



**HAL**  
open science

## Pourquoi les médecins généralistes de Picardie prescrivent-ils moins de sulfamides hypoglycémiants ?

Mouna Laville

► **To cite this version:**

Mouna Laville. Pourquoi les médecins généralistes de Picardie prescrivent-ils moins de sulfamides hypoglycémiants ?. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02782566

**HAL Id: dumas-02782566**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02782566v1>**

Submitted on 4 Jun 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.

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE**

**UFR de Médecine d'Amiens**

**Année 2019 Thèse N° 2019-178**

**Titre : « Pourquoi les médecins généralistes de Picardie prescrivent-ils moins de sulfamides hypoglycémiants ? »**

**PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE MÉDECINE  
Diplôme d'Etat**

**Spécialité : Médecine Générale**

**Présentée et soutenue publiquement le 15 novembre 2019**

**PAR**

**Madame Mouna AIT BELKACEM épouse LAVILLE**

**PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN**

**MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT  
Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD  
Monsieur le Docteur Abdallah AL SALAMEH  
Monsieur le Docteur Marc BONY**

**DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Luc CIMINO**

# REMERCIEMENTS

**A mon Président du Jury, Monsieur le Professeur Gabriel CHOUKROUN,**  
*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, (Néphrologie),  
Doyen, Directeur de l'Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'AMIENS  
Chef du Service de Néphrologie, médecine interne, dialyse, transplantation et réanimation  
médicale,  
Pôle « Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie »*  
Je vous fais part de ma plus sincère reconnaissance.

**A Monsieur le Professeur Pierre DUHAUT,**  
*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,  
Chef du service de Médecine interne et maladies systémiques,  
Pôle « Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie »  
(D.R.I.M.E)*  
Soyez assuré de mon respect profond et ma plus sincère gratitude.

**A Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD,**  
*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,  
Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques*  
Soyez assurée de mon respect profond et ma plus sincère gratitude

**A Monsieur le Docteur Abdallah AL SALAMEH,**  
*Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier,  
Endocrinologie,*  
Soyez assuré de mon respect profond et ma plus sincère gratitude.

**A Monsieur le Docteur Marc BONY,**  
*Médecin Généraliste Libéral – Maître de Stage Universitaire,*  
Je vous remercie infiniment pour tout le soutien que vous m'avez apporté au cours de mon internat, et particulièrement pour les clefs apportées pour mon portfolio qui m'a fait vivre tant de préoccupations. Vous m'avez éclairci les objectifs requis et vous avez par conséquent mon estime. Vous êtes également un modèle pour moi dans votre approche « relation-malade ».

**A Monsieur le Docteur Luc CIMINO,**  
*Médecin endocrinologue – Maître de Stage Universitaire,*  
Grâce à vous j'ai pu porter cette idée de travail et vous m'avez aidé jusqu'au bout à perfectionner mon travail. Mon respect et ma déférence à votre égard sont immenses et inébranlables. Vous faites partie de mes maîtres de stage les plus précieux tant par votre belle personnalité humaine, bienveillante et bienfaisante mais également exigeante et minutieuse.

*A Madame Mathilde ROY,  
Directrice Adjointe de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Somme,  
Maire Adjoint à la Mairie d'Amiens en charge de l'Education et de la Petite Enfance,  
Soyez assurée de mon profond respect et ma plus grande reconnaissance.*

*A Monsieur Matthieu LUNEL,  
Département des Statistiques de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Somme  
Sans qui ce travail n'aurait pas pu être accompli avec rigueur et ténacité,  
Recevez en retour le témoignage de ma très haute considération et mon infinie gratitude.*

A ma très chère famille, Mon Père et Ma Mère qui n'ont cessé de m'apporter leur soutien et des encouragements, mes frères et sœurs qui sont très fiers de moi. Vous avez toute mon affection et mon dévouement éternel,

A mes Grands-Parents,

A Adrien mon tendre époux, qui me conforte et me témoigne son amour tous les jours depuis presque 10 ans !

A ma petite Louise-Myriam qui illumine ma vie tous les jours, pour tes sourires magiques et bouleversants. Tu es merveilleuse et je t'aime,

A mes oncles et tantes,

A mes cousins et cousines, particulièrement Omar et Sarrah

A Pierre et Marie-France, de tout mon cœur, toujours présents et formidables,

A Ariane, Pauline, Viviane-Elisabeth, Astrid, Marie, Adélie, Sophie, Sarah,

A Madeleine, sans doute la plus belle de mes rencontres et la plus précieuse. Véritable mentor !

A Agnès, pour toute ton aide,

**Au Docteur Benoît THIPHAGNE**, mon responsable de stage aux urgences du Centre Hospitalier d'Alençon, mes co-internes Pierre, Pierre-Rick, Iliyes, Thomas, Antoine, mes autres seniors, Aurélien, Saïd, Koukougnon, Lamine, Aurore, Hélène et Agnès qui se bat contre la maladie avec beaucoup de force et de courage à qui je pense très fort. Un semestre bien plus que parfait grâce aux moments durs et joyeux partagés et l'entraide entre nous tous, à mes supers externes Elodie, Maud et Antoine... je vous aime.

**Au Docteur Fahd TRABICHI**, mon responsable de stage libre, chef de service de gastroentérologie au CH d'Alençon, et mes autres seniors, Dr Eyewa et le Dr Hadad, ainsi que l'ensemble des infirmières et aides soignantes et particulièrement Céline et Roxane. C'est certainement le stage le plus dur pour moi mais j'étais tellement heureuse de me lever très tôt pour m'occuper des patients et faire le maximum pour les soigner. Je n'oublierai jamais ce que j'y ai vécu, vous me manquez tellement.

**Au Docteur Luc CIMINO** que j'ai remercié précédemment, mais je me dois de remercier aussi l'ensemble de son équipe médicale et paramédicale, les secrétaires Gaëlle et Tiphaine ... Au Dr Haddad, au Dr Chiah, au Dr Hourdin, au Dr Billig, aux infirmières d'éducatrices toutes formidables. Mes co-internes Brahim et Noémie, mes externes Clarisse et Antoine... Notre histoire n'est pas terminée.

**Au Docteur Marc DEROO**, mon maître de stage de médecine générale en libéral, j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec vous, à vous écouter, j'admire votre calme et votre côté empathique et j'ai beaucoup aimé partager les prouesses de l'équipe de France de football masculine, avec cette coupe du monde magnifique, ça change !

***Au Docteur Laurent LEDIEU***, mon maître de stage de médecine générale en libéral, malgré tout le stress vécu dans ce cabinet, je ne retiens que le côté positif.

***Au Docteur Dominique BRUYER***, mon maître de stage de médecine générale en libéral, j'ai beaucoup aimé ce cabinet, ma propulsion en consultation en autonomie m'a permis de vaincre mes limites c'est à dire d'oublier ma peur. J'ai beaucoup appris avec vous et vous m'avez toujours aidé en cas de difficultés rencontrées.

***Au Docteur Zafer OSMAN, au Dr Marwan BAHROUM, au Dr Philippe KOWAL...*** qui m'ont appris la subtilité de la pédiatrie au CH de Creil, très riche en sémiologie et en pathologies diverses et variées. A mes co-internes, Victor, Hugo, Hestia, Antoine, Betsalel, Ilham, Jennifer, Mohamed, Ismahan. Cet hôpital me tient à cœur et j'espère qu'il continuera à prospérer davantage. A mes externes, Sharmila et Julia. Très certainement, un très bon service de pédiatrie.

***A Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT***, Chef de Services des Maladies Infectieuses et Tropicales, au Docteur Youssef EL SAMAD, au Dr Jean-Philippe LANOIX, au Dr Mathilde TONNELIER ...Aux secrétaires Isabelle et Véronique. A Madame Céline DOUADI cadre de santé, à Lucie super infirmière ! A mes collègues et chefs du Centre Fernel : Dr Anne-Sophie FRESSE, Dr Mohamed BELMEKKI, Dr Florence MILAT, ...Anne, Valérie, Béatrice... Voilà un autre stage qui m'a puisé tant d'énergie mais j'ai été très épanouie malgré tout, car j'ai toujours aimé mon travail, ma curiosité dépassait toutes mes angoisses et ma fatigue, en avançant méticuleusement dans mon travail. A mes co-internes, Mathilde, Quentin et Caroline. Incontestablement, un de mes meilleurs stage ! A mes externes : Marine, Hugo, Julie, Govind, Léopoldine ...

***A Monsieur le Docteur Kamel MASMOUDI***, Chef de Service de Pharmacologie Clinique, Brillant neurologue, très bon pédagogue, mon responsable de stage en Pharmacovigilance. Au Dr Valérie Gras, au Dr Julien MORAGNY, à Monsieur Le Professeur Michel ANDREJAK, au Dr Benjamin BATTEUX, au Dr Henri MASSON, les secrétaires dévouées et organisées Odile, Emmanuelle, Pauline et Ergay ... à mes co-internes Amayelle, Charifa et Félicie, à mes externes, Marie, Quentin, Fabien, Khadidja, Leïla, Hatim, Arvind. La pharmacologie a une place très importante pour moi.

***A mes très chers amis rencontrés au cours de mon internat à Alençon*** : Sophie, Marie, Narith... Probablement ma meilleure année d'internat avec toutes les soirées entre nous et moi-même en tant que chef cuisinière pour toute notre grande troupe de co-internes tous aussi sympathiques, accueillants et dévoués les uns pour les autres.

***A mes très chers amis rencontrés au cours de mon internat à Saint-Quentin*** : Charlotte, Bruno, Amel, Chloé, Hind et Clémence. Nous avons lié une belle et sincère amitié et ceci est fabuleux.

***Mes camarades d'amphithéâtre*** : Coralie, Anne-Charlotte, Hélène, Laura...

***A mes amis du Syndicat Autonome Picard des Internes en Médecine Générale le SAPIR*** : Lucie D, Ninon, Alexis, Thibaut, Sébastien, Marion, Nicolas, Harmony, Stéphanie, Lucile, Lucie BK, ... qui ont œuvré pour le bien être des internes et apporté des solutions aux difficultés vécues par certains internes. Mention spéciale pour Ninon la Présidente à l'éthique irréprochable et à l'audace mesurée avec qui toutes nos missions cette année ont été

couronnées de succès. Mention spéciale pour Sébastien qui m'a sorti du gouffre de mon portfolio si compliqué et si abstrait au départ pour moi, ton aide m'a été rédemptrice... non, non, je n'exagère pas du tout !

Je n'oublie pas non plus tous mes autres collègues avec qui nous avons concrétisé des projets dans le cadre du parcours de l'interne : Sébastien D, Aurore F, Marie-Hélène S, Dr Dominique P, Aude G, Céline E, ... sans omettre Madame le Professeur Catherine BOULNOIS.

*A mes patients, j'espère que mon modeste savoir et mon humble savoir-faire vous soulagera et réconfortera, et en retour mon savoir-être se renforcera !*

**« Choisis un travail que tu aimes, et tu n'auras pas à travailler un seul jour de ta vie »**

***CONFUCIUS***

**« La Passion est passivité de l'âme et activité du corps »**

***René DESCARTES***

**Il n'y a pas de déclaration de conflits d'intérêt avec l'industrie pharmaceutique**



## TABLES DES MATIERES

<b>ABREVIATIONS.....</b>	<b>10</b>
<b>I. INTRODUCTION :</b>	<b>11</b>
<b>I.1. PROBLEMATIQUE :</b>	<b>11</b>
<b>I.2. QUELQUES RAPPELS SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE [7]</b>	<b>13</b>
I.2.1. Diagnostic du diabète sucré (en dehors de toute grossesse pour la femme) :	13
I.2.2. Physiopathologie du diabète de type 2.....	14
<b>I.3. BREFS RAPPELS DES DIFFERENTES CLASSES THÉRAPEUTIQUES DES ANTIDIABETIQUES [8]</b>	<b>14</b>
I.3.1. L'insuline [8].....	15
I.3.2. Les antidiabétiques oraux .....	16
I.3.2.1. Les sulfamides hypoglycémiantes (sulfonylurés) [10].....	17
I.3.2.2. Les glinides [8, 11].....	17
I.3.2.3. Les incrétinomimétiques par voie orale [9, 12].....	18
I.3.3. Les biguanides [8, 13].....	18
I.3.4. Les inhibiteurs des $\alpha$ -glucosidases (IAG) [8, 14].....	19
I.3.5. Les incrétinomimétiques par voie sous cutanée [12] :	19
I.3.6. Autres molécules non commercialisées en France .....	20
I.3.6.1. Thiazolidinediones (les glitazones).....	20
I.3.6.2. Les inhibiteurs de la réabsorption tubulaire du glucose (inhibiteurs de la SGLT-2) [18].....	20
<b>II. MATÉRIELS ET MÉTHODES .....</b>	<b>22</b>
<b>II.1. MODALITÉS DE RECRUTEMENT :</b>	<b>22</b>
II.1.1. Population étudiée et mode de recrutement.....	22
II.1.2. Le guide d'entretien.....	22
II.1.3. Déroulement des entretiens .....	23
II.1.4. Transcription des entretiens et anonymisation .....	23
<b>II.2. MODALITÉS D'ANALYSE DES DONNÉES [20, 21]</b>	<b>24</b>
II.2.1. Traitement des données .....	24
II.2.2. Interprétation des résultats.....	25
<b>III. RESULTATS .....</b>	<b>27</b>
<b>III.1. ÉTUDE QUALITATIVE :</b>	<b>27</b>
III.1.1. Population interrogée et durée des entretiens.....	27
III.1.2. Arguments cliniques : l'hypoglycémie est le principal effet adverse ainsi que la prise de poids.....	27
III.1.2.1. L'hypoglycémie.....	28
III.1.2.2. Le risque de chute.....	28
III.1.2.3. Survenue de malaises .....	29
III.1.2.4. Autres expressions de l'hypoglycémie.....	29
III.1.2.5. La prise de poids.....	30
III.1.3. Arguments pratiques : population âgée, mauvaise observance.....	31
III.1.3.1. L'âge avancé : .....	31
III.1.3.2. Auto-surveillance glycémique et patients peu conciliants .....	31
III.1.4. Arguments de « conviction » pour la prescription des autres médicaments .....	32
III.1.5. Formation médicale continue et arguments commerciaux.....	33
III.1.5.1. Formation médicale continue avec les recommandations scientifiques :.....	33
III.1.5.2. Laboratoire pharmaceutique et large choix.....	34
III.1.6. Maintien des prescriptions de sulfonylurés dans le traitement du diabète.....	34
<b>III.2. ÉTUDE QUANTITATIVE .....</b>	<b>36</b>
III.2.1. Evolution mensuelle des SH parmi les antidiabétiques de décembre 2013 jusqu'à décembre 2018 .....	37

III.2.2. Evolution mensuelle des BIGUANIDES parmi les antidiabétiques à partir de janvier 2015 jusqu'à décembre 2018.....	38
III.2.3. Evolution mensuelle du REPAGLINIDE parmi les antidiabétiques à partir de janvier 2015 jusqu'à décembre 2018.....	39
III.2.4. Evolution mensuelle des IDPP-4 et analogues du GLP-1 parmi les antidiabétiques à partir de janvier 2015 jusqu'à décembre 2018.....	40
<b>IV. DISCUSSION.....</b>	<b>41</b>
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>48</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>49</b>
<b>VII. Annexes .....</b>	<b>53</b>
- Annexe 1 : Objectif de l'hémoglobine glyquée en fonction du terrain du patient.....	53
- Annexe 2 : Les antidiabétiques oraux, 5 familles en 2019 .....	54
- Annexe 3 : Insulines disponibles en 2019 .....	55
- Annexe 4 : Les incrétines par voie sous-cutanée, Analogues de GLP 1 en 2019 .....	58
- Annexe 5 : Questionnaire de l'enquête qualitative.....	59
- Annexe 6 : Evolution des dispensations des Sulfamides Hypoglycémiants de janvier 2013 à décembre 2018.....	60
- Annexe 7 : Evolution des dispensations des BIGUANIDES de janvier 2015 à décembre 2018 .....	62
- Annexe 8 : Evolution des dispensations du REPAGLINIDE de juillet 2015 à décembre 2018 .....	63
- Annexe 9 : Evolution des dispensations des IDPP-4 de juillet 2015 à décembre 2018.....	65
- Annexe 10 : Evolution des dispensations des Analogues GLP-1 de juillet 2015 à décembre 2018 .....	66

## **ABREVIATIONS**

**ADA** : American Diabetes Association

**ATP** : Adénosine triphosphate

**ADP** : Adénosine diphosphate

**CPAM** : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

**DMG** : Département de Médecine Générale

**DOM** : Département d'outre mer

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

**g** : gramme

**GAJ** : glycémie plasmatique à jeun

**GLP-1** : Agonistes : Glucagon Like Peptid- 1 Agoniste

**HGPO** : Hyperglycémie provoquée par voie orale

**IDPP-4** : Inhibiteurs de Dipeptidylpeptidase-4

**IMC** : Indice de Masse Corporel

**l** : litre

**PPAR** : Récepteurs activés par les proliférateurs de péroxisomes

**SFD** : Société Française de Diabétologie

**SGLT-2** (Inhibiteurs) : inhibiteurs de la réabsorption tubulaire du glucose

**SNIIRAM** : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

**TOM** : Territoires d'outre mer

# **I. INTRODUCTION :**

## **I.1. PROBLEMATIQUE :**

En ce qui concerne le diabète de type 2, cette dernière décennie est marquée par l'évolution de ses différents traitements. Il faut souligner que la prévalence de cette pathologie augmente en France jusqu'à être qualifiée d'épidémie. De plus les Hauts-de-France, sont la deuxième région après les DOM et les TOM où la population diabétique est la plus représentée. En effet, cette prévalence s'évalue à 6,23% en 2015 dépassant la prévalence nationale qui est de 5,4 %, sans prendre en considération les diabétiques méconnus [1].

Le médecin généraliste pilier des soins primaires, a de ce fait un rôle déterminant dans le dépistage, le diagnostic et la prise en charge du diabète de façon autonome. Il devient alors le premier prescripteur des médicaments du diabète dans cette pathologie chronique.

En 2013, la Haute Autorité de Santé (HAS) a recommandé dans le cadre du DT2, un arbre décisionnel de prescription des médicaments antidiabétiques qui en l'absence de contre-indications place la METFORMINE en première intention et les sulfamides hypoglycémiant en seconde intention [2] lorsque les objectifs glycémiques (HbA1c) ne sont pas atteints. La HAS justifie cela par le faible coût et le recul clinique de ces molécules qui sont acceptables. Or, les sulfamides hypoglycémiant sont pourvoyeurs de multiples effets indésirables dont le plus important est la survenue d'hypoglycémie sévère aux conséquences délétères, tant sur la vie quotidienne (chute, malaise, hospitalisation, contraintes dans certaines branches professionnelles ...) que sur l'équilibre du diabète. La balance bénéfice – risque est en réalité discutable.

Lors de mes différents stages au cours de mon internat, j'ai constaté que plusieurs patients diabétiques de type 2 n'avaient pas une association systématique de METFORMINE avec un sulfamide hypoglycémiant. En les questionnant, beaucoup me rapportaient ne jamais avoir eu un sulfamide hypoglycémiant. J'ai effectué un semestre dans le service d'Endocrinologie et de Diabétologie du Centre Hospitalier de Saint Quentin dans le département de l'Aisne. Les motifs d'hospitalisation étaient le plus souvent un déséquilibre du diabète, une découverte ou des complications liées au diabète. De plus, les motifs

d'admission à l'hôpital pour des accidents hypoglycémiques iatrogènes sous sulfamide hypoglycémiant ou sous insuline n'étaient pas si rares.

Récemment, la Société Française de Diabétologie SFD (2017) a pris position pour clarifier la prise en charge du diabète de type 2 en s'appuyant sur « l'evidence-based medicine », considérant ainsi : les preuves scientifiques, l'expertise du clinicien et la préférence des patients [3]. Une médecine dite personnalisée et centrée sur le patient se singularise. Nous apprenons dans cet article que bien que les sulfamides hypoglycémians soient toujours une thérapeutique dans le diabète de type 2, ils ne conservent pas leur place en deuxième position de prescription (après la METFORMINE). Précisons toutefois que les objectifs glycémiques ou de celui de l'HbA1c doivent être adaptés au terrain du patient (Annexe 1) selon les sources de la HAS 2013.

Il n'y a pas d'études quantitatives françaises montrant que les sulfamides hypoglycémians sont moins prescrits par les médecins généralistes retrouvés dans les bases de données Pubmed, Cochrane Library, Google Scholar ... Une étude récente quantitative datant d'octobre 2017 taïwanaise montre une tendance à la régression des prescriptions de sulfamides hypoglycémians [4]. Plusieurs articles (développés dans les chapitres à venir) sont retrouvés dans la littérature savante quantifiant ou décrivant les inconvénients des sulfamides hypoglycémians sans pour autant préciser leur taux de prescription. Des recommandations au sein de l'Europe ou autres pays (dits industrialisés) à travers différents articles scientifiques justifient de ne plus prescrire systématiquement les sulfamides hypoglycémians dans la prise en charge du diabète de type 2, voire même de les proscrire.

Le Collège National des Généralistes Enseignants CNGE en 2016 déplore le manque d'études cliniques des antidiabétiques oraux démontrant une baisse de la morbi-mortalité significative et non basées sur la seule baisse de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), contrairement aux statines et aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui ont un haut niveau de preuve dans la prévention des risques cardiovasculaires [5]. En 2013, le CNGE conseille clairement de prescrire la METFORMINE en 1<sup>ère</sup> intention, les sulfamides hypoglycémians en 2<sup>ème</sup> intention, ou encore les glinides ou l'acarbose même si leur efficacité n'est pas démontrée en termes de morbi-mortalité [6].

Cependant, à défaut de trouver une littérature pertinente quantitative justifiant mon travail, je me suis orientée vers les professionnels de la CPAM de la Somme à Amiens. Un

data manager du département des statistiques, avec l'autorisation de sa direction m'a aidé en me communiquant les chiffres en volume des boîtes prescrites par les médecins généralistes entre 2013 et 2018. Cette partie sera développée au chapitre **III.2**.

Le sujet de cette thèse consiste à mener des entretiens compréhensifs anonymes dans le cadre d'une étude qualitative. Des médecins généralistes exerçant en Picardie sont sollicités pour ces entretiens afin de comprendre pourquoi les sulfamides hypoglycémifiants sont de moins en moins prescrits comme recommandés en seconde intention par la HAS en 2013.

Cette thèse devrait permettre de comprendre pourquoi les recommandations de la HAS qui pourtant datent de 2013 ne sont pas observées à la lettre. Il est essentiel de préciser que les recommandations ne sont pas une obligation mais un outil de travail aidant les praticiens à prescrire. La HAS avec le concours de groupes d'experts instaure les recommandations de prescription sur des critères d'efficacité clinique prouvés mais tout en tenant compte des contraintes de coût qui pourraient s'établir aux dépens du rapport bénéfice – risque.

Ce travail de thèse ne concerne que les sujets diabétiques de type 2.

## **I.2. QUELQUES RAPPELS SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE [7]**

### **I.2.1. Diagnostic du diabète sucré (en dehors de toute grossesse pour la femme) :**

Le diagnostic de diabète sucré est établi devant trois principales circonstances :

- GAJ plasmatique (glycémie plasmatique à jeun) (après un jeûne de 8h à 12h)  $\geq 1.26$  g/l à 2 reprises.
- Glycémie plasmatique casuelle  $\geq 2.00$  g/l.
- Le test de l'hyperglycémie provoquée par voie orale avec 75 g de glucose (HGPO 75 g) GAJ  $\geq 1.26$  g/l et /ou Glycémie à 120 minutes  $\geq 2.00$  g/l.

Les sujets normaux ont une GAJ plasmatique  $< 1.10 \text{ g/l}$ . On distingue également les sujets atteints d'hyperglycémie à jeun, non diabétiques si la GAJ plasmatique est comprise entre  $1.10 \text{ g/l} \leq \leq 1.25 \text{ g/l}$ .

## **I.2.2. Physiopathologie du diabète de type 2**

Le diabète de type 2 est une maladie évolutive associant deux concepts :

- **L'insulinorésistance** : qui est la diminution des effets de l'insuline sur les tissus cibles périphériques.
- **L'insulinopénie** qui est la diminution de la capacité de sécrétion de l'insuline par les cellules Bêta des îlots de Langerhans s'aggravant avec le temps.

A cette physiopathologie s'associe un effet incrétine altéré (Glucagon like peptid GLP1) : la sécrétion de GLP-1 est diminuée, mais la sensibilité du diabétique au GLP-1 est conservée, ainsi son action est préservée.

L'hémoglobine glyquée (HbA1c) normale est inférieure à 6% et chez le diabétique elle est supérieure à 6,5%.

Le contrôle de la glycémie est primordial car le risque d'un diabète dont l'équilibre glycémique n'est pas satisfaisant selon les objectifs fixés, peut aboutir à des complications micro et macrovasculaires (cécité, insuffisance rénale, neuropathie sensitivo-motrice et/ou autonome, artériopathies des membres inférieurs avec risque d'amputation au niveau des membres inférieurs, accidents cardiovasculaires).

## **I.3. BREFS RAPPELS DES DIFFERENTES CLASSES THÉRAPEUTIQUES DES ANTIDIABÉTIQUES [8]**

Les classes thérapeutiques des médicaments du diabète s'élargissent de plus en plus et regroupent désormais : les insulines, les antidiabétiques oraux (les biguanides, les sulfamides hypoglycémiant, les glinides, les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase ou gliptines (Annexes 2, 3), et les inhibiteurs de la réabsorption tubulaire

du glucose ou glifozines (non commercialisés en France) et les agonistes du récepteur au Glucagon Like Peptid-1 (GLP-1) qui sont administrés par voie sous cutanée (Annexes 4).

### **I.3.1. L'insuline [8]**

Il s'agit d'une découverte faite par le biologiste et anatomo-pathologiste allemand Paul Langerhans (1847-1888). Il a montré que l'insuline était sécrétée par le pancréas endocrine sous forme de pro-insuline. Ce n'est qu'après une réaction enzymatique de clivage que l'insuline active est libérée avec un fragment inactif qui est le peptide C. Il faut également rappeler les travaux des canadiens Frederick Banting (1891-1941) et Charles Herbert Best (1899-1978) lauréats du prix Nobel de médecine pour leurs travaux, démontrant l'importance de l'insuline dans la physiopathologie du diabète où jusqu'alors les sujets diabétiques de type 1 finissaient inexorablement par mourir de leur diabète.

La production physiologique de l'insuline est de l'ordre de 18 à 40 U/j soit 0,2 à 0,5 U/kg/j. L'insuline endogène est sécrétée en réponse à l'augmentation de la glycémie. Le glucose entrant dans la cellule  $\beta$ -pancréatique grâce à des transporteurs (GLUT 2), il y a alors une augmentation du rapport de l'adénosine triphosphate sur l'adénosine diphosphate (ATP/ADP) après la glycolyse, ce qui donne un signal fondamental au canal potassique inhibant l'entrée du potassium dans la cellule et donc conduit à la dépolarisation de la cellule permettant l'ouverture du canal calcique et l'entrée du calcium dans la cellule et enfin la sécrétion d'insuline. L'insuline endogène mais aussi exogène (médicament) en plus de sa caractéristique d'hormone hypoglycémiant a d'autres actions très importantes tant sur le métabolisme lipidique mais également protidique.

Cet effet hypoglycémiant de l'insuline résulte de son action au niveau de différents organes, dont trois grands organes concernés : le foie, le muscle et les adipocytes.

Au niveau hépatique, le glucose est stocké sous forme de glycogène. Au niveau du muscle strié squelettique, il y a une captation du glucose par la cellule musculaire et une utilisation pour le métabolisme énergétique (augmentation de l'anabolisme protidique en captant les acides aminés entrant dans la synthèse protéique). Au niveau des adipocytes, le glucose est capté et utilisé pour le métabolisme adipeux (stockage des lipides sous formes de triglycérides



et l'insuline permet de diminuer les corps cétoniques provenant des acides gras libres). Autrement dit, la consommation excessive de sucre aboutit à la formation de graisse.

Il existe quatre types d'insuline dans l'arsenal thérapeutique (Annexe 3) : les insulines à action rapide qui sont sous forme de solution, les insulines à action intermédiaire qui sont des suspensions car protaminée, les insulines à action lente qui sont des solutions, et les insulines « prémix » qui combinent une insuline rapide et intermédiaire en suspension car protaminée.

Les principaux effets indésirables de l'insuline sont : l'hypoglycémie (avec parfois coma et séquelles neurologiques), les réactions immuno-allergiques, la prise de poids, les lipodystrophies (lipoatrophies devenues rares ou lipohypertrophies).



*Paul Langerhans (1847-1888)*



*Frederick Banting (1891-1941)*



*Charles Herbert Best (1899-1978)*

### **I.3.2. Les antidiabétiques oraux**

En France, il y a cinq classes d'antidiabétiques oraux commercialisés. On retrouve des insulinosecrétagogues non glucodépendants, des insulinosecrétagogues glucodépendants, et non insulinosecrétateurs [9].

Dans le cas d'une propriété insulinosecrétagogue du médicament, le principe d'action pharmacologique est d'augmenter la sécrétion d'insuline par les cellules  $\beta$ -pancréatiques situées au centre des îlots de Langerhans.

### **I.3.2.1. Les sulfamides hypoglycémiantes (sulfonylurés) [10]**

De découverte française (par Auguste-Louis Loubatières 1941-1942) après le constat de survenue d'hypoglycémie et de coma hypoglycémique, lors d'un traitement par les sulfamides anti-infectieux (2254RP) de la fièvre typhoïde.

Leur action consiste à tromper la cellule en mimant du glucose ; et au niveau du canal potassique, il y a un récepteur qui se fixe au sulfamide comme nous l'avons décrit plus haut pour l'insuline avec l'ATP, avec une inhibition de l'entrée de potassium dans la cellule  $\beta$ -pancréatique avec l'entrée du calcium puis la sécrétion d'insuline. La différence majeure est que cela n'est pas régulé par le glucose.

Les principaux effets secondaires des sulfamides hypoglycémiantes sont l'hypoglycémie et les réactions immuno-allergiques avec notamment des éruptions cutanéomuqueuses (de l'urticaire voire à la réaction de Lyell), une thrombopénie auto-immune ou une anémie hémolytique, une agranulocytose. L'hémoglobine glyquée diminue de 1,5%.

Ainsi lors de la prescription d'un SH, il doit être écrit sur l'ordonnance : « si doit rester à jeun, ne pas prendre le SH ; toujours avoir sur soi trois morceaux de sucre ; ne jamais rester à jeun après la prise du SH ». Par ailleurs, éducation du patient à l'hypoglycémie, à l'autosurveillance glycémique et évaluation du risque d'hypoglycémie dans le cadre du permis de conduire.

### **I.3.2.2. Les glinides [8, 11]**

Ils ont le même mécanisme et le même site d'action que les sulfamides hypoglycémiantes. La différence étant la formule chimique. L'hémoglobine glyquée diminue de 1 à 1,5%.

L'effet secondaire principal est l'hypoglycémie. Ainsi il doit être mentionné sur l'ordonnance comportant un glinide, les mêmes précautions que pour les SH décrites précédemment.

### **I.3.2.3. Les incrétinomimétiques par voie orale [9, 12]**

Découverts à la suite d'expériences visant à administrer une quantité donnée de glucose par voie orale ou intraveineuse. Il a été constaté qu'il y a secondairement un pic d'insulinémie qui est plus important lorsque le glucose à la quantité x était administré par voie orale qu'avec la même quantité x de glucose par voie intraveineuse. Ceci est expliqué par des molécules appelées incrétines, qui en réponse à l'augmentation du glucose vont moduler la sécrétion d'insuline. Ils sont dits insulinosécrétagogues glucose dépendant, c'est-à-dire qu'ils agissent lorsque la glycémie augmente (donc avec l'apport de glucose). Il n'y a par conséquent pas de risque d'hypoglycémie comme avec l'insuline, les sulfamides hypoglycémiantes ou encore les glinides.

Les incrétinomimétiques oraux sont des molécules qui inhibent la dégradation des peptides endogènes dipeptidylpeptidase ou inhibiteurs du DPP-4 administrés par voie orale. L'action est donc d'augmenter la sécrétion d'insuline lorsque la glycémie augmente et de diminuer la sécrétion de glucagon. Les trois principaux IDPP-4 prescrits sont associés à la METFORMINE (Annexe 2).

Les principaux effets indésirables sont principalement des troubles digestifs en début de traitement à type de diarrhée et de vomissements avec risque de déshydratation, et des cas rares mais graves de pancréatites aiguës en raison de leur action au niveau du pancréas exocrine.

### **I.3.3. Les biguanides [8, 13]**

Le représentant de cette classe est la METFORMINE. Le mécanisme d'action est d'augmenter la sensibilité aux actions cellulaires de l'insuline, que celle-ci soit endogène ou exogène. Autrement dit, pour que la METFORMINE agisse, il n'est pas nécessaire d'avoir un pancréas endocrine fonctionnel contrairement aux molécules insulinosécrétrices. L'effet de la METFORMINE est d'augmenter l'action de l'insuline notamment au niveau des muscles et des adipocytes. Elle diminue par ailleurs la production de glucose par le foie et inhibe la néoglucogénèse par son action sur la chaîne respiratoire mitochondriale.

La diminution de l'hémoglobine glyquée est de l'ordre de 1,5%. La METFORMINE a un intérêt majeur dans le traitement du diabète car c'est la seule molécule à avoir démontré qu'elle exerçait une action bénéfique sur la macroangiopathie.

Les effets indésirables sont principalement des troubles digestifs (diarrhée), peu ou pas d'hypoglycémie, une acidose lactique exceptionnelle mais pouvant être redoutable favorisée par des surdosages pouvant débuter par des symptômes non spécifiques (crampes musculaires, asthénie sévère, douleurs abdominales ...). La METFORMINE est principalement éliminée par le rein sans transformation. L'insuffisance rénale en est la principale contre-indication (Clairance < 30 ml/min). En cas de clairance de la créatinine 30 < 60 ml/min, la posologie de la METFORMINE est adaptée.

#### **I.3.4. Les inhibiteurs des $\alpha$ -glucosidases (IAG) [8, 14]**

Les inhibiteurs de l' $\alpha$ -glucosidase sont des médicaments administrés par voie orale. Ils inhibent l'hydrolyse des disaccharides (saccharose et maltose) qui ne pourront pas être résorbés. Il en découle la diminution de la résorption digestive du glucose. Il est donc logique qu'en cas d'hypoglycémie lié au SH ou au glinide ou à l'insuline, qu'il faille administrer du glucose et non du saccharose. Les patients ayant une tendance à l'hyperglycémie post prandiale peuvent trouver un intérêt dans cette classe pharmacologique. Toutefois, leur action est plus modeste (diminution de l'hémoglobine glyquée de 0,5 à 0,8%).

Leurs principaux effets indésirables sont d'ordre digestifs avec des ballonnements et la diarrhée.

La METFORMINE, les IAG, les IDPP-4 et les analogues du récepteur du GLP-1 ne sont jamais directement la cause d'une hypoglycémie chez la personne diabétique.

#### **I.3.5. Les incrétinomimétiques par voie sous cutanée [12] :**

Il s'agit des analogues des récepteurs au glucagon-like peptide. Ils ont une formule chimique proche du peptide glucagon (GLP-1). Les effets secondaires sont ceux des incrétinomimétiques en général comme cité au paragraphe **I.3.2.3** avec en plus un retard à la

vidange gastrique expliquant la sensation de nausée (il faut informer la personne soignée de manger lentement). La prescription d'un analogue de GLP-1 tient compte du poids du patient et de son IMC (si  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ). Le poids maximal atteint du patient est important à connaître car en cas de perte de poids antérieure à l'instauration d'un analogue du GLP-1, cela peut signifier que le patient est insulino-pénique.

La METFORMINE, les IAG, les IDPP-4 et les analogues du récepteur du GLP-1 ne sont jamais directement la cause d'une hypoglycémie chez la personne diabétique.

### **I.3.6. Autres molécules non commercialisées en France**

#### **I.3.6.1. Thiazolidinediones (les glitazones)**

Il s'agit d'antidiabétiques retirés du marché en France en juin 2011 après une mise sur le marché d'environ 10 ans. Leur mécanisme d'action original par la stimulation des récepteurs PPAR- $\delta$  (Peroxisome Proliferator Activated Receptors Gamma) qui diminuaient l'insulinorésistance au niveau des tissus périphériques (foie, muscle et tissu adipeux). La baisse de l'hémoglobine glyquée était modérée (0,8 à 1%) [15, 16]. Pourtant, dès le début de sa commercialisation des effets secondaires graves et connus se manifestaient (prise de poids considérable, rétention hydro-sodée, décompensation cardiaque). Le rapport bénéfice risque étant clairement défavorable, l'arrêt de commercialisation a été décidé en juin 2011 [17].

#### **I.3.6.2. Les inhibiteurs de la réabsorption tubulaire du glucose (inhibiteurs de la SGLT-2) [18]**

Cette classe thérapeutique est administrée par voie orale. Elle a été mise sur le marché en 2015 en Europe mais pas en France. Ces molécules possèdent un segment dit « gliflozines ». Le mécanisme d'action repose sur l'inhibition du co-transporteur de réabsorption du glucose et du sodium dans le tube contourné proximal du rein le SGLT2 en favorisant son excrétion urinaire. La glycémie à jeun et postprandiale est ainsi réduite.

L'hémoglobine glyquée serait diminuée de 0,7 % avec une perte de poids très modérée. Une étude récente menée sur 7020 patients a démontré que l'empagliflozine était en lien avec une diminution de la mortalité des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire de 30%. Il s'agissait d'un essai clinique mené pendant 3,1 ans en médiane dont l'objectif principal était la baisse des décès cardiovasculaires, infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux. Les patients recevaient 10 mg à 25 mg d'empagliflozine et étaient comparées à un placebo associé à un traitement standard du diabète de type 2. [19].

Cependant le mécanisme d'action de ses molécules fait, qu'en cas d'insuffisance rénale même modérée, les rend sans intérêt. Il n'y a pas d'hypoglycémie mais celle-ci peut être potentialisée en cas d'association à des hypoglycémiant stimulant la sécrétion d'insuline. Les principaux effets secondaires sont une hypotension orthostatique, une polyurie modérée et l'augmentation d'infection uro-génitales (infections urinaires basses, balanites, vulvo-vaginites). Citons les trois molécules en Europe : dapagliflozine, canagliflozine, empagliflozine.

## **II. MATÉRIELS ET MÉTHODES**

Le travail de cette thèse consiste à mener des entretiens semi-directifs auprès de médecins généralistes exerçant en Picardie.

### **II.1. MODALITÉS DE RECRUTEMENT :**

#### **II.1.1. Population étudiée et mode de recrutement**

La population étudiée était des médecins généralistes libéraux exerçant dans les départements de l'Aisne, l'Oise et la Somme. Les médecins généralistes étaient contactés par téléphone. Le plus souvent c'était la secrétaire qui prenait le message afin de transmettre l'information, mais cela se soldait fréquemment par des refus ou des relances infructueuses. Pour les médecins volontaires, l'entretien a pu se dérouler par téléphone et facilement enregistré après avoir mis en route la fonction haut parleur du téléphone. L'enregistrement a été fait directement sur mon ordinateur via le logiciel Quick Time Player.

#### **II.1.2. Le guide d'entretien**

Le travail de thèse sous forme d'entretiens qualitatifs a été suggéré par la commission de thèse du Département de Médecine Générale (DMG) de la faculté de Médecine d'Amiens (Annexe 5). La réalisation d'un questionnaire préétabli adressé à l'ensemble des médecins généralistes de Picardie à visée d'analyse statistique n'a pas été acceptée.

L'entretien débutait par une brève présentation du médecin à savoir le nombre d'année d'exercice ainsi que le ou les lieux d'activité s'il s'agissait d'un médecin remplaçant.

Les questions liées spécifiquement au travail de thèse étaient au nombre de cinq, ne concernant que le patient diabétique de type 2. Les questions sont les suivantes :

##### **1 – Que pensez-vous des sulfamides hypoglycémiants ?**

**2 – Quelles sont pour vous les principales limites à la prescription des sulfamides hypoglycémiantes ?**

**3 – Comment les patients vous expriment par ailleurs leurs principales doléances en cas d'intolérance aux sulfamides hypoglycémiantes ?**

**4 – Comment peut-on expliquer, selon vous, que les médecins prescrivent moins de sulfamides hypoglycémiantes ?**

**5 – Que pensez-vous des autres alternatives thérapeutiques orales dans le traitement du diabète de type 2 ?**

Précisons toutefois que la dernière question évoque les alternatives thérapeutiques orales mais les alternatives injectables particulièrement les analogues de GLP-1 étaient rapportés aisément dans les pratiques de prescription des médecins généralistes. En réalité, la formulation n'aurait dû écarter que le traitement par insuline.

Les médecins étaient invités à compléter l'entretien librement par d'autres commentaires ou réflexions s'ils le souhaitaient.

### **II.1.3. Déroulement des entretiens**

Les entretiens ont eu lieu entre le 3 juin 2019 et le 14 août 2019. Ils ont été faits directement par téléphone. Les médecins avaient connaissance du caractère anonyme de ses enregistrements.

### **II.1.4. Transcription des entretiens et anonymisation**

Les enregistrements ont été retranscrits mot à mot en utilisant le logiciel Word. Nous avons retranscrit également les onomatopées, les silences, les expressions du langage parlé. Afin de garantir l'anonymat, les entretiens ont été classés par ordre chronologique de déroulement. Les initiales des médecins ont été associées à des numéros. Par exemple, si le médecin s'appelait PETIT Paul et qu'il était enregistré en 3<sup>ème</sup> position, il était codé PP3.



## **II.2. MODALITÉS D'ANALYSE DES DONNÉES [20, 21]**

### **II.2.1. Traitement des données**

Le traitement des données a consisté dans un premier temps à retranscrire les informations recueillies proprement sans omission de mots. Un corpus structuré de données a été constitué puis classé pouvant prendre des thématiques variées. Dans mes entretiens, cela correspondait principalement à des fragments de discours. Nous avons procédé à leur analyse et interprétation dans un second temps.

La totalité des entretiens a été relue afin de les classer, ce qui oblige à s'intéresser sur le sens des fragments et surtout à l'importance que l'on va leur accorder. Il est judicieux de ne pas éliminer totalement la part de subjectivité, bien qu'elle soit réduite à mesure que l'on relit et reprend régulièrement les fragments d'entretiens. Il est donc accordé une analyse à tout l'ensemble des données.

Une fois les entretiens segmentés et classés, une première observation a été réalisée. Une lecture dite horizontale, c'est à dire, la lecture interne à chaque entretien et pour chaque médecin interviewé. Une lecture critique en est faite sans chercher pour autant à interpréter ce que veut dire le médecin. Nous nous contentons de ce qui est dit dans un premier temps. Nous avons simplement cherché des récurrences, des liens logiques entre les thèmes, voire même des incohérences dans les discours au sein d'un même thème ou entre deux thèmes, que les médecins n'ont pas évoqué tel thème ou de tel fait par exemple.

Nous recherchons également s'il y a des congruences, c'est à dire une coïncidence ou une adéquation entre ce qui est énoncé par l'interlocuteur comme ses propres perceptions, ses propres analyses d'une situation, les actions qu'il fait ou projette de faire, ainsi que les objectifs qu'il atteint. La congruence, c'est donc la cohérence entre ces différents items.

Les observations à l'échelle de chaque entretien m'ont permis d'éviter des erreurs d'interprétation. Avec la relecture on essaie de comprendre ce que la personne a dit sans chercher à y adjoindre du sens. Cela va permettre de caractériser la qualité de l'entretien, et donc de noter la prudence avec laquelle on va l'utiliser par la suite au moment de l'interprétation et notamment en cas d'incohérence des discours.

## II.2.2. Interprétation des résultats

L'interprétation des résultats est basée sur la théorie ancrée de Glaser et Straus [22]. Nous avons procédé à une lecture verticale (par colonnes établies dans mes documents de travail), regroupant des thématiques. Puis nous comparons des fragments de discours relevant d'un même thème mais issus de tous les médecins interviewés dans l'enquête. Cette première comparaison thème par thème nous permet de rapprocher les fragments d'entretiens qui se ressemblent ou au contraire de noter des divergences, voire des oppositions, ou de complémentarités entre ces items.

La lecture transversale, va associer plusieurs thèmes pour aboutir à une ou plusieurs idées des médecins questionnés. Cela permet de dissocier les acteurs en groupe. Il y a cependant un peu d'interprétation puisque l'on accorde plus d'importance à un élément, à un thème par rapport à un autre, pour dire que les acteurs se retrouvent dans une ou plusieurs idées directrices fondées sur des éléments précis (hypoglycémie, prise de poids, ...). Cela a d'autant plus de force si les facteurs discriminants que l'on met en avant pour l'élaborer, sont inscrits dans une approche médicale.

L'analyse des entretiens s'est faite à l'aide du logiciel Nvivo correspondant à une analyse comparative continue. L'encodage consistait à interpréter les données recueillies phrase par phrase voire mot par mot. L'idée qui ressortait des données retranscrites était synthétisée en quelques mots, ce qui formait un « nœud ». Chaque nouveau nœud était comparé à l'ensemble des nœuds afin d'établir des relations entre chaque nœud [20]. Ceci permettait de les classer et de les hiérarchiser.

Il est évident que dans tout ce travail, la subjectivité inhérente (à l'être humain) est présente et qu'on a tendance à filtrer les informations. Nous avons tendance à donner de l'importance à ce qui va dans le sens de ce en quoi on croit, ou bien ce qui va dans le sens de nos hypothèses. Pour cela, lorsqu'on a commencé à élaborer ces typologies, et surtout lorsqu'on a commencé à leur donner du sens, il a été indispensable de refaire une lecture de ce corpus de données, en allant chercher des contre exemples et des exceptions, pour vérifier que ce que l'on affirme a une certaine solidité et n'étant pas prescrit en manipulant des données et donnant de l'importance à ce qui nous arrange. Deux autres personnes ont relu l'ensemble des entretiens et ont en relevé des idées substantielles superposables dans

l'ensemble à celles que j'avais identifiées renforçant la validité interne. Le terme adopté pour cela est la triangulation [23].

Il est important de préciser que la rigueur du qualitatif ne produit pas une preuve mais une plausibilité optimale des conclusions : il n'y a pas de statistiques sur nos informations car l'échantillon n'est pas représentatif. Nous avons des citations restituées le plus fidèlement possible de nos interlocuteurs, ce qui permet de renforcer la plausibilité des résultats de l'enquête. C'est pour cela que bien que la saturation des données a été obtenue à partir du 9<sup>ème</sup> enregistrement téléphonique, nous avons tenu à apporter la preuve de cette diminution des prescription des sulfamides hypoglycémiantes à travers les données procurées par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) de la Somme pour l'ensemble de la Picardie et même les Hauts-de-France, la région Ile-de-France et la France entière.

## **III. RESULTATS**

### **III.1. ÉTUDE QUALITATIVE :**

#### **III.1.1. Population interrogée et durée des entretiens**

Onze médecins généralistes ont répondu favorablement pour la réalisation de l'entretien. Six femmes et cinq hommes médecins dont la moyenne d'âge dépassait les 50 ans. La plupart des médecins exerçaient depuis plus de 30 ans, et 2 autres médecins exerçaient depuis moins de 2 ans.

La durée des entretiens variait de 5 minutes à 30 minutes. Au fur et à mesure que je progressais dans mes entretiens, la durée augmentait car j'étais amenée à demander des précisions pour certaines réponses.

Les thématiques retrouvées lors de ces entretiens étaient pour la majorité d'entre eux convergents en ce qui concerne leurs réponses. Il y avait toutefois des nuances précisées. La majorité des médecins prescrivant toujours des sulfamides hypoglycémiantes mais pas systématiquement en deuxième intention comme le préconisent les recommandations de la HAS. Par ailleurs les mesures hygiéno-diététiques et la place de la METFORMINE en première intention sont unanimement formulées et rapportées par les médecins questionnés. Le recours au spécialiste reste rare dans la majorité des cas.

La tendance à la baisse de prescription des sulfamides hypoglycémiantes est effectivement retrouvée chez la grande majorité des médecins interrogés en justifiant cela.

Nous avons pu extraire les principales idées et les avons organisées par thème. Nous rappelons que la transcription des interviews reproduit de façon stricte le langage de mes interlocuteurs. La langue française peut paraître parfois mal exprimée tant sur le plan lexical que syntaxique car une certaine liberté y est accordée oralement.

#### **III.1.2. Arguments cliniques : l'hypoglycémie est le principal effet adverse ainsi que la prise de poids.**

L'hypoglycémie est le principal motif de détournement des médecins généralistes de la prescription des sulfamides hypoglycémifiants. Cette notion est citée et illustrée par différentes manifestations cliniques. Il s'agit des questions cherchant les limites des sulfonurés ainsi que l'expression des doléances par les patients en cas d'intolérance rapportées sous sulfamides hypoglycémifiants. L'inconvénient lié à la prise de poids est également pris en compte.

**LMC3** : « J'en prescris *de moins en moins* » ; « je ne renouvelle, je n'instaure pas de nouveau traitement à l'heure actuelle ».

**NR4** : « *on en met de moins en moins et d'abord à l'hôpital on n'en met plus !* »

**DM6** : « c'est une famille avec laquelle je travaille *le moins possible* »

### III.1.2.1. L'hypoglycémie

**LMC3** : « Ben justement *à cause des hypo*, c'est ça le gros problème, c'est jamais anodin, surtout que ça peut arriver en pleine nuit, et en pleine nuit, les gens ne s'en rendent pas compte, et c'est pas bon pour leur cerveau. D'accord ? »

**NR4** : « *On se lasse, à cause des hypoglycémies*. On en met de moins en moins, et comme on a une clientèle assez âgée, donc méfiance. Il y en a un ou deux qui en ont, car ils ont des problèmes d'insuffisance rénale, on leur en laisse un tout petit peu, mais très peu. Bon. »

**SA8** : « Les sulfamides hypoglycémifiants, c'est des médicaments que je n'ai pas pour habitude de prescrire, parce que c'est des médicaments qui peuvent exposer à des risques *d'hypoglycémie* et de prise de poids » ; « qui viennent me voir, et qui me font état de coup de barre dans la journée, et quand ils font leur contrôle glycémique, ils se rendent compte qu'en fait, ils sont plutôt en *hypo* ».

**ZK11** : « Les *hypoglycémies* même si j'en ai pas vu tant que ça »

### III.1.2.2. Le risque de chute

**SJ9** : « La principale limite c'est l'hypoglycémie, chez les personnes âgées, ça peut entraîner des *chutes*, chez les chauffeurs routiers qui sont souvent diabétiques, c'est sûr que les hypoglycémies c'est pas terrible ».

**PF10** : « Oui, les gens qui déjeunent pas, les gens qui mangent mal, les gens qui ont le risque d'hypoglycémie en général, peut être même le risque de *chute*, on ne sait jamais. Les obstacles à la prescription, ouais c'est ça. »

### **III.1.2.3. Survenue de malaises**

**EM2** : « Des hypoglycémies, ... des *malaises*, ils nous disent se sentir fatigués, faibles ».

**LMC3** : « Bof, je ne sais pas, pour moi il y a peu d'intolérance en dehors de ces *malaises* qui sont parfois difficilement prévisibles quand ils font des efforts, mais pour le reste, mis à part les allergies, je n'ai pas vu. D'accord ? »

**LC5** : « Des *malaises* après le repas, des genres de vertige, ou un endormissement »

**SJ9** : « Oui oui, s'il a des effets secondaires je préfère switcher, je préfère un tout petit peu moins bien équilibrer. A partir du moment où il fait des hypo ou des *malaises*, faut l'arrêter. »

### **III.1.2.4. Autres expressions de l'hypoglycémie**

**DM6** : « Oui, disant, un gros coup de *fatigue* vers les 15-16h par là, où il y a souvent des petits soucis d'hypoglycémie. Un coup de barre, une fatigue, une poussée d'humeur, *toutes les expressions pour une hypoglycémie fruste*. »

**SJ9** : « Ils décrivent, je me souviens, j'en ai un ou deux qui me décrivent une *fatigue* d'un coup qui les prend. » ; « Ils pensent pas que l'hypoglycémie c'est le malaise, ils pensent pas que juste la fatigue puisse être rapportée à l'hypoglycémie, donc ils n'ont pas le réflexe en gros. »

**PF10** : « Des fois, ils nous racontent des histoires où ils ont effectivement, ils ont des *fringales*, des *sueurs*, des choses comme ça, mais eux ils n'ont pas forcément fait le rapprochement avec ça. »

### III.1.2.5. La prise de poids

Le poids est un facteur à prendre en compte chez le sujet diabétique car l'obésité est fréquente. Il est donc indispensable de limiter la prise de poids chez le sujet diabétique si les possibilités thérapeutiques le permettent. Le poids était clairement problématique pour la plupart des médecins interrogés :

**BM1** : « Un inconvénient majeur c'est que ça marche un peu comme un insuline-like, et donc ça peut générer des hypoglycémies et ça peut augmenter la faim et donc *prendre du poids*, et donc avoir un effet complètement opposé à ce qu'on attend. »

**SA8** : « et puis sur le long terme ou bout de quelques mois, il y a aussi une *prise de poids* ou alors des difficultés à perdre du poids qui était moins présente quand c'était un traitement par METFORMINE, ils avaient plus de facilité à perdre que sous sulfamides, ça c'est des choses qu'on a vues.»

**SJ9** : « Il y en a aussi qui reviennent, et qui disent oh la la, *j'arrête pas de prendre du poids*, et sur la balance, il y a 5-6 kg de plus et on a récemment introduit un sulfamide. C'est jamais facile de dire, c'est ça c'est sûr, c'est le médicament, mais on peut rapporter la prise de poids ou l'hypoglycémie au médicament, et une fois qu'on arrête le traitement ça va mieux. »

**PF10** : « *Le surpoids* et puis le risque d'hypo. Oui, les gens qui déjeunent pas, les gens qui mangent mal, les gens qui ont le risque d'hypoglycémie en général, peut être même le risque de chute, on ne sait jamais. Les obstacles à la prescription, ouais c'est ça. » ; « Les patients me rapportent rien, disons que c'est nous qui cherchons un petit peu. Et c'est vrai que quand on leur en parle, ils disent ah c'est vrai, *j'ai pris du poids*... »

**ZK11** : « Evidemment, il y a aussi la *tendance à la prise de poids* chez certains ».

### III.1.3. Arguments pratiques : population âgée, mauvaise observance

Ce n'est pas tant l'inefficacité des sulfamides hypoglycémiant qui est blâmée mais le profil des patients qui ont ce traitement. Le diabète étant une maladie évolutive, le sujet âgé est souvent concerné. Les sujets non conciliants ou encore contraints à devoir s'auto-surveiller par des glycémies capillaires plusieurs fois par jour tout en étant actifs.

#### III.1.3.1. L'âge avancé :

**NR4** : « ... On en met de moins en moins, et comme *on a une clientèle assez âgée*, donc méfiance. ... »

**DM6** : « *Plus il vieillit*, moins je vais en prescrire du sulfamide. »

**SA8** : « Il y a quelques patients, les patients *les plus âgés* qui ont des difficultés pour se mobiliser, chez qui on fait le suivi du diabète, du traitement etc, mais beaucoup sont suivis par le spécialiste. »

**SJ9** : « Après moi j'ai un ou deux patients, *souvent patients un peu âgés*, chez qui justement j'avais voulu arrêter le sulfamide hypoglycémiant par peur qui leur arrive quelque chose, que j'ai remplacé par du JANUVIA®, et l'hémoglobine glyquée a remonté en flèche. Du coup des fois, on hésite toujours quand le diabète est équilibré, j'ai pas forcément, j'évite d'introduire le sulfamide hypoglycémiant, et une fois qu'il est là et que le diabète est bien équilibré, c'est vrai que j'hésite toujours à l'arrêter et à le remplacer. ».

#### III.1.3.2. Auto-surveillance glycémique et patients peu conciliants

**BM1** : « notamment chez *des gens qui n'intègrent pas et on peut le répéter 200 fois* que s'ils ne mangeaient pas, la superbe gastro-entérite ou autre il ne faut pas qu'ils prennent de sulfamides... ».

**LMC3** : « J'ai un patient qui a tondu tout son jardin alors qu'il était sous sulfamide, et *s'est échoué* dans son jardin inconscient et ensuite s'est réveillé. Et pourtant, *je l'ai averti qu'il*



*fallait manger, ne pas faire trop d'effort ! »*

**NR4** : « S'ils ont un QI de bigorneau, ils ne disent rien du tout, *ils ne se rendent même pas compte*. Non mais, nous il n'y a pas vraiment d'intolérance, on n'peut pas dire ça, c'est nous qui nous en rendons compte. »

**SA8** : « c'est des médicaments, qui sont pourvoyeurs d'hypoglycémie, pourvoyeurs pour beaucoup de patients de prise de poids, qui sont *contraignants* dans leur usage du fait de *l'auto-surveillance glycémique*. »

**SJ9** : « Ben ils n'ont pas toujours le reflexe. Ils ont pas toujours l'appareil non plus, c'est vrai que, moi *quand j'introduis le sulfamide* je leur prescrit l'appareil *à dextro, mais y'en a certains qui n'y pensent pas, ou qui reste au fond du placard*, ils n'ont pas du tout le réflexe de le faire. »

**PF10** : « Il faut apporter de la *simplicité* tout en les responsabilisant » ; « les *formes* transcutanées *hebdomadaires plaisent aux patients* et c'est vrai que je remarque qu'ils perdent du poids. »

**ZK11** : « Les *dextros* de surveillance peuvent aussi vite leur pomper l'air ! »

#### **III.1.4. Arguments de « conviction » pour la prescription des autres médicaments**

Certains médecins estiment avoir suffisamment de recul clinique concernant les dernières classes d'antidiabétiques. Ils n'hésitent pas à en prescrire de leur propre chef ou à les reconduire après instauration par un endocrinologue.

**LC5** : « ... il y a tous les JANUVIA® tout ça, ça c'est bien ... ensuite je prescris les injectables ... surtout qu'on a des formes hebdomadaires ».

**DM6** : « Je regarde l'équilibre glycémique, si ils en ont vraiment besoin pour l'équilibre glycémique, je leur demande de faire une petite collation, *si l'équilibre est bon, j'essaie de switcher par un autre antidiabétique*. » dit-il en parlant des patients qui ont eu des hypoglycémies sous sulfamides hypoglycémifiants. ; « les autres alternatives ? *le plus grand bien !* »

**LMI7** : « c'est *très intéressant*, maintenant bon, moi je ne les maîtrise pas » ; « je vais *renouveler ce qu'aura fait le diabétologue* ou l'endocrinologue, euh, mais bon ça *peut être très utile effectivement* »

**SA8** : « Je privilégie d'autres familles de médicaments dans cette pathologie » ; « Donc le fait qu'on prescrive moins de sulfamides, c'est peut être dû au fait qu'on ouvre les yeux sur *l'existence d'autres classes médicamenteuses telle que les DPP-4, les GLP-1 qui sont en fait l'avenir du traitement du diabète* »

**SJ9** : « Déjà je pense que la *gamme de traitement s'élargit*, avec les gliptines, les analogues de GLP-1 et tout ça, donc du coup, le sulfamide hypoglycémiant ayant des effets secondaires importants d'hypoglycémie, ils passent un peu en 3<sup>ème</sup> recours. Je pense voilà, que l'élargissement de la gamme de traitement qui va vers plus de possibilités, donc forcément on utilise les médicaments à risque en dernier » ; « Moi je pense que *ce sont de bons médicaments, y'a moins d'effets secondaires, il n'y a pas de risque d'hypoglycémie, et ça c'est déjà sacrément intéressant*. Après au niveau de l'efficacité, je pense que c'est autant efficace, d'après les études. »

**FP10** : « Ah bah bien sûr, je *prescris facilement les autres traitements*, moi j'ai une clientèle âgée, y'a pas 10 % de mes malades que j'envoie chez l'endoc ... » ; « Ben je prescris en association, ah non le VICTOZA®, je prescris quand ça ne suffit plus, j'arrête le IDPP-4 puis je mets le VICTOZA® ou la forme hebdomadaire ... TRULICITY® ou OZEMPIC® que j'ai donné qu'une fois pour l'instant. »

### III.1.5. Formation médicale continue et arguments commerciaux

#### III.1.5.1. Formation médicale continue avec les recommandations scientifiques :

**NR3** : « Parce que nous, *nos chefs bien aimés, nous ont dit de ne plus en mettre* (Sur le ton de l'humour). Le chef il a dit, le chef il dit qu'il a dit, alors je fais tout comme il a dit. **Moi** : « et ça vous convient ou pas ? » Ben oui ! moi je n'y vois pas d'inconvénient. »

**SA8** : « peut-être parce qu'ils se forment davantage, et les *dernières recommandations 2013 et 2017 au niveau de la HAS et au niveau de la société française de diabète*, tendent plutôt à

démontrer l'intérêt d'autres médicaments. »

**PF10** : « L'hôpital soigne les gens à 110% mais il ne les soigne pas tous. Ils en soignent très très peu. Et *les recommandations viennent surtout du fait qu'ils voient des gens compliqués, des rétinopathies graves, des pieds qui ne vont pas survivre.* » ; « Les recommandations, n'existaient pas avant, tout à été décroché quand a été supprimé les ... comment ça s'appelait l'ACTOS® ? Les glitazones, vers les années 2010, 11, 12, à ce moment là, ils ont inclus les recos avec les glitazones, puis ils ont arrêté les recos, et on a été pendant 4, 5 ans sans recos, donc on faisait un peu ce qu'on voulait. Après dans les années 2014, 15 je ne sais pas, ils ont refait des recos, et là on a vu venir *une recos nous disant attention sulfamide en deuxième intention.* »

**ZK11** : « *J'essaie quand même de respecter les recos* et je ne veux pas ruiner la sécu quand j'ai de bons résultats. »

### **III.1.5.2. Laboratoire pharmaceutique et large choix**

**BM1** : « mais aujourd'hui il y a le *matraquage* avec un certain nombre d'autres molécules »

**DM6** : « Parce qu'on a *beaucoup de choix* »

**PF10** : « eh bien c'est le *forcing des labo* avec les IDPP-4 hein ...c'est ça, c'est pas autre chose. » ; « Oui, ben oui, et puis on subit *l'influence des labos*...à moins de ne pas les recevoir, mais moi je ne vais pas envoyer bouler des gens qui travaillent, on subit un peu tout ça, même si je pense qu'on pourrait faire autrement. » ; « avec les *délégués médicaux* qui nous vantent régulièrement les IDPP-4 ou analogues GLP-1 étant moins hypoglycémiant et qui peuvent aider à perdre du poids ».

### **III.1.6. Maintien des prescriptions de sulfonylurés dans le traitement du diabète**

Les médecins ont toutefois relativisé le risque d'hypoglycémie et n'ont pas été catégoriques quant à l'abandon total de ces molécules car ils les trouvent efficaces. Certains

soulèvent même la possibilité d'effets secondaires très graves pour les autres molécules avec de la méfiance.

**BM1** : « je n'ai *pas de grosses plaintes* concernant les SH de la part des patients. » ; « Voilà, tout le reste ne sont que des épiphénomènes, *très souvent dangereux, plus dangereux* en tout cas que la METFORMINE et les SH bien utilisés, et notamment les insulines, notamment dite LANTUS® ou autre qui sont bien tolérées. »

**EM2** : « Non, au fait les sulfamides, c'est vrai que moi je mets beaucoup de METFORMINE et quand il y a une intolérance, par exemple, la METFORMINE, il y a beaucoup de personnes qui ne supportent pas, à cause des troubles digestifs, ça donne beaucoup de diarrhée et donc, *je mets un sulfamide à la place.* » ; « c'est des bonnes *molécules* ».

**LC5** : « Si *ça m'arrive d'en mettre* quand les patients ne sont pas trop âgés, et *des personnes* que *je vais* quand même *revoir*, que *je sais qu'ils vont bien prendre leurs médicaments.* » ; « c'est un *bon début* quand on a une découverte de diabète après la METFORMINE »

**DM6** : « *c'est utile, ça dépanne* quand on a des intolérances à la METFORMINE. »

**SA8** : « c'est des médicaments qui doivent être prescrits à des personnes à faible risque hypoglycémique et ces patients là ne sont pas très nombreux »

**SJ9** : « je pense que c'est des médicaments qui *sont efficaces mais ...* »

**PF10** : « Les *hypoglycémies*, moi je trouve *qu'on n'en a pas beaucoup*, moi je trouve. » ; « Et puis les gens *ne prennent pas 10 kg non plus* avec les sulfamides, il suffit de surveiller, il y en a qui ne prennent pas de poids quand même. » ; « Alors moi j'en ai prescrit un petit peu plus, parce que *la sécu exerce une pression pour qu'on donne ça en deuxième intention* plutôt qu'un IDPP-4. » ; « Moi j'étais surpris quand même, on dit toutes les classes font baisser l'hémoglobine glyquée, la preuve, en général *les sulfamides ils font plus*, enfin *personnellement c'est ce que j'ai constaté* »

**ZK11** : « ... des molécules que *je manie aisément* depuis plusieurs années, *ça marche plutôt bien*. Mais je sais passer à autre chose s'il faut. » ; « Mais j'ai déjà eu un patient il y a une dizaine d'année qui avait fait une belle pancréatite aiguë avec SAMU ... le patient avait déjà fait 3 infarctus et donc forcément quand il a eu cette douleur abdominale, tout le monde redoutait une récurrence d'infarctus ... mais c'était une *pancréatite du grade le plus élevé.* »

## III.2. ÉTUDE QUANTITATIVE

Cette première partie qualitative des résultats est en faveur d'une baisse des prescriptions dans l'ensemble des sulfamides hypoglycémiantes pour le traitement du diabète. Cela ne peut être généralisé à l'ensemble des médecins généralistes en raison du faible échantillon. Afin de convertir cette constatation en information globale, les données réelles en chiffre de « boîte dispensée » de médicaments ou en pourcentage de médicaments antidiabétiques prescrits obtenues auprès de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Somme (CPAM) montre cette tendance de régression des prescriptions des sulfonyles dans le diabète. Ces résultats sont extraits de la base de données du Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM). La soumission d'un questionnaire en tant qu'étude quantitative aurait pu être concluante à condition que l'échantillon soit représentatif.

Nous allons décrire brièvement les données issues de la Sécurité Sociale particulièrement pour la Picardie. Des tableaux (en annexe 6, 7, 8, 9, 10) et graphiques indiquant l'évolution mensuelle, illustrent ces données tout en incluant l'ensemble des Hauts-de-France, la région Île-de-France et la France.

Nous constatons que la prescription des sulfamides hypoglycémiantes est en baisse dès 2013 soit l'année de publication des recommandations de la HAS.

**Concernant le département de l'Aisne** : le pourcentage des SH est de **19,3 % en janvier 2013**, en février 2013 il y a une légère hausse à 19,6%, puis une baisse progressive à partir de mars 2013 avec 19,4 % de dispensation de SH par rapport aux autres antidiabétiques. En janvier 2014, le pourcentage des SH est à 18,4 %, en janvier 2015 à 17 %, janvier 2016 à 16,2 %, janvier 2017 à 15,2 % et en **janvier 2018 à 13,9 %**.

**Concernant le département de la Somme** : le pourcentage des SH est de **20,8 % en janvier 2013**, en février 2013 il y a une légère hausse à 21,1%, puis une baisse progressive à partir de mars 2013. En janvier 2014, le pourcentage des SH est à 20,9 %, en janvier 2015 à 19,7 %, janvier 2016 à 16,2 %, janvier 2017 à 19,8 % et en **janvier 2018 à 17,7 %**.

**Concernant le département de l'Oise** : le pourcentage des SH est de **20,8 % en janvier 2013**, en février 2013 il y a une légère hausse à 21,1%, puis une baisse progressive à partir de

mars 2013. En janvier 2014, le pourcentage des SH est à 20,9 %, en janvier 2015 à 21,5 %, janvier 2016 à 20,7 %, janvier 2017 à 20 % et en **janvier 2018 à 18,8 %**.

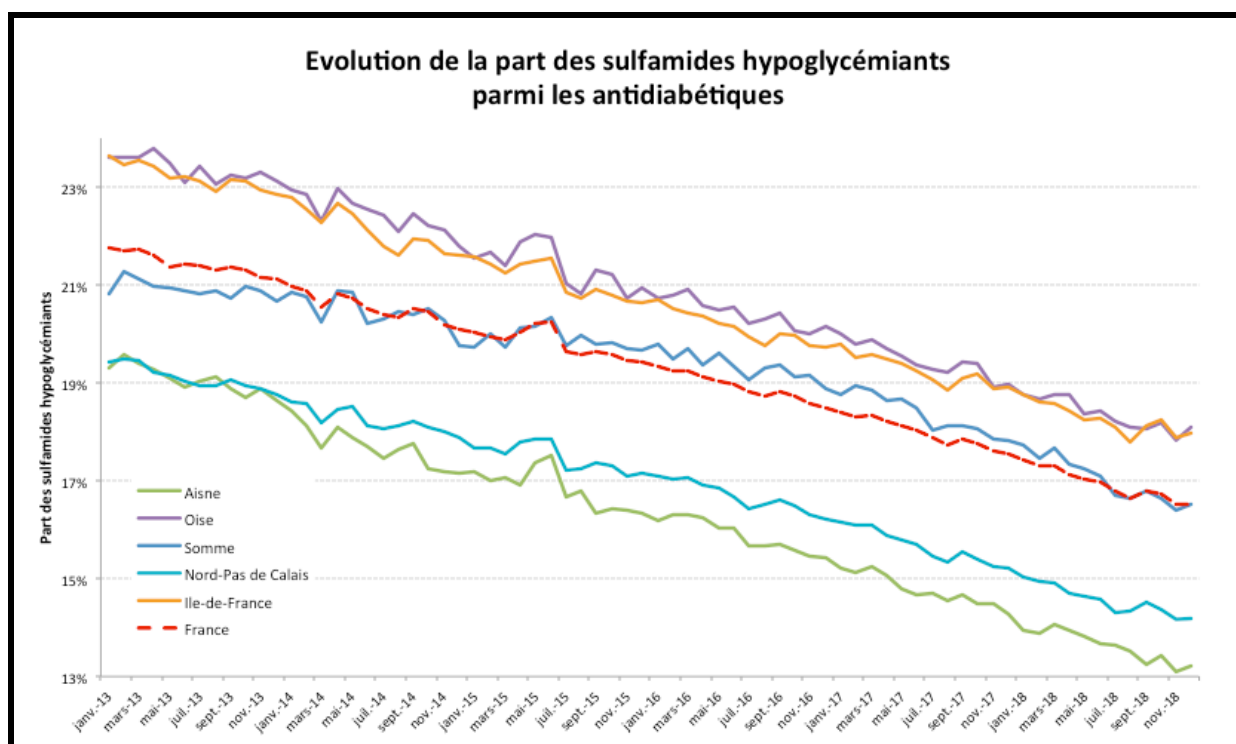
Le constat est similaire pour les départements du Nord-Pas de Calais mais aussi la région Île-de-France et l'ensemble de la France.

La tendance des principaux autres médicaments antidiabétiques est également présentée dans ce travail afin d'avoir une représentation globale.

A noter que nous n'avons pas réalisé la recherche quantitative pour la classe des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase.

### III.2.1. Evolution mensuelle des SH parmi les antidiabétiques de décembre 2013 jusqu'à décembre 2018

La baisse de dispensation des sulfamides hypoglycémiantes et donc de leur prescription semble être généralisée à l'ensemble de la France comme le caractérisent le graphique et le tableau qui suivent.

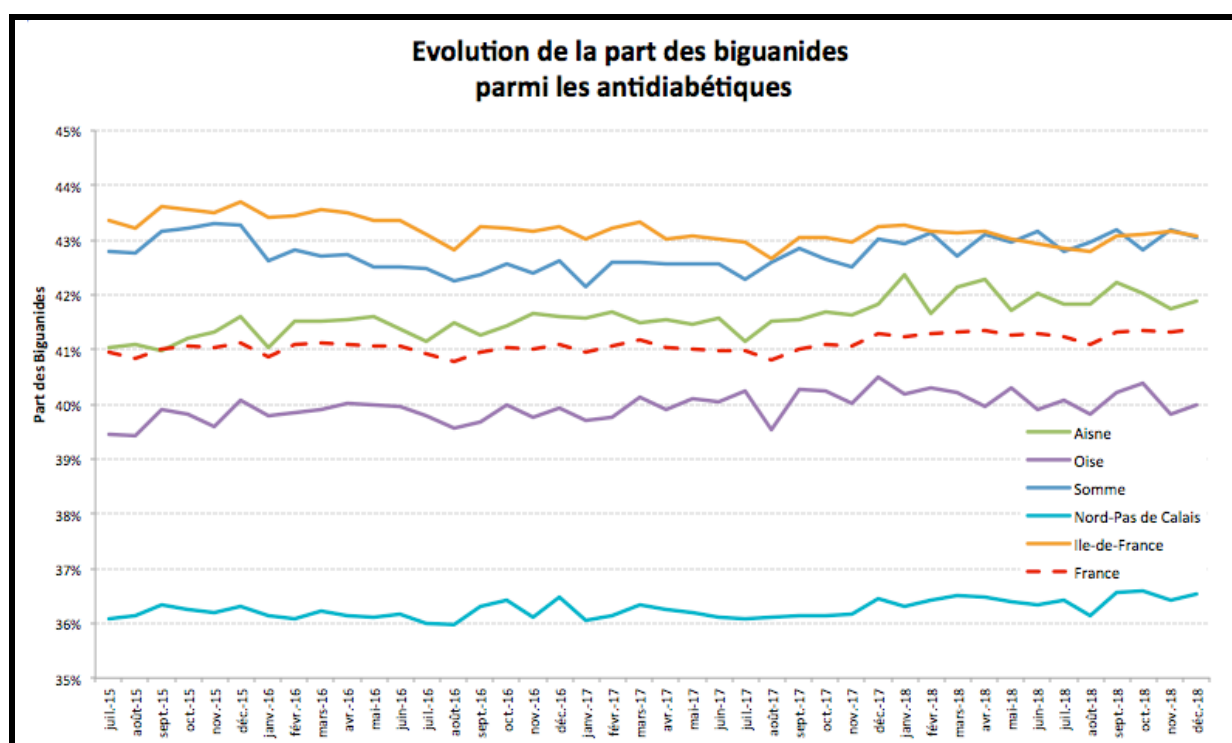


	Aisne			Oise			Somme		
	Total AD	SH	%	Total AD	SH	%	Total AD	SH	%
janv-13	48 383	9 334	19,3%	57 107	13 482	23,6%	47 643	9 924	20,8%
févr-13	42 416	8 307	19,6%	50 517	11 922	23,6%	41 823	8 904	21,3%
mars-13	44 847	8 703	19,4%	53 256	12 569	23,6%	43 647	9 216	21,1%
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
janv-14	46 566	8 576	18,4%	54 887	12 597	23,0%	45 807	9 551	20,9%
janv-15	45 082	7 749	17,2%	52 447	11 296	21,5%	43 900	8 662	19,7%
janv-16	47 869	7 747	16,2%	52 593	10 898	20,7%	52 698	10 435	19,8%
janv-17	50 135	7 630	15,2%	55 943	11 196	20,0%	57 242	10 743	18,8%
janv-18	52 220	7 276	13,9%	58 770	11 027	18,8%	59 744	10 587	17,7%

Source : Sniir-AM, Données Tous régimes (SH : Sulfamides Hypoglycémiants ; AD : Antidiabétiques)

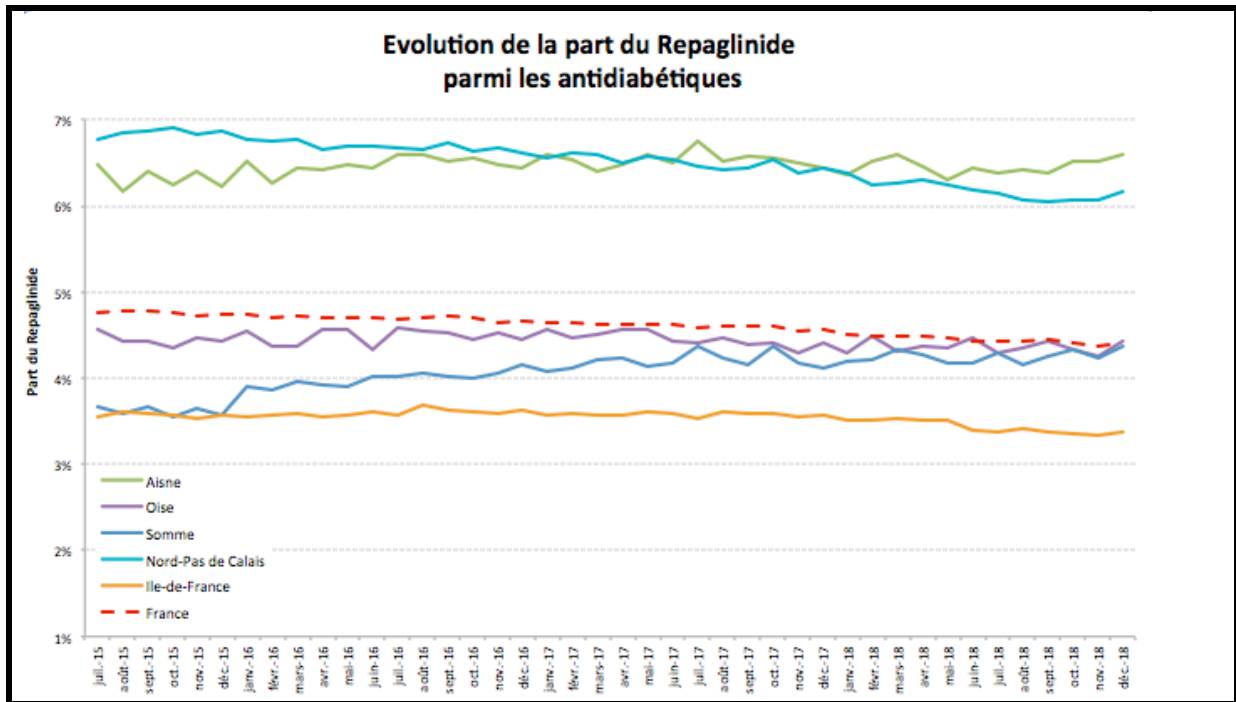
### III.2.2. Evolution mensuelle des BIGUANIDES parmi les antidiabétiques à partir de janvier 2015 jusqu'à décembre 2018

Le graphique suivant montre que la tendance de prescription des biguanides est stable. Ces données ne sont disponibles dans notre recherche que depuis 2015.



### III.2.3. Evolution mensuelle du REPAGLINIDE parmi les antidiabétiques à partir de janvier 2015 jusqu'à décembre 2018

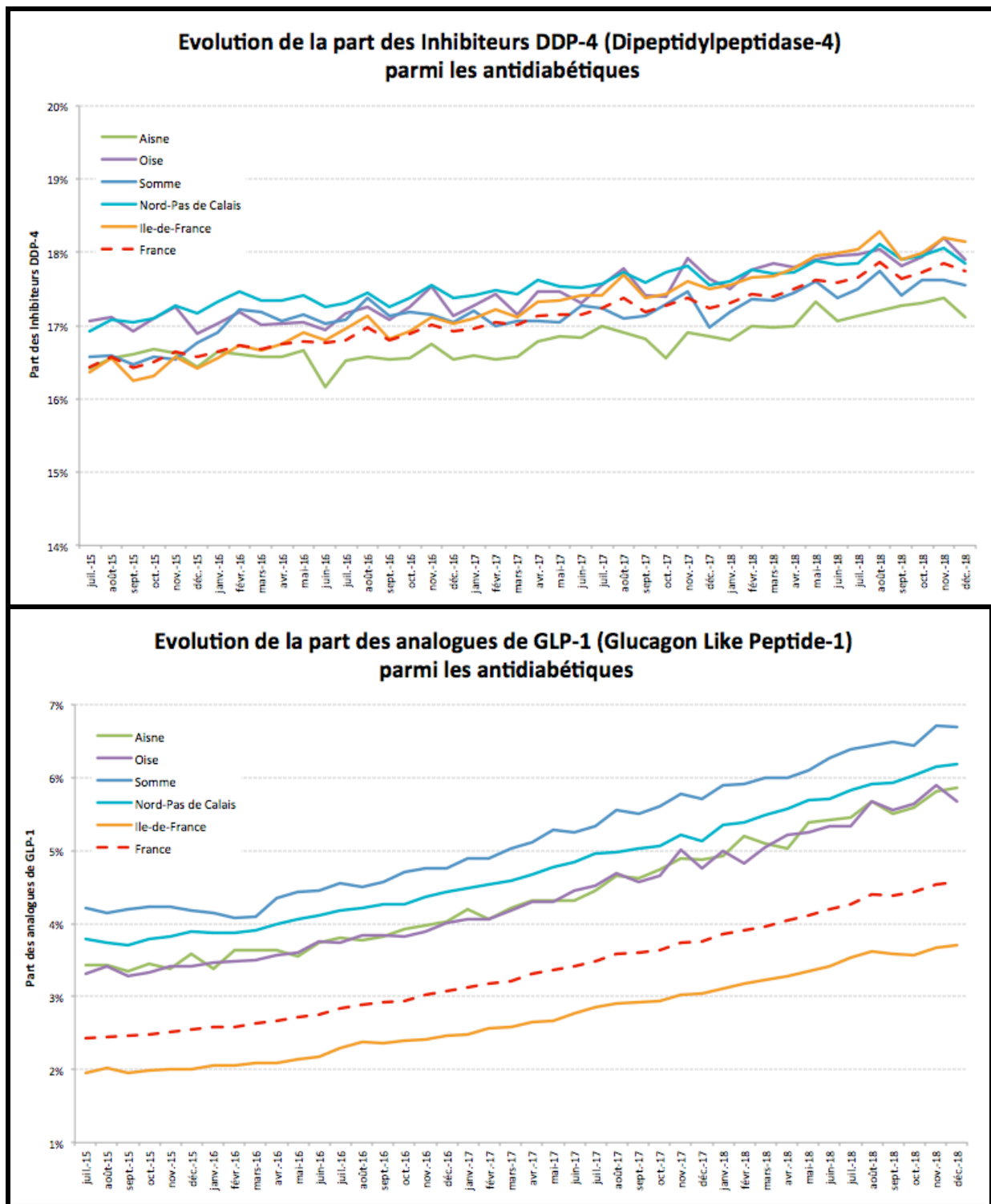
Le REPAGLINIDE a une part faible dans le traitement du diabète bien qu'étant stable, ne dépassant pas 7 % des dispensations dans l'Aisne et les 4 % dans la région Île-de-France. L'ensemble de la France représentant environ 3,5 %. Les données complètes sont en annexe 9.





### III.2.4. Evolution mensuelle des IDPP-4 et analogues du GLP-1 parmi les antidiabétiques à partir de janvier 2015 jusqu'à décembre 2018

Les GLIPTINES et les analogues du GLP-1, voient leur prescription en augmentation constante. Les données chiffrées sont disponibles depuis juillet 2015 (Annexe 9 et 10).



## IV. DISCUSSION

En cas de tares physiologiques, de maladies intercurrentes plus ou moins graves ou encore la grossesse, l'insuline reste l'agent à privilégier pour contrôler la glycémie.

La prise en charge du diabète tient également compte de la tolérance des médicaments et des commodités à les prendre.

Les mesures hygiéno-diététiques sont primordiales notamment en cas de « prédiabète » ou d'intolérance aux hydrates de carbone et notamment dans le cas du syndrome métabolique.

Les recommandations 2013 de la HAS ont quelques peu été bousculées par l'apparition de nouveaux médicaments pratiques d'utilisation et non contraignants dans leur administration. Le diabète étant une maladie évolutive, ces enjeux majeurs sont les répercussions quant à la mortalité en rapport directe avec les événements cardiovasculaires. Cela revient à dire que maîtriser le diabète revient à faire de la cardioprotection, ceci indépendamment de l'effet induit sur l'HbA1c par l'antidiabétique prescrit chez le patient. Le contrôle glycémique intensifié aurait démontré son intérêt sur la diminution des microangiopathies [24, 25].

Une étude de cohorte américaine descriptive basée sur l'étude d'ordonnance de patients âgés de plus de 35 ans [26], a montré une tendance à la diminution des sulfonyles et cela semble être généralisée aux autres pays dits industrialisés. La complexité des traitements du diabète avec la recrudescence du diabète révèle que cela se fait en faveur d'une hausse des prescriptions des IDPP-4 et des analogues de GLP-1 dans une moindre mesure. Une autre équipe américaine a réalisé une analyse des prescriptions des médicaments du diabète de type 2 à partir de bases de données extrapolées des logiciels de dispensation des pharmacies en 2014. Il s'agissait d'étudier cette évolution de 1997 à 2012. Les conclusions montraient que les biguanides ont doublé (de 23% à 53%), les glitazones avaient dans un premier temps augmenté (6% à 41% en 2006) puis baissé (16% en 2012). Les IDPP-4 ont atteint 21% en 2012 et les analogues de GLP-1 4%. Les sulfamides hypoglycémisants et les glitazones étaient les classes thérapeutiques en régression constantes (voire même définitive pour les glitazones). Il est souligné dans cette étude que le coût des dépenses en médicaments,

a augmenté de 61% principalement en raison de l'utilisation d'insuline glargine et des IDPP-4.

Certains médecins généralistes ont toutefois souligné l'efficacité des sulfamides hypoglycémisants par rapport aux autres antidiabétiques (**PF10** : «*Moi j'étais surpris quand même, on dit toutes les classes font baisser l'hémoglobine glyquée, la preuve, en général les sulfamides ils font plus, enfin personnellement c'est ce que j'ai constaté*»). Une étude de cohorte américaine publiée en 2014 incluant 77440 patients avec une attention particulière aux patients de plus de 65 ans avait pour objectif de voir l'amélioration de l'HbA1c par un traitement par sulfonyles ou analogues de GLP-1 ou les IDPP-4 ou sous insuline, montre la supériorité des sulfamides hypoglycémisants [27]. Dans cette cohorte les sujets de plus de 65 ans avaient reçu des sulfonyles dans plus de 54 % des cas, de l'insuline dans 34 % des cas, des IDPP-4 dans 12% et des analogues de GLP-1 dans 3,4% des cas. Il est précisé que les patients traités par sulfamides hypoglycémisants (ou sous insuline) ont présenté un meilleur contrôle glycémique que les autres sujets, à savoir l'HbA1c est à 7% contre 7,1% pour les patients traités par analogues de GLP-1 ou par IDPP-4. Cela est discutable car les recommandations de l'ADA (American Diabetes Association) ne préconisent pas les sulfamides hypoglycémisants chez les sujets âgés en raison du risque d'hypoglycémie. De plus, des hypoglycémies passées inaperçues peuvent refléter une HbA1c équilibrée, en fait faussement équilibrée. La METFORMINE pouvait être en association avec le sulfamide hypoglycémiant dans cette étude. Précisons également que le laboratoire Eli Lilly a contribué à l'article et est cité en dernier auteur.

Un des médecins généralistes questionnés a rappelé lors de l'entretien que pour le moment seule la METFORMINE avait démontré un avantage sur le plan cardiovasculaire (**BM1** : «*la première c'est la METFORMINE qui reste la référence, qui est le seul produit dans le DT2 ayant prouvé une réduction de morbidité et de mortalité*»). En effet, plusieurs études ont montré l'effet protecteur cardiovasculaire avec la METFORMINE. L'étude phare est l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) qui a permis de montrer la réduction des microangiopathies grâce au contrôle glycémique et la diminution des événements cardiovasculaires (16% d'IDM en moins) par le biais de la prise en charge combinée de la pression artérielle et le contrôle glycémique [24]. Les thérapeutiques telles que les IDPP-4 n'ont pas montré de diminution ou d'augmentation des événements cardiovasculaires comparés aux sulfamides hypoglycémisants comme tente de le démontrer

une étude sud coréenne publiée en 2017 (dans l'étude il s'agissait du glimépiride) [28]. La cohorte était composée d'environ 1 million de coréens extraits de la base de données de l'assurance maladie nationale coréenne (National Health Insurance Service). La population finale analysée était composée de 19 951 patients, dont 6504 patients traités par IDPP-4 et 13 447 par glimépiride. Il n'a pas été retrouvé d'augmentation significative du risque de maladies cardiovasculaires. Le hazard ratio étant à 0,87 et l'intervalle de confiance IC95% compris entre 0,75 et 1,1 dans le groupe IDPP-4 par rapport au glimépiride. Chez les sujets ayant un diabète évoluant depuis plus de 2 ans et demi, une diminution des hospitalisations en lien avec des événements cardiovasculaires a même été relevée (HR 0,73 ; IC95% :0,56 à 0,97%).

Mais plus récemment lors du congrès de l'European Society of Cardiology (2019), la DAPAGLIFOZINE de la classe des inhibiteurs du cotransporteur 2 sodium-glucose (Inhibiteurs des SGLT2) s'est distinguée des autres traitements du diabète par les bénéfices majeurs chez le sujet insuffisant cardiaque diabétique ou non, si bien qu'on lui confère la propriété d'un médicament contre l'insuffisance cardiaque indépendamment de leur propriété sur le glucose [28]. Cette classe thérapeutique n'est toujours pas commercialisée en France. L'Etude EMPA-REG OUTCOME cité au paragraphe **(I.3.6.2)** a également montré un bénéfice sur la survenue des événements cardiovasculaires avec une diminution de la mortalité absolue de 2,2 % [19].

Les études comparatives se multiplient concernant le profil sécuritaire du médicament mais surtout le gain en protection cardiovasculaire. Les médicaments du diabète sont de plus en plus nombreux et leur comparaison de plus en plus fréquente. Une étude nationale suédoise datant de 2016 en collaboration avec le laboratoire pharmaceutique ASTRA ZENECA ont comparé deux groupes de cohortes de patients [30] ; le premier groupe (40736 patients) traité par sulfamides hypoglycémiant associé à la METFORMINE et le deuxième groupe (12 024 patients) traité par IDPP-4 associé à la METFORMINE. L'objectif de cette étude consistait à analyser le risque de maladie cardiovasculaire, la mortalité toutes causes confondues ainsi que le risque d'hypoglycémie sévère. Pour cela, les registres suédois des médicaments prescrits ont été étudiés, notamment les causes de décès recensées (Le modèle de Cox avec une méthode d'appariement a été utilisé pour ajuster les données tenant compte de l'âge, du sexe, de la fragilité, des antécédents cardiovasculaires ainsi que les médicaments prophylactiques). Il en résulte que les sulfonyles comparés aux IDPP-4 ont un risque plus élevé d'hypoglycémie sévère (2 pour 1000 patients-années vs 0,8 pour les IDPP-4), de maladies

cardiovasculaires mortelles (19,6 pour 1000 patients-années vs 7,6 pour les IDPP-4) et non mortelles toutes causes confondues (24,6 pour 1000 patients-années vs 14,9 pour les IDPP-4). Ces résultats ont été confirmés par des analyses complémentaires ajustées pour le score de propension. Parmi les sulfamides hypoglycémiants c'est le « glibenclamide » qui présentait le plus haut risque.

Dans la même idée en 2012, une équipe grecque a réalisé une revue de littérature basée sur des méta-analyses d'essais cliniques randomisés comparant un groupe de patients traités par METFORMINE et IDPP-4, un autre par METFORMINE et sulfonyluré et un groupe de patients traité par METFORMINE et glitazone (cette classe médicamenteuse est désormais retirée du marché (français depuis 2011), un groupe de patients traités par METFORMINE et un analogue de GLP-1 et enfin un groupe de patients traité par METFORMINE et une insuline basale [31]. L'objectif principal était la diminution de l'HbA1c. La survenue d'un effet indésirable grave, la mortalité toutes causes confondues et l'incidence d'hypoglycémie, des épisodes d'infections des voies respiratoires hautes et des voies urinaires, nausées, vomissement et diarrhée, la variation du poids, l'arrêt du traitement suite à un effet secondaire et même une HbA1c < 7% étaient des objectifs secondaires. Il est conclu que par rapport à la METFORMINE, les IDPP-4 sont associés à une diminution plus faible de l'HbA1c avec une différence moyenne de 0,2 (IC95% = 0,08 à 0,32) ainsi qu'avec la perte de poids 1,5 kg (IC95% = 0,9 à 2,11). Les IDPP-4 avaient une action similaire aux sulfonylurés (et aux glitazones) quant à la baisse de l'HbA1c et inférieurs comparés aux analogues de GLP-1 (0,49 avec IC95% = 0,31 à 0,67). Les IDPP-4 présentent cependant un profil pondéral plus favorable par rapport aux sulfamides hypoglycémiants. Un nombre négligeable d'hypoglycémie sévère a été relevé lors de traitement du diabète par analogues de GLP-1, les IDPP-4 (et les glitazones). Le risque d'hypoglycémie sévère était plus élevé dans le groupe sulfamides hypoglycémiants. Les troubles digestifs (nausée, diarrhée et vomissements) étaient plus importants dans le groupe de patients traités par METFORMINE et analogues de GLP-1. Enfin l'incidence des infections respiratoires hautes et infections urinaires ne différaient pas entre les IDPP-4 et les autres comparateurs. Cette analyse de 2012 soulignait le fait d'attendre plus de recul concernant les médicaments plus récents concernant leur sécurité à long terme.

Certains omnipraticiens interrogés ont déclaré que certains de leurs confrères tendaient à prescrire une insulinothérapie après échec des sulfamides hypoglycémiants combinés à la METFORMINE. Une étude nationale suédoise datant de 2016 en collaboration avec le

laboratoire pharmaceutique Astra Zeneca avait pour but principal de comparer le risque de mortalité toutes causes confondues, de maladies cardiovasculaires fatales et non fatales ainsi que le risque d'hypoglycémie sévère chez les patients atteints de diabète de type 2 recevant en deuxième intention de l'insuline associée à de la METFORMINE et des IDPP-4 associés à la METFORMINE [32]. La conclusion de cette étude affirme que l'initiation de l'insuline comparée aux IDPP-4 est associée à un risque accru de mortalité toutes causes confondues, de maladies cardiovasculaires mortelles et non mortelles et d'hypoglycémie grave. Des essais randomisés sont menés afin d'élucider les causes de façon plus affinée de ces résultats, car il est vrai que lorsqu'une thérapeutique est envisagée à long terme, les arguments tenant compte de la tolérance, la commodité d'utilisation sont des considérations supplémentaires primordiales. Evidemment l'insulinothérapie n'a peut être pas sa place aussitôt après l'échec de la METFORMINE ou des sulfamides hypoglycémiantes comme certains praticiens auraient coutume de faire, mais toute sa place devant des épisodes d'acido-cétose métabolique de décompensation du diabète, la grossesse, l'insuffisance hépatique ou rénale sévère voire en présence d'évènements aigus avec comorbidités (exemple infarctus du myocarde, AVC ...).

Le manque de recul est pointé du doigt par certains médecins généralistes participant à mes interviews, rendant la prescription des IDPP-4 et analogues de GLP-1 prudente voire même laissée aux mains du spécialiste. Plusieurs études ne cachent pas la prudence quant à leur prescription en raison d'un impact clinique sans doute insuffisamment connu. Il est précisé que la prescription des IDPP-4 et analogues des GLP-1 serait volontiers choisie en fonction de facteurs spécifiques liés au patient (poids, risque d'hypoglycémie principalement). Une étude allemande [33] et un autre article issu d'une collaboration américaine et danoise en 2015, n'hésitent pas à déclarer que bien que les sulfamides hypoglycémiantes aient un recul de plus de 60 ans, la prise en compte des caractéristiques des patients est importante pour le choix entre un sulfamide ou un incrétinomimétique type IDPP-4. Le premier IDPP-4 est commercialisé depuis 2006. Cependant, pour la majorité des patients, les IDPP-4 constituent désormais le choix préféré [34]. Une publication japonaise de 2013 suggérée après une alerte de sécurité concernant la sitagliptine avec le risque de potentialisation d'hypoglycémie sévère en cas d'association avec des sulfonyles [35], cette alerte a modifié le comportement de prescription des sulfamides hypoglycémiantes en les proscrivant ou en diminuant leur dosage en cas de prescription concomitante avec un IDPP-4. Cette étude reposait sur l'analyse des ordonnances (environ 6500 ordonnances) de décembre 2009 à décembre 2010.

D'autres craintes sont soulevées par les médecins notamment en ce qui concerne le risque de cancer de pancréas et de pancréatite lors d'un traitement par des incrétinomimétiques, certains médecins généralistes de nos interviews, les ont qualifié de « dangereux ». Un des médecins enregistrés a déclaré qu'un de ses patients a présenté une pancréatite aiguë sous BYETTA® (ZK11 : « ... le patient avait déjà fait 3 infarctus et donc forcément quand il a eu cette douleur abdominale, tout le monde redoutait une récurrence d'infarctus ... mais c'était une **pancréatite du grade le plus élevé** »). Les études cliniques randomisées se multiplient pour évaluer réellement ce risque de pancréatite et de cancer du pancréas. Lors d'une étude récente publiée en 2018 [36], il n'a pas été mis en relation la survenue de cancer du pancréas mais la pancréatite n'est pas écartée avec certitude. Bien que le facteur limitant dans cette étude soit la durée de surveillance des patients (24 semaines ou plus) et que les facteurs d'ajustements aient été pris en compte, le cancer du pancréas a été réfuté dans cette étude. Il convient de rester toutefois prudent et de tenir compte d'autres résultats en cours de préparation quant à ce risque d'autant que les différentes méta-analyses sont souvent contradictoires. Une étude sud-coréenne dans la même année, a également tenté d'établir un lien entre la survenue de pancréatite et le traitement par IDPP-4 comparée aux sulfonyles et chez des patients présentant des maladies cardiovasculaires [37]. Il s'agissait d'une étude de cohorte analysant des bases de données du registre national de 2008 à 2015. La conclusion était que la survenue de pancréatite sous IDPP-4 était moindre que sous sulfamides hypoglycémisants (le hazard ratio des hospitalisations pour une pancréatite était de 0,642 avec IC95% : 0,535 à 0,771 principalement lorsque les patients n'avaient pas de comorbidités cardiovasculaires. Chez les patients avec des maladies cardiovasculaires ce risque était augmenté (HR : 0,591 ; IC95% : 0,476-0,735). La conclusion de l'étude suggère que le risque de pancréatite médicamenteuse est moindre lors d'un traitement par IDPP-4 que sous sulfonyles.

La sécurité clinique de certains incrétinomimétiques semble être de plus en plus étudiée avec des résultats plutôt favorables, à tel point que récemment le LIRAGLUTIDE (VICTOZA®) a été autorisé en 2018 par la FDA (Food & Drug Administration) chez les enfants d'au moins 10 ans présentant un diabète de type 2. L'insuline et la METFORMINE ne sont donc plus le premier recours thérapeutique aux Etats-Unis, d'autant que leur efficacité est clairement discutée. L'étude a été menée par le laboratoire pharmaceutique détenteur du brevet Novo Nordisk [38]. La commission de transparence de la HAS a relayé cette information en décembre 2018. Il s'agissait d'une étude randomisée contrôlée comparée à un

placebo chez 135 patients diabétiques de type 2 âgés de 10 ans et plus. L'objectif principal était la comparaison de l'HbA1c à 26 semaines de traitement par rapport à l'HbA1c de départ [39]. Il est conclu que chez les enfants atteints de diabète de type 2, le liraglutide, à une dose allant jusqu'à 1,8 mg par jour (en association à la METFORMINE avec ou sans insuline basale), s'est avéré efficace pour améliorer le contrôle glycémique sur une période de 52 semaines. Cependant cette efficacité s'est traduite par une fréquence accrue d'événements indésirables gastro-intestinaux. En France, le VICTOZA® n'est toutefois pas encore autorisé chez l'enfant et l'adolescent de plus de 10 ans, car le résumé des caractéristiques du produit juge que « *La sécurité et l'efficacité de VICTOZA® chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies* ».

Autre inconvénient du diabète traité par des médicaments pouvant générer des hypoglycémies (sulfamides hypoglycémiants, glinides, insulines notamment), c'est de devoir se conformer à des visites médicales chez un médecin agréé par la préfecture du permis de conduire [9] selon l'arrêté du 31 août 2010. Cela se justifie par la possibilité de survenue d'événements grave lors de la conduite (comme pour les sujets épileptiques ou ayant des troubles visuels). Le certificat d'aptitude à la conduite était délivré pour une durée de 5 ans lors d'une consultation à 36 euros non remboursée par l'assurance maladie. Cependant, récemment (en 2018) la SFD a annoncé que cette procédure serait simplifiée car désormais basé sur la confiance entre le patient diabétique et son médecin traitant. C'est au médecin traitant de juger des risques [40]. Le risque à se soustraire à cette réglementation en cas de nécessité de consulter un médecin agréé du permis de conduire est d'être considéré au regard de la loi comme conducteur sans permis et sans possibilité d'assurance en cas d'accident. Le prise en charge thérapeutique par des médicaments moins pourvoyeurs d'hypoglycémie est une alternative en l'absence de contre-indications.



## V. CONCLUSION

Le diabète est une maladie évolutive et grave de par son risque de retentissement sur les complications micro et macrovasculaires. Le choix de la thérapeutique la plus optimale tant sur l'équilibre glycémique que sur la tolérance clinique a une importance considérable. La gamme des médicaments antidiabétiques se diversifie de plus en plus tant cette maladie ne cesse de croître et donc intéresse les laboratoires pharmaceutiques. Les sulfamides hypoglycémisants contrôlent la glycémie des patients de façon certes efficace, tout en augurant du risque hypoglycémique et ses conséquences traumatiques, ou encore un risque de prise de poids. Alors devant un arsenal thérapeutique aussi varié, la place des sulfamides hypoglycémisants ne devrait pas être maintenue en deuxième intention mais bien tenir compte des paramètres de vulnérabilité des patients, des contraintes socio-professionnelles, ce d'autant que plusieurs études ont démontré les bénéfices et le profil de sécurité d'autres antidiabétiques oraux.

Nous retiendrons avant tout que nous soignons une *personne qui est diabétique* et non un diabète.

## VI. BIBLIOGRAPHIE

- [1] : <https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france>
- [2] : Recommandation de bonne pratique : **Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. HAS 2013**
- [3] : Patrice Darmon, Bernard Bauduceau, Lyse Bordier, Jacques Bringer, Gérard Chabrier, Bernard Charbonnel, Bruno Detournay, Pierre Fontaine, André Grimaldi, Pierre Gourdy, Bruno Guerci, Alfred Penfornis, Jean-Pierre Riveline, André Scheen, pour la Société Francophone du Diabète (SFD). **Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2.**
- [4] : Liu CH, Chen ST, Chang CH, Chuang LM, Lai MS. **Prescription trends and the selection of initial oral antidiabetic agents for patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a nationwide study.** Public Health. 2017 Jul 15;152:20-27.
- [5] : CNGE. **Médicaments du diabète de type 2 : le traitement centré sur l'HbA1c encore remis en cause par les récentes données de la science.** 2016
- [6] : **Congrès du CNGE : plénière « Patients diabétiques de type 2, recommandation et données actuelles de la science – Que faire en pratique ? ».** Nov 2013
- [7] : Stefan SILBERNAGL, Florian LANG. **Taschenatlas der Pathophysiologie**, imprimé à Stuttgart (Allemagne) traduit de l'allemand en français sous le titre : **Atlas de poche de physiopathologie** aux éditions Médecine-Sciences Flammarion Paris ; p286-288.
- [8] : Heinz LÜLLMANN, Klaus MOHR, Lutz HEIN. **Taschenatlas Pharmakologie**, imprimé à Stuttgart (Allemagne) traduit de l'allemand en français sous le titre **Atlas de poche de pharmacologie**, 5<sup>ème</sup> Edition ; Editeur Médecine-Sciences Lavoisier Médecine Paris ; p242-247.
- [9] : L. Cimino, A. Deneufgermain, J.-D. Lalau. **Permis de conduire et diabète sucré.** La Presse Médicale, Volume 44, n°10, pages 1042-1047, Octobre 2015.
- [10] : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/sulfamides-hypoglycemiants> 26 juillet 2018
- [11] : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/glinides> 26 juillet 2018
- [12] : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/incretinomimetiques> 26 juillet 2018
- [13] : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/biguanides> 26 juillet 2018

- [14] : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-des-alpha-glucosidases> 26 juillet 2018
- [15] : Hauner H. **The mode of action of thiazolidinediones**. Diabetes Metab Res Rev. 2002 Mar-Apr ;18 Suppl 2 :S10-5.
- [16] : U. VISCHER. **Les glitazones : un traitement du diabète de type 2 ciblé sur la résistance à l'insuline**. Revue Médicale Suisse ; 2001, Volume 3.
- [17] : ‘Sous la Loupe’ : Dossier Glitazones 20/01/2009, Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé)
- [18] : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-des-sglit2> 26 juillet 2018
- [19] : Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., et al.,for the EMPA-REG OUTCOME. **Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes**. Investigators, N Engl J Med, November 26, 2015.
- [20] : Hervé Dumez. **Méthodologie de la recherche qualitative**. 2<sup>ème</sup> édition. Edition Vuibert ; Paris ; p10-69-119.
- [21] : Jean-Claude Kaufmann. **L'entretien compréhensif**. Tout le savoir en 128 pages. 4<sup>ème</sup> édition. Edition Armand Colin ; Paris ; p29-30-63-103.
- [22] : Barney G. Glaser, Anselm A Strauss. **La découverte de la théorie ancrée. Stratégies pour la recherche qualitative**. Armand Colin, coll. « Individu et Société », 2010, p409.
- [23] : Emanuele Berger\*, Alberto Crescentini\*, et Al. **La triangulation au service de la recherche en éducation. Exemples de recherches dans l'école obligatoire**. Actes du congrès de l'Actualité de la recherche en éducation et en formation (AREF), Université de Genève, septembre 2010.
- [24] : Paromita King,<sup>1</sup> Ian Peacock,<sup>1</sup> and Richard Donnelly. **The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) : clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes**. Br J Clin Pharmacol. 1999 Nov ; 48(5) : 643–648
- [25] : Krentz AJ1, Bailey CJ. **Oral antidiabetic agents : current role in type 2 diabetes mellitus**. Southampton University Hospitals NHS Trust, Southampton, UK. Drugs. 2005 ;65(3) :385-411.
- [26] : Turner LW1, Nartey D, Stafford RS, Singh S, Alexander GC. **Ambulatory treatment of type 2 diabetes in the U.S., 1997-2012**. Diabetes Care. 2014 Apr ;37(4) :985-92.
- [27] : Curtis BH, Schuster DP, Festa A, Kendall DM, Eli Lilly and Company , Indianapolis, Indiana. **Treatment patterns among older patients with type 2 diabetes in the United States : a retrospective cohort study**. Diabetes Technol Ther. 2014 Dec ;16(12) :833-9. Epub 2014 Jul 28.

- [28]: Chin HJ, Nam JH, Lee EK, Shin JY. **Comparative safety for cardiovascular outcomes of DPP-4 inhibitors versus glimepiride in patients with type 2 diabetes : A retrospective cohort study.** *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun ;96(25).
- [29]: John J.V. McMurray, Scott D. Solomon., Silvio E. Inzucchi, M.D., Lars Køber, Mikhail N. Kosiborod, Felipe A. Martinez, M.D., Piotr Ponikowski, Marc S. Sabatine, Inder S. Anand, Jan Bělohávek, M.D., Ph.D., Michael Böhm, M.D., Ph.D., Chern-En Chiang, for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. **Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction.** *The NEJM*, Septembre 2019.
- [30]: Eriksson JW et Al, AstraZeneca Nordic-Baltic, Södertälje, Sweden. **Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all-cause mortality.** *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Jul ;117 :39-47.
- [31]: Karagiannis T1, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. **Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting : systematic review and meta-analysis.** *BMJ.* 2012 Mar 12.
- [32]: Nyström T et Al, AstraZeneca Nordic-Baltic. **Second line initiation of insulin compared with DPP-4 inhibitors after metformin monotherapy is associated with increased risk of all-cause mortality, cardiovascular events, and severe hypoglycemia.** *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Jan ;123 :199-208.
- [33]: Gallwitz B, Häring HU. **Future perspectives for insulinotropic agents in the treatment of type 2 diabetes-DPP-4 inhibitors and sulphonylureas.** *Diabetes Obes Metab.* 2010 Jan ;12(1) :1-11.
- [34]: Deacon CF, Lebovitz HE. **Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas.** *Diabetes Obes Metab.* 2016 Apr ;18(4) :333-47
- [35]: Sato D1, Sato Y, Masuda S, Kimura H. **Effects of a sitagliptin safety alert on prescription behaviour for oral antihyperglycaemic drugs : a propensity score-matched cohort study of prescription receipt data in Japan.** *Drug Saf.* 2013 Aug ;36(8) :605-15
- [36]: Lana C. Pinto. Et Al. **Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, pancreatic cancer and acute pancreatitis : A meta-analysis with trial sequential analysis.** *Sci Rep.* 2018 ; 8 : 782
- [37]: Kim YG, Kim S, Han SJ, Kim DJ, Lee KW, Kim HJ. **Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors and the Risk of Pancreatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus : A Population-Based Cohort Study.** *J Diabetes Res.* 2018 Apr 10 ; 2018.
- [38]: **Efficacy and Safety of Liraglutide in Combination With Metformin Compared to Metformin Alone, in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes (ELLIPSE).** Novo Nordisk
- [39]: Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M<sup>1</sup>, Fainberg U<sup>1</sup>, Frimer-Larsen H<sup>1</sup>, Hafez M<sup>1</sup>, Hale PM<sup>1</sup>, Jalaludin MY<sup>1</sup>, Kovarenko M<sup>1</sup>, Libman I<sup>1</sup>, Lynch JL<sup>1</sup>, Rao P<sup>1</sup>, Shehadeh N<sup>1</sup>, Turan S<sup>1</sup>, Weghuber D<sup>1</sup>, Barrett T<sup>1</sup>; Ellipse Trial Investigators **Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes.** *N Engl J Med.* 2019 Aug 15 ;381(7) :637-646.

[40] : SFD : **Permis de conduire : une avancée majeure pour les personnes diabétiques.**  
*<https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/permis-de-conduire-une-avancee-majeure-pour-les-personnes-diabetiques>*

## VII. Annexes

### - Annexe 1 : Objectif de l'hémoglobine glyquée en fonction du terrain du patient

<b>≤ 6,5 %</b>	<b>≤ 7 %</b>	<b>≤ 8 %</b>	<b>≤ 9 %</b>
Diabète récent	La plupart des cas	Diabète ancien difficile sans hypoglycémie sévère	
Pas de comorbidité grave	Pas de comorbidité grave	Comorbidité grave	
Pas de macro-angiopathie	Macro-angiopathie non évoluée	Macro-angiopathie évoluée	
DFG > 60 ml/min	DFG > 30 ml/min	DFG < 30 ml/min	
Espérance de vie > 15 ans	Espérance de vie > 15 ans	Espérance de vie < 5 ans	
	Sujet âgé vigoureux	Sujet âgé fragile	Sujet âgé malade
Grossesse			

*D'après les recommandations HAS 2013*

**- Annexe 2 : Les antidiabétiques oraux, 5 familles en 2019**

<b>Famille</b>	<b>Dénomination Commune Internationale (DCI)</b>	<b>Nom Commercial</b>	<b>Dose Unitaire mg</b>	<b>Posologie Maximale AMM</b>
<b>Biguanide</b>	Metformine	<b>STAGID® 700</b>	280	1 x 3/j
		<b>GLUCOPHAGE® (génériques)</b>	500 – 850 – 1000	1000 mg x 3/j
<b>Sulfamides Hypoglycémians</b>	Glibenclamide	<b>DAONIL® Faible</b>	1,25	1 x 3/j
		<b>HEMI DAONIL® MIGLUCAN®</b>	2,5	1 x 3/j
		<b>DAONIL® EUGLUCAN®</b>	5	1 x 3/j
	Gliclazide	<b>DIAMICRON®</b>	30 LM – 60 séc LM	4 en 1 prise/j 100 en 1 prise/j
	Glimépiride	<b>AMAREL®</b>	1 – 2 – 3 – 4	6 mg en 1 prise/j
	Glipizide	<b>GLIBENESE®</b>	5	1 x 3/j
<b>OZIDIA®</b>		5 – 10	10 mg/j	
<b>Glinide</b>	Répaglinide	<b>NOVONORM®</b>	0,5 – 1 – 2	4 mg x 3/j
<b>Inhibiteur de l'alpha-glucosidase (IAG)</b>	Acarbose	<b>GLUCOR®</b>	50 – 100	200 mg x 3/j
	Miglitol	<b>DIASTABOL®</b>	50 – 100	200 mg x 3/j
<b>Inhibiteur de la DPP IV (Dipeptidylpeptidase 4)</b>	Sitagliptine	<b>JANUVIA®</b>	100	1/j
		<b>XELEVIA®</b>	100	1/j
	Vildagliptine	<b>GALVUS®</b>	50	1 x 2/j 1/j si SH
	Saxagliptine	<b>ONGLYZA®</b>	5	
<b>Inhibiteur de la DPP IV + Metformine</b>	Sitagliptine + Metformine	<b>JANUMET® VELMETIA®</b>	50 /1000	1 x 2/j
	Vildagliptine + Metformine	<b>EUCREAS®</b>	50 /1000	1 x 2/j
	Saxagliptine + Metformine	<b>KOMBOGLYZE®</b>	2.5 /1000	1 x 2/j

**- Annexe 3 : Insulines disponibles en 2019**

<b>INSULINES « ANALOGUES » RAPIDES</b>			
<b>Délai d'action : 5 minutes – Durée d'action : 3 à 4 heures – Injection juste avant le repas – Limpide</b>			
<b>Action plus rapide et durée d'action plus brève</b>			
<b>Nom</b>	<b>Flacon 100 U/ml de 10ml pour</b>	<b>Cartouche préremplie 100 U/ml de 3 ml pour</b>	<b>Stylo Jetable Prérempli 100 U/ml 1 en 1 de 3 ml</b>
<b>NOVORAPID® (Insuline asparte) (Laboratoire NovoNordisk)</b>	Seringue insuline S/C 100 U/ml et pompe S/C et administration voie IV	Penfill Stylo NovoPen® 3/4 (sélection dose 1 UI en 1UI) Penfill Stylo NovoPen Junior (sélection dose 0,5 UI en 0,5 UI)	NOVORAPID® FlexPen®
<b>HUMALOG® (Insuline Lispro) (Laboratoire Lilly)</b>	Seringue insuline S/C 100 U/ml et pompe S/C et administration voie IV	Stylo HumaPen® SAVVIO (sélection dose 1 UI en 1 UI) Stylo HumaPen® LUXURA HD (sélection dose 0,5 UI en 0,5 UI)	HUMALOG® KwikPen®
<b>APIDRA® (Insuline Glulisine) (Laboratoire Sanofi Aventis)</b>	Seringue insuline S/C 100 U/ml et pompe S/C	Stylo CliKSTAR® (sélection dose 1 UI en 1UI) JuniorSTAR® (sélection dose 0,5 UI en 0,5 UI)	APIDRA® SoloStar®
<b>FIASP® (Insuline asparte) (Laboratoire NovoNordisk)</b>	Seringue insuline S/C 100 U/ml et pompe S/C et administration voie IV	Penfill FIASP® 100U/ML SOL INJ 3ML	FIASP® FlexTouch®

<b>INSULINES « HUMAINES» INTERMEDIAIRES Délai d'action : 60 minutes – Durée d'action : 18 à 20 heures – Aspect trouble (suspension à bien homogénéiser)</b>			
<b>Nom</b>	<b>Flacon 100 U/ml de 10ml pour</b>	<b>Cartouche préremplie 100 U/ml de 3 ml pour</b>	<b>Stylo Jetable Prérempli 100 U/ml 1 en 1 de 3 ml</b>
<b>INSULATARD NPH ® (Laboratoire NovoNordisk)</b>	Seringue insuline S/C 100 U/ml	Penfill Stylo NovoPen® 3/4 (sélection dose 1 UI en 1UI) Penfill Stylo NovoPen Junior (sélection dose 0,5 UI en 0,5 UI)	INSULATARD® INNOLET® INSULATARD® FlexPen®
<b>UMULINE NPH ® (Laboratoire Lilly)</b>	Seringue insuline S/C 100 U/ml	Stylo HumaPen® SAVVIO (sélection dose 1 UI en 1 UI) Stylo HumaPen® LUXURA HD (sélection dose 0,5 UI en 0,5 UI)	UMULINE NPH ® KwikPen®



<b>INSULINES « ANALOGUES» LENTS Durée d'action : 24 heures – Solution limpide et Incolore – A ne pas mélanger avec une autre insuline</b>			
<b>Nom</b>	<b>Flacon 100 U/ml de 10ml pour</b>	<b>Cartouche préremplie 100 U/ml de 3 ml pour</b>	<b>Stylo Jetable Prérempli 100 U/ml 1 en 1 de 3 ml</b>
<b>LEVEMIR® (Insuline Détémir) (Laboratoire NovoNordisk)</b>		Penfill Stylo NovoPen® 3/4 (sélection dose 1 UI en 1UI) Penfill Stylo NovoPen Junior (sélection dose 0,5 UI en 0,5 UI)	LEVEMIR® INNOLET® LEVEMIR® FlexPen®
<b>LANTUS® (Insuline Glargine) (Laboratoire Sanofi Aventis)</b>	Seringue insuline S/C 100 U/ml	Stylo ClicSTAR® (sélection dose 1 UI en 1UI) JuniorSTAR® (sélection dose 0,5 UI en 0,5 UI)	LANTUS® SoloStar®
<b>ABASAGLAR® (Insuline Glargine) (Laboratoire Lilly)</b>		Stylo ClicSTAR® (sélection dose 1 UI en 1UI) JuniorSTAR® (sélection dose 0,5 UI en 0,5 UI)	ABASAGLAR® KwikPen®
<b>TRESIBA® (Insuline Degludec)</b>		TRESIBA® 100 unités/ml, solution injectable en cartouche Solution injectable (Penfill).	TRESIBA® (FlexTouch) 100 UI/ml et 200 UI/ml.

<b>INSULINES « ANALOGUES» LENTS Durée d'action : 24 à 36 heures – Solution limpide et Incolore – A ne pas mélanger avec une autre insuline</b>	
<b>Nom</b>	<b>Stylo Jetable Prérempli 100 U/ml 1 en 1 de 3 ml</b>
<b>TOUJEO® (Insuline Glargine U300) Devrait être commercialisée en 2016 (Laboratoire Sanofi Aventis)</b>	ATTENTION SOLUTION INJECTABLE EN STYLO PRE REMPLI TOUJEO® SoloStar® 300 UI/ml – stylo de 1,5 ml
<b><i>NE JAMAIS PRELEVER DE L'INSULINE TOUJEO® DANS LE STYLO PRE REMPLI AVEC UNE SERINGUE A INSULINE (100 UI/ml)</i></b>	

<b>INSULINES « ANALOGUES» LENTS Durée d'action : 24 à 36 heures – Solution limpide et Incolore – A ne pas mélanger avec une autre insuline</b>			
<b>Nom</b>	<b>Flacon 100 U/ml de 10ml pour</b>	<b>Cartouche préremplie 100 U/ml de 3 ml pour</b>	<b>Stylo Prérempli 100 U/ml 1 en 1 de 3 ml</b>
<b>UMULINE PROFIL 30 30% Insuline « Humaine » + 70% Insuline Humaine Protamine (Laboratoire Lilly)</b>		Stylo HumaPen® SAVVIO (sélection dose 1 UI en 1 UI) Stylo HumaPen® LUXURA HD (sélection dose 0,5 UI en 0,5 UI)	UMULINE Profil 30 ® KwikPen®

<b>INSULINES «ANALOGUES» MELANGES (Analogue Rapide + Analogue Rapide Protamine) Délai d'action : 5 minutes – Durée d'action : 15 à 20 heures – Injection juste avant le repas – Aspect trouble (suspension à bien homogénéiser)</b>			
<b>Nom</b>	<b>Flacon 100 U/ml de 10ml pour</b>	<b>Cartouche préremplie 100 U/ml de 3 ml pour</b>	<b>Stylo Prérempli 100 U/ml 1 en 1 de 3 ml</b>
<b>NOVOMIX 30® 30% Insuline Aspartate + 70% Insuline Aspartate Protamine (Laboratoire NovoNordisk)</b>		Penfill Stylo NovoPen® 3/4 (sélection dose 1 UI en 1UI) Penfill Stylo NovoPen Junior (sélection dose 0,5 UI en 0,5 UI)	NOVOMIX 30® FlexPen®
<b>NOVOMIX 50® 50% Insuline Aspartate + 50% Insuline Aspartate Protamine</b>			NOVOMIX 50® FlexPen®
<b>NOVOMIX 70® 70% Insuline Aspartate + 30% Insuline Aspartate Protamine (Laboratoire NovoNordisk)</b>			NOVOMIX 70® FlexPen®
<b>HUMALOG MIX 25® 25% Insuline Lispro + 75% Insuline Lispro Protamine (Laboratoire Lilly)</b>		Stylo HumaPen® SAVVIO (sélection dose 1 UI en 1 UI) Stylo HumaPen® LUXURA HD (sélection dose 0,5 UI en 0,5 UI)	HUMALOG MIX 25® KwikPen®
<b>HUMALOG MIX 50® 50% Insuline Lispro + 50% Insuline Lispro Protamine (Laboratoire Lilly)</b>		Stylo HumaPen® SAVVIO (sélection dose 1 UI en 1 UI) Stylo HumaPen® LUXURA HD (sélection dose 0,5 UI en 0,5 UI)	HUMALOG MIX 50® KwikPen®

**- Annexe 4 : Les incrétines par voie sous-cutanée, Analogues de GLP 1 en 2019**

<b>Famille</b>	<b>Dénomination Commune Internationale (DCI)</b>	<b>Nom Commercial</b>	<b>Dose Unitaire en s/c</b>	<b>Posologie Maximale AMM</b>
GLP1	Exénatide	<b>BYETTA®</b>	<b>5 µg - 10 µg</b>	<b>5 µg x 2/j 10 µg x 2/j</b>
GLP1	Liraglutide	<b>VICTOZA®</b>	<b>0,6 mg / 1.2 mg / 1.8 mg</b>	<b>0.6 mg/j 1.2 mg/j 1.8 mg/j</b>
GLP1	Exénatide à libération prolongée	<b>BYDUREON®</b>	<b>2 mg poudre et solvant</b>	<b>2 mg / semaine le même jour de la semaine</b>
GLP1	Dulaglutide	<b>TRULICITY®</b>	<b>0.75 mg / 1.5 mg</b>	<b>0.75 mg / semaine 1.5 mg / semaine le même jour de la semaine</b>
GLP1	Sémaglutide	<b>OZEMPIC®</b>	<b>0.25 mg (0.19 ml) 0.5 mg (0.37 ml) 1 mg (0.74 ml)</b>	<b>0.25 mg / semaine pendant 4 semaines puis 0.5 mg / semaine pendant 4 semaines puis augmenté à 1 mg / semaine.</b>
GLP1 + Insuline	Liraglutide + Insuline Degludec	<b>XULTOPHY®</b>	<b>100 unités/ml + 3,6 mg/ml, solution injectable</b>	<b>Initiation par endocrinologue 10 U/jour Max 50 U/jour Adapter en fonction de la glycémie</b>

**- Annexe 5 : Questionnaire de l'enquête qualitative**

- Homme / Femme, âge :
- Lieu d'activité professionnelle :
- Nombre d'années d'exercice :

**1 – Que pensez-vous des sulfamides hypoglycémiants ?**

**2 – Quelles sont pour vous les principales limites à la prescription des sulfamides hypoglycémiants ?**

**3 – Comment les patients vous expriment par ailleurs leurs principales doléances en cas d'intolérance aux sulfamides hypoglycémiants ?**

**4 – Comment peut-on expliquer, selon vous, que les médecins prescrivent moins de sulfamides hypoglycémiants ?**

**5 – Que pensez-vous des autres alternatives thérapeutiques orales dans le traitement du diabète de type 2 ?**

**- Annexe 6 : Evolution des dispensations des Sulfamides Hypoglycémiantes de janvier 2013 à décembre 2018**

	Aisne			Oise			Somme			Nord-Pas de Calais			Ile de France			France		
	Tot al AD	SH	%	Tot al AD	SH	%	Total AD	SH	%	Total AD	SH	%	Total AD	SH	%	Total AD	SH	%
janv-13	48 383	9 334	19,3 %	57 107	13 482	23,6 %	47 643	9 924	20,8 %	325 449	63 226	19,4 %	666 792	157 687	23,6 %	4 868 164	1 059 072	21,8 %
févr-13	42 416	8 307	19,6 %	50 517	11 922	23,6 %	41 823	8 904	21,3 %	286 601	55 820	19,5 %	564 960	132 499	23,5 %	4 211 546	914 076	21,7 %
mars-13	44 847	8 703	19,4 %	53 256	12 569	23,6 %	43 647	9 216	21,1 %	303 393	59 026	19,5 %	596 153	140 476	23,6 %	4 462 379	970 303	21,7 %
avr-13	45 432	8 760	19,3 %	54 474	12 962	23,8 %	44 496	9 326	21,0 %	309 957	59 579	19,2 %	646 489	151 412	23,4 %	4 689 075	1 013 753	21,6 %
mai-13	47 960	9 161	19,1 %	59 035	13 874	23,5 %	48 151	10 090	21,0 %	334 227	64 021	19,2 %	310 092	71 893	23,2 %	4 394 063	938 513	21,4 %
juin-13	43 164	8 167	18,9 %	51 544	11 911	23,1 %	42 091	8 786	20,9 %	294 071	55 979	19,0 %	588 080	136 563	23,2 %	4 318 976	924 880	21,4 %
juil-13	49 588	9 445	19,0 %	59 194	13 875	23,4 %	48 208	10 038	20,8 %	339 124	64 239	18,9 %	688 328	159 088	23,1 %	4 959 786	1 061 180	21,4 %
août-13	43 202	8 266	19,1 %	50 504	11 647	23,1 %	43 712	9 127	20,9 %	295 130	55 883	18,9 %	540 266	123 720	22,9 %	4 332 237	922 609	21,3 %
sept-13	44 163	8 344	18,9 %	51 211	11 911	23,3 %	42 262	8 763	20,7 %	292 785	55 819	19,1 %	544 790	126 082	23,1 %	4 318 160	923 118	21,4 %
oct-13	48 695	9 099	18,7 %	57 270	13 276	23,2 %	48 293	10 128	21,0 %	332 728	63 019	18,9 %	662 218	153 048	23,1 %	4 860 097	1 035 452	21,3 %
nov-13	43 647	8 236	18,9 %	51 035	11 898	23,3 %	42 025	8 776	20,9 %	291 871	55 138	18,9 %	568 262	130 391	22,9 %	4 291 238	908 321	21,2 %
déc-13	48 187	8 881	18,6 %	56 351	13 039	23,1 %	47 171	9 756	20,7 %	317 988	59 232	18,8 %	626 469	143 247	22,9 %	4 723 906	997 491	21,1 %
janv-14	46 566	8 576	18,4 %	54 877	12 597	23,0 %	45 807	9 551	20,9 %	322 149	59 975	18,6 %	643 546	146 622	22,8 %	4 724 842	991 092	21,0 %
févr-14	42 685	7 741	18,1 %	50 330	11 496	22,8 %	40 364	8 381	20,8 %	287 078	53 339	18,6 %	564 108	127 233	22,6 %	4 215 403	879 886	20,9 %
mars-14	45 228	7 995	17,7 %	53 537	11 945	22,3 %	45 342	9 177	20,2 %	305 875	55 659	18,2 %	610 962	136 060	22,3 %	4 481 992	920 439	20,5 %
avr-14	47 109	8 531	18,1 %	54 262	12 472	23,0 %	45 616	9 526	20,9 %	317 441	58 558	18,4 %	627 712	142 263	22,7 %	4 669 859	972 744	20,8 %
mai-14	43 841	7 844	17,9 %	52 857	11 871	22,7 %	42 991	8 964	20,9 %	299 626	55 177	18,5 %	601 574	135 106	22,5 %	4 424 848	917 724	20,7 %
juin-14	45 981	8 134	17,7 %	54 310	12 239	22,5 %	45 192	9 142	20,2 %	313 356	56 820	18,1 %	658 059	145 667	22,1 %	4 644 421	953 134	20,5 %
juil-14	50 260	8 781	17,5 %	55 693	12 498	22,4 %	46 119	9 361	20,3 %	331 909	59 099	18,0 %	791 242	172 475	21,8 %	5 047 476	1 030 241	20,4 %
août-14	41 353	7 300	17,7 %	49 836	11 011	22,1 %	42 904	8 773	20,4 %	280 462	50 865	18,1 %	578 099	124 855	21,6 %	4 182 884	850 155	20,3 %
sept-14	47 397	8 416	17,8 %	55 388	12 435	22,5 %	45 995	9 383	20,4 %	304 852	55 524	18,2 %	639 186	140 159	21,9 %	4 644 780	952 505	20,5 %
oct-14	46 447	8 013	17,3 %	53 945	11 977	22,2 %	44 908	9 211	20,5 %	319 495	57 816	18,1 %	730 789	160 136	21,9 %	4 750 567	971 721	20,5 %
nov-14	41 774	7 179	17,2 %	47 895	10 600	22,1 %	40 861	8 282	20,3 %	283 727	51 051	18,0 %	614 503	133 044	21,7 %	4 208 400	848 960	20,2 %
déc-14	50 305	8 637	17,2 %	57 201	12 462	21,8 %	47 738	9 443	19,8 %	333 776	59 702	17,9 %	726 946	157 029	21,6 %	4 938 162	991 993	20,1 %
janv-15	45 082	7 749	17,2 %	52 447	11 296	21,5 %	43 900	8 662	19,7 %	305 617	54 051	17,7 %	658 429	142 061	21,6 %	4 534 332	908 349	20,0 %
févr-15	42 845	7 286	17,0 %	48 726	10 563	21,7 %	41 580	8 312	20,0 %	287 998	50 889	17,7 %	624 191	133 700	21,4 %	4 257 968	849 625	20,0 %
mars-15	49 027	8 362	17,1 %	56 197	12 028	21,4 %	46 722	9 223	19,7 %	319 001	56 005	17,6 %	724 251	153 955	21,3 %	4 867 709	968 103	19,9 %
avr-15	44 874	7 584	16,9 %	51 570	11 285	21,9 %	43 004	8 660	20,1 %	312 497	55 573	17,8 %	696 860	149 304	21,4 %	4 555 162	912 974	20,0 %
mai-15	41 365	7 178	17,4 %	47 667	10 502	22,0 %	39 591	7 979	20,2 %	275 725	49 191	17,8 %	676 522	145 283	21,5 %	4 220 607	852 675	20,2 %
juin-15	46 993	8 230	17,5 %	54 376	11 950	22,0 %	45 137	9 176	20,3 %	313 788	55 981	17,8 %	762 451	164 362	21,6 %	4 796 695	971 343	20,3 %
juil-15	48 820	8 134	16,7 %	56 507	11 883	21,0 %	46 078	9 112	19,8 %	337 247	58 093	17,2 %	836 500	174 479	20,9 %	4 893 693	961 052	19,6 %
août-15	40 297	6 765	16,8 %	45 611	9 492	20,8 %	39 322	7 852	20,0 %	274 261	47 283	17,2 %	623 891	129 290	20,7 %	4 111 671	804 538	19,6 %

sept-15	46 485	7 599	16,3 %	52 582	11 210	21,3 %	44 209	8 753	19,8 %	310 059	53 844	17,4 %	736 629	154 105	20,9 %	4 623 940	908 033	19,6 %
oct-15	45 734	7 518	16,4 %	51 979	11 026	21,2 %	43 180	8 562	19,8 %	304 917	52 757	17,3 %	733 813	152 654	20,8 %	4 562 202	892 603	19,6 %
nov-15	42 876	7 033	16,4 %	48 830	10 124	20,7 %	41 163	8 106	19,7 %	287 115	49 086	17,1 %	701 909	144 997	20,7 %	4 356 725	847 251	19,4 %
déc-15	49 307	8 055	16,3 %	56 308	11 795	20,9 %	46 976	9 245	19,7 %	329 925	56 582	17,1 %	803 543	165 881	20,6 %	4 919 370	955 511	19,4 %
janv-16	47 869	7 747	16,2 %	52 593	10 898	20,7 %	52 698	10 435	19,8 %	313 784	53 633	17,1 %	746 074	154 478	20,7 %	4 344 538	839 994	19,3 %
févr-16	46 400	7 571	16,3 %	51 193	10 648	20,8 %	53 203	10 368	19,5 %	315 904	53 828	17,0 %	779 447	159 858	20,5 %	4 415 793	849 776	19,2 %
mars-16	52 564	8 579	16,3 %	57 944	12 126	20,9 %	58 164	11 461	19,7 %	344 280	58 752	17,1 %	838 160	171 162	20,4 %	4 817 589	926 864	19,2 %
avr-16	50 519	8 204	16,2 %	53 768	11 070	20,6 %	56 276	10 892	19,4 %	337 354	57 095	16,9 %	793 875	161 603	20,4 %	4 553 716	870 554	19,1 %
mai-16	52 073	8 345	16,0 %	59 757	12 237	20,5 %	58 613	11 487	19,6 %	340 508	57 413	16,9 %	840 520	169 844	20,2 %	4 810 270	915 175	19,0 %
juin-16	50 159	8 039	16,0 %	55 555	11 411	20,5 %	56 257	10 885	19,3 %	341 463	56 940	16,7 %	792 026	159 699	20,2 %	4 595 012	871 203	19,0 %
juil-16	48 587	7 618	15,7 %	54 304	10 981	20,2 %	53 876	10 266	19,1 %	326 266	53 580	16,4 %	846 182	168 655	19,9 %	4 541 679	854 654	18,8 %
août-16	51 142	8 016	15,7 %	53 841	10 925	20,3 %	57 001	10 997	19,3 %	331 882	54 797	16,5 %	767 657	151 598	19,7 %	4 607 868	862 787	18,7 %
sept-16	49 637	7 796	15,7 %	54 365	11 103	20,4 %	56 540	10 957	19,4 %	329 801	54 810	16,6 %	787 657	157 644	20,0 %	4 552 693	857 485	18,8 %
oct-16	47 740	7 443	15,6 %	52 979	10 636	20,1 %	54 433	10 411	19,1 %	318 158	52 457	16,5 %	776 683	155 173	20,0 %	4 415 604	827 377	18,7 %
nov-16	49 961	7 722	15,5 %	54 451	10 890	20,0 %	56 284	10 789	19,2 %	329 260	53 729	16,3 %	807 162	159 617	19,8 %	4 629 644	859 466	18,6 %
déc-16	51 072	7 876	15,4 %	56 450	11 380	20,2 %	57 713	10 895	18,9 %	339 553	55 049	16,2 %	829 072	163 635	19,7 %	4 715 077	871 386	18,5 %
janv-17	50 135	7 630	15,2 %	55 943	11 196	20,0 %	57 242	10 743	18,8 %	329 806	53 233	16,1 %	822 949	162 870	19,8 %	4 668 655	858 654	18,4 %
févr-17	44 856	6 790	15,1 %	50 245	9 951	19,8 %	51 166	9 669	19,0 %	300 889	48 450	16,1 %	738 257	144 163	19,5 %	4 193 339	767 722	18,3 %
mars-17	51 282	7 819	15,2 %	57 659	11 462	19,9 %	58 537	11 028	18,8 %	354 531	57 109	16,1 %	852 935	167 068	19,6 %	4 833 323	885 775	18,3 %
avr-17	44 658	6 724	15,1 %	49 763	9 807	19,7 %	51 504	9 549	18,6 %	302 800	48 095	15,9 %	735 342	143 238	19,5 %	4 194 377	763 413	18,2 %
mai-17	52 114	7 712	14,8 %	58 621	11 458	19,5 %	59 675	11 133	18,7 %	350 922	55 458	15,8 %	861 625	167 182	19,4 %	4 864 285	881 224	18,1 %
juin-17	50 669	7 436	14,7 %	57 853	11 207	19,4 %	58 134	10 752	18,5 %	345 306	54 238	15,7 %	843 285	162 257	19,2 %	4 748 153	855 982	18,0 %
juil-17	49 217	7 235	14,7 %	55 156	10 624	19,3 %	55 500	10 016	18,0 %	328 142	50 702	15,5 %	819 542	156 307	19,1 %	4 559 063	814 718	17,9 %
août-17	49 468	7 200	14,6 %	53 847	10 350	19,2 %	57 719	10 457	18,1 %	333 263	51 127	15,3 %	777 004	146 527	18,9 %	4 632 894	821 397	17,7 %
sept-17	48 064	7 051	14,7 %	52 601	10 227	19,4 %	54 751	9 929	18,1 %	317 953	49 448	15,6 %	750 875	143 353	19,1 %	4 376 620	780 742	17,8 %
oct-17	52 614	7 615	14,5 %	58 284	11 306	19,4 %	58 926	10 651	18,1 %	338 798	52 139	15,4 %	842 128	161 483	19,2 %	4 806 289	854 199	17,8 %
nov-17	48 098	6 965	14,5 %	52 654	9 900	18,9 %	55 656	9 928	17,8 %	328 595	50 067	15,2 %	780 592	147 306	18,9 %	4 496 834	791 269	17,6 %
déc-17	48 268	6 885	14,3 %	54 108	10 271	19,0 %	54 818	9 772	17,8 %	323 465	49 180	15,2 %	782 183	148 033	18,9 %	4 479 929	786 762	17,6 %
janv-18	52 220	7 276	13,9 %	58 770	11 027	18,8 %	59 744	10 587	17,7 %	350 552	52 693	15,0 %	854 358	160 268	18,8 %	4 878 817	849 650	17,4 %
févr-18	45 942	6 384	13,9 %	51 203	9 554	18,7 %	52 661	9 201	17,5 %	307 472	45 935	14,9 %	746 832	138 943	18,6 %	4 279 748	740 679	17,3 %
mars-18	50 618	7 122	14,1 %	55 813	10 476	18,8 %	56 555	9 994	17,7 %	334 737	49 882	14,9 %	828 068	153 945	18,6 %	4 707 936	814 374	17,3 %
avr-18	48 018	6 693	13,9 %	54 547	10 230	18,8 %	55 948	9 697	17,3 %	327 960	48 215	14,7 %	790 240	145 639	18,4 %	4 484 124	767 649	17,1 %
mai-18	51 737	7 154	13,8 %	58 502	10 745	18,4 %	58 690	10 128	17,3 %	349 624	51 224	14,7 %	858 434	156 741	18,3 %	4 887 185	832 105	17,0 %
juin-18	49 299	6 738	13,7 %	56 556	10 425	18,4 %	56 646	9 682	17,1 %	333 378	48 562	14,6 %	760 734	138 975	18,3 %	4 548 434	771 788	17,0 %
juil-18	52 375	7 140	13,6 %	59 881	10 914	18,2 %	59 636	9 957	16,7 %	352 989	50 477	14,3 %	828 233	149 773	18,1 %	4 920 865	825 801	16,8 %
août-18	48 165	6 513	13,5 %	52 371	9 469	18,1 %	56 611	9 419	16,6 %	331 972	47 561	14,3 %	674 819	120 039	17,8 %	4 461 591	742 436	16,6 %
sept-18	46 224	6 123	13,2 %	51 620	9 328	18,1 %	52 894	8 880	16,8 %	307 232	44 596	14,5 %	660 633	119 784	18,1 %	4 200 658	704 732	16,8 %

oct-18	53 327	7 165	13,4 %	59 842	10 891	18,2 %	61 444	10 219	16,6 %	358 756	51 575	14,4 %	801 194	146 115	18,2 %	4 939 908	826 880	16,7 %
nov-18	49 495	6 483	13,1 %	55 643	9 921	17,8 %	57 335	9 398	16,4 %	334 640	47 413	14,2 %	740 994	132 394	17,9 %	4 587 867	757 531	16,5 %
déc-18	48 264	6 378	13,2 %	54 433	9 846	18,1 %	55 959	9 244	16,5 %	325 363	46 126	14,2 %	724 285	130 160	18,0 %	4 479 134	739 668	16,5 %

Source : Sniir-AM, Données Tous régimes (AD : Antidiabétique ; SH : Sulfamides Hypoglycémiant)

## - Annexe 7 : Evolution des dispensations des BIGUANIDES de janvier 2015 à décembre 2018

	Aisne			Oise			Somme			Nord-Pas de Calais			Ile de France			France		
	Total AD	Biguanides	%	Total AD	Biguanides	%	Total AD	Biguanides	%	Total AD	Biguanides	%	Total AD	Biguanides	%	Total AD	Biguanides	%
juil-15	48 820	20 037	41,0%	56 507	22 299	39,5%	46 078	19 721	42,8%	337 247	121 639	36,1%	836 500	362 782	43,4%	4 893 693	2 003 430	40,9%
août-15	40 297	16 554	41,1%	45 611	17 983	39,4%	39 322	16 819	42,8%	274 261	99 098	36,1%	623 891	269 699	43,2%	4 111 671	1 679 279	40,8%
sept-15	46 485	19 045	41,0%	52 582	20 987	39,9%	44 209	19 075	43,1%	310 059	112 633	36,3%	736 629	321 303	43,6%	4 623 940	1 896 847	41,0%
oct-15	45 734	18 845	41,2%	51 979	20 701	39,8%	43 180	18 667	43,2%	304 917	110 568	36,3%	733 813	319 626	43,6%	4 562 202	1 874 057	41,1%
nov-15	42 876	17 718	41,3%	48 830	19 336	39,6%	41 163	17 824	43,3%	287 115	103 913	36,2%	701 909	305 347	43,5%	4 356 725	1 788 058	41,0%
déc-15	49 307	20 520	41,6%	56 308	22 568	40,1%	46 976	20 333	43,3%	329 925	119 796	36,3%	803 543	351 037	43,7%	4 919 370	2 023 215	41,1%
janv-16	47 869	19 649	41,0%	52 593	20 931	39,8%	52 698	22 466	42,6%	313 784	113 417	36,1%	746 074	323 853	43,4%	4 344 538	1 776 022	40,9%
févr-16	46 400	19 267	41,5%	51 193	20 397	39,8%	53 203	22 786	42,8%	315 904	114 027	36,1%	779 447	338 516	43,4%	4 415 793	1 814 587	41,1%
mars-16	52 564	21 818	41,5%	57 944	23 114	39,9%	58 164	24 838	42,7%	344 280	124 727	36,2%	838 160	365 147	43,6%	4 817 589	1 980 758	41,1%
avr-16	50 519	20 993	41,6%	53 768	21 509	40,0%	56 276	24 045	42,7%	337 354	121 919	36,1%	793 875	345 429	43,5%	4 553 716	1 871 465	41,1%
mai-16	52 073	21 659	41,6%	59 757	23 896	40,0%	58 613	24 911	42,5%	340 508	123 003	36,1%	840 520	364 461	43,4%	4 810 270	1 975 227	41,1%
juin-16	50 159	20 747	41,4%	55 555	22 198	40,0%	56 257	23 921	42,5%	341 463	123 506	36,2%	792 026	343 395	43,4%	4 595 012	1 886 904	41,1%
juil-16	48 587	19 996	41,2%	54 304	21 604	39,8%	53 876	22 888	42,5%	326 266	117 420	36,0%	846 182	364 709	43,1%	4 541 679	1 858 771	41,1%
août-16	51 142	21 225	41,5%	53 841	21 297	39,6%	57 001	24 086	42,3%	331 882	119 398	36,0%	767 657	328 775	42,8%	4 607 868	1 878 957	40,8%
sept-16	49 637	20 476	41,3%	54 365	21 567	39,7%	56 540	23 958	42,4%	329 801	119 750	36,3%	787 657	340 652	43,2%	4 552 693	1 864 945	41,0%
oct-16	47 740	19 784	41,4%	52 979	21 188	40,0%	54 433	23 164	42,6%	318 158	115 877	36,4%	776 683	335 683	43,2%	4 415 604	1 812 366	41,0%
nov-16	49 961	20 814	41,7%	54 451	21 651	39,8%	56 284	23 855	42,4%	329 260	118 902	36,1%	807 162	348 296	43,2%	4 629 644	1 898 228	41,0%
déc-16	51 072	21 252	41,6%	56 450	22 545	39,9%	57 713	24 591	42,6%	339 553	123 820	36,5%	829 072	358 647	43,3%	4 715 077	1 938 072	41,1%
janv-17	50 135	20 845	41,6%	55 943	22 217	39,7%	57 242	24 127	42,1%	329 806	118 878	36,0%	822 949	353 986	43,0%	4 668 655	1 911 290	40,9%
févr-17	44 856	18 695	41,5%	50 245	19 982	39,8%	51 166	21 799	42,6%	300 889	108 706	36,1%	738 257	319 060	43,2%	4 193 339	1 721 823	41,1%
mars-17	51 282	21 275	41,5%	57 659	23 141	40,1%	58 537	24 930	42,6%	354 531	128 777	36,3%	852 935	369 593	43,3%	4 833 323	1 989 792	41,2%
avr-17	44 658	18 552	41,5%	49 763	19 863	39,9%	51 504	21 926	42,6%	302 800	109 737	36,2%	735 342	316 306	43,0%	4 194 377	1 721 636	41,0%
mai-17	52 114	21 613	41,5%	58 621	23 504	40,1%	59 675	25 409	42,6%	350 922	126 972	36,2%	861 625	371 224	43,1%	4 864 285	1 995 003	41,0%
juin-17	50 669	21 060	41,6%	57 853	23 160	40,0%	58 134	24 737	42,6%	345 306	124 661	36,1%	843 285	362 655	43,0%	4 748 153	1 945 706	41,0%
juil-17	49 217	20 254	41,2%	55 156	22 202	40,3%	55 500	23 469	42,3%	328 142	118 374	36,1%	819 542	352 194	43,0%	4 559 063	1 868 791	41,0%
août	49 217	20 254	41,2%	55 156	22 202	39,9%	57 500	24 586	42,3%	333 142	120 304	36,0%	777 542	331 484	42,7%	4 632 063	1 890 791	40,8%

-17	468		5%	847		5%	719		6%	263	9	1%	004	6	7%	894	256	8%
sept-17	48 064	19 969	41,5%	52 601	21 185	40,3%	54 751	23 455	42,8%	317 953	114 920	36,1%	750 875	323 184	43,0%	4 376 620	1 795 241	41,0%
oct-17	52 614	21 933	41,7%	58 284	23 448	40,2%	58 926	25 129	42,6%	338 798	122 463	36,1%	842 128	362 447	43,0%	4 806 289	1 975 396	41,1%
nov-17	48 098	20 023	41,6%	52 654	21 074	40,0%	55 656	23 661	42,5%	328 595	118 808	36,2%	780 592	335 258	42,9%	4 496 834	1 846 833	41,1%
déc-17	48 268	20 190	41,8%	54 108	21 910	40,5%	54 818	23 586	43,0%	323 465	117 868	36,4%	782 183	338 218	43,2%	4 479 929	1 849 756	41,3%
janv-18	52 220	22 131	42,4%	58 770	23 621	40,2%	59 744	25 657	42,9%	350 552	127 293	36,3%	854 358	369 723	43,3%	4 878 817	2 011 501	41,2%
févr-18	45 942	19 138	41,7%	51 203	20 634	40,3%	52 661	22 710	43,1%	307 472	111 976	36,4%	746 832	322 353	43,2%	4 279 748	1 766 901	41,3%
mars-18	50 618	21 337	42,2%	55 813	22 446	40,2%	56 555	24 150	42,7%	334 737	122 194	36,5%	828 068	357 266	43,1%	4 707 936	1 945 631	41,3%
avr-18	48 018	20 300	42,3%	54 547	21 792	40,0%	55 948	24 110	43,1%	327 960	119 613	36,5%	790 240	341 173	43,2%	4 484 124	1 853 806	41,3%
mai-18	51 737	21 578	41,7%	58 502	23 581	40,3%	58 690	25 209	43,0%	349 624	127 279	36,4%	858 434	369 357	43,0%	4 887 185	2 016 878	41,3%
juin-18	49 299	20 718	42,0%	56 556	22 561	39,9%	56 646	24 443	43,2%	333 378	121 115	36,3%	760 734	326 692	42,9%	4 548 434	1 877 954	41,3%
juil-18	52 375	21 909	41,8%	59 881	24 003	40,1%	59 636	25 525	42,8%	352 989	128 608	36,4%	828 233	354 943	42,9%	4 920 865	2 028 597	41,2%
août-18	48 165	20 141	41,8%	52 371	20 861	39,8%	56 611	24 327	43,0%	331 972	119 977	36,1%	674 819	288 863	42,8%	4 461 591	1 833 523	41,1%
sept-18	46 224	19 516	42,2%	51 620	20 766	40,2%	52 894	22 841	43,2%	307 232	112 298	36,6%	660 633	284 493	43,1%	4 200 658	1 735 909	41,3%
oct-18	53 327	22 412	42,0%	59 842	24 168	40,4%	61 444	26 308	42,8%	358 756	131 323	36,6%	801 194	345 358	43,1%	4 939 908	2 042 803	41,4%
nov-18	49 495	20 662	41,7%	55 643	22 160	39,8%	57 335	24 759	43,2%	334 640	121 860	36,4%	740 994	319 713	43,1%	4 587 867	1 895 840	41,3%
déc-18	48 264	20 217	41,9%	54 433	21 770	40,0%	55 959	24 088	43,3%	325 365	118 866	36,5%	724 285	312 030	43,1%	4 479 134	1 853 654	41,4%

Source : Sniir-AM, Données Tous régimes (AD : Antidiabétique)

## - Annexe 8 : Evolution des dispensations du REPAGLINIDE de juillet 2015 à décembre 2018

	Aisne			Oise			Somme			Nord-Pas de Calais			Ile de France			France		
	Tota l AD	Glini des	%	Tot al AD	Glini des	%	Tot al AD	Glini des	%	Total AD	Glini des	%	Total AD	Glini des	%	Total AD	Glini des	%
juil-15	48 820	3 159	6,5%	56 507	2 580	4,6%	46 078	1 686	3,7%	337 247	22 832	6,8%	836 500	29 641	3,5%	4 893 693	232 800	4,8%
août-15	40 297	2 486	6,2%	45 611	2 023	4,4%	39 322	1 413	3,6%	274 261	18 800	6,9%	623 891	22 535	3,6%	4 111 671	196 277	4,8%
sept-15	46 485	2 974	6,4%	52 582	2 327	4,4%	44 209	1 624	3,7%	310 059	21 296	6,9%	736 629	26 457	3,6%	4 623 940	220 976	4,8%
oct-15	45 734	2 860	6,3%	51 979	2 264	4,4%	43 180	1 530	3,5%	304 917	21 043	6,9%	733 813	26 184	3,6%	4 562 202	217 140	4,8%
nov-15	42 876	2 742	6,4%	48 830	2 186	4,5%	41 163	1 505	3,7%	287 115	19 611	6,8%	701 909	24 794	3,5%	4 356 725	206 010	4,7%
déc-15	49 307	3 070	6,2%	56 308	2 495	4,4%	46 976	1 673	3,6%	329 925	22 693	6,9%	803 543	28 662	3,6%	4 919 370	232 902	4,7%
janv-16	47 869	3 123	6,5%	52 593	2 394	4,6%	52 698	2 053	3,9%	313 784	21 279	6,8%	746 074	26 478	3,5%	4 344 538	206 023	4,7%
févr-16	46 400	2 906	6,3%	51 193	2 238	4,4%	53 203	2 055	3,9%	315 904	21 326	6,8%	779 447	27 855	3,6%	4 415 793	207 479	4,7%
mars-16	52 564	3 380	6,4%	57 944	2 534	4,4%	58 164	2 305	4,0%	344 280	23 296	6,8%	838 160	30 068	3,6%	4 817 589	227 239	4,7%
avr-16	50 519	3 239	6,4%	53 768	2 454	4,6%	56 276	2 206	3,9%	337 354	22 471	6,7%	793 875	28 261	3,6%	4 553 716	213 756	4,7%
mai-16	52 073	3 369	6,5%	59 757	2 724	4,6%	58 613	2 291	3,9%	340 508	22 788	6,7%	840 520	30 062	3,6%	4 810 270	226 405	4,7%
juin-16	50 159	3 229	6,4%	55 555	2 405	4,3%	56 257	2 259	4,0%	341 463	22 875	6,7%	792 026	28 520	3,6%	4 595 012	215 807	4,7%



juil-16	48 587	3 203	6,6 %	54 304	2 485	4,6 %	53 876	2 168	4,0 %	326 266	21 807	6,7 %	846 182	30 271	3,6 %	4 541 679	212 841	4,7 %
août-16	51 142	3 373	6,6 %	53 841	2 451	4,6 %	57 001	2 318	4,1 %	331 882	22 053	6,6 %	767 657	28 281	3,7 %	4 607 868	216 488	4,7 %
sept-16	49 637	3 234	6,5 %	54 365	2 460	4,5 %	56 540	2 268	4,0 %	329 801	22 211	6,7 %	787 657	28 655	3,6 %	4 552 693	214 696	4,7 %
oct-16	47 740	3 133	6,6 %	52 979	2 362	4,5 %	54 433	2 174	4,0 %	318 158	21 089	6,6 %	776 683	27 971	3,6 %	4 415 604	207 223	4,7 %
nov-16	49 961	3 234	6,5 %	54 451	2 468	4,5 %	56 284	2 286	4,1 %	329 260	21 998	6,7 %	807 162	29 012	3,6 %	4 629 644	215 022	4,6 %
déc-16	51 072	3 292	6,4 %	56 450	2 513	4,5 %	57 713	2 399	4,2 %	339 553	22 433	6,6 %	829 072	30 151	3,6 %	4 715 077	220 285	4,7 %
janv-17	50 135	3 307	6,6 %	55 943	2 552	4,6 %	57 242	2 337	4,1 %	329 806	21 651	6,6 %	822 949	29 357	3,6 %	4 668 655	216 719	4,6 %
févr-17	44 856	2 930	6,5 %	50 245	2 242	4,5 %	51 166	2 103	4,1 %	300 889	19 902	6,6 %	738 257	26 528	3,6 %	4 193 339	194 594	4,6 %
mars-17	51 282	3 286	6,4 %	57 659	2 602	4,5 %	58 537	2 469	4,2 %	354 531	23 353	6,6 %	852 935	30 443	3,6 %	4 833 323	223 372	4,6 %
avr-17	44 658	2 896	6,5 %	49 763	2 270	4,6 %	51 504	2 179	4,2 %	302 800	19 653	6,5 %	735 342	26 323	3,6 %	4 194 377	193 852	4,6 %
mai-17	52 114	3 442	6,6 %	58 621	2 676	4,6 %	59 675	2 464	4,1 %	350 922	23 103	6,6 %	861 625	31 180	3,6 %	4 864 285	224 863	4,6 %
juin-17	50 669	3 290	6,5 %	57 853	2 563	4,4 %	58 134	2 425	4,2 %	345 306	22 549	6,5 %	843 285	30 353	3,6 %	4 748 153	219 547	4,6 %
juil-17	49 217	3 328	6,8 %	55 156	2 434	4,4 %	55 500	2 427	4,4 %	328 142	21 178	6,5 %	819 542	28 925	3,5 %	4 559 063	209 252	4,6 %
août-17	49 468	3 227	6,5 %	53 847	2 408	4,5 %	57 719	2 445	4,2 %	333 263	21 424	6,4 %	777 004	28 008	3,6 %	4 632 894	213 074	4,6 %
sept-17	48 064	3 162	6,6 %	52 601	2 305	4,4 %	54 751	2 272	4,1 %	317 953	20 462	6,4 %	750 875	26 998	3,6 %	4 376 620	201 952	4,6 %
oct-17	52 614	3 447	6,6 %	58 284	2 572	4,4 %	58 926	2 578	4,4 %	338 798	22 133	6,5 %	842 128	30 171	3,6 %	4 806 289	221 069	4,6 %
nov-17	48 098	3 123	6,5 %	52 654	2 257	4,3 %	55 656	2 327	4,2 %	328 595	20 953	6,4 %	780 592	27 771	3,6 %	4 496 834	204 343	4,5 %
déc-17	48 268	3 108	6,4 %	54 108	2 391	4,4 %	54 818	2 257	4,1 %	323 465	20 814	6,4 %	782 183	27 947	3,6 %	4 479 929	204 503	4,6 %
janv-18	52 220	3 327	6,4 %	58 770	2 522	4,3 %	59 744	2 505	4,2 %	350 552	22 347	6,4 %	854 358	30 053	3,5 %	4 878 817	220 337	4,5 %
févr-18	45 942	2 998	6,5 %	51 203	2 301	4,5 %	52 661	2 221	4,2 %	307 472	19 205	6,2 %	746 832	26 277	3,5 %	4 279 748	192 453	4,5 %
mars-18	50 618	3 336	6,6 %	55 813	2 403	4,3 %	56 555	2 455	4,3 %	334 737	20 989	6,3 %	828 068	29 255	3,5 %	4 707 936	211 700	4,5 %
avr-18	48 018	3 105	6,5 %	54 547	2 384	4,4 %	55 948	2 394	4,3 %	327 960	20 651	6,3 %	790 240	27 700	3,5 %	4 484 124	201 318	4,5 %
mai-18	51 737	3 260	6,3 %	58 502	2 545	4,4 %	58 690	2 451	4,2 %	349 624	21 813	6,2 %	858 434	30 191	3,5 %	4 887 185	218 171	4,5 %
juin-18	49 299	3 171	6,4 %	56 556	2 527	4,5 %	56 646	2 365	4,2 %	333 378	20 618	6,2 %	760 734	25 817	3,4 %	4 548 434	201 767	4,4 %
juil-18	52 375	3 340	6,4 %	59 881	2 572	4,3 %	59 636	2 562	4,3 %	352 989	21 674	6,1 %	828 233	27 890	3,4 %	4 920 865	218 182	4,4 %
août-18	48 165	3 096	6,4 %	52 371	2 281	4,4 %	56 611	2 349	4,1 %	331 972	20 144	6,1 %	674 819	22 987	3,4 %	4 461 591	197 366	4,4 %
sept-18	46 224	2 954	6,4 %	51 620	2 287	4,4 %	52 894	2 246	4,2 %	307 232	18 560	6,0 %	660 633	22 342	3,4 %	4 200 658	186 556	4,4 %
oct-18	53 327	3 473	6,5 %	59 842	2 591	4,3 %	61 444	2 656	4,3 %	358 756	21 787	6,1 %	801 194	26 950	3,4 %	4 939 908	217 760	4,4 %
nov-18	49 495	3 228	6,5 %	55 643	2 366	4,3 %	57 335	2 425	4,2 %	334 640	20 316	6,1 %	740 994	24 708	3,3 %	4 587 867	200 558	4,4 %
déc-18	48 264	3 183	6,6 %	54 433	2 412	4,4 %	55 959	2 444	4,4 %	325 363	20 042	6,2 %	724 285	24 462	3,4 %	4 479 134	197 622	4,4 %

Source : Snür-AM, Données Tous régimes

**- Annexe 9 : Evolution des dispensations des IDPP-4 de juillet 2015 à décembre 2018**

	Aisne			Oise			Somme			Nord-Pas de Calais			Ile de France			France		
	Tota l AD	IDD P-4	%	Tota l AD	IDD P-4	%	Tota l AD	IDD P-4	%	Total AD	IDD P-4	%	Total AD	IDD P-4	%	Total AD	IDD P-4	%
juil-15	48 820	8 018	16,4 %	56 507	9 638	17,1 %	46 078	7 636	16,6 %	337 247	57 060	16,9 %	836 500	136 864	16,4 %	4 893 693	804 182	16,4 %
août-15	40 297	6 671	16,6 %	45 611	7 809	17,1 %	39 322	6 521	16,6 %	274 261	46 852	17,1 %	623 891	103 339	16,6 %	4 111 671	681 134	16,6 %
sept-15	46 485	7 724	16,6 %	52 582	8 886	16,9 %	44 209	7 278	16,5 %	310 059	52 828	17,0 %	736 629	119 692	16,2 %	4 623 940	759 481	16,4 %
oct-15	45 734	7 627	16,7 %	51 979	8 888	17,1 %	43 180	7 154	16,6 %	304 917	52 136	17,1 %	733 813	119 741	16,3 %	4 562 202	753 319	16,5 %
nov-15	42 876	7 132	16,6 %	48 830	8 422	17,2 %	41 163	6 805	16,5 %	287 115	49 581	17,3 %	701 909	116 309	16,6 %	4 356 725	724 938	16,6 %
déc-15	49 307	8 100	16,4 %	56 308	9 511	16,9 %	46 976	7 876	16,8 %	329 925	56 670	17,2 %	803 543	131 866	16,4 %	4 919 370	815 607	16,6 %
janv-16	47 869	7 965	16,6 %	52 593	8 957	17,0 %	52 698	8 913	16,9 %	313 784	54 347	17,3 %	746 074	123 581	16,6 %	4 344 538	723 089	16,6 %
févr-16	46 400	7 710	16,6 %	51 193	8 798	17,2 %	53 203	9 165	17,2 %	315 904	55 175	17,5 %	779 447	130 425	16,7 %	4 415 793	738 474	16,7 %
mars-16	52 564	8 713	16,6 %	57 944	9 856	17,0 %	58 164	9 994	17,2 %	344 280	59 706	17,3 %	838 160	139 693	16,7 %	4 817 589	803 221	16,7 %
avr-16	50 519	8 375	16,6 %	53 768	9 153	17,0 %	56 276	9 599	17,1 %	337 354	58 510	17,3 %	793 875	132 970	16,7 %	4 553 716	762 952	16,8 %
mai-16	52 073	8 672	16,7 %	59 757	10 183	17,0 %	58 613	10 055	17,2 %	340 508	59 313	17,4 %	840 520	142 158	16,9 %	4 810 270	807 727	16,8 %
juin-16	50 159	8 107	16,2 %	55 550	9 410	16,9 %	56 257	9 575	17,0 %	341 463	58 942	17,3 %	792 026	133 124	16,8 %	4 595 012	770 257	16,8 %
juil-16	48 587	8 025	16,5 %	54 304	9 325	17,2 %	53 876	9 207	17,1 %	326 266	56 461	17,3 %	846 182	143 502	17,0 %	4 541 679	763 434	16,8 %
août-16	51 142	8 478	16,6 %	53 841	9 286	17,2 %	57 001	9 907	17,4 %	331 882	57 935	17,5 %	767 657	131 545	17,1 %	4 607 868	782 396	17,0 %
sept-16	49 637	8 208	16,5 %	54 365	9 286	17,1 %	56 540	9 683	17,1 %	329 801	56 935	17,3 %	787 657	132 408	16,8 %	4 552 693	764 725	16,8 %
oct-16	47 740	7 902	16,6 %	52 979	9 138	17,2 %	54 433	9 352	17,2 %	318 158	55 271	17,4 %	776 683	131 437	16,9 %	4 415 604	745 682	16,9 %
nov-16	49 961	8 366	16,7 %	54 451	9 545	17,5 %	56 284	9 655	17,2 %	329 260	57 798	17,6 %	807 162	138 116	17,1 %	4 629 644	787 487	17,0 %
déc-16	51 072	8 446	16,5 %	56 450	9 669	17,1 %	57 713	9 836	17,0 %	339 553	58 989	17,4 %	829 072	141 112	17,0 %	4 715 077	798 070	16,9 %
janv-17	50 135	8 321	16,6 %	55 943	9 660	17,3 %	57 242	9 851	17,2 %	329 806	57 424	17,4 %	822 949	140 746	17,1 %	4 668 655	791 970	17,0 %
févr-17	44 856	7 422	16,5 %	50 245	8 762	17,4 %	51 166	8 696	17,0 %	300 889	52 585	17,5 %	738 257	127 116	17,2 %	4 193 339	715 051	17,1 %
mars-17	51 282	8 501	16,6 %	57 659	9 885	17,1 %	58 537	9 993	17,1 %	354 531	61 778	17,4 %	852 935	145 999	17,1 %	4 833 323	821 943	17,0 %
avr-17	44 658	7 496	16,8 %	49 763	8 690	17,5 %	51 504	8 790	17,1 %	302 800	53 378	17,6 %	735 342	127 447	17,3 %	4 194 377	718 10	17,1 %
mai-17	52 114	8 779	16,8 %	58 621	10 243	17,5 %	59 675	10 171	17,0 %	350 922	61 543	17,5 %	861 625	149 450	17,3 %	4 864 285	834 43	17,2 %
juin-17	50 669	8 529	16,8 %	57 853	10 013	17,3 %	58 134	10 046	17,3 %	345 306	60 515	17,5 %	843 285	146 829	17,4 %	4 748 153	814 100	17,1 %
juil-17	49 217	8 363	17,0 %	55 156	9 677	17,5 %	55 500	9 572	17,2 %	328 142	57 681	17,6 %	819 542	142 698	17,4 %	4 559 063	785 695	17,2 %
août-17	49 468	8 363	16,9 %	53 847	9 572	17,8 %	57 719	9 867	17,1 %	333 263	59 099	17,7 %	777 004	137 412	17,7 %	4 632 894	805 446	17,4 %
sept-17	48 064	8 082	16,8 %	52 601	9 161	17,4 %	54 751	9 381	17,1 %	317 953	55 927	17,6 %	750 875	130 482	17,4 %	4 376 620	751 955	17,2 %
oct-17	52 614	8 711	16,6 %	58 284	10 136	17,4 %	58 926	10 189	17,3 %	338 798	60 042	17,7 %	842 128	146 836	17,4 %	4 806 289	829 863	17,3 %
nov-17	48 098	8 131	16,9 %	52 654	9 431	17,9 %	55 656	9 719	17,5 %	328 595	58 527	17,8 %	780 592	137 411	17,6 %	4 496 834	781 600	17,4 %
déc-17	48 268	8 132	16,8 %	54 108	9 548	17,6 %	54 818	9 308	17,0 %	323 465	56 753	17,5 %	782 183	136 861	17,5 %	4 479 929	772 462	17,2 %
janv-18	52 220	8 773	16,8 %	58 770	10 289	17,5 %	59 744	10 270	17,2 %	350 552	61 741	17,6 %	854 358	149 963	17,6 %	4 878 817	844 314	17,3 %

févr-18	45 9 42	7 80 6	17,0 %	51 2 03	9 09 7	17,8 %	52 6 61	9 13 9	17,4 %	307 4 72	54 6 07	17,8 %	746 8 32	131 8 56	17,7 %	4 279 748	745 6 03	17,4 %
mars-18	50 6 18	8 59 4	17,0 %	55 8 13	9 95 8	17,8 %	56 5 55	9 80 7	17,3 %	334 7 37	59 2 83	17,7 %	828 0 68	146 3 61	17,7 %	4 707 936	818 8 28	17,4 %
avr-18	48 0 18	8 15 8	17,0 %	54 5 47	9 71 2	17,8 %	55 9 48	9 75 8	17,4 %	327 9 60	58 1 58	17,7 %	790 2 40	140 5 70	17,8 %	4 484 124	785 1 07	17,5 %
mai-18	51 7 37	8 96 8	17,3 %	58 5 02	10 4 71	17,9 %	58 6 90	10 3 30	17,6 %	349 6 24	62 5 58	17,9 %	858 4 34	154 1 95	18,0 %	4 887 185	861 1 62	17,6 %
juin-18	49 2 99	8 41 2	17,1 %	56 5 56	10 1 54	18,0 %	56 6 46	9 83 9	17,4 %	333 3 78	59 4 71	17,8 %	760 7 34	136 8 72	18,0 %	4 548 434	800 0 23	17,6 %
juil-18	52 3 75	8 97 4	17,1 %	59 8 81	10 7 57	18,0 %	59 6 36	10 4 41	17,5 %	352 9 89	63 0 34	17,9 %	828 2 33	149 4 04	18,0 %	4 920 865	868 8 49	17,7 %
août-18	48 1 65	8 28 9	17,2 %	52 3 71	9 44 8	18,0 %	56 6 11	10 0 42	17,7 %	331 9 72	60 1 39	18,1 %	674 8 19	123 4 50	18,3 %	4 461 591	796 9 85	17,9 %
sept-18	46 2 24	7 98 7	17,3 %	51 6 20	9 19 5	17,8 %	52 8 94	9 21 4	17,4 %	307 2 32	55 0 00	17,9 %	660 6 33	118 3 06	17,9 %	4 200 658	741 1 23	17,6 %
oct-18	53 2 27	9 23 0	17,3 %	59 8 42	10 7 38	17,9 %	61 4 44	10 8 33	17,6 %	358 7 56	64 3 87	17,9 %	801 1 94	144 1 63	18,0 %	4 939 908	875 7 10	17,7 %
nov-18	49 4 95	8 60 4	17,4 %	55 6 43	10 1 23	18,2 %	57 3 35	10 1 04	17,6 %	334 6 40	60 4 45	18,1 %	740 9 94	134 8 54	18,2 %	4 587 867	818 7 91	17,8 %
déc-18	48 2 64	8 26 0	17,1 %	54 4 33	9 74 3	17,9 %	55 9 59	9 82 5	17,6 %	325 3 63	58 0 71	17,8 %	724 2 85	131 3 88	18,1 %	4 479 134	794 8 29	17,7 %

Source : Sniir-AM, Données Tous régimes (AD : Antidiabétique ; IDPP4 : Inhibiteurs de Dipeptidylpeptidase 4)

## - Annexe 10 : Evolution des dispensations des Analogues GLP-1 de juillet 2015 à décembre 2018

	Aisne			Oise			Somme			Nord-Pas de Calais			Ile de France			France		
	Total AD	AGL P1	%	Total AD	AGL P1	%	Total AD	AGL P1	%	Total AD	AGL P1	%	Total AD	AGL P1	%	Total AD	AGL P1	%
juil-15	48 8 20	1 676	3,4 %	56 5 07	1 873	3,3 %	46 0 78	1 942	4,2 %	337 2 47	12 76 2	3,8 %	836 5 00	16 37 3	2,0 %	4 893 6 93	118 7 80	2,4 %
août-15	40 2 97	1 382	3,4 %	45 6 11	1 561	3,4 %	39 3 22	1 631	4,1 %	274 2 61	10 27 6	3,7 %	623 8 91	12 57 7	2,0 %	4 111 6 71	100 7 80	2,5 %
sept-15	46 4 85	1 553	3,3 %	52 5 82	1 726	3,3 %	44 2 09	1 852	4,2 %	310 0 59	11 47 4	3,7 %	736 6 29	14 36 8	2,0 %	4 623 9 40	113 6 93	2,5 %
oct-15	45 7 34	1 581	3,5 %	51 9 79	1 731	3,3 %	43 1 80	1 827	4,2 %	304 9 17	11 54 7	3,8 %	733 8 13	14 60 4	2,0 %	4 562 2 02	113 5 32	2,5 %
nov-15	42 8 76	1 451	3,4 %	48 8 30	1 668	3,4 %	41 1 63	1 740	4,2 %	287 1 15	10 99 4	3,8 %	701 9 09	14 06 0	2,0 %	4 356 7 25	109 8 35	2,5 %
déc-15	49 3 07	1 772	3,6 %	56 3 08	1 920	3,4 %	46 9 76	1 967	4,2 %	329 9 25	12 81 3	3,9 %	803 5 43	16 05 4	2,0 %	4 919 3 70	125 3 54	2,5 %
janv-16	47 8 69	1 617	3,4 %	52 5 93	1 825	3,5 %	52 6 98	2 182	4,1 %	313 7 84	12 16 5	3,9 %	746 0 74	15 35 5	2,1 %	4 344 5 38	112 4 35	2,6 %
févr-16	46 4 00	1 686	3,6 %	51 1 93	1 785	3,5 %	53 2 03	2 166	4,1 %	315 9 04	12 23 3	3,9 %	779 4 47	16 03 3	2,1 %	4 415 7 93	114 4 21	2,6 %
mars-16	52 5 64	1 915	3,6 %	57 9 44	2 025	3,5 %	58 1 64	2 385	4,1 %	344 2 80	13 43 4	3,9 %	838 1 60	17 50 8	2,1 %	4 817 5 89	126 6 68	2,6 %
avr-16	50 5 19	1 837	3,6 %	53 7 68	1 923	3,6 %	56 2 76	2 445	4,3 %	337 3 54	13 44 8	4,0 %	793 8 75	16 63 2	2,1 %	4 553 7 16	121 7 09	2,7 %
mai-16	52 0 73	1 850	3,6 %	59 7 57	2 156	3,6 %	58 6 13	2 600	4,4 %	340 5 08	13 81 1	4,1 %	840 5 20	18 06 2	2,1 %	4 810 2 70	130 6 10	2,7 %
juin-16	50 1 59	1 878	3,7 %	55 5 55	2 091	3,8 %	56 2 57	2 504	4,5 %	341 4 63	14 04 0	4,1 %	792 0 26	17 28 9	2,2 %	4 595 0 12	126 4 25	2,8 %
juil-16	48 5 87	1 848	3,8 %	54 3 04	2 033	3,7 %	53 8 76	2 453	4,6 %	326 2 66	13 62 8	4,2 %	846 1 82	19 40 8	2,3 %	4 541 6 79	128 6 56	2,8 %
août-16	51 1 42	1 926	3,8 %	53 8 41	2 070	3,8 %	57 0 01	2 566	4,5 %	331 8 82	14 01 3	4,2 %	767 6 57	18 23 5	2,4 %	4 607 8 68	133 2 87	2,9 %
sept-16	49 6 37	1 901	3,8 %	54 3 65	2 090	3,8 %	56 5 40	2 581	4,6 %	329 8 01	14 07 8	4,3 %	787 6 57	18 57 7	2,4 %	4 552 6 93	133 1 63	2,9 %
oct-16	47 7 40	1 870	3,9 %	52 9 79	2 022	3,8 %	54 4 33	2 560	4,7 %	318 1 58	13 57 5	4,3 %	776 6 83	18 65 8	2,4 %	4 415 6 04	129 9 49	2,9 %
nov-16	49 9 61	1 983	4,0 %	54 4 51	2 119	3,9 %	56 2 84	2 681	4,8 %	329 2 60	14 37 4	4,4 %	807 1 62	19 53 8	2,4 %	4 629 6 44	139 8 18	3,0 %
déc-16	51 0	2 054	4,0	56 4	2 262	4,0	57 7	2 742	4,8	339 5	15 03	4,4	829 0	20 45	2,5	4 715 0	144 7	3,1

	16	72		%	50		%	13		%	53	2	%	72	9	%	77	52	%
janv-17	50 135	2 101	4,2 %	55 943	2 275	4,1 %	57 242	2 798	4,9 %	329 806	14 801	4,5 %	822 949	20 490	2,5 %	4 668 655	145 793	3,1 %	
févr-17	44 856	1 823	4,1 %	50 245	2 044	4,1 %	51 166	2 504	4,9 %	300 889	13 674	4,5 %	738 257	18 966	2,6 %	4 193 339	133 057	3,2 %	
mars-17	51 282	2 165	4,2 %	57 659	2 406	4,2 %	58 537	2 948	5,0 %	354 531	16 275	4,6 %	852 935	22 060	2,6 %	4 833 323	155 609	3,2 %	
avr-17	44 658	1 928	4,3 %	49 763	2 137	4,3 %	51 504	2 635	5,1 %	302 800	14 125	4,7 %	735 342	19 478	2,6 %	4 194 377	138 753	3,3 %	
mai-17	52 114	2 245	4,3 %	58 621	2 520	4,3 %	59 675	3 155	5,3 %	350 922	16 736	4,8 %	861 625	23 034	2,7 %	4 864 285	163 478	3,4 %	
juin-17	50 669	2 187	4,3 %	57 853	2 572	4,4 %	58 134	3 057	5,3 %	345 306	16 714	4,8 %	843 285	23 378	2,8 %	4 748 153	162 568	3,4 %	
juil-17	49 217	2 188	4,4 %	55 156	2 489	4,5 %	55 500	2 961	5,3 %	328 142	16 304	5,0 %	819 542	23 339	2,8 %	4 559 063	159 006	3,5 %	
août-17	49 468	2 304	4,7 %	53 847	2 526	4,7 %	57 719	3 210	5,6 %	333 263	16 586	5,0 %	777 004	22 612	2,9 %	4 632 894	165 823	3,6 %	
sept-17	48 064	2 223	4,6 %	52 601	2 408	4,6 %	54 751	3 017	5,5 %	317 953	15 984	5,0 %	750 875	21 887	2,9 %	4 376 620	157 467	3,6 %	
oct-17	52 614	2 497	4,7 %	58 284	2 716	4,7 %	58 926	3 302	5,6 %	338 798	17 175	5,1 %	842 128	24 736	2,9 %	4 806 289	175 160	3,6 %	
nov-17	48 098	2 350	4,9 %	52 654	2 643	5,0 %	55 656	3 214	5,8 %	328 950	17 120	5,2 %	780 922	23 594	3,0 %	4 496 834	168 164	3,7 %	
déc-17	48 268	2 354	4,9 %	54 108	2 573	4,8 %	54 818	3 126	5,7 %	323 465	16 621	5,1 %	782 183	23 853	3,0 %	4 479 929	168 511	3,8 %	
janv-18	52 220	2 572	4,9 %	58 770	2 935	5,0 %	59 744	3 522	5,9 %	350 552	18 785	5,4 %	854 358	26 500	3,1 %	4 878 817	187 946	3,9 %	
févr-18	45 942	2 385	5,2 %	51 203	2 472	4,8 %	52 661	3 113	5,9 %	307 472	16 584	5,4 %	746 832	23 738	3,2 %	4 279 748	167 359	3,9 %	
mars-18	50 618	2 578	5,1 %	55 813	2 821	5,1 %	56 555	3 390	6,0 %	334 737	18 374	5,5 %	828 068	26 731	3,2 %	4 707 936	186 113	4,0 %	
avr-18	48 018	2 413	5,0 %	54 547	2 849	5,2 %	55 948	3 354	6,0 %	327 960	18 287	5,6 %	790 240	25 950	3,3 %	4 484 124	181 322	4,0 %	
mai-18	51 737	2 783	5,4 %	58 502	3 073	5,3 %	58 690	3 581	6,1 %	349 624	19 906	5,7 %	858 434	28 692	3,3 %	4 887 185	200 981	4,1 %	
juin-18	49 299	2 675	5,4 %	56 556	3 015	5,3 %	56 646	3 554	6,3 %	333 378	19 036	5,7 %	760 734	25 959	3,4 %	4 548 434	190 590	4,2 %	
juil-18	52 375	2 861	5,5 %	59 881	3 198	5,3 %	59 636	3 807	6,4 %	352 989	20 587	5,8 %	828 233	29 300	3,5 %	4 920 865	210 052	4,3 %	
août-18	48 165	2 737	5,7 %	52 371	2 973	5,7 %	56 611	3 650	6,4 %	331 972	19 627	5,9 %	674 819	24 385	3,6 %	4 461 591	196 004	4,4 %	
sept-18	46 224	2 547	5,5 %	51 620	2 869	5,6 %	52 894	3 431	6,5 %	307 232	18 221	5,9 %	660 633	23 656	3,6 %	4 200 658	184 306	4,4 %	
oct-18	53 327	2 979	5,6 %	59 842	3 376	5,6 %	61 444	3 953	6,4 %	358 756	21 618	6,0 %	801 194	28 539	3,6 %	4 939 908	218 690	4,4 %	
nov-18	49 495	2 879	5,8 %	55 643	3 284	5,9 %	57 335	3 849	6,7 %	334 640	20 559	6,1 %	740 994	27 252	3,7 %	4 587 867	207 997	4,5 %	
déc-18	48 264	2 828	5,9 %	54 433	3 090	5,7 %	55 959	3 751	6,7 %	325 363	20 143	6,2 %	724 285	26 775	3,7 %	4 479 134	204 778	4,6 %	

Source : Sniir-AM, Données Tous régimes ; (AD : Antidiabétiques ; AGLP1 : Analogue du GLP1)