



HAL
open science

La prescription des analogues du GLP1 dans le diabète de type II est-elle entrée dans la pratique des médecins généralistes picards ?

Clément Foyart

► To cite this version:

Clément Foyart. La prescription des analogues du GLP1 dans le diabète de type II est-elle entrée dans la pratique des médecins généralistes picards ?. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02460005

HAL Id: dumas-02460005

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02460005>

Submitted on 29 Jan 2020

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.



Université de Picardie Jules Verne
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2019

N°2019 - 141

**THESE POUR L'OBTENTION
DU
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**
Spécialité : Médecine générale

**LA PRESCRIPTION DES ANALOGUES DU GLP1
DANS LE DIABETE DE TYPE II
EST-ELLE ENTREE DANS LA PRATIQUE
DES MEDECINS GENERALISTES PICARDS ?**

Présentée et soutenue publiquement
Le lundi 7 Octobre 2019

Par

FOYART Clément, Jean-Pierre
Né le 30 Juin 1986 à Amiens (80)

PRESIDENTE DU JURY :
JUGES :

Madame le Professeur Rachel **DESAILLOUD**
Monsieur le Professeur Michel **ANDREJAK**
Monsieur le Professeur Bernard **DESABLENS**
Madame le Professeur Claire **ANDREJAK**
Monsieur le Professeur Maxime **GIGNON**
Monsieur le Docteur Charles Edouard **BETHEMBOS**

DIRECTEUR :

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

Vous m'avez fait l'immense honneur de siéger à la présidence de ma thèse en dépit de votre charge de travail, je vous en suis infiniment reconnaissant pour cela. En espérant que ce travail vous soit agréable, recevez chère Professeur, l'expression de ma plus profonde gratitude et le témoignage de ma haute considération.

A Monsieur le Professeur Michel ANDREJAK

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier consultant

(Pharmacologie fondamentale clinique)

Ancien Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance d'Amiens

Ancien Responsable du service de pharmacologie clinique

Pôle Biologie, Pharmacologie et Santé des Populations

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Cher Professeur, c'est un honneur que de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse. Pour le temps que vous daignez me consacrer, sachez que je vous en suis infiniment reconnaissant. En vous priant de croire en l'expression de mon profond respect et de ma considération la plus sincère.

A Monsieur le Professeur Bernard DESABLENS

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Hématologie - Transfusion

Service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire

Merci d'avoir accepté d'être parmi les membres du jury de ma soutenance de thèse et d'y avoir consacré du temps. Je vous remercie une nouvelle fois et vous prie de trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

A Madame le Professeur Claire ANDREJAK

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Pneumologie)

Vous m’avez fait l’honneur de siéger dans mon jury de thèse, je vous en suis infiniment reconnaissant. Recevez ici l’expression de mes remerciements les plus distingués et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Maxime GIGNON

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Epidémiologie, Hygiène Hospitalière et Santé Publique

En faisant partie de ce jury vous me faites l'honneur de témoigner de l'intérêt à mon travail et pour cela je vous en remercie. Soyez assuré, cher Professeur, de ma plus grande reconnaissance.

Monsieur le Docteur Charles-Edouard BETHEMBOS

Chef du service de Médecine Polyvalente

CH de MONTDIDIER

Mon cher Charles-Edouard, pour m'avoir fait l'immense honneur de m'accompagner et de diriger ce travail de thèse, reçois, je te prie l'expression de mes sentiments amicaux les plus sincères et de ma très haute considération. Ce fut un honneur pour moi que de t'avoir à mes côtés dans l'élaboration de ce travail, je te remercie pour ta patience et ton soutien. Merci également pour le semestre passé dans ton service à Montdidier et pour tout ce que tu m'y as appris. J'espère que tu seras fier de ce travail qui est aussi le tiens.

Au docteur **Hajer BEN KHADRA**, merci pour ton implication dans l'analyse des données, ton aide a été primordiale dans ce travail de thèse et pour cela je t'en remercie grandement.

A mon épouse **Claire**, toi qui as su être si patiente, année après année, te voilà aujourd'hui ma femme. Merci pour tout, merci pour ton inconditionnel amour, merci pour toute la tendresse dont tu fais part depuis maintenant plus de 12 ans, tu es mon moteur, mon univers et tu m'as offert la plus belle des chipies en mettant au monde Manon, notre nouvelle priorité. Je souhaite que la vie à mes côtés te comble de bonheur, que chaque journée t'apporte la force de me faire un autre enfant, puis un autre, puis un autre, puis un... bon, autant que tu le souhaiteras, tu m'auras compris. Je t'aime plus que tout, plus que ma propre vie, tu as donné un nouveau sens à mon existence et pour ça, je t'en remercie.

A **mes parents**, la totalité de ce que je suis devenu, je vous le doit, ma pugnacité, je vous la doit, ma vie et la chance de faire aujourd'hui le métier dont je rêvais depuis tout petit, je vous les dois. Merci ! Merci infiniment d'avoir fait de moi l'homme que je suis devenu aujourd'hui. Maman, mon pilier depuis que je suis en âge de zozoter, toujours à m'éviter de faire les mauvais choix, l'épaule sur laquelle j'ai le plus pleuré, du petit bobo à l'âge de 5 ans jusqu'aux peines de cœur du jeune adulte, la faculté a parfois été une épreuve et tu es celle qui a su me donner la force de ne pas arrêter (même si ça a pris un peu de temps...). Papa, tu es un modèle que bien des fils devraient avoir. J'ai le bonheur de t'avoir à mes côtés pour me guider dans ma vie personnelle mais aussi professionnelle puisque tu es celui qui a fait naître en moi l'étincelle du médecin de famille, tu es la personne à laquelle je tends à ressembler. Saches que je t'aime et t'admire plus qu'il n'est évident de le dire. J'ai une chance inouïe de vous avoir comme parents et j'en suis conscient, merci pour tout.

A mon frère **Cyril**, mon exemple d'enfant, la personne à qui je voulais ressembler lorsque j'étais plus jeune. J'espère avoir calqué sur toi quelques-unes de tes qualités. Tu restes mon modèle, la preuve, je perds mes cheveux moi aussi ! C'est dire à quel point je cherche à te ressembler. Je t'aime. Merci à **Robinette** et **Ralotte**, tes deux monstres maintenant bientôt adultes, tout a commencé pour moi lorsqu'ils n'étaient que des bébés... Le temps passe vite mais la famille reste soudée. Je vous souhaite à **Coraline** et à toi une belle vie dans votre nouveau château !

A ma sœur, **Lucile**, qui n'a pas jugé bon de faire « quelques » kilomètres, même à dos de cheval, pour être présente avec son mari Benjamin Lemou et ses 3 enfants, riri, fifi et loulou. Comme si le Japon était si loin que ça ?.. Sans plaisanter, vous vous êtes éloignés à

l'autre bout du monde pour fonder votre famille mais on vous aime toujours, alors c'est bon maintenant, vous pouvez rentrer ! Ma vieille sœur me manque, mais je n'oublie pas que toi aussi tu as participé à cette histoire, tu m'as motivé sans le savoir tout au long de nos vies en étant la locomotive estudiantine ! Tu m'as aussi appris à boire une bière, puis deux, puis trois et il faut avouer qu'en hiver, ça tient chaud ! Merci de m'avoir laissé squatter ton appartement avec vue sur le Quai Bélu. **Benjamin Lemoult** de ton véritable patronyme, tu es une personne en or, il ne te reste plus qu'à fonder une entreprise en périphérie de Sacy, de revenir, et tu seras même en platine ! Si vous rentrez vite, je te donnerais quelques cours de Bowling dont j'ai le secret. Merci pour vos trois affreux, **Maxime, Arthur et Antoine**. Je vous l'annonce à coup sûr, ils reviendront en France un jour!

A **ma famille**, Mamie, tata Françoise, tonton Mimi, Marie, Bruno, Justine, Geoffroy, Thibault, Emilie, Jules, Louis, Ambre, Augustin, tonton Frédo, tata Aude, Marie, Margaux, tonton Yann, Valéran, Oscar et tous les autres que je ne cite pas mais à qui j'envoie toute ma gratitude, merci !

A **Alexis**, merci pour ta présence à mes côtés dans l'adversité du grand Nord. Nous avons vaillamment combattu, survécu et même vaincu! Merci pour tes conseils avisés qui m'ont parfois permis de ne pas lâcher prise et merci pour la découverte nocturne d'une certaine ville des Pays-Bas dont nous tairons, du fait de cette pudeur qui me caractérise si bien, les secrets... Merci pour ton rôle de témoin que tu as remplis à merveille ! Tu fais partis de ma vie depuis maintenant trop d'années si bien que je ne les compte plus, nos vies évolues, chacun d'entre nous a fini par trouvé une compagne susceptible de nous supporter (et qui l'eut cru !), **Justine**, cette princesse qui a gratifié notre jardin de quelques engrais délicats de fin de soirée, merci pour cela, le laurier ne s'en porte que mieux. **Mathurin**, fruit de votre union, un petit malicieux tellement mignon parti pour vous en faire voir des vertes et des pas mûres. Bref, merci pour tout. J'espère te compter parmi mes amis les plus proches pour longtemps encore, et souviens toi que j'ai mis 27 minutes pour venir chez toi ! Pas une de plus, alors te retrouver sera simple et rapide !

A **Thibaut**, que de soirées passées dans ton appartement du centre-ville à quelques mètres du nôtre, depuis cette époque on est toujours amis et je crois que c'est bien parti pour durer ! Ta rencontre avec **Elise** a changé ta vie, depuis tout s'accélère et j'en suis tellement heureux pour vous. Félicitation pour la venue de **Charlotte**, votre merveille et pour tous vos projets qui se concrétisent les uns après les autres.

A **Amandine** et **Christophe** les Lillois mais Amiénois de cœur (ou Creillois ?..), de Dublin jusque chez nous j'ai perdu quelques os mais j'ai trouvé 2 amis sur la route. Depuis nos années d'externats durant lesquelles je vous ai tout appris (il faut quand même le dire un jour !) jusqu'à aujourd'hui, vous êtes là, merci pour votre amitié indéfectible et merci pour tous les bons moments passés et à venir.

A Soso et Kéké, **Sophie**, quoi de mieux que d'apprendre son métier avec une amie ? Même si de nos quelques mois passés ensemble, toi en tant que professeur et moi en tant FFI, j'ai surtout gardé comme souvenir les ventilateurs réparés par mes soins et les asticots ! Le commis te remercie pour tout, vraiment. **Kévin**, merci de m'avoir fait découvrir qu'avec une sonde rectale (propre s'il vous plaît...) tous les cocktails n'en sont que meilleurs ! Le bière-pong n'a plus aucun secret pour nous et je pense pouvoir dire sans prétention que le championnat du monde est largement à notre portée.

A **Julie** et **Clément**, merci pour votre bonne humeur permanente et votre ponctualité à toute épreuve (ou pas). Les moments passés en votre présence sont toujours des plus agréables. Votre fille **Romane** est un ange, il ne reste plus qu'à nous en faire 4 ou 5 autres !

A **Alexandre** et **Delphine**, vous êtes partis loin mais vous restez en contact, on aime à vous revoir. Delphine, tu as rencontré Alexandre et tu l'as repris en main ! Ce n'est pas trop mal et au final tu en as presque fait quelqu'un de présentable, barbu ou non, il est attachant et je te comprends, mais soyons tout de même honnête un instant, heureusement que Candice te ressemble plus qu'à lui. Merci à toi Alexandre, on a passé pas mal d'heures sur les mêmes bancs à ne rien comprendre ensemble, que de fous rires ! Et même si à presque 30 ans tu prétendais toujours en avoir 22, ton amitié m'a été chère durant ce périple. Je vous souhaite également toute la réussite possible dans votre vie.

A **Elisou**, drôle et pétillante, multi-casquettes avec tes 125 diplômes, polyglotte et pleine d'expérience, tu as toujours une bonne histoire à nous raconter. Je te souhaite de t'épanouir dans la voie que tu empruntes depuis quelques années avec l'orthophonie. Tu seras toujours la bienvenue chez nous. Merci pour ton soutien durant toutes ces années.

A **Adrien**, de l'eau a coulé sous les ponts de la Somme depuis nos débuts, le temps passe mais certaines choses ne changent jamais. Merci pour cette amitié qui évolue au fil des années, merci pour les nuits blanches, les discussions improbables, les vidéos absurdes et les soirées passées dans ton appartement, que de bons souvenirs. Je te souhaite d'avoir la vie que tu mérites, n'oublies pas que nous ne sommes pas loin... Je terminerais sur une citation d'un

grand auteur que tu connais bien. Comme le disait donc ton voisin « La bière, c'est la survie de l'étudiant ».

A **Samir** et **Hélène**, mon couple de vendeurs de tapis préféré. Vous êtes de belles personnes que chacun devrait connaître. Merci pour les moments passés ensemble. Mon seul regret est de ne jamais avoir réussi à te voir voler sur un de tes tapis magique ! Peut-être un jour qui sait ? Votre union approche à grand pas et je vous souhaite tout le bonheur du monde pour la suite.

A **Simon** et **Sylvie**, ta maison fut nôtre repère estival pendant bien des années. J'ai appris à connaître une personne cultivée, drôle et toujours partante pour tout et n'importe quoi, surtout pour n'importe quoi ! Merci pour les quelques quilles, les saucisses pas cuites et les parties de ping-pong dont nous n'avons jamais terminé une seule d'entre elle. Merci d'avoir été là, soyez heureux à Lyon, Paris ou Tombouctou, mais pensez à nous lorsque vous remontez un peu.

A mes amis avec lesquels je serais toujours disponible pour aller boire un verre et refaire le monde. A **Morgane**, j'espère que mon œuvre d'art peinte sur ton mur de salon restera bien des années. A **Camille**, amie fidèle prête à nous emmener partout et dans toutes les circonstances (mais avec un petit seau jaune s'il te plaît, sait-on jamais...). A **Mickael** alias Kirikou, n'oublies pas que nous n'avons toujours pas vu l'ombre de ton appartement, il serait temps de faire la fête ! A **Kévin**, mon ami d'enfance, toujours là après 33 ans, on a bientôt plus de cheveux, toi plus que moi, mais il nous reste notre amitié, merci pour ça. A **Laura** et **Sébastien** que nous avons découvert il y a peu et avec qui nous apprécions passer de bons moments, merci à **Clémentine** votre fille adorable et félicitations pour le bébé à venir. A tous les autres amis auxquels je ne pense pas spontanément mais qui occupent une place dans notre vie, merci !

A mes co-externes et co-internes auprès desquels j'ai appris beaucoup, tant sur le plan médical que humain, certains d'entre vous êtes aujourd'hui mes amis, Charlotte, Hugo, Charlène, Sofiane, Jennifer, Guillaume, Mickael, Romain, Céline, Hélène, Louise, Nelly.

Enfin, un grand merci à tous les professeurs, internes et autres chefs de cliniques qui m'ont formés à leurs manières et m'ont permis de grandir sur le plan professionnel mais aussi parfois sur le plan personnel. Vous m'avez donnés de belles leçons de vie et je ne les oublierai jamais.

LISTE DES ABREVIATIONS

AGLP1 : Analogues du Glucagon-Like Peptide-1
GLP1 : Glucagon-Like Peptide-1
DT2 ou DTII : Diabète de type deux
IDF : International Diabetes Federation
SFD : Société Francophone du diabète
HAS : Haute Autorité de Santé
Traitement ADO : Traitement Anti Diabétique Oral
CEED : Centre Européen d'Etude du Diabète
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
IMC : Indice de masse corporelle
ENTRED : Echantillon National Témoin REprésentatif des personnes Diabétiques traitées
iSGTL2 : Inhibiteurs des cotransporteurs Sodium-Glucose de Type 2
iDPP4 : Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4
GIP : Glucose-dependent Insulinotropic Peptide
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
NEM 2 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2
ADA : American Diabetes Association
MG : Médecin généraliste
MT : Médecin traitant
MSP : Maison de santé pluridisciplinaire
QCM : Question à choix multiples
DMG : Département de Médecine Générale d'Amiens
HbA1c : Hémoglobine glyquée
EI : Effets Indésirables
CNOM : Conseil National de l'Ordre des Médecins
DREES : Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques
SROS : Schéma Régionale d'Organisation des Soins
ARS : Agence Régionale de Santé
ROSP : Rémunération sur objectifs de santé publique
DES : diplôme d'études spécialisées

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION	23
1 - DEFINITIONS	24
A - DIABETE DE TYPE I	24
B - DIABETE DE TYPE II.....	24
C - AUTRES.....	25
2 - LE COUT DU DIABETE EN FRANCE	25
3 - LES CHIFFRES DU DIABETE EN FRANCE ET DANS LE MONDE	25
4 - LES DIFFERENTES CLASSES THERAPEUTIQUES	26
5 - FOCUS SUR LES ANALOGUES DU GLP1	27
A - LES AGLP1 SUR LE MARCHE EN FRANCE.....	28
B - CRAINTES ET PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES	28
C - LA PRISE DE POSITION DE LA SOCIETE FRANCOPHONE DU DIABETE.....	29
6 - LA PLACE DU MEDECIN GENERALISTE	31
7 - CONTEXTE ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE	31
II - MATERIELS ET METHODES	32
1 - SCHEMA DE L'ETUDE	32
2 - CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	32
3 - MODALITES DE RECRUTEMENT	32
4 - OBJECTIF PRINCIPAL ET OBJECTIFS SECONDAIRES	33
5 - REALISATION DU QUESTIONNAIRE	33
6 - CHOIX DU MEDIA ET RECUEIL DES DONNEES	33
7 - ANALYSES STATISTIQUES	34
III - RESULTATS	34
1 - DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE	34
A - DETAIL PAR DEPARTEMENT	35
a - L'Aisne	35
b - L'Oise.....	35
c - La Somme.....	35
2 - CONNAISSANCES ET PRATIQUES DES ANALOGUES DU GLP1	36
A - CONNAISSANCES DES AGLP1	36
B - PRATIQUE DES AGLP1	36
C - RETICENCE(S) A LA PRESCRIPTION	39
D - QUAND PRESCRIVAIENT LES MEDECINS	40
E - LE PROFIL DU PATIENT ADAPTE AUX AGLP1 SELON LES MEDECIN GENERALISTES	41
F - PRECAUTION(S) PARTICULIERE(S) AVANT L'INTRODUCION D'UN AGLP1	42
3 - LES ATTENTES DES MEDECINS GENERALISTES	42
A - SUR LE POIDS	42
B - SUR L'HBA1C	42
C - SUR LES HYPOGLYCEMIES	44
D - SUR LE BILAN LIPIDIQUE	44
E - SUR L'OBSERVANCE	45
F - SUR LES ATTENTES CONCERNANT LES EFFETS INDESIRABLES	47

4 - TOLERANCE ET EFFETS INDESIRABLES	48
A - EFFETS INDESIRABLES CONSTATES	48
B - EFFETS INDESIRABLES RAPPORTES PAR LES MEDECINS	49
C - EFFETS INDESIRABLES REDOUTES	50
D - ARRET DU TRAITEMENT	51
IV - DISCUSSION	53
1 - METHODOLOGIE ET FORCE DE L'ETUDE	53
2 - CONFRONTATION DES RESULTATS AUX DONNEES DE LA LITTERATURE	53
A - AGE ET SEXE DES MEDECINS	53
B - REPARTITION DES MEDECINS	54
3 - REPOSES A L'OBJECTIF PRINCIPAL	54
A - CONNAISSANCE DES AGLP1 ET FREQUENCE DE PRESCRIPTION	54
B - QUI SONT LES PREMIERS PRESCRIPTEURS ?	56
C - VICTOZA ET TRULICITY EN TETE DE FILE	56
D - PRECAUTION(S) PARTICULIERE(S) AVANT L'INTRODUCTION	57
4 - REPOSES AUX OBJECTIFS SECONDAIRES	58
A - CONNAISSANCES DES INDICATIONS ET ATTENTES VIS-A-VIS DES AGLP1	58
B - LES RETICENCES A LA PRESCRIPTION DES MEDECINS GENERALISTES	60
C - LES EFFETS SECONDAIRES REDOUTES ET OBSERVES	61
V - CONCLUSION	63
VI - ANNEXES	65
[Annexe 1] - écart des dépenses dans le diabète	
[Annexe 2] - Données actualisées en 2016 - OMS, FID et InVS	
[Annexe 3] - Prévalence brute du diabète en Picardie en 2016 (SNDS-DCIR)	
[Annexe 4] - Actions des A-GLP1	
[Annexe 5] - Les différents A-GLP1 sur le marché en France	
[Annexe 6] - Objectifs d'HbA1c selon le profil du patient (SFD)	
[Annexe 7] - Outil d'aide décisionnel dans le traitement du DT2 (SFD 2017)	
[Annexe 8] - Pyramides des âges des généralistes en activité régulière au 1 ^{er} janvier 2018	
[Annexe 9] - Démographie des professions de santé en Picardie en 2011 (Source SROS V9)	
[Annexe 10] - Instauration et intensification des traitements injectables selon les spécialités en France	
[Annexe 11] - Pourcentage de patients diabétiques de type II par classe thérapeutique	
[Annexe 12] - Répartition des patients diabétiques de type II selon les différents schémas thérapeutiques	
[Annexe 13] - Chiffres de délivrance en officines en Picardie des AGLP1 de 2014 à 2018 (NOVONORDISK)	
[Annexe 14] - Annexe sur les parts de marché du VICTOZA en 2018	
[Annexe 15] - Parts de marché pour le TRULICITY selon l'observatoire des AGLP1, chiffres fournis par NOVONORDISK	
[Annexe 16] - Augmentation des chiffres de délivrances en officines en France en 2018/2019 (Mars à Mars)	
[Questionnaire] - p73	
VII - BIBLIOGRAPHIE	78

INDEX DES TABLES

FIGURE 1 – Population de médecins généralistes étudiée.....	34
FIGURE 2 – Détail des populations en fonction du sexe et du département	35
FIGURE 3 – Médecins généralistes picards informés de la prise de position de la SFD de 2017	36
FIGURE 4 – Sources d’informations sur les AGLP1	36
FIGURE 5 – Fréquence de prescription des AGLP1.....	36
FIGURE 6 – Fréquence de prescription en fonction de l’âge et de la durée d’installation des MG	37
FIGURE 7 – Volumes des patientèles sous AGLP1 et répartition en fonction du département	37
FIGURE 8 – Principaux prescripteurs d’AGLP1 selon les médecins généralistes picards	38
FIGURE 9 – Principaux prescripteurs selon les MT en fonction du sexe.....	38
FIGURE 10 – Principaux prescripteurs déclarés, différence en fonction de l’âge des MT	38
FIGURE 11 – Prescripteurs principaux, différences en fonction du volume des patientèles sous AGLP1	39
FIGURE 12 – Les AGLP1 les plus prescrits.....	39
FIGURE 13 – Réticences à la prescription et motifs de réticence	40
FIGURE 14 – Les AGLP1, quand étaient-ils prescrits ?	40
FIGURE 15 – Les AGLP1, quand étaient-ils prescrits ? en fonction du volume des patientèles	41
FIGURE 16 – Prescription des AGLP1, différence en fonction du sexe	41
FIGURE 17 – Précaution(s) avant l’introduction	42
FIGURE 18 – Attentes sur la baisse de l’HbA1c en fonction du département et de l’âge des médecins	43
FIGURE 19 – Baisse de l’HbA1c attendue en fonction du volume des patientèles sous AGLP1	43
FIGURE 20 – Fréquences des hypoglycémies attendues en fonction du département	44
FIGURE 21 – Attentes sur le bilan lipidique en fonction du département	45
FIGURE 22 – Attentes sur le bilan lipidique en fonction de la durée d’installation	45
FIGURE 23 – Attentes sur le bilan lipidique en fonction du volume des patientèles	45
FIGURE 24 – Observance attendue après introduction d’un AGLP1 en fonction du département	46
FIGURE 25 – Observance attendue en fonction du sexe des médecins.....	46
FIGURE 26 – Observance attendue en fonction de l’âge des médecins	46
FIGURE 27 – Attente sur l’observance en fonction du volume des patientèles	47
FIGURE 28 – Effets indésirables attendus versus ADO	47
FIGURE 29 – Effets indésirables attendus en fonction de la durée d’installation et du volume des patientèles	48
FIGURE 30 – Tolérance du traitement	49
FIGURE 31 – Effets indésirables constatés	49
FIGURE 32 – Effets indésirables les plus fréquemment constatés	50
FIGURE 33 – Autres effets indésirables constatés.....	50
FIGURE 34 – Effets indésirables redoutés en fonction du département	50
FIGURE 35 – Effets indésirables redoutés	51
FIGURE 36 – Arrêt du traitement	51
FIGURE 37 – MT ayant déjà arrêté le traitement, en fonction de la crainte ou du constat d’EI notables	52
FIGURE 38 – Motifs d’arrêt du traitement par AGLP1	52

I. INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est l'une des 4 pathologies dont la prise en charge, ainsi que la qualité des soins apportée aux patients, devient une priorité de santé publique, en lien avec le plan « ma santé 2022 » [1]. C'est dans ce contexte actuel que s'inscrit ce travail de thèse sur les analogues du Glucagon-Like peptide-1 (AGLP1) dans le cadre de la prise en charge du diabète de type II (DT2). Le coût du diabète était de 17 milliards d'euros en France en 2015 et de 16.2 milliards en 2017 (IDF 2017 [2]). Il y a de plus en plus de diabétiques en France, la majorité de type 2 dont près de la moitié d'entre eux sont obèses.

Dans cette optique, en dehors des mesures hygiéno-diététiques, d'un meilleur encadrement et d'un meilleur dépistage national, il faut s'aider des nouvelles avancées thérapeutiques. Il existe de nos jours de nouvelles molécules utilisables même en cas d'insuffisance rénale sévère et qui ne nécessitent pas d'adaptation de posologie une fois le traitement bien introduit. Elles facilitent l'observance ainsi que le suivi avec parfois disparition de l'auto surveillance glycémique améliorant d'autant la qualité de vie du patient. C'est le cas depuis une dizaine d'années avec les analogues du GLP-1.

Devant un manque d'études, de communication et de retours positifs (nombreuses polémiques sur la survenue d'aggravation du risque cardiovasculaire, de pancréatite aigüe, de cancers, de majoration du nombre d'effets indésirables versus les antidiabétiques oraux), ces traitements ont parfois été écartés par précaution du schéma thérapeutique, ne faisant partie intégrante du traitement qu'en toute fin, après échecs des autres classes médicamenteuses. Ce type de molécule était notamment peu prescrit en médecine générale et il est important de constater que dans notre pays, le suivi du patient diabétique est essentiellement organisé autour du médecin généraliste. Acteur principal du dépistage du fait de cette proximité rarement retrouvée dans les autres spécialités, il est également souvent le premier prescripteur de traitement.

C'est appuyé par de nouvelles recommandations d'experts basées elles-mêmes sur de nouvelles études mettant en évidence la protection et la diminution des risques cardiovasculaires, que la Société Francophone du diabète (SFD), en 2017, a modifié la place des A-GLP-1 dans l'organigramme thérapeutique. Ils sont maintenant indiqués en deuxième voire en première intention, les traitements comme les sulfamides hypoglycémiantes ont été relégués au second plan et la crainte du sûr risque de cancer du pancréas a été battue en brèche. Les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), elles, n'ont pas encore évoluées depuis 2013 [3].

Qu'en est-il aujourd'hui de l'intégration par les médecins généralistes de ces molécules au sein de l'arsenal thérapeutique déjà existant ? Quelles sont les attentes et les réticences éventuelles encore présentes ? La communication a-t-elle été efficace quinze mois après cette prise de position de la SFD ?

1. **DEFINITION** :

Le diabète sucré est une affection métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique (taux de sucre dans le sang trop élevé) secondaire à l'insulino-résistance de l'organisme de l'individu atteint et/ou à la perte progressive de la fonction sécrétoire des cellules bêta-pancréatiques. Au cours de son évolution, le diabète peut engendrer de graves complications touchant le cœur, les vaisseaux sanguins, les yeux, les reins et les nerfs. Toutefois, un bon contrôle de la maladie peut permettre de réduire considérablement ces risques. Il existe deux principales formes de diabète.

A. le type 1 :

6 % des cas de diabète [4]. Survient principalement chez l'enfant ou l'adulte jeune. Il est causé par la destruction des cellules bêta du pancréas menant à une incapacité à sécréter de l'insuline. Il a un début souvent aigu chez l'enfant avec une aggravation rapide vers l'acidocétose. Le traitement repose essentiellement sur les injections d'insuline, vitales chez ces patients.

B. le type 2 :

Est la forme la plus fréquente (environ 92 % [4]), survient chez l'adulte mais peut apparaître également dès l'adolescence. L'insuline est incapable de bien réguler la glycémie alors qu'elle est présente au moins pendant de nombreuses années après le diagnostic de la pathologie. Cette forme de diabète est susceptible de rester longtemps méconnue évoluant insidieusement sans symptôme pendant plusieurs années voire décennies. Les complications se développent alors à bas bruit.

Les données actuelles sur le diabète de type 2 évoquent un dysfonctionnement plurifactoriel lié principalement au mode de vie, à la défaillance pancréatique et à la prédisposition génétique. Le dysfonctionnement bêta cellulaire est associé à une diminution progressive de la masse cellulaire bêta pancréatique ainsi qu'à une diminution de sensibilité au glucose ce qui diminue d'autant l'action inhibitrice qu'elles exercent normalement sur les cellules alpha pancréatiques. Ces altérations sont responsables de l'hyperglucagonémie observée dans le diabète de type 2. Son dépistage est réalisé à jeun par une prise de sang qui permet de mesurer la glycémie. Une valeur anormale (supérieure à 1,26 g/l ou 7 mmol/l) doit être confirmée par un second dosage.

Le diabète de type 2 peut être traité par régime diététique seul, par médicament antidiabétique oral (ADO), par injections d'analogues du GLP-1 ou par injections d'insuline. Malgré le bon respect des règles hygiéno-diététiques, la majorité des patients va requérir à moyen ou long terme un traitement antidiabétique. Compte tenu de la dégradation progressive de la fonction sécrétoire insulinaire, la prise en charge de ces patients nécessite une escalade thérapeutique tout au long de son évolution avec parfois une inefficacité de certaines classes médicamenteuses. Depuis une dizaine d'années, la recherche dans ce domaine ne cesse d'évoluer pour proposer des traitements toujours plus efficaces et offrant une meilleure qualité de vie pour le patient lorsqu'ils sont bien tolérés tant sur le plan clinique que biologique. C'est le cas des analogues du GLP1.

C. Autres :

Il existe également d'autres formes de diabète, comme le diabète gestationnel (qui survient pendant la grossesse et disparaît en général à l'accouchement), le diabète médicamenteux (post corticothérapie principalement) ou des cas de diabète résultant de conditions spécifiques ou génétiques (mitochondrial, MODY). Notre étude portera sur le traitement dans le diabète de type II uniquement.

2. LE COUT DU DIABETE EN FRANCE

Selon L'International Diabetes Federation (IDF) en 2015, le coût du diabète était de 17 milliards d'euros en France et de 16.2 milliards en 2017 [2], [5]. Le coût par patient s'élève, en Europe, entre 2600 et 3600 euros [Annexe 1]. Toujours Selon l'IDF, 12 % des ressources financières mondiales seraient dépensées pour le diabète.

3. LES CHIFFRES DU DIABETE EN FRANCE ET DANS LE MONDE

Le centre européen d'étude du diabète (CEED) estime qu'un français sur 10 serait diabétique et que 500 000 à 800 000 patients seraient atteints sans le savoir. Près de 50 % des diabétiques ne seraient pas diagnostiqués au niveau mondial et 40 % au niveau européen [Annexe 2].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), avec l'hypertension artérielle et le tabagisme, le diabète est « l'un des principaux tueurs au monde ». En 2014, il affectait 422 millions de personnes au niveau mondial (dont près de 5 millions en France), alors qu'il ne concernait que 108 millions de patients dans le monde (800 000 en France) en 1980. Les prévisions de l'OMS et de l'IDF annoncent 550 millions de patients diabétiques pour 2025 et 642 pour 2040 : 1 adulte sur 10 sera concerné par cette pathologie.

En France, en 2016, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement était estimée entre 5 et 5.4%, soit de 3,3 à 3.7 millions de personnes avec une fréquence de malade augmentant avec l'âge. Un homme sur 5 âgé de 70 à 85 ans et 1 femme sur 7 âgée de 75 à 85 ans ont un traitement dans le cadre de leur diabète [6]. En Picardie, en 2017, la prévalence du diabète était sensiblement supérieure à la moyenne du pays avec 6.35% de prévalence dans l'Aisne, 5.89% dans la Somme et 5.17% dans l'Oise [Annexe 3].

Le nombre de patients diabétiques de type II ne cesse d'augmenter tout comme le nombre de patients obèses (Indice de masse corporelle (IMC) >30). Selon l'étude ENTRED, « Echantillon National Témoin REprésentatif des personnes Diabétiques traitées » entre 2007 et 2010 [7], à partir des données déclarées par les patients, l'IMC moyen était de 29,5 kg/m², 39 % des patients avaient un IMC compris entre 25 et 29 kg/m² et 41 % avaient un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m². Associé au vieillissement de la population et à l'augmentation de l'espérance de vie des patients, les déséquilibres nutritionnels, la sédentarité et la faible activité physique participent de plus en plus à la propagation du diabète de type II.

Les chiffres des complications liés au diabète sont éloquentes [8]:

- 1^{ère} cause d'amputation (hors accidents) avec 8000 cas par an en France. 5 à 10 % des diabétiques sont ou seront amputés de l'orteil, du pied ou de la jambe.
- Risque d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral multiplié par 8, c'est la 2^{ème} cause d'accidents cardio-vasculaires.
- 1^{ère} cause de dialyse en France avec un risque de dialyse pour insuffisance rénale terminale multiplié par 9, responsable de 25% des cas de maladies détruisant les reins.
- 1^{ère} cause de cécité chez l'adulte, impact dramatique sur la qualité de vie. 2% des diabétiques sont aveugles. La rétinopathie diabétique touche 1 diabétique sur 2.

4. LES DIFFERENTES CLASSES THERAPEUTIQUES

En dehors de l'insulinothérapie, il existe plusieurs classes thérapeutiques fondées sur des mécanismes d'action différents, administrées seules ou associées entre elles.

En première intention, le praticien prescrit toujours de la METFORMINE, antidiabétique oral de la famille des biguanides, il diminue l'insulino-résistance de l'organisme et réduit l'hyperglycémie en inhibant les gènes responsables de la production de glucose dans le foie (la néoglucogenèse hépatique).

En deuxième intention et dans le cadre d'une approche de médecine personnalisée, il est possible de choisir entre de multiples options selon l'indication :

- *Les sulfamides hypoglycémiants* et les glinides stimulent la production d'insuline au niveau du pancréas.
- *Les inhibiteurs des alpha-glucosidases* retardent l'absorption des glucides après les repas.
- *Les inhibiteurs de SGLT2*, ou iSGLT2, appelés glifozines agissent sur le rein en bloquant la réabsorption du glucose par une inhibition d'un co-transporteur de réabsorption du glucose et Na⁺ dans le tube contourné proximal rénal nommé SGLT2. Ils n'induisent pas d'hypoglycémie puisqu'ils ne stimulent pas directement la sécrétion d'insuline, mais potentialisent le risque d'hypoglycémie en cas d'association à un hypoglycémiant.
- *Les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase-4* (iDPP4), appelés gliptines, inhibent l'enzyme responsable de la dégradation des incrétines. Ils bloquent la dégradation du GLP1.
- Et *les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1* (A-GLP1).

5. FOCUS SUR LES ANALOGUES DU GLP1

Les incrétines sont des substances libérées au début des repas qui stimulent la sécrétion d'insuline. C'est le repas qui déclenche leur libération. Ils agissent comme des amplificateurs du signal lié au glucose et sont responsables de 50 à 70% de la sécrétion de l'insuline après un repas. Les incrétines sont essentiellement représentées par le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) et le Glucose-dependent Insulinotropic Peptide (GIP). Le GLP-1 est rapidement libéré par le tube digestif après la prise alimentaire. Il stimule la sécrétion d'insuline, inhibe la sécrétion de glucagon (hormone hyperglycémiante), ralentit la vidange gastrique et induit une sensation de satiété par un effet supprimeur direct sur les centres de contrôle de l'appétit. Elles sont très proches des autres insulino-sécréteurs comme les sulfamides hypoglycémiants, en moins puissants. Le GLP-1 est rapidement dégradé (demi-vie de deux minutes environ) par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP4), une autre voie d'action thérapeutique.

Le GLP-1 agit par l'intermédiaire d'un récepteur exprimé au niveau des cellules à insuline (β) et de certains tissus périphériques comme le système nerveux central et périphérique, le cœur, les reins, les poumons et le tractus digestif. L'activation des récepteurs par le GLP-1 stimule la sécrétion d'insuline mais active aussi la transcription du gène de l'insuline, augmente sa biosynthèse, stimule la prolifération et la survie des cellules et diminue la mort cellulaire [\[Annexe 4\]](#).

Pendant plusieurs années, ces traitements ont été écartés, par précaution, du schéma thérapeutique, ne faisant partie intégrante du traitement qu'en toute fin, après échecs des

autres classes médicamenteuses. Ce type de molécule était notamment peu prescrit en médecine générale. De 2014 à 2015 seul 5% des patients diabétiques de type 2 étaient sous AGLP1 [9].

A. LES ANALOGUES DU GLP-1 SUR LE MARCHÉ EN FRANCE [Annexe 5]

- **EXENATIDE** : **BYETTA®** - Stylo pré rempli, dosage à 5 et 10 µg, obtention de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) le 20 novembre 2006, commercialisation le 03 Avril 2008. **BYDUREON®** - Libération prolongée, stylo pré-rempli, dosage à 2 mg, obtention de l'AMM le 17 juin 2011, commercialisation le 01 juin 2015.
- **LIRAGLUTIDE** : **VICTOZA®** - Stylo pré rempli, dosage à 6 mg/ml, obtention de l'AMM le 30 Juin 2009, commercialisation le 22 Mars 2010.
- **ALBIGLUTIDE** : **TANZEUM®** non commercialisé en France.
- **DULAGLUTIDE** : **TRULICITY®** Stylo pré rempli, dosage à 0.75 mg ou 1.5 mg, obtention de l'AMM le 21 novembre 2014, commercialisation le 18 janvier 2016.
- **SEMAGLUTIDE** : **OZEMPIC®** (Arrivée sur le marché après le début de la thèse). Solution injectable en stylo pré rempli de 0.25mg à 1 mg, obtention de l'AMM le 9 février 2018, commercialisation le 20 février 2019.

B. CRAINTES ET PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Depuis leurs mises sur le marché, plusieurs alertes de toxicité ont porté préjudice aux AGLP1 [10]. Dès 2007, le risque de pancréatite aiguë a été supposé dans plusieurs publications mais jamais imputé avec certitude [11, 12]. Secondairement, de nouvelles études ont présenté des résultats rassurants [13, 14] même s'il est toujours recommandé, par précaution, de ne pas poursuivre l'AGLP1 chez un patient ayant présenté un épisode de pancréatite aiguë sous traitement.

En 2016, une nouvelle controverse a entaché la réputation déjà troublée des AGLP1. Compte tenu de la prolifération cellulaire pancréatique engendrée par le GLP1, une équipe de chercheurs Américains a suspecté un sur-risque de cancer du pancréas sous ce type de molécule, les analyses histologiques des pancréas récupérés sur les défunts (patients diabétiques de type II sous incrétine) montraient des signes de métaplasies cellulaires à potentiel cancéreux [15]. Toujours en 2016, une grande étude internationale, multicentrique portant sur 972 384 patients (Canada, Royaume-Uni, États-Unis) a montré que l'utilisation des incrétones en comparaison avec les sulfamides n'était pas associée à une augmentation du risque de cancer du pancréas. Ils émettaient une réserve compte tenu de la latence assez faible

de ce type de cancer en estimant qu'il faudrait des données à plus long terme pour fournir une meilleure assurance sur la sécurité des médicaments [16].

La survenue de pancréatite aiguë et de tumeur pancréatique secondaire aux AGLP1 restent des sujets débattus encore aujourd'hui mais une étude récente de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) de décembre 2016 [17] est plutôt rassurante. Cette étude, la plus vaste réalisée à ce jour sur cette problématique, ne fournit pas d'argument en faveur d'un risque spécifique des incrétinomimétiques vis-à-vis du risque de cancer du pancréas. Mais ils mentionnent cependant qu'un suivi prolongé sera nécessaire pour estimer le risque à plus long terme.

Les autres effets indésirables les plus souvent rapportés sont des réactions cutanées au site d'injection et des troubles gastro-intestinaux survenant particulièrement lors des trois premières semaines et qui régressent généralement avec le temps. Concernant le risque d'hypoglycémie, puisqu'il s'agit d'une insulinosécrétion glucose dépendante, même à des doses très élevées il reste faible et lorsqu'il existe, est souvent associé à des traitements concomitants comme les sulfamides hypoglycémifiants.

Enfin, des anomalies des cellules C thyroïdiennes ont été rapportées dans les études sur la souris, cependant elles n'ont pas été retrouvées chez le primate et ce même à des doses 60 fois supérieures à la dose administrée chez l'être humain. Une fois encore, il est malgré tout conseillé d'éviter de prescrire le Liraglutide aux patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer médullaire de la thyroïde ou de Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 2 (NEM 2) [18, 19].

C. LA PRISE DE POSITION DE LA SFD

Compte tenu des évolutions majeures survenues ces dernières années dans le domaine du DT2 il est apparu nécessaire à la Société Francophone du Diabète (SFD) de missionner un groupe de travail afin de rédiger une prise de position sur la prise en charge médicamenteuse du DT2, prenant en compte les nouvelles données [20]. C'est appuyé par de nouvelles recommandations d'experts basées elles-mêmes sur de nouvelles études mettant en évidence la protection et la diminution des risques cardiovasculaires (dont LEADER et SUSTAIN-6 [21, 22, 23, 24]) que la société francophone d'endocrinologie, en 2017, a modifié la place des AGLP1 dans l'organigramme thérapeutique. Dans certaines situations, ils sont maintenant indiqués plus précocement, reléguant les traitements comme les sulfamides hypoglycémifiants au second plan.

L'objectif de cette prise de position est de clarifier une démarche devenue complexe et de personnaliser les parcours thérapeutiques selon les situations cliniques ainsi que le rapport bénéfices/risques, sans oublier les aspects pharmaco-économiques de la prise en charge globale. In fine, c'est la possibilité de mettre en œuvre une médecine personnalisée, incluant les nouvelles avancées et centrée sur le patient avec l'individualisation des objectifs glycémiques selon le profil [Annexe 6 et 7]. Cette démarche scientifique de mise à jour constante est devenue essentielle, surtout après les déconvenues des recommandations de la HAS de 2006.

[Annexe 6] Objectifs d'HbA1c selon le profil du patient - SFD 2017

Profil du patient		HbA _{1c} cible
Cas général	La plupart des patients avec un DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : – avec une comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) – ou avec des complications macro-vasculaires évoluées – ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique provoque des hypoglycémies sévères	≤ 8 %
Personnes âgées ²	Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée »	≤ 8 %
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L
Patients avec antécédents (ATCD) cardiovasculaires	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme évoluée ³	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC) ⁴	IRC modérée (stades 3A et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère et terminale (stade 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être (diabète préexistant à la grossesse)	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5 %
	Durant la grossesse	≤ 6,5 % et/ou glycémies < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 heures

¹ Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des modifications thérapeutiques du mode de vie puis, en cas d'échec, par un ou plusieurs traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie.

² De manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d'hypoglycémie, notamment d'hypoglycémie sévère. Ce risque existe sous sulfamides hypoglycémifiants (« sulfamides » dans ce texte), répaglinide, et insuline, et il est plus important lorsque l'HbA_{1c} est inférieure à 7 %.

³ Infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (atteinte du tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'artère interventriculaire antérieure proximale), atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).

⁴ Stades 3A : débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 45 et 59 mL/min/1,73 m² ; 3B : DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73 m² ; stade 4 : DFG entre 15 et 29 mL/min/1,73 m² ; stade 5 : DFG < 15 mL/min/1,73 m².

En 2009, le FORMINDEP, une association pour la formation et l'information indépendante des médecins, déposait plainte pour suspicion de conflits d'intérêts concernant les recommandations de la HAS de 2006 pour le diabète de type II. Chose inédite, en 2011, les recommandations sont abrogées par le Conseil d'Etat pour « non-respect des règles de gestion des conflits d'intérêt des experts ayant élaboré ces textes » [25]. De nouvelles recommandations sont alors rédigées en 2013, s'inspirant des prises de positions de l'American Diabetes Association (ADA) et de la SFD de 2012 [26].

Cette fois, en regard de la nouvelle prise de position de la SFD d'octobre 2017, celle de la HAS n'a pas changé depuis 2013, devenant une source de confusion pour les différents

soignants. Les A-GLP1 restent indiqués après échec d'une trithérapie antidiabétique orale ou en cas d'intolérance / contre-indication aux sulfamides hypoglycémiantes [3].

6. LA PLACE DU MEDECIN GENERALISTE

L'étude ENTRED de 2010 [7] a présenté quelques chiffres intéressants mettant en lumière le rôle prépondérant du médecin traitant dans la prise en charge du patient diabétique. En moyenne, les patients sont vus neuf fois dans l'année par le médecin généraliste et 67 % d'entre eux voient leur médecin au moins six fois dans cette même période. Parallèlement à cela, 10 % seulement des patients consultent un endocrinologue, ce taux passe à 12 % si l'on tient compte des séjours hospitaliers (dans les services d'endocrinologie, diabétologie, nutrition). Dans cette étude, il était mis en évidence que les médecins généralistes suivaient seuls, sans recours au diabétologue, 87 % de ces patients.

Le médecin traitant est donc le référent sur lequel le patient diabétique se repose le plus, il est également et logiquement le premier prescripteur de traitement. Par conséquent, il semble évident que la bonne communication doit impérativement passer par lui. Les médecins généralistes doivent être au cœur du schéma thérapeutique puisque ce sont les acteurs essentiels des progrès réalisés et de ceux restant à faire. Dans ce contexte, ils doivent avoir notions des différentes modifications proposées par les sociétés d'experts et s'en approprier la pratique toujours dans un but commun qui est celui d'améliorer la qualité et l'espérance de vie du patient et pour assurer au mieux le suivi avec le diabétologue, autre acteur de soins indispensable.

7. CONTEXTE ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Nous observons une augmentation constante du nombre de patients diabétiques en France et dans le monde, on parle de pandémie mondiale avec un véritable enjeu de santé publique (CF le plan ma santé 2022 [1]). Les recherches passées et actuelles ont pour but d'améliorer l'efficacité thérapeutique, d'avoir un retentissement positif sur la qualité de vie du patient avec une efficacité plus longue des molécules, moins d'injection lorsqu'il y en a, et pouvoir offrir d'autres recours médicamenteux avant d'introduire, le plus tardivement possible, l'insulinothérapie.

Dans ce contexte, les A-GLP-1 sont encore récents et stigmatisent toujours trop d'inquiétudes peu ou mal fondées (cancer et pancréatite aiguë principalement) et de mon expérience professionnelle, après 2 ans de remplacement, je me suis rendu compte d'une certaine réticence ou au minimum d'un manque de connaissance et donc d'aisance à la

prescription concernant les analogues du GLP1 chez certains des médecins généralistes. Il persiste encore à ce jour une méfiance bien ancrée et parfois même la crainte d'un nouveau scandale sanitaire. Raison pour laquelle nous avons décidé de traiter de ce sujet.

La prise de position de la Société Francophone du Diabète en octobre 2017 a modifié la vision globale de l'utilisation de l'arsenal thérapeutique du patient diabétique de type 2. Il est intéressant dans un premier temps, de savoir si en Picardie les médecins généralistes ont bien reçu l'information et dans un second temps, d'essayer d'avoir un aperçu des conséquences éventuelles sur leurs prise en charge.

Cette thèse a donc pour objectifs de prendre en compte le ressenti des médecins généralistes picards face à ces nouvelles molécules, de faire un état des lieux de leurs prescriptions actuelles, de comprendre les influences ou les réticences orientant leurs prescriptions, d'évaluer leurs connaissances concernant les indications et leurs attentes vis-à-vis des analogues du GLP-1 dans le diabète de type II.

II. MATERIEL ET METHODE

1. SCHEMA DE L'ETUDE

Nous avons décidés de réaliser une étude quantitative descriptive déclarative sur l'évaluation des pratiques des médecins généralistes picards concernant les analogues du GLP-1 prescrits pour les patients diabétiques de type II suivis au cabinet.

2. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Etait inclus les médecins généralistes (MG) picards toujours en activité professionnelle, en secteur 1 et installés en cabinet seul ou de groupe, Maisons de Santé Pluridisciplinaires (MSP) incluses. Les médecins traitants (MT) non généralistes ou n'exerçant pas en ambulatoire étaient exclus, au même titre que ceux dont les coordonnées mails n'étaient pas renseignées lors de nos appels (ou erronées).

3. MODALITES DE RECRUTEMENT :

Les médecins généralistes étaient recrutés de façon aléatoire sur le listing disponible des pages jaunes. Nous avons appelé chaque praticien pour obtenir, lorsque ceux-ci donnaient leur accord verbal, leur adresse mail pour faire parvenir le questionnaire informatisé. 450 médecins ont été sélectionnés, 150 par département, 75 femmes et 75 hommes dans chacune des trois zones (Oise, Aisne, Somme), l'âge a été demandé dans le questionnaire mais n'a pas été un critère initial de recrutement.

4. OBJECTIF PRINCIPAL ET OBJECTIFS SECONDAIRES :

L'objectif principal de cette étude tend à déterminer si la prescription des analogues du GLP1 dans le traitement du diabète de type II est entrée dans la pratique courante des médecins généralistes picards.

Les objectifs secondaires sont :

- Vérifier l'état des connaissances actuelles sur les indications des AGLP1
- Mettre en évidence les difficultés éventuelles à la prescription
- Recenser les effets secondaires redoutés et observés par les MG en Picardie

5. REALISATION DU QUESTIONNAIRE :

Un questionnaire comportant 16 questions a été envoyé à chaque médecin traitant par le biais d'une page Google FORM avec envoi du formulaire par mail. Nous avons également inclus des items concernant les caractéristiques anthropométriques et le type de pratique des MT eux-mêmes, ce afin de décrire la population étudiée. [\[Questionnaire\]](#)

Le questionnaire comportait 3 grands axes :

- Les connaissances (dernière recommandations, dernières molécules).
- La pratique des analogues du GLP1 (motifs et fréquence de prescription, attentes des médecins, réticences ou non sur la prescription).
- Le questionnement sur les effets indésirables éventuels observés en pratique.

La rédaction s'est réalisée en plusieurs étapes. La version initiale du questionnaire a été rédigée en collaboration avec le Dr JUNG Georges (Médecin généraliste Compiégnois, ancien membre du Département de Médecine Générale du CHU d'Amiens) et mon directeur de thèse, le Dr BETHEMBOS Charles-Edouard (Chef de service de médecine polyvalente du centre hospitalier de Montdidier). Cette version initiale a été soumise à la commission du Département de Médecine Générale d'Amiens (DMG) d'avril 2018 et validée après correction et avec comme requête de ne débiter l'étude que fin 2018 début 2019 pour laisser un délai suffisant avant d'observer un impact sur les pratiques médicales, ce que nous avons donc fait. Les critères principaux de rédaction étaient la réalisation d'un questionnaire fermé à choix multiples, seules cinq questions étaient ouvertes.

6. CHOIX DU MEDIA ET RECUEIL DES DONNEES

Nous avons choisi un premier contact direct par démarchage téléphonique pour expliquer le sujet de la thèse et obtenir les adresses mails des différents médecins lorsque ceux-ci donnaient leur accord. Le média choisi fût le questionnaire informatique sur Google

par un formulaire GOOGLE FORM. Les questionnaires ont ensuite été envoyés par voie numérique, accompagnés d'un texte introductif précisant une nouvelle fois le but de cette enquête et la possibilité d'être informé des résultats dans un second temps, par courrier électronique. Le formulaire a été mis en ligne le vendredi 15 février et envoyé aux premiers médecins le lundi 18 février 2019.

Nous avons attendu un délai de vingt jours suivant le premier envoi avant de réaliser une relance le dix mars 2019. La clôture des résultats s'est faite le vingt mars. Les données ont donc toutes été recueillies du 18 février au 20 mars 2019. Les médecins participants n'ont pas reçu d'indemnisation et les réponses étaient toutes anonymes.

7. ANALYSES STATISTIQUES

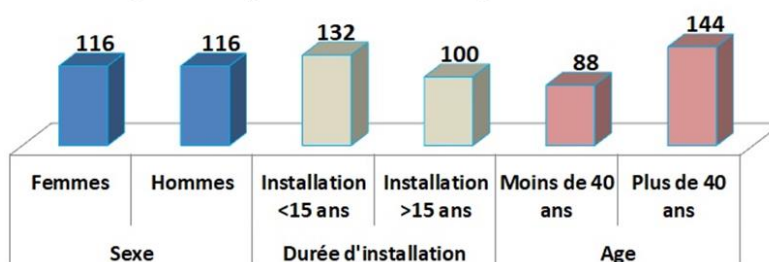
Le recueil centralisé des données s'est fait en utilisant un tableur Excel permettant d'enregistrer anonymement les résultats des questionnaires et d'en obtenir par la suite le traitement statistique. Les variables descriptives ont été exploitées en pourcentage. Dans la partie analytique, les analyses des questions avec réponses multiples ont été faite à l'aide du package MRCV. Pour les autres questions une analyse simple d'association été réalisée. Le test du Chi 2 de Pearson a été utilisé chaque fois où les conditions le permettaient (si le nombre d'effectif dans chaque cellule du tableau de croisement est supérieur ou égal à 5), le cas échéant, le test de Fisher était alors réalisé. Les analyses statistiques ont été faites par une consœur diplômée en santé publique au CHU d'Amiens, le Dr Ben Khadra Hajer.

III. RESULTATS

1. DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE

Au terme des relances, 269 réponses ont été récupérées soit un taux de réponse de 59.77%. 37 questionnaires incomplets ont été exclus des analyses, nous avons donc réuni un panel de 232 médecins généralistes libéraux en secteur I, dont 116 femmes et 116 hommes. La tranche d'âge la plus représentée était celle des médecins de plus de 40 ans (62.1% soit 144), 88 MT ont moins de 40 ans. 132 médecins sont installés depuis moins de 15 ans et 100 depuis plus de 15 ans dans 3 départements, la Somme, l'Aisne et l'Oise.

Figure 1 - Population de médecins généralistes étudiée



A. Détail par département :

a. L'Aisne :

L'Aisne comptabilisait 63 médecins traitants, dont 29 femmes et 34 hommes. Concernant les femmes, 14 avaient moins de 40 ans, 15 plus de 40 ans, 15 étaient installées depuis moins de 15 ans et 14 depuis plus de 15 ans. Pour les hommes, 9 avaient moins de 40 ans, 25 plus de 40 ans, 13 étaient installés depuis moins de 15 ans et 21 depuis plus de 15 ans.

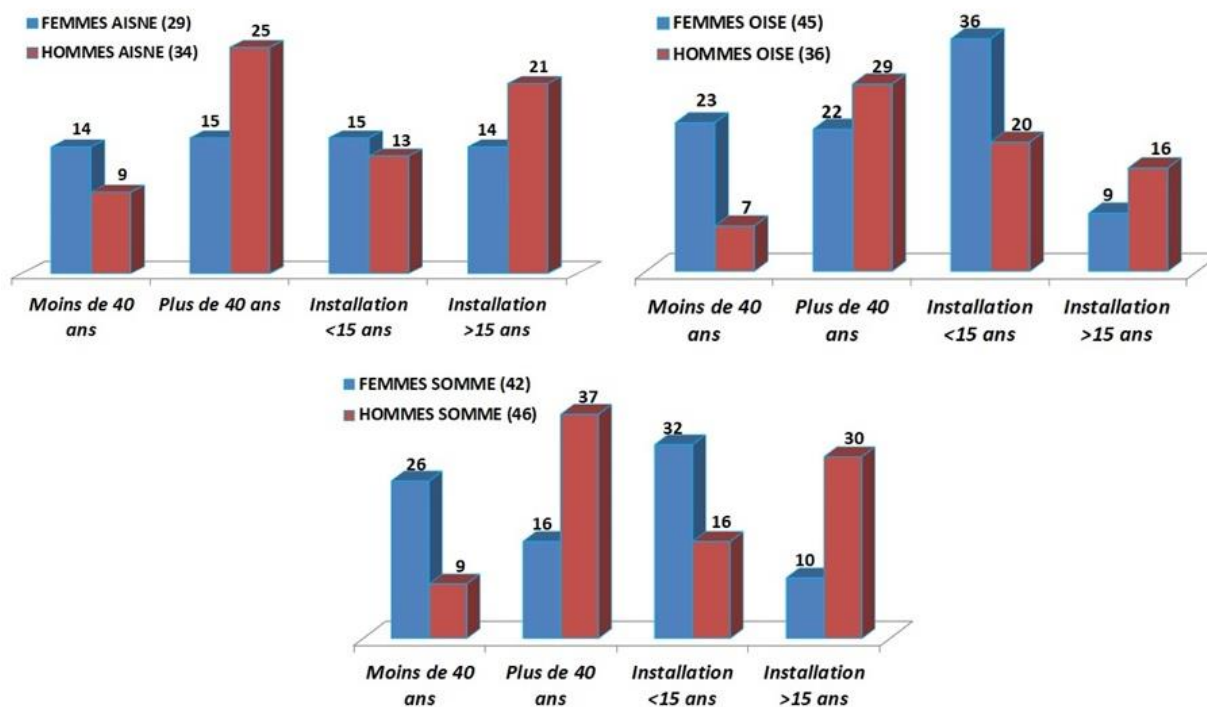
b. L'Oise :

L'Oise comptabilisait 81 médecins traitants, dont 45 femmes et 36 hommes. Concernant les femmes, 23 avaient moins de 40 ans, 22 plus de 40 ans, 36 étaient installées depuis moins de 15 ans et 9 depuis plus de 15 ans. Pour les hommes, 7 avaient moins de 40 ans et 29 plus de 40 ans, 20 étaient installés depuis moins de 15 ans et 16 depuis plus de 15 ans.

c. La Somme :

La Somme comptabilisait 88 médecins traitants, dont 42 femmes et 46 hommes. Concernant les femmes, 26 avaient moins de 40 ans, 16 plus de 40 ans, 32 étaient installées depuis moins de 15 ans et 10 depuis plus de 15 ans. Pour les hommes, 9 avaient moins de 40 ans, 37 plus de 40 ans, 16 étaient installés depuis moins de 15 ans et 30 depuis plus de 15 ans.

Figure 2 - Détail des populations en fonction du sexe et du département



2. CONNAISSANCES ET PRATIQUES DES ANALOGUES DU GLP1

A. Connaissances des AGLP1 :

La totalité des médecins sondés connaissaient les analogues du GLP1 et 79.3% (184) d'entre eux étaient informés de la prise de position de la SFD de 2017, 48 ne l'étaient pas.

Par ordre de fréquence c'est principalement la formation, l'autoformation et les visiteurs médicaux que les médecins généralistes ont mentionnés comme sources principales d'informations sur les analogues du GLP1 (188, 122 et 60 soit respectivement 81%, 52.6% et 25.9%). 30 ont déclaré les avoir connu par le biais de discussions entre généralistes et 29 lors de discussions avec des confrères spécialistes.

Figure 3 - Médecins généralistes picards informés de la prise de position de la SFD de 2017

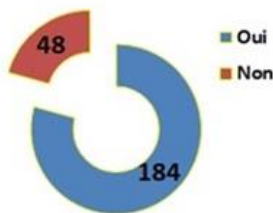
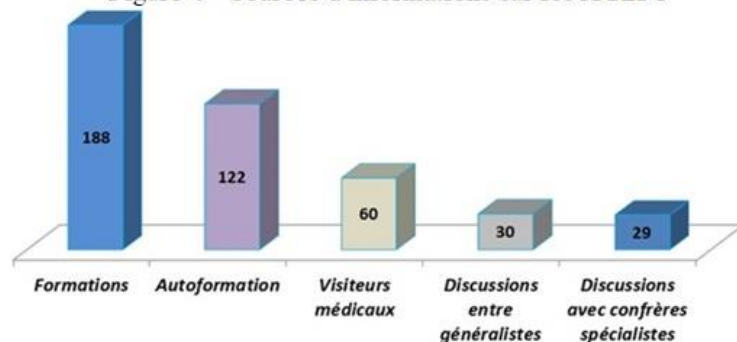


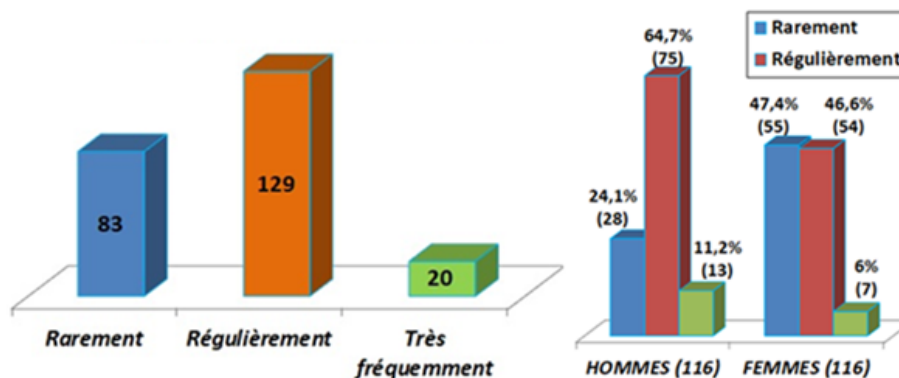
Figure 4 - Sources d'informations sur les AGLP1



B. Pratique des AGLP1 :

Les médecins picards de notre panel prescrivaient régulièrement ou très régulièrement, à hauteur de 64.2% (129 régulièrement et 20 très fréquemment). 83 Médecins mentionnaient n'en prescrire que rarement, soit 35.8% des médecins interrogés. Les hommes prescrivaient significativement plus que les femmes ($p=0.001$).

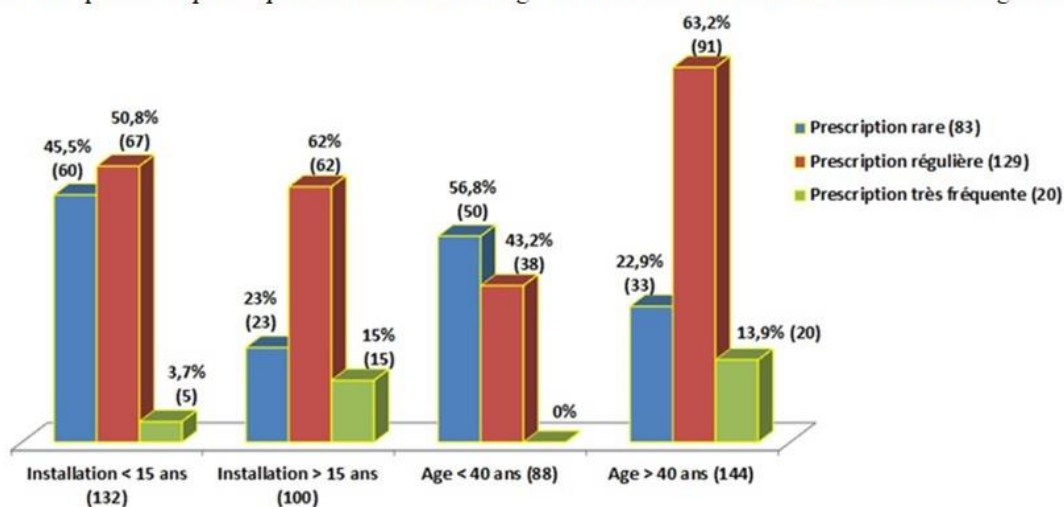
Figure 5 - Fréquence de prescription des AGLP1



Il existe une différence significative en fonction de l'âge ($p=0.002$) et de la durée d'installation ($p=0.04$). Les médecins plus âgés et installés depuis plus longtemps

prescrivaient plus régulièrement. Les médecins de plus de 40 ans représentaient l'intégralité des prescripteurs très fréquents.

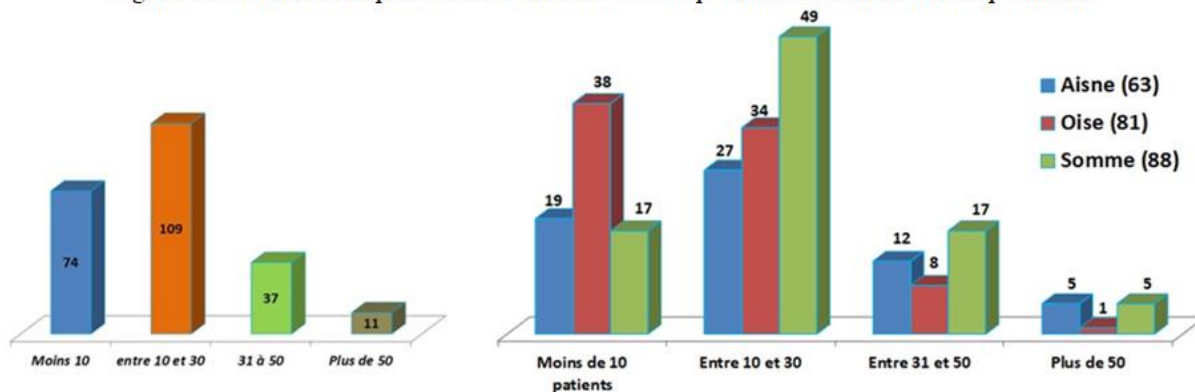
Figure 6 - Fréquence de prescription en fonction de l'âge et de la durée d'installation des médecins généralistes



Ce sont les hommes qui ont déclaré avoir les plus grandes patientèles de diabétiques traités ($p=0.05$). 18.1% (21) d'entre eux ont déclaré avoir une patientèle entre 31 et 50 soit 56.8% du total de cette population. Ils étaient également légèrement plus nombreux à déclarer une patientèle supérieure à 50 (6 contre 5 chez les femmes, soit 5.2% des hommes et 54.5% des médecins déclarant une telle patientèle). Les femmes étaient plus nombreuses à avoir déclaré une patientèle inférieure à 10 (48 soit 64.9% de cette catégorie).

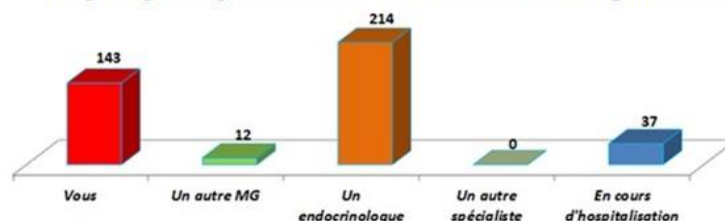
C'est dans la Somme que la population de patient sous AGLP1 semblait la plus conséquente et dans l'Oise que nous avons observé les plus petites patientèles. 44.5% des médecins déclarants avoir une patientèle entre 10 et 30 étaient dans la Somme ainsi que 45.9% de ceux ayant une patientèle entre 31 et 50 et 45.5% de ceux déclarant une patientèle supérieure à 50. C'est également le département dans lequel nous avons observé le moins de patientèle inférieure à 10, soit 22.9% de l'ensemble (51.4% dans l'Oise et 25.7 dans l'Aisne). La différence était significative ($p=0.002$).

Figure 7 - Volumes des patientèles sous AGLP1 et répartition en fonction du département



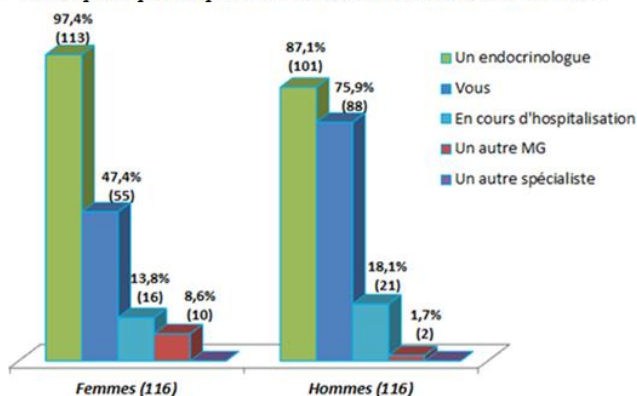
Les médecins interrogés estimaient que **les AGLP1 étaient introduits le plus souvent par eux-mêmes (143 – 61.6%) ou par un endocrinologue (214 – 92.2%)**, jamais par un autre spécialiste, très peu par un autre médecin généraliste et seul 37 médecins (15.9%) mentionnaient l'hôpital comme origine de la première prescription.

Figure 8 - Principaux prescripteurs d'AGLP1 selon les médecins généralistes picards



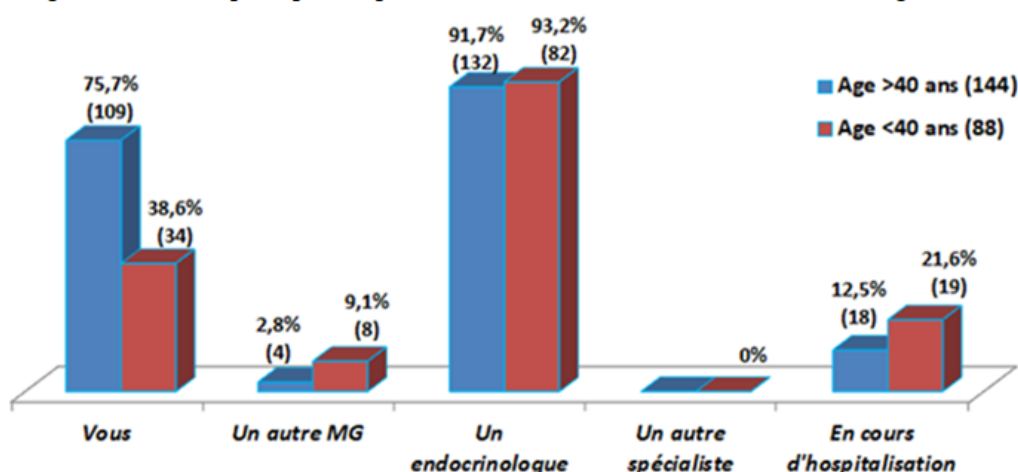
Les hommes introduisaient significativement plus d'AGLP1 que les femmes (75.9% contre 47.4%) qui elles mentionnaient prioritairement l'endocrinologue comme primo prescripteur de ce type de traitement (97.4% contre 87.1%) ($p=0.0001$).

Figure 9 - Principaux prescripteurs selon les MT en fonction du sexe



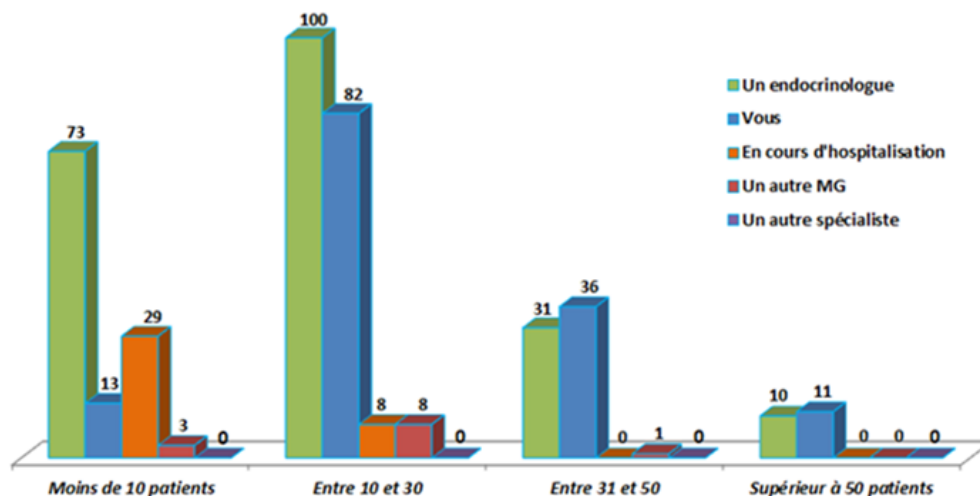
Les médecins âgés de plus de 40 ans introduisaient significativement plus d'AGLP1 (75.7% contre 38.6% chez les moins de 40 ans, $p=0.0001$). La même différence se retrouvait en fonction du nombre d'année d'installation, **les médecins installées depuis plus de 15 ans introduisaient significativement plus** que les autres (77% contre 50% avec un $p=0.0001$).

Figure 10 - Principaux prescripteurs déclarés, différence en fonction de l'âge des MT



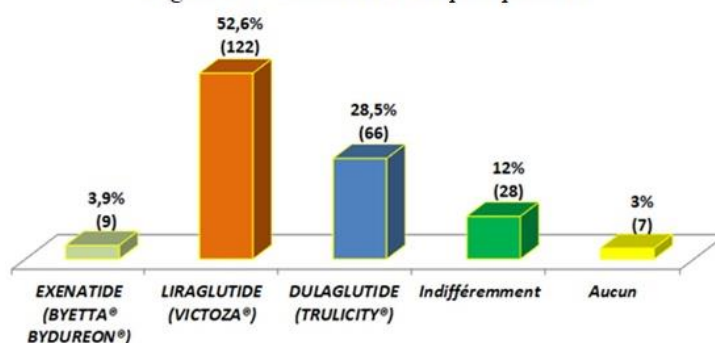
Les médecins avec les plus grosses patientèles sous AGLP1 étaient également ceux qui déclaraient être plus souvent les premiers prescripteurs ($p=0.0001$).

Figure 11 - Prescripteurs principaux, différences en fonction du volume des patientèles sous AGLP1



A une nette majorité, le VICTOZA® était l'AGLP1 le plus prescrit (52.6%) avec le TRULICITY® (28.5%). L'Exenatide n'était prescrit que dans 3.9% des cas. 12% (28) des médecins disaient prescrire indifféremment chaque molécule et 3% (7) disaient n'en prescrire aucun de façon préférentielle. Il n'y avait pas de différence significative selon le sexe du prescripteur.

Figure 12 - Les AGLP1 les plus prescrits

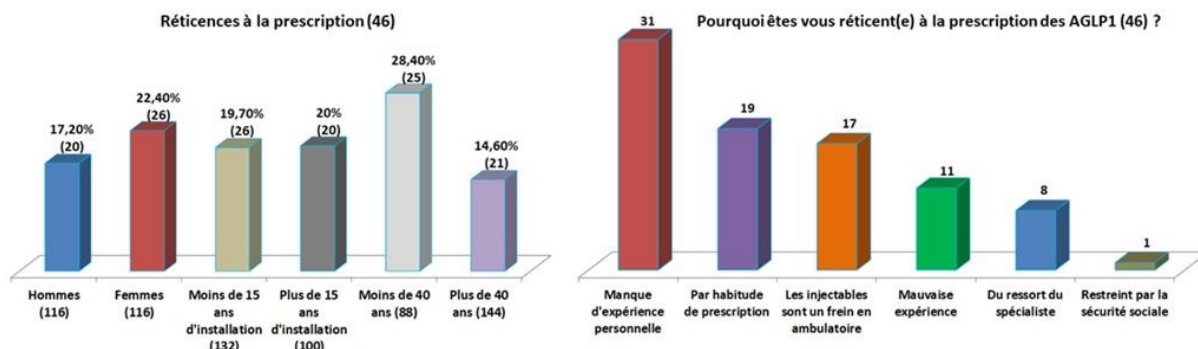


C. Réticence(s) à la prescription :

46 médecins (19.8%) avaient des réticences à la prescription dont 31 par manque d'expérience personnelle, 19 par habitude de prescription des ADO, 11 dans les suites d'une mauvaise expérience avec ce type de traitement, 1 médecin se disait dépassé par la multitude de traitement existant, 8 estimaient que les AGLP1 étaient du ressort du spécialiste, 17 que les traitements injectables étaient un frein en médecine ambulatoire. Enfin, un médecin traitant de la Somme mentionnait le fait d'être restreint par la sécurité sociale du fait du coût des molécules. Les femmes étaient plus réticentes que les hommes ($p=0.03$), 22.4% (26) contre 17.2% (20). La durée d'installation n'influe pas significativement sur les réticences mais

l'âge si ($p=0.002$), les médecins de plus de 40 ans étaient moins réticents à prescrire les AGLP1, 14.6% (21) contre 28.4% (25) des moins de 40 ans.

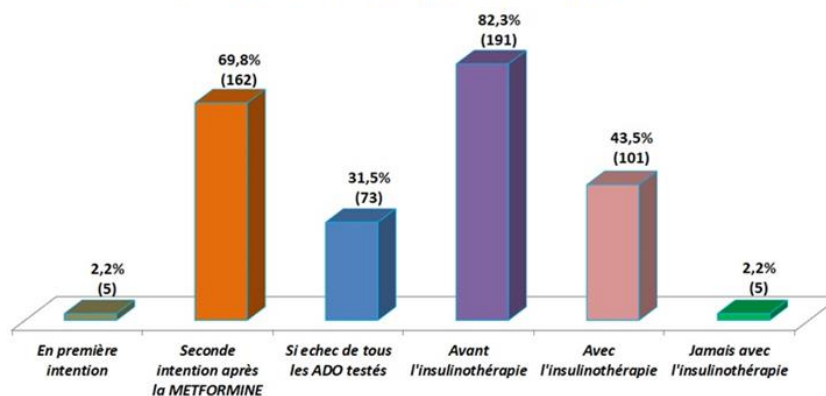
Figure 13 - Réticences à la prescription et motifs de réticence



D. Quand prescrivait les médecins ?

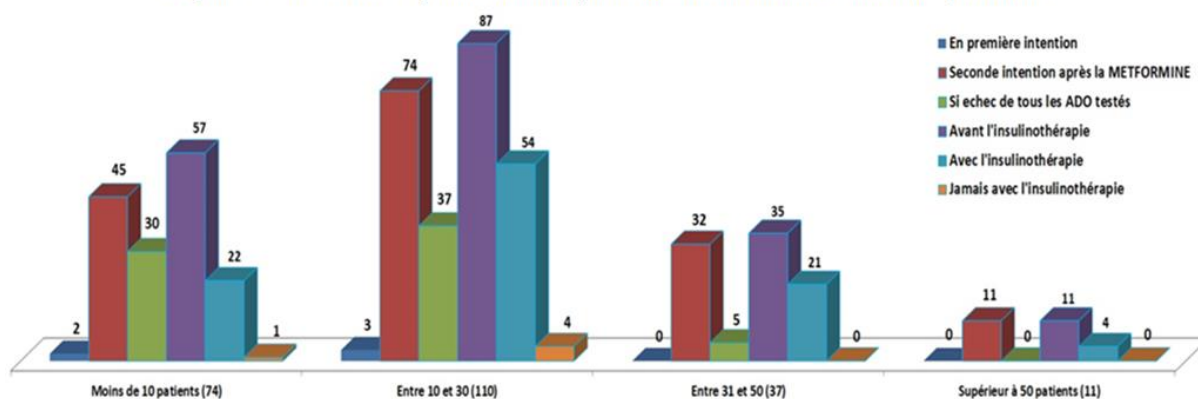
Globalement, les médecins sondés prescrivait très peu en première intention (5) mais principalement en seconde intention après la METFORMINE si celle-ci était insuffisante (69.8%, soit 162). 31.5% (73) des médecins ne les intégraient qu'en dernière intention après échec de tous les ADO testés. La répartition était assez homogène dans les 3 départements ($p=0.006$). En très grande majorité les MG introduisaient ces molécules avant l'insulinothérapie (191) et 101 d'entre eux se disaient prêt à en ajouter parallèlement à une insulinothérapie déjà existante. Enfin, seulement 5 médecins disaient ne jamais mettre d'AGLP1 en concomitance avec une insulinothérapie.

Figure 14 - Les AGLP1, quand étaient-ils prescrits?



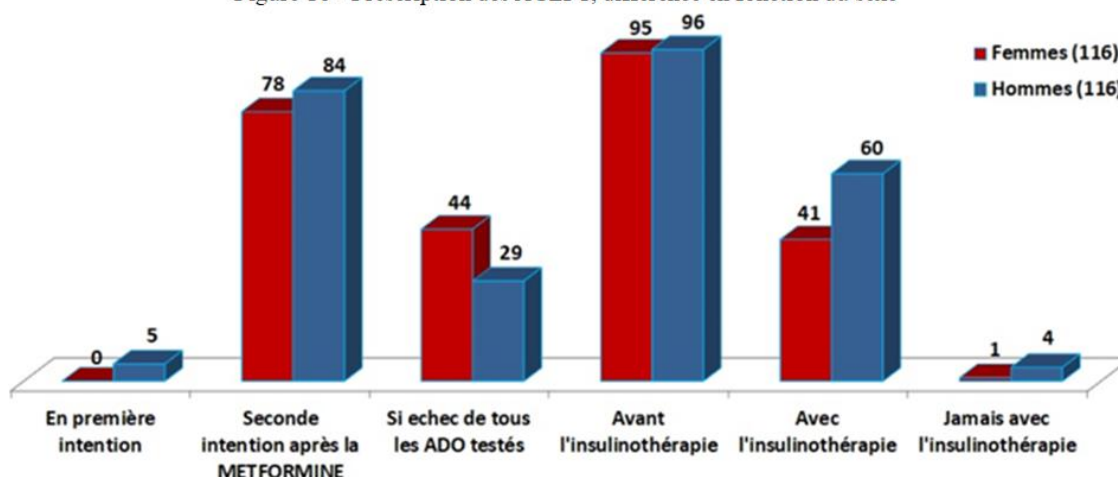
Plus la patientèle était petite et plus les médecins testaient différents ADO avant de passer aux AGLP1. Dans un même temps, moins le médecin avait de patients sous AGLP1 et moins il prescrivait lorsqu'il y avait une insulinothérapie en cours. Les 5 médecins (4 hommes et 1 femme) déclarants ne jamais prescrire en même temps qu'une insulinothérapie suivaient respectivement moins de 10 patients pour l'un d'entre eux et entre 10 et 30 pour les 4 autres. 5 médecins (5 hommes) déclaraient mettre parfois un AGLP1 en première intention avant tout autre traitement, 2 avaient une patientèle de moins de 10 patients et 3 entre 10 et 30. Les différences obtenues étaient toutes significatives ($p=0.0001$).

Figure 15 - Les AGLP1, quand étaient-ils prescrits? en fonction du volume des patientèles



Les hommes prescrivait significativement plus d'AGLP1 en même temps qu'une insulinothérapie ($p=0.005$), 60 (51.7%) contre 41 (35.3%) chez les femmes et les femmes testaient significativement plus souvent d'autres ADO avant d'en arriver aux AGLP1 (44 contre 29 hommes soit 37.9% et 25%, $p=0.005$). L'âge des médecins et la durée d'installation n'influaient pas sur les résultats.

Figure 16 - Prescription des AGLP1, différence en fonction du sexe

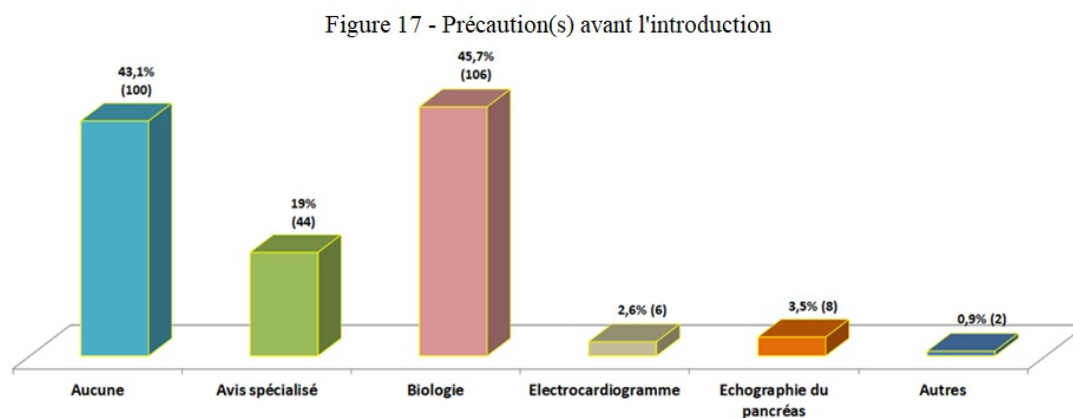


E. Le profil du patient adapté selon les MG :

Selon les MG, le profil de patient le plus adapté était un diabétique de type II obèse ayant un IMC supérieur à 30, un âge inférieur à 75 ans, un haut risque cardiovasculaire et une clairance de la créatinine supérieure à 30ml/min. Dans le détail, 126 médecins prescrivait les AGLP1 préférentiellement chez les patients âgés de moins de 75 ans, 106 peu importe l'âge. 67, 70 et 95 médecins ajoutaient ces molécules chez les diabétiques de types II avec respectivement un IMC entre 30 et 35, supérieur à 35 ou peu importe. 139 MG estimaient que la clairance minimum devait être supérieure à 30ml/min, 51 d'entre eux pensaient qu'elle devait être de 15ml/min minimum et 42 ne tiendraient pas compte de la clairance. Concernant le risque cardiovasculaire, 127 médecins introduisaient surtout chez les patients à haut risque, 105 peu importe le risque.

F. Précaution(s) particulière(s) avant l'introduction d'un AGLP1 :

Les médecins ne prenaient aucune précaution spécifique en dehors du suivi habituel dans 43.1% des cas, 45.7% des sondés déclaraient réaliser une biologie avant l'introduction, 19% (44) demandaient un avis préalable auprès d'un endocrinologue, 2.6% (6) demandaient un électrocardiogramme, 3.5% (8) faisaient une échographie du pancréas, 1 médecin mentionnait qu'il n'introduisait jamais d'analogues du GLP1 et 1 autre qu'il ne prescrivait jamais sans relire les recommandations compte tenu d'un manque de maîtrise ressenti.



3. LES ATTENTES DES MEDECINS GENERALISTES

A. Sur le poids :

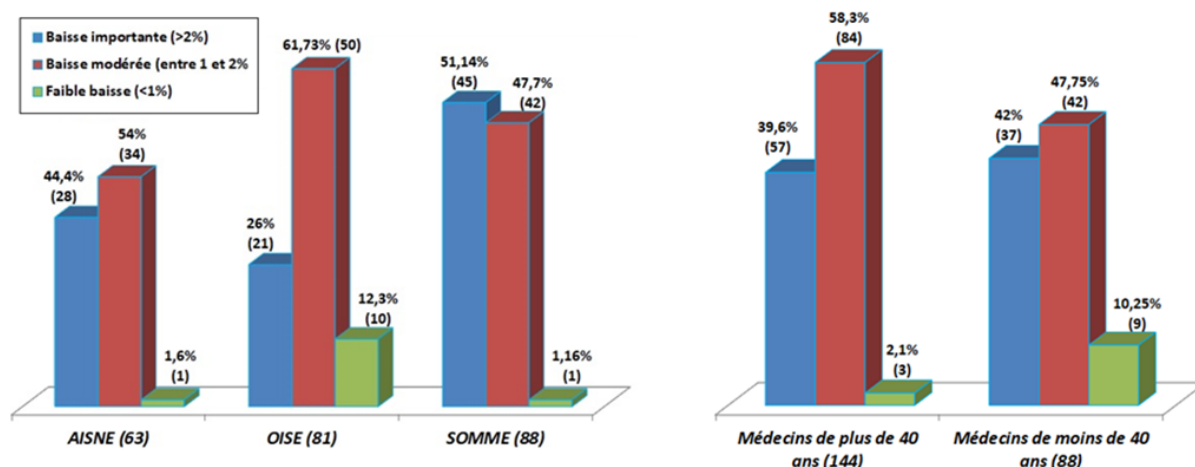
Les médecins généralistes s'attendaient à une perte de poids sous AGLP1 (229 médecins, soit 98.7%). Un seul médecin dans la Somme, âgé de moins de 40 ans, installé depuis moins de 15 ans, de sexe féminin s'attendait à une prise de poids. 2 médecins, 1 dans l'Aisne et 1 dans l'Oise, s'attendaient à une stagnation pondérale. Il n'y avait pas de différence significative en fonction du département ($p=0.729$), en fonction de l'âge ($p=0.469$), en fonction du nombre d'année d'installation ($p=0.507$) ou en fonction du nombre de patient suivi ($p=0.453$).

B. Sur l'HbA1c :

94.8% des médecins s'attendaient à une baisse de l'HbA1c, modérée ou importante (de 1 à plus de 2%). 54.3% (126) des sondés attendaient une baisse modérée et 40.5% (94) une baisse importante supérieure à 2%, seul 5.2% pensaient qu'ils observeraient une augmentation de l'HbA1c sous AGLP1. La différence entre les départements était significative ($p=0.0001$). Dans l'Aisne, l'Oise et la Somme nous avons retrouvé respectivement 54% (34), 61.73 % (50) et 47.7% (42) de médecins attendant une baisse modérée d'HbA1c. Toujours respectivement, c'est 44.4 % (28), 26 % (21) et 51.14 % (45) de médecins dans chaque département qui eux, attendaient une baisse importante. **C'est dans**

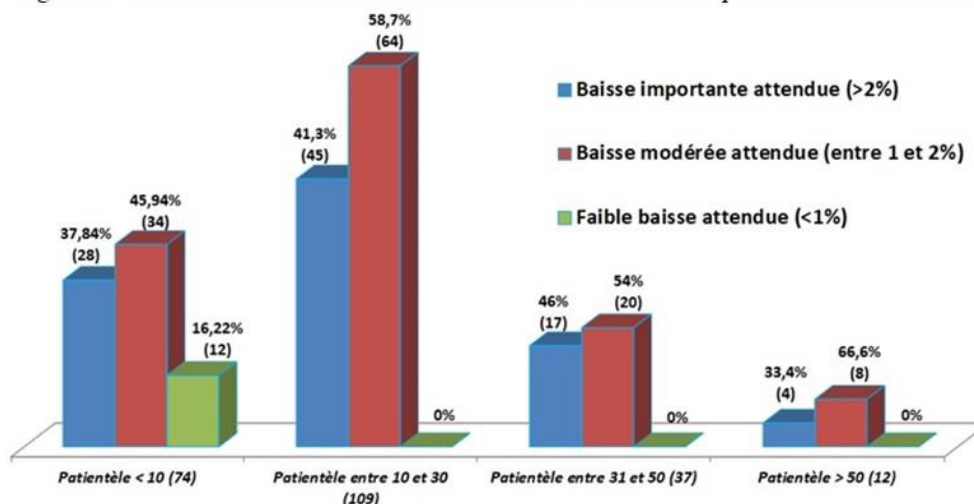
l'Oise (81) que nous avons retrouvé le plus de médecins estimant la baisse faible (12.3% soit 10 médecins). Les médecins de plus de 40 ans s'attendaient significativement plus à une amélioration modérée et importante de l'HbA1c que les médecins de moins de 40 ans ($p=0.018$) qui s'attendaient à hauteur de 10.25% (9) d'entre eux à une faible baisse de l'HbA1c (2.1% pour les plus de 40 ans).

Figure 18 - Attentes sur la baisse de l'HbA1c en fonction du département et de l'âge des médecins



Plus les médecins avaient une patientèle sous AGLP1 importante et plus ils avaient tendance à attendre une baisse de l'HbA1c, soit modérée soit forte (différence significative, $p=0.001$). En dehors de la population de médecins qui suivaient plus de 50 patients sous AGLP1, l'attente d'une baisse supérieure à 2% augmentait en fonction du nombre de patients suivis. Quant aux médecins rapportant suivre plus de 50 patients traités, ils s'attendaient plutôt à une baisse modérée à hauteur de 66.6% (8) et importante à hauteur de 33.4% (4). Il n'y avait que dans la population de médecins suivants moins de 10 patients sous ce type de traitement que l'on observait une partie d'entre eux s'attendant à une baisse faible de moins de 1% d'HbA1c (16.22% d'entre eux).

Figure 19 - Baisse de l'HbA1c attendue en fonction du volume des patientèles sous AGLP1

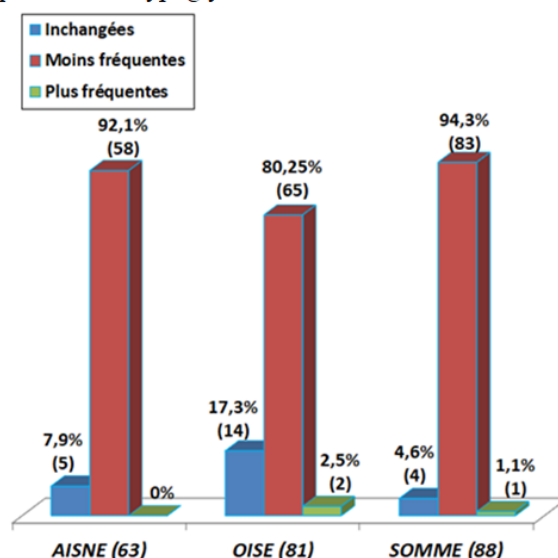


Il n'y avait pas de différence significative en fonction du nombre d'années d'installation des médecins ($p=1$), en fonction du sexe ($p=0.589$) ou en fonction de la connaissance ou non de la prise de position de la SFD ($p=0.295$).

C. Sur les Hypoglycémies :

Les médecins s'attendaient pour 88.8% (206) d'entre eux à observer moins d'hypoglycémies. 1.3% des médecins s'attendaient à plus d'hypoglycémies sous AGLP1 et 9.9% (23) s'attendaient à une absence d'impact. De façon significative ($p=0.027$) et selon le département, les attentes en comparaison avec les ADO seuls ne montraient pas de différences entre l'Aisne et la Somme. 92.1% (58) des MG de l'Aisne attendaient une diminution de la fréquence des hypoglycémies et 94.3% (83) pour la Somme ; l'Oise était un peu en retrait avec 80.25% (65). Seuls 2 médecins dans l'Oise (2.5%) et 1 médecin dans la Somme (1.1%) s'attendaient à plus d'hypoglycémies. Enfin, 7.9% (5) des médecins de l'Aisne estimaient qu'il n'y aurait aucune différence contre 4.6% (4) dans la Somme et 17.3% (14) dans l'Oise.

Figure 20 - Fréquences des hypoglycémies attendues en fonction du département



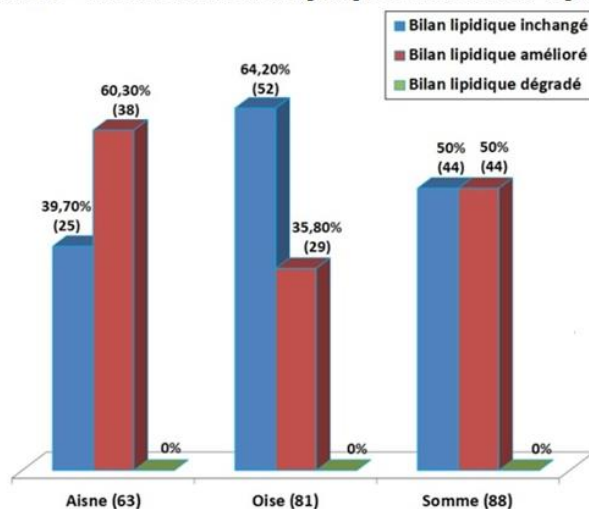
L'étude n'avait pas mis en évidence de différences significatives en fonction du sexe, de l'âge, de la durée d'installation ($p=0.627$, $p=0.459$, $p=0.069$) ou en fonction du nombre de patients suivis.

D. Sur le bilan lipidique :

52.2% des médecins (121) s'attendaient à une absence de modification du bilan lipidique et 47.8% (111) s'attendaient à une amélioration. Aucun médecin sondé ne s'attendait à une aggravation du bilan lipidique. Il existait une différence significative entre département ($p=0.013$), ainsi, dans l'Aisne, les médecins s'attendaient plutôt à une amélioration (60.31% soit 38). Dans l'Oise, 64.2% des médecins interrogés estimaient que le

bilan lipidique resterait inchangé contre 35.8% qui eux s'attendaient à une amélioration, soit respectivement 52 et 29. Dans la Somme, 50% (44) des médecins s'attendaient à une amélioration et 50% (44) à une absence de modification.

Figure 21 - Attentes sur le bilan lipidique en fonction du département



Bien que nous n'ayons pas noté de différence significative en fonction de l'âge des médecins ($p=0.59$), nous avons constaté que **les médecins installés depuis plus de 15 ans s'attendaient plus à une amélioration** que les médecins installés depuis moins de 15 ans ($p=0.015$). **Plus les médecins avaient une grande patientèle sous AGLP1 et plus ils s'attendaient à une amélioration** ($p=0.01$). Il n'y avait aucune différence significative selon le sexe ($p=0.293$) ou selon l'âge des médecins ($p=0.590$).

Figure 22 - Attentes sur le bilan lipidique en fonction de la durée d'installation

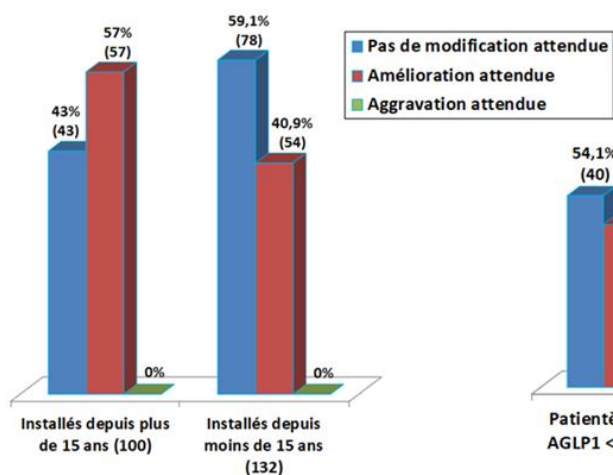
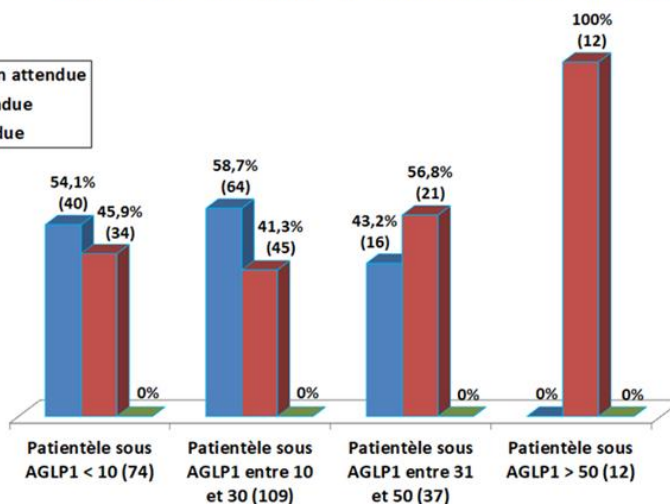


Figure 23 - Attentes sur le bilan lipidique en fonction du volume des patientèles

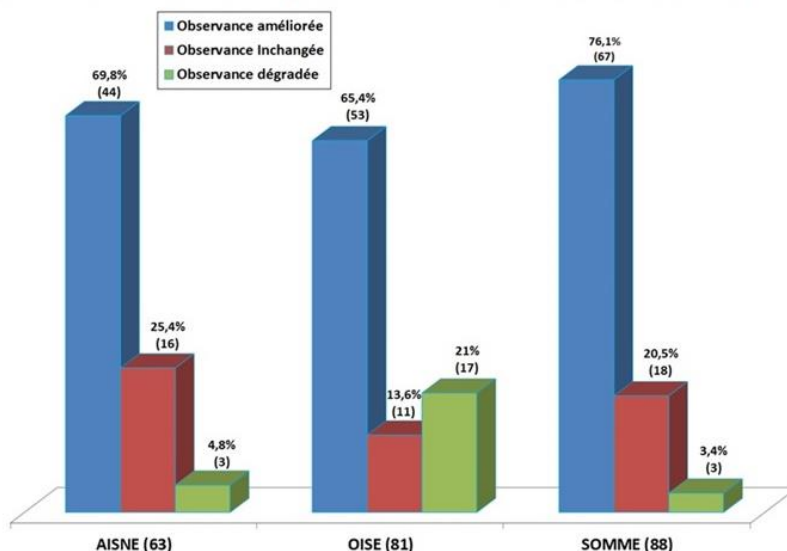


E. Sur l'observance :

70.7% (164) des MG s'attendaient surtout à une amélioration de l'observance (69.4% (44) dans l'Aisne, 65.4% (53) dans l'Oise et 76.1% (67) dans la Somme), 19.4% (45) à une absence de modification et 9.9% (23) des sondés s'attendaient à une dégradation. **C'est dans l'Oise que l'on a retrouvé le plus d'attentes négatives** ($p=0.002$) où 21% (17)

des médecins s'attendaient à une détérioration de l'observance, 4.8% (3) et 3.4% (3) des médecins de l'Aisne et de la Somme partageaient la même position et respectivement 25.4% (16), 13.6% (11) et 20.5% (18) des médecins s'attendaient à n'observer aucune différence versus ADO.

Figure 24 - Observance attendue après introduction d'un AGLP1 et en fonction du département



Les femmes s'attendaient plus à une meilleure observance ($p=0.026$). Il y avait 15.6% de femmes supplémentaires qui s'attendaient à une amélioration soit 91 femmes contre 73 hommes. Il y avait 10 femmes (8.6%) et 13 hommes (11.2%) qui s'attendaient à une dégradation de l'observance et les hommes étaient plus nombreux à estimer que l'observance serait inchangée (25.9% (30) contre 12.9% (15)). **Les médecins de plus de 40 ans (144) attendaient nettement plus d'amélioration que les médecins plus jeunes (88) ($p=0.016$),** respectivement, 75% (108) s'attendaient à une amélioration contre 63.6% (56). Les médecins de moins de 40 ans quant à eux s'attendaient à hauteur de 17.1% (15) à une dégradation de l'observance, contre seulement 5.6% (8) chez les praticiens de plus de 40 ans.

Figure 25 - Observance attendue en fonction du sexe

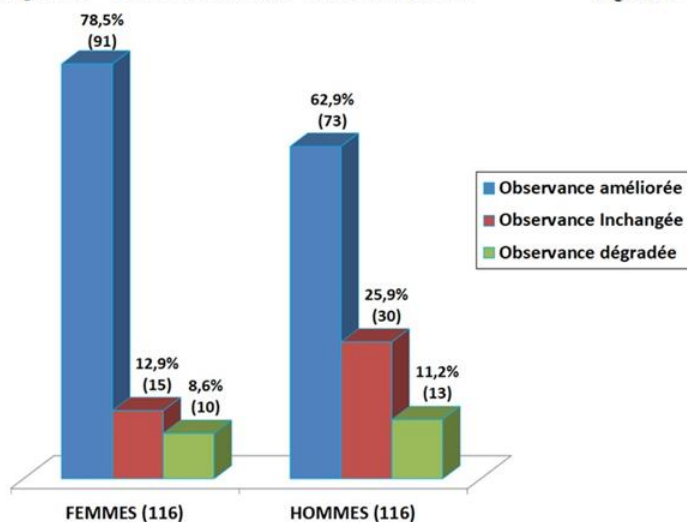
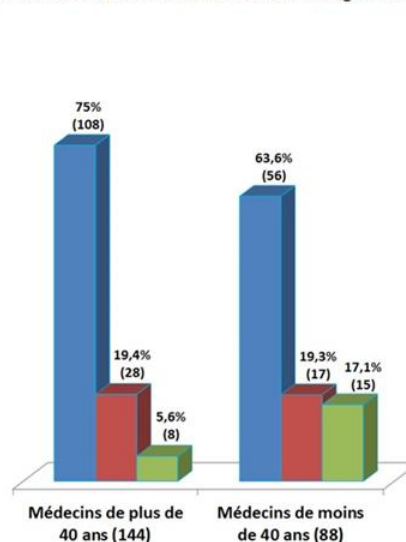
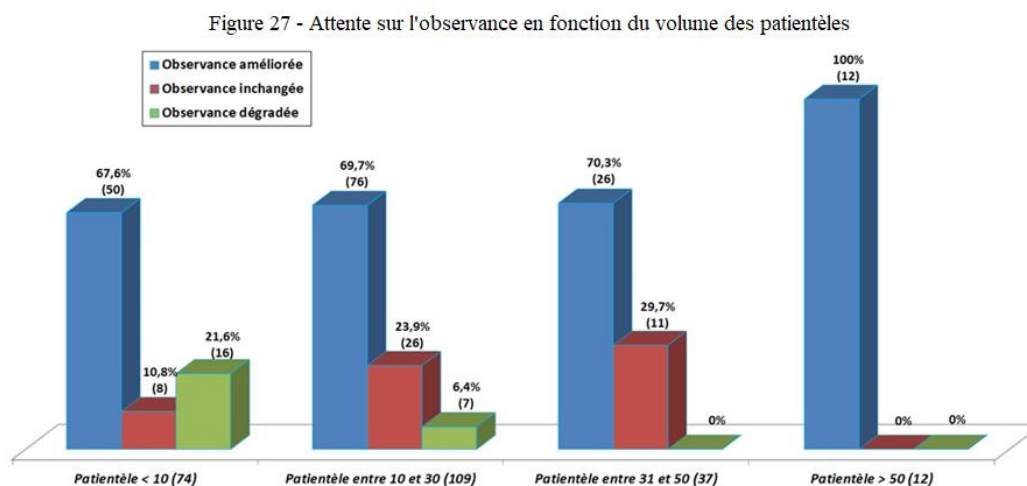


Figure 26 - Observance attendue en fonction de l'âge des médecins



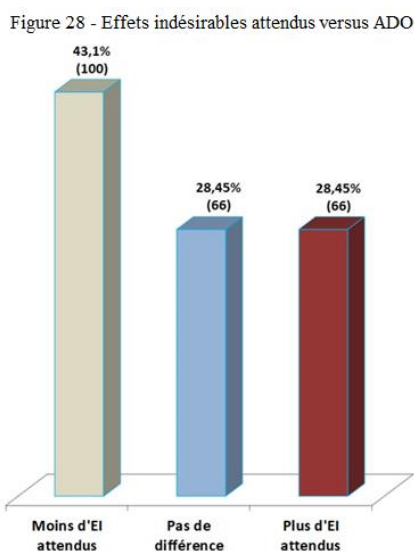
Plus la patientèle était importante et moins les médecins s'attendaient à une dégradation de l'observance ($p=0.001$). 100% des médecins interrogés ayant une patientèle sous AGLP1 supérieure à 50 disaient s'attendre à une amélioration de l'observance, alors que dans les 3 autres populations (moins de 10 patients, entre 10 et 30, entre 31 et 50 patients) nous avons respectivement observé 67.6% (50), 69.7% (76) et 70.3% (26). A l'inverse, **moins les médecins avaient de patients et plus ils s'attendaient à une dégradation de l'observance, soit, 21.6% des médecins suivants moins de 10 patients (16) et 6.4% (7) des médecins suivants entre 10 et 30 patients sous AGLP1.**



Il n'y avait pas de différence significative en fonction de la durée d'installation ($p=1$). La connaissance ou non de la prise de position de la SFD ne semblait pas influencer significativement les attentes ($p=0.119$).

F. Sur les attentes concernant les effets indésirables :

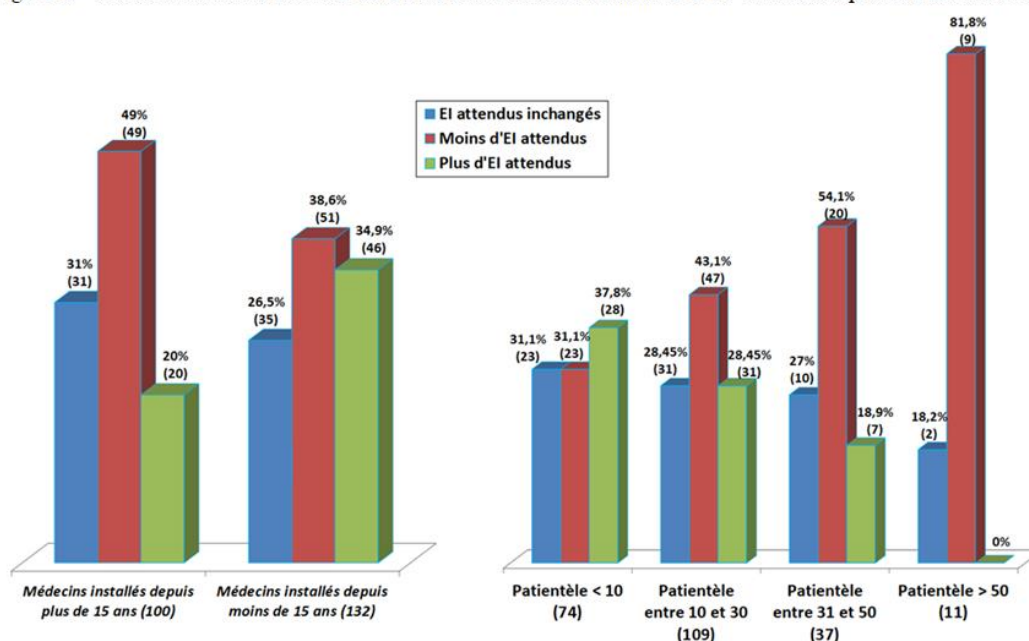
En comparaison avec les ADO, **28.45% (66) des MG s'attendaient à une augmentation de fréquence des effets indésirables (EI)**, 28.45% (66) à une absence de différence et 43.1% (100) des interrogés pensaient qu'ils auraient moins d'EI.



Alors que la différence de survenue des effets indésirables attendus n'était pas significative selon l'âge des médecins interrogés ($p=0.897$) nous avons cependant observé une différence significative selon la durée d'installation ($p=0.045$), **les médecins installés depuis moins de 15 ans s'attendaient à plus d'effets indésirables**, 26.5% (35) ne s'attendaient à aucun changement, 38.6% (51) s'attendaient à avoir moins d'effet indésirable et 34.9% (46) disaient attendre une augmentation de leurs fréquences. Comparativement, dans la population de médecins installés depuis plus de 15 ans, on retrouvait respectivement, 31% (31), 49% (49) et seulement 20% (20) s'attendant à un sur risque d'effets indésirables.

Plus les médecins avaient de patients sous AGLP1 et moins ils s'attendaient à observer des effets indésirables (en comparaison aux ADO seuls, $p=0.023$). Proportionnellement, 37.8% des médecins ayant une patientèle sous AGLP1 inférieure à 10 patients s'attendaient à une fréquence d'EI plus importante, ce pourcentage passait à 28.4% dans les patientèles allant de 10 à 30 patients, 18.9% pour celles entre 31 et 50 patients et 0% pour celles de plus de 50 patients sous AGLP1. La différence de survenue des EI attendus n'était pas significative entre les départements ($p=0.14$) ni entre les sexes ($p=0.877$) et la connaissance ou non des recommandations n'influaient pas significativement sur les attentes des MG ($p=0.876$).

Figure 29 - Effets indésirables attendus en fonction de la durée d'installation et du volume des patientèles sous AGLP1



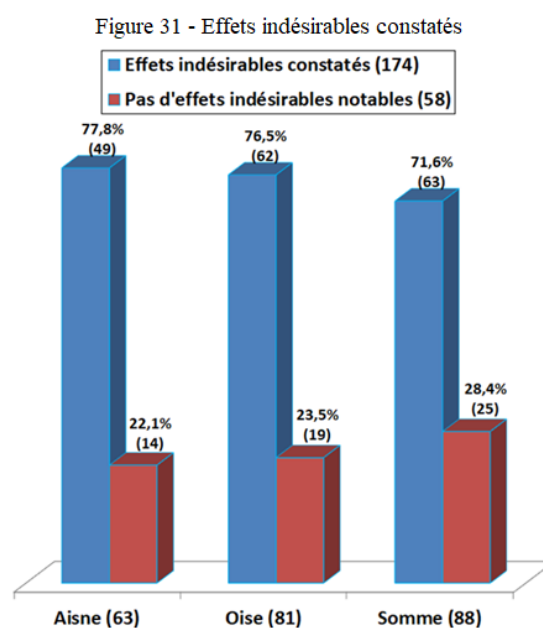
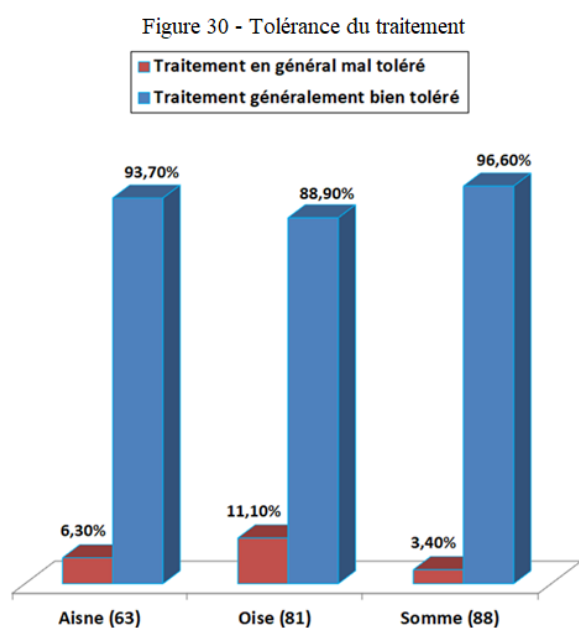
4. TOLERANCE ET EFFETS INDESIRABLES

A. Tolérance du traitement et effets indésirables constatés :

Les médecins généralistes du panel déclaraient que **les traitements étaient généralement bien tolérés dans plus de 90% des cas** (93.7% dans l'Aisne, 88.9% dans l'Oise et 96.6% dans la Somme), il n'y avait pas de différence significative entre les

départements ($p=0.163$) ni en fonction du sexe ($p=0.438$), 10 hommes ont déclaré généralement observer une intolérance des AGLP1 contre 6 femmes. Pas de différence non plus en fonction de l'âge et de la durée d'installation ($p=0.18$ et $p=0.303$). On constatait que **les intolérances étaient surtout observées par les médecins ayant une petite patientèle**, 9 médecins rapportant des intolérances avaient moins de 10 patients sous AGLP1 et 6 en avaient entre 10 et 30, 1 seul médecin ayant plus de 50 patients rapportait une tolérance générale médiocre. Les différences étaient cependant non significatives ($p=0.074$)

174 médecins, soit 75% de l'ensemble du panel, **avaient déjà constaté au moins une fois un effet indésirable**. C'est dans la Somme que nous avons observé le moins d'EI, 71.6% des médecins en avaient observé contre 76.5% dans l'Oise et 77.8% dans l'Aisne, la différence n'était toutefois pas significative ($p=0.67$). **Il y avait légèrement plus de femmes** qui ont déclaré observer des EI, 90 contre 84 hommes toujours avec absence de significativité ($p=0.224$). L'âge, la durée d'installation et le nombre de patients n'influaient également pas significativement sur le nombre d'EI constatés ($p=0.876$, $p=0.444$ et $p=0.971$).



B. EI rapportés par les médecins :

Les EI les plus fréquemment observés étaient les **nausées, vomissements et diarrhées**, rapportés par 93.1% de la population de médecin ayant déclaré observer des EI (162). Venaient ensuite **les douleurs abdominales** rapportées par 60.9% de ces MT et la **dyspepsie** à hauteur de 31%. Les hypoglycémies légères ont été observées par 5.2% des médecins, 2 hypoglycémies sévères étaient rapportées (1.15%), 15 pancréatites sans précision (8.6%), 4 réactions allergiques, 1 dysthyroïdie et 7 médecins ont répondu avoir observé d'autres EI non mentionnés dans le questionnaire.

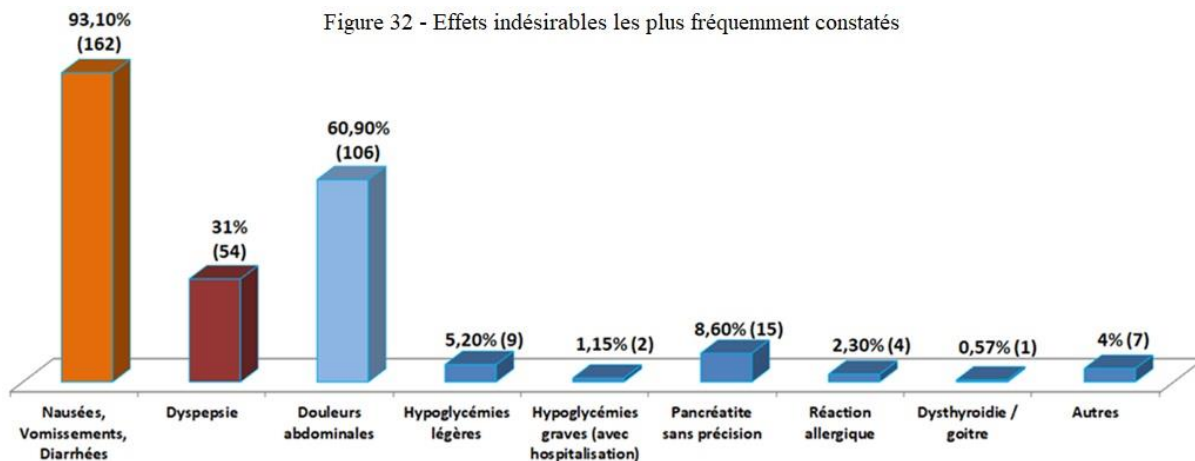
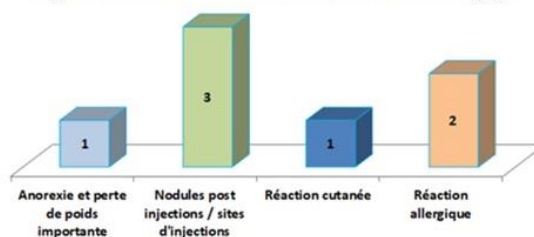


Figure 33 - Autres effets indésirables constatés (7)

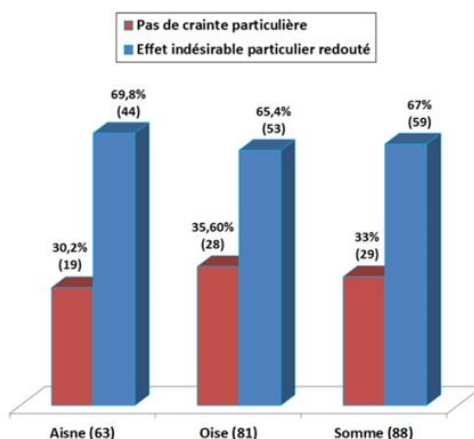


C. Effet(s) indésirable(s) redouté(s) :

Plus des deux tiers des médecins redoutaient un effet indésirable en particulier.

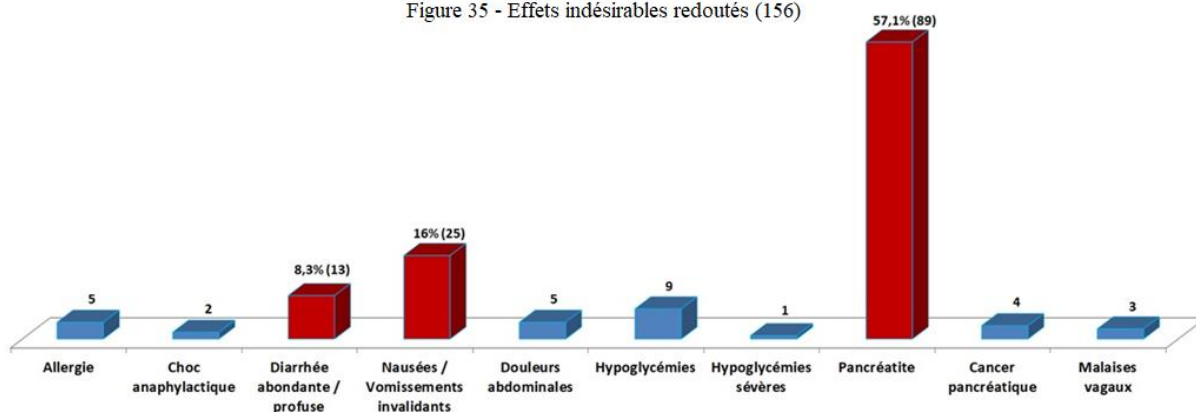
Au total ce sont 156 médecins qui déclaraient craindre un EI. Il y avait une certaine homogénéité entre les départements, dans l'Aisne 69.8% des médecins craignaient un EI contre 65.4% dans l'Oise et 67% dans la Somme soit respectivement 44, 53 et 59 médecins.

Figure 34 - Effets indésirables redoutés en fonction du département



Nous avons observé une **nette majorité de crainte d'atteinte pancréatique**, allant de la lésion sans précision à la pancréatite aigüe ou le cancer du pancréas. Dans un second plan, **les médecins redoutaient les troubles digestifs**, certains mentionnaient que les diarrhées profuses, les douleurs abdominales parfois intenses ou les vomissements poussaient souvent les patients à stopper le traitement dès les premiers symptômes sans attendre quelques jours de plus et sans reconsulter le MT.

Figure 35 - Effets indésirables redoutés (156)

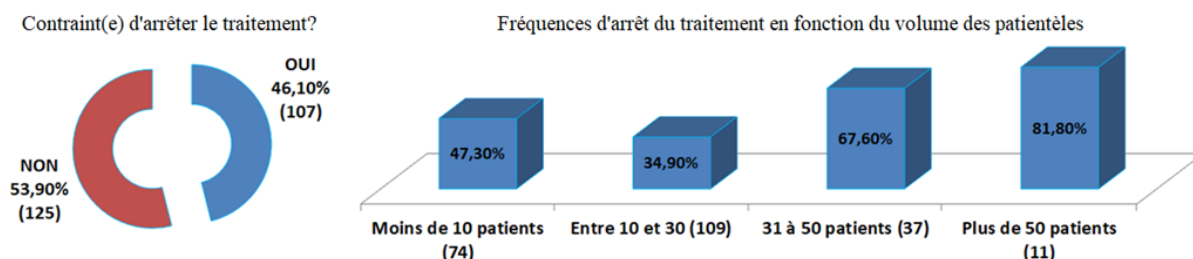


Nous n'avons pas observé de différences significatives en fonction du sexe, de l'âge des médecins, de la durée d'installation ou du nombre de patients suivis ($p=0.124$, $p=0.886$, $p=0.778$ et $p=0.384$). Le fait d'avoir des réticences à la prescription ne semblait pas avoir d'impact significatif sur la crainte d'EI en général ($p=0.3$). **La majorité des médecins déclarant avoir une crainte n'avaient pas de réticences initiales** (122, contre 34 ayant des réticences et une crainte d'EI).

D. Arrêt du traitement :

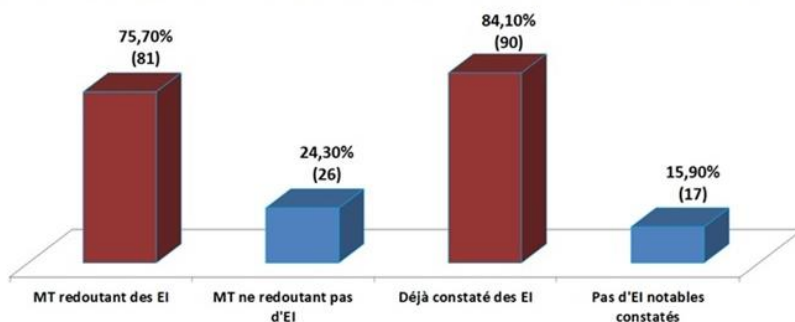
107 médecins, soit 46.1% du panel, déclaraient avoir déjà été contraint au moins une fois **d'interrompre le traitement par AGLP1**, 25 dans l'Aisne, 40 dans l'Oise et 42 dans la Somme (différence non significative, $p=0.493$). Nous avons constaté une quasi équité avec 56 hommes contre 51 femmes sans différence significative ($p=0.598$). Il n'y avait pas de différence en fonction de l'âge des médecins ($p=0.345$) ni en fonction de la durée d'installation ($p=0.144$). **Plus la patientèle était importante et plus les médecins déclaraient avoir déjà été contraints de stopper le traitement** (différence significative, $p=0.001$). Dans l'absolu c'était dans les patientèles allant de moins de 10 à 30 patients que nous avons observé le plus d'arrêt (35 et 38) mais proportionnellement dans chaque catégorie, plus il y avait de patient et plus les médecins déclaraient avoir été contraint d'arrêter le traitement au moins une fois, soit 47.3% des médecins ayant une patientèle inférieure à 10, 34.9% de ceux ayant entre 10 et 30 patients, 67.6% de ceux ayant entre 31 et 50 patients et 81.8% de ceux ayant plus de 50 patients.

Figure 36 - Arrêt du traitement



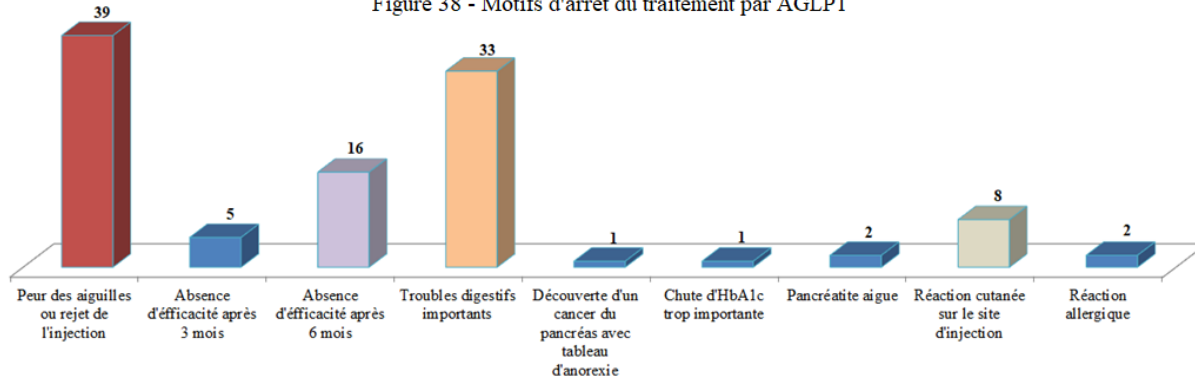
23 MG sur 107 avaient des réticences sur la prescription des AGLP1 (non significatif, $p=0.621$). **Les MT ayant déjà constaté des EI notables arrêtaient plus souvent le traitement** que les MT n'ayant pas remarqué d'EI particulier, la différence était significative ($p=0.004$). Sur les 107 médecins, 84.1% d'entre eux (90) avaient aussi constaté des EI. **Les médecins redoutant un EI étaient significativement plus nombreux à déclarer avoir été contraint d'arrêter le traitement** ($p=0.012$), sur les 107 médecins 81 (75.7%) redoutaient la survenue d'un EI.

Figure 37 - MT ayant déjà arrêté le traitement, en fonction de la crainte et du constat d'EI notables



Concernant les motifs d'arrêt, **39 médecins** déclaraient que la peur des aiguilles ou le rejet de l'injection était le motif principal, **5 médecins** disaient avoir stoppé le traitement après 3 mois sans efficacité, **16** après 6 mois, **33** compte tenu de troubles digestifs importants (vomissements, diarrhées profuses et troubles digestifs sans précision), 1 médecin déclarait avoir découvert un cancer du pancréas avec un tableau d'anorexie dans les mois suivant l'introduction du traitement, 1 autre déclarait avoir arrêté suite à une chute de l'HbA1c trop importante, 2 pancréatites aiguës étaient mentionnées et les 10 autres praticiens ont fait part d'évènements allergiques dont 8 avec inflammation cutanée sur le site d'injection. Il n'était observé aucune différence significative selon les groupes étudiés.

Figure 38 - Motifs d'arrêt du traitement par AGLP1



IV. DISCUSSION

1. METHODOLOGIE ET FORCE DE L'ETUDE

Le questionnaire était composé majoritairement de QCM pour réduire le temps à y consacrer et espérer un grand nombre de réponses. Les différentes études chez les professionnels de santé en secteur ambulatoire ont en général un taux de réponse variant entre 20 et 50% et cette étude, avec un taux de participation de 59.77%, ou 51.6% après exclusion des questionnaires incomplets, se situe dans la moyenne haute des taux de réponse.

Avec un nombre de réponses exploitables de 232 sur environ 2 170 médecins généralistes en Picardie en 2018 [27], notre échantillon pourrait représenter 10.7% des médecins généralistes picards. Cette représentativité reste relative compte tenu du fait que nous n'avons à aucun moment demandé si les médecins exerceraient à temps plein et/ou exclusivement en activité libérale, nous n'avons pas non plus demandé la zone géographique précise ainsi que la pratique rurale, semi rurale ou urbaine.

2. CONFRONTATION DES RESULTATS AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

A. Age et sexe des médecins :

Dans notre panel nous avons 232 médecins dont 116 femmes et 116 hommes soit 50% de chaque sexe. Selon l'atlas du 1^{er} janvier 2018 du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) [27 – p70], les femmes représentaient 48.2% des effectifs de médecins généralistes en activité régulière. Cette proportion de plus en plus importante de femmes est également observée chez les spécialistes passant de 40.8% en 2010 à 46.8 % en 2018.

Nous avons une majorité de femmes dans le groupe des moins de 40 ans, résultat s'inversant totalement dans le groupe des plus de 40 ans, ce qui est semblable aux données présentes dans la littérature. Cette proportion importante de jeunes médecins femmes observée depuis plusieurs années est à l'origine de la féminisation de la profession au fil du renouvellement des générations. Toutes spécialités confondues, 59 % des 8600 nouveaux médecins inscrits au CNOM au cours de l'année 2017 étaient des femmes.

Concernant l'âge des médecins, bien que notre étude se soit faite par tranche d'âge et non par âge exact, nous avons tout de même constaté que 144 médecins avaient plus de 40 ans soit 62% de la totalité des médecins sondés ce qui rejoint les chiffres connus avec un âge médian de 50.6 ans en 2018 [27]. La pyramide des âges [Annexe 8] des généralistes en activité régulière confirme un vieillissement qui ne se majore plus alors que pour les autres cohortes de médecins (autres spécialités médicales et spécialités chirurgicales) l'on note un léger rajeunissement.

B. Répartition des médecins :

Nous avons dans nos trois départements, 63 MG dans l'Aisne, 81 dans l'Oise et 88 dans la Somme soit 27% des médecins sondés dans l'Aisne, 35% dans l'Oise et 38% dans la Somme, ces données sont encore une fois très proches de celles fournies par le CNOM. Selon le CNOM [27 - p77 à 78] nous avons 2170 médecins généralistes installés en Picardie en 2018, dont 504 dans l'Aisne, 813 dans l'Oise et 853 dans la Somme, soit respectivement 23.2%, 37.5% et 39.3% de l'ensemble des MG.

Aux vues de ces résultats et bien que la randomisation n'ait pas été classique avec appel aléatoire de chaque médecin séparément, nous pouvons constater que la population de médecins incluse dans notre analyse serait plutôt fidèle à la démographie actuelle et semblerait donc représentative de la population de MG en Picardie.

3. REPONSES A L'OBJECTIF PRINCIPAL :

A. Connaissance des AGLP1 et fréquence de prescription :

La totalité des médecins sondés connaissait les AGLP1 et 64.2% d'entre eux en prescrivent régulièrement ou très régulièrement avec une majorité d'hommes âgés de plus de 40 ans, ce qui semble tout à fait cohérent puisque ce sont également les hommes qui déclaraient avoir les plus grandes patientèles.

Notre question sur la fréquence de prescription avait pour objectif de savoir simplement si les médecins estimaient prescrire souvent ou non les AGLP1, ce qui semblerait être le cas pour 149 médecins du panel, les 83 autres praticiens étaient très majoritairement de jeunes médecins qui déclaraient prescrire moins souvent (60 installés depuis moins de 15 ans dont 50 de moins de 40 ans). Ces chiffres sont cohérents avec la pratique puisque les médecins plus âgés et installés depuis plus longtemps ont logiquement une patientèle plus volumineuse avec plus de patients chroniques, plus de diabétiques de type II et plus de patients potentiellement traités par AGLP1.

Toutefois, il aurait été enrichissant d'approfondir la question sur le volume de chaque patientèle ainsi que le nombre de patient diabétique suivi. Pour être plus précis il aurait été intéressant de ne pas parler en fréquence comme nous l'avons fait mais plutôt en nombre de renouvellement hebdomadaire ou mensuel, nous aurions eu un meilleur reflet de la pratique courante de chacun des praticiens. Les chiffres concrets de l'assurance maladie auraient été un véritable atout pour coller au plus proche de la réalité, une étude plus vaste et avec plus de moyens serait probablement complémentaire à ce niveau.

La durée d'installation et l'expérience acquise après de nombreuses années influent indubitablement sur l'aisance et la fréquence de prescription et peut aussi être un axe essentiel à développer qui expliquerait probablement tout ou partie des disparités observées dans l'étude lorsque nous avons comparé hommes et femmes, médecins plus ou moins âgés et plus ou moins expérimentés.

Un autre élément non évoqué dans notre étude pourrait influencer significativement le taux de prescription, il s'agit de l'accessibilité aux différents soignants. Il peut exister une nette différence de prise en charge entre départements voire même entre les villes. Dans l'étude réalisée par la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) d'octobre 2018 [28] il était mis en évidence que dans les zones sous dotées en médecins (généralistes au premier plan puis spécialistes) certains patients préféreraient renoncer à consulter compte tenu du délai d'attente, et, comme le montrait le Schéma Régionale d'Organisation des Soins (SROS) faite par l'Agence Régionale de Santé (ARS) des Hauts-de-France en 2011 [29] la région Picarde se situait aux derniers rangs de la France Métropolitaine pour la densité de la plupart des professionnels de santé [Annexe 9]. De plus, concernant les volumes des patientèles en 2017, ils étaient conséquents et comparables entre l'Oise et l'Aisne (2132 patients par MG dans l'Aisne, 2190 dans l'Oise) et en léger retrait dans la Somme avec 1893 patients par médecins, probablement en lien avec le fait que ce soit également le département le mieux doté en médecins généralistes [30]. Dans l'ensemble ces chiffres ont peu évolué et le retentissement sur la qualité du suivi devrait vraisemblablement en être impacté dans certaines zones géographiques. La comparaison des zones sous dotés avec celles mieux fournies en médecins aurait certainement permis d'observer une variation notable du taux de prescription (zones sous dotés avec plus de patient par praticien, un volume de patient diabétique certainement plus important donc une fréquence de prescription probablement impactée), la division en sous-groupes pour classer les praticiens en ruraux, semi ruraux ou citadins auraient déjà été une première avancée.

Selon la même enquête sur les délais d'attente il était déterminé qu'un rendez-vous sur deux avec un médecin généraliste était obtenu en moins de deux jours mais pour certaines spécialités médicales avec un maillage de répartition nationale bien moindre, ces délais d'attente pouvaient être de plus de deux mois. Toutefois, les délais étaient réduits quel que soit le professionnel contacté lorsque la demande de rendez-vous était liée à l'apparition ou à l'aggravation de symptômes. La thèse du Dr TEMPLEMENT Thibaut [31] allait dans ce sens, le délai moyen pour obtenir une consultation avec un MG en Picardie était de 1,66 jour en 2017.

Toutes ces constatations appuient les résultats observés dans notre analyse et pourraient être des éléments de réponse expliquant pourquoi les médecins généralistes se placent comme premiers prescripteurs avec les endocrinologues.

B. Qui sont les premiers prescripteurs ?

Les médecins sondés estimaient être les premiers prescripteurs avec les endocrinologues qui resteraient les initiateurs préférentiels dans respectivement 61.6% et 92.2% des cas. Cela est en concordance avec les données retrouvées dans la littérature. En 2015, les médecins généralistes étaient les principaux initiateurs des traitements anti-diabétiques dont les injectables à hauteur de 46% [9]. Les spécialistes étaient beaucoup plus impliqués dans les modifications et/ou l'intensification thérapeutique. En ce qui concerne les AGLP1, 47% des intensifications étaient réalisées à l'hôpital, 22% par des endocrinologues libéraux et 28% par les médecins généralistes [Annexe 10].

Une thèse de médecine générale réalisée sur des MG normands en 2018 par le Dr VERBEKE Amandine [32] mettait en évidence une toute autre approche. Sur les 16 médecins de son étude, un seul déclarait prescrire les AGLP1 et plutôt par défaut lorsqu'il n'obtenait pas d'avis spécialisé rapidement. La faible puissance de l'étude et le recrutement opportuniste des médecins de l'échantillon peut toutefois nous faire nous interroger sur la représentativité par rapport à la population globale des médecins généralistes, d'autant que ces données paraissent aller à l'encontre de celles déjà connues à ce jour. Cependant, cette analyse met en évidence le fait qu'il existerait encore un certain rejet de ce genre de thérapeutique par une partie des médecins traitants et il serait intéressant d'approfondir cet aspect par une nouvelle étude qualitative dédiée de plus grande envergure.

En ce qui concerne notre région en 2019, il semblerait que les diabétologues aient un rôle prépondérant dans le suivi du diabète de type II en restant les conseillers privilégiés en cas d'introduction de nouvelles molécules et/ou complications, ils sont présents en guise d'experts sur la pathologie et sont consultés en cas de difficultés thérapeutiques.

C. VICTOZA et TRULICITY en tête de file :

En 2015 nous avions 73% des diabétiques de types II qui recevaient un traitement par ADO uniquement, 27% bénéficiaient d'un traitement injectable (insuline incluse) et seulement 5% étaient sous A-GLP1, la monothérapie orale par METFORMINE restait le schéma le plus répandu [Annexe 11 et 12]. Nous étions à l'époque encore dans les prémices de ce genre de

thérapeutiques, cette étude est actuellement toujours en cours et sera actualisée fin d'année 2019 avec les nouvelles données sur le taux de prescription de chaque type de traitement.

Dans notre étude, les médecins interrogés prescrivaient surtout le VICTOZA® et le TRULICITY® (52.6 et 28.5%). C'est une fois encore cohérent pour le VICTOZA® qui est une des molécules les plus anciennes sur le marché et une des plus éprouvées, la posologie en une injection par jour était sûrement un des autres facteurs la rendant plus attractive pour les médecins traitants. On constate cependant une stabilité de délivrance depuis 2014 et une légère inflexion depuis 2016 mettant en évidence le fait qu'il y aurait probablement peu de nouvelles introductions depuis l'arrivée du TRULICITY [Annexe 13].

Concernant le TRULICITY, la posologie en une seule injection par semaine avec une très bonne tolérance clinique pourrait expliquer sa croissance en nombre de prescription en France ces dernières années [Annexe 13].

A l'aide des données fournies par le laboratoire NOVONORDISK sur les chiffres de ventes et de délivrances des AGLP1 en officines en France et à l'aide de l'observatoire des AGLP1 nous pouvons d'ores et déjà extrapoler sur une hausse globale de leur utilisation toutes molécules confondues [Annexes 14 – 15 et 16].

D. Précaution(s) particulière(s) avant l'introduction :

En regardant en détail les résultats obtenus dans notre étude, on constate que près de la moitié des médecins ne réaliseraient aucun examen spécifique complémentaire (43.1%) mais 45.7% des sondés déclaraient tout de même réaliser une biologie avant.

En toute logique il faut objectiver l'hyperglycémie avec au minimum une glycémie à jeun et une HbA1c. La question n'était probablement pas assez précise sur ce point. Peut-être aurions-nous dû expliquer clairement que le but était de savoir si les médecins du panel pensaient qu'un examen ou un avis spécifique était à demander avant toute introduction d'AGLP1, ce qui n'est pas encore le cas à ce jour puisqu'il n'existe pas de test simple démocratisable permettant de préjuger si le traitement sera efficace et/ou bien toléré, il subsiste donc le test clinique lorsque les indications sont là.

D'autres part, 3.5% (8) des MG demandaient un bilan d'imagerie avec une échographie du pancréas et 19% (44) des sondés demandaient un avis préalable systématique auprès d'un endocrinologue ce qui pourrait être interprété comme une absence d'aisance à la prescription chez ces médecins qui préfèrent avoir l'aval du spécialiste pour limiter un risque hypothétique quelconque que nous aurions pu rechercher avec une question à réponse

ouverte. Dans la thèse du Dr VERBREKE [32], les médecins déclaraient ne pas maîtriser suffisamment les AGLP1 pour les prescrire et confiaient donc la prise en charge à un expert diabétologue. Parallèlement ils mentionnaient le fait qu'ils ne souhaitaient pas bénéficier de formation supplémentaire à cet effet. Le Dr VERBEKE suggérait donc que certains médecins pouvaient ne pas « se sentir en charge » de ce type de prescription ou encore qu'ils n'étaient pas convaincus de l'efficacité. Il serait pertinent de demander les raisons à cela.

A une ère de personnalisation thérapeutique dans laquelle la place du médecin de famille a été revue afin qu'il soit le coordinateur des soins, il serait intéressant d'étudier le rapport des soignants entre eux, notamment des médecins généralistes avec les spécialistes comme les endocrinologues. N'y aurait-il pas une différence de recours aux spécialistes des médecins plus âgés et probablement plus autonomes car ayant connu la prise en charge médicale avant le « parcours de soin » instauré en 2004 [33] face à des générations de médecins plus récentes, formées à la pluridisciplinarité et s'associant dans des maisons de santé pour un travail de groupe ? Parcours de soins, rappelons-le, initialement mis en place pour favoriser les échanges inter spécialités à une époque où les médecins travaillaient plus isolément et de façon plus autonome. Aucune étude récente n'établit de lien direct sur cet aspect même si la différence de pratique est immuable au fil des décennies, des avancées scientifiques et parfois sociologiques. Dans notre étude nous n'avons pas mis en évidence de différence notable concernant le recours aux spécialistes, 9.1% des moins de 40 ans demanderaient un avis au diabétologue avant toute introduction contre 9.9% des plus de 40 ans. Toutefois, si l'on souhaite comparer les générations de soignants avant et après la refonte du parcours de soins (2004) et compte tenu que les médecins ayant un minimum d'expérience de cette période ont aujourd'hui plus de 50 ans, il faudrait donc comparer l'adressage aux spécialistes des plus et moins de 50 ans, ce que nous n'avons pas fait. Cette fréquence de recours au spécialiste influencerait-elle sur la fréquence et l'aisance de prescription des médecins généralistes ?

Concernant notre objectif principal et bien que de nombreux points restent encore à approfondir, nous pouvons estimer d'après l'analyse des résultats que la prescription des AGLP1 semblerait bien être entrée dans la pratique courante des médecins généralistes picards.

4. REPONSES AUX OBJECTIFS SECONDAIRES

A. Connaissances des indications et attentes vis-à-vis des AGLP1 :

Globalement, les médecins interrogés connaissaient les indications même s'il semblerait qu'il s'agisse surtout de celles de l'HAS de 2013 et non celles mises en avant par

la SFD en 2017, ce qui expliquerait pourquoi une majorité des MT n'introduit les AGLP1 qu'après la METFORMINE (69.8%), souvent en dernière intention après avoir essayé d'autres ADO (31.5%) et avant l'insulinothérapie même si l'association avec cette dernière n'était pas un frein en soit pour plus de la moitié des médecins sondés.

Nous ne savons pas précisément pourquoi les médecins préconisaient de ne pas prescrire au-delà des 75 ans révolus, la fragilité ou la survenue de cancers plus fréquents à un âge avancé pourraient être des arguments expliquant une telle vision, mais sans interrogatoire précis nous ne pouvons que supputer sur les causes menant à cette pratique. La SFD quant à elle craint une attitude thérapeutique trop peu exigeante chez les patients âgés dit « en bonne santé » et un traitement trop intensif chez des sujets âgés « fragiles ». Elle recommande chez les patients autonomes et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante, de leur faire bénéficier des mêmes cibles thérapeutiques que les sujets plus jeunes. Pour les personnes plus fragiles la priorité est d'éviter les complications aiguës dues au diabète, les complications infectieuses et les hypoglycémies. Ce risque hypoglycémique existe sous sulfamides, répaglinide et insuline, et il est plus important, avec ces médicaments, lorsque le taux d'HbA1c est inférieur à 7 %.

Les modifications des habitudes de prescriptions sont souvent longues à obtenir et compte tenue de certaines controverses dont celle du MEDIATOR® ou de l'ADVANDIA® nous pouvons comprendre pourquoi les praticiens aiment à avoir de nombreuses études rassurantes et suffisamment de recul pour maîtriser les traitements avant de les intégrer à leur arsenal thérapeutique.

Concernant les attentes en comparaison avec les ADO, les médecins estimaient avoir une amélioration ou une stabilité du bilan lipidique, une amélioration de l'HbA1c de 1 à 2%, une meilleure observance et moins d'hypoglycémie, ce qui est en totale concordance avec les données présentes dans la littérature.

Les dernières études de sécurité cardiovasculaire mettaient en évidence une amélioration du bilan lipidique et plus globalement une amélioration du risque cardiovasculaire. Dans l'étude SUSTAIN 7, financée par NOVONORDISK [34], comparant le SEMAGLUTIDE au DULAGLUTIDE, l'HbA1c était réduite de 1 à 1.5 point en moyenne en fonction du traitement et du dosage choisi et la perte de poids y était constante peu importe la molécule utilisée, 2.3 à 6Kg suivant la posologie. Concernant le risque d'hypoglycémie, on sait qu'il est principalement lié à l'association avec une autre classe médicamenteuse, comme les sulfamides hypoglycémifiants. Enfin, concernant l'observance thérapeutique, une étude

centrée sur le patient uniquement serait intéressante pour approfondir la question. Actuellement, on sait que les traitements injectables sont un frein à eux seuls et que parfois le patient refuse directement le traitement pour cet unique motif. L'arrivée sur le marché de nouvelles formes orales devrait probablement améliorer cela.

B. Les réticences à la prescription des médecins généralistes :

67.2% des médecins sondés auraient une crainte vis à vis des AGLP1, quasi exclusivement concernant la survenue d'évènements digestifs comme la pancréatite aiguë. 19.8% des MG avaient des réticences à la prescription avec une nette prédominance de femmes et de médecins de moins de 40 ans, le principal motif évoqué était celui du manque d'expérience vis-à-vis de ces nouveaux traitements. Ce chiffre paraît assez élevé si nous le rapportons à la population générale. Puisque nous prescrivons rarement un traitement que nous ne maîtrisons pas et pour lequel nous nourrissons quelques griefs, cela pourrait signifier que près de 20% des médecins généralistes seraient susceptible de ne pas prescrire les AGLP1. Cependant, il est étonnant d'avoir 20% de réticences déclarées mais uniquement 2 compléments de réponse à la question ouverte, surtout pour des réticences aux causes multiples et dont seul quelques orientations étaient mises à disposition dans nos réponses suggérées. Le volume de question a certainement freiné les MG qui n'ont alors pas répondu en dehors des propositions faites dans le QCM. Une fois de plus, une étude qualitative de grande envergure permettrait d'étayer les motifs de désapprobation des médecins.

Compte tenu des différentes controverses que nous avons expliqué en introduction, nous nous attendions à la présence significative de critiques à cet effet, et ce fût le cas. Cependant, pas un seul des médecins interrogés n'a exprimé être craintif pour autre chose que les pancréatites et le cancer du pancréas ce qui met en lumière une nécessité de poursuivre les études pour officialiser dès que possible les résultats, qu'ils soient en faveur ou non de la survenue de tels évènements. Dans notre question ouverte nous n'avons volontairement pas orienté les médecins vers l'une ou l'autre des controverses afin d'observer au mieux leur état d'esprit sans risquer la présence d'un biais de mémorisation. Il semblerait également que la confiance envers les différentes instances dont l'HAS ne soit pas ébranlée, en tout cas dans le panel de médecins interrogés.

Un seul médecin parmi 232 nous a clairement dit être mis en porte-à-faux par la sécurité sociale concernant le prix du traitement. C'est évidemment un élément à prendre en considération dans une prise en charge globale du patient et dans un objectif bénéfices / risques et coût à maîtriser, surtout dans une époque où la sphère financière rentre

intégralement dans le processus de soin. Le motif du tarif de ces traitements revient régulièrement dans la presse médicale et dans les différentes études, aussi il est étonnant de ne pas avoir eu plus de réponses de ce type. Les ROSP, rémunérations forfaitaires offertes par la sécurité sociale aux médecins conventionnés secteur I sous réserve d'atteinte de certains objectifs de santé publique pré établis, pourraient influencer positivement ou négativement la façon de prescrire des médecins généralistes et c'est bien là son objectif. La frontière visant à favoriser une médecine plutôt qu'une autre en occultant la personnalisation des soins est ténue. L'indépendance vis-à-vis des laboratoires pharmaceutiques est parfois mise en doute et certains médecins se sentent obligés de prescrire une molécule plutôt qu'une autre sous peine de sanction financière. Bien qu'il soit parfois délicat d'admettre que la motivation économique soit mise en avant, il n'en reste pas moins que les ROSP ont été instauré pour inciter les médecins à respecter les recommandations de bonnes pratiques, dont celles de l'HAS, leur évolution pourrait donc favoriser le changement de pratique des médecins.

C. Les effets secondaires redoutés et observés :

Dans notre étude, les médecins estimaient attendre moins d'EI sous AGLP1 versus ADO, plus de 90% d'entre eux disaient également que le traitement était en général très bien toléré et l'observance attendue en était d'ailleurs nettement améliorée selon 70.7% des médecins interrogés ce qui peut paraître discordant avec le nombre important de ces mêmes médecins « craignant » un EI (67.2%) et les 75% déclarant avoir déjà observé au moins une fois un EI notable dont la diarrhée, les vomissements et les douleurs abdominales en priorité.

La pancréatite aigüe et le cancer du pancréas restaient les deux grandes causes redoutées par les MG. 15 médecins déclaraient avoir déjà observé une pancréatite sans plus de précision et 1 médecin déclarait avoir découvert un cancer du pancréas dans les mois suivant l'introduction du traitement. Le ratio dans notre population paraît très élevé par rapport aux incidences réelles connues de ces pathologies en France [34], [35]. Toutefois, savoir si l'imputabilité de l'AGLP1 dans la survenue de ces événements a été posée n'a pas été demandé.

Dans notre questionnaire nous avons étudié un ordre de grandeur afin de savoir quels étaient les EI les plus souvent observés par les médecins. Ces EI seraient digestifs dans 93.6% des cas avec les nausées et vomissements au premier plan. Nous ne pouvons cependant pas confronter fidèlement les résultats à ceux de la littérature qui traitent en général la question par fréquence de survenue et par type d'évènement. Dans l'étude SUSTAIN 7 [36], « les troubles gastro-intestinaux » ont également été l'évènement indésirable le plus fréquemment signalé, survenant chez 33 à 48% des patients en fonction du traitement utilisé. Tout comme

mis en évidence dans notre étude, ils étaient la raison la plus fréquente d'arrêt du traitement. A ce propos, dans notre étude et en dehors des troubles digestifs, la « peur des aiguilles ou le rejet de l'injection » était le second motif d'arrêt, suivi des réactions allergiques.

Etant donné le fait que les patients diabétiques ont un risque cardio-vasculaire accru du fait de la pathologie et de ses comorbidités, il a été établi la nécessité de démontrer l'innocuité cardio-vasculaire des traitements. Depuis 2008 et la controverse sur la Rosiglitazone [37], la Food & Drug Administration exige de tout nouvel anti-hyperglycémiant mis sur le marché qu'il démontre sa sécurité cardiovasculaire par une étude dédiée, il en va de même pour l'Agence Européenne du Médicament depuis 2010. Nous nous attendions à observer nombre de médecin ayant toujours quelques méfiances résiduelles de cette époque mais les craintes cardiovasculaires sembleraient très rares et les médecins sondés prescrivaient préférentiellement les AGLP1 chez les patients à risque CV élevés ou modérés ce qui rejoint les recommandations actuelles.

Dans notre étude seul 2.6% (6) des médecins réaliseraient ou demanderaient un électrocardiogramme avant l'introduction du traitement, aucun autre examen a visée cardiovasculaire n'a été proposé. Il en va de même pour les craintes d'EI, aucun d'ordre cardiovasculaire n'a été mentionné par les médecins interrogés. Cette information peut être interprétée comme une réassurance des médecins sur ce point, probablement dans les suites des dernières études déjà évoquées, mais nous ne pouvons pas en être certains.

Nous avons volontairement choisis de ne pas traiter des risques CV déjà longuement élaborés dans la littérature. C'est probablement un manque qu'il faudrait corriger en prolongeant notre travail puisque c'est là un argument supplémentaire important, tant sur le plan scientifique que marketing, pouvant expliquer à ce jour la croissance régulière de prescription de ces molécules par les différents praticiens. La plupart des résultats mettant en exergue l'effet cardioprotecteur des AGLP1 sont bien détaillés dans l'article réalisé pour la journée nationale du diplôme d'études spécialisées (DES) d'endocrinologie de 2019 [38]. Il aurait été très intéressant de connaître l'impact de ces études sur la pratique des médecins généralistes picards.

En dehors des EI graves relevant de la déclaration à la pharmacovigilance, une comptabilité des EI simples par le biais d'une banque de données référençant ce genre d'évènements permettrait d'établir la fréquence précise de chaque effet indésirable. Cependant, l'enregistrement des données serait chronophage pour les médecins et probablement peu informatif compte tenu des connaissances déjà en notre possession.

V. CONCLUSION

L'utilisation des AGLP1, dont le VICTOZA® et le TRULICITY® en sont les fers de lance, semble bien être entrée dans la pratique courante des médecins généralistes picards en 2019. Les omnipraticiens se placent d'ailleurs en prescripteurs principaux avec l'endocrinologue qui reste l'expert référent en cas d'intégration de nouvelle molécule ou en cas de complication. La fréquence de prescription est en hausse depuis 2015 et la poursuite des analyses des informations obtenues par l'observatoire des AGLP1 prévue fin 2019 permettra de comparer réellement le volume de prescription par rapport aux autres classes médicamenteuses.

Le médecin traitant étant le principal soignant et interlocuteur du patient diabétique (facilité de consultation en regard des délais de rendez-vous chez un spécialiste d'organe), sa vision de la pathologie et de ses traitements doit être actualisée au fil des avancées thérapeutiques. Il doit être en mesure de proposer le traitement le plus adapté en fonction du profil de chaque patient.

Concernant les AGLP1, les indications, les recommandations et les prises de positions des sociétés d'experts sont bien connues des praticiens, toutefois, les modifications des pratiques sont longues à obtenir et à l'heure où les médecins disposent de sources d'informations multiples et internationales il n'est pas chose aisée que d'orienter sa pratique au regard de ces indications parfois contradictoires. Bientôt 7 ans après les dernières recommandations de la HAS et malgré les modifications régulières apportées par les sociétés d'expert dont la SFD en octobre 2017, il n'en reste pas moins que la majorité des médecins de notre étude semble avoir conservé les recommandations de la HAS de 2013 comme références, la confiance n'a donc pas été ébranlée par les anciennes controverses débutant il y a plus de 10 ans.

Il semblerait que l'expérience et le volume des patientèles influent significativement sur l'aisance à la prescription. Ainsi, en toute logique, les médecins de 40 ans et plus avec des patientèles volumineuses prescrivent d'avantage que les plus jeunes.

Sans pouvoir conclure à une autogestion du médecin généraliste vis-à-vis du patient diabétique, il en ressort que seul 19% d'entre eux demandent un avis spécialisé avant l'introduction du traitement. Dans un même temps, alors que les attentes semblent favorables, 20% ont des réticences à la prescription et plus des deux tiers ont une crainte concernant la survenue d'au moins un effet indésirable. L'arrêt du traitement reste très fréquent et les motifs sont d'ordre digestifs dans 53% des cas, la peur (ou le rejet) de l'injectable est la seconde

cause évoquée, responsable de 36.4% des interruptions. L'arrivée sur le marché d'une forme orale modifiera très certainement l'acceptation des AGLP1 par les patients. La crainte de troubles digestifs est justifiée compte tenu de leurs fréquences réelles mais les effets indésirables graves restent rares et dans ce contexte il est étonnant que la crainte de pancréatite aiguë et de cancer reste profondément ancrée dans la mémoire des médecins généralistes. Le fait que les dernières études ne mettent pas en évidence de lien direct n'a visiblement pas convaincu et l'absence de position ferme des sociétés d'experts sur ces sujets n'a pas permis de réassurer le milieu médical tout comme cela a déjà été fait concernant les risques cardiovasculaires. Du travail dans ce domaine reste à faire. Une étude portant sur les motifs et le nombre d'hospitalisations annuelles chez les patients sous AGLP1 permettrait d'y voir plus claire. Cet item pourrait devenir un critère qualité du suivi des patients atteints de diabète.

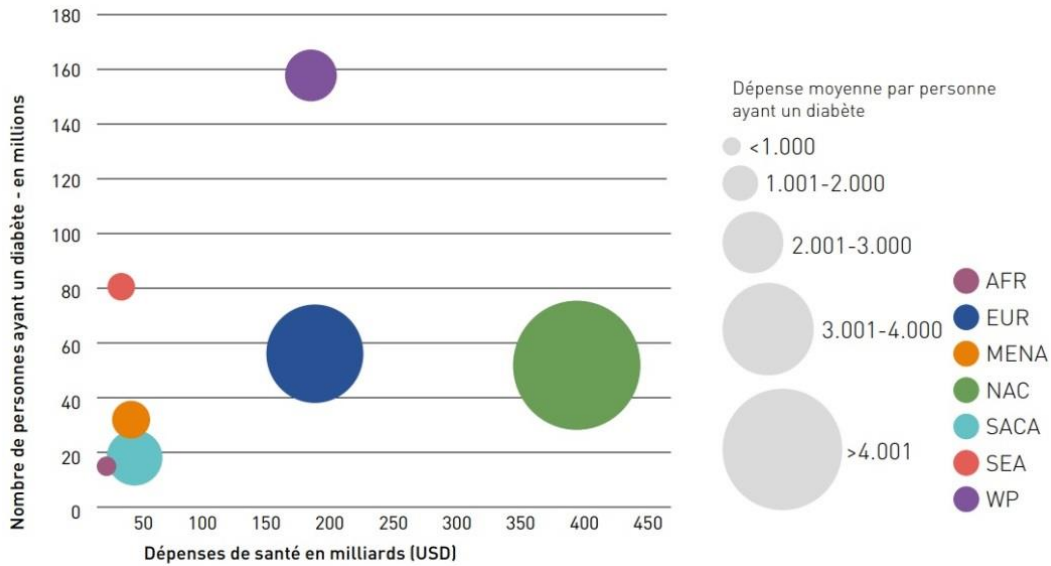
Enfin et d'une façon plus globale, une enquête sur l'intégration des nouveaux traitements dans l'arsenal thérapeutique par les médecins généralistes apporterait beaucoup dans la compréhension des besoins en informations. Il serait très intéressant de savoir pourquoi et comment les médecins changent de pratique, quelles sont leurs attentes lors de l'arrivée sur le marché de nouvelles thérapeutiques, quels reculs estiment-ils légitimes et viables avant de les prescrire.

VI - Annexes

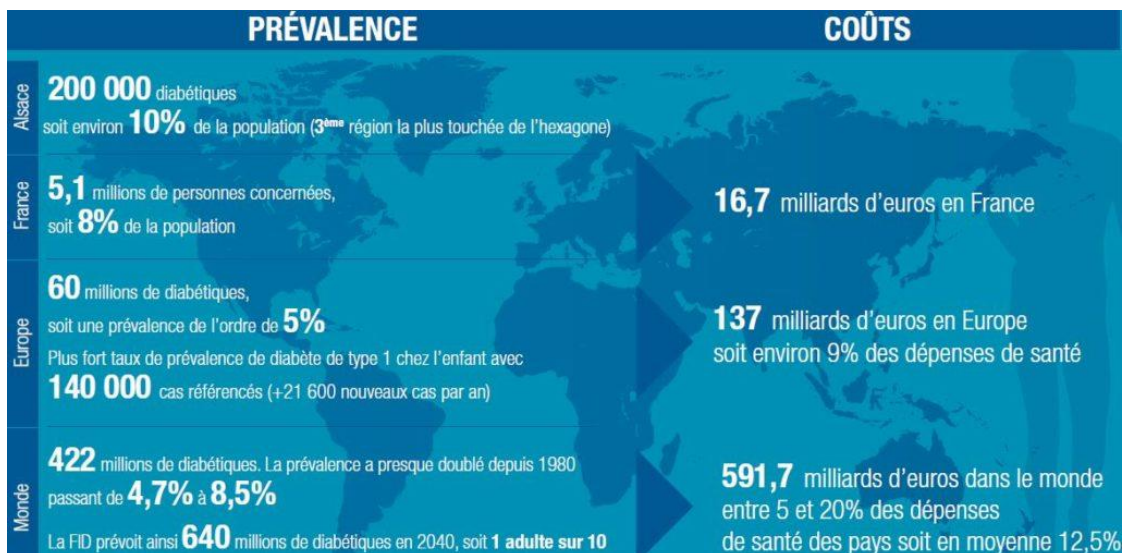
[Annexe 1] : écart des dépenses dans le diabète

Écart de dépenses dans le diabète

Le montant total dépensé et le montant par personne dépensé varient énormément entre les différentes régions de la FID



[Annexe 2] – Données actualisées en 2016 – Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la Fédération Internationale du Diabète (FID) et Institut National de Veille Sanitaire (INVS)



[Annexe 3] - prévalence brute du diabète en Picardie en 2016 (SNDS-DCIR)

Prévalence brute du diabète traité pharmacologiquement par département en France en 2016 et variation de la prévalence départementale standardisée* par rapport à la valeur nationale

département		nombre de personnes diabétiques**	prévalence brute*** %	variation de la prévalence standardisée* par rapport à la valeur nationale
002	Aisne	34100	6,35%	1,25
060	Oise	42744	5,17%	1,14
080	Somme	33629	5,89%	1,18

*: standardisation sur la structure d'âge de la population européenne : Eurostat, EU-27

** : personnes, identifiées dans les données de l'Assurance Maladie, tous régimes d'Assurance maladie confondus, ayant eu une délivrance d'antidiabétiques oraux et/ou d'analogues du GLP-1 ou d'insuline à au moins 3 dates différentes au cours de l'année (2 si au moins un grand conditionnement délivré)

***: population de référence= moyenne de la population Insee des années 2016 et 2017

Champ : France entière hors Mayotte

Source: SNDS-DCIR ; exploitation Santé publique France

[Annexe 4] – actions des A-GLP1

Pancréas endocrine	Estomac	Système nerveux central Hypothalamus
↑ Sécrétion d'insuline ↑ Biosynthèse d'insuline ↑ Prolifération des cellules β ↓ Apoptose des cellules β ↓ Sécrétion de glucagon ↑ Sécrétion de somatostatine	Ralentissement de la vidange gastrique ↓ Sécrétion d'acide	↓ Appétit ↑ Sentiment de satiété (diminution de la prise alimentaire et boisson)

[Annexe 5] – Les différents A-GLP1 sur le marché en France

Composé	Nom Commercial	Demi-vie	Dosage	Administration
EXENATIDE	BYETTA®	2 à 4 heures	5/10 µg	2x/jour
EXENATIDE LP	BYDUREON®	7 à 14 jours	2 mg	1x/semaine
DULAGLUTIDE	TRULICITY®	5 jours	0,75/1,5 mg	1x/semaine
LIRAGLUTIDE	VICTOZA®	13 heures	0,6/1,2/1,8 mg	1x/jour
SEMAGLUTIDE	OZEMPIC®	1 semaine	0,25/0,5/1 mg	1x/semaine

[Annexe 6] – objectifs d’HbA_{1c} selon le profil du patient (SFD)

Tableau I. Objectifs d’HbA_{1c} selon le profil du patient.

Profil du patient		HbA _{1c} cible
Cas général	La plupart des patients avec un DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l’espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : – avec une comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) – ou avec des complications macro-vasculaires évoluées – ou ayant une longue durée d’évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s’avère difficile à atteindre car l’intensification thérapeutique provoque des hypoglycémies sévères	≤ 8 %
Personnes âgées ²	Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d’un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l’espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles » à l’état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée »	≤ 8 %
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d’une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d’un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L
Patients avec antécédents (ATCD) cardiovasculaires	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	ATCD de maladie cardiovasculaire considérée comme évoluée ³	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC) ⁴	IRC modérée (stades 3A et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère et terminale (stade 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l’être (diabète préexistant à la grossesse)	Avant d’envisager la grossesse	≤ 6,5 %
	Durant la grossesse	≤ 6,5 %
		glycémies < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 heures

¹ Sous réserve d’être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des modifications thérapeutiques du mode de vie puis, en cas d’échec, par un ou plusieurs traitements ne provoquant pas d’hypoglycémie.

² De manière générale, chez les sujets âgés, il est essentiel de minimiser le risque d’hypoglycémie, notamment d’hypoglycémie sévère. Ce risque existe sous sulfamides hypoglycémisants (« sulfamides » dans ce texte), répaglinide, et insuline, et il est plus important lorsque l’HbA_{1c} est inférieure à 7 %.

³ Infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère (atteinte du tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l’artère interventriculaire antérieure proximale), atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques), artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois).

⁴ Stades 3A : débit de filtration glomérulaire (DFG) entre 45 et 59 mL/min/1,73 m² ; 3B : DFG entre 30 et 44 mL/min/1,73 m² ; stade 4 : DFG entre 15 et 29 mL/min/1,73 m² ; stade 5 : DFG < 15 mL/min/1,73 m².

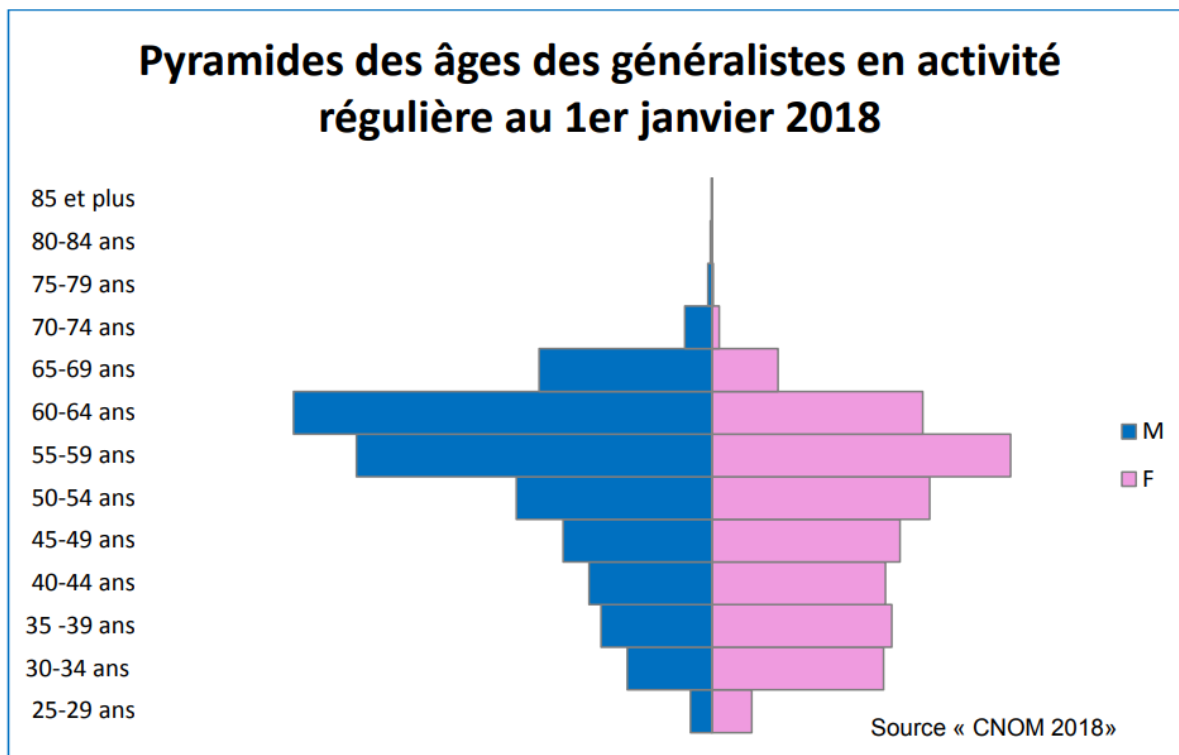
[Annexe 7] – Outil d’aide décisionnel dans le traitement du DT2 (SFD 2017)

Tableau II. Outil d’aide à la décision dans le traitement du DT2.

	 Efficacité sur la baisse de la glycémie	 Effet sur le poids	 Risque d’hypoglycémie	 Modalité d’administration	 Auto-surveillance glycémique	 Effets secondaires	 Bénéfices cardio-vasculaires (CV) mortalité patients en prévention CV secondaire	 Recul
Metformine	☆☆	↔ (ou ↓ modeste)	Non	2 à 3 prises/jour	Pas indispensable	Digestifs	Sécurité démontrée	50 ans
Sulfamides et glinides	☆☆	↑	Oui +	1 à 4 prises/jour	Pour dépister les hypoglycémies	Hypoglycémies, prise de poids	Sécurité non démontrée (absence d’études)	20 à 50 ans
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	☆	↔	Non	3 à 4 prises/jour	Pas indispensable	Digestifs	Étude en cours	+ 20 ans
Gliptines Inhibiteurs de DPP-4	☆☆	↔	Non	1 à 2 prises/jour	Pas indispensable	-	Sécurité démontrée (particulièrement pour la sitagliptine)	+ 10 ans
Agonistes du récepteur du GLP1	☆☆☆	↓↓	Non	1/jour à 1/semaine	Pas indispensable	Digestifs	Bénéfices démontrés pour le liraglutide	3 à 10 ans
Analogues lents de l’insuline	☆☆☆☆	↑↑	Oui ++	1/jour	1 à 2/jour	Hypoglycémies, prise de poids	Sécurité démontrée pour la glargine	4 à 17 ans

[Annexe 8] - Pyramides des âges des généralistes en activité régulière au 1^{er} janvier 2018

Figure 12 : Pyramides des âges des généralistes en activité régulière au 1^{er} janvier 2018



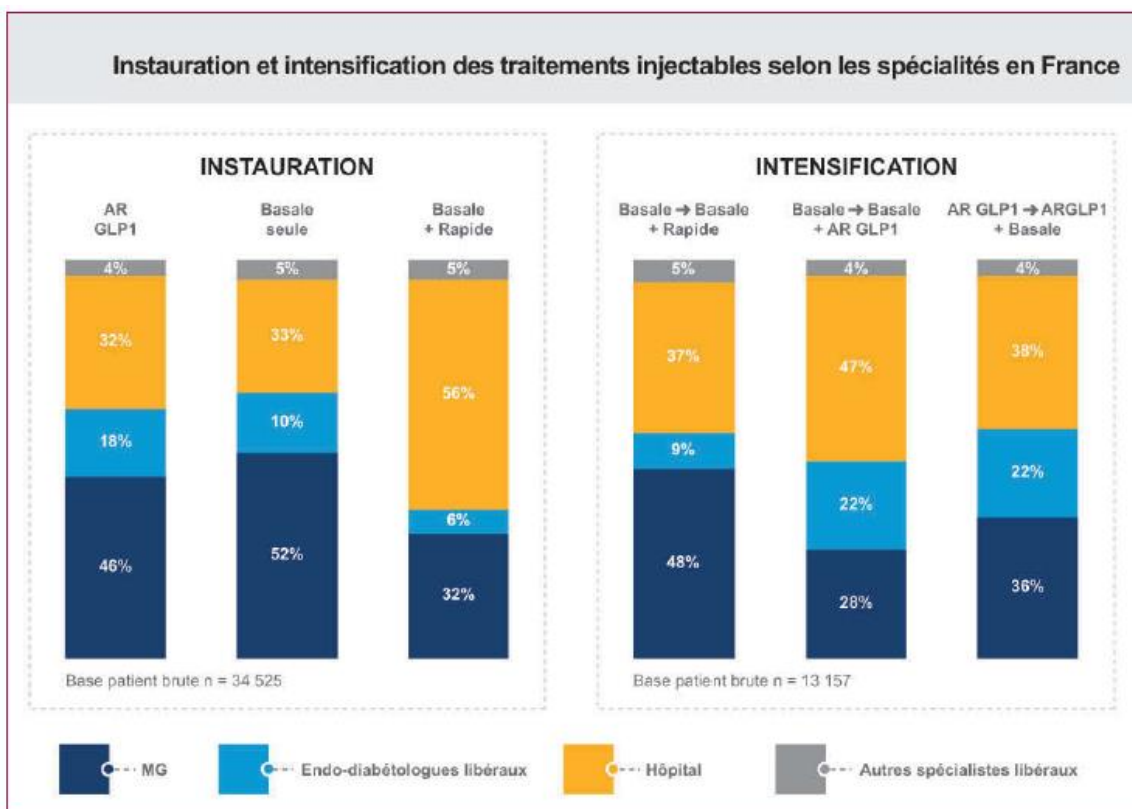
[Annexe 9] – Démographie des professions de santé en Picardie en 2011 (Source SROS V9)

**DEMOGRAPHIE DES PROFESSIONS DE SANTE EN PICARDIE EN 2011
CONSTAT GLOBAL**

Profession	Effectif	Densité Régionale pour 100 000 hab.	France Métropolitaine	Rang de classement de la Picardie
Médecin	2 703	142	186	22
Médecin généraliste	1 646	86	98	20
Chirurgiens dentiste	697	37	58	20
Infirmier	1 309	69	103	18
Masseur Kinésithérapeute	934	49	82	22
Sage Femmes	42	2	5	22
Orthophoniste	303	16	24	16

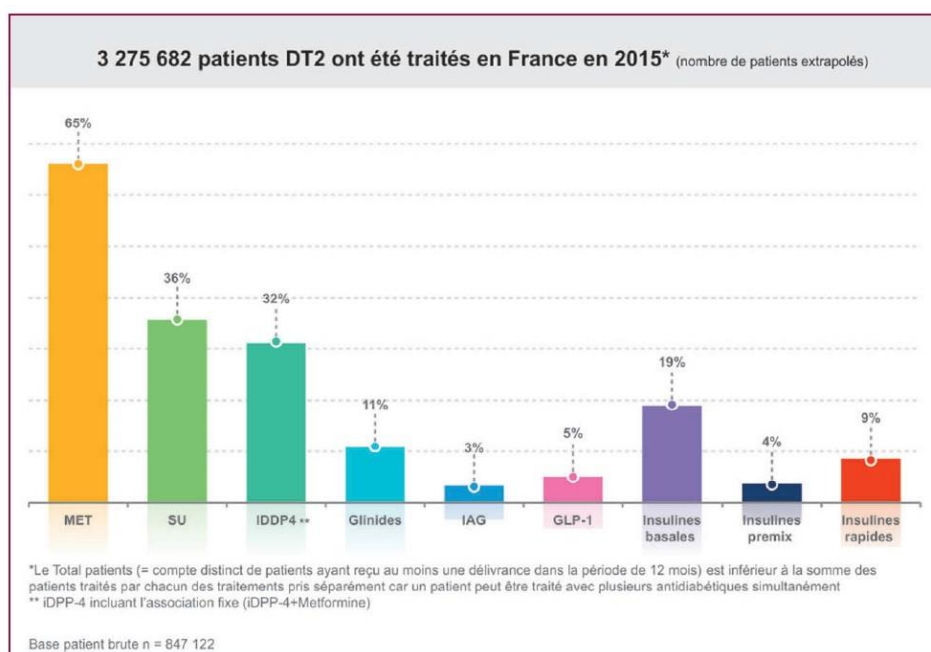
Sources : EcoSanté, Insee. Données : SNIR (01/01/2011), RGP (01/01/2011).

[Annexe 10] – Instauration et intensification des traitements injectables selon les spécialités en France en France



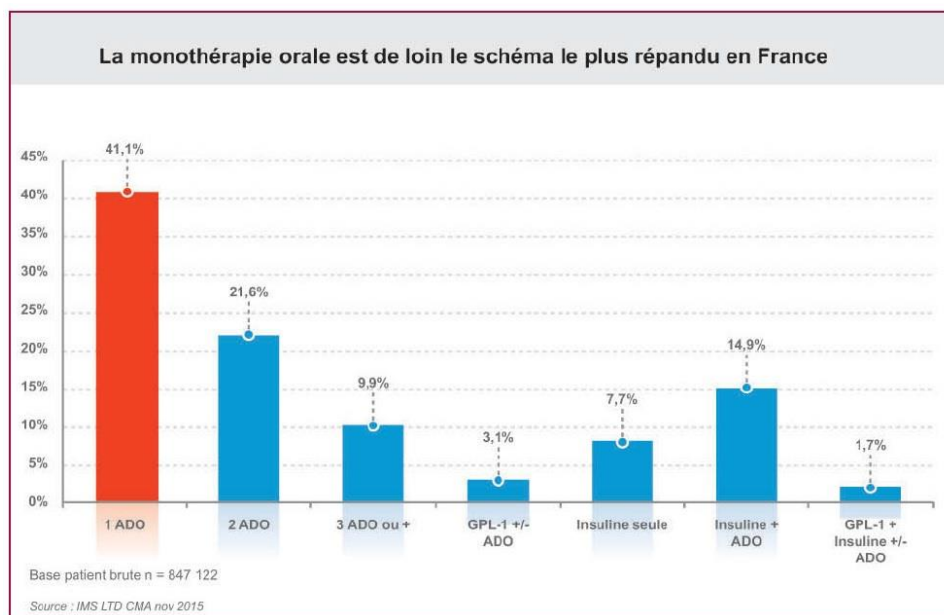
AR GLP1 : agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide-1* ; MG : médecins généralistes libéraux.
Figure 5. Initiation et intensification des traitements injectables (+/- antidiabétiques oraux) dans le diabète de type 2 selon les spécialités, en France.

[Annexe 11] – Pourcentage de patients diabétiques de type II par classe thérapeutique



MET : metformine ; SU : sulfamides hypoglycémisants ; IDPP4 : inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 ; IAG : inhibiteurs des α -glucosidases ; GLP-1 : agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide-1*.
Figure 2. Pourcentage de patients diabétiques de type 2 par classe thérapeutique sur une période cumulée de 12 mois.

[Annexe 12] – Répartition des patients diabétiques de type II selon les différents schémas thérapeutiques

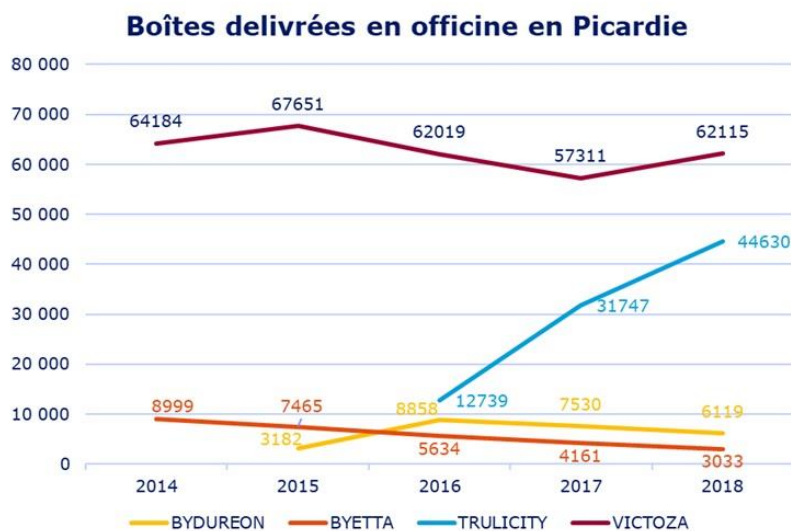


ADO : antidiabétique(s) oral/oraux ; GLP-1 : agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide-1*.

Figure 3. Répartition des patients diabétiques de type 2 selon les différents schémas thérapeutiques.

[Annexe 13] - Chiffres de délivrance en officines en Picardie des AGLP1 de 2014 à 2018 (NOVONORDISK)

En Picardie (départements : 02, 60 et 80)



Source : IQVIA Xponent total



[Annexe 14] - Annexe sur les parts de marché du VICTOZA en 2018

THÈME Région : Niveau Produit SOURCE SNIRAM (OPEN MEDIC)

Sélectionner produit : VICTOZA 6 mg/ml, solution injectable en stylo prérempli - 2 cartouche(s) en verre dans stylo pré-rempli de 3 ml (3400939632360)

Profil patient par région (2018)

Copy CSV Excel PDF Print

Search: Recherchez par indication, marque ou laboratoire...

ID	Région	# Patients	% sur Total
1	ILE DE FRANCE	21 617	15.5 %
2	HAUTS DE FRANCE	18 998	13.6 %
3	AUVERGNE RHONE ALPES	15 260	10.9 %
4	GRAND EST	13 577	9.7 %
5	NOUVELLE AQUITAINE	11 726	8.4 %
6	OCCITANIE	11 042	7.9 %
7	PACA ET CORSE	9 521	6.8 %
8	BOURGOGNE FRANCHE COMTE	8 300	6 %
9	OUTRE MER	7 755	5.6 %
10	NORMANDIE	6 603	4.7 %
11	PAYS DE LA LOIRE	5 838	4.2 %
12	CENTRE VAL DE LOIRE	5 061	3.6 %
13	BRETAGNE	4 673	3.4 %
14	UNKNOWN REGION	483	0.3 %

[Annexe 15] - Parts de marché pour le TRULICITY selon l'observatoire des AGLP1, chiffres fournis par NOVONORDISK

Sélectionner produit : TRULICITY 1,5 mg, solution injectable en stylo prérempli - 4 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml dans stylo jetable (3400930003763)

Profil patient par région (2018)

Copy CSV Excel PDF Print

Search: Recherchez par indication, marque ou laboratoire...

ID	Région	# Patients	% sur Total
1	ILE DE FRANCE	18 257	15.3 %
2	HAUTS DE FRANCE	13 295	11.2 %

TRULICITY 0,75 mg, solution injectable en stylo prérempli - 4 seringue(s) préremplie(s) en verre de 0,5 ml dans stylo jetable (3400930003732)

Profil patient par région (2018)

Copy CSV Excel PDF Print

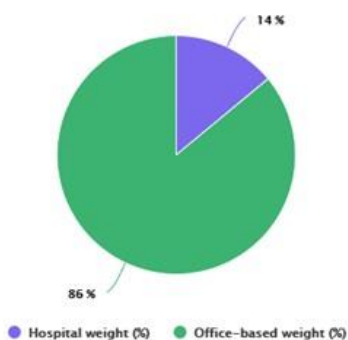
Search: Recherchez par indication, marque ou laboratoire...

ID	Région	# Patients	% sur Total
1	ILE DE FRANCE	3 131	14 %
2	PACA ET CORSE	2 510	11.2 %
3	HAUTS DE FRANCE	2 407	10.7 %
4	AUVERGNE RHONE ALPES	2 373	10.6 %

[Annexe 16] - Augmentation des chiffres de délivrances en officines en France en 2018/2019
(Mars à Mars)

**Augmentation des chiffres de vente
sur l'année 2018/2019
(Mise à jour en mars 2019)**

TRULICITY



VICTOZA



**Données
Nationales
SNIIRAM**



[Questionnaire]

Chers confrères, chères consœurs,

Je m'appelle Clément FOYART et je suis médecin remplaçant ayant terminé mon internat de médecine générale au CHU d'Amiens en octobre 2018.

Je souhaite dans le cadre de la rédaction de ma thèse de Médecine générale, sous la direction du Dr Charles-Edouard BETHEMBOS (Chef du service de médecine polyvalente du CH de MONTDIDIER, médecin généraliste de formation, ancien médecin généraliste dans l'Hesdinois), réaliser un état des lieux des connaissances et de la pratique des médecins généralistes en Picardie concernant la prescription des analogues du GLP1 (A-GLP1) dans le diabète de type II.

Pour ce faire, je vous sollicite par le biais d'un questionnaire interrogeant votre expérience et vos connaissances sur ce type de thérapeutique.

Le questionnaire contient des questions à choix uniques, à choix multiples ou à réponses libres. Si vous souhaitez y répondre, cela vous prendra une dizaine de minutes.

Vous serez bien entendu remerciés dans le corps de la thèse et pourrez, si vous le souhaitez, recevoir les résultats de celle-ci une fois qu'elle sera terminée.

Je vous remercie chaleureusement par avance pour votre réponse.

Avec mes salutations confraternelles, FOYART Clément.

LA PRESCRIPTION DES ANALOGUES DU GLP1 DANS LE DIABETE DE TYPE II EST-ELLE ENTREE DANS LA PRATIQUE DES MEDECINS GENERALISTES PICARDS ?

Votre situation

Année d'installation : <15 ans >15

Sexe : Masculin Féminin

Age : <40 ans >40 ans

Département d'exercice : Aisne Oise Somme

I – Connaissances et pratique des analogues du GLP-1

1 - Connaissez-vous les analogues du GLP-1 ?

- Oui Non

2 - Comment les avez-vous connus : (Les 2 plus fréquents)

- Visiteurs médicaux
- Formations (congrès, recommandations de bonnes pratiques...)
- Autoformation (revues médicales...)
- Discussion entre généralistes
- Discussion avec confrères spécialistes

3 - Connaissez- vous la prise de position de la société francophone d'endocrinologie de 2017 ?

- Oui Non

4 – A quelle fréquence prescrivez-vous les A-GLP-1 ?

- Rarement Régulièrement Très fréquemment

5- Ce traitement a le plus souvent été introduit par : (2 réponses maximum)

- Vous
- Un autre médecin généraliste
- Un endocrinologue
- Autre spécialité
- Un médecin, en cours d'hospitalisation

6 - Quel A-GLP-1 prescrivez-vous préférentiellement ?

- EXENATIDE (Byetta, Bydureon)
- LIRAGLUTIDE (Victoza)
- DULAGLUTIDE (Trulicity)
- L'un des 3 indifféremment
- Aucun

7 – Actuellement et approximativement, combien de patients sous A-GLP-1 suivez-vous ?

- Moins de 10
- Entre 10 et 30
- Entre 31 et 50
- Plus de 50

8 - Avez-vous des réticences quant à la prescription des A-GLP-1 ?

- Oui Non

→ Si oui, pourquoi ? (choix multiples, 4 maximum)

- Par habitude de prescription (habitude des ADO)
- Mauvaise expérience avec un patient
- Par manque d'expérience personnelle
- Vous vous sentez dépassé par la multitude de traitements existants
- Vous ne faites plus confiance aux recommandations d'experts
- Manque de recul sur les effets indésirables
- C'est du ressort du spécialiste
- Le passage à l'injectable est en soi un frein en médecine ambulatoire
- Autres (2 phrases maximum) _____

9 - Quand êtes-vous amené(e) à prescrire un A-GLP-1 ? (Plusieurs réponses possibles)

- En première intention
- En deuxième ligne après la METFORMINE et les règles hygiéno-diététiques
- Seulement en cas d'échec de toutes les autres lignes d'ADO
- Avant l'insulinothérapie
- Avec l'insulinothérapie
- Jamais avec l'insulinothérapie

10 - Selon vous, quelles sont les caractéristiques du patient ayant le profil le plus adapté à l'introduction d'un analogue du GLP-1 : (1 seule réponse possible par critère)

Selon l'âge :

- Sujet < 75 ans
- Sujet > 75 ans
- A tout âge

Selon l'IMC :

- Quel que soit l'IMC
- IMC entre 30 et 35
- IMC supérieur à 35

Selon la clairance de la créatinine :

- >30 ml/min
- >15 ml/min
- Quelle que soit la clairance

Selon le risque cardiovasculaire :

- Chez les patients à haut risque cardiovasculaire
- Quel que soit le risque cardiovasculaire

11 - Avant d'introduire un A-GLP-1, quelle(s) précaution(s) prenez-vous ?

- Aucune précaution paraclinique particulière
- Demande d'avis spécialisé préalable
- Bilan biologique
- Electrocardiogramme
- Echographie du pancréas
- Autres _____

12 - En utilisant un A-GLP1, vous vous attendez plutôt à : (une réponse par critère)

- Une prise de poids
- Une perte de poids
- Une stagnation pondérale
- Une efficacité importante sur la baisse de l'HbA1c (diminution >2%)
- Modérée (entre 1 et 2%)
- Faible (<1%)
- Des hypoglycémies plus fréquentes
- Moins fréquentes
- Inchangées
- Un bilan lipidique amélioré
- Inchangé
- Dégradé
- Une observance et adhésion au traitement par rapport aux ADO améliorées
- Inchangées
- Dégradées
- Des effets secondaires par rapport aux ADO moins fréquents
- Aussi fréquents
- Plus fréquents

II- Tolérance et effets indésirables

13 – D'après votre expérience, le traitement est-il généralement bien toléré ?

- Oui Non

14 - Avez-vous constaté des effets indésirables notables chez vos patient(e)s sous A-GLP-1

- Oui Non

→ Si Oui, le(s)quel(s) ? (3 plus fréquents)

- Nausées, vomissements, diarrhées
- Dyspepsie
- Douleurs abdominales
- Hypoglycémies légères
- Hypoglycémies graves (avec hospitalisation)
- Pancréatite
- Réaction allergique
- Dysthyroïdie / goitre
- Autre(s) (3 maximums) _____

15 - Quel est l'effet indésirable que vous redoutez le plus ?

16 - Avez-vous déjà été contraint(e) d'arrêter un traitement par A-GLP-1 ?

- Oui Non

→ Si oui, pourquoi ?

- Peur des aiguilles / rejet de l'injection
- Absence d'efficacité au bout de 3 mois de traitement bien conduit
- Absence d'efficacité au bout de 6 mois de traitement bien conduit
- Effet(s) secondaire(s), précisez le(s) : _____
- Autre (maximum 3 raisons) _____

**Confraternellement, FOYART Clément, interne en médecine générale au CHU d'Amiens et
BETHEMOS Charles-Edouard directeur de thèse, Chef du service de médecine polyvalente du CH
de MONTDIDIER, médecin généraliste de formation, ancien médecin généraliste à Hesdinois.**

VII - BIBLIOGRAPHIE

[1] Ministère des Solidarités et de la Santé 2019. Ma santé 2022 : un engagement collectif [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/ma-sante-2022-un-engagement-collectif/>

[2] INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. 8940_IDF_Atlas_2017_French_Interactive [Internet]. 2017 [cité 12 août 2019]. Disponible sur: https://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_FR/

[3] Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2

[4] Santé Publique France. Le diabète en France en 2016 : état des lieux [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2018/le-diabete-en-france-en-2016-etat-des-lieux>

[5] INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. 7ème édition de l'Atlas du diabète de la FID [Internet]. 2015 [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>

[6] InVS, Santé Publique France. Prévalence et incidence du diabète [Internet]. 2009 [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete>

[7] InVS, Santé Publique France. Etude Entred 2007-2010 [Internet]. 2019 [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/documents/rapport-synthese/etude-entred-2007-2010>

[8] CEED. Le diabète, les chiffres [Internet]. Centre Européen d'Etude du Diabète. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/>

[9] R. Roussel, P. Fontaine, D. Gouet, P. Serusclat, L. Martinez, B. Detournay, M. Martin-Kristensen ; Le traitement du diabète de type 2 en France est dynamique plutôt qu'inerte : analyse des prescriptions de 847 122 patients. Médecine des Maladies Métaboliques. juin 2018;12(4). Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1229231/article/le-traitement-du-diabete-de-type-2-en-france-est-d>

[10] Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology. juill 2011;141(1):150-6.

- [11] Singh S, Chang H-Y, 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.* 8 avr 2013;173(7):534-9.
- [12] Faillie J-L, Babai S, Crépin S, Bres V, Laroche M-L, Le Louet H, et al. Pancreatitis associated with the use of GLP-1 analogs and DPP-4 inhibitors: a case/non-case study from the French Pharmacovigilance Database. *Acta Diabetol.* 2014;51(3):491-7.
- [13] Faillie J-L, Azoulay L, Patenaude V, Hillaire-Buys D, Suissa S. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ.* 24 avr 2014;348:g2780.
- [14] Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ.* 15 avr 2014;348:g2366.
- [15] Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes.* juill 2013;62(7):2595-604.
- [16] Azoulay L, Filion KB, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ.* 17 févr 2016;352:i581.
- [17] Avenin G, Bertrand M, Dray-Spira R, Zureik M. Exposition aux incrétinomimétiques et risque de cancer du pancréas chez les patients atteints de diabète de type 2, une étude de l'ANSM [Internet]. 2016 [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pas-d-argument-en-faveur-d-un-sur-risque-de-cancer-du-pancreas-associe-aux-incrétinomimétiques-chez-les-patients-diabétiques-de-type-2-une-etude-de-l-ANSM-Point-d-Information>
- [18] Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, et al. Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. *Endocrinology.* avr 2010;151(4):1473-86.
- [19] Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1–Based Therapies Increase Cancer Risk? *Diabetes Care.* août 2013;36(Suppl 2):S245-52.
- [20] Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques.* oct 2017;11(6):577-93.

- [21] SUSTAIN 6 - Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01720446>
- [22] Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 10 2016;375(19):1834-44.
- [23] Revue-Cordiam-N°14-Sustain-6.pdf [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cordiam.fr/wp-content/uploads/2016/12/Revue-Cordiam-N%C2%B014-Sustain-6.pdf>
- [24] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 juill 2016;375(4):311-22.
- [25] Formindep. Le Conseil d'Etat abroge la recommandation de la HAS sur le diabète de type 2 [Internet]. Formindep. 2011 [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <https://formindep.fr/le-conseil-detat-abroge-la-recommandation-de-la-has-sur-le-diabete-de-type-2/>
- [26] Marre M. Présentation de la traduction par la Société Francophone du Diabète de la prise de position émise par l'Association Américaine du Diabète (ADA) et l'Association Européenne pour l'Étude du Diabète (EASD) sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : une stratégie centrée sur le patient. *Médecine des Maladies Métaboliques*. juin 2012;6:I-II.
- [27] Conseil National de l'Ordre des Médecins, CNOM. Atlas de la démographie médicale en France, situation au 1er janvier 2018 [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/external-package/analyse_etude/hb1htw/cnom_atlas_2018_0.pdf
- [28] DREES, numéro 1085. La moitié des rendez-vous sont obtenus en 2 jours chez le généraliste, en 52 jours chez l'ophtalmologiste [Internet]. 2018 [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/er1085-2.pdf>
- [29] ARS de Picardie. Schéma Régionale d'Organisation des Soins en Picardie version 9 [Internet]. 2011 [cité 12 août 2019]. Disponible sur: https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/system/files/2018-09/SROS_V9_0.pdf
- [30] ameli.fr - Patientèle [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/patientele/patientele-des-medecins.php>

[31] Templement T. THESE D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE. ETAT DES LIEUX DU DELAI DE CONSULTATION DES MEDECINS GENERALISTES LIBERAUX EN PICARDIE EN 2017. 7 juin 2018;47.

[32] Verbeke A. Prescription des médicaments de la voie des incrétones par les médecins généralistes. Enquête auprès de 16 praticiens. 10 oct 2018 [cité 12 août 2019]; Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01919513>

[33] Présentation de la réforme de l'Assurance maladie de 2004 [Internet]. 2004 [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <http://www.securite-sociale.fr/Presentation-de-la-reforme-de-l-Assurance-maladie-de-2004>

[34] INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Données globales d'épidémiologie des cancers en 2018 [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>

[35] ABREGE D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE- 2ème édition - Partie « Connaissances » - Octobre 2012 © par la CDU-HGE - Editions Elsevier-Masson - Chapitre 26 : Item 268 – Pancréatite aiguë [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Rubrique_Professionnels/abrege_hepato_gastro/abrege_d_hge_2012-chap26_item268.pdf

[36] Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 1 avr 2018;6(4):275-86.

[37] ANSM. Suspension de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant de la rosiglitazone (Avandia®, Avandamet®, Avaglim®) - Communiqué. 2010 sept. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Suspension-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marché-des-médicaments-contenant-de-la-rosiglitazone-Avandia-R-Avandamet-R-Avaglim-R-Communiqué>

[38] Patrice Darmon, Service d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition, CHU La Conception, 147 bd Baille, 13005 Marseille. Effets cardiovasculaires des traitements du diabète. MISE AU POINT JNDES. 2018;6. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: https://www.sfdiabete.org/files/files/JNDES/2019/5_mced95_darmon.pdf