serait bénéfique. Ils sont aussi utilisés pour les patients à fort risque d'hypoglycémie sévère, de par leur gluco-dépendance. Par ailleurs, on évitera cette classe thérapeutique pour les patients chez qui une perte de poids pourrait devenir létale (personnes âgées, personnes ayant un IMC<18 kg/m<sup>2</sup>), les patients ne supportant pas les effets indésirables fréquents induits par le traitement (nausées, vomissements) et les patients à risque de pancréatite.

À l'instar des analogues du GLP-1, les inhibiteurs de la DPP-4 sont utilisés pour les patients à fort risque d'hypoglycémie sévère. De plus, ils vont être préférés pour les patients chez qui la prise de poids peut devenir problématique.

Les analogues du GLP-1 induisent une diminution de la pression systolique mais pas les inhibiteurs de la DPP-4 [187]. Ils vont également induire une diminution du niveau de lipides et triglycérides postprandiaux [188] alors que les inhibiteurs de la DPP-4 sont uniquement responsables d'une légère baisse du cholestérol [189]. Une récente étude coréenne a suggéré un effet protecteur des inhibiteurs de la DPP-4 sur le système osseux qui réduirait le risque de fracture d'environ 17% par rapport un diabète non traité. [163]

On peut conclure que l'efficacité des analogues du GLP-1 (Diminution de l'HbA1c et perte de poids) est nettement plus importante que celle des inhibiteurs de la DPP-4. Néanmoins, le côté plus pratique des inhibiteurs de la DPP-4 est attrayant.

#### *1.2.3.2. Comparaison du coût du traitement*

Par ailleurs le coût des deux classes thérapeutiques n'est pas le même ; les analogues du GLP-1 sont 2 à 3 fois plus chers que les inhibiteurs de la DPP-4, ce qui est également un argument dans le choix entre ces deux classes thérapeutiques.

Ainsi un mois de traitement par analogues du GLP-1 coûte en moyenne 109,74 euros, alors qu'un mois de traitement par inhibiteur de la DPP-4 coûte en moyenne 45 euros.

#### *1.2.3.3 Comparaison des effets indésirables.*

Le profil de tolérance des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 est proche sur certains points mais diffère sur d'autres. En effet les deux classes provoquent des troubles digestifs. Néanmoins ils sont beaucoup plus fréquents et gênants chez les analogues du GLP-1.

Parallèlement, les deux classes ont longtemps été controversées de par leurs liens avec d'éventuelles troubles pancréatiques (pancréatites aiguës et cancer du pancréas). Les études actuelles n'ont toujours pas réussi à mettre en évidence l'existence ou de ce lien.

Concernant les réactions d'hypersensibilité, lorsque l'analogue du GLP-1 engendre des rashes cutanés ou des prurits peu fréquemment, l'inhibiteur de la DPP-4 peut quant à lui provoquer des angioœdèmes.

Par la suite les profils de tolérance des deux classes divergent totalement :

- Les analogues du GLP-1 vont être suspectés d'engendrer des cancers de la thyroïde ainsi que des cancers colorectaux. Actuellement aucun lien n'a prouvé mais des études sont en cours. D'autre part, ils peuvent provoquer des lithiases biliaires induites par une perte de poids excessives. Enfin, les analogues du GLP-1 seraient en cause dans certaines insuffisances rénales aiguës.

- Les inhibiteurs de la DPP-4 sont connus pour augmenter le risque d'infection de la sphère respiratoire haute. De plus ils provoqueraient des dysfonctions endothéliales chez le patient, ce qui pourrait jouer un rôle dans l'augmentation des maladies cardiovasculaires. Dernièrement plusieurs cas de pemphigoïdes bulleuses ont été recensés chez les patients sous inhibiteurs de la DPP-4.

Le choix entre ces deux classes thérapeutiques n'est finalement pas si évident [190]. D'une part, nous avons les analogues du GLP-1 qui présentent un profil très performant en termes d'objectif thérapeutique mais qui ont une mauvaise tolérance et praticité. Et d'autre part, les inhibiteurs de la DPP-4 qui sont légèrement inférieurs en termes d'efficacité, mais avec une bonne tolérance, un côté pratique et un coût moins important non négligeable.

## I.3. Les nouvelles recommandations 2012-2013 sur la prise en charge du diabète de type 2

### I.3.1. Recommandations des sociétés savantes 2012(ADA/EASD)

#### I.3.1.1. Objectifs HbA1c

Les objectifs de glycémie et de traitement doivent être individualisés. Comme le relate l'article de la SFD, le « *standards of medical care of diabetes* » préconise une hémoglobine glyquée < 7% (<53 mmol/mol) pour la majorité des patients diabétiques, de manière à minimiser les risques micro-vasculaires [N]. Les cibles théoriques de l'HbA1c sont aux alentours de 6-6,5%. Cependant, cette politique thérapeutique peut entraîner davantage d'hypoglycémies qui peuvent être létales. C'est pourquoi, on réserve cet intervalle d'HbA1c aux patients ayant un diabète depuis peu de temps, une longue espérance de vie, et bien entendu sans maladie cardiovasculaire significative. [191], [192]

Inversement, on retrouve chez d'autres patients des objectifs d'HbA1c légèrement au-dessus des intervalles standards. En effet, un HbA1c peut être ciblée aux alentours de 7,5-8% (soit 58-64 mmol/mol), pour des patients présentant des antécédents d'hypoglycémies sévères, une espérance de vie limitée, ou encore d'importantes co-morbidités. Ces adaptations peuvent également être faites pour les patients qui malgré une éducation intensive, des conseils répétés, des doses efficaces de plusieurs molécules anti-hyperglycémiants (y compris de l'insuline) et une bonne observance, n'arrivent pas à atteindre les objectifs d'HbA1c standards [191], [193]. En effet, chaque patient diabétique est un cas unique en son genre et les objectifs glycémiques ne peuvent être identique pour tous. C'est pourquoi ces recommandations mettent l'accent sur importance d'individualiser les cibles thérapeutiques [194], [195].

L'alimentation, l'activité physique et l'éducation thérapeutique restent la base du traitement du DT2. En effet, la perte de poids améliore nettement le contrôle de la glycémie ainsi que les autres facteurs cardiovasculaires. Une perte de poids d'environ 5 à 10% du poids de base a déjà des répercussions vis à vis du contrôle glycémiques.

#### I.3.1.2. Prise en charge médicamenteuse

##### \* Monothérapie

La metformine reste le traitement de première ligne en dehors de ses contre-indications. Son mécanisme est en effet précieux ; il passe par une réduction de la production hépatique de glucose. C'est désormais la seule molécule qui offre ce type d'action. Par ailleurs, la metformine est considérée comme préservant une neutralité pondérale sur le long terme. De plus, elle n'augmente pas le risque d'hypoglycémie et a le meilleur rapport coût-efficacité [196].

Pour les patients ayant une HbA1c élevée de base (>9%), la monothérapie ayant peu de chance d'atteindre les objectifs souhaités, débiter le traitement par une bithérapie s'avère justifié. Si la bithérapie est envisagée, elle devra être composée de deux agents antidiabétiques autres que l'insuline.

Chez les patients présentant des symptômes d'hyperglycémie significatifs ou une HbA1c compris entre 10 et 12%, un traitement par insuline devrait d'emblée être très sérieusement envisagé.

#### \* Bithérapies

Après la première ligne de metformine, plusieurs associations sont envisageables lorsque la monothérapie seule ne permet pas d'obtenir ou de maintenir une HbA1c dans les cibles au-delà de trois mois. Toutes les bithérapies orales sont équivalentes. Seules les caractéristiques du patient et le contexte environnemental vont influencer le choix. Les différentes associations possibles sont les suivantes : (Annexe 2)

- metformine + sulfamide
- metformine + thiazolidinedione (non prévu pour le France)
- metformine + inhibiteur de la DPP-4
- metformine + analogues du GLP-1
- metformine + insuline (généralement basale).

Quelques recommandations correspondant à des circonstances particulières ont été placées en annexes de manière à guider le clinicien dans le choix du traitement à mettre en place.

Les recommandations adaptées pour éviter au maximum les hypoglycémies sont celles composées de la metformine associée soit aux TZD, soit aux DPP-4, soit aux GLP-1RA. (Annexe 3)

Les recommandations adaptées pour éviter la prise de poids sont celles composées de la metformine associée soit aux DPP-4, soit aux GLP-1RA. (Annexe 4)

Les recommandations adaptées pour minimiser le coût du traitement sont celle composées de la metformine associée aux sulfamides, et à un protocole d'insuline. (Annexe 5)

Selon ces recommandations, plusieurs études ont montré l'intérêt de rajouter une 3<sup>e</sup> molécule autre que l'insuline, à une bithérapie antidiabétique qui n'a pas atteint les objectifs glycémiques fixés. Seulement à ce stade de la maladie, l'insulinothérapie paraît incontournable au point qu'un patient passant sous trithérapie antidiabétique devra faire l'objet d'une surveillance glycémique plus importante. Si cette nouvelle thérapie s'avère inefficace, il faudra alors réévaluer le traitement et envisager fortement le passage à l'insuline.

#### \* Trithérapies

Toutes les trithérapies sont possibles, avec aucun ordre de priorité. Les deux points à noter sont les suivants : (Annexe 2)

- on n'associe jamais un analogue du GLP-1 avec un inhibiteur de la DPP-4 pour éviter une redondance de traitement ;

- si la bithérapie était constituée de metformine et d'insuline basale, il n'est pas recommandé d'ajouter un sulfamide en trithérapie.

\* **Insulinothérapie**

L'insulinothérapie reste la dernière option dans le traitement du diabète mais son image ne doit pas être péjorative. Elle peut être couplée à d'autres médicaments comme précisé plus haut mais peut être utilisée seule intégrée dans différents protocoles.

En premier, il est recommandé d'instaurer une insuline basale en complément des ADO, puis deux protocoles différents sont possibles :

- le premier qui est le plus flexible avec le plus de résultats positifs est l'association d'une insuline basale avec un ou plusieurs bolus d'insuline rapide. C'est ce qu'on appelle le schéma « basale-bolus ». L'approche peut être progressive en commençant par un seul bolus juste avant le repas avec la plus importante excursion glycémique postprandiale. Par la suite, d'autre bolus peuvent être rajoutés précédant les repas jusqu'à un maximum de trois bolus. C'est le schéma qui est prioritaire selon ces recommandations ;

- le 2<sup>e</sup> protocole est beaucoup moins souple. Il s'agit des insulines pré-mélangées, combinaison à doses fixes d'une insuline de durée d'action intermédiaire et d'une insuline rapide. On compte deux injections par jour précédant les principaux repas. Ce schéma paraît plus intéressant mais expose à beaucoup plus d'hypoglycémie et de prise de poids. C'est donc un protocole qui correspond mieux aux patients dont les repas sont à horaires réguliers et pour lesquels une insuline basale seule est insuffisante.

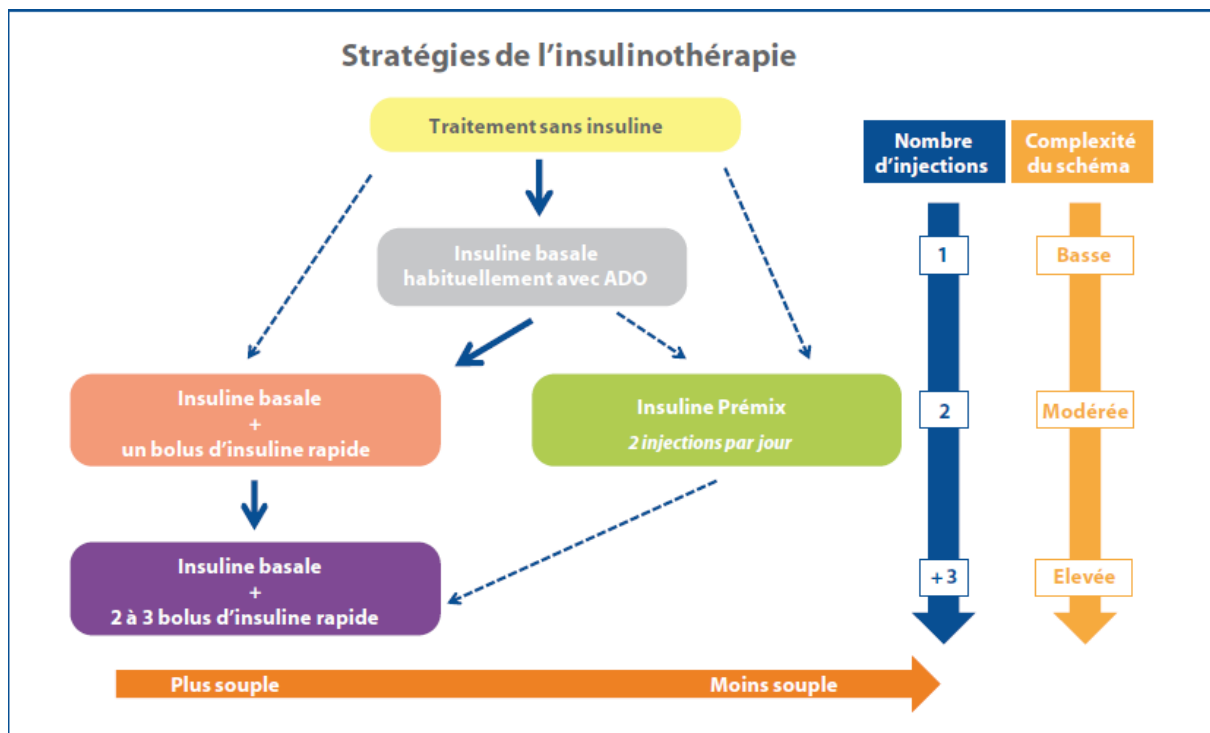


Figure 3 : Stratégies de l'insulinothérapie selon la SFD.

Autant que possible, toutes les décisions thérapeutiques devraient être prises de concert avec le patient en se concentrant sur ses préférences, ses besoins et ses valeurs. Il est important de noter qu'impliquer les patients dans les décisions concernant leur santé peut accroître leur adhésion au traitement.

Par la suite, les recommandations de l'ADA/EASD exposent les différents profils de diabétiques que peut rencontrer le professionnel de santé, et les moyens de moduler leurs différentes prises en charge. En effet, le profil du patient peut changer en fonction de son âge, de son poids, son sexe, son ethnie, son patrimoine génétique, de ses comorbidités (maladies coronaires, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale chronique, dysfonctionnement hépatique, prédisposition aux hypoglycémies).

Une réduction globale du risque cardiovasculaire doit être l'objectif principal du traitement car toutes les comorbidités doivent être prises en compte comme la maladie coronaire ou l'insuffisance cardiaque. Les hypoglycémies sont susceptibles d'exacerber l'ischémie myocardique ou d'induire des troubles du rythme. Ce genre de troubles doit être évité à tout prix chez les patients ayant une maladie coronaire. Il en résulte que des médicaments qui favorisent les hypoglycémies, sont à proscrire. Malgré tout, si leur utilisation est nécessaire pour atteindre l'objectif de glycémie fixé, les patients doivent recevoir une éducation leur permettant de minimiser le risque associé.

Pour résumer, l'article de la SFD insiste bien sur le caractère hétérogène et progressif du DT2, ce qui débouche sur la conséquence suivante : la prise en charge de celui-ci doit être individualisée et en permanence réévaluée.

### 1.3.2. Recommandations de l'HAS/ANSM 2013

Les nouvelles recommandations HAS/ANSM concernant la prise en charge du diabète de type 2 parues en janvier 2013, sont en faveur d'une individualisation de l'objectif glycémique en fonction du profil du patient traité. Par souci de répartition, un panel de profil type a été mis au point afin de dispatcher les différents patients. Seulement, au sein d'un même profil type, les différentes prises en charge ne seront pas les mêmes. Il s'agit bien d'un suivi individualisé des patients expliquant pourquoi l'objectif glycémique peut évoluer au cours du temps.

#### 1.3.2.1. Objectifs HbA1c

##### \* HbA1c et population générale

Pour résumer les différents profils type que l'on peut rencontrer, on a tout d'abord les patients contenus dans la population générale. Pour la majorité d'entre eux, l'objectif d'HbA1c sera  $\leq 7\%$ . Les patients de cette catégorie pour lesquels le diagnostic est récent, avec une espérance de vie  $>$  à 15 ans et sans antécédents cardiovasculaires, l'HbA1c doit être  $\leq 6,5\%$ .



Enfin, dans cette même population, on compte les patients diabétiques de type 2 avec une comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans), ou avec des complications macro vasculaires évoluées, ou encore ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7% s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères. Pour ces derniers, l'objectif d'HbA1c est  $\leq 8\%$ . [197]

#### \* HbA1c et personnes âgées

Concernant la population regroupant les personnes âgées, nous avons trois sous-catégories correspondant à trois objectifs glycémiques différents.

- pour les personnes âgées dites « vigoureuses » soit avec une espérance de vie satisfaisante, l'HbA1c est fixé à  $\leq 7\%$  ;

- pour les personnes âgées dites « fragiles » considérées comme ayant un état de santé intermédiaire et un risque de basculer dans la dernière catégorie, l'HbA1c doit être  $\leq 8\%$  ;

- et la dernière sous-catégorie regroupant les personnes âgées dites « malades ». Il s'agit de personnes dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée, génératrice d'handicaps et d'un isolement social. Pour cette population, l'HbA1c cible doit être  $\leq 9\%$ . Une autre condition est prise en compte : les glycémies capillaires préprandiales doivent être comprises entre 1 et 2 g/l. [206]

#### \* HbA1c et patients avec un antécédent cardio-vasculaire

Les patients DT2 ayant des antécédents cardiovasculaires (ATCD) ont eux aussi une HbA1c personnalisée. On les range dans deux catégories distinctes :

- les patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée avec un HbA1c  $\leq 7\%$  ;

- les patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée (tels que l'infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, une atteinte coronarienne sévère, une atteinte polyartérielle, une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique, un accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois), avec un HbA1c  $\leq 8\%$ . [197]

#### \* HbA1c et patients avec une insuffisance rénale

Les patients DT2 ayant une insuffisance rénale (IR) doivent également avoir une réévaluation de leur objectif glycémique. Les insuffisants rénaux modérés (soit les stades 3A2 et 3B) ont une HbA1c cible  $\leq 7\%$ . Parallèlement, les insuffisants rénaux sévères à terminales (stades 4 et 5) ont une HbA1c cible  $\leq 8\%$ . [206]

#### \* HbA1C et femmes enceintes

La dernière catégorie rassemble les patientes DT2 enceintes ou envisageant de l'être. Avant d'envisager la grossesse, l'Hb1Ac doit être  $\leq 6,5\%$ . De plus, pendant la grossesse, la glycémie à jeun doit être  $< 0,95$  g/l et  $< 1,20$  g/l en postprandial à 2 heures, en plus de l'hbA1c cible ( $\leq 6,5\%$ ). [197]

Comme nous le savons, le diabète est et restera évolutif entraînant une réévaluation régulière du traitement quel qu'il soit (mesures hygiéno-diététiques, éducation thérapeutique et traitement médicamenteux) et donc une réévaluation de l'objectif glycémique.

#### I.3.2.2.Prise en charge médicamenteuse

##### \* Monothérapie

Concernant la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2, les recommandations HAS/ANSM sont claires. La metformine reste la première intention après les mesures hygiéno-diététiques et peut être substituée par un sulfamide uniquement si le patient est intolérant à celle-ci.

##### \* Bithérapies

Pour ce qui est de la bithérapie, L'HAS/ANSM recommande en priorité une association metformine/sulfamide avec une surveillance du poids et de la survenue des hypoglycémies. Ensuite, si le patient est intolérant aux sulfamides, alors on peut passer aux autres classes médicamenteuses.

Si l'écart entre l'objectif glycémique et la réalité est inférieur à 1%, il est préconisé l'association metformine/répaglinide. Si la survenue d'hypoglycémie est une situation préoccupante, on passe alors à l'association metformine/inhibiteur de l'alpha-glucosidase. Enfin, si toutes ces conditions sont réunies et qu'une prise de poids est une situation préoccupante, alors il est recommandé d'utiliser l'association metformine/inhibiteur de la DPP-4.

Dans le cas de l'échec de la bithérapie ou si l'écart entre l'objectif glycémique et la réalité est supérieur à 1%, les recommandations sont en faveur de l'association metformine/insuline. Mais si l'IMC du patient est  $\geq 30$  ou si prise de poids sous insuline ou encore si la survenue d'hypoglycémie est une situation préoccupante, on passera à l'association metformine/analogue du GLP-1.

Si la metformine est contre-indiquée, les schémas thérapeutiques sont identiques mais la metformine est remplacée par un sulfamide hypoglycémiant. Les bithérapies envisageables sont alors les suivantes en respectant l'ordre de priorité :

- sulfamides hypoglycémiants/inhibiteurs de l'apha-glucosidase ou inhibiteur de la DPP-4
- sulfamides hypoglycémiants/Insuline
- sulfamides hypoglycémiants/analogues du GLP-1.

##### \* Trithérapies

Concernant la trithérapie antidiabétique, les recommandations HAS/ANSM préconisent dans le cas où l'écart à l'objectif HbA1c est inférieur à 1%, les deux trithérapies suivantes :

- metformine/sulfamides hypoglycémiant/inhibiteurs de l'alpha-glucosidase
- metformine/sulfamides hypoglycémiant/sitagliptine.

Si ces 2 trithérapies antidiabétiques échouent ou si l'écart Hb1Ac est supérieur à 1%, la trithérapie metformine/sulfamides hypoglycémiant/insuline peut être adoptée. De plus, si l'IMC du patient est supérieur à 30 ou si une prise de poids est notée sous insuline ou encore si la survenue d'hypoglycémie est une situation préoccupante, alors l'insuline peut être remplacée par un analogue du GLP-1, dans cette trithérapie antidiabétique.

Les recommandations HAS/ANSM préconise une autosurveillance glycémique uniquement si les résultats sont susceptibles d'entraîner une modification des mesures hygiéno-diététiques et/ou du traitement médicamenteux. De plus, la réalisation systématique de l'autosurveillance glycémique chez les patients sous antidiabétiques oraux ne provoquant pas d'hypoglycémie n'est pas recommandée.

### 1.3.3. Convergences et divergences entre les différentes recommandations [198]

Si l'on compare globalement les recommandations de 2012 des sociétés savantes qui sont des *Statements* (déclaration de consensus) d'experts américains (ADA) et européens (EASD), et les recommandations de janvier 2013 de l'ANSM et L'HAS, on note des convergences certaines mais également quelques divergences au niveau des objectifs.

Toutes ces recommandations préconisent une individualisation de la prise en charge du patient diabétique, que ce soit au niveau du traitement médicamenteux, de l'objectif glycémique ou de l'éducation du patient. En effet, chaque patient présente un profil plus ou moins unique qui lui vaudra une prise en charge particulière. Les deux recommandations ont fixé des critères simples afin de déterminer des profils de patient. Ces critères ne sont autres que l'âge du patient, l'ancienneté du diabète, les comorbidités, les problèmes cardiovasculaires et rénales, l'espérance de vie du patient, les risques accrus d'être victime d'hypoglycémie sévère, la grossesse, la motivation du patient et encore certains effets indésirables ou intolérances médicamenteuses.

Tous sont d'accord pour affirmer que le diabète est une maladie évolutive qui nécessite une adaptation et une réévaluation de la prise en charge constante.

#### 1.3.3.1. Objectifs glycémiques (HbA1c)

Les objectifs glycémiques sont définis de la même manière dans les deux recommandations. La majorité des patients doivent avoir une hémoglobine glyquée  $\leq 7\%$ . D'autre part, plus les patients sont considérés comme à risque, et plus leur HbA1c cible est élevée. Les facteurs poids et risque hypoglycémique sont déterminants dans le choix de l'HbA1c cible et dans le choix du traitement.

Concernant l'objectif glycémique des différentes populations de diabétiques, les recommandations de la HAS et de l'ANSM sont un peu plus précises :

- elles préconisent la division de la population des personnes âgées ( $\geq 75$  ans) en trois sous-catégories, avec pour chacune d'elles un HbA1c cible différent ;
- elles mettent également en place deux sous-catégories chez les patients diabétiques et insuffisants rénaux,
- elles préconisent un HbA1c cible pour les femmes enceintes ou désirant une grossesse.

### I.3.3.2. Prise en charge médicamenteuse

C'est en partie sur la mise en place de traitement que divergent les deux différentes recommandations. En effet, les recommandations de l'ADA/EASD parues en 2012 sont pour une individualisation des traitements, sans autre priorité que la santé du patient. Par contre, les recommandations HAS/ANSM suivent une logique plus centrée sur le coût du traitement médicamenteux ; certains produits moins onéreux vont être préférés à d'autres, présentant pourtant une efficacité et un profil plus adaptés à la situation.

Dans un premier temps, les recommandations convergent vers une première ligne de traitement identique. La metformine reste le traitement phare de première intention si les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas permis une régulation de la glycémie au préalable.

Les recommandations de l'HAS précisent que dans le cas d'une intolérance à la metformine, celle-ci peut être remplacée par un sulfamide hypoglycémiant ou un inhibiteur de l'alpha-glucosidase.

Ensuite, on perçoit des divergences entre les différentes recommandations. Quand les sociétés ADA et EASD mettent toutes les molécules en association avec la metformine sur un palier d'égalité, l'HAS et l'ANSM préfèrent l'association metformine/sulfamide hypoglycémiant puis l'association metformine/inhibiteur de l'alpha-glucosidase (malgré les fréquentes intolérances digestives), devant l'association metformine/inhibiteurs de la DPP-4. En aucun cas, les inhibiteurs de la DPP-4 sont considérés comme inférieurs dans ces recommandations ; néanmoins, le recul nécessaire n'est soi-disant pas suffisant pour certifier leur innocuité. De plus, le facteur coût rentre également en compte dans le choix de reléguer au 3<sup>e</sup> plan cette classe thérapeutique.

L'HAS préconise l'utilisation de l'association metformine/inhibiteur de la DPP-4 chez les patients sensibles aux hypoglycémies sévères.

Dans le cas d'un patient nécessitant une HbA1c  $\leq 6,5\%$  (et en excluant les hypoglycémies) et ne répondant pas à la metformine seule, les recommandations ADA/EASD préconisent l'association metformine/inhibiteurs de la DPP-4 alors que la HAS l'exclut.

Concernant les différentes trithérapies, l'HAS et l'ANSM font de même que précédemment et favorisent l'association metformine/sulfamide hypoglycémiant/inhibiteur de l'alpha-glucosidase au détriment des autres pour des raisons similaires.

Les autres trithérapies sont ensuite toutes sur le même pied d'égalité, que cela soit l'association metformine/sulfamide hypoglycémiant/inhibiteurs de la DPP-4 ou les thérapies injectables (metformine/sulfamide hypoglycémiant/insuline ou analogue du GLP-1).

Les analogues du GLP-1 sont préconisés pour les patients présentant un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>.

Pour le choix de l'insulinothérapie, l'HAS et l'ANSM privilégient une injection d'insuline intermédiaire (NPH) au coucher, puis l'intensification de l'insulinothérapie avec 2 à 3 Premix (mélange fixe de NPH et d'insuline rapide) alors que les recommandations ADA/EASD et la SFD sont plus favorables aux analogues lents qui sont plus maniabiles et à moindre risque d'hypoglycémie, surtout nocturne.

Au final, on peut noter que les recommandations de l'HAS/ANSM se veulent très proches des recommandations ADA/EASD ; pourtant, elles conservent une certaine réticence pour les nouvelles classes thérapeutiques incrélinomimétiques et font du coût du traitement, une priorité. La préférence de l'association metformine/sulfamide hypoglycémiant respecte cette notion de coût prioritaire, les sulfamides hypoglycémiantes étant moins chers que les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, qui sont 3 voire 4 fois moins chers que les inhibiteurs de la DPP-4. D'autre part, la préférence des premix d'insuline par rapport aux analogues lents dont le prix est deux fois plus élevé, suit encore cette logique.

	Recommandations ADA/EASD	Recommandations HAS/ANSM
Localisation	Internationale	Française
Date de parution	Décembre 2012	Janvier 2013
Objectif général concernant la prise en charge du diabète de type 2	Personnalisation de la prise en charge (objectif glycémique, mesures hygiéno-diététiques, prise en charge thérapeutique)	Personnalisation de la prise en charge (objectif glycémique, mesures hygiéno-diététiques, prise en charge thérapeutique)
Objectif glycémique	L'hémoglobine glyquée à $\leq 7\%$ pour une majorité de patient. Les patients à risque ont une HbA1c cible plus élevée. Les facteurs poids et risque hypoglycémique sont déterminants dans le choix de l'HbA1c cible et du traitement.	Un peu plus précis. Divise la population des personnes âgées ( $\geq 75$ ans) en trois sous-catégories avec des HbA1c cibles différents. Deux sous-catégories chez les patients diabétiques et insuffisants rénaux. Un HbA1c cible pour les femmes enceintes ou désirant une grossesse.
Prise en charge thérapeutique	Individualisation des traitements sans autre priorité que la santé du patient	Certains produits moins onéreux vont être préférés à d'autres présentant pourtant une efficacité et un profil plus adapté à la situation
Première ligne de traitement	Mesures hygiéno-diététiques, Metformine	Mesures hygiéno-diététiques, Metformine
Deuxième ligne de traitement	Toutes les classes médicamenteuses sont égales (en association à la metformine). Sulfamide (ou glinide) = inhibiteur de l'alpha-glucosidase = Gliptine = Analogues du GLP-1 = Insuline	Préférence pour les Sulfamides (ou glinide) > inhibiteur de l'alpha-glucosidase > gliptines
Troisième ligne de traitement	Toutes les classes médicamenteuses sont égales (en association à une bithérapie antidiabétique)	Préférence pour la trithérapie Metformine - Sulfamide - Inhibiteurs de l'alpha-glucosidase devant les autres alternatives thérapeutiques.
Insulinothérapie	Privilégie les analogues lents qui sont plus maniables et à moindre risque hypoglycémique, surtout nocturne, mais onéreux.	Privilégie une injection d'insuline intermédiaire (NPH) au coucher puis l'intensification de l'insulinothérapie avec 2 à 3 Premix.

Tableau 5 : Comparaison entre les recommandations de l'ADA/EASD et de l'HAS/ANSM.

En France, c'est donc la volonté de réduire les coûts immédiats (usage des incrétines ou des insulines « analogues lents ») qui régit les choix de la prise en charge du diabète de type 2, sans forcément prendre en compte les coûts non quantifiables comme les frais d'hospitalisation ou de surveillance glycémique. Les spécialistes en diabétologie étant en désaccord sur certains points de cette prise en charge, on pourrait se demander comment les professionnels de santé généralistes se font un avis, en particulier par rapport aux incrétonomimétiques dont l'usage est fortement controversé. Sont-ils au fait de ces nouvelles recommandations ? Les suivent-ils ? Et si oui, lesquelles ? Quelles visions ont-ils de ces nouvelles classes thérapeutiques ?

## **PARTIE II**

### **Identification et analyse des représentations et connaissances sur les incrétochimiques des professionnels de santé ambulatoires**



## II.1. Présentation de l'étude

Ce travail a pour objectif de faire un état des lieux des représentations et connaissances des professionnels de santé non spécialisés en Diabétologie exerçant en milieu ambulatoire, concernant la classe des incrélinomimétiques. Il explore notamment les représentations des professionnels de santé ambulatoires concernant les avantages, les limites de cette nouvelle classe médicamenteuse, leur perception quant au positionnement de cette classe par rapport à la panoplie médicamenteuse existante et leur connaissance et opinion vis-à-vis des nouvelles recommandations issues des différentes sociétés savantes et instances officielles (ADA/EASD/HAS/ANSM).

Afin de répondre à cet objectif, une étude qualitative a été retenue du fait du caractère exploratoire sans hypothèse à priori de l'objet de recherche. Le recueil de données s'appuie sur la réalisation d'entretiens individuels semi-structurés auprès de professionnels de santé ambulatoires intégrés dans le parcours de soins du patients DT2 (médecins généralistes, pharmaciens, préparateurs d'officine et infirmières libérales). L'étude s'est déroulée sur une période de trois mois, d'Octobre à Décembre 2013 dans l'arc Alpin.

## II.2. Population étudiée

Dans cette approche qualitative la technique du choix raisonné a été utilisée pour constituer notre échantillon afin de cibler une diversité des profils des professionnels de santé ambulatoires et non une représentativité.

La population choisie pour cette étude est composée de professionnels de santé exerçant en ambulatoire, prenant en charge des patients DT2. Le caractère multi-professionnel et la diversité des profils [sexe, âge, ancienneté d'exercice professionnel, lieu d'exercice (urbain, rural)] ont été les 2 seuls critères d'inclusion dans l'étude.

Les différentes catégories de professionnels de santé interrogées sont les suivants :

- médecins généralistes
- pharmaciens et préparateurs d'officine
- infirmières libérales.

Le choix de ne pas retenir les professionnels de santé spécialisés en Diabétologie est sous-tendu par l'objectif de l'étude qui justement d'identifier les représentations et connaissances de professionnels de santé prenant en charge des patients DT2 en ambulatoire pouvant être traités par cette nouvelle classe n'ayant à priori pas de spécialisation donc moins d'expertise dans cette discipline afin d'envisager si besoin des actions adaptées afin d'optimiser leurs pratiques professionnelles.

Au total, 32 professionnels de santé ont été interrogés, se répartissant comme suit :

- médecins généralistes : 10
- pharmaciens d'officine : 12

- préparateurs en pharmacie : 6
- infirmières libérales : 4.

### II.3. Outils et techniques de recueil

#### L'entretien

L'outil choisi pour cette étude est l'entretien semi-directif associé à un guide d'entretien. En effet, l'entretien semi directif est l'outil le plus adapté pour explorer des perceptions sans hypothèse à priori.

La prise de rendez-vous a été réalisée par téléphone, mail ou lors d'une visite. Les entretiens semi-directifs sont individuels et estimés chacun à une vingtaine de minutes. L'entretien se déroule de préférence sur le lieu de travail du professionnel de santé permettant de replacer le discours sur les pratiques dans leur contexte grâce à l'observation in situ de l'environnement quotidien de travail. Certains entretiens ont été réalisés au domicile des participants de l'étude.

Tous les entretiens ont été réalisés par un seul intervenant permettant d'assurer une reproductibilité de la technique d'entretien comme pour la reformulation des questions, la relance de certaines thématiques ou encore les stratégies d'adaptation face aux réactions des différents professionnels de santé.

Différents questionnaires d'entretien ont été créés en fonction des professions des professionnels de santé ciblés afin d'ajuster au mieux certaines questions en fonction des rôles de chacun des professionnels de santé quant aux thérapeutiques médicamenteuses et d'assurer ainsi une meilleure pertinence des échanges.

Le guide d'entretien déroule les différentes questions et thématiques à aborder durant l'entretien. Il est divisé en 3 parties :

- une partie remplie en début d'entretien permettant d'identifier le profil de l'interviewé;
- une partie ciblant pour chaque profession plusieurs items (cf. Annexe 5) pour les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4.
- puis une dernière partie explorant l'opinion des participants sur les différences entre les 2 classes thérapeutiques et les nouvelles recommandations HAS/ANSM et ADA/EASD. En fin d'entretien, le besoin de formation est exploré ainsi que les attentes en termes de forme de ces formations.

Le détail des questions ouvertes du guide d'entretien est disponible en Annexe 5.

Un ordre logique est prévu concernant les questions pour chaque classe médicamenteuse mais celui-ci n'est pas imposé. L'entretien se déroule sous forme d'un échange avec l'interlocuteur et non sous la forme d'un interrogatoire suivant un ordre préétabli des questions à aborder Si une thématique n'a pas été abordée en fin d'entretien, une question sera posée afin d'avoir envisagé tous les aspects retenus pour l'étude permettant de répondre à l'objectif visé. La seule contrainte est d'envisager bien

distinctement les questions concernant une classe de médicament puis l'autre afin de faciliter le suivi du déroulement de l'entretien et d'éviter toute confusion chez la personne interrogée.

Lorsqu'à la première question qui demande au professionnel de santé de citer différents noms commerciaux ou DCI de cette classe médicamenteuse et que la personne interrogée ne connaît aucun nom alors l'enquêteur nomme certains médicaments, voie d'administration pour que le professionnel puisse identifier l'objet d'étude et ensuite répondre à la suite des questions posées ciblant plus spécifiquement les 2 familles médicamenteuses représentantes de cette classe.

De même, concernant la question des limites du traitement, l'intervenant pose la question de manière générale ; si l'interlocuteur ne donne aucune réponse, l'intervenant peut préciser le terme « limites du traitement » en donnant évoquant les mots suivants comme exemple: « effets indésirables », « contre-indications », « coût », « contraintes »...

Le guide d'entretien a été testé au préalable auprès de deux professionnels de santé de ville afin d'évaluer la compréhension des questions et ajuster leur formulation et les adapter afin d'optimiser leur pertinence.

### **Enregistrement et transcription des données**

Les entretiens ont tous été enregistrés à l'aide d'un dictaphone afin de faciliter le recueil du discours et de garantir l'exactitude des propos analysés. Par la suite, l'expression orale des professionnels de santé, les verbatims, ont été retranscrits.

Trois professionnels de santé ont refusé d'être enregistrés; dans ces cas, l'intervenant a pris soin de noter par écrit le plus fidèlement les verbatims de son interlocuteur.

### **II.4. Méthode d'analyse**

Une analyse thématique a été réalisée afin de catégoriser les différentes thématiques identifiées dans les discours des professionnels de santé interrogés. D'après Alain Blanchet et Anne Gotman [199], ce type d'analyse « *défait la singularité du discours et découpe transversalement, ce qui, d'un entretien à l'autre, se réfère au même thème. Elle ignore ainsi la cohérence singulière de l'entretien, et cherche une cohérence thématique inter-entretiens. La manipulation thématique consiste ainsi à jeter l'ensemble des éléments signifiants dans une sorte de sac à thèmes qui détruit définitivement l'architecture cognitive et affective des personnes singulières* ».

Une première lecture et analyse a été réalisée question par question afin d'élaborer une première catégorisation puis une deuxième lecture a été envisagée afin d'identifier soit de nouveaux verbatims appuyant des thématiques déjà identifiées soit découvrir de nouvelles thématiques pertinentes.

Cette analyse a été réalisée séparément par 3 professionnels de santé (l'enquêteur et 2 pharmaciens hospitaliers, formés à cette technique d'analyse) afin de consolider la pertinence des

thèmes identifiés et le classement des verbatims associés. Puis, lorsque des divergences ont été identifiées, une réunion a été réalisée afin d'obtenir un accord, une concordance des 3 intervenants sur l'ensemble des thématiques et verbatims associés.

## II.5. Résultats de l'étude

### II.5.1. Profil des Professionnels de santé interrogés

32 professionnels de santé ont été interrogés au cours de notre étude comprenant :

- 10 médecins généralistes (31% de l'échantillon),
- 12 pharmaciens d'officine (37,5%) dont quatre pharmaciens titulaires,
- 6 préparateurs en pharmacie (19%)
- et 4 infirmières libérales (12,5%) dont une infirmière exerçant en EHPAD

(Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes).

Parmi les 32 professionnels de santé interrogés, 24 (75%) étaient des femmes et 8 (25%) des hommes.

Concernant l'âge des participants : 13 ont un âge inférieur ou égal à 35 ans (41%), 7 ont un âge compris entre 36 et 45 ans (22%), 8 entre 46 et 55 ans (25%) et enfin 4 entre 56 et 65 ans (12%).

Plus de la moitié des professionnels de santé ont un âge inférieur à 45 ans.

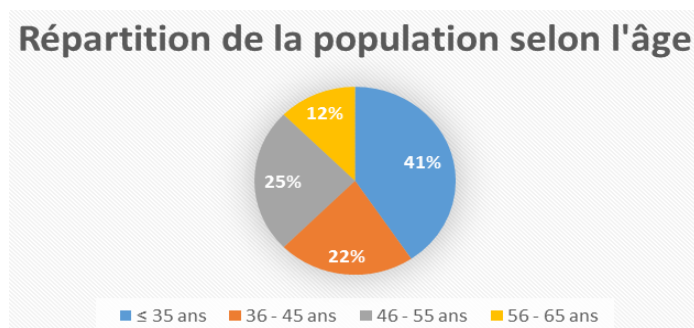


Figure 4 : Répartition de la population selon l'âge.

L'ancienneté moyenne d'exercice professionnel est de 15 ans [allant de 3 mois à 43 ans]. La répartition de la population selon l'ancienneté se fait de la manière suivante : 14 personnes ont une ancienneté ≤ 10 ans (44%) ; 7 personnes ont une ancienneté comprise entre 11 et 20 ans (22%) ; 7 personnes ont une ancienneté comprise entre 21 et 30 ans (22%) et quatre personnes ont une ancienneté > 30 ans (12%).

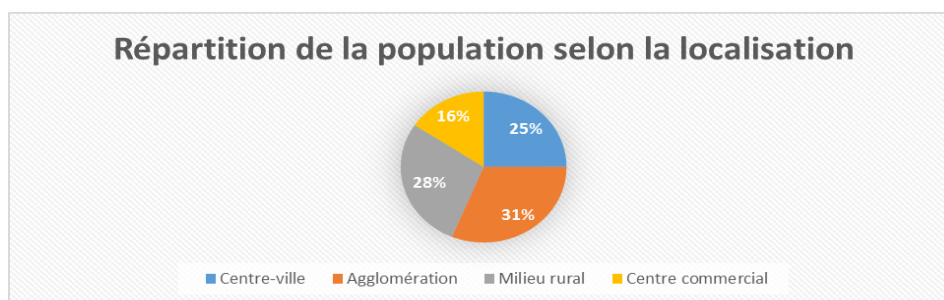


Figure 5 : Répartition de la population selon la localisation.

Parmi les professionnels de santé interrogés, 8 d'entre eux travaillent en centre-ville (25%), 10 en agglomération (31%), 9 en milieu rural ou en montagne (28%) et 5 d'entre eux travaillent dans une officine située dans un centre commercial en milieu urbain (16%).

Les caractéristiques de l'échantillon de professionnels de santé interrogés montrent bien une diversité de profils car toutes les tranches d'âge sont représentées (avec une majorité de professionnels de santé de moins de 45 ans, avec une ancienneté de moins de 10 ans), les professionnels ont des

durées d'expérience professionnelle variées et exercent dans des lieux d'environnements variés. Cette diversité de profils garantit l'observation d'un panel de points de vue étoffé.

Tableau 6 : Caractéristiques de l'échantillon de professionnels de santé interrogés

	Profession	Localisation du cabinet ou pharmacie	Tranche d'âge	Années d'exercice	Sexe
1	Médecin	Périphérie	<35 ans	3 ans	Masculin
2	Médecin	Périphérie	< 35 ans	1 an	Féminin
3	Médecin	Centre-ville	36-45 ans	15 ans	Féminin
4	Médecin	Périphérie	> 35 ans	6 mois	Féminin
5	Médecin	Centre-ville	56-65 ans	30 ans	Masculin
6	Médecin	Périphérie	56-65 ans	28 ans	Masculin
7	Médecin	Centre-ville	<35 ans	5 ans	Féminin
8	Médecin	Médecin de ville	36-45 ans	16 ans	Féminin
9	Médecin	Campagne	46-55 ans	24 ans	Masculin
10	Médecin	Périphérie	<35 ans	3 ans	Féminin
11	Pharmacien (titulaire)	Centre-ville	36-45	16 ans	Féminin
12	Pharmacien	Centre-ville	<35 ans	7 mois	Féminin
13	Pharmacien	Centre commercial	<35 ans	1 an	Masculin
14	Pharmacien	Centre commercial	<35 ans	3 ans	Féminin
15	Pharmacien	Centre commercial	<35 ans	5 ans	Féminin
16	Pharmacien (titulaire)	Centre-ville	46-55 ans	27 ans	Féminin
17	Pharmacien	rurale	36-45 ans	10 ans	Féminin
18	Pharmacien	rurale	<35 ans	1,5 an	Masculin
19	Pharmacien (titulaire)	Montagne	46-55ans	25 ans	Masculin
20	Pharmacien	Montagne	36-45 ans	13 ans	Féminin
21	Pharmacien (titulaire)	Montagne	46-55ans	22 ans	Féminin
22	Pharmacien	Quartier de ville	36-45 ans	19 ans	Féminin
23	Préparateur en pharmacie	Centre-ville	<35 ans	7 ans	Féminin
24	Préparateur en pharmacie	Centre commercial	46-55 ans	35 ans	Féminin
25	Préparateur en pharmacie	Centre commercial	<35 ans	2 ans	Féminin
26	Préparateur en pharmacie	Rurale	<35 ans	3 mois	Féminin
27	Préparateur en pharmacie	Rurale	56-65 ans	43 ans	Masculin
28	Préparateur en pharmacie	Montagne	46-55 ans	39 ans	Féminin
29	Infirmière	EHPAD	56-65 ans	36 ans	Féminin
30	Infirmière	Centre-ville	46-55 ans	25 ans	Féminin
31	Infirmière	Centre-ville	46-55 ans	20 ans	Féminin
32	Infirmière	Ville	36-45 ans	12 ans	Féminin

## II.5.2. Résultats de l'analyse thématique des entretiens

### II.5.2.1. Représentations et Connaissances générales sur les analogues du GLP-1

#### A- Pouvez-vous donner des noms commerciaux ou des DCI se référant aux

#### analogues du GLP-1 ?

Parmi les 32 participants :

- seulement 18 (56%) ont pu citer immédiatement un ou plusieurs analogues du GLP-1 (en noms commerciaux ou noms de dénomination commune internationale ou DCI),

- 4 ont pu le faire après avoir eu quelques indications et 14 n'ont jamais mentionné un nom malgré les indications apportées. 4 d'entre eux ont d'ailleurs confondu les analogues du GLP-1 avec des insulines : une préparatrice en pharmacie « *les insulines* », un pharmacien « *Levemir ?* », une infirmière « *à part l'insuline en stylo, je ne connais pas* » ou encore un médecin « *Levemir, Lantus ?* ». Cette confusion a donc été identifiée chez l'ensemble des 4 professions de santé représentées.

Parmi tous les analogues du GLP-1 qui ont été cités (noms princeps et DCI), neuf professionnels de santé (28%) ont cité un nom (4 médecins, 3 pharmaciens, 2 préparateurs) et neuf en ont cité deux (5 médecins et 4 pharmaciens).

Noms commercial ou DCI	Nombre de fois cité	% par rapport au total de noms cités
Victoza® (liraglutide)	18	53
Byetta® (exénatide)	10	29
Januvia® (sitagliptine)	2	6
Janumet® (sitagliptine/metformine)	1	3
Levemir® (insuline détémir)	2	6
Lantus® (insuline glargine)	1	3
Total	34	100

Tableau 7 : Noms commerciaux ou DCI cités par les professionnels de santé comme étant un analogue du GLP-1.

Parmi les professionnels qui citent au moins un analogue du GLP1, 53% d'entre eux citent le liraglutide.

#### B- Que pensez-vous de ces médicaments ?

Concernant les représentations des analogues du GLP-1, sept personnes (21%), dont deux préparatrices en pharmacie, quatre pharmaciens et une infirmière, ne préfèrent pas se prononcer sur le sujet ou « ne savent pas » ou encore n'ont pas d'avis sur cette classe.

Ces sept personnes n'ont donc pas pu répondre aux questions plus précises sur les analogues du GLP-1 donc les résultats suivants correspondent à un échantillon de vingt-cinq professionnels de santé de l'échantillon initial (10 médecins, 8 pharmaciens, 4 préparateurs, 3 infirmières).

#### \* Traitement de dernière intention

Sur les 25 professionnels de santé ayant répondu à la question « *Que pensez-vous de ces médicaments ?* », dix (dont quatre médecins, quatre pharmaciens, 2 préparatrices en pharmacie, soit 31 %) répondent qu'il ne s'agit pas d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention et qu'il est plutôt utilisé en dernière ligne dans la stratégie thérapeutique ou du moins entre les antidiabétiques oraux et l'insuline.

Un pharmacien déclare : « *On propose ce genre de traitement qu'après un certain temps chez le patient diabétique. On ne les donne pas en première ligne de traitement* », une préparatrice en pharmacie affirme : « *C'est un traitement à utiliser en relais d'un traitement par antidiabétiques oraux, avant de passer à l'insuline* ».

Du côté des médecins, les réponses sont similaires. Un médecin déclare : « *Ce n'est pas de la première intention, c'est plutôt une alternative avant l'insuline lorsqu'on a tout essayé au niveau traitement antidiabétique oral* » et un autre répond « *Moi, je les vois en milieu de terrain : entre un antidiabétique oral et l'insuline* ».

Trois personnes (deux pharmaciens et un médecin, 9%) affirment ne pas voir l'utilité de cette classe et leur place dans la prise en charge du diabète de type 2. Un pharmacien est formel : il ne trouve pas d'utilité à cette classe « *au niveau de l'efficacité hm... enfin moi je reste surtout sur le protocole : la metformine, et les hypoglycémiantes oraux, puis l'insuline si ça ne va pas* » et enchaîne « *pour moi c'est un médicament qui n'est pas efficace et il vaut mieux basculer sur une insuline* ». Un autre pharmacien titulaire énonce un « *caractère anecdotique dans la prise en charge du diabète de type 2* » et ajoute : « *si l'efficacité avait été réelle et sincère<sup>2</sup>, c'est une classe qui aurait pris un plus grande place dans le traitement du diabète* ». La dernière personne est un médecin qui affirme « *alors moi je ne les prescris pas. J'ai des retours de par mes collègues du CHU. Les résultats sont... il n'y a rien de transcendant* » et puis « *l'efficacité est pas idéale* ».

En résumé, dix professionnels de santé mentionnent que les analogues du GLP-1 ne sont pas des médicaments à initier en première ligne de traitement. Il s'agit pour eux plutôt d'un traitement relais entre les antidiabétiques oraux (metformine, sulfamides, répaglinide) et l'insuline. De plus, trois professionnels de santé expriment clairement le caractère inutile de ces traitements du fait de leur perception d'une efficacité insuffisante.

#### \* Posologie et modalités d'administration

Sept (22%) professionnels de santé (quatre pharmaciens, deux infirmières et un médecin) énoncent des modalités pratiques concernant les analogues du GLP-1 (posologies et manipulation).

##### a) Posologie

Trois pharmaciens (3%) expliquent que la posologie doit être progressive. L'un d'entre eux répond : « *concernant Byetta, il y a deux dosages : 5 et 10 µg et on commence par le 5 µg* ». Les

---

<sup>2</sup> La patiente fait référence aux publicités mensongères des laboratoires pharmaceutiques lorsqu'elle utilise l'expression « réelle et sincère »



réponses des deux autres pharmaciens sont similaires. « *C'est en sous cutanée* », « *Parfois la posologie est augmenté progressivement. Elle peut être multipliée par trois* », « *Il y a une seule injection par jour, avec une instauration du traitement par palier sur deux semaines* ».

Un médecin souligne aussi le fait que les analogues du GLP-1 nécessitent de faire des injections « le facteur limitant, c'est qu'il faut faire 1 à 2 injections par jour ». Un des 2 pharmaciens, mentionnant la dose unique journalière, spécifie également que « l'association est systématique avec un sulfamide ».

#### *b) Modalités d'injection*

Deux infirmières expliquent les protocoles d'administration des injections. L'une d'elle affirme : « *il ne faut pas injecter plusieurs fois au même endroit, pour ne pas abîmer la peau et éviter la formation de boules de graisses au niveau des sites d'injection* ». L'autre infirmière explique « *ne pas désinfecter avant injection. Bien agiter le stylo, purger l'aiguille, et compter 10 secondes avant de retirer l'aiguille* ». En résumé, ces deux infirmières énoncent les gestes à réaliser pour faire une injection sous cutanée.

#### *\* Mécanismes d'action*

Parmi les vingt-cinq participants ayant répondu, seulement quatre pharmaciens (12%) ont parlé du mécanisme d'action avec plus ou moins de précision. Un pharmacien a déclaré que « *les incrétines sont des molécules qui sont sécrétées par les intestins après l'ingestion d'un bolus sucré* », « *ils miment les incrétines et favorisent la sécrétion d'insuline et régule le taux de glucose dans le sang* », tandis qu'une autre pharmacienne cite « *ils améliorent l'efficacité de l'insuline au niveau cellulaire* ». Un pharmacien titulaire répond « *a priori il y a une augmentation de la sécrétion de l'insuline avec une action dépendante de la glycémie : plus la glycémie est élevée, plus l'action sera amplifiée* ». Une dernière pharmacienne explique « *ils ralentissent la vidange gastrique* ».

Seuls les pharmaciens parlent de mécanisme d'action mais le plus souvent sans grandes précisions pharmacologiques et/ou physiologiques.

#### *\* Tolérance*

Trois médecins (9%) différents se montrent méfiants quant aux concernant la tolérance et les effets indésirables des analogues du GLP-1. Le premier médecin déclare : « *je suis un peu réticent à prescrire cette classe, on n'a pas encore beaucoup de recul* ». Les deux autres médecins se posent des questions telles que « *je crois qu'il y a encore pas mal de doute sur ces médicaments ?* » ou « *je crois qu'il y a beaucoup d'effets indésirables, surtout pancréatiques ?* ».

Seulement trois professionnels de santé pensent spontanément aux effets indésirables lorsqu'on leur parle d'analogues du GLP-1. Cependant, ils ne nomment pas précisément le type d'effets indésirables sauf l'un d'entre eux qui évoque mais sans certitudes de potentiels effets pancréatiques.

\* Prix

Un médecin et un pharmacien (6%) trouvent que ces médicaments sont très onéreux. Le médecin déclare : « *ils sont peu prescrits car ils sont assez chers* ». Le pharmacien commente : « *c'est assez récent, en injectable, et ce sont des produits très chers* ».

Seulement deux professionnels de santé, sur les vingt-cinq qui citent au moins un nom d'analogues du GLP-1, pensent en premier lieu au coût onéreux du traitement.

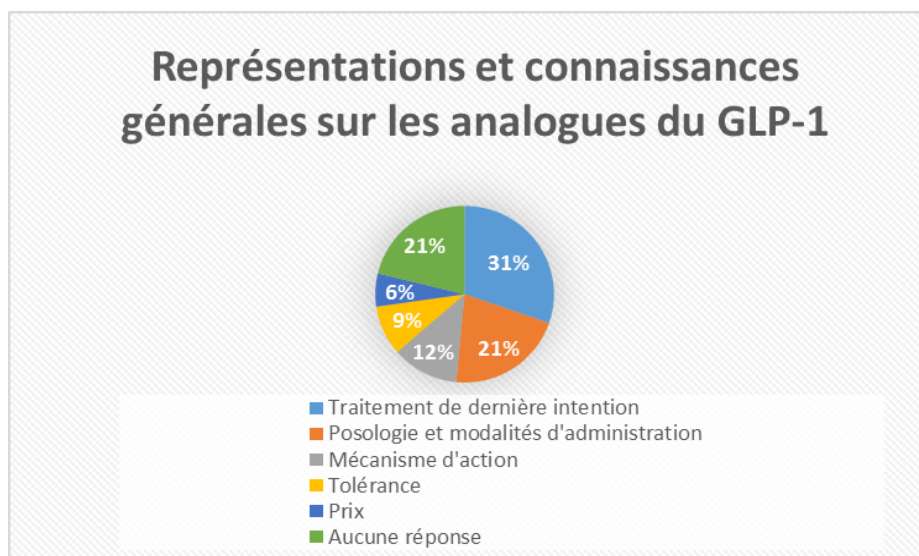


Figure 6: Représentations et connaissances générales sur les analogues du GLP-1.

#### *II.5.2.2. Avantages des analogues du GLP-1*

Quels sont pour vous les avantages qu'ils apportent aux patients diabétiques de type 2 par rapport aux autres classes thérapeutiques ?

Concernant les avantages des analogues du GLP-1, dix personnes (31% soit trois pharmaciens, un médecin, deux préparatrices en pharmacie et quatre infirmières) ne connaissent pas ou ne perçoivent pas les avantages procurés par cette classe médicamenteuse. Le médecin déclare notamment : « *moi j'en vois pas et je n'aurais pas d'entrée l'idée de mettre ce type de produit* ».

\* Moins de contraintes que les insulines

Neuf professionnels de santé (28%) trouvent que les analogues du GLP-1 sont moins contraignants que l'insuline. Ainsi, six personnes (trois pharmaciens, deux médecins, une préparatrice en pharmacie) voient l'avantage d'un nombre moins important d'injections par rapport à l'insuline. Une pharmacienne affirme : « *on a le confort d'une seule injection par rapport à l'insuline* ». Parallèlement, une préparatrice en pharmacie répond : « *il y a moins d'injections que les insulines, donc plus de confort* ». Tous parlent d'une injection par jour mais seulement un médecin précise qu'il s'agit du Victoza® : « *une prise par jour seulement pour le Victoza®* ».

Deux autres personnes (un médecin et une préparatrice en pharmacie) mentionnent le fait que les analogues du GLP-1 apportent moins de contraintes que les insulines, en termes de contrôle

glycémique. Une préparatrice en pharmacie argumente « *le suivi est moins rigoureux également et je pense qu'il y a moins de contraintes* ». Un médecin répond : « *il n'y a pas de surveillance de dextro par rapport à l'insuline* ».

Un pharmacien titulaire évoque le fait qu'à la différence des insulines pour lesquelles il peut être nécessaire d'adapter les doses, pour les analogues le dosage est fixe « *un seul dosage, ce qui facilite le traitement* ».

#### \* Absence d'hypoglycémie

Seulement six personnes (19%) dont cinq pharmaciens et un médecin, évoquent l'absence d'hypoglycémie avec les analogues du GLP-1. Cet avantage semble donc peu connu des professionnels de santé.

#### \* Perte de poids et ralentissement de la vidange gastrique

Cinq médecins (16%) évoquent une perte de poids associée à ces médicaments, un médecin déclarant notamment « *cela diminue la sensation de faim et le poids* ».

La perte de poids qui reste un des caractéristiques de la classe des analogues du GLP-1 n'est finalement citée uniquement que par cinq professionnels de santé et uniquement les médecins prescripteurs.

#### \* Tolérance

Trois personnes (soit 9%, un médecin, un pharmacien et une préparatrice en pharmacie) évoquent une meilleure tolérance des analogues du GLP-1 par rapport à d'autres antidiabétiques. Un médecin exprime le fait qu' « *on a une meilleure tolérance avec ces médicaments qu'avec d'autres traitements antidiabétiques* ». La préparatrice en pharmacie mentionne qu' « *il y a moins d'effets secondaires* » mais sans spécifier à quels types d'effets indésirables ils font référence.

Enfin, un pharmacien atteste qu' « *il n'y a pas de risque d'acidose lactique non plus* », en comparant les analogues du GLP-1 et la metformine.

#### \* Autres avantages

Certaines réponses sont isolées telles que celle d'une préparatrice en pharmacie qui mentionne l'avantage de la forme injectable 1 à 2 fois par jour moins contraignante que les multiples prises de comprimés nombreux « *la voie injectable est mieux car il y a moins de prise que les comprimés* », une autre préparatrice qui évoque la rapidité d'action de la voie injectable « *le produit agit plus vite en injectable* », une pharmacienne qui semble pointer la longue durée d'action et la dose stable « *Je crois qu'il y a 1 seul stylo ?* », « *Longue durée d'action ?* », « *c'est de l'intramusculaire ? Euh non du sous-cutanée* », un médecin qui évoque l'intérêt d'avoir une arme de plus dans sa panoplie thérapeutique « *Un médicament de plus dans un panel thérapeutique déjà bien développé. C'est toujours intéressant* ».

*d'avoir une alternative supplémentaire, ça permet d'équilibrer »* et un autre qui mentionne la possibilité de le proposer à des patients insuffisants rénaux modérés « on peut le donner même en cas d'insuffisance rénale modérée ».

Les avantages qui ont été le plus évoqués sont donc moins de contraintes perçues par rapport à l'insuline, moins d'effets indésirables (sans qu'ils soient réellement spécifiés sauf l'absence d'hypoglycémie), une possible perte de poids (même si cela est évoqué uniquement par le corps médical).



Figure 7 : Avantages des analogues du GLP-1.

### *II.5.2.3. Limites des analogues du GLP-1*

*Quelles sont selon vous les limites de ce traitement ? (Effets indésirables, contre-indications, cout, contraintes, ...)*

Seulement 7 participants (22%) n'ont pas su donner de limite au traitement par analogues du GLP-1. Il s'agit de deux pharmaciens, deux préparatrices en pharmacie, un médecin et une infirmière.

#### *\* Contraintes liées aux modalités d'administration*

Douze professionnels de santé (soit 37%, six médecins, deux pharmaciens, deux préparateurs en pharmacie et deux infirmières) évoquent des contraintes d'administration à la question posée « *Quelles sont les limites du traitement ?* »

#### *a) Contraintes liées à la forme injectable*

Concernant les contraintes dues à l'injection du traitement, onze participants en ont fait mention (soit 34%, cinq médecins, deux pharmaciens, deux préparatrices en pharmacie et deux infirmières) Un des médecins répond : « *la contrainte de l'injection, avec des patients qui ne veulent pas de piqûre* ». Un médecin commente « *la contrainte d'injections SC et l'éducation du patient* ». Un autre a un avis plus modéré : « *l'injection est une contrainte mais moins important que pour un protocole*

*d'insuline* ». Une infirmière note : « *l'injection reste contraignante au quotidien* ». Une autre infirmière rajoute : « *c'est douloureux pour la personne* » et une pharmacienne évoque sa perception des risques liés à l'injection chez certains patients « *éviter ces médicaments chez les patients sous AVK à cause des risques d'hémorragie* ».

#### b) Contraintes liées au nombre d'injections journalières et à la mise à disposition de peu de dosages différents

Un médecin ayant déjà évoqué les contraintes de la forme injectable, ajoute que la prise biquotidienne du Byetta® peut aussi être une contrainte à la prise du traitement pour les patients « *et pour Byetta®, 2 prises par jour, ce n'est pas pratique* ». Un autre médecin évoque la contrainte de traitement ayant peu de dosages différents « *Pour celui que je connais, au niveau dosage, il n'y a pas un grand choix* ».

#### \* Coût trop élevé du traitement

Onze personnes (soit 34%, cinq pharmaciens, quatre médecins et deux préparatrices en pharmacie) évoquent un coût trop élevé dans les limites du traitement. Tous utilisent les mêmes termes : « *le prix trop élevé* », « *médicaments onéreux* », « *le coût du traitement est un facteur limitant* ». Un médecin en parle sans en être trop certain : « *le prix : Ce n'est pas un sujet que l'on aborde souvent, mais j'imagine que ça doit pas être donné* ». Un pharmacien titulaire compare cette classe aux insulines : « *c'est aussi cher que l'insuline* ». Une des deux préparatrices en pharmacie déclare : « *ils coûtent cher mais ils sont remboursés* ». Enfin, une pharmacienne commente : « *si le patient n'est pas assez observant, cela ne sert à rien d'utiliser un produit aussi onéreux* »

#### \* Effets indésirables

Sept personnes (soit 22%, quatre pharmaciens, deux médecins et une infirmière) mentionnent les effets indésirables que peuvent entraîner les analogues du GLP-1 comme une limite de ces traitements.

Un pharmacien évoque des effets indésirables assez gênants peuvent être rencontrés avec cette classe thérapeutique mais est dans l'incapacité de les détailler : « *Je ne connais pas les effets indésirables mais je sais que certains sont gênants* ». Il en est de même pour un médecin : « *les effets indésirables sont importants si je me rappelle bien* ». Mais il ne sait pas les citer.

Seulement deux personnes parlent des effets indésirables digestifs (nausées, vomissements) qui surviennent en début de traitement sans évoquer la chronologie de leur survenue. Un pharmacien affirme : « *il y a pas mal de troubles digestifs gênants (nausées, vomissements, diarrhées)* ». Une autre pharmacienne tient le même discours : « *des nausées sont possibles* ».

Un autre pharmacien cite les pancréatites comme effets indésirables des analogues du GLP-1 et ajoute que c'est un « *traitement à éviter chez les patients ayant déjà eu par le passé une pancréatite*,

*mais bon, c'est un effet indésirables assez rare* ». Ce même pharmacien et un médecin évoquent le risque d'hypoglycémie avec les analogues du GLP-1. Le pharmacien déclare : *« comme cela sécrète de l'insuline, on va avoir des hypoglycémies »*.

Une infirmière parle d' *« insensibilité au niveau des doigts »*. Se pose la question d'une possible confusion entre un désagrément potentiellement dû à l'auto-surveillance glycémique plutôt qu'à un réel effet indésirable propre des analogues du GLP-1.

Peu de professionnels interrogés citent des effets indésirables des analogues du GLP-1 comme une limite du traitement et quand cela est le cas peu connaissent les effets indésirables spécifiques de cette classe médicamenteuse.

#### \* Place limitée dans la stratégie thérapeutique

Neuf professionnels de santé (soit 28%, quatre pharmaciens, deux médecins, trois préparatrices en pharmacie) pensent que la place des analogues du GLP-1 dans la stratégie thérapeutique du diabète est limitée.

De plus, un pharmacien s'interroge sur la possibilité d'associer les analogues du GLP-1 avec d'autres antidiabétiques : *« je ne sais pas si on peut l'associer avec d'autres antidiabétiques »*.

##### a) Traitement spécifiques du diabète de type 2

Une préparatrice en pharmacie et un pharmacien soulignent que les analogues du GLP-1 ne sont pas indiqués chez les patients diabétiques de type 1 : *« ce traitement n'est pas fait pour le diabète de type 1 »*.

##### b) Traitement efficace que si résiduel de sécrétion d'insuline existant

Un médecin déclare *« si on a plus de possibilité de sécrétion d'insuline, ça ne marchera pas »*. Un pharmacien titulaire tient des propos similaires : *« si plus d'insuline disponible dans l'organisme, le produit n'est plus efficace »*.

##### c) Traitement récent (manque de recul et d'expériences d'utilisation) prescrit par les diabétologues

Un médecin affirme n'avoir *« pas assez de recul par rapport à cette classe »*. Dans le même registre une préparatrice en pharmacie émet l'hypothèse : *« c'est assez récent donc on ne doit pas avoir assez de données »*.

Un pharmacien titulaire trouve que cette classe médicamenteuse n'est presque pas utilisée : *« personnellement, je trouve que les analogues du GLP-1 ont un caractère anecdotique dans la prise en charge du diabète de type 2. Nous sommes dans une pharmacie avec un gros chiffre d'affaires et nous avons seulement trois patients sous analogues du GLP-1 »*.

Un préparateur en pharmacie évoque le fait que la prescription des analogues du GLP-1 émane le plus souvent de diabétologues hospitaliers et/ou de ville : *« je pense que les gens viennent à la pharmacie avec des ordonnances de diabétologue ; ou alors c'est un traitement qui vient de l'hôpital, surtout pour l'insulinothérapie »*.

#### \* Manque d'efficacité

Quatre professionnels de santé (, soit 12.5%, trois pharmaciens et un médecin) remettent en cause l'efficacité des analogues du GLP-1. Un pharmacien affirme : « Pour moi, j'ai l'impression qu'il y a vraiment des médicaments équivalents non injectables, c'est pour ça que ça ne sera pas de la première intention ». Un médecin cite : « le manque d'efficacité par rapport à l'insuline » lorsqu'on lui parle de limite du traitement. Une pharmacienne compare les analogues du GLP-1 avec l'insuline « c'est un traitement avec une efficacité moindre par rapport à l'insuline ». Un dernier pharmacien parle d'« inefficacité ».

#### \* Utilisation limitée si insuffisances rénale et hépatique

Trois professionnels de santé (soit 9%, deux médecins et un pharmacien) ont cité l'insuffisance rénale et l'insuffisance hépatique comme limites d'utilisation des analogues du GLP1. Un médecin cite : « l'insuffisance rénale éventuellement ». Un autre médecin affirme : « au niveau rénal, il y a une limite » sans donner plus de détails. Une pharmacienne mentionne le fait qu'elle aurait vérifié si nécessité d'adapter à la fonction rénale et hépatique ce type de traitement « concernant l'insuffisance hépatique et rénale, je ne sais pas, mais j'aurais regardé dans le Vidal ».

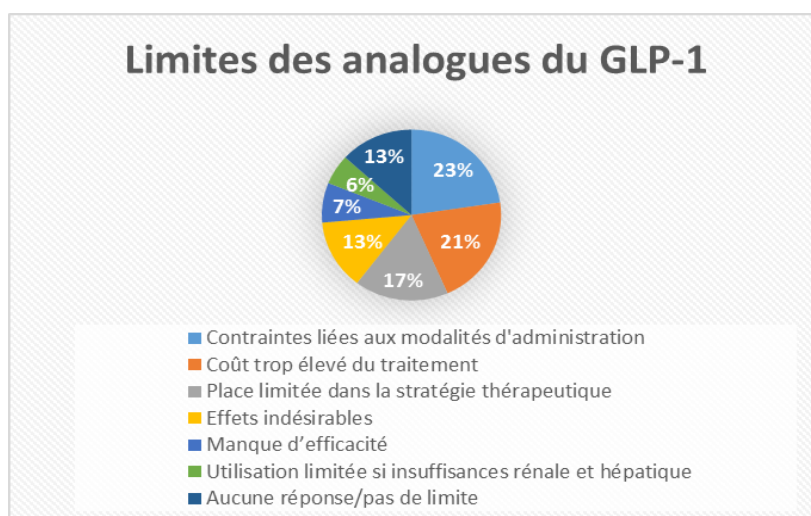


Figure 8 : Limites des analogues du GLP-1.

#### II.5.2.4. Profil(s) type(s) des patients sous analogues du GLP-1

Quels est le profil type de patients à qui vous prescrieriez cette classe thérapeutique ?

Selon vous, quel est le profil type de patient pour lequel cette classe thérapeutique paraît-elle le plus adapté ?

Vingt-deux personnes interrogées (soit 69%) s'accordent pour dire qu'il s'agit d'un traitement pour patients diabétiques de type 2.

Lorsqu'on évoque le profil type de patient susceptible de prendre cette classe médicamenteuse, dix participants (soit 31%, quatre pharmaciens, trois infirmières, et trois préparatrices en pharmacie)



n'ont pas de notions concernant le type de patients pouvant bénéficier spécifiquement de cette classe médicamenteuse. Une infirmière dit avec hésitation : « *Aucune idée. Des patients avec un diabète avancé ?* ».

#### \* Chez les patients en surcharge pondérale

Dix personnes interrogées (soit 34%, sept médecins, trois pharmaciens et un préparateur, soit 34%) associent la classe des analogues du GLP-1 au traitement des patients en surcharge pondérale. Un pharmacien décrit le profil type de patients traités comme « *les patients diabétiques de type 2 en surpoids dont le diabète n'est pas équilibré avec plusieurs autres traitements contre le diabète* ». Une autre pharmacienne parle de « *patients un peu ronds* ». La 3<sup>e</sup> pharmacienne répond sur le ton de l'humour : « *patients diabétiques de type 2, obèses, poly-médicamentés, et retraités !* ». Le préparateur en pharmacie ne certifie pas qu'il s'agisse de patients en surpoids mais cite un exemple de son expérience professionnelle : « *je prends l'exemple d'un patient. Il est jeune et obèse, tellement obèse qu'il va se faire poser un anneau* ». Les sept médecins utilisent à peu près tous les mêmes termes : « *surpoids* » ou « *surcharge pondérale* ».

#### \* Alternative avant l'insuline:

Neuf personnes (soit 28%, cinq médecins, trois pharmaciens, et une préparatrice en pharmacie) positionnent les analogues du GLP-1 comme alternative au passage à l'insuline, souvent dans un contexte de refus du patient. Les médecins évoquent « *des patients refusant le passage à l'insuline* », « *avant le passage à l'insuline* » ou « *ça se donne parfois avant de mettre la personne sous insuline. C'est un peu psychologique. L'avant dernier recours* ». Pour les trois pharmaciens concernés, c'est le même type de commentaire : « *Il me semble qu'on utilise ce traitement en dernier recours, juste avant de passer à l'insuline* » ou encore « *ce sont des patients qui ne veulent pas passer à l'insuline tout de suite* ». Enfin, le préparateur en pharmacie tient le même discours : « *pour les gens réfractaires à l'insuline* ».

#### \* Patients avec un diabète déséquilibré.

Quatre médecins (12%) parlent de l'utilisation des analogues du GLP-1 chez des patients dont le diabète est déséquilibré même avec les ADO optimisés. Les verbatims sont les suivants : « *Souvent les gens chez qui on est en échec. On sait plus trop quoi leur donner* » « *Oui donc comme je l'ai dit, des patients bien déséquilibrés chez qui on va avoir un objectif d'hémoglobine glyquée assez strict...* » « *...avec une hémoglobine glyquée que l'on n'arrive pas à descendre* » « *des patients avec un diabète non équilibré avec une HbA1c à 10%* ».

#### \* Adapté selon l'âge du patient

Cinq personnes (soit 16%, un médecin, deux pharmaciens et deux préparateurs en pharmacie) mentionnent l'âge comme un critère de choix de ce type de traitement. Les deux préparateurs pensent



que les analogues du GLP-1 conviennent mieux à des personnes « jeunes », « c'est plus des jeunes que des personnes âgées. Je dirais une 40<sup>aine</sup> d'années. Pas des personnes très âgées », « les patients qui sont actifs, les jeunes qui sont dans le monde du travail » Le médecin, quant à lui, prend en compte l'âge associé à l'HbA1c « Soit des patients jeunes avec une HbA1c > 8,5% ou des patients âgés avec une HbA1c à environ 10% ». Enfin les deux pharmaciens positionnent les analogues en fonction de l'âge associé aux modalités d'injection « des patients autonomes par rapport à l'injection, pas de personnes âgées, sinon des frais infirmiers doivent être rajoutés », et l'autre : « Les patients âgés en maison de retraite car ce sont des médicaments plus faciles à administrer pour le personnel de santé ».

*\* Chez les patients à risque d'hypoglycémie*

Une seule pharmacienne titulaire mentionne comme patients cibles ceux à risque d'hypoglycémies « patients âgés chez qui l'hypoglycémie peut être plus embêtante, qui vivent seules », et ajoute : « ou les personnes qui ne peuvent pas voir les symptômes de leur hypoglycémie comme celles sous  $\beta$ -bloquant ».

Un pharmacien titulaire évoque des patients avec des troubles cardio-vasculaires « C'est un médicament pour les diabétiques de type 2, poly-médicamentés avec une pathologie cardiovasculaire ».

1/3 des professionnels de santé interrogés ne connaissent donc pas de critères spécifiques permettant de cibler les patients éligibles à un traitement par analogues du GLP-1. Les critères qui sont cités sont par ordre de fréquence, des patients en surcharge pondérale, plutôt jeunes et/ou autonomes, en alternative à l'insuline, avec un diabète déséquilibré sous ADO.

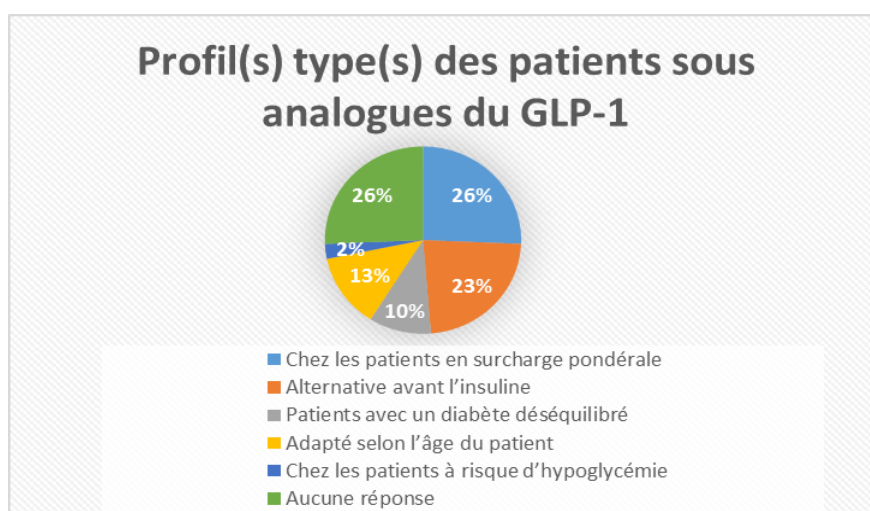


Figure 9 : Profil(s) type(s) de patient sous analogues du GLP-1.

*II.5.2.5. Conseils et bilan biologiques associés à l'utilisation des analogues du GLP-1*  
Quels conseils prodiquez-vous aux patients sous analogues du GLP-1?

Quels suivis (biologique, clinique) préconisez-vous avec ce type de traitement ?

Huit personnes (soit 25%, quatre préparatrices en pharmacie et quatre pharmaciens) ne donnent aucun conseil au comptoir lorsqu'ils délivrent des analogues du GLP-1. Un pharmacien déclare : « *Je n'ai pas de conseil. Je n'ai presque pas délivré ce médicament et je ne l'ai jamais délivré en première intention* ».

\* **Conseils pratiques**

Douze personnes (soit 37%) vont plutôt promulguer des conseils d'ordre pratique à leurs patients, comme les conditions de conservation du médicament, la manipulation, l'heure de prise, ou encore les glycémies associées.

a) **Conditions de conservation**

Trois professionnels de santé (soit 9%, deux pharmaciennes et une infirmière) parlent des conditions de conservation des analogues du GLP-1. Une pharmacienne titulaire déclare : « *Le produit est à bien conserver au frigo tant qu'il n'a pas été utilisé* ».

b) **Conseils pratiques concernant l'injection**

Six professionnels de santé (soit 19%, deux pharmaciens, un médecin, une préparatrice en pharmacie, deux infirmières) promulguent des conseils généraux de manipulation lors d'une injection. Un pharmacien explique : « *Je ne le conseille pas forcément mais il faut vérifier l'apparence de la solution* » puis il ajoute qu'il faut « *varier les zones d'injection* ». Une préparatrice en pharmacie utilise les mêmes conseils : « *Il faut les prendre toujours à la même heure* », « *pas toujours au même endroit pour faire les piqûres* », « *la surface de l'injection doit être propre* ». Un pharmacien titulaire parle même de « *précaution d'homogénéisation avant l'injection* ». Un médecin conseille également de « *modifier les sites d'injections pour l'état cutané* ».

Deux infirmières donnent des conseils techniques sur l'injection identiques à l'insuline même si elles ne connaissent pas les analogues du GLP-1 « *pour les injections, on ne désinfecte plus* », « *bien varier les endroits où l'on se pique pour les Dextro* », « *je ne sais pas s'il y a un conseil en plus pour ces médicaments* ». Une autre parle des « *conseils pour les injections classiques* ».

Ainsi, les précautions de manipulation abordées par les professionnels de santé interrogés sont des précautions générales d'injection sans connaissances spécifiques sur les analogues du GLP-1.

c) **Horaires de prise**

Trois professionnels de santé (soit 9%, deux pharmaciens et une préparatrice en pharmacie) parlent de l'heure de prise de l'analogue du GLP-1. Un pharmacien préconise de prendre les analogues

du GLP-1 avant un repas « *car ces médicaments contrôlent les glycémies post prandiale, il vaut donc mieux les prendre avant le repas* ». Le 2<sup>e</sup> pharmacien conseille plutôt l'inverse : « *à prendre après le repas car inutile s'il est pris avant* ». Enfin, la préparatrice en pharmacie indique que le traitement doit être pris à heure fixe : « *il faut les prendre toujours à la même heure* ».

#### \* Conseils généraux liés au diabète

Quinze professionnels de santé (soit 47%, neuf médecins, quatre infirmières, deux pharmaciens) préconisent des conseils généraux sur le diabète.

##### a) Conseils hygiéno-diététiques

Parmi les personnes interrogées, deux pharmaciens et deux infirmières conseillent des règles hygiéno-diététiques lors d'un traitement par analogue du GLP-1. Les infirmières sont plus concrètes et parle de conseils alimentaires alors que les pharmaciens utilisent uniquement le terme « *règles hygiéno-diététiques* » ; « *je donne toujours quelques conseils alimentaires, mais ça dépend du patient. Si il est autonome ou pas* », « *Je sais donner des conseils au niveau alimentaire* », « *Il faut penser aussi aux règles hygiéno-diététiques* », « *Il faut bien respecter les règles hygiéno-diététiques concernant le diabète* »

##### b) Surveillances biologique et clinique classiques de la prise en charge d'un patient diabétique

Huit médecins et un pharmacien (28%) évoquent un suivi biologique et clinique en lien avec le diabète mais pas spécifique des analogues du GLP-1 sauf un médecin qui pointe le fait que la surveillance glycémique est moins importante avec les analogues du GLP-1 qu'avec l'insuline : « *justement, il y a moins de glycémie à faire qu'avec un traitement par insuline* ». Les suivis biologiques et cliniques sont essentiellement abordés par les médecins. Ceci peut s'expliquer par le fait que l'item « *conseils* » du questionnaire médecin est orienté vers les suivis biologiques et cliniques.

Quatre médecins détaillent les suivis biologique et clinique qu'ils préconisent. L'un d'eux répond : « *cela s'intègre dans le suivi habituel, l'hémoglobine glyquée, la glycémie à jeun, la glycémie post prandiale, la glycosurie, la micro-albuminurie tous les trois mois* ». Un 2<sup>e</sup> médecin rajoute la surveillance hépatique : « *l'HbA1c est à surveiller. Il y a aussi probablement la créatinine et les facteurs hépatiques* ». Un autre répond : « *l'hémoglobine glyquée tous les trois mois, la glycémie à jeun et post prandiale, la micro albuminurie, les complications du diabète macro et microscopiques. Les surveillances classiques finalement* ». Le 4<sup>e</sup> médecin mentionne aussi : « *le suivi de l'HbA1c, la surveillance des complications du diabète : cardiaque, ophtalmo, rénale, etc.* ».

Un seul médecin préconise seulement une surveillance clinique concernant les complications du diabète. En Effet, il prescrit « *toute la batterie de tests cliniques : ophtalmo, cardio, etc.* ».

Deux médecins préconisent un suivi classique du diabète sans donner plus de précisions : « *Je dirais le suivi classique du diabète, rien de plus* » ou encore « *la surveillance classique du diabète de type 2, comme je ferais pour l'insuline* ».

Un pharmacien propose de faire des glycémies avant les injections d'analogues comme pour l'insuline « *il faut faire une glycémie avant de faire une injection* », puis ajoute avec hésitation : « *peut-être qu'il y a une variante par rapport à l'insuline en fonction du mécanisme* ».

#### c) Education du patient pour une meilleure observance

Seulement trois personnes (deux infirmières et un médecin) parlent d'envisager une démarche d'éducation thérapeutique du patient mais pas spécifiquement en lien avec l'utilisation des analogues du GLP-1. Les infirmières déclarent respectivement : « *on peut éduquer la personne si elle est autonome, pour les injections d'insulines, pour les glycémies* » et « *l'éducation des patients oui, surtout pour la glycémie* ». Une des deux infirmières insiste sur le fait que les patients doivent « *arriver à reconnaître les signes d'hypoglycémie* ». Le médecin fait notion de l'éducation thérapeutique dans la prise en charge de patient diabétique de type 2 sous analogues du GLP-1 : « *et on peut aussi mettre en place une éducation thérapeutique* ».

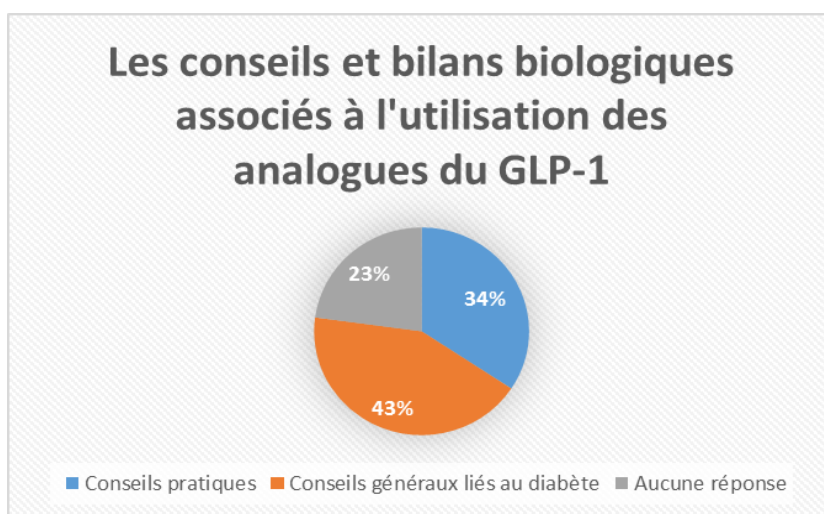


Figure 10 : Les conseils et bilans biologiques associés à l'utilisation des analogues du GLP-1.

#### II.5.2.6. Représentation et Connaissances générales sur les inhibiteurs de la DPP-4

La 2<sup>ème</sup> partie de l'entretien a porté sur les représentations et connaissances vis-à-vis des inhibiteurs de la DPP-4

#### A- Pouvez-vous donner des noms commerciaux ou des DCI se référant aux inhibiteurs de la DPP-4 ?

Parmi les 32 professionnels de santé interrogés, dix d'entre eux (soit 37,5%) ont été dans l'incapacité de citer un nom commercial ou une DCI d'inhibiteurs de la DPP-4. Sur ces dix personnes, on compte deux médecins, deux pharmaciens, trois infirmières et trois préparatrices en pharmacie.

Quatre d'entre eux n'ont aucune idée et préfèrent ne pas répondre (deux médecins, une infirmière et un préparateur).

Quatre autres professionnels de santé ne savent pas donner de nom, mais les reconnaissent lorsqu'on leur cite (deux infirmières, un pharmacien et une préparatrice).

Une préparatrice en pharmacie tente une réponse complètement au hasard : « *la metformine ?* ».

Un pharmacien n'a pas pu donner tout de suite les noms ; il y parvient lorsque l'interviewer lui donne l'information que « *ce sont des comprimés oraux* ». Il a ensuite pu donner les noms commerciaux suivants : « *Januvia®/Janumet®* ».

Une préparatrice en pharmacie a donné une réponse erronée en citant l'Avandamet puis s'est rattrapée en parlant de « *grosse boîte marron* » puis a cité ensuite la spécialité « *Janumet®* ».

Une pharmacienne répond instinctivement « *Janumet®, Velmetia®* » puis ajoute : « *Ils n'ont d'ailleurs pas été retirés du marché ?* ».

Un préparateur en pharmacie s'interroge avec exclamation « *La DPP4 ?!!* » puis répond de manière hésitante « *Velmetia®, Xelevia®, Janumet®, répaglinide ?* »

Parmi tous les noms commerciaux cités, Januvia® ressort en premier avec 17 citations sur 59 (soit 29%). Ensuite, on retrouve Janumet® avec 12 citations sur 59 (20%). En 3<sup>e</sup> position se positionne Xelevia® avec 9 citations sur 59 (15%). (Tableau 8)

Parmi tous les inhibiteurs de la DPP-4 cités, on peut résumer ainsi :

- un seul nom par cinq professionnels de santé (2 pharmaciens, 1 médecin, 1 infirmière, 1 préparateur),
- deux noms par six professionnels de santé (5 pharmaciens, 1 médecin),
- trois noms par huit professionnels de santé (3 pharmaciens, 3 médecins, 2 préparateurs),
- quatre noms par un professionnel de santé (un médecin),
- cinq noms par un professionnel de santé (un médecin),
- et six noms par un seul professionnel de santé (un médecin).

On remarque que seuls les médecins connaissent plus de trois noms d'inhibiteurs de la DPP-4. Les pharmaciens en connaissent majoritairement deux. D'autre part une seule infirmière connaît un nom.

Nom commercial ou nom de molécule	Nombre de fois cité	% par rapport au total de noms cités
Januvia® (sitagliptine)	16	27
Janumet® (sitagliptine/metformine)	12	20
Xelevia® (sitagliptine)	9	15
Galvus® (vildagliptine)	5	8,5
Eucreas® (vildagliptine/metformine)	5	8,5
Velmetia® (sitagliptine/metformine)	3	5
Komboglyze® (saxagliptine/metformine)	2	3
Onglyza® (saxagliptine)	1	2
sitagliptine®	2	3
répaglinide®	2	3
metformine®	1	2
Avandamet® (rosiglitazone/metformine)	1	2
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

Tableau 8 : noms commerciaux et DCI cités par les professionnels de santé comme étant un inhibiteur de la DPP-4.

#### B- Que pensez-vous de ces médicaments ?

En ce qui concerne les connaissances générales sur les inhibiteurs de la DPP-4, treize personnes (41%) ne se prononcent pas ou avouent ne pas connaître cette classe médicamenteuse. Parmi elles, on compte six préparatrices en pharmacie, quatre pharmaciens et trois infirmières.

Les raisons de cette méconnaissance sont diverses. Une infirmière reconnaît n'avoir « *pas plus d'information concernant ces médicaments car je n'ai pas de patient avec ce genre de traitement* ». Un préparateur en pharmacie et un pharmacien estiment que cette classe thérapeutique n'est pas beaucoup utilisée mais sont dans l'incapacité de donner plus d'informations. Le préparateur est hésitant concernant les inhibiteurs de la DPP-4 affirmant : « *On ne les délivre pas énormément* ». Par ces mots, il veut signifier que le médicament n'est pas beaucoup délivré dans la pharmacie où il travaille. La pharmacienne affirme également que « *ce n'est pas une classe très prescrite* ».

#### \* Place dans la stratégie thérapeutique

Douze personnes (37%) ont abordé la place des inhibiteurs de la DPP-4 dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2. Il s'agit de huit médecins, trois pharmaciens et une infirmière.

Un 1<sup>er</sup> médecin répond : « *c'est plutôt un traitement oral de 3<sup>e</sup> intention derrière la metformine et les sulfamides* ». Trois médecins ont le même raisonnement : « *ils sont prescrits en 2 ou 3<sup>ème</sup> intention* ».

*si le diabète n'est pas équilibré ». Un 5<sup>e</sup> médecin répond : « j'utilise plutôt les spécialités Januvia® et Janumet®, souvent en 2<sup>e</sup> intention après l'utilisation de la metformine. C'est un palier ».*

Cinq professionnels de santé (soit 16%, trois pharmaciens, un médecin et une infirmière) exposent le fait que les inhibiteurs de la DPP-4 sont presque toujours associés à un autre antidiabétique oral. Un pharmacien déclare : *« ils sont utilisés parfois tout seuls mais souvent associés avec de la metformine »*. Alors qu'un autre prétend : *« l'association avec la metformine était systématique. L'idée est de diminuer la dose de metformine en raison de l'intolérance en augmentant la dose de la gliptine »*. Un médecin généraliste signale : *« selon les critères on n'a pas le droit de les prescrire tout seul. La metformine doit être en première intention »* puis, il se pose la question : *« Est ce qu'on fait une association metformine, sulfamide ou metformine analogues du GLP1... ? »*. Une autre pharmacienne déclare : *« C'est un médicament bien prescrit », « il est utilisé parfois tout seul mais souvent associé avec de la metformine »*. Enfin, une infirmière constate que les inhibiteurs de la DPP-4 sont prescrits en association : *« Je ne l'ai jamais vu tout seul. Ce sont des patients avec d'autres médicaments contre le diabète »*.

Deux médecins voient les inhibiteurs de la DPP-4 comme une nouvelle alternative dans la prise en charge du diabète de type 2. Le 1<sup>er</sup> médecin explique : *« comme je vous l'ai dit, ça apporte un plus. On avait les biguanides, les sulfamides, et maintenant on a les inhibiteurs de la DPP-4 »*. Le 2<sup>e</sup> médecin affirme qu'il s'agit d' *« une classe médicamenteuse avec une très bonne indication dans la prise en charge du diabète de type 2 »*.

#### \* [Connaissances sur les données d'efficacité](#)

L'efficacité des inhibiteurs de DPP-4 est abordée par six professionnels de santé (soit 19%, trois médecins et trois pharmaciens).

Quatre d'entre eux (soit 12%, deux pharmaciens et deux médecins) ne voient pas de bénéfice dans cette classe thérapeutique par rapport à son profil de tolérance. Un pharmacien titulaire explique : *« le service médical rendu n'est pas très bon, ça ne révolutionne pas le traitement antidiabétique »*, puis dit : *« c'est la théorie de la revue prescrire, mais ils sont un peu déconnectés de la réalité »*. Une autre pharmacienne donne son point de vue : *« ce n'est pas une classe très prescrite. S'ils étaient fabuleux, les médecins auraient basculé sur cette classe thérapeutique »*. Un médecin hésite encore à les prescrire et prétend : *« le bénéfice sur la mortalité globale n'est pas encore suffisant pour moi »*. Enfin un dernier médecin généraliste explique sa réticence vis-à-vis de ces molécules : *« moi, je ne les utilise pas. Une fois c'était sur conseil d'une collègue diabétologue du CHU, mais ça n'avait rien donné de bien »*.

Conjointement deux professionnels de santé (un pharmacien et un médecin) estiment que les inhibiteurs de la DPP-4 ont tout à fait leur place dans la prise en charge du diabète de type 2 du fait d'une très bonne efficacité. Un pharmacien évoque certains retours de ses patients : *« j'ai discuté avec pas mal de patients sous inhibiteurs de la DPP-4 qui affirment que cette classe a révolutionné leur*

*équilibre diabétique. Ils étaient sous metformine avant* ». Un médecin donne son avis positif : « *c'est un traitement assez intéressant. On a une bonne tolérance, une bonne efficacité. Et puis une stabilisation du poids* ».

#### \* Connaissances sur les données de tolérance

La tolérance des inhibiteurs de la DPP-4 est abordée par quatre professionnels de santé (soit 12%, trois médecins et un pharmacien).

Un médecin ayant déjà décrié l'efficacité de ces molécules, évoque certains problèmes de tolérance : « *ce qui me gêne c'est les profils des effets indésirables de ces produits. La polémique sur l'insuffisance cardiaque, insuffisance rénale. Je ne suis pas sûr de faire plus de mal que de bien* » et enfin dit : « *ce qui a mis un frein à ces traitements, ce sont les effets indésirables* ». Le 2<sup>e</sup> médecin indique qu'il faudrait prendre « *des précautions au niveau rénal avec ce traitement* ». Enfin, le pharmacien parle d'un bon profil de tolérance pour les inhibiteurs de la DPP-4 : « *Ce que j'ai cru comprendre, c'est qu'il n'y avait pas beaucoup d'effets indésirables* ». Un autre médecin prétend que les inhibiteurs de la DPP-4 sont « *bien mieux tolérés que la classe injectable* »

Pour résumer, deux professionnels de santé sont plutôt réticents concernant le profil de tolérance des inhibiteurs de la DPP-4, alors que les deux autres pensent le contraire.

#### \* Moins de contraintes pratiques

Quatre professionnels de santé (12%) expliquent que cette classe thérapeutique présente moins de contraintes par rapport aux autres traitements oraux ou injectables. Un médecin et un pharmacien citent l'intérêt d'un nombre de prises moins importants avec une prise par jour. Le pharmacien affirme : « *en terme de quantité à utiliser, ce sont des produits qu'on utilise qu'une seule fois par jour* ». Le médecin a le même discours : « *Les patients aiment bien ce médicament. Ils doivent prendre qu'un seul comprimé* ».

Un autre pharmacien voit un avantage car ils sont utilisés par voie orale et non par voie injectable, faisant référence aux analogues du GLP-1 : « *ils facilitent la vie des patients encore plus que les premiers car ils ne sont pas en injectable* ».

Un dernier pharmacien fait la comparaison pratique avec la metformine : « *Il y a beaucoup moins de contraintes avec cette classe de médicament concernant les effets indésirables digestifs* ».

#### \* Mécanisme d'action

Seulement deux professionnels de santé (deux pharmaciens, 6%) tentent d'expliquer le mécanisme d'action de cette classe thérapeutique. Un pharmacien décrit : « *Pour moi, c'est un peu comme l'autre (en référence aux analogues du GLP-1), ça inhibe l'enzyme qui détruit le GLP-1* », puis il enchaîne « *pour moi, cela stimule la production d'insuline* ». Une autre pharmacienne explique : « *ils*



sont utilisés pour le diabète de type 2 », et « les inhibiteurs de la DPP-4 sont situés au niveau de la paroi intestinale ». Les réponses restent donc très vagues et en partie erronées.

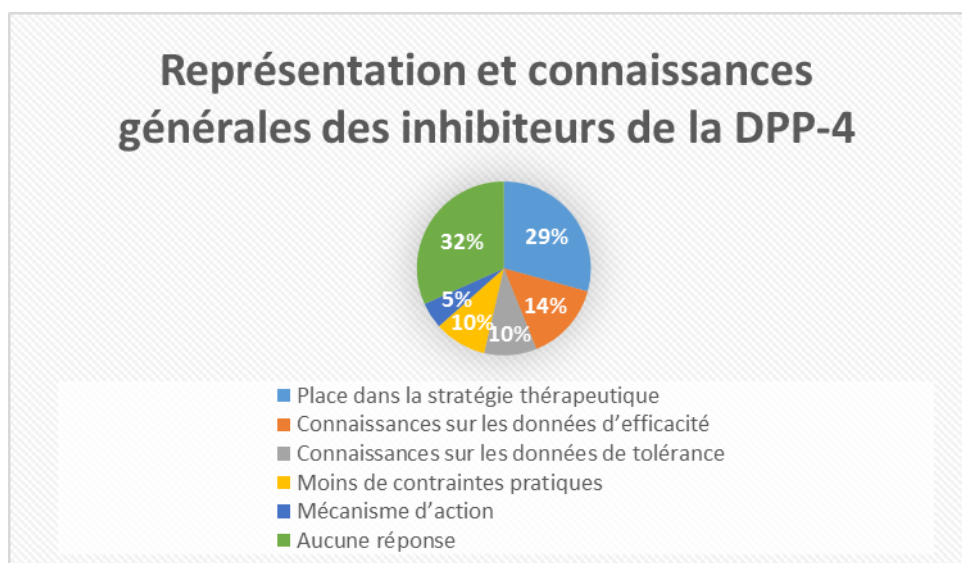


Figure 11 : Représentations et connaissances générales des inhibiteurs de la DPP-4.

#### *II.5.2.7. Avantages des inhibiteurs de la DPP-4*

Quels sont pour vous les avantages qu'ils apportent aux patients diabétiques de type 2 par rapport aux autres classes thérapeutiques ?

Parmi tous les participants, douze professionnels de santé (soit 37%, quatre infirmières, trois préparatrices en pharmacie, trois pharmaciens et deux médecins) n'ont pas réussi à donner un avantage des inhibiteurs de la DPP-4. Un préparateur reconnaît : « *Je ne sais pas. Il y a probablement un avantage mais je ne sais pas quoi. Mais il faut se méfier car on a pas assez de recul* ».

#### *\*.Absence d'avantage*

Un médecin (3%) ne pense pas que cette classe apporte un avantage : « *Non, pour l'instant non. Sur le plan théorique, c'est intéressant* ».

#### *\* Avantages pratiques*

Quinze professionnels de santé (47%) parlent des avantages pratiques conférés par cette classe thérapeutique. Dix professionnels de santé citent la prise quotidienne comme avantage principal (cinq pharmaciens, une préparatrice en pharmacie et quatre médecins).

La préparatrice en pharmacie déclare : « *il y a moins de prise ce qui permet d'éviter les oublis* ». Le même discours est porté par une pharmacienne : « *donc 1 seule prise par jour, ce qui conduit à une meilleure observance* ». Un médecin ajoute : « *Les gens apprécient parce qu'il n'y a qu'un seul cachet par jour, au lieu de 5 ou 6 cachets par jour* ». Une autre pharmacienne déclare : « *il y a également moins de prises que les antidiabétiques oraux. Une à deux prises par jour* ».

Quatre personnes avancent l'avantage de la forme galénique orale. Un médecin explique : « *La prise per os est plus facile que la voie injectable* ». Il en est de même pour la préparatrice en pharmacie, le pharmacien et le 2<sup>e</sup> médecin : « *c'est moins contraignant que la voie injectable* ».

Une préparatrice en pharmacie explique : « *il y a moins de contrainte par rapport à l'alimentation, c'est moins rigoureux par rapport à l'heure de prise* ».

#### \* Meilleure tolérance notamment par rapport aux autres antidiabétiques oraux

Une meilleure tolérance de ces médicaments est citée par six professionnels de santé (soit 19%, trois pharmaciens, deux préparatrices en pharmacie et un médecin). Quatre d'entre eux comparent les inhibiteurs de la DPP-4 avec la metformine et les autres ADO (sulfamides). Une préparatrice en pharmacie répond : « *C'est un produit mieux toléré que la metformine au niveau digestif* ». Trois pharmaciens exposent le fait que les effets indésirables digestifs sont moins importants avec les inhibiteurs de la DPP-4 : « *on a moins de troubles digestifs qu'avec la metformine* », « *moins d'effets indésirables que la metformine et les sulfamides* », et enfin « *cette classe médicamenteuse est mieux tolérée que les ADO déjà existants* ».

La seconde préparatrice en pharmacie explique : « *C'est un traitement mieux toléré au niveau digestif* ». Enfin, un médecin énonce uniquement le fait qu'ils ont « *une bonne tolérance* ».

#### \* Absence d'hypoglycémie ou moins d'hypoglycémie

L'absence d'hypoglycémie est citée par six professionnels de santé (19%), dont cinq médecins et une pharmacienne. Un médecin répond : « *pas d'hypoglycémie avec ce traitement* ». Deux médecins ne parlent pas exactement d'absence d'hypoglycémie. L'un affirme qu'il y a « *moins d'hypoglycémie que les sulfamides* ». L'autre a des propos similaires : « *on retrouve moins d'hypoglycémie par rapport au Novonorm® ou aux sulfamides* ».

#### \* Meilleure efficacité

Enfin, l'avantage d'un meilleur contrôle glycémique a été énoncé quatre fois par les professionnels de santé (soit 12%, deux pharmaciens, un médecin et un préparateur). Les deux pharmaciens répondent de manière très similaire, l'un en affirmant : « *on a un meilleur contrôle de la glycémie et une meilleur HbA1c* » et l'autre : « *il y a une meilleure efficacité en terme de glycémie et d'HbA1c* ». Un médecin généraliste reconnaît que « *ça peut apporter un plus au niveau de l'hémoglobine glyquée chez les patients avec qui on plafonne avec un autre traitement oral* ».

Une préparatrice en pharmacie explique que « *les gens sont mieux réglés avec les inhibiteurs de la DPP-4. Ils ont moins d'écart par rapport à leur objectif glycémique* ».

#### \* Moins de surveillance et de contre-indications

Deux professionnels de santé (soit 6%, un médecin et une préparatrice en pharmacie) indiquent que la surveillance par rapport à cette classe est beaucoup plus souple en comparaison des autres ADO et de l'insuline, avec des contrôles glycémiques moins nombreux et moins de contre-indications exigeant des surveillances particulières. Une préparatrice en pharmacie répond : « *il y a moins de contrôle glycémique à faire, et moins de contre-indications mais je ne sais pas lesquelles* ». Parallèlement, un médecin affirme que « *ce n'est pas contre indiqué chez les personnes âgées, ni chez les insuffisants rénaux sévères* ».

À noter une pharmacienne qui prétend que « *les patients peuvent utiliser des produits de contraste avec les inhibiteurs de la DPP-4* » faisant référence à la metformine.

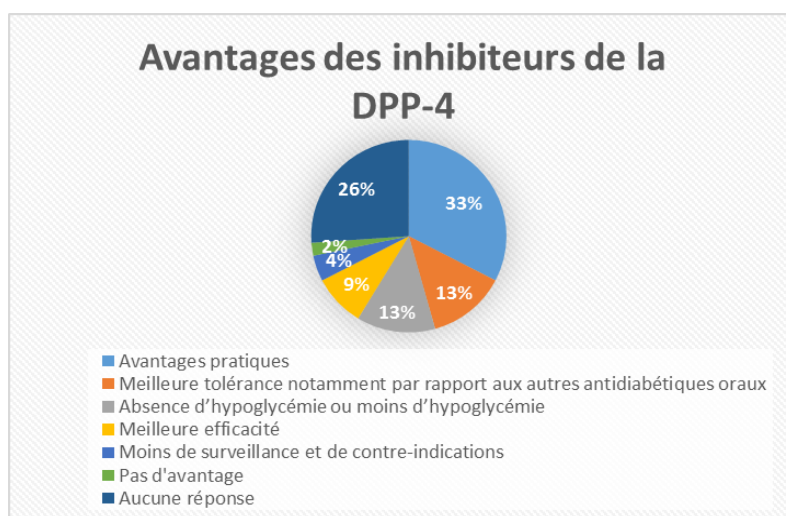


Figure 12 : Avantages des inhibiteurs de la DPP-4

#### II.5.2.8. Limites des inhibiteurs de la DPP-4

Quelles sont selon vous les limites de ce traitement (Effets indésirables, contre-indications, cout, contraintes, ...) ?

Sur les 32 participants de l'étude, neuf professionnels de santé (soit 28%, dont deux pharmaciens, trois préparatrices en pharmacie, trois infirmières et un médecin) n'ont pas su donner une limite au traitement par inhibiteurs de la DPP-4. De plus, certaines réponses sont très vagues comme celle de ce préparateur en pharmacie qui raconte : « *je ne me souviens pas avoir refusé une délivrance pour ce genre de médicament, par rapport aux données trouvées dans le Base Claude Bernard Dexther* ».

#### \* Coût du traitement

Quatorze professionnels de santé (44%) citent le prix comme étant une limite importante à ce traitement. On compte parmi eux six médecins, cinq pharmaciens et trois préparateurs en pharmacie. Une pharmacienne explique : « *ils coûtent plus cher car il n'y a pas de générique* ». Une autre affirme : « *ce sont des médicaments assez chers par rapport à la metformine et les sulfamides* ». Globalement, tous pensent que les inhibiteurs de la DPP-4 sont une classe assez chère par rapport aux autres ADO. Un

médecin reconnaît que *« le coût du traitement est onéreux ce qui peut être une limite »*. En revanche, aucun n'a donné un prix, même approximatif.

Un préparateur en pharmacie conscient du prix élevé de cette classe, explique que ça ne le regarde pas de par sa profession de préparateur : *« nous les préparateurs, on ne regarde pas le prix du médicament »*.

Comme pour les analogues du GLP-1, le prix des inhibiteurs de la DPP-4 reste une limite du traitement pour les professionnels de santé interrogés.

#### \* Tolérance

Sept professionnels de santé (soit 22%, cinq médecins et deux pharmaciens) ont cité les effets indésirables comme problème majeur pouvant amener à l'arrêt du traitement. Certains d'entre eux n'ont pas su donner de détails comme ce médecin : *« sûrement des effets indésirables, mais je ne les connais pas »*. Trois d'entre eux dont 2 pharmaciens, ont parlé des troubles digestifs : *« Les troubles digestifs sont tout de même présents. Ils provoquent des nausées et vomissements mais moins que les GLP-1. Je vais voir sur Clicadoc<sup>3</sup> pour toutes ces informations »*. Enfin, trois médecins ont abordé les problèmes liés aux effets sur le pancréas. Un médecin cite : *« le risque de pancréatite »*, un autre s'interroge : *« je crois bien que l'on parle de pancréatite ? »*. Enfin, le dernier liste les différents effets indésirables en disant : *« on a les allergies, les troubles digestifs, les affections du pancréas... »*.

#### \* Problème d'observance

Trois professionnels de santé (soit 9%, un médecin, une pharmacienne et une infirmière) ont traité du problème de l'observance avec un tel traitement. Les deux premiers pensent que ce traitement n'est pas utile si l'observance est mauvaise. L'infirmière parle avec son expérience en EHPAD : *« surveillance de la prise car certaines personnes âgées font semblant de prendre leur traitement »*. Elle reconnaît que si le traitement n'est pas pris régulièrement, il devient complètement inutile. En réalité, ces trois commentaires sont généraux et non spécifiques aux inhibiteurs de la DPP-4 et ces problèmes d'observance peuvent être retrouvés avec n'importe quelle classe thérapeutique.

#### \* Problème d'efficacité

Deux médecins et un pharmacien (9%) mettent en cause l'efficacité des inhibiteurs de la DPP-4. Un des médecins signale *« l'efficacité. Si ça ne marche pas, ce n'est pas utile »*. Le pharmacien se pose des questions : *« je me pose la question sur l'efficacité du traitement quand le patient a déjà quatre ou cinq antidiabétiques. Pourquoi on ne passe pas à l'insuline ? »*. De même pour l'observance, ces remarques sur les problèmes d'efficacité restent très générales et peuvent s'appliquer à toutes les

---

<sup>3</sup> Clickadoc est une base de données pharmaceutique fournie par le grossiste répartiteur OCP destiné aux pharmaciens d'officine.

classes d'antidiabétiques. Ces remarques ne sont basées que sur des expériences personnelles isolées. En d'autres termes, leurs réponses ne sont pas fondées.

#### \* Contre-indications

Trois professionnels de santé (soit 9%, deux pharmaciens et un médecin) parlent des contre-indications. Un médecin déclare : « *On a quand même des mises en gardes de l'ANSM ou de l'HAS concernant les troubles cardiaques. Il faut faire attention chez les insuffisants cardiaques. On est un peu limité dans la prescription...* ». Une pharmacienne répond de manière hésitante : « *l'insuffisance rénale sévère? C'est presque toujours une contre-indication donc sûrement dans ce cas-là aussi* ».

Enfin, un pharmacien ne voyant pas de limite au traitement explique : « *J'ai l'impression que c'est un traitement très bien toléré. En revanche, il y a peut-être des contre-indications formelles, mais je ne vois pas lesquelles* ».

#### \* Réponses isolées

Un médecin explique son doute par rapport à cette classe : « *c'est complexe de cibler le bon patient avec ces nouveaux traitements et ces nouvelles recommandations. Intellectuellement, c'est bien mais c'est un outil qui est trop précis* ».

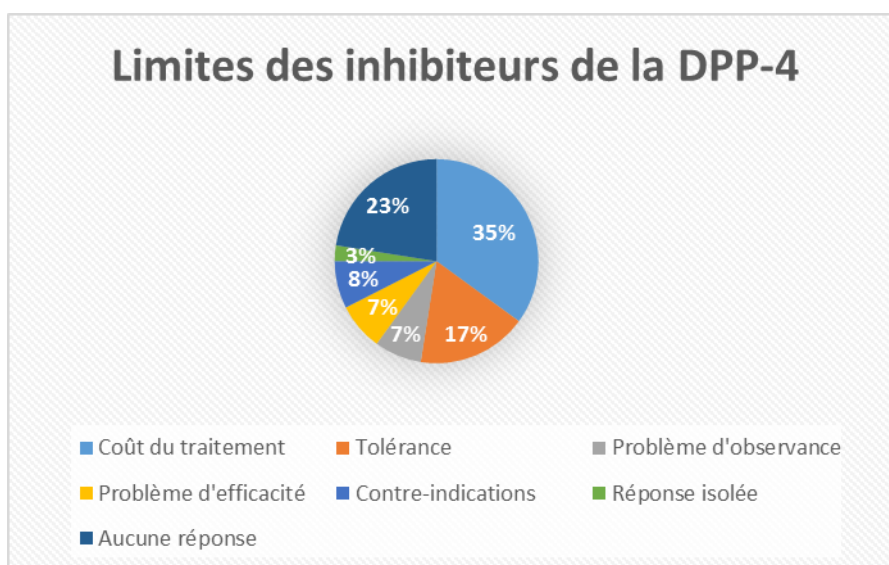


Figure 13 : Limites du traitement par inhibiteurs de la DPP-4.

#### *II.5.2.9. Profil(s) type(s) des patients sous inhibiteurs de la DPP-4.*

Quels est le profil type de patients à qui vous prescrieriez cette classe thérapeutique ?

Selon vous, quel est le profil type de patient pour lequel cette classe thérapeutique paraît-elle le plus adaptée ?

Lorsque le profil type de patients sous inhibiteurs de la DPP-4 est abordé, quatre personnes (soit 12%, trois infirmières et un pharmacien) ne savent pas s'il y a un profil en particulier, et deux

préparateurs en pharmacie pensent qu'aucun profil de patient n'existe. Une infirmière répond notamment : « *je ne sais pas. Je n'ai qu'un seul patient avec ce traitement donc c'est difficile de dire* ».

\* **Patient avec un diabète avancé, mal équilibré et ayant déjà un traitement antidiabétique**

Neuf personnes (soit 28%, quatre médecins et cinq pharmaciens) citent comme profil de patients sous inhibiteurs de la DPP-4, les patients avec un diabète avancé, ou mal équilibré, malgré leur traitement antidiabétique. Une pharmacienne explique qu'elle a l'habitude de voir ce genre de traitement pour « *des diabètes très sévères ou très compliqués à équilibrer. En dernière ligne* ».

Un des médecins déclare prescrire ce genre de traitement aux « *patients diabétiques de type 2 avec déjà plusieurs ADO chez qui l'hémoglobine glyquée n'est pas dans les objectifs* ». Un autre médecin cible le profil type « *patients diabétique de type 2 quand le traitement avec metformine, sulfamides hypoglycémiants, activité physique et régime alimentaire ne suffisent pas* ».

Sept professionnels de santé (soit 22%, cinq médecins, un pharmacien et une infirmière) pensent que les inhibiteurs de la DPP-4 sont à utiliser en association avec d'autres antidiabétiques oraux, en 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> ligne de traitement. Un pharmacien déclare : « *C'est un traitement pour les patients diabétiques de type 2 ayant déjà d'autres molécules contre le diabète* ». Parallèlement un des médecins répond : « *les patients diabétiques de type 2 qui ont déjà plusieurs antidiabétiques oraux* ». Un autre médecin affirme : « *je les utilise en complément de traitement en 3<sup>e</sup> ligne* ».

Une infirmière donne un profil type de patients de manière hésitante : « *les patients diabétiques avec d'autres traitements contre le diabète* ».

\* **Patients qui ont une intolérance et des contre-indications aux autres ADO**

Sept professionnels de santé (soit 22%, trois pharmaciens et quatre médecins) évoquent comme profil type de patients, les patients diabétiques de type 2 ayant une intolérance ou une contre-indication à la metformine ou à un autre ADO.

a) **Patients intolérants aux ADO**

Cinq professionnels de santé (16%, trois pharmaciens et deux médecins) parlent de patients intolérants à la metformine et aux autres ADO. Un des pharmaciens décrit des patients « *ayant une mauvaise tolérance à la metformine* », puis explique : « *la prise d'inhibiteurs de la DPP-4 rend possible la diminution de la dose journalière de metformine* », de manière à diminuer les effets secondaires de celle-ci. Un pharmacien titulaire envisage ce traitement « *chez les patients qui auraient besoin d'augmenter la dose de metformine, ou qui ont beaucoup d'hypoglycémie avec les sulfamides* ». Un autre pharmacien parle « *de patients qui ne supportent pas la metformine et qui ont trop d'effets indésirables avec les autres classes thérapeutiques* ».

Pour les deux médecins, il s'agit également de patients intolérants à la metformine ou aux autres ADO. Un médecin dit sur le ton de la plaisanterie : « *si le patient est allergique aux sulfamides on*

*va pas le faire gonfler tout de suite* ». Le 2<sup>e</sup> médecin a le même raisonnement que les pharmaciens et explique que « *cette association permet de diminuer la dose de metformine chez les patients intolérants* ».

#### b) Patients ayant des contre-indications aux ADO

Deux médecins affirment qu'il s'agit de patients ayant des contre-indications à la metformine ou aux autres ADO. Un des deux médecins explique : « *c'est pour les patients intolérants ou ayant une contre-indication aux autres ADO* » puis enchaîne avec un exemple : « *on a l'exemple du Galvus® pour les patients insuffisant rénaux qui ne peuvent pas prendre d'autres ADO* ». Le 2<sup>e</sup> médecin a plus de doutes : « *ils sont peut être prescrits si il y a contre-indication à la metformine ou aux sulfamides* ».

#### \* En fonction de l'âge du patient

L'âge du patient est abordé par sept professionnels interrogés. Six professionnels pensent que ce traitement est destiné aux patients âgés. On compte parmi eux deux médecins, deux pharmaciens ainsi que deux préparateurs en pharmacie. Une préparatrice affirme notamment : « *les patients qui ont ce genre de traitement ont un certain âge, ce sont les plus de cinquante ans* ».

Inversement, un médecin pense qu'il vaut mieux éviter ce genre de traitement chez les personnes âgées au vu des effets indésirables qu'ils induisent : « *Il faut éviter les patients assez âgés vis-à-vis du risque d'effets secondaires* ».

#### \* Patient en surcharge pondérale

Sept professionnels de santé (soit 22%, quatre pharmaciennes, un médecin et deux préparatrices en pharmacie) envisagent ce traitement pour les patients obèses ou en surpoids. Quatre professionnels de santé (deux pharmaciens un préparateur et un médecin) parlent de patients en surpoids. Une pharmacienne fait la constatation suivante : « *ils sont tous gros ! Toutes les personnes sous Januvia® sont en surpoids* ». Un médecin prétend prescrire ce type de médicaments entre autres pour « *les patients diabétiques de type 2 en surpoids* ». Une préparatrice en pharmacie évoque des patients ayant une alimentation pouvant entraîner un surpoids : « *les patients qui font moins attention à leur alimentation* ».

Trois autres professionnels de santé (soit 9%, deux pharmaciens et une préparatrice en pharmacie) parlent de patients obèses. Une pharmacienne répond : « *les patients obèses, les sédentaires non sportifs* ».

#### \* Patient refusant l'insulinothérapie

Deux préparatrices en pharmacie pensent que les inhibiteurs de la DPP-4 sont utilisés chez les patients ne voulant pas d'injection, faisant référence à l'insuline. L'une d'elles répond : « *plutôt des patients préférant la forme galénique en comprimé* ». La 2<sup>e</sup> préparatrice en pharmacie tourne l'idée de



manière différente : « sûrement les patient réticents aux injections », puis enchaîne « on utilise les inhibiteurs de la DPP-4 chez les gens ayant un pancréas qui fonctionne encore ».

Deux autres professionnels de santé (soit 6%, un médecin et un pharmacien) placent ces médicaments comme étant un palier entre les ADO et l'insulinothérapie. Le médecin explique : « je prescrirais ces molécules avant Victoza®, Byetta®, et avant les insulines ». Le pharmacien titulaire expose son point de vue : « il y a un barrage psychologique avant de passer à l'insuline et ce genre de traitement peut retarder le passage à l'insuline ». Il enchaîne en disant : « il y a un côté péjoratif concernant le passage à l'insuline pour presque tous les patients. Les gens se disent : Bon, maintenant je suis vraiment diabétique ».

#### \* Patients avec antécédents cardio-vasculaires et/ou polymédicamentés

Trois pharmaciens (9%) pensent que les inhibiteurs de la DPP-4 sont réservés aux patients diabétiques polymédicamentés ou ayant des antécédents cardio-vasculaires. Un des pharmaciens répond : « C'est plutôt des patients polymédicamentés, avec des maladies cardiovasculaires, comme l'hypertension, ou une maladie cardiaque, avec un diabète de type 2 assez fort (qui a au moins 2 autres antidiabétiques) ». Un pharmacien titulaire a un discours très proche : « C'est pour les patients diabétiques de type 2, âgés, polymédicamentés avec des traitements cardio-vasculaires ».

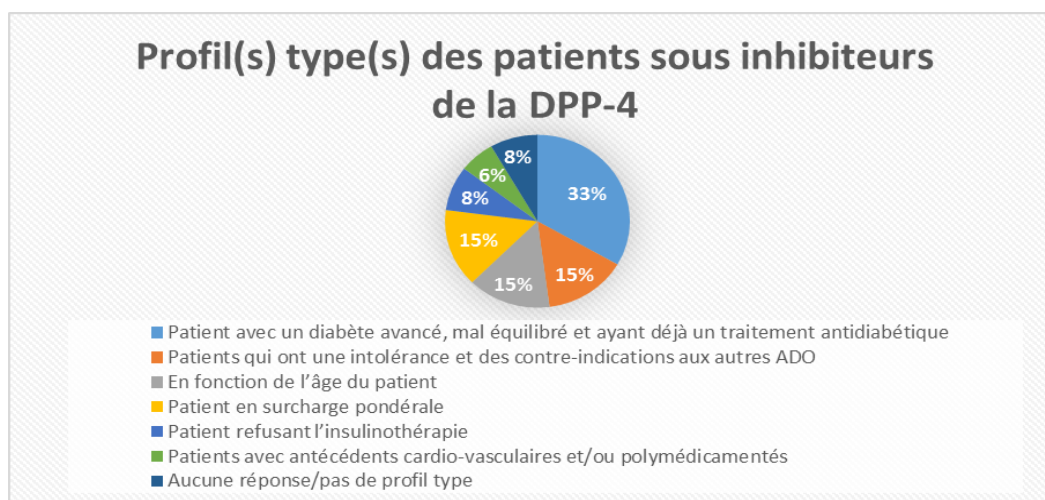


Figure 14 : Profil(s) type(s) de patients sous inhibiteurs de la DPP-4.

#### 11.5.2.10. Les conseils et bilan biologiques associés

Quels suivis (biologique, clinique) préconisez-vous avec ce type de traitement ?

Quels conseils prodiguez-vous aux patients sous inhibiteurs de la DPP-4 ?

Cinq pharmaciens, cinq préparatrices en pharmacie, deux médecins et une infirmière soit treize professionnels de santé (37,5%) n'ont pas de conseil en particulier à donner avec les inhibiteurs de la



DPP-4. Un médecin déclare : « *je ne conseille pas de suivi supplémentaire par rapport à un autre traitement antidiabétique* ». Un préparateur avoue : « *ce sont des maladies chroniques, ils viennent tout le temps, du coup on ne dit plus rien* ».

Une préparatrice en pharmacie explique qu'elle ne donne pas de conseils vis-à-vis des inhibiteurs de la DPP-4 car elle n'a jamais bénéficié de formation : « *Je n'ai pas de conseil car je ne suis pas assez formée à ce sujet* ».

#### \* *Conseils sur le suivi diététique, biologique et clinique du diabète*

Quinze professionnels de santé (soit 47%, six médecins, quatre pharmaciens, quatre infirmières et une préparatrice en pharmacie) préconisent un suivi biologique, clinique et diététique du diabète très classique.

##### a) *Conseils hygiéno-diététiques*

Huit autres professionnels de santé (soit 25%, quatre infirmières, trois pharmaciens et une préparatrice en pharmacie) conseillent à leurs patients de suivre les règles hygiéno-diététiques liées au diabète. Pour les infirmières, il s'agit plus de conseils alimentaires ; l'une d'entre elles répondant : « *Je n'ai pas de conseil à donner, mis à part certains conseils alimentaires* ».

Parallèlement, une infirmière d'une EHPAD explique sa manière de procéder : « *au niveau des régimes à l'EHPAD on ne fait pas de régime diabète, car les personnes âgées aiment bien le sucré. Donc si on limite ça, ils ne mangent plus rien* ».

Une pharmacienne affirme qu'il faut « *toujours associer à une activité physique, et un régime alimentaire* » en complément du traitement antidiabétique.

Tous les autres professionnels de santé ont un discours sur les règles hygiéno-diététiques similaires. Une dernière pharmacienne est hésitante sur le sujet et répond par l'interrogation « *Est-ce qu'il faut que les patients mesurent leur glycémie et l'HbA1c ? Peut-être également leur alimentation et le sport ?* » et finit par conclure « *enfin, les conseils classiques pour les diabétiques* ».

##### b) *Suivi biologique*

Le suivi biologique est abordé par six professionnels de santé (soit 19%, cinq médecins et un pharmacien). Chez les médecins, l'attention se porte essentiellement sur les bilans biologiques ; tous sont d'accord sur un point : l'hémoglobine glyquée une fois tous les trois mois. Un médecin se pose la question : « *Peut-être une surveillance hépatique par rapport aux pancréatites ?* », et puis « *il faut une surveillance rénale* ». Un autre répond : « *Je pense à la créatinine, sinon le suivi normal du diabète* ».

Deux médecins conseillent les mêmes bilans sanguins que pour la prise des analogues du GLP-1 ; il s'agit de l'hémoglobine glyquée, la glycémie à jeun, la glycémie post prandiale, la glycosurie, la micro-albuminurie tous les trois mois. Un autre médecin ayant entendu parler de problèmes cardio-vasculaires associés à cette classe thérapeutique préconise « *des analyses cardio-vasculaires plus poussées, une*

*recherche d'insuffisance cardiaque* », ainsi que le fait de « *signaler au cardiologue la prise de ce médicaments* ».

Seulement un pharmacien parle de l'HbA1c : « *ça se limite au contrôle de l'hémoglobine glyquée* ».

### c) Suivi clinique

Le suivi clinique est abordé par quatre professionnels de santé (soit 12%, deux médecins et deux infirmières). Un médecin préconise la surveillance clinique des complications du diabète : « *Il faut surveiller les complications cliniques du diabète* ». Un autre médecin parle également de « *la surveillance clinique classique du diabète* ».

Pour les infirmières, le suivi du patient au niveau clinique est primordial, suivi qu'elles font si le patient est ou non sous inhibiteurs de la DPP-4. Une infirmière affirme : « *je fais les contrôles classiques du diabète. Je regarde les pieds, la glycémie, l'hémoglobine glyquée* ».

L'infirmière de l'EHPAD explique sa démarche concernant le suivi de ces patients diabétiques de type 2 : « *il faut tout de suite signaler s'il y a une plaie, surtout au niveau du pied. De plus, il faut surveiller les symptômes d'hypoglycémie, de sueurs et de somnolence* ». Pour elle, ce sont des conseils essentiels qui doivent être appliqués pour tous les patients diabétiques de type 2 de son établissement, qu'ils soient ou non sous inhibiteurs de la DPP-4.

### \* Conseils pratiques

Cinq professionnels de santé (soit 16%, deux pharmaciens, deux préparateurs en pharmacie et une infirmière) préconisent des conseils d'ordre pratique à leurs patients sous inhibiteurs de la DPP-4 avec entre autres, le rappel de la posologie ou la gestion de leur pilulier.

Les deux pharmaciens et un préparateur trouvent bon de rappeler la posologie au patient, comme par exemple, un pharmacien qui relate : « *je préconise toujours une prise en fin de repas et alerter le patient sur l'apparition de diarrhées à l'occasion de changement de posologie* ». Une autre pharmacienne explique sa manière de conseiller : « *une prise par jour plutôt le matin, pour une question d'observance* ». La dernière personne est un préparateur qui cible plutôt les personnes âgées pour ce type de conseils : « *On rappelle la posologie chez les personnes âgées essentiellement* ».

Un préparateur fait part d'un conseil qu'il trouve très avisé : « *Ne pas prendre de sirop pour la toux avec du sucre* » et ajoute : « *ça paraît bête, mais beaucoup n'y pensent pas* ». Bien entendu, pour lui, ce conseil est à donner pour tous les patients diabétiques de type 2.

Une infirmière fait part de ses conseils en expliquant que la « *gestion du pilulier n'est pas systématique. On peut le préparer et le laisser à domicile ou à l'office infirmier* », « *on ne fait pas de glycémie. Il faut surveiller l'hémoglobine glyquée* ».

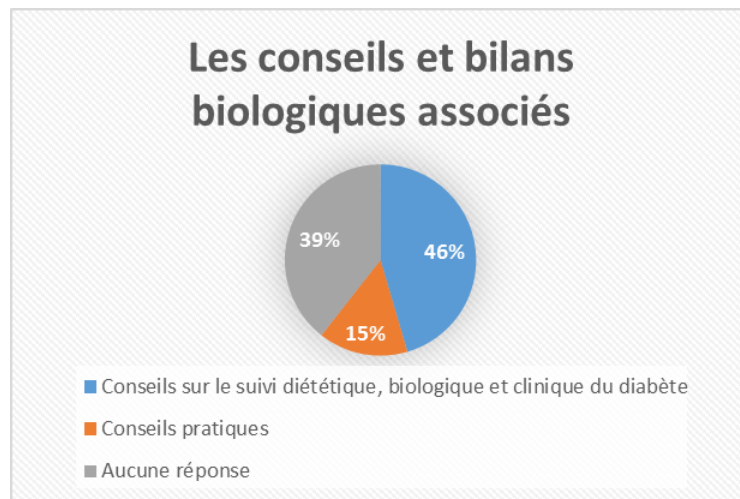


Figure 15 : Les conseils et bilans biologiques associés aux inhibiteurs de la DPP-4.

#### *11.5.2.11. Les différences entre les 2 classes thérapeutiques*

*Si vous deviez me donner les différences que vous retenir entre ces 2 familles, lesquelles me donneriez-vous ?*

Seulement trois professionnels de santé (9%) n'ont pas su donner de différence entre les deux classes médicamenteuses : il s'agit de trois infirmières.

Parallèlement un préparateur dit ne pas voir de différence entre ces deux classes.

#### *\* Différence de voie d'administration*

Lorsqu'il s'agit de donner les différences existantes entre les deux classes médicamenteuses, les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4, 26 professionnels de santé (81%) pensent à la différence de voie d'administration. On compte douze pharmaciens, neuf médecins, quatre préparatrices en pharmacie et une infirmière. Par exemple, un pharmacien déclare : « *je vois la différence entre la forme injectable et la forme comprimé, mais c'est tout* ».

#### *\* Différence de mécanisme d'action*

Ensuite neuf personnes (soit 28%, quatre pharmaciens et cinq médecins) parlent de la différence au niveau du mécanisme d'action des deux classes. Plusieurs pharmaciens essaient d'expliquer en détails le mode d'action. Un premier pharmacien déclare : « *les analogues miment l'action des incrétines, alors que les DPP4 inhibent l'enzyme qui dégrade les incrétines* ». Un autre pharmacien dit : « *le mécanisme d'action est pas tout à fait le même. Le GLP-1 va sur un récepteur et mime une hormone. Le DPP4 inhibe une enzyme. La finalité est la même* ».

Un des pharmaciens répond : « *la différence est le mode d'action. La forme injectable est un analogue du glucagon, l'autre non* ». Le dernier signale « *Les modes d'action sont différents. Ça joue sur l'efficacité cellulaire à capter l'insuline et à baisser le taux de sucre* ».

En revanche, les médecins se contentent de signaler la différence de mécanisme d'action sans s'aventurer dans une explication précise. Un médecin avoue : « *le mécanisme d'action n'est pas le même, mais vu que je ne le connais pas...* ». Un autre donne un peu plus de détails : « *le mécanisme d'action est différent. Ça agit au niveau digestif* ».

#### \* Différence d'efficacité

Six professionnels de santé voient une différence d'efficacité entre ces deux classes thérapeutiques. Deux médecins exposent la même idée concernant l'efficacité : « *les analogues du GLP-1 sont plus efficaces que les inhibiteurs de la DPP-4* ». Une préparatrice en pharmacie a un discours similaire : « *Les analogues du GLP1 pour les patients avec un diabète moins équilibré* ». Une pharmacienne donne également son avis sur le sujet « *l'efficacité est meilleure pour la forme injectable* ».

Parallèlement une pharmacienne trouve que « *l'efficacité est similaire* ».

Deux préparatrices en pharmacie parlent plutôt de différence de vitesse d'action entre les deux classes incrétinomimétiques. Pour elles, les analogues du GLP-1, de par leur voie d'administration agissent plus rapidement et sont donc réservés à des diabètes plus graves. La première préparatrice en pharmacie expose son point de vue : « *les patients sous analogues du GLP-1 ont un diabète plus fort que les patients sous inhibiteurs de la DPP4 car l'injectable est tout de suite absorbé par l'organisme* », elle poursuit par « *ça ne passe pas par le foie avec la forme injectable* ». La 2<sup>e</sup> préparatrice en pharmacie affirme : « *la voie injectable agit plus vite* » ; par ailleurs, elle se demande si l'une des deux classes n'est pas faite pour le diabète de type 1 et l'autre pour le diabète de type 2.

#### \* Différence d'effets indésirables

La différence d'effets indésirables entre les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4 est signalée cinq fois par trois médecins et deux pharmaciens. Un des deux pharmaciens n'est pas capable de donner plus de détails : « *les effets indésirables doivent être différents mais je ne m'en rappelle plus* ». L'autre explique : « *il y a plus d'effets indésirables de type digestifs pour les analogues du GLP-1* ».

Concernant les médecins, aucune précision non plus n'est donnée. Voici leur témoignage : « *les comprimés sont mieux tolérés que les injections a priori* », « *le profil des effets indésirables. J'ai moins de réticence avec l'un qu'avec l'autre. Les injectables ont moins d'effets indésirables majeurs* », « *les effets indésirables différents. Les comprimés sont mieux tolérés en général* ».

Pour résumer, trois professionnels de santé pensent que les analogues du GLP-1 sont moins bien tolérés que les inhibiteurs de la DPP-4. À l'inverse un pharmacien trouve que les analogues du GLP-1 provoquent moins d'effets indésirables majeurs que les inhibiteurs de la DPP-4. Seulement, aucun professionnel de santé ne donne plus de détails et d'explications concernant cette différence d'effets indésirables.

#### \* Différence de coût de traitement

La différence de prix a été abordée trois fois par deux pharmaciens et un médecin. La pharmacienne déclare : « *Les inhibiteurs de la DPP-4 sont moins chers que les analogues du GLP-1* ». En revanche, le médecin prétend que la différence de prix est importante mais est dans l'incapacité à donner plus de détails. Enfin, le dernier pharmacien se pose une question assez pertinente : « *la question est pourquoi on va s'orienter vers une molécule onéreuse et qui a des contraintes, telle que l'injection* ».

#### \* Différence de conditions de conservation

Deux pharmaciens seulement font la distinction concernant les conditions de conservation. Une pharmacienne précise que « *les GLP-1 se conservent au frigo, alors que les inhibiteurs de la DPP4 non* ».

#### \* Différents profils types de patients

Un pharmacien et un médecin mentionnent le fait que les analogues du GLP-1 sont plutôt utilisés pour les patients en surpoids. Le médecin répond : « *un peu plus de perte de poids avec Victoza® qu'avec les analogues du GLP-1* ». *A priori*, il s'agit juste d'une erreur d'inattention car tout au long de l'entretien ce professionnel de santé, il n'a jamais confondu les deux classes médicamenteuses.

#### \* Autres réponses isolées

Certaines réponses sont isolées telles que celle d'une préparatrice en pharmacie : « *les injectables doivent être prescrits avec d'autres antidiabétiques oraux, alors que les comprimés non* ». Ou encore un pharmacien titulaire qui lui fait part de la différence d'observance entre ces deux traitements : « *la forme orale a une bien meilleure adhésion au traitement que la forme injectable* ».

Une autre pharmacienne explique : « *cela nécessite peut-être plus de contrôle glycémique pour les injectables et une surveillance des interactions médicamenteuses entre anticoagulants, AVK et les injectables car il y a un risque d'hémorragie au point d'injection* ».



### II.5.2.13. Le point sur les formations respectives au diabète.

Quatorze professionnels de santé sur 32 (44%) ont déclaré ne jamais avoir eu de formation générale sur le diabète. Parmi eux, on compte huit pharmaciens, trois médecins, deux préparatrices en pharmacie, une infirmière. Néanmoins, neuf d'entre eux (28%) expliquent qu'ils se forment par le biais d'autres structures.

Les dix-huit professionnels de santé restant (56 %) ont certifié avoir reçu au moins une ou plusieurs formations sur le diabète durant leur carrière. Cinq d'entre eux ont eu une formation dans l'année précédant l'entretien. Sept l'ont reçue dans un temps d'environ deux à cinq ans. Deux professionnels de santé ont reçu une formation datant d'environ cinq à dix ans. Et enfin, deux ont reçu une formation datant de plus de dix ans.

Deux infirmières ont certifié avoir bénéficié d'une formation sur le diabète dans le cadre des formations infirmières mais ont été dans l'incapacité de donner une date, même approximative.

Parmi ces dix-huit professionnels de santé, voici les supports de formation utilisés : la presse médicale (neuf fois cités), internet (sept fois cités), les visites médicales (une fois citée) et les réunions interprofessionnelles (une fois citée).

Parmi la presse médicale : la revue *Prescrire* (7), le *Moniteur des pharmacies* (3), la revue *Le généraliste* (2), le dictionnaire Vidal (2), le *Vidal des recommandations* (1), *La Revue du praticien* (1) et la revue *Porphyre* (1).

Différentes revues utilisées par les Professionnels de santé	Nombre de fois cité	% par rapport au total de noms cités
Prescrire	7	41,2
Le Moniteur des pharmacies	3	17,6
Le généraliste	2	11,8
Dictionnaire Vidal	2	11,8
Vidal des recommandations	1	5,9
La revue du praticien	1	5,9
Porphyre	1	5,9
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>100</b>

Tableau 9 : Revues de la presse médicale utilisées par les professionnels de santé dans le cadre de formations sur le diabète.

Les différents sites web ayant été cités sont les suivants : *Vidal* (2) (base de données pharmaceutique), *Banque Claude Bernard* (base de données pharmaceutique), *Univadis* (site web d'informations et d'actualités médicales), *WKpharma* (site web relié au magazine *Le Moniteur des pharmacies*) et *société française de médecins générale.org* (site web d'informations et d'actualités médicales).

Différentes sites internet utilisés par les Professionnels de santé	Nombre de fois cité	% par rapport au total de noms cités
Vidal	2	33,3
Banque Claude Bernard	1	16,7
Univadis	1	16,7
WKPharma	1	16,7
Société française de médecins générale.org	1	16,7
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100</b>

Tableau 10 : Sites internet utilisés par les professionnels de santé dans le cadre de la formation sur le diabète.

Trente professionnels de santé seraient favorables à recevoir une formation sur ces deux classes médicamenteuses. En effet, seulement deux personnes sur 32 (soit 6%) ont répondu négativement. Une infirmière a répondu qu'elle ne désirait pas de formation sur ces classes thérapeutiques car celle-ci serait inutile dans la mesure où elle ne les utilise pas. La 2<sup>e</sup> personne est un médecin qui ne voyait pas l'utilité de cette formation au vu de ses connaissances actuelles suffisantes.

Concernant le format de cette éventuelle formation, 25 avis (46%) se sont portés sur la formation avec un intervenant, 13 avis (28%) sur la réunion interprofessionnels, 6 avis (13%) sur les courriers électroniques, et enfin 2 avis (4,3%) sur une documentation ou revue médicale.

Pour résumer, une formation avec un intervenant serait la meilleure méthode pour presque la moitié des personnes interviewées (46%). Les réunions interprofessionnelles restent encore une bonne option (28%) mais comme l'ont fait remarquer certains professionnels de santé, ce format n'est pas approprié pour le milieu ambulatoire.

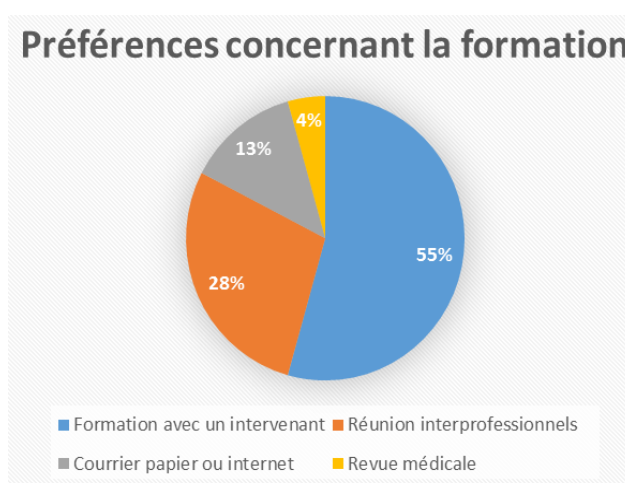


Figure 17 : Préférences concernant la formation

Un pharmacien fait toutefois une remarque sur la réunion interprofessionnelle : « *La réunion interprofessionnelle c'est intéressant pour la vue transversale mais peut-être pas très adaptée* ». Il



explique que pour le milieu officinal, une réunion interprofessionnelle demande du temps et des locaux qui ne sont pas toujours à disposition.

## **PARTIE III**

### Discussion

### III.1. Avantages et limites de l'étude

Les représentations et connaissances identifiées dans cette étude émanent d'un échantillon de professionnels de santé généralistes ayant une diversité de profils sur le plan de la profession (médecins, pharmaciens, préparateurs en pharmacie d'officine et infirmières), l'âge, le sexe, l'expérience professionnelle et du lieu d'exercice (milieu urbain : centre-ville et de quartiers ; milieu rural (campagne, montagne), EPHAD). Ceci permet d'explorer des connaissances et représentations diverses, d'identifier des thématiques transversales à partir d'un échantillon de petite taille et d'identifier, si elles existent, des différences entre ces professionnels de santé selon leur profil. Il faut cependant noter que cette population est plutôt jeune car plus de la moitié à un âge inférieur à 45 ans et a une expérience professionnelle plutôt récente car l'ancienneté moyenne des professionnels de santé est inférieure à 10 ans.

L'étude compte 32 participants. Cette étude qualitative ne visait pas la représentativité mais la diversité des profils et cette taille d'échantillon a été suffisante pour obtenir des redondances de réponses et d'identifier des thématiques multiples.

Afin de ne pas biaiser les réponses des professionnels de santé, les prises de rendez-vous pour les entretiens ont été réalisées en donnant des informations uniquement sur la thématique générale des incrétinomimétiques qui serait abordée mais le moins de données sur le contenu de l'entretien. Néanmoins, pour que certains d'entre eux acceptent l'entretien, quelques compléments d'informations ont dû être divulgués comme le nom des classes thérapeutiques et parfois quelques noms commerciaux. Certains professionnels de santé, avec ces informations plus précises, ont pu préalablement se documenter avant l'entretien.

Lors de l'étude, les entretiens se sont déroulés en majeure partie sur le lieu de travail et pendant les heures d'activité des professionnels de santé, la plupart du temps dans une pièce au calme, à l'écart des patients. Seulement dans certains cas les entretiens ont dû se dérouler de manière plus rapide, entre deux patients. Cela a pu être à l'origine d'une moindre concentration sur le sujet du professionnel de santé étant pris par ailleurs par d'autres pensées et donc des réponses plus succinctes, moins élaborées. Ce sont les médecins généralistes qui ont été en majeure partie concernés par ce contexte d'entretien.

Tous les entretiens ont été réalisés par le même intervenant, ce qui permet d'assurer une reproductibilité de la technique d'entretien (reformulation des questions, relance de certaines thématiques, stratégies face aux différentes réactions des professionnels de santé).

Concernant la profession d'infirmière libérale, seulement quatre professionnels ont été intégrés à l'étude, représentant seulement 12,5 % de la population. De plus, les quatre infirmières sélectionnées aléatoirement n'ont jamais administré d'analogues du GLP-1, et seulement une d'entre elles a administré un inhibiteur de la DPP-4 à l'un de ses patients. Ce faible nombre d'infirmières, associé à une faible utilisation dans leur pratique des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 ne permet pas

d'extrapoler les résultats obtenus dans cette étude mais donne déjà une première idée du manque d'expériences et de connaissances théoriques au sujet de cette classe médicamenteuse chez les infirmières libérales.

## III.2. État des lieux des connaissances des professionnels de santé

### III.2.1. Connaissances générales au sujet des incrétinomimétiques

\* Noms commerciaux et noms des DCI

D'après les réponses obtenues concernant la connaissance des noms commerciaux et des DCI des différents incrétinomimétiques, les professionnels de santé connaissent mal ces classes thérapeutiques. En effet, 44 % des professionnels de santé ne donnent pas de nom d'analogue du GLP-1 ou se trompent et donnent des noms d'insuline. Il s'agit d'un médecin, de cinq pharmaciens, quatre infirmières et quatre préparatrices en pharmacie. On remarque que toutes les professions sont touchées. Néanmoins on peut noter qu'aucune infirmière et 67% des préparatrices ne connaissent pas les analogues du GLP-1. D'autre part 25 % de la population professionnelle interviewée (5 médecins et 4 pharmaciens) est en mesure de donner les deux noms d'analogues du GLP-1 et est représentée uniquement par des médecins et pharmaciens.

Parallèlement, pour les inhibiteurs de la DPP-4, 38 % des professionnels de santé ne donnent aucun nom d'inhibiteurs de la DPP-4. Il s'agit de deux médecins, deux pharmaciens, trois infirmières et trois préparatrices en pharmacie. Le constat pour les inhibiteurs de la DPP-4 est le même que pour les analogues du GLP-1. Toutes les professions sont touchées mais on constate que le pourcentage d'infirmières et de préparatrices est plus élevé que les autres professions de santé. Concernant les noms cités, on s'aperçoit que 34 % de la population cite au moins trois noms d'inhibiteurs de la DPP-4. Dans ces 34 % on retrouve une majorité de médecins (6 médecins, 3 pharmaciens et 2 préparateurs). D'autre part seuls les médecins ont donné plus de 3 noms d'inhibiteurs de la DPP-4.

Pour résumé, 56% de la population de l'étude connaît au moins un nom d'analogues du GLP-1 et 68 % connaît au moins un nom d'inhibiteurs de la DPP-4. Les inhibiteurs de la DPP-4 sont donc plus connus que les analogues du GLP-1. Ce résultat est à nuancer car les analogues du GLP-1 ne sont qu'au nombre de deux, alors que les inhibiteurs de la DPP-4 sont actuelles au nombre de six (3 molécules différentes et 3 noms d'association). D'autre part les médecins sont ceux qui connaissent le mieux les noms de ces deux classes médicamenteuses.

Cette étude montre que les incrétinomimétiques sont mal identifiés ce qui présage des difficultés d'identification de leurs caractéristiques pharmacologiques propres et de proposition d'optimisation thérapeutique. Ce sont les médecins généralistes prescripteurs qui identifient le mieux ces traitements.

### \*Mécanisme d'action

Très peu de professionnels de santé (12% pour les analogues du GLP-1 et 6% pour les inhibiteurs de la DPP-4) ont évoqué le mécanisme d'action de ces deux classes thérapeutiques. En effet, seulement quatre professionnels de santé mentionnent le mécanisme d'action des analogues du GLP-1, et seulement deux autres évoquent celui des inhibiteurs de la DPP-4. Il est à noter que tous ces professionnels de santé sont des pharmaciens. Les résultats sont cohérents avec l'expertise pharmacologique des pharmaciens du fait de leur formation. Une seule pharmacienne parle du mécanisme d'action des deux classes thérapeutiques.

Néanmoins, les réponses fournies par les pharmaciens concernant les mécanismes d'actions des incrétinomimétiques sont toutes erronées ou partiellement erronées. Il en ressort qu'une grande partie des professionnels de santé (84 %) ne connaissent pas le mécanisme d'action des incrétinomimétiques, et les pharmaciens (41 % des pharmaciens) pensant connaître celui-ci, sont dans l'erreur. Seul un jeune pharmacien exerçant seulement depuis un an, en milieu urbain, donne une description précise : « *les incrétines sont des molécules qui sont sécrétées par les intestins après l'ingestion d'un bolus sucré. Les incrétinomimétiques miment les incrétines et favorisent la sécrétion d'insuline et régule le taux de glucose dans le sang* ». Ce résultat peut être en lien avec l'apprentissage récent de ces connaissances pour ce pharmacien et questionne la rémanence des connaissances universitaires et les modalités de mise à jour de ces connaissances pour les pharmaciens et autres professionnels de santé exerçant depuis plusieurs années.

### \* Différence entre les deux classes

Lorsque les différences entre les deux classes thérapeutiques ont été abordées, les réponses les plus fréquentes ont été la différence de voie d'administration (45%), des mécanismes d'action différents (16%) et la différence de vitesse d'action et d'efficacité (10%). Il faut noter que concernant les mécanismes d'action, la plupart des professionnels de santé ont mentionné l'existence de différences sans préciser lesquelles. Seuls trois pharmaciens ont donné une explication précise telle que « *les analogues miment l'action des incrétines alors que les inhibiteurs de la DPP4 inhibe l'enzyme qui dégrade les incrétines* ».

La différence de voie d'administration est le point mentionné par le plus de professionnels de santé soit 26 sur 32 (soit 81%). Seulement trois infirmières, deux préparatrices en pharmacie et un médecin n'ont pas évoqué cette différence. Pour les trois infirmières ceci peut s'expliquer car elles ne connaissaient pas du tout ces 2 classes médicamenteuses dès le départ.

La différence de mécanisme d'action est citée par quatre pharmaciens et cinq médecins. Mais seulement les pharmaciens ont détaillé ces mécanismes d'action. Ceci pose la question de la précision des connaissances des cinq médecins sur les mécanismes d'action des incrétinomimétiques.

Les autres différences ont toutes été rapportées par moins de 6 professionnels. On retrouve une différence d'effets indésirables (15%), de coût (9%), de conditions de conservation (6%) et d'utilisation chez des profils de patients différents (6%).

Les autres différences rapportées sont toutes en dessous de six citations. On retrouve la différence d'effets indésirables avec 15%, La différence de coût avec 9%, la différence de conditions de conservation avec 6%, et la différence de profil type avec 6%.

La différence d'utilisation chez des profils de patients différents n'est abordée que par les médecins et les pharmaciens. Ce sont donc comme attendus les médecins prescripteurs et les pharmaciens, experts du médicament, qui sont les plus à même d'identifier des profils type de patients pour lesquels l'une ou l'autre de ces 2 classes médicamenteuses seront les plus appropriées. Cependant, peu de ces professionnels citent cet item. Les infirmières et les préparateurs en pharmacie ne connaissent pas les patients ciblés par ces classes thérapeutiques ce qui montrent que la sécurisation de l'administration et de la dispensation de ces thérapeutiques n'est sûrement pas optimale car 2 professionnels intégrés dans le circuit de prise en charge médicamenteuse ne peuvent jouer leur rôle de prévention d'une iatrogénie potentielle qui serait spécifique chez certains patients et d'optimisation de la prise en charge vers une personnalisation.

En ce qui concerne la différence d'effets indésirables, les professionnels de santé n'ont pas donné de détails, mis à part un jeune pharmacien, exerçant en milieu urbain, qui précise : « *Il y a plus d'effets indésirables de type digestifs pour les analogues du GLP-1* ». Il faut noter que les médecins n'ont jamais précisé lors des entretiens les types d'effets indésirables donc n'ont pas, en conséquence, spécifié des différences d'effets indésirables entre ces deux classes médicamenteuses.

D'autre part, les professionnels de santé ont une représentation plus négative en termes de tolérance pour les analogues du GLP-1 par rapport aux inhibiteurs de la DPP-4. Est-ce du fait de représentations liées à la forme injectable ? De l'expérience d'effets indésirables vécue avec des patients ? De l'apport d'analogues à doses pharmacologiques ? De représentations d'interactions médicamenteuses plus fréquentes ? « *Cela nécessite peut être plus de contrôle glycémique pour les injectables* », puis « *il y a interaction médicamenteuse entre anticoagulants, les AVK, et les injectables car il y a un risque d'hémorragie au point d'injection* ».

#### \* Un grand nombre de réponses erronées ou de non réponse

Il faut noter un grand nombre de réponses erronées et de non réponses toutes questions confondues.

En effet, pour chaque question on retrouve en moyenne 22 % (soit sept individus) de non réponse qui correspondent souvent aux mêmes professionnels de santé (trois pharmaciennes dont une titulaire, deux préparatrices en pharmacie et trois infirmières). On s'aperçoit que ces lacunes touchent toutes les professions, sauf les médecins. Néanmoins, les professions qui paraissent les moins informées

sont les préparatrices en pharmacie et les infirmières. En ce qui concerne la géolocalisation de ces sept professionnels de santé, la plus part exercent en ville et centre-ville. Ceci montre que le manque de formation n'est pas lié à la proximité potentielle des lieux de formation mais implique d'autres critères comme des facteurs motivationnels, organisationnels ...

Il est intéressant de regarder si ces professionnels de santé qui n'arrivent pas à répondre aux questions, ont suivi une formation récente sur le diabète ou sur les incrétonomimétiques. A part deux infirmières (formation infirmière sur le diabète en général), et une préparatrice en pharmacie (UTIP, neuf mois auparavant), les autres professionnels de santé interrogés n'ont pas suivi de formation ces dernières années. La pharmacienne titulaire mentionne avoir participé à une réunion technique inter pharmaceutique (UTIP) sur le diabète sept ans en arrière, bien avant la commercialisation des incrétonomimétiques. On peut en déduire, mis à part quelques exceptions, que l'on retrouve une corrélation entre les professionnels de santé ayant du mal à répondre aux questions et les professionnels de santé non formés récemment.

On peut faire l'hypothèse que les préparatrices en pharmacie et les infirmières ont moins accès aux formations sur les médicaments que les pharmaciens, ce qui expliquerait leur manque de connaissances concernant les incrétonomimétiques. Se pose aussi la question du caractère non obligatoire des formations proposées qui peut être à l'origine d'un taux de participation faible engendrant ce constat d'un déficit de connaissances mises à jour sur les nouveaux médicaments.

Ces 7 professionnels sont conscients de leur manque de connaissances et 6 d'entre eux seraient disponibles et motivés pour suivre une formation spécialisée sur les incrétonomimétiques. Seulement une préparatrice en pharmacie exerçant en EPHAD ne percevait pas l'intérêt d'une telle formation du fait d'une non-utilisation de ces médicaments dans sa pratique quotidienne.

Parallèlement de nombreuses réponses erronées ont été notées durant les entretiens et ceci auprès de l'ensemble des professionnels de santé interrogés quel que soit leur profession.

#### \* Réponses non spécifiques à la classe des incrétonomimétiques.

À plusieurs reprises, les professionnels de santé répondent aux questions de manière très générale sur la prise en charge médicamenteuse des patients diabétiques, sans cibler spécifiquement les incrétonomimétiques. En effet, quand ils évoquent les conseils à prodiguer avec les analogues du GLP-1 ou avec les inhibiteurs de la DPP-4, une majorité d'entre eux donnent des conseils généralistes liés au diabète comme des conseils hygiéno-diététiques, des recommandations vis-à-vis des injections, ils évoquent l'éducation des patients ou encore les suivis biologique et clinique à réaliser chez les patients diabétiques. La majeure partie de ces réponses générales sont juste mais « hors sujet ».

Ceci reflète un manque de connaissances sur les incrétonomimétiques que les professionnels essayent de contrebalancer par des connaissances généralistes qui sont peut-être vécues comme plus

stables et pour lesquelles ils ont plus confiance en eux que pour ces nouvelles classes médicamenteuses pour lesquelles de nombreuses informations parfois contradictoires ont été diffusées.

Trois professionnels de santé (un médecin, un pharmacien et une infirmière) ont expliqué qu'un problème d'observance avec les inhibiteurs de la DPP-4 pouvait être une limite au traitement. Le médecin donne une petite précision associant le manque d'observance et l'inefficacité. Cette remarque est aussi généraliste et peut concerner toute thérapeutique médicamenteuse.

### III.2.2. Comment les professionnels de santé se représentent les incrétinomimétiques ?

La question ouverte du guide d'entretien « *Que pensez-vous de ces médicaments ?* » compris dans les deux parties, analogues du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4, avait pour but d'évaluer l'image que se font les professionnels de santé des incrétinomimétiques. Les réponses à cet item représentent les éléments qui ont marqué les professionnels de santé concernant les incrétinomimétiques.

Dix professionnels de santé (soit 25%) s'accordent pour dire que les analogues du GLP-1 ne sont pas des thérapeutiques à utiliser en première ligne de traitement. Il s'agit pour eux plutôt d'un traitement relais entre les antidiabétiques oraux et l'insuline. Trois d'entre eux sont même plus sceptiques et doutent de la place des incrétinomimétiques dans la prise en charge du diabète de type 2. Effectivement, les recommandations françaises préconisent d'utiliser ce traitement en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement, avant le passage à l'insuline ou plus précocement pour des profils de patients spécifiques. Néanmoins les recommandations internationales de l'ADA/EASD autorisent leur utilisation en 2<sup>e</sup> ligne en association avec la metformine. D'autres part, on remarque que les professionnels de santé ayant donné leur avis sur la place des analogues du GLP-1 dans la prise en charge du diabète de type 2 sont essentiellement des médecins et des pharmaciens (quatre médecins et quatre pharmaciens pour dix professionnels de santé) ce qui est en accord avec leurs expertises cliniques et pharmacologiques.

Parallèlement douze professionnels de santé (soit 37%) placent les inhibiteurs de la DPP-4 en 3<sup>ème</sup> ligne dans la prise en charge du diabète de type 2. Comme pour les analogues du GLP-1, il s'agit essentiellement de médecins et de pharmaciens (huit médecins et trois pharmaciens sur douze professionnels de santé). Ces résultats démontrent que les professionnels de santé qui connaissent les incrétinomimétiques les utilisent en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement dans la prise en charge du diabète de type 2. En effet, aucun professionnel de santé n'a abordé le fait que ces deux classes thérapeutiques pouvaient être utilisées en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement selon les recommandations de l'ADA/EASD. On peut expliquer ce résultat par l'existence de recommandations qui positionnent différemment cette classe médicamenteuse dans la stratégie thérapeutique associée au faible pourcentage de professionnels de santé interrogés connaissant ces nouvelles recommandations (seulement quatre professionnels de santé soit 12%). On peut souligner que le positionnement plus ou moins intuitif en dernière ligne de traitement avant l'insuline se rapproche du positionnement des recommandations françaises.



De plus, sept professionnels de santé, quatre pharmaciens et trois médecins, doutent de l'efficacité de ces 2 classes médicamenteuses. Seulement un pharmacien et un médecin s'expriment sur l'efficacité des incrétinomimétiques de manière positive. Ceci peut aussi expliquer le positionnement en dernière ligne avant l'insuline.

Seulement trois professionnels de santé mentionnent la nécessité d'adapter progressivement les doses d'analogues du GLP-1 en début de traitement. Ce résultat met en évidence le manque de connaissances précises et d'appropriation des modalités d'utilisation des analogues du GLP-1. .

Seulement trois professionnels de santé pensent en premier lieu aux effets indésirables quand on évoque les analogues du GLP-1, et seulement quatre pour la classe des inhibiteurs de la DPP-4 (deux professionnels de santé sont plutôt réticents concernant le profil de tolérance des inhibiteurs de la DPP-4 alors que les deux autres sont plutôt positifs). Ce résultat montre que malgré le contexte actuel de controverses sur la tolérance de ces médicaments, les professionnels de santé interrogés n'évoquent pas en premier lieu cette problématique de tolérance. Ce constat pourrait être dû à un manque de connaissances car seulement l'un deux évoquent avec hésitation des problèmes pancréatiques.

Seulement deux professionnels de santé pensent pour les analogues du GLP-1 en premier lieu au coût onéreux du traitement et aucun n'évoque cette thématique pour les inhibiteurs de la DPP-4. Le coût n'est donc pas le premier élément que ces professionnels rattachent aux incrétinomimétiques mais cette problématique d'un coût onéreux est connue car elle a été plusieurs fois exprimée lorsque les limites de ces traitements ont été abordées.

Quatre professionnels de santé exposent le fait que les analogues du GLP-1 sont plus contraignants que les inhibiteurs de la DPP-4 du fait de leur voie d'administration intraveineuse.

### III.2.3. Avantages des incrétinomimétiques cités par les professionnels de santé interrogés.

Dans un premier temps, les résultats de l'étude montrent que 31 % des professionnels de santé ne voient aucun avantage avec les analogues du GLP-1. Toutes les professions sont touchées (trois pharmaciens, un médecin, deux préparatrices en pharmacie et quatre infirmières). Il est intéressant de souligner qu'aucune infirmière ne voit d'avantage avec les analogues du GLP-1. Les deux préparateurs qui ne voient pas d'avantage ont tous les deux plus de 40 ans d'expérience professionnelle, exercent en milieu rural et ont des connaissances limitées sur les incrétinomimétiques. Le médecin (25 ans de pratique et exerce en milieu rural) et deux des trois pharmaciens qui ne perçoivent aucun avantage ont un défaut de connaissances sur les analogues du GLP-1. L'ensemble de ces professionnels ont un manque de connaissances des analogues du GLP-1. Ce résultat repose la question des modalités de formation à proposer à des professionnels de santé libéraux installés depuis des années dans la vie active et ayant un accès éloigné des lieux de formations.

Parallèlement, 37 % des professionnels de santé (quatre infirmières, trois préparateurs en pharmacie, trois pharmaciens et deux médecins) ne voient aucun avantage avec les inhibiteurs de la DPP-4. De même, le manque de connaissances est à l'origine de l'impossibilité de citer des avantages sauf pour les médecins qui connaissent les inhibiteurs de la DPP-4 mais n'en perçoivent pas d'avantages après quelques essais chez leurs patients.

#### \* Moins de contraintes concernant les modalités d'administration ou de prise

L'avantage qui est cité le plus fréquemment concernant les analogues du GLP-1 est les moindres contraintes par rapport aux protocoles d'insuline c'est-à-dire un nombre d'injections et de contrôles glycémiques inférieur. Un des médecins déclare : « *il y a moins de surveillance de dextro par rapport à l'insuline* » lorsqu'il parle des avantages des analogues du GLP-1.

Les avantages les plus fréquemment cités pour les inhibiteurs de la DPP-4 sont des avantages concernant les modalités de prise. Pour les professionnels de santé, le faible nombre de prises par jour est un très bon argument permettant d'optimiser l'observance des patients au traitement.

#### \* Absence d'hypoglycémie

L'absence d'hypoglycémie avec les incrétinomimétiques qui est un des avantages majeurs de ces classes médicamenteuses, n'est citée que par six professionnels de santé (cinq pharmaciens et un médecin) concernant les analogues du GLP-1, et six (cinq médecins et un pharmacien) pour les inhibiteurs de la DPP-4. Il est à noter est qu'il ne s'agit pas des mêmes professionnels de santé dans les 2 cas. En effet, une majorité de médecins évoque l'absence d'hypoglycémie pour les inhibiteurs de la DPP-4, et une majorité de pharmaciens pour les analogues du GLP-1.

Concernant les profils type de patient retenus par les professionnels de santé, un seul d'entre eux mentionne l'intérêt d'utiliser cette classe médicamenteuse pour des patients à fort risque d'hypoglycémie. Il s'agit d'une pharmacienne titulaire exerçant en milieu rural depuis 22 ans et qui suit des formations régulièrement.

Pour résumer, l'absence d'hypoglycémie est un avantage très peu connu des professionnels de santé ce qui est pourtant un des critères à prendre en compte pour décider d'utiliser cette classe médicament chez un patient.

#### \* Perte de poids

La perte de poids pour les analogues du GLP-1 est un avantage que l'on retrouve dans les réponses de cinq professionnels de santé (15%), plus précisément cinq médecins. Il est intéressant de constater que 11 professionnels de santé (7 médecins, trois pharmaciens, et 1 préparateur) décrivent le profil type de patient des analogues du GLP-1 comme étant des patients en surcharge pondérale. Quatre des 5 médecins ayant cité la perte de poids comme avantage, proposent ces médicaments à

leurs patients en surcharge pondérale. En dehors des médecins, peu de professionnels de santé connaissent donc cet intérêt sur la perte de poids.

En ce qui concerne les inhibiteurs de la DPP-4, aucun professionnel de santé ne parle de neutralité pondérale dans les avantages de cette classe. En revanche sept professionnels de santé (quatre pharmaciennes, un médecin, deux préparatrices en pharmacie) décrivent les patients en surcharge pondérale comme profil type de patients sous inhibiteurs de la DPP-4. Ce résultat évoque un manque de compréhension par les professionnels généralistes ambulatoires des mécanismes qui sous-tendent l'utilisation dans telle ou telle situation.

#### III.2.4. Les conseils prodigués par les professionnels de santé

Parmi toutes les réponses des professionnels de santé concernant les conseils à donner aux patients, aucune n'est spécifique des incrétinomimétiques, que ce soit pour les analogues du GLP-1 ou les inhibiteurs de la DPP-4. Les conseils qui sont cités le plus souvent correspondent à des propositions de suivis biologiques classiques dans la prise en charge du diabète et des conseils hygiéno-diététiques, des conseils pratiques sur les modalités de prises, les conditions de conservation et des interventions éducatives.

9 professionnels de santé (8 médecins et 1 pharmacien) mentionnent un suivi biologique et clinique pour les analogues du GLP-1, et 9 professionnels de santé (6 médecins, 2 infirmières et 1 pharmacien) pour les inhibiteurs de la DPP-4. Les suivis biologiques préconisés sont uniquement « la glycémie » et « l'hémoglobine glyquée ». Une des infirmières explique « je fais les contrôles classiques du diabète. Je regarde les pieds, la glycémie, l'hémoglobine glyquée ».

Parmi les conseils donnés par les professionnels de santé, les conseils hygiéno-diététiques sont évoqués quatre fois (2 pharmaciens et 2 infirmières) pour les analogues du GLP-1, et 8 fois (quatre infirmières, trois pharmaciens, et 1 préparateur) pour les inhibiteurs de la DPP-4. Ces conseils sont évoqués par l'ensemble des infirmières quel que soit le traitement des patients du fait de leur rôle fondamental dans la prise en charge du diabète. Les modalités de prises sont abordées par trois professionnels de santé (2 pharmaciens et 1 préparateur) pour les analogues du GLP-1, et par trois autres professionnels de santé (2 pharmaciens et 1 préparateur) pour les inhibiteurs de la DPP-4. Il s'agit uniquement de professions officinales (pharmaciens et préparateurs) ce qui est en accord avec une des interventions pharmaceutiques classiques réalisée pour optimiser la prise en charge thérapeutique. Sur ces 6 professionnels de santé, quatre (trois pharmaciens et 1 préparateur) d'entre eux exercent depuis moins de 5 ans. Les 2 derniers sont un pharmacien titulaire et un préparateur plus âgés exerçant dans le milieu rural. Ces professionnels de santé ne sont pas en accord sur les horaires de prises et l'importance à donner à ce critère ce qui montre de nouveau un manque de connaissances précises permettant des conseils pertinents et potentiellement adaptés à chaque patient.

Les conditions de conservation des analogues du GLP-1 ne sont abordées que par trois professionnels de santé, deux pharmaciens et une infirmière. Ce résultat est cohérent avec les centres d'intérêt de ces professions qui visent à optimiser et sécuriser le circuit des médicaments de la dispensation à l'administration. En revanche, on peut se demander pourquoi si peu de professionnels de santé ont fait référence aux conditions de conservation, tout particulièrement les pharmaciens et les préparateurs. Ceci peut de nouveau s'expliquer par un manque de connaissances sur le fait que les analogues du GLP-1 se conservent au réfrigérateur et/ou un oubli de cette thématique de conservation.

L'éducation thérapeutique n'est abordée que par trois professionnels de santé. Cette thématique n'est pas spécifique de la prescription d'incrétinomimétiques. Parmi ces trois professionnels de santé, on compte deux infirmières et un médecin. Ces deux infirmières de tranches d'âge différentes, exercent toutes les deux dans des cabinets d'infirmières libérales en centre-ville. Le médecin ayant parlé d'éducation thérapeutique est un jeune médecin exerçant en milieu urbain depuis seulement un an. Sa faible ancienneté d'exercice peut expliquer le fait qu'il soit au fait de cette thématique d'éducation thérapeutique. De plus, l'éducation thérapeutique est citée uniquement pour les analogues du GLP-1 ce qui montre que les professionnels de santé qui citent cette démarche cible un apprentissage de geste essentiellement du fait de l'injection et non pas une démarche éducative globale. Cette thématique n'a pas été abordée par les pharmaciens. En effet, avec son mode d'administration par voie injectable, une éducation du patient est beaucoup plus nécessaire qu'avec les inhibiteurs de la DPP-4 qui sont administrés par voie orale.

Les professionnels de santé interrogés ne semblent donc pas connaître de conseils spécifiques à ces classes thérapeutiques.

### III.2.5. Quelles sont les limites perçues par les professionnels de santé vis-à-vis de ces 2 classes thérapeutiques ?

#### *\* Les limites du traitement par incrétinomimétiques*

D'après les résultats, 19 % de la population étudiée n'a mentionné aucune limite au traitement par analogues du GLP-1 (deux pharmaciens, deux préparatrices en pharmacie, un médecin et une infirmière).

Parallèlement 28 % de la population étudiée n'a mentionné aucune limite au traitement par inhibiteurs de la DPP-4 (deux pharmaciens, trois préparatrices en pharmacie, trois infirmières et un médecin).

On peut déduire que les professionnels de santé voient plus de limites avec les analogues du GLP-1 qu'avec les inhibiteurs de la DPP-4.

### \* Contraintes d'administration avec les analogues du GLP-1

La limite du traitement par un analogue du GLP-1 la plus fréquemment retrouvée correspond aux contraintes d'administration, qui rassemble les contraintes de l'injection mais aussi le nombre d'injection par jour. 23 % des professionnels de santé pensent que la voie injectable est une des limites qui pourrait contraindre à l'arrêt du traitement, ou au choix d'une autre molécule antidiabétique. Effectivement, le plus souvent les patients préfèrent la voie orale et associe la forme injectable à l'insuline.

### \* Coût du traitement

34% des professionnels de santé de l'étude parlent du coût du traitement des analogues du GLP-1 qui est très onéreux. En France, ce prix très élevé est une des limites du traitement avancé par l'HAS/ANSM. En effet un traitement mensuel avec Byetta® ou Victoza® coûte 109 €. Comme pour les analogues du GLP-1, le prix des inhibiteurs de la DPP-4 est également une limite du traitement, aux yeux de 37 % des professionnels de santé. Il est intéressant de voir que le coût du traitement, élevé par rapport aux autres antidiabétiques oraux, constitue une limite du traitement importante pour les professionnels de santé. Mais si l'on s'intéresse à leurs réponses spontanées sur les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4, on s'aperçoit que le coût du traitement est peu cité. Les professionnels de santé connaissent cette problématique mais qui ne semble pas être la donnée prioritaire quand ils pensent à ces nouveaux traitements. On remarque également qu'aucune infirmière n'a abordé le coût du traitement des incrétinomimétiques ce qui peut s'expliquer par le fait que ces professionnels de santé sont souvent moins sensibilisés sur le prix des médicaments que les pharmaciens et les médecins.

### \* Effets indésirables

Les effets indésirables sont cités peu de fois par les professionnels de santé. En effet seulement sept d'entre eux (22%) pensent que les analogues du GLP-1 sont limités par leur profil d'effets indésirables, et 7 autres professionnels de santé pensent de même pour les inhibiteurs de la DPP-4.

De manière générale, les personnes interrogées mentionnent peu les effets indésirables pouvant intervenir avec ce type de traitement. Seulement deux personnes évoquent des effets indésirables digestifs qui surviennent en début de traitement avec un analogue du GLP-1. Par exemple, un pharmacien affirme « il y a pas mal de troubles digestifs gênants comme les nausées, les vomissements et les diarrhées ». Ces effets sont pourtant assez fréquents alors que, et seulement 2 professionnels de santé sur 32 mentionnent leur existence. De même, un seul pharmacien évoque le risque de pancréatite lors de la prise d'analogues du GLP-1.

Parallèlement 2 professionnels de santé évoquent un risque d'hypoglycémie avec les analogues du GLP-1 ce qui renforce la perception du manque de connaissance des caractéristiques précises de cette nouvelle classe médicamenteuse.

Du côté des inhibiteurs de la DPP-4, trois professionnels de santé évoquent des troubles digestifs légèrement moins importants que chez les analogues du GLP-1. De plus trois médecins évoquent le risque de pancréatite avec les inhibiteurs de la DPP-4, comme celui-ci « je crois bien que l'on parle de pancréatites avec les inhibiteurs de la DPP-4 ? ». Ce résultat montre que peu des professionnels interrogés connaissent le profil de tolérance de ces médicaments et n'ont pas eu l'accès à des informations récentes sur cette thématique enclin à la controverse.

#### \* Efficacité

Une des limites du traitement avancée par les professionnels de santé est le manque d'efficacité. En effet, quatre personnes (3 pharmaciens et 1 médecin) le mentionnent pour les analogues du GLP-1, et trois personnes (2 médecins et 1 pharmacien) pour les inhibiteurs de la DPP-4. Il s'agit essentiellement de comparaison des analogues du GLP-1 avec l'insuline. Ceci montre de nouveau le regard assez critique des professionnels interrogés sur ces nouvelles molécules en lien à priori avec un manque de connaissances et/ou peu d'informations leur permettant de se faire une idée de l'apport de ces nouvelles classes thérapeutiques.

### III.3. Besoin de formation des professionnels de santé

#### III.3.1. Un manque de formation continue. (Formation et recommandations)

##### \* Etat de la formation actuelle

56% des professionnels de santé interrogés affirment avoir reçu au moins une fois dans leur carrière une formation sur le diabète tous sujets confondus. Ceci montre la difficulté pour ces professions libérales de dégager du temps pour participer à des formations en plus de leur activité professionnelle et aussi le poids de la routine qui peut diminuer la motivation à réaliser des formations. Néanmoins, de plus en plus de structures sont mise en places afin de leur permettre un meilleur accès aux formations.

Parmi les professionnels ayant reçu une formation, 48 % (11/23) des professionnels de santé exercent en milieu urbain et 55 % (5/9) exercent en milieu rural. Ce résultat montre que le manque de formation n'est pas lié au lieu d'exercice, contrairement aux idées reçues, mais à d'autres facteurs de type motivationnel ou organisationnel par exemple. Il est intéressant de noter que dans cette population, 60 % des médecins, 33% des pharmaciens, 50 % des préparatrices en pharmacie et 75% des infirmières se forment. On peut donc noter un manque de formation du côté des pharmaciens officinaux.

Certains professionnels de santé mentionnent ne pas avoir accès aux formations, comme ce préparateur qui est favorable à une formation mais qui explique que « les préparateurs n'ont pas trop accès aux formations ». Il s'agit essentiellement de professionnels de santé évoluant dans le milieu officinal, pour lequel, une personne partant en formation, pourrait gêner le bon fonctionnement de

l'entreprise, du point de vue de l'employeur. Ces cas sont dépendants le plus souvent du management du titulaire de l'officine.

Parallèlement aux formations, les professionnels de santé déclarent se documenter sur plusieurs supports, en particulier la presse médicale et internet. Certaines revues permettent aux professionnels de santé de se tenir à jour des nouveautés et d'entretenir leurs connaissances comme par exemple la revue « prescrire » citée 7 fois par les professionnels de santé et la revue « le moniteur » citée trois fois. Pour la documentation via internet, certains sites web utilisés sont les relais des supports papiers, tel que le site Vidal, cité trois fois par les professionnels de santé.

#### \* Besoins et désirs de formation

30 professionnels de santé sont désireux d'une formation sur les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4. Seulement deux d'entre eux n'en voient pas l'utilité. Par ailleurs, 46 % préfèrent une formation avec un intervenant. Les réunions interprofessionnelles restent encore une option plébiscitée (28%). Mais comme l'ont fait remarquer certains professionnels de santé, ce format n'est pas toujours approprié pour le milieu ambulatoire, car le temps et les structures nécessaires pour réaliser ce genre d'évènement ne sont pas toujours disponibles.

Les professionnels de santé sont donc favorables à une formation sur les incrétinomimétiques dans laquelle, un intervenant se déplacerait sur les différents lieux de travail.

#### \* Connaissance sur les recommandations de la prise en charge du DT2

Au sujet des nouvelles recommandations HAS/ANSM et ADA/EASD sur la prise en charge du diabète de type 2, les professionnels de santé de l'étude sont insuffisamment renseignés. Ces recommandations HAS/ANSM et ADA/EASD publiées en décembre 2012 et janvier 2013 sont désormais un pilier de la prise en charge du diabète de type 2. Seulement dix professionnels de santé disent en avoir entendu parler, et quatre peuvent donner des précisions. Ce résultat questionne les modalités de communication des recommandations qui semblent de part ce résultat peu appropriées pour atteindre un public de professionnels de santé ambulatoires ou du moins pas suffisantes en l'état.

Il s'avère que la population choisie est composée uniquement de professionnels de santé non spécialisés qui côtoient un large panel de patients, et pas seulement des patients diabétiques. Les médecins et les pharmaciens sont d'autant plus concernés car ils ont pour but de prescrire et de dispenser les médicaments en suivant ces recommandations.

Le témoignage d'un médecin, au sujet de ces recommandations, est intéressant. Il explique qu'il est « complexe de cibler le bon patient avec ces recommandations. Intellectuellement c'est bien mais c'est un outil qui est trop précis, surtout pour le milieu ambulatoire ». Il connaît donc ces recommandations mais ne préfère pas les utiliser car elles ne sont pas faciles à mettre en place.

Ces résultats montrent que non seulement l'accès à ces recommandations et/ou à l'information sur leur existence n'est pas optimal mais en plus quand elles sont connues, ces recommandations sont perçues comme des outils complexes difficiles à appréhender et à intégrer dans les pratiques médicales quotidiennes.



THÈSE SOUTENUE PAR : FOIN Emmanuel

TITRE : Evaluation et analyse des représentations des professionnels de santé ambulatoires généralistes au sujet des incrétinomimétiques.

## CONCLUSION

La mise à disposition en 2008 des incrétinomimétiques, nouvelle famille médicamenteuse dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2 (DT2), composée des inhibiteurs de DPP-4 et des analogues du GLP-1, ainsi que l'adaptation des objectifs cibles d'HbA1c à chaque patient ont été à l'origine d'évolution dans la stratégie thérapeutique des patients DT2. Le caractère glucose-dépendant de ces incrétinomimétiques leur confère notamment un intérêt chez les patients à risque d'hypoglycémies. De plus, les analogues du GLP-1 ont démontré une possible perte de poids sous traitement en plus de l'effet sur l'HbA1c qui les rend notamment intéressant chez les patients DT2 en surpoids. Cependant, la controverse existe actuellement au sujet de cette nouvelle famille. En effet, des effets indésirables rares mais graves notamment pancréatiques font discuter leur place dans la stratégie thérapeutique. Différentes méta-analyses ont été publiées donnant des résultats contradictoires et de futures études ou contre-analyses sont en cours pour essayer de clarifier ce profil de tolérance. Les experts diabétologues se sont positionnés (recommandations internationales et nationales des sociétés savantes de 2012) ainsi que les autorités de santé nationales (recommandations HAS de 2013). Mais ces recommandations, bien qu'elles se rejoignent sur le principe d'une approche personnalisée du patient, divergent quant aux propositions des différents types de traitement dans l'escalade thérapeutique. En effet, celles des institutions donnent un poids supérieur au coût du traitement dans la décision thérapeutique. Dans ce contexte à la fois de nouveauté, d'intérêt, de contradictions quant à la tolérance, de divergences dans les recommandations, quand est-il des professionnels de santé généralistes ? Qu'ont-ils retenus ? Quelles sont leurs perceptions de ces nouveaux traitements ?

Ce travail a pour objectif de faire un état des lieux des représentations et connaissances des professionnels de santé non spécialisés en Diabétologie exerçant en milieu ambulatoire, concernant la classe des incrétinomimétiques. Afin de répondre à cet objectif, une étude qualitative a été retenue. Le recueil de données s'appuie sur la réalisation d'entretiens individuels semi-structurés auprès de 32 professionnels de santé ambulatoires de l'Arc Alpin, intégrés dans le parcours de soins du patients DT2 (10 médecins généralistes, 12 pharmaciens, 6 préparateurs d'officine et 4 infirmières libérales).

22% des participants n'ont aucune connaissance de ces deux classes médicamenteuses. 44% ne citent aucun nom commercial ou dénomination commune internationale d'analogues du GLP-1 et



38 % d'inhibiteurs de DPP-4. Seulement 18 % connaissent le caractère glucose-dépendant des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de DPP-4. Uniquement 15 % mentionnent la possible perte de poids induite par les analogues du GLP-1. Ces résultats montrent que peu des professionnels de santé interrogés pointent les spécificités de ces classes médicamenteuses pouvant guider les décisions thérapeutiques. Concernant les représentations quant à la tolérance, 22% des professionnels de santé interrogés ont évoqué un profil de tolérance négatif sans spécifier le type d'effets indésirables et seulement 12 % ont mentionné la survenue de troubles pancréatiques. 34 % estiment que les analogues du GLP-1 sont des médicaments très onéreux et 38% pour les inhibiteurs de la DPP-4. Seulement 4 participants (dont 3 médecins) connaissent les nouvelles recommandations de la prise en charge du diabète de type 2. Ces résultats montrent la méconnaissance et/ou les représentations erronées des professionnels de santé généralistes exerçant en ambulatoire au sujet des incrétinomimétiques. Les professionnels de santé interrogés ont conscience de ces lacunes et 94% d'entre eux ont évoqué leur désir de suivre une formation sur ces deux nouvelles classes thérapeutiques et une mise à jour générale sur la prise en charge du DT2. A la question de la forme que devrait prendre cette formation pour gagner en efficacité, les professionnels préfèrent revenir à une « formation classique » avec un intervenant en présentiel pour 46 % d'entre eux et sous la forme d'une réunion interprofessionnelle pour 28%.

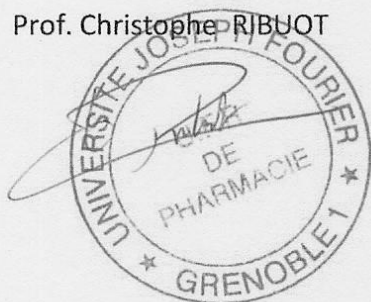
Ce travail met donc en lumière l'importance de l'accompagnement de l'arrivée de nouvelles thérapeutiques dans le tissu ambulatoire, d'autant plus dans un contexte de polémique, et ceci auprès de l'ensemble des professionnels de santé et pas seulement auprès des prescripteurs afin de sécuriser et optimiser le circuit médicamenteux. Reste à réfléchir à des innovations en termes de communication, de liens entre les professionnels, d'accès à des formations obligatoires thématiques garantissant une circulation des informations médicales et leurs mises à jour en regard des progrès médicaux.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 25 Aout 2014

LE DOYEN

Prof. Christophe RIBUOT



LE PRÉSIDENT DU JURY

Prof. Christophe RIBUOT

A handwritten signature in black ink, appearing to be "C. Ribout", written over a faint rectangular stamp.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Étude Entred 2007-2010 : Échantillon national témoin représentatif des personnes diabétiques. <http://www.inpes.sante.fr/etudes/pdf/rapport-entred.pdf> (Dernière consultation : Novembre 2012)
- [2] Étude Entred 2001-2007 : BEH N°42-43 : [http://www.invs.sante.fr/beh/2009/42\\_43/#4](http://www.invs.sante.fr/beh/2009/42_43/#4) (Dernière consultation : février 2014)
- [3] <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sante-publique-pratiques-et-organisation-des-soins/les-articles-de-la-revue/pratiques-et-organisation-des-soins-2010-n-1/couts-des-soins-pour-diabete-entred-2001-2007.php> (Dernière consultation : février 2014)
- [4] Découverte de la metformine : <http://www.actualites-news-environnement.com/10738-medicament-diabete-type2.html> (Dernière consultation : Avril 2014)
- [5] Drucker D. J. (2003) Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **26**: 2929-40. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14514604>)
- [6] Drucker D. J. & Nauck M. A. (2006) The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* **368** :1696-705. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17098089>)
- [7] Cnamts-DSES-DEPP- Benfluorex, valvulopathies cardiaques et décès -2010  
(Dernière consultation : avril 2014)
- [8] Hemkens L. G., Grouven U., Bender R., Günster C., Gutschmidt S., Selke G. W. & Sawicki P. T. (2009) Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* **52** : 1732-44. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19565214>)
- [9] Colhoun H. M. (2009) Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. SDRN Epidemiology Group. *Diabetologia* **52** : 1755-65.
- [10] Currie C. J., Poole C. D. & Gale E. A. (2009) The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* **52** : 1766-77.
- [11] Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. (2009) Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* **52** : 1745-54. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19588120>
- [12] Insuline glargine (Lantus) et risque de cancer : résultats d'une étude réalisée par la CNAMTS à la demande de l'ANSM. Point d'information. 2012.
- [13] Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé. Octobre 2013. [http://ansm.sante.fr/content/download/56305/724427/version/4/file/CR\\_Com-Suivi\\_29102013.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/56305/724427/version/4/file/CR_Com-Suivi_29102013.pdf) (Dernière consultation : février 2014)
- [14] Cnamts-DSES-DESP- pioglitazone et cancer de la vessie. 06/2011.  
[ansm.sante.fr/content/download/34024](http://ansm.sante.fr/content/download/34024) (Dernière consultation : avril 2014)
- [15] Lu CJ, Sun Y, Muo CH, Chen RC, Chen PC, Hsu CY. (2013) Risk of stroke with thiazolidinediones: a ten-year nationwide population-based cohort study. *Cerebrovasc Dis* **36** : 145-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24029780>
- [16] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). <http://care.diabetesjournals.org/content/early/2012/04/17/dc12-0413.full.pdf+html>

- [17] Recommandations SFD : <http://www.sfdiabete.org/sites/default/files/Prise%20de%20position%20ADA-EASD%20-%20Prise%20en%20charge%20hyperglyc%C3%A9mie%20patients%20DT2%20VF.pdf> (Dernière consultation : février 2014)
- [18] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/reco2clics\\_\\_diabete\\_type\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/reco2clics__diabete_type_2.pdf) (Dernière consultation : février 2014)
- [19] Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_synth\\_diabete\\_type\\_2\\_objectif\\_glycemique\\_messages\\_cles.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf) (Dernière consultation : février 2014)
- [20] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/12e\\_memo\\_algo-diabete\\_a3\\_080213.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/12e_memo_algo-diabete_a3_080213.pdf) (Dernière consultation : février 2014)
- [21] Atlas du diabète de la FID 6<sup>ème</sup> édition [http://www.idf.org/sites/default/files/FR\\_6E\\_Atlas\\_full.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/FR_6E_Atlas_full.pdf) (Dernière consultation : avril 2014)
- [22] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/index.html> (Dernière consultation : février 2014).
- [23] <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/facts/fr/index4.html> (Dernière consultation : février 2014)
- [24] <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/fr/mortalite?language=fr> (Dernière consultation : février 2014)
- [25] <http://www.idf.org/media-events/press-releases/2011/diabetes-atlas-5th-edition> (Dernière consultation : février 2014)
- [26] Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. INVS. 2010. [http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette\\_diabete/plaquette\\_diabete.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette_diabete/plaquette_diabete.pdf)
- [27] Recommandations HAS Janvier 2013 : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_reco\\_diabete\\_type\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf) (Dernière consultation : avril 2014)
- [28] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.1.2.html> (Dernière consultation : février 2014)
- [29] Principes de dépistage du diabète de type 2. Rapport et synthèse. 2003 - [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_464100/fr/principes-de-depistage-du-diabete-de-type-2](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_464100/fr/principes-de-depistage-du-diabete-de-type-2) (Dernière consultation : février 2014)
- [30] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.3.html> (Dernière consultation : février 2014)
- [31] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.6.html> (Dernière consultation : février 2014)
- [32] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8\\_guidemedecin\\_diabetetype2\\_revunp\\_vucd.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetetype2_revunp_vucd.pdf) (Dernière consultation : février 2014)
- [33] <http://www.glucagon.com/gip.html> (Dernière consultation : février 2014)
- [34] <http://www.glucagon.com/glp1.html> (Dernière consultation : février 2014)
- [35] Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. 2007 <http://physrev.physiology.org/content/87/4/1409.long>
- [36] <http://glucagon.com/glp1bcells.html> (Dernière consultation : février 2014)
- [37] Incrétines, incrétinomimétiques et inhibiteurs de la DPP-4 : homéostasie glucidique et diabète de type 2. <http://www.jle.com/e-docs/00/04/42/77/article.phtml> (Dernière consultation : mars 2014)

- [38] Effects of incretin hormones on beta-cell mass and function, body weight, and hepatic and myocardial function. <http://europepmc.org/abstract/MED/20206728> (Dernière consultation : mars 2014)
- [39] Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. Vishal Gupta. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3712370/> (Dernière consultation : mars 2014)
- [40] Pratley RE, Salsali A. (2007) Inhibition of DPP-4: a new therapeutic approach for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* **23** : 919-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17407649>
- [41] Matteucci E, Giampietro O. (2009) Dipeptidyl peptidase-4 (CD26): knowing the function before inhibiting the enzyme. *Curr Med Chem* **16** : 2943-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19689275>
- [42] *J Biol Chem.* (1990) Purification and structure of exendin-3, a new pancreatic secretagogue isolated from *Heloderma horridum* venom. **265** : 20259-62. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1700785>)
- [43] *J Biol Chem.* (1992) Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. **267** : 7402-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1313797?dopt=Abstract>
- [44] [http://www.endocrinologieconferences.ca/crus/endocdnfr\\_080905.pdf](http://www.endocrinologieconferences.ca/crus/endocdnfr_080905.pdf) (Dernière consultation : mars 2014)
- [45] Monographie Victoza liraglutide. Novo Nordisk Canada Inc. Mars 2014. [http://caf.novonordisk.ca/PDF\\_Files/our\\_products/Victoza/Victoza\\_PM\\_FR.pdf](http://caf.novonordisk.ca/PDF_Files/our_products/Victoza/Victoza_PM_FR.pdf) (Dernière consultation : avril 2014)
- [46] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/argumentaire\\_strategie\\_medicamenteuse\\_efficacite\\_molecules.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/argumentaire_strategie_medicamenteuse_efficacite_molecules.pdf) (Dernière consultation : février 2014)
- [47] Philippe J. (2009) Role and indication of GLP-1 analogues in the treatment of type 2 diabetes. *Rev Med Suisse.* **5** : 1260-2, 1264-5. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19579421>)
- [48] Craig W. Spellman, DO, PhD. (2011) Pharmacology of GLP-1 Agonists: Describing the Therapeutic Potential to Patients. ([http://www.jaoa.org/content/111/2\\_suppl\\_1/eS10.long](http://www.jaoa.org/content/111/2_suppl_1/eS10.long))
- [49] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/synthese\\_davis\\_victoza\\_-\\_ct-7136.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/synthese_davis_victoza_-_ct-7136.pdf) (Dernière consultation : février 2014)
- [50] [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_517640/en/byetta](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_517640/en/byetta), (dernière consultation février 2014)
- [51] Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M, Taylor K. (2007) Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **30** : 1487-93
- [52] <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00308139> (Dernière consultation : juin 2014)
- [53] Lyxumia: [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002445/WC500140401.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf) (Dernière consultation : février 2014)
- [54] Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique BYETTA®. Eli Lilly Nederland BV. 2008. [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/d56c3546492a27350b51b5f2fb0ea189.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d56c3546492a27350b51b5f2fb0ea189.pdf) (Dernière consultation : février 2014)
- [55] Theodosios D Filippatos and Moses S Elisaf. (2013) Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal function. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3797884/>)
- [56] Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique VICTOZA®. Laboratoire Novo Nordisk. 2011. [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/cac10cad1abcc3de98c1ca2b832d298c.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cac10cad1abcc3de98c1ca2b832d298c.pdf) (Dernière consultation : février 2014)

- [57] Hurren KM, Pinelli NR. Drug-drug interactions with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Epub. 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22510669>
- [58] Kothare PA, Linnebjerg H, Skrivaneck Z, Reddy S, Mace K, Pena A, Han J, Fineman M, Mitchell M. Exenatide effects on statin pharmacokinetics and lipid response. 2007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17323791>
- [59] A Randomised, Double-Blind, Cross-Over Trial Investigating the Effect of Liraglutide on the Absorption Pharmacokinetics of Concomitantly Administered Oral Drugs in Healthy Subjects. <http://professional.diabetes.org/Content/Posters/2008/p434-P.pdf> (Dernière consultation: février 2014)
- [60] Kothare PA, Seger ME, Northrup J, Mace K, Mitchell MI, Linnebjerg H. Effect of exenatide on the pharmacokinetics of a combination oral contraceptive in healthy women: an open-label, randomised, crossover trial. 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22429273>
- [61] Soon D, Kothare PA, Linnebjerg H, Park S, Yuen E, Mace KF, Wise SD. Effect of exenatide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy Asian men. 2006. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988207>
- [62] Bush M, Scott R, Watanalumlard P, Zhi H, Lewis E. Effects of multiple doses of albiglutide on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of digoxin, warfarin, or a low-dose oral contraceptive. *Postgrad Med.* 2012;**124(6)**:55-72.
- [63] [http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php#](http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#) / Victoza :Rectificatif AMM européenne 23/10/2012 / Byetta : Rectificatif AMM européenne 06/03/2013 (Dernière consultation : février 2014)
- [64] J.-P. BERNARD. Pancréatites médicamenteuses. <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/69.pdf> (Dernière consultation : avril 2014)
- [65] [http://www.ipharmacist.com/marketing/images/documents\\_french/vol.7no.2.pdf](http://www.ipharmacist.com/marketing/images/documents_french/vol.7no.2.pdf) (Dernière consultation : février 2014)
- [66] La revue prescrire décembre 2013/Tome 33 N°362 (suppl interactions médicamenteuses) 2014 (Dernière consultation: avril 2014)
- [67] Scheen AJ. GLP-1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors: how to guide the clinician? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2013 Dec;**74(5-6)**:515-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23570814>
- [68] DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. (2005) Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes.. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15855572>
- [69] Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. Exenatide-113 Clinical Study Group. 2004. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15504997>
- [70] Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. 2005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15855571>
- [71] [http://www.bmscanada.ca/static/products/fr/pm\\_pdf/Byetta\\_PM\\_F\\_%202013-07-3\\_APP\\_CLN.pdf](http://www.bmscanada.ca/static/products/fr/pm_pdf/Byetta_PM_F_%202013-07-3_APP_CLN.pdf) (Dernière consultation : juin 2014)
- [72] Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. GWAA Study Group. 2005. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230722>
- [73] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4012\\_byetta.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4012_byetta.pdf). (Dernière consultation : Août 2014)
- [74] Michaela Diamant, Luc Van Gaal, Stephen Stranks, Justin Northrup, Dachuang Cao, Kristin Taylor, Michael Trautmann. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients

- with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. 2010.  
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)60406-0/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)60406-0/abstract)
- [75] Matyjaszek-Matuszek B, Lenart-Lipińska M, Rogalska D, Nowakowski A. Exenatide twice daily versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes in Poland. subgroup data from a randomised multinational trial GWAA. GWAA Polish Study Group. 2013.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24186595>
- [76] M Marre, J Shaw, and S Colagiuri. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). 2009.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2871176/>
- [77] Nauck M., Frid A., Hermansen K., Shah N. S., Tankova T., Mitha I.H., Zdravkovic M., Düring M. & Matthews D. R. (2009) Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. LEAD-2 Study Group. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18931095>
- [78] Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, Hale PM, Zdravkovic M, Bode B. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. LEAD-3 (Mono) Study Group. 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18819705>
- [79] Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, Hale PM, Zdravkovic M, Blonde L. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). LEAD-4 Study Investigators. 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289857>
- [80] Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, Zdravkovic M, Ravn GM, Simó R. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. Liraglutide Effect and Action in Diabetes 5 (LEAD-5) met+SU Study Group. 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19688338>
- [81] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). LEAD-6 Study Group. 2009.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19515413>
- [82] [http://www.congres-sfe.com/abstract\\_display!fr!!!abstracts!8cb8c1bc-1ce3-1032-b196-61c1a3eebff0!46234cf-4f51-1032-b97b-7ae923ef499e](http://www.congres-sfe.com/abstract_display!fr!!!abstracts!8cb8c1bc-1ce3-1032-b196-61c1a3eebff0!46234cf-4f51-1032-b97b-7ae923ef499e) . (Dernière consultation : Août 2014)
- [83] Tina Vilsbøll, Mikkel Christensen, Anders E Junker, Filip K Knop, Lise Lotte Gluud. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012; **344**:d7771.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3256253/>
- [84] Monami M., Dicembrini I., Marchionni N., Rotella C. M. & Mannucci E. (2012) Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22675341>
- [85] BYETTA 10MCG/40MICROL SOL INJ STYLO. BYETTA 10 MICROGRAMMES, SOLUTION INJECTABLE, STYLO PREREMPLI. Fiche(s) d'identité interoperable. Historique des références officielles.  
[http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=22079&info=PREC\\_EMP](http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=22079&info=PREC_EMP)  
 (Dernière consultation : février 2014)
- [86] Nauck MA et coll. Effects of exenatide compared with twice-daily triphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes using metformin and a sulphonylurea. 42nd annual meeting of the European Association of the Study of Diabetes. 2006; abstr. 001 (1 page).

- [87] Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, Aronne L. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *International journal of obesity*. 2013; **37**:1443-51.
- [88] Katout M, Zhu H, Rutsky J, Shah P, Brook RD, Zhong J, Rajagopalan S. Effect of GLP-1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: results of a systematic meta-analysis and meta-regression. janvier 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24263424>
- [89] Mc Cormack P. L. (2014) Exenatide Twice Daily: A Review of Its Use in the Management of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24435322>
- [90] Marino A. B., Cole S. W. & Nuzum D. S. (2014) Alternative dosing strategies for liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24429016>
- [91] <http://www.rxlist.com/byetta-drug/side-effects-interactions.htm#DI> (Dernière consultation : juin 2014)
- [92] [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140728129367/anx\\_129367\\_fr.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140728129367/anx_129367_fr.pdf) (Dernière consultation: août 2014)
- [93] [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001026/WC500050017.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf) (Dernière consultation: août 2014)
- [94] <http://www.medicine.ups-tlse.fr/dcem3/module16/chap%204-Pancreas.2008-09.pdf> (Dernière consultation : février 2014)
- [95] Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006; **33**:323-30.
- [96] Elashoff M1, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334333>
- [97] Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, Hoffman C, Clifford CR, Quinn SG, Braun DK, Noel RA, Seeger JD. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21320263>
- [98] Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;**173**(7):534-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23440284>
- [99] Faillie JL, Babai S, Crépin S, Bres V, Laroche ML, Le Louet H, Petit P, Montastruc JL, Hillaire-Buys D. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. The French Pharmacovigilance Centers Network. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24352344>
- [100] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Diabete-de-type-2-nouvelles-donnees-sur-le-risque-pancreatique-chez-les-patients-diabetiques-traites-par-les-incretinomimetiques-Point-d-information> (Dernière consultation : février 2014)
- [101] Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, Rios LP, Malaga G, Wong E, Sohani Z, Guyatt GH, Sun X. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. Avril 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24736555>
- [102] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/DGbioch/POLY.Chp.11.5.html> (Dernière consultation : février 2014)
- [103] Pancréatites sous incrélinomimétiques : les choix thérapeutiques doivent tenir compte du rapport bénéfique/risque. – thèse Faculté de pharmacie Montpellier 1, par Mr Tedeschi Thierry.



- [104] <http://www.exobiologie.info/diabete/5%20TD%20endocrine.pdf> (Dernière consultation : février 2014)
- [105] Romley JA, Goldman DP, Solomon M, McFadden D, Peters AL. Exenatide therapy and the risk of pancreatitis and pancreatic cancer in a privately insured population. *Diabetes Technol Ther.* 2012;**14** : 904-11
- [106] Funch D., Gydesen H., Tornøe K., Major-Pedersen A. & Chan K. A. (2014) A prospective, claims-based assessment of the risk of pancreatitis and pancreatic cancer with liraglutide compared to other antidiabetic drugs. *Diabetes Obes. Metab.* **16** : 273-5.
- [107] Zhao H, Wang L, Wei R, Xiu D, Tao M, Ke J, Liu Y, Yang J, Hong T. Activation of glucagon-like peptide-1 receptor inhibits tumorigenicity and metastasis of human pancreatic cancer cells via PI3K/Akt pathway. *Mars* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24641303>
- [108] Aroda VR, Ratner R. The safety and tolerability of GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: a review. 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21484979>
- [109] Jespersen MJ, Knop FK, Christensen M. GLP-1 agonists for type 2 diabetes: pharmacokinetic and toxicological considerations. 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23094590>
- [110] Fineman MS, Mace KF, Diamant M, Darsow T, Cirincione BB, Booker Porter TK, Kinninger LA, Trautmann ME. Clinical relevance of anti-exenatide antibodies: safety, efficacy and cross-reactivity with long-term treatment. 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236356>
- [111] Buse JB, Garber A, Rosenstock J, Schmidt WE, Brett JH, Videbæk N, Holst J, Nauck M. Liraglutide treatment is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycemic response or increased frequency of adverse events: results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; **96(6)**:1695-702. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21450987>
- [112] [http://www.theriaque.org/apps/monographie/view/eff\\_cli\\_th.php?type=SP&id=25265&organe=A1&nature=FA2&classe=](http://www.theriaque.org/apps/monographie/view/eff_cli_th.php?type=SP&id=25265&organe=A1&nature=FA2&classe=) (Dernière consultation : février 2014)
- [113] Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, Gotfredsen C, Egerod FL, Hegelund AC, Jacobsen H, Jacobsen SD, Moses AC, Mølck AM, Nielsen HS, Nowak J, Solberg H, Thi TD, Zdravkovic M, Moerch U. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20203154>
- [114] Gier B, Butler PC, Lai CK, Kirakossian D, DeNicola MM, Yeh MW. Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland. 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22031513>
- [115] Michael A. Nauck, MD and Nele Friedrich, PHD. Do GLP-1–Based Therapies Increase Cancer Risk? [http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement\\_2/S245.long#ref-35](http://care.diabetesjournals.org/content/36/Supplement_2/S245.long#ref-35)
- [116] Waser B, Beetschen K, Pellegata NS, Reubi JC. Incretin receptors in non-neoplastic and neoplastic thyroid C cells in rodents and humans: relevance for incretin-based diabetes therapy. 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893952>
- [117] Sun Y, Fan L, Meng J, Zhang F, Zhang D, Mei Q. Should GLP-1 receptor agonists be used with caution in high risk population for colorectal cancer? 2013 Dec. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24424394>
- [118] Kakkar AK. GLP-1 receptor agonists and the risk of colorectal cancer. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24746383>
- [119] La revue prescrire décembre 2013/Tome 33 N°362 (suppl interactions médicamenteuses) 2014 (Dernière consultation : avril 2014)
- [120] [http://www.ipharmacist.com/marketing/images/documents\\_french/vol.9no.2.pdf](http://www.ipharmacist.com/marketing/images/documents_french/vol.9no.2.pdf) (Dernière consultation : juin 2014)

- [121] Rieg T, Gerasimova M, Murray F, Masuda T, Tang T, Rose M, Drucker DJ, Vallon V. Natriuretic effect by exendin-4, but not the DPP-4 inhibitor alogliptin, is mediated via the GLP-1 receptor and preserved in obese type 2 diabetic mice. 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22832924>
- [122] Theodosios D Filippatos and Moses S Elisaf. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on renal function. 2013. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3797884/#\\_\\_ffn\\_sectitle](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3797884/#__ffn_sectitle)
- [123] Pawaskar M, Tuttle KR, Li Q, Best JH, Anderson PW. Observational Study of Kidney Function and Albuminuria in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Exenatide BID Versus Insulin Glargine. Mai 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24497624>
- [124] <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124712.htm> (Dernière consultation : août 2014)
- [125] Revue Prescrire N°320 page 426. <http://www.prescrire.org/Fr/SummaryDetail.aspx?IssueId=320> (Dernière consultation: août 2014)
- 
- [126] <http://pharmacies.ma/mail1/gliptines.pdf> (Dernière consultation : août 2014)
- [128] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/argumentaire\\_strategie\\_medicamenteuse\\_efficacite\\_molecules.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/argumentaire_strategie_medicamenteuse_efficacite_molecules.pdf) (Dernière consultation : février 2014)
- [129] [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000722/WC500039054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf) (Dernière consultation : juin 2014)
- [130] [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000771/WC500020327.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf) (Dernière consultation : juin 2014)
- [131] [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001039/WC500044316.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001039/WC500044316.pdf) (Dernière consultation : juin 2014)
- [132] <http://www.vidal.fr/substances/22893/sitagliptine/>
- [133] Krishna R, Bergman A, Larson P, Cote J, Lassetter K, Dilzer S, Wang A, Zeng W, Chen L, Wagner J, Herman G. Effect of a single cyclosporine dose on the single-dose pharmacokinetics of sitagliptin (MK-0431), a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy male subjects. 2007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17244767>
- [134] Chu XY, Bleasby K, Yabut J, Cai X, Chan GH, Hafey MJ, Xu S, Bergman AJ, Braun MP, Dean DC, Evers R. Transport of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by human organic anion transporter 3, organic anion transporting polypeptide 4C1, and multidrug resistance P-glycoprotein. 2007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17314201>
- [135] <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=22073&info=INTER> (Dernière consultation : février 2014)
- [136] He H, Tran P, Yin H, Smith H, Batard Y, Wang L, Einolf H, Gu H, Mangold JB, Fischer V, Howard D. Absorption, metabolism, and excretion of [14C]vildagliptin, a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2009 ; **37** : 536-44
- [137] Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. 2010. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20690781>
- [138] Patel CG, Li L, Girgis S, Kornhauser DM, Frevert EU, Boulton DW. Two-way pharmacokinetic interaction studies between saxagliptin and cytochrome P450 substrates or inhibitors: simvastatin, diltiazem extended-release, and ketoconazole. 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22287853>
- [139] Upreti VV, Boulton DW, Li L, Ching A, Su H, Lacreata FP, Patel CG. Effect of rifampicin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of saxagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy subjects. 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21651615>

- [140] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/janumet\\_-\\_ct-6403.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/janumet_-_ct-6403.pdf) (Dernière consultation : février 2014)
- [141] Thesaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf) (Dernière consultation : février 2014)
- [142] E LARGER. Mécanisme d'action des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase IV. [http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2012/06/Larger\\_dipeptidyl-peptidase.pdf](http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/2012/06/Larger_dipeptidyl-peptidase.pdf) (Dernière consultation : février 2014)
- [143] Brown NJ, Byiers S, Carr D, Maldonado M, Warner BA. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19581505>
- [144] NICE 2009 : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87NICEGuideline.pdf> (Dernière consultation : février 2014)
- [145] SIGN 2010 : <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf> (Dernière consultation : février 2014)
- [146] Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch C. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus (Review). The Cochrane Collaboration. 2009
- [147] Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. 2007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17300595>
- [148] Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P; Sitagliptin Study 035 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. 2007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17593236>
- [149] Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. 2007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17259484>
- [150] Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. 2008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18034842>
- [151] Göke B, Hershon K, Kerr D, Calle Pascual A, Schweizer A, Foley J, Shao Q, Dejager S. Efficacy and safety of vildagliptin monotherapy during 2-year treatment of drug-naïve patients with type 2 diabetes: comparison with metformin. 2008. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18726829>
- [152] DeFronzo RA1, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, Chen RS; Saxagliptin 014 Study Group. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19478198>
- [153] Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, Nepal S, List J, Chen R; CV181-011 Study Investigators. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. 2009. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19650754>
- [154] Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. 2007. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17622601>
- [155] Wu D, Li L, Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. janvier 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23803146>

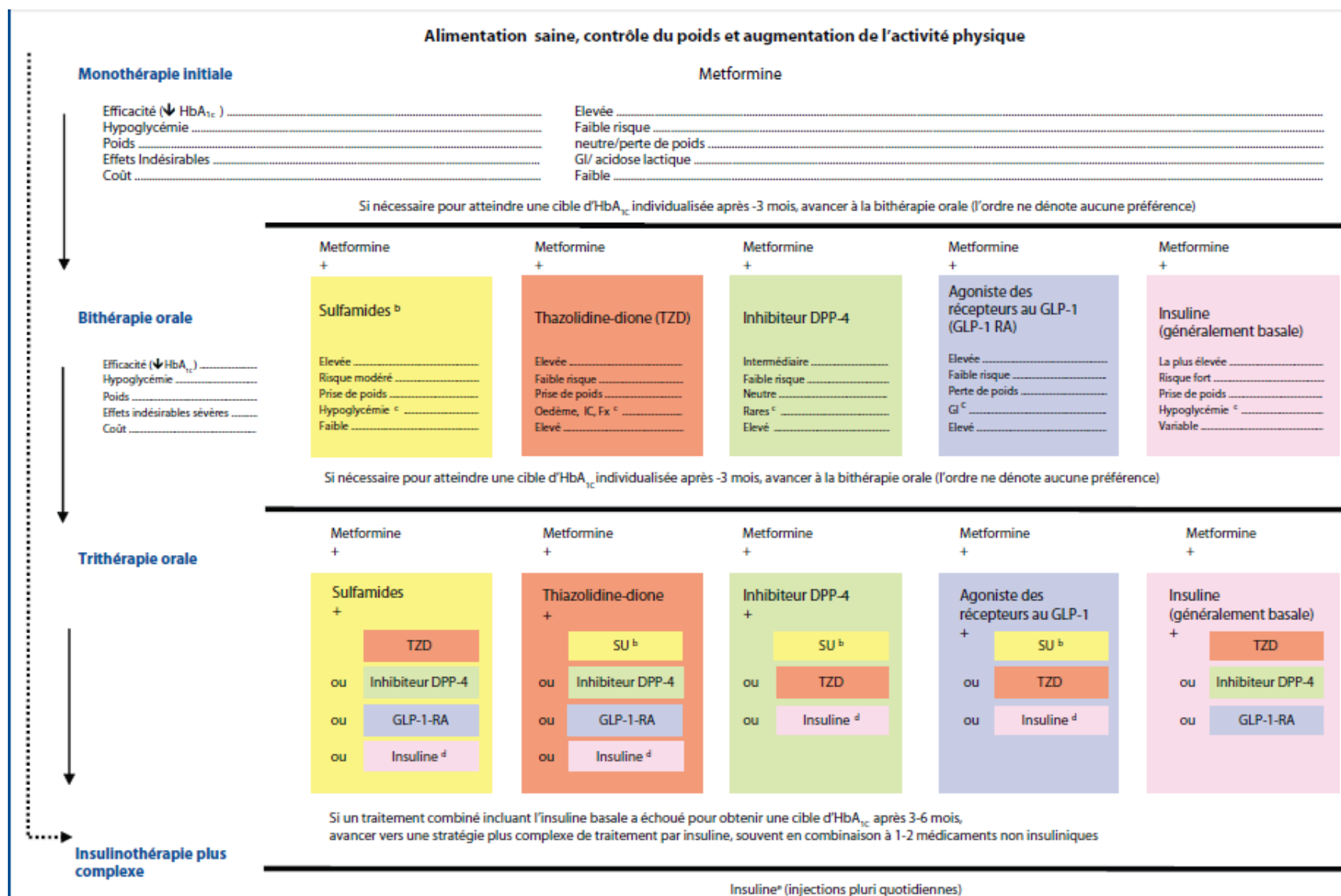
- [156] Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22411919>
- [157] Liu X, Xiao Q, Zhang L, Yang Q, Liu X, Xu L, Cheng W. The long-term efficacy and safety of DPP-IV inhibitors monotherapy and in combination with metformin in 18 980 patients with type-2 diabetes mellitus-a meta-analysis. *Mars* 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24639059>
- [158] Green JB, Bethel MA, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR, Califf RM, Holman RR. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *dec* 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24268212>
- [159] Mikhail N. Effects of incretin-based therapy in patients with heart failure and myocardial infarction. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24493030>
- [160] <http://www.medscape.fr/voirarticle/3577125> (Dernière consultation : juin 2014)
- [161] White WB, Bakris GL, Bergenstal RM, Cannon CP, Cushman WC, Fleck P, Heller S, Mehta C, Nissen SE, Perez A, Wilson C, Zannad F. EXamination of cArdiovascular outcoMes with alogliptiN versus standard of carE in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome (EXAMINE): a cardiovascular safety study of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2011; **162**:620-626
- [162] Scheen AJ. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: from risk factors to clinical outcomes. 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23748503>
- [163] APM International - Pas de risque de cancer du pancréas avec les gliptines dans une étude pharmaco-épidémiologique – 24/06/2013.
- [164] Reinhold D, Biton A, Gohl A, et al. Dual inhibition of dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N suppresses inflammatory immune responses. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;**1110**:402–409. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17911455>
- [165] Willemsen MJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Meyboom RH, Egberts TC, Leufkens HG. Use of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and the Reporting of Infections: A Disproportionality Analysis in the World Health Organization VigiBase. 2011; *Diabetes Care.* 2011 Feb;**34(2)**:369-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3024351/>
- [166] Ansoorge S., Bank U., Heimbürg A., Helmuth M., Koch G., Tadge J., Lendeckel U., Wolke C., Neubert K., Faust J., Fuchs P., Reinhold D., Thielitz A. & Täger M. (2009) Recent insights into the role of dipeptidyl aminopeptidase IV (DPIV) and aminopeptidase N (APN) families in immune functions. *Clin. Chem. Lab. Med.* **47** : 253-61. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19327105>)
- [167] Thompson M. A., Ohnuma K., Abe M., Morimoto C. & Dang N. H. (2007) CD26/dipeptidyl peptidase IV as a novel therapeutic target for cancer and immune disorders. *Mini Rev. Med. Chem.* **7** : 253–73.
- [168] Luft V.C., Schmidt M. I., Pankow J. S., Hoogeveen R. C., Couper D., Heiss G. & Duncan B. B. (2010) Atherosclerosis Risk in Communities Investigators. Dipeptidyl Peptidase IV and Incident Diabetes. *Diabetes Care* **33** : 1109-11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2858185/>
- [169] Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes: the role of cytokines. *Ann N Y Acad Sci* 2006; **1084**:89–117
- [170] Joshi N, Caputo GM, Weitekamp MR, Karchmer AW. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; **341**:1906–1912
- [171] L. M. A. J. Muller, K. J. Gorter, E. Hak, W. L. Goudzwaard, F. G. Schellevis, A. I. M. Hoepelman, and G. E. H. M. Rutten. Increased Risk of Common Infections in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. 2005. <http://cid.oxfordjournals.org/content/41/3/281.long>

- [172] Penfornis A, Bourdel-Marchasson I, Quere S, Dejager S. Real-life comparison of DPP4-inhibitors with conventional oral antidiabetics as add-on therapy to metformin in elderly patients with type 2 diabetes: the HYPOCRAS study. 2012 - **38**:550-7
- [173] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Diabete-de-type-2-nouvelles-donnees-sur-le-risque-pancreatique-chez-les-patients-diabetiques-traites-par-les-incretinomimetiques-Point-d-information> (Dernière consultation : février 2014)
- [174] Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased Risk of Acute Pancreatitis and Biliary Disease Observed in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;**32(5)**:834-8. - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2671118/>
- [175] Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334333>
- [176] Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23837679>
- [177] M. K. Garg, Sandeep Kharb, and Aditi Pandit. Prescribing gliptins: Enthusiasm should be coupled with caution. 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3313765/>
- [178] <http://www.exobiologie.info/diabete/17%20de%CC%81pots%20IAPP.pdf> (Dernière consultation : février 2014).
- [179] Aston-Mourney K, Subramanian SL, Zraika S, Samarasekera T, Meier DT, Goldstein LC, Hull RL. One year of sitagliptin treatment protects against islet amyloid-associated  $\beta$ -cell loss and does not induce pancreatitis or pancreatic neoplasia in mice. 2013. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23736544>
- [180] Olli T Raitakari and David S Celermajor. Flow-mediated dilatation. 2000. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014404/>
- [181] <http://users.skynet.be/flomedi/RandD.html> (Dernière consultation : mai 2014)
- [182] Makoto Ayaori, MD, PhD, Naotsugu Iwakami, MD, and Katsunori Ikewaki, MD, PhD. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Attenuate Endothelial Function as Evaluated by Flow-Mediated Vasodilatation in Type 2 Diabetic Patients. *J Am Heart Assoc*. 2013; **2(1)**: e003277. - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3603233/>
- [183] Skandalis K, Gaitanis G, Tsartsarakis A, Bassukas ID. Drug-induced bullous pemphigoid in diabetes mellitus patients receiving dipeptidyl peptidase-IV inhibitors plus metformin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Feb;**26(2)**:249-53.
- [184] Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22608780>
- [185] R Pratley, M Nauck, T Bailey, E Montanya, R Cuddihy, S Filetti, A Garber, A B Thomsen, H Hartvig, and M Davies. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3085127/>
- [186] Gallwitz B. Anorexigenic effects of GLP-1 and its analogues. *Handb Exp Pharmacol*. 2012; **209** : 185–207.
- [187] Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev*. 2012 ; **33** :187-215.
- [188] Nikfar S, Abdollahi M, Salari P. The efficacy and tolerability of exenatide in comparison to placebo; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Pharm Pharm Sci*. 2012; **15** :1-30.

- [189] Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther.* 2012 ; **29** :14-25.
- [190] Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitors are favourable to glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: yes. *Eur J Intern Med.* 2012; **23** :126–31
- [191] Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med.* 2011;**154**:554-9.
- [192] Akalin S., Berntorp K., Ceriello A., et al. (2009) Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int. J. Clin. Pract.* **63** :1421-5.
- [193] Lee S. J. & Eng C. (2011) Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA.* **305** : 1350-1.
- [194] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;**358**:2545-59.
- [195] Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;**52**:2288-98, Erratum **52**:2470.
- [196] ADA. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011;**34**:S11-S61.
- [197] Recommandations de bonnes pratiques HAS/ANSM. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013
- [198] Halimi S. Recommandations HAS-ANSM 2013 versus prise de position ADA-EASD 2012 : convergences et divergences ? *SFD.* 2013.
- [199] Alain Blanchet, Anne Gotman. L'entretien: L'enquête et ses méthodes. 2<sup>ème</sup> édition Armand colin. 2011.

## ANNEXES

## Annexe 1 : Les médicaments anti-hyperglycémiant du diabète de type 2 : recommandations générales.





## Annexe 2 : Recommandations adaptées pour éviter l'hypoglycémie.

Alimentation saine, contrôle du poids et augmentation de l'activité physique

### Monothérapie initiale

Metformine

Efficacité (↓ HbA <sub>1c</sub> ) .....	Elevée .....
Hypoglycémie .....	Faible risque .....
Poids .....	neutre/perde de poids .....
Effets Indésirables .....	GI/ acidose lactique .....
Coût .....	Faible .....

Si nécessaire pour atteindre une cible d'HbA<sub>1c</sub> individualisée après -3 mois, avancer à la bithérapie orale (l'ordre ne dénote aucune préférence)

### Bithérapie orale

Efficacité ( ↓HbA1c) .....
Hypoglycémie .....
Poids .....
Effets indésirables sévères .....
Coût .....

Metformine  
+

Thiazolidine-dione (TZD)

Elevée .....
Faible risque .....
Prise de poids .....
Oedème, IC, Ex <sup>C</sup> .....
Elevé .....

Metformine  
+

Inhibiteur DPP-4

Intermédiaire .....
Faible risque .....
Neutre .....
Rares <sup>C</sup> .....
Elevé .....

Metformine  
+

Agoniste des récepteurs au GLP-1 (GLP-1 RA)

Elevée .....
Faible risque .....
Perte de poids .....
GI <sup>C</sup> .....
Elevé .....

Si nécessaire pour atteindre une cible d'HbA<sub>1c</sub> individualisée après -3 mois, avancer à la bithérapie orale (l'ordre ne dénote aucune préférence)

### Trithérapie orale

Metformine  
+

Thiazolidine-dione

+

ou Inhibiteur DPP-4

ou GLP-1-RA

ou

Metformine  
+

Inhibiteur DPP-4

+

ou TZD

ou

Metformine  
+

Agoniste des récepteurs au GLP-1

+

ou TZD

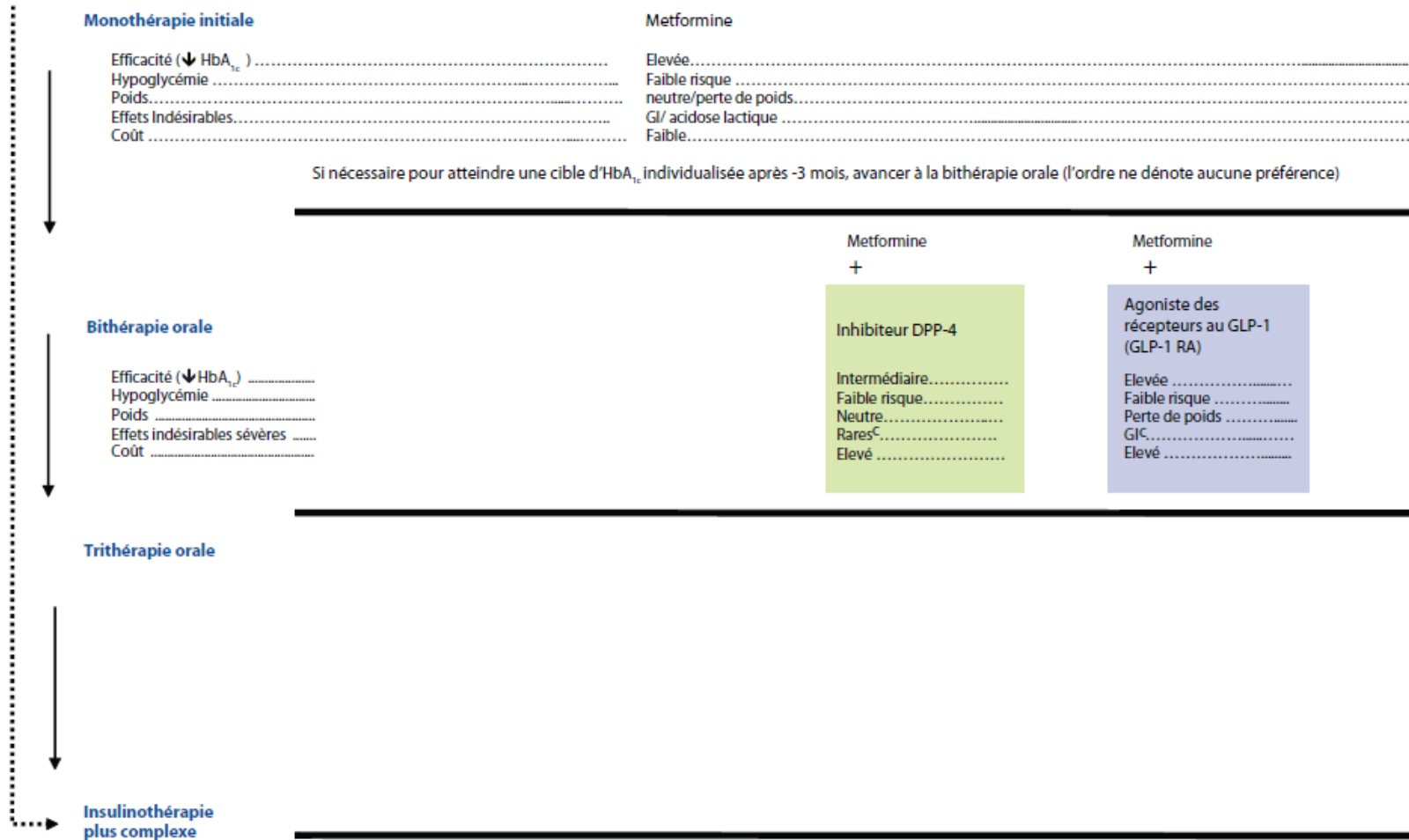
ou

### Insulinothérapie plus complexe

Source : <http://www.sfdiabete.org/sites/default/files/files/Pdf/Recos-R%C3%A9f%C3%A9rentiels/Prise%20de%20position%20ADA-EASD%20-%20Prise%20en%20charge%20hyperglyc%C3%A9mie%20patients%20DT%20VF.pdf> consulté en Août 2014

## Annexe 3 : Recommandations adaptées pour éviter la prise de poids.

Alimentation saine, contrôle du poids et augmentation de l'activité physique



Source : <http://www.sfdiabete.org/sites/default/files/files/Pdf/Recos-R%C3%A9f%C3%A9rentiels/Prise%20de%20position%20ADA-EASD%20-%20Prise%20en%20charge%20hyperglyc%C3%A9mie%20patients%20DT2%20VF.pdf> consulté en Août 2014

## Annexe 4 : Recommandations adaptées pour minimiser le coût.



Source : <http://www.sfdiabete.org/sites/default/files/files/Pdf/Recos-R%C3%A9f%C3%A9rentiels/Prise%20de%20position%20ADA-EASD%20-%20Prise%20en%20charge%20hyperglyc%C3%A9mie%20patients%20DT%20VF.pdf> consulté en Août 2014

## Annexes 5: Guide d'entretien



## Questionnaire de thèse

## Les Analogues du Glucagon like peptide 1 (GLP-1) et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4)

Ce questionnaire rentre dans le cadre de ma thèse qui incorpore une étude prospective vis-à-vis des professionnels de santé. L'objectif de ce Questionnaire est d'évaluer la perception et les connaissances des professionnels de santé en milieu ambulatoire, sur les incrétines qui sont les Analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4 (gliptines).

Ce questionnaire s'adresse exclusivement aux professionnels de santé généralistes (médecin, pharmacien, infirmière libérale, préparatrice).

Profil N°...

Date de l'entretien :

Profession :

- Médecin généraliste
- Infirmier(e)
- Pharmacien
- Préparatrice

Tranche d'âge :

- <35 ans
- 36-45 ans
- 46-55 ans
- 56-65 ans
- >66 ans

Depuis combien d'année exercez-vous ?

Avez-vous déjà suivi une formation sur le diabète :

- Oui
- Non

Si Oui quelle est la date de votre dernière formation ?

Où trouvez-vous les informations servant à votre formation continue :

- Visite médicale
- Presse médicale ( Ex : Prescrire, ... )
- Internet
- Autres

## Les Analogues du GLP-1 (Fiche médecin):

Pouvez-vous me dire quels sont les différents médicaments (molécules, noms commerciales) de cette famille ?

Que pensez-vous de ces médicaments ?

Quels sont pour vous les avantages qu'ils apportent aux patients diabétiques de type 2 par rapport aux autres classes thérapeutiques ?

Quels est le profil type de patients à qui vous prescririez cette classe thérapeutique ?

Quels suivis (biologique, clinique) préconisez-vous avec ce type de traitement ?

Quelles sont selon vous les limites de ce traitement ? (Effets indésirables, contre-indications, cout, contraintes, ...)

## Les Inhibiteurs de la DPP-4 (Fiche médecin) :

Pouvez-vous me dire quels sont les différents médicaments (molécules, noms commerciales) de cette famille ?

Que pensez-vous de ces médicaments ?

Quels sont pour vous les avantages qu'ils apportent aux patients diabétiques de type 2 par rapport aux autres classes thérapeutiques ?

Quels est le profil type de patients à qui vous prescririez cette classe thérapeutique ?

Quels suivis (biologique, clinique) préconisez-vous avec ce type de traitement ?

Quelles sont selon vous les limites de ce traitement (Effets indésirables, contre-indications, cout, contraintes, ...)

## Les Analogues du GLP-1 (Fiche pharmacien/Préparatrice) :

Pouvez-vous me dire quels sont les différents médicaments (molécules, noms commerciales) de cette famille ?

Que pensez-vous de cette classe médicamenteuse ?

Quels sont pour vous les avantages qu'ils apportent aux patients diabétiques de type 2 par rapport aux autres classes thérapeutiques ?

Selon vous, quel est le profil type de patient pour lequel cette classe thérapeutique paraît-elle le plus adaptée ?

Quels conseils prodiguez-vous aux patients sous analogues du GLP-1 ?

Quelles sont selon vous les limites de ce traitement (Effets indésirables, contre-indications, cout, contraintes, ...) ?



## Les inhibiteurs de la DPP-4 (Fiche pharmacien/préparatrice) :

Pouvez-vous me dire quels sont les différents médicaments (molécules, noms commerciales) de cette famille ?

Que pensez-vous de cette classe médicamenteuse ?

Quels sont pour vous les avantages qu'ils apportent aux patients diabétiques de type 2 par rapport aux autres classes thérapeutiques ?

Selon vous, quel est le profil type de patient pour lequel cette classe thérapeutique paraît-elle le plus adaptée ?

Quels conseils prodiguez-vous aux patients sous inhibiteurs de la DPP-4 ?

Quelles sont selon vous les limites de ce traitement (Effets indésirables, contre-indications, cout, contraintes, ...) ?

## Les Analogues du GLP-1 (Fiche infirmière) :

Pouvez-vous me dire quels sont les différents médicaments (molécules, noms commerciales) de cette famille ?

Que pensez-vous de ces médicaments ?

Quels sont pour vous les avantages qu'ils apportent aux patients diabétiques de type 2 par rapport aux autres classes thérapeutiques ?

Selon vous, quel est le profil type de patient pour lequel cette classe thérapeutique paraît-elle le plus adaptée ?

Avez-vous déjà eu l'occasion d'apprendre à un patient à se faire ses injections avec ce type de traitement ?

Si Oui : Qu'apprenez-vous à vos patients qui doivent réaliser leurs injections et à leur famille ?

Si Non : Avez-vous actuellement des patients diabétiques de type 2 avec ce type de traitement avec lesquels vous vous occupez des injections ?

Quelles sont les choses importantes à savoir pour administrer ce médicament de façon sécurisée et optimales ?

Quelles sont pour vous les limites de ce traitement (Effets indésirables, contre-indications, cout, contraintes, ...)

## Les inhibiteurs de la DPP-4 (Fiche Infirmière) :

Pouvez-vous me dire quels sont les différents médicaments (molécules, noms commerciales) de cette famille ?

Que pensez-vous de cette classe médicamenteuse ?

Quels sont pour vous les avantages qu'ils apportent aux patients diabétiques de type 2 par rapport aux autres classes thérapeutiques ?

Selon vous, quel est le profil type de patient pour lequel cette classe thérapeutique paraît-elle le plus adaptée ?

Avez-vous actuellement des patients diabétiques de type 2 avec ce type de traitement pour lesquels vous vous occupez du pilulier ?

Est-ce que vous pensez qu'il y a des conseils à donner pour la prise de ces médicaments

Si Oui lesquels ?

Quelles sont selon vous les limites de ce traitement (Effets indésirables, contre-indications, cout, contraintes, ...) ?

Si vous deviez me donner les différences que vous retenir entre ces 2 familles, lesquelles me donneriez-vous ?

Que pensez-vous des nouvelles recommandations de l'HAS/ANSM en rapport avec la prise en charge du diabétique de type 2, et les incrétino-mimétiques ?

Auriez-vous le Besoin / Désir d'une formation sur ces nouvelles classes thérapeutiques ?

- Oui
- Non

Si Oui, sous quelles formes :

- Courrier mensuel
- Réunion interprofessionnel
- Documentation (revue médicale)
- Formation
- Autres

*Faculté de Pharmacie,  
Université Joseph Fourier Grenoble I*



# Serment de Galien



*« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :*

*D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

## **Evaluation et analyse des représentations des professionnels de santé ambulatoires généralistes au sujet des incrétinomimétiques.**

### **RÉSUMÉ :**

Les incrétinomimétiques, médicaments antidiabétiques sortis sur le marché en 2008, sont aujourd'hui deux classes médicamenteuses très controversées. En effet, beaucoup de doutes planent sur leur profil de tolérance, et leur efficacité par rapport aux autres antidiabétiques est parfois remise en question. De nouvelles recommandations ont vu le jour en 2012 et 2013 concernant la prise en charge du diabète de type 2. Seulement la place des incrétinomimétiques dans cette prise en charge reste controversée. Dans un contexte comme celui-ci, la question est ; comment les professionnels de santé en milieu ambulatoire peuvent-ils utiliser au mieux ces deux nouvelles classes médicamenteuses, lorsque même les spécialistes ne trouvent pas un terrain d'entente. Ce travail a consisté à recueillir le point de vue et les connaissances de plusieurs professionnels de santé du milieu ambulatoire de la région Rhône-Alpes concernant les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs de la DPP-4, afin de comprendre comment le milieu ambulatoire s'accommodait de ces incrétinomimétiques. L'étude a permis de mettre en évidence que 22% des 32 participants n'ont aucune connaissance de ces deux classes médicamenteuses. 44% ne citent aucun nom commercial ou dénomination commune internationale d'analogues du GLP-1 et 38 % d'inhibiteurs de DPP-4. Seulement 18 % des participants connaissent le caractère glucose-dépendant des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de DPP-4. Uniquement 15 % connaissent la possible perte de poids induite par les analogues du GLP-1. Ces résultats montrent la méconnaissance et/ou les représentations erronées des professionnels de santé généralistes exerçant en ambulatoire au sujet des incrétinomimétiques. Ceci pose la question des modalités de communication sur les nouvelles molécules, ainsi que sur la mise à disposition de formation pour les professionnels de santé ambulatoires.

**MOTS CLÉS :** Incrétinomimétiques, Analogues du GLP-1, Inhibiteurs de la DPP-4, Affections pancréatiques, Professionnels de santé, Milieu ambulatoire.

THÈSE SOUTENUE LE 16 septembre 2014

PAR : Emmanuel FOIN

24 rue de la victoire

38400 Saint Martin d'Hères

Email : manu\_foin38400@hotmail.fr