



**HAL**  
open science

**Facteurs déterminants à l'utilisation d'analogues du  
GLP 1 dans le diabète de type 2 en médecine générale :  
enquête auprès de 14 médecins généralistes  
prescripteurs d'analogues du GLP-1 en Lot-et-Garonne**

Rémi Godard

► **To cite this version:**

Rémi Godard. Facteurs déterminants à l'utilisation d'analogues du GLP 1 dans le diabète de type 2 en médecine générale : enquête auprès de 14 médecins généralistes prescripteurs d'analogues du GLP-1 en Lot-et-Garonne. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03116839

**HAL Id: dumas-03116839**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03116839>**

Submitted on 20 Jan 2021

**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.

Thèse pour l'obtention du  
Diplôme d'État de Docteur en Médecine

Année 2020

N°137

GODARD Rémi

10 février 1990

Présentée et soutenue publiquement le 17/12/2020

**Facteurs déterminants à l'utilisation d'analogues du GLP-1 dans le diabète de type 2 en médecine générale**  
**Enquête auprès de 14 médecins généralistes prescripteurs d'analogues du GLP-1 en Lot-et-Garonne**

Sous la direction du Dr NAMMATHAO Nousone

Membres du Jury

Professeur Jean-Philippe JOSEPH – Président

Docteur Roselyne BAUDOIN – Juge

Professeur William DURIEUX – Rapporteur

Docteur Nousone NAMMATHAO – Juge

Docteur Marco ROMERO – Juge

# REMERCIEMENTS

Merci au Professeur Jean-Philippe JOSEPH d'avoir accepté de présider cette soutenance de thèse.

Merci au Dr Roselyne BAUDOIN d'avoir accepté de siéger dans le jury.

Merci au Professeur William DURIEUX d'avoir accepté d'être le rapporteur de ce travail et de siéger dans le jury.

Merci au Dr Nousone NAMMATHAO d'avoir accepté de diriger ce travail et de siéger dans le jury.

Merci au Dr Marco ROMERO d'avoir accepté de siéger dans le jury.

Merci aux médecins m'ayant accueilli à leur cabinet pour la réalisation de ce travail. Merci à Maxence HITA d'avoir accepté de double coder les données recueillies.

Merci aux enseignants de la Faculté de Médecine de Tours et aux médecins et équipes paramédicales des services des hôpitaux de Tours et Orléans pour avoir participé à ma formation dans mon parcours d'externe.

Merci aux médecins et équipes paramédicales des services de gastro-entérologie et médecine interne du Pôle de Santé du Villeneuvois, des services de neurologie vasculaire et neurologie inflammatoire du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, du service des urgences du Centre Hospitalier d'Agen et du service d'addictologie et endocrinologie de l'Hôpital Suburbain du Bouscat pour avoir participé à ma formation dans mon parcours d'interne.

Merci au Dr Natacha PAREAU et à Mme Muriel DAURIAC de la Protection Maternelle et Infantile pour m'avoir accueilli et avoir participé activement à ma formation.

Merci aux Drs Marie-Pierre LAUGA-CLERCQ et Denis PASSERIEUX de la Maison de Santé pluridisciplinaire du Pays d'Albret pour m'avoir accueilli et m'avoir transmis leur passion de la médecine générale.

Merci à Papa et Maman de m'avoir permis de faire ces études en toute sérénité. Merci à eux, à Pierre et au reste de la famille pour le soutien apporté.

Merci à Olga pour le soutien quotidien depuis plus de cinq ans. Merci à Quentin, Florent, Benoît, Alexis et Arthur pour les années d'externat, les longues heures d'études et les moments de détente passés ensemble. Merci à Julien, Maxence, Gilles, Camille, Cécile et autres co-internes pour les bons moments passés au Pôle de Santé du Villeneuvois. Merci à Ronan et Anaïs pour l'esprit de camaraderie entre anciens tourangeaux à l'Hôpital Suburbain du Bouscat. Merci à mes fidèles amis de Romorantin-Lanthenay.

# ABRÉVIATIONS

ADO : anti-diabétique oral

AFSSAPS : agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé

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

AMM : autorisation de mise sur le marché

ASALEE : action de santé libérale en équipe

ASMR : amélioration du service médical rendu

ATU : autorisation temporaire d'utilisation

AVC : accident vasculaire cérébral

CAPI : contrat d'amélioration des pratiques individuelles

CHU : centre hospitalier universitaire

CNAMTS : caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4

EBM : evidence based medicine

EPU : enseignement post-universitaire

FDA : food drug administration

GAJ : glycémie à jeun

GIP : glucose-dependent insulintropic peptide

GLP-1 : glucagon-like peptide-1

GLP-1 RA : glucagon-like peptide-1 receptor analog

GPP : glycémie post-prandiale

HAS : haute autorité de santé

HTA : hypertension artérielle

IMC : indice de masse corporelle

MACE : major adverse cardiovascular events

MSU : maître de stage universitaire

ROSP : rémunération sur objectifs de santé publique

UKPDS : united kingdom prospective diabetes study

# TABLE DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>2</b>
<b>ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>PRÉAMBULE</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
I – Changement des dogmes en diabétologie.....	9
A/ The UK Prospective Diabetes Study.....	9
B/ ACCORD, ADVANCE et VADT.....	11
II – Les scandales thérapeutiques.....	12
III – Les analogues du GLP-1.....	14
A/ L'exenatide.....	15
B/ Le liraglutide.....	16
C/ Le dulaglutide.....	17
D/ Le semaglutide.....	18
E/ Données récentes des méta-analyses.....	19
1 – Cardio-protection.....	19
2 – Complications.....	20
F/ Dans les recommandations actuelles.....	21
G/ Prescriptions et prix des analogues du GLP-1.....	23
IV – Situation en Lot-et-Garonne.....	24
V – Travaux actuels concernant les analogues du GLP-1 en médecine générale.....	24
VI – Enjeux pour la médecine générale.....	26
<b>MÉTHODE</b> .....	<b>28</b>
I – Choix de la méthode.....	28
II – Échantillonnage.....	28
III – Recueil de données.....	28
IV – Analyse.....	29
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>30</b>
I – Échantillon.....	30
A/ Caractéristiques des médecins interrogés.....	30

B/ Attentes des médecins interrogés vis-à-vis du traitement anti-diabétique.....	31
1 – Efficacité.....	31
2 - Tolérance et observance.....	31
3 – Simplicité.....	31
4 – Sécurité.....	31
C/ Utilisation des analogues du GLP-1 par les médecins interrogés.....	31
1 - Durée d'utilisation des analogues du GLP-1.....	32
2 - Rythme d'utilisation des analogues du GLP-1.....	32
3 - Molécules utilisées.....	32
4 - Place des analogues du GLP-1 dans les stratégies thérapeutiques des médecins interrogés.....	32
II – Facteurs déterminants à l'utilisation des analogues du GLP-1 en médecine générale, résultats d'enquête auprès de 14 médecins généralistes prescripteurs d'analogues du GLP-1 en médecine générale.....	33
A/ Les analogues du GLP-1, un traitement efficace, simple et bien toléré.....	33
1 – Efficacité.....	33
2 – Simplicité.....	34
3 – Tolérance.....	34
B/ Mais limité par sa voie d'administration et le risque d'effets indésirables parfois graves.....	35
1 - Voie injectable.....	35
2 - Effets indésirables.....	36
C/ Une prescription sous influence de l'industrie pharmaceutique et des référents locaux.....	37
1 - Industrie pharmaceutique.....	37
2 - Référents locaux.....	38
D/ Mais moins influencée par les recommandations, la presse médicale ou le coût des analogues du GLP-1.....	39
1 - Recommandations de bonnes pratiques.....	39
2 - Presse médicale.....	39
3 - Coût des analogues du GLP-1.....	40
E/ Une utilisation guidée par l'expérience en médecine générale et les représentations du patient.....	40

1 - Expérience en médecine générale.....	40
2 - Représentations du patient.....	41
III – Ressenti global des médecins interrogés quant à l’utilisation des analogues du GLP-1..	42
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>44</b>
I – Méthode de recherche.....	44
A/ Choix d’une étude qualitative semi structurée.....	44
B/ Méthode de recrutement.....	44
C/ Recueil de données.....	45
D/ Analyse des données.....	45
II – Résultats.....	46
A/ Efficacité et tolérance des analogues du GLP-1.....	46
1 – Efficacité.....	46
2 – Tolérance.....	48
B/ Influence de l’industrie pharmaceutique et des référents locaux.....	49
1 - Visite médicale.....	49
2 - Référents locaux ou leaders d’opinion.....	50
C/ Evidence Based Medecine et décision médicale partagée.....	51
1 - Evidence Based Medecine.....	52
2 - Décision médicale partagée.....	52
D/ Résistance psychologique au traitement injectable.....	52
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>55</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>57</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>64</b>
I – Annexe 1 : Grille d’entretien.....	64
II – Annexe 2 : Carte mentale.....	66
<b>SERMENT D’HIPPOCRATE.....</b>	<b>67</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>68</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>69</b>

# PRÉAMBULE

Le diabète est une maladie connue et décrite depuis l'antiquité égyptienne avec le Papyrus de Ebers datant du XVI<sup>e</sup> siècle avant J.C., plus ancien traité médical connu à ce jour, découvert à Louxor en 1862 par Edwin Smith et traduit par Georg Moritz Ebers. Elle est également évoquée en Chine, 4000 ans avant J.C., où l'on parlait d'urine de miel, terme toujours utilisé aujourd'hui notamment dans la classification internationale avec *diabetes melitus*, « *melitus* » signifiant « *sucré comme le miel* » en latin.

Au II<sup>e</sup> siècle avant J.C., Arétée de Cappadoce, un médecin de l'antiquité romaine, fait une première description clinique détaillée du diabète : « *Le diabète est une affection grave, peu fréquente, qui se caractérise par une fonte musculaire importante des membres dans l'urine. Le patient n'arrête pas d'uriner et ce flux est incessant comme un aqueduc qui se vide. La vie est courte, désagréable et douloureuse, la soif est inextinguible [...]. Les patients sont en proie à des nausées, un état d'agitation, une soif dévorante, et en peu de temps ils meurent* ». On retrouve déjà dans cette description les éléments du syndrome cardinal, avec l'amaigrissement et la polyuro-polydypsie, et ce qui semble être l'acido-cétose.

Même si le diabète est une maladie connue depuis longtemps, les moyens thérapeutiques efficaces restent contemporains, avec de réelles découvertes à partir du XIX<sup>e</sup> siècle et la découverte des îlots de Langerhans.

En 1921, Frederick Grant Banting et Charles Best découvrent l'insuline et une première injection d'insuline extraite d'un pancréas de bœuf sauve Léonard Thompson, un enfant de 14 ans, en 1922. La production industrielle d'insuline débute en 1923 à partir de pancréas de bœuf et de porc.

La différenciation entre diabète de type 1 et 2 apparaît quant à elle en 1936 avec la notion de résistance à l'insuline théorisée par sir Harold Percival Himsworth.

En 1942, Marcel Janbon attribue la mort de plusieurs patients atteints de fièvre typhoïde à des hypoglycémies sévères et prolongées survenues dans le cadre d'un traitement expérimental avec un nouveau sulfamide. Il demande à Auguste Loubatières de confirmer son hypothèse. Ce dernier découvre alors le pouvoir des sulfamides à stimuler la sécrétion endogène d'insuline. Les sulfamides hypoglycémisants deviennent les premiers anti-diabétiques oraux mis sur le marché dans les années 1950. Suivent ensuite les biguanides, issus de la *galega officinalis*, plante traditionnellement utilisée au Moyen-Âge et dont le pouvoir hypoglycémiant lié à la guanidine a été découvert en 1918, mais dont l'intérêt s'est estompé par la suite de par la découverte de l'insuline. La metformine mise sur le marché en 1957 en reste la seule représentante, suite au retrait du marché de la phenformine en 1976 à cause de cas d'acidoses lactiques mortelles et de travaux suggérant un sur-risque cardiovasculaire.

Sont ensuite apparus successivement les inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales avec l'acarbose dans les années 1980, les glinides dans les années 1990 puis les glitazones (depuis retirées du marché en France), inhibiteurs DPP4 et analogues du GLP-1 dans les années 2000,



cette dernière classe thérapeutique semblant nourrir ces dernières années, l'espoir d'une nouvelle avancée dans le traitement du diabète de type 2.

# INTRODUCTION

Pendant longtemps, le traitement du diabète se fait selon les symptômes du patient et sur les résultats de la glycémie, confirmant ou non la présence de diabète. Le lien entre diabète et maladie cardiovasculaire n'est d'ailleurs pas connu, les maladies cardiovasculaires étant perçues comme une conséquence inévitable de l'âge.

C'est avec l'étude de Framingham menée à partir de 1948 dans le Massachusetts, que la notion de facteur de risque cardiovasculaire va émerger, définissant les facteurs de risque cardiovasculaires tels qu'ils sont connus aujourd'hui : l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie, le tabac et l'obésité. En 1974, l'étude « *Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study* »<sup>1</sup>, met donc en évidence une hausse de la mortalité cardiovasculaire chez les patients diabétiques, indépendamment d'une hausse des facteurs de risque associés chez cette même population.

Parallèlement en 1968, la découverte de l'hémoglobine glyquée, dont l'augmentation est associée au diabète en 1969, va plus tard modifier les stratégies de prise en charge du diabète.

Dans les années 1990, alors que le traitement de l'hypertension artérielle a prouvé son efficacité sur la morbi-mortalité cardiovasculaire, il n'est pas montré qu'un traitement dit « *intensif* » (objectif glycémie à jeun < 6 mmol/l contre glycémie à jeun < 15 mmol/l) ait une efficacité sur la survenue d'évènements cardiovasculaires.

## **I - Changement des dogmes en diabétologie.**

A/ The UK Prospective Diabetes Study.

L'étude The UK Prospective Diabetes Study publiée dans le Lancet en 1998 va bouleverser les dogmes en diabétologie.

Publié en 1993, « *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus* »<sup>2</sup> prouvait qu'un contrôle glycémique intensif chez les diabétiques de type 1 permettait de réduire l'incidence et prévenir la progression des complications microvasculaires (néphropathie, neuropathie et rétinopathie). De telles preuves n'existent pas chez les diabétiques de types 2, souvent porteurs de facteurs de risque multiples (HTA, obésité, hypercholestérolémie). Et alors que le traitement de l'HTA a prouvé une diminution du risque de complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires dans la population générale, là encore, aucune preuve n'existe pour les diabétiques de type 2.

The UKPDS est une étude prospective qui a donc été prévue avec l'objectif de répondre à ces points d'incertitude et de clarifier les recommandations pour la prise en charge du diabète de type 2.

Débutée à l'initiative du Pr Robert Turner et ses collègues d'Oxford à la fin des années 1970, The UKPDS a permis de mettre en place plusieurs études sur le diabète de type 2, en incluant 5102 sujet au total, sur 23 centres du Royaume-Unis.

Une première étude, The UKPDS 33<sup>3</sup>, a étudié chez 3867 diabétiques de type 2, nouvellement diagnostiqués, non compliqués, les effets d'un contrôle intensif de la glycémie (glycémie à jeun < 6,0 mmol/l) par rapport à un conventionnel de la glycémie (glycémie à jeun < 15 mmol/l) sur les évènements liés diabète (critère de jugement composite associant toutes les complications liées au diabète : mort subite, décès par hyperglycémie ou hypoglycémie, infarctus du myocarde mortel ou non, angine de poitrine, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, insuffisance rénale, amputation, hémorragie du vitré, photo-coagulation de la rétine, cécité d'un œil ou extraction de la cataracte ; puis prises individuellement), les décès liés au diabète et les décès toutes causes. Les patients étaient traités par sulfamide et/ou insuline mais également metformine pour les patients obèses. Les résultats retrouvaient une diminution significative des évènements liés au diabète et des complications microvasculaires, notamment ophtalmologiques avec significativement moins de photocoagulations rétinienne et de chirurgies de la cataracte. L'étude ne permettait pas de mettre en évidence une réduction de l'incidence des complications macrovasculaires ou de la mortalité liée au diabète ou toutes causes confondues.

Dans The UKPDS 34<sup>4</sup>, les auteurs s'intéressaient à la metformine, utilisée dans un sous-groupe de patients obèses. L'étude portait sur 1704 patients diabétiques de types 2 obèses, nouvellement diagnostiqués, non compliqués. Les patients étaient randomisés en trois sous groupes : un groupe traitement conventionnel, un groupe traitement intensif avec la metformine et un groupe traitement intensif avec un sulfamide hypoglycémiant (chlorpropamide ou glibenclamide) ou de l'insuline. Les critères de jugement principaux étaient au nombre de trois : tout évènement lié au diabète, décès lié au diabète et mortalité toutes causes confondues. Les critères de jugement secondaire au nombre de 4 : infarctus du myocarde (fatal ou non et mort subite), accident vasculaire cérébral (fatal ou non), amputation ou décès dû à une maladie vasculaire périphérique et complications microvasculaires.

Les résultats de cette étude retrouvaient une diminution significative des évènements liés au diabète, des décès liés au diabète, des décès toutes causes et des infarctus du myocarde dans le groupe *intensive with metformin* par rapport au groupe *conventional*. Différences non retrouvées pour le groupe *other intensive*. A noter également une diminution significative des évènements liés au diabète, décès toutes causes et AVC dans le groupe *intensive with metformin* par rapport au groupe *other intensive*.

Par la suite, une relation est établie entre HbA1c et complications du diabète avec The UKPDS 35<sup>5</sup>, une étude observationnelle qui mettait en évidence une association entre complications micro et macrovasculaires du diabète, décès lié au diabète ou décès toute cause et l'hyperglycémie mesurée par mesure de l'hémoglobine glyquée. Le risque le plus faible de complications était observé à une HbA1c < 6 %.

Enfin, alors que l'efficacité du traitement de l'hypertension sur la survenue d'évènements cardiovasculaires (AVC et maladies coronariennes) est prouvée depuis les années 1990 dans la population générale, The UKPDS 38<sup>6</sup> prouvait qu'il en est de même chez le diabétique de type 2 et qu'un contrôle étroit de l'hypertension dans cette population permettait de réduire le risque d'évènements liés au diabète, de décès liés au diabète, de survenue d'AVC fatal ou non et de complications microvasculaires. Par la suite, l'étude Steno-2<sup>7</sup> permettra de prouver qu'une prise en charge intensive combinée du diabète, de l'hypertension, de la dyslipidémie et de la micro-albuminurie chez des patients diabétiques de type 2 avec microalbuminurie permet de diminuer significativement la survenue de complications vasculaires (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, AVC non fatal, revascularisation et amputation).

Dès lors, les paradigmes de traitement du diabète de type 2 vont être modifiés avec comme objectif de réduire la morbi-mortalité, par l'intermédiaire notamment d'un contrôle glycémique intensif et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires associés (notamment l'hypertension artérielle). L'objectif à court terme reste inchangé avec l'amélioration des symptômes (soif, polyurie, asthénie, amaigrissement et flou visuel) et la prévention des complications aiguës (infectieuses et coma hyperosmolaire) mais également un objectif à plus long terme avec la prévention des complications chroniques microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macrovasculaires (infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux et artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et la mortalité liée à ces complications. La metformine s'imposera progressivement comme le traitement de référence du diabète de type 2.

## B - ACCORD, ADVANCE et VADT.

Partant de l'hypothèse *less is better*, de nouveaux travaux dans le diabète de type 2 sont menés dans les années 2000.

En juin 2008, une large étude nommée « *Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes* »<sup>8</sup> par *The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD)* avait pour objectif d'étudier l'effet d'une réduction intensive de l'HbA1c chez les patients diabétiques de type 2 en prévention secondaire ou ayant des facteurs de risque cardiovasculaires supplémentaires, sur la survenue d'évènements cardiovasculaires. Au bout de 3,5 ans d'étude, l'essai dû être interrompu du fait d'une augmentation significative des hypoglycémies (notamment sévères) et surtout une surmortalité dans le groupe intensif (objectif HbA1c < 6,0 % - GAJ < 1 g/L – GPP < 1,40 g/L), sans diminution significative des évènements cardiovasculaires majeurs, bouleversant les certitudes de la communauté scientifique issues de The UKPDS. Une inquiétude s'installe notamment sur le risque de décès par hypoglycémie en cas de traitement trop intensif.

Également en juin 2008 est publiée l'étude « *Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes (ADVANCE)* »<sup>9</sup>. Cette étude randomisée contrôlée

s'intéressait aux effets d'un traitement anti-diabétique intensif faisant appel au glibenclamide (et à d'autres médicaments le cas échéant) avec un objectif d'HbA1c  $\leq 6,5$  % chez 11140 patients d'au moins 55 ans, diabétiques de type 2 diagnostiqués après 30 ans, avec un antécédent de maladie macro ou microvasculaire ou au moins un autre facteur de risque cardiovasculaire, sur la survenue d'événements vasculaires. Le critère de jugement principal était un critère de jugement composite associant complications macrovasculaires majeures (décès de causes cardiovasculaires, infarctus du myocarde non mortel ou accident vasculaire cérébral non mortel) et microvasculaires majeures (néphropathie ou rétinopathie). Les résultats retrouvaient une diminution significative du critère de jugement principal ainsi que des complications microvasculaires isolées, mais pas des complications macrovasculaires isolées. Il n'y avait pas de différence significative en termes de décès toute cause, de décès liés au diabète, de coronaropathie ou d'AVC.

Les sulfamides (largement utilisés dans cette étude avec notamment le gliclazide dans le groupe intensif) n'étaient pas associés à une surmortalité, mais à une augmentation là encore, du risque d'hypoglycémie.

Enfin, l'étude « *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes* » (VADT)<sup>10</sup> avait elle aussi pour objectif principal de comparer les effets du contrôle glycémique intensif et standard sur les événements cardiovasculaires chez 1791 diabétiques de type 2 mal contrôlés. Ce contrôle glycémique intensif n'avait pas montré d'effet significatif sur le taux d'événements cardiovasculaires majeurs, de décès ou de complications microvasculaires, à l'exception de la progression de l'albuminurie.

Comme dans ACCORD et ADVANCE, le groupe traitement intensif était associé à une augmentation des hypoglycémies.

De ces nouvelles études, un nouveau paradigme sur le diabète de type 2 vient alors s'ajouter aux précédents : *less is not always better*. En l'absence de bénéfice prouvé en terme de complication macrovasculaire et de mortalité cardiovasculaire, et en raison d'un risque de surmortalité possiblement iatrogène, il n'y a pas lieu de traiter de façon intensive et rapide l'hyperglycémie chez le diabétique âgé et/ou à haut risque cardiovasculaire.

## **II - Les scandales pharmaceutiques.**

Au milieu des années 2000, cela fait maintenant une bonne trentaine d'années que le benfluorex (Mediator®) est commercialisé comme traitement de l'hypertriglycéridémie et du « diabète gras ». Il est aussi et surtout utilisé hors AMM comme traitement anorexigène.

Le benfluorex est une fenfluramine, proche de l'isoméride, médicament « coupe-faim » qui sera retiré du marché en 1997. Au milieu des années 1990, devant plusieurs cas rapportés, une étude est directement demandée par le laboratoire Servier concernant l'isoméride. Les résultats de « *International Primary Pulmonary Hypertension Study* » connus dès 1994 mais finalement publiés seulement en 1996 dans « *Appetite-suppressant drugs and the risk of*

*primary pulmonary hypertension* », pousseront les autorités sanitaires à lui retirer son AMM en 1997.

Concernant le benfluorex, c'est dans le début du milieu des années 2000 que des cas rapportés de valvulopathies commencent à être publiés. En avril 2010, l'étude « *Benfluorex and Unexplained Valvular Heart Disease: A Case-Control Study* »<sup>11</sup>, menée de janvier 2003 à juin 2010 met en évidence une différence significative d'exposition au benfluorex chez les patients atteints de valvulopathie mitrale d'étiologie indéterminée par rapport aux patients atteints de valvulopathie mitrale primaire (maladie proprement valvulaire : dégénérescence, malformation congénitale, endocardite...) ou secondaire (conséquence valvulaire d'un tableau plus large : cardiomyopathie dilatée, ischémique...) et cela avec peu de patients (case = 27 dont 19 exposés au benfluorex ; control = 54 dont 3 exposés au *benfluorex* ;  $p < 0,001$ ).

Le benfluorex sera retiré du marché en 2009 et s'en suivront des poursuites judiciaires envers le laboratoire Servier.

En 2000, une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux, celle des glitazones, est introduite en France avec la pioglitazone, d'abord seule, puis en association à la metformine à partir de 2006, suivie de la rosiglitazone en 2002.

La pioglitazone était indiquée en deuxième intention (après échec ou intolérance à la metformine, en association avec la metformine et/ou les sulfamides, ou en association avec l'insuline) dans le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques de type 2. En 2011, environ 230 000 patients était traités par la pioglitazone en France.

En 2005, dans l'étude « *Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial* »<sup>12</sup>, un essai randomisé contrôlé sur l'efficacité cardiovasculaire de la pioglitazone chez les patients diabétiques de type 2 en prévention secondaire, retrouvait des chiffres de cancers de vessie qui, bien que non significatifs d'un point de vue statistique ( $p = 0,069$ ), ont poussé la Food Drug Administration à demander au laboratoire de procéder à une étude de pharmacovigilance dès 2003. Etude de pharmacovigilance qui ne retrouvera pas d'association entre exposition au pioglitazone et cancer de vessie, mais qui n'effacera pas complètement les doutes.

En 2010, l'Afssaps demande donc à la CNAMTS, de réaliser à partir des données du Système national inter-régimes de l'assurance maladie, une étude de cohorte pour rechercher l'existence d'un lien éventuel entre une exposition à la pioglitazone et l'incidence du cancer de la vessie<sup>13</sup>. L'analyse de cette cohorte de 1,5 million de patients diabétiques suivis en France entre 2006 et 2009 confortait l'hypothèse de l'existence d'une association statistiquement significative entre l'exposition à la pioglitazone et l'incidence du cancer de la vessie (HR = 1,22 [IC95 % 1,05 – 1,43]). A noter que cette étude comportait de nombreuses limites, dont la principale était l'absence d'ajustement sur le tabagisme.

Cependant cette étude n'a fait que renforcer les doutes de l'ANSM qui décide en juin 2011 de suspendre l'AMM de la pioglitazone.

Présent dans ses recommandations depuis 2006, et accusée de conflits d'intérêts avec le laboratoire Takeda, la Haute Autorité de Santé en verra sa réputation entachée suite au retrait forcé par le Conseil d'Etat des recommandations de 2006.

La rosiglitazone a été quant à elle au cœur des interrogations dès mai 2007 avec une méta-analyse controversée mais largement diffusée faisant état d'un sur-risque d'évènements cardiovasculaires du rosiglitazone. Dans « *Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes* »<sup>14</sup>, une méta-analyse de 42 essais randomisés contrôlés en double aveugle comparant le rosiglitazone versus placebo ou autres anti-diabétiques, les infarctus du myocarde, les décès par cause cardiovasculaire et les décès toutes causes avaient été plus importants chez les patients sous rosiglitazone. Malgré une relativisation des résultats par la FDA quant à ces résultats à cause de sa qualité, la FDA restreindra largement l'utilisation du rosiglitazone par la suite. Devant des données concordantes publiées depuis, le rosiglitazone verra son AMM suspendue en France en septembre 2010.

Entre le risque d'hypoglycémie iatrogène, la surmortalité liée au traitement trop intensif chez les patients en prévention secondaire et les scandales thérapeutiques, notamment celui du *Mediator*, l'*Evidence-Based Medicine* ou médecine fondée sur les preuves sera revalorisée, notamment en médecine générale, avec pour preuve notamment le succès de la revue *Prescrire* depuis le début des années 2010.

### **III - Les analogues du GLP-1.**

La découverte des incrétines découle d'une étude, « *Plasma Insulin Responses to Oral and Intravenous Glucose : Studies in Normal and Diabetic Subject* »<sup>15</sup>, publiée en 1967, retrouvant une différence de sécrétion d'insuline après une charge orale ou intraveineuse de glucose : le glucose ingéré stimulant davantage la sécrétion d'insuline que le glucose administré par voie intraveineuse, malgré des pics glycémiques identiques, faisant naître l'hypothèse d'un mécanisme intestinal intervenant dans la sécrétion d'insuline.

Le GLP-1 fait partie avec la GIP des gluco-incrétines, hormones intestinales libérées par des cellules endocrines de l'épithélium intestinal lors du passage des nutriments qui jouent un rôle de potentialisation de l'effet du glucose sur les cellules  $\beta$  pancréatiques. Le GLP-1 est un peptide produit dans les cellules L du jéjunum et de l'iléon par un mécanisme de clivage protéolytique de la molécule de pré-pro-glucagon (synthétisée à la fois dans les cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas et dans les cellules L du grêle). Contrairement au GIP, l'activité insulinothèque, dépendante du glucose, du GLP 1 est préservée au cours du diabète de type 2. D'où l'idée d'une thérapeutique issue de ce peptide dans le diabète de type 2.

Le GLP-1 joue divers rôles :

- au niveau du pancréas, il stimule la production d'insuline par potentialisation de l'effet du glucose (effet insulinothèque observé seulement en cas de normo ou hyperglycémie), favorise la néogénèse des cellules  $\beta$  et inhibe leur apoptose, et inhibe la sécrétion de glucagon par les cellules  $\alpha$  ;

- au niveau gastrique, il en ralentit la vidange ;
- au niveau hypothalamique, il a un effet anorexigène central.

On comprend alors l'intérêt porté à cette molécule dans le diabète de type 2, lié à sa forte action insulinothrompe chez les diabétiques de type 2, à son faible risque d'hypoglycémie du fait d'une insulinosécration glucose-dépendante, et à la préservation des cellules  $\beta$ .

En France, 5 analogues du GLP-1 sont actuellement disponibles :

- l'exenatide : injection biquotidienne (*Byetta*®) ou hebdomadaire (*Bydureon*®) ;
- le liraglutide : à injection quotidienne (*Victoza*®) ;
- le dilaglutide : à injection hebdomadaire (*Trulicity*®) ;
- le semaglutide : à injection hebdomadaire (*Ozempic*®).

A/ L'exenatide.

Premier analogue du GLP-1 mis sur le marché, avec le *Byetta*® ayant son AMM en novembre 2006, puis le *Bydureon*® en juin 2011, l'exenatide est une version synthétique d'une protéine salivaire d'un lézard appelé *Heloderma suspectum*, et présente approximativement 50% de similitude avec le GLP-1 humain.

Les premières études sur l'exenatide<sup>16,17,18</sup> retrouvaient une efficacité sur l'HbA1c chez les patients diabétiques de type 2 en échappement thérapeutique sous sulfamides hypoglycémiant, metformine ou association metformine-sulfamide hypoglycémiant. Il était également mis en exergue une perte de poids chez les patients en échappement sous sulfamides hypoglycémiant et l'absence de prise de poids chez les patients en échappement sous metformine ou association metformine-sulfamide hypoglycémiant.

D'un point de vue des effets indésirables, des troubles gastro-intestinaux étaient rapportés. A noter, contrairement à ce que les auteurs pouvaient mentionner, de fréquentes hypoglycémies dans le groupe *exenatide* pour l'étude portant sur les patients diabétiques de type 2 en échappement thérapeutique sous sulfamides hypoglycémiant par rapport au groupe placebo (36 % avec le *Byetta* 10  $\mu$ g, 14 % avec le *Byetta* 5  $\mu$ g contre 3% avec le placebo).

En 2011, une étude réalisée à partir des données de pharmacovigilance de la FDA<sup>19</sup>, retrouvait un taux de notification de pancréatites plus élevé chez les patients traités par exenatide (et sitagliptine) mais aussi de cancers du pancréas (exenatide et sitagliptine) et de la thyroïde (exenatide) comparé aux autres médicaments.

Devant cette suspicion d'effets indésirables pancréatiques et néoplasiques, et du fait des scandales récents liés aux antidiabétiques, des études sur la sécurité de cette nouvelle classe thérapeutique sont menés.



Dans un large essai randomisé contrôlé en double aveugle incluant 14752 patients nommé « *Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes* »<sup>20</sup>, l'exenatide ne se révélait pas plus délétère sur le plan cardiovasculaire que le placebo, mais n'apportait pas non plus de bénéfice cardiovasculaire. D'un point de vue des effets indésirables, on ne retrouvait pas de différences significatives, que ce soit au niveau des pancréatites aiguës (26 contre 22), des cancers du pancréas (15 contre 16) ou de la thyroïde (2 contre 1).

La durée médiane de suivi de 3,2 ans et la durée moyenne d'exposition de 2,4 ans (en général stoppée à la volonté du patient) était mise en évidence pour discuter l'absence de différence significative en terme de morbi-mortalité. Argument qui peut être repris pour les effets indésirables.

B/ Le liraglutide.

Le liraglutide est un analogue de la GLP-1, introduit sur le marché français en 2010, qui se présente sous forme d'injections sous cutanées quotidiennes de 0,6 ; 1,2 ou 1,8 mg par jour.

Comme son cousin de classe, il s'est montré efficace sur la baisse d'HbA1c.

Jusqu'à 2016, tout comme l'exenatide, aucune étude ne prouvait cependant un effet du liraglutide sur les complications cliniques du diabète de type 2. En juillet 2016, un essai randomisé contrôlé en double aveugle réalisée sur 9340 patients cherchait à étudier les effets cardiovasculaires à long terme du liraglutide.

« *Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes* »<sup>21</sup> incluait donc 9340 diabétiques de type 2 avec une HbA1c  $\geq 7\%$ , n'ayant jamais reçu de traitement par analogue de la GLP-1, inhibiteur de la DPP-4 ou insuline, d'un âge  $\geq 50$  ans avec un antécédent cardiovasculaire (coronarienne, cérébro-vasculaire, vasculaire périphérique, insuffisance rénale chronique stade  $\geq 3$ , insuffisance cardiaque classe II ou III de la NYHA) ou  $\geq 60$  ans avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire (microalbuminurie ou protéinurie, hypertension et hypertrophie du ventricule gauche, dysfonctionnement systolique ou diastolique du ventricule gauche, IPS  $< 0,9$ ).

Les patients étaient par la suite randomisés dans 2 groupes : un groupe *liraglutide 1,8 mg* (ou dose maximale tolérée) sous-cutané et un groupe *placebo* sous-cutané avec une stratification sur le DFG ( $>$  ou  $< 30$  ml/min MDRD), mais pas sur le risque cardiovasculaire.

Le critère de jugement principal était un critère de jugement composite avec la première apparition d'un évènement cardiovasculaire regroupant : décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal. De nombreux critères de jugement secondaires sur les causes de décès, les évènements macro et microvasculaires étaient prévus.

Après une durée médiane d'exposition de 3,5 ans et une durée médiane de suivi de 3,8 ans, les résultats retrouvaient une supériorité du liraglutide par rapport au placebo pour le critère de jugement principal ( $p = 0,01$ ).

Des différences significatives étaient observées sur plusieurs critères de jugement secondaires avec moins d'évènements cardiovasculaires élargis dans le groupe *liraglutide* ( $p=0,005$ ), moins de décès d'origine cardiovasculaire ( $p=0,007$ ), moins de décès toutes causes ( $p = 0,02$ ), moins d'infarctus du myocarde non fatals ( $p = 0,046$ ) et moins de néphropathies ( $p=0,003$ ).

Concernant les effets indésirables, sans que l'on ne retrouve de différence statistiquement significative, on observait plus de cancers du pancréas, de thyroïde et de mélanome dans le groupe *liraglutide* quand plus de cancers de prostate, broncho-pulmonaires et de leucémies étaient observés dans le groupe *placebo*, là encore sans différence statistiquement significative.

Aucune différence significative n'était observée pour les pancréatites aiguës (18 dans le groupe *liraglutide* contre 23 dans le groupe *placebo*), mais on observait significativement plus de lithiase biliaire, de nausées, de diarrhées, de vomissements, d'inconfort abdominal et de réactions au point d'injection.

Moins d'hypoglycémies sévères étaient observées dans le groupe *liraglutide* que dans le groupe *placebo* ( $p = 0,02$ ).

Les résultats étaient donc encourageants mais, du fait du choix de la méthode (critère de jugement principal composite, étude non infériorité, pas de randomisation appariée en sous groupes des patients  $\geq 50$  ans avec un antécédent cardiovasculaire et des patients  $\geq 60$  ans avec au moins un antécédent de facteur de risque cardiovasculaire), ne permettaient pas de conclure formellement que le liraglutide réduisait individuellement les complications cardiovasculaires du diabète de type 2 et demandaient des éclaircissements par de nouvelles études.

Une demande de réévaluation de l'ASMR avait cependant été émise par le laboratoire à la Commission de la Transparence suite aux résultats largement relayés de l'étude LEADER. Demande à laquelle la Commission de la Transparence avait répondu que les résultats de cette étude ne permettaient pas de modifier ses précédentes conclusions<sup>22</sup>.

### C/ Le dulaglutide.

Le dulaglutide est un analogue du GLP-1 à élimination lente et à injection hebdomadaire dont l'efficacité et la tolérance ont été évaluées au travers de six études confirmant son efficacité sur l'HbA1c<sup>23</sup>. Deuxième analogue du GLP-1 à longue durée d'action apparu sur le marché, il a reçu son AMM en 2015 et est, comme nous le verrons, largement utilisé en France.

En juillet 2019, une étude de sécurité cardiovasculaire, « *Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial* »<sup>24</sup>, est publiée, incluant 9901 diabétiques compliqués ou avec des facteurs de risque vasculaire.

Le critère de jugement principal était un critère composite comprenant infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non mortel et décès par cause cardiovasculaire ou inconnue. De nombreux critères de jugement secondaire étaient là encore prévus.

Les résultats retrouvaient une baisse significative du critère de jugement principal ( $p = 0,026$ ), des AVC non fatals ( $p = 0,017$ ) et des évènements rénaux ( $p = 0,0004$ ).

Il était observé de façon non significative plus de pancréatites dans le groupe *dulaglutide* (23 contre 13), de cancers thyroïdiens (7 contre 3) et de cancers du pancréas (19 contre 12).

D/ Le semaglutide.

Le semaglutide est un analogue de la GLP-1 disponible depuis 2017 aux Etats-Unis, ayant reçu une AMM européenne en février 2018, puis en France en septembre 2019.

La particularité de cette molécule est sa voie d'administration, car si comme ses cousins de classe, il peut être administré par voie sous cutanée, de façon hebdomadaire, il existe également une forme orale quotidienne (à noter que cette forme ne fait à priori pas encore l'objet d'une demande d'inscription au tableau des spécialités remboursables).

L'efficacité et la tolérance du semaglutide repose sur un ensemble de 6 études, qui ont là encore montré une efficacité sur l'HbA1c<sup>25</sup>.

« *Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes* »<sup>26</sup> publié en novembre 2016, est un essai randomisé contrôlé en double aveugle, incluant 3297 patients diabétiques de type 2 compliqués ou avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Le critère de jugement principal était un critère de jugement composite associant décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et accident vasculaire cérébral non fatal et les critères de jugement secondaires étaient multiples.

Les résultats retrouvaient une diminution significative du critère de jugement principal dans le groupe *semaglutide* par rapport au groupe placebo ( $p = 0,02$ ), une diminution significative d'un deuxième critère de jugement composite ( $p = 0,002$ ), d'un troisième critère de jugement composite ( $p = 0,03$ ), des AVC non fatals ( $p = 0,04$ ), des revascularisations (coronariennes ou périphériques) ( $p = 0,003$ ), des rétinopathies ( $p = 0,02$ ) et des néphropathies ( $p = 0,005$ ).

Il n'y avait pas de différence significative en terme de décès toute cause ou d'origine cardiovasculaire.

Le profil de tolérance générale était similaire aux autres analogues de la GLP-1.

A noter que le même type d'essai avait réalisé avec une forme orale du semaglutide. « *Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes* »<sup>27</sup>, qui ne retrouvait pas de différence significative sur le critère de jugement principal composite et les critères de jugement secondaires dans le groupe *semaglutide* oral par rapport au groupe *placebo*.

E/ Données récentes des méta-analyses.

L'apparition d'études de sécurité cardiovasculaire pour toutes ces nouvelles molécules fait suite à une directive publiée par la Food and Drug Administration qui exigeait une évaluation formelle de la sécurité cardiovasculaire pour tout nouvel anti-diabétique commercialisé aux États-Unis.

La FDA avait imposé pour ces essais, un critère de jugement principal composite appelé « MACE », qui associait, comme nous avons pu le remarquer dans les études citées, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal et mortalité cardiovasculaire.

On note donc l'enjeu important qui entoure tout nouvel anti-diabétique.

Concernant les analogues du GLP-1, plusieurs questions se sont donc posées suite aux études sur l'efficacité biologique et sur la sécurité cardiovasculaire :

- que peut-on attendre des analogues du GLP-1 en terme de cardio-protection ?
- quel est le risque de complication bilio-pancréatique des analogues du GLP-1 ?
- quel est le risque de complication néoplasique des analogues du GLP-1 ?

#### 1 - Cardio-protection.

Depuis la fin 2019, trois méta-analyses incluant les sept principales études de sécurité cardiovasculaire des analogues du GLP-1 (ELIXA pour lixisenatide, LEADER pour liraglutide, SUSTAIN-6 pour semaglutide, EXSCCEL pour exenatide, HARMONY pour albiglutide, REWIND pour dulaglutide et PIONNER-6 pour semaglutide oral) ont été publiées.

« *Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials* »<sup>28</sup> publié en août 2019 dans le Lancet Diabetes & Endocrinology avait donc pour objectif de synthétiser les preuves disponibles en effectuant une revue systématique et une méta-analyse des essais cardiovasculaires disponibles, avec comme critère de jugement principal le MACE et comme critères secondaires les items du MACE, l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque et les décès toute cause. Incluant donc les sept essais cités ci-dessus, les résultats retrouvaient une réduction significative du MACE ( $p < 0,0001$ ), des décès d'origine cardiovasculaire ( $p = 0,003$ ), des infarctus fatals ou non ( $p = 0,043$ ), des AVC fatals ou non ( $p < 0,0001$ ), des décès toute cause ( $p = 0,001$ ), des hospitalisations pour insuffisance cardiaque ( $p = 0,028$ ) et d'un critère de jugement composite rénal ( $p < 0,0001$ ).

Par ailleurs, il n'était pas retrouvé de différences significatives en terme d'hypoglycémies sévères, de complication pancréatique ou de cancer de thyroïde.

Dans « *Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a*

*meta-analysis of randomized controlled trials* »<sup>29</sup> publié en janvier 2020 dans l'European Heart Journal, avait pour objectif d'étudier les effets des analogues du GLP-1 sur les principaux événements cardiovasculaires et leur sécurité chez des patients atteints de diabète de type 2 avec et sans antécédent de maladie cardiovasculaire. Les résultats de la méta-analyse incluant les sept mêmes études retrouvaient une réduction significative du MACE (p = 0,011), de la mortalité cardiovasculaire (p = 0,025), de la mortalité toute cause (p = 0,019), des AVC fatals ou non (p = 0,008) et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque (p = 0,014) mais pas pour les infarctus fatals ou non (p = 0,082).

Encore une fois, il n'était pas retrouvé de différences significatives en terme d'hypoglycémies sévères, de complication pancréatique et de cancer de thyroïde.

Enfin une troisième méta-analyse incluant toujours les sept mêmes études, « *Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis* »<sup>30</sup>, publiée en janvier 2020 dans l'European Journal of Preventive Cardiology, retrouvait une diminution significative du MACE (p = 0,00001), de la mortalité toute cause (p = 0,0007), de la mortalité cardiovasculaire (p = 0,004), des AVC non fatals (p = 0,004) mais pas des infarctus non fatals (p = 0,09).

## 2 - Complications.

Tout d'abord, d'un point de vue bilio-pancréatique, deux possibles complications avaient émergé des études de sécurité des analogues du GLP-1 : la pancréatite et la lithiase biliaire.

Dans « *Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials* »<sup>28</sup> et « *Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials* »<sup>29</sup>, il n'avait pas été trouvé d'augmentation significative de pancréatite avec les analogues du GLP-1.

« *GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials* »<sup>31</sup> publié en février 2020, réalisait une méta-analyse sur la survenue d'évènement pancréatique (pancréatite ou cancer du pancréas), en incluant les sept essais cité ci-dessus. En terme de pancréatite, aucune différence significative n'était mise en évidence, avec des évènements finalement rares (92/27948 groupe GLP-1 RA ; 88/27984 groupe placebo ; p = 0,76) dans les deux groupes.

Le risque de lithiase biliaire quant à lui, semble bien réel comme le suggère « *Cholelithiasis in patients treated with GlucagonLike Peptide-1 Receptor: An updated meta-analysis of randomized controlled trials* »<sup>32</sup>, une large méta-analyse incluant 43 essais, qui retrouvait une augmentation significative (p = 0,0006) de lithiase biliaire pour le groupe analogue du GLP-1, avec un risque significativement accru pour le liraglutide.

L'autre interrogation concernant les analogues du GLP-1 portait sur le risque de cancer, notamment pancréatique.

Comme dit précédemment, « *GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials* »<sup>31</sup> s'intéressait au risque de survenue d'évènement pancréatique. Comme pour la pancréatite, la méta-analyse n'avait pas trouvé d'augmentation significative de cancer du pancréas dans le groupe analogue du GLP-1 (57/26357 groupe GLP-1 RA ; 51/26392 groupe placebo ; p = 0,56).

Le même groupe d'étude publiera également en août 2019 « *GLP-1 receptor agonists and risk of cancer in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of randomized controlled trials* »<sup>33</sup>, une méta-analyse de 37 essais s'intéressant au risque de survenue de cancer global, de cancer de thyroïde ou de cancer pancréatique. Là encore, aucun résultat significatif n'apparaîtra en terme de cancer global (1342/34102 pour le groupe GLP-1 RA ; 1223/29423 pour le groupe placebo ; p = 0,825), de cancer pancréatique (48/25102 pour le groupe GLP-1 RA ; 41/23684 pour le groupe placebo ; p = 0,782) ou de cancer thyroïdien (34/22276 pour le groupe GLP-1 RA ; 17/20525 pour le groupe placebo ; p = 0,965).

Les données récentes de ces méta-analyses ont entraîné des modifications dans certaines recommandations.

F/ Dans les recommandations actuelles.

Depuis 2013, les recommandations de l'HAS<sup>34</sup> en terme de stratégie médicamenteuse dans le diabète de type 2 placent donc les analogues du GLP-1 dans le cas général :

- en bithérapie :

- en association à la metformine si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par metformine, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c avec un IMC  $\geq$  30 ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante ;

- en association à la metformine si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par metformine, en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant et en cas d'échec de la bithérapie orale avec un IMC  $\geq$  30 ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont des situations préoccupantes ;

- en association à un sulfamide hypoglycémiant si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-indiquée) et si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c avec un IMC  $\geq$  30 ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante

- en association à un sulfamide hypoglycémiant si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une monothérapie par sulfamide hypoglycémiant (metformine non tolérée ou contre-

indiquée) et en cas d'échec de la bithérapie orale avec un  $IMC \geq 30$  ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante ;

- en trithérapie :

- en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une bithérapie par metformine + sulfamide hypoglycémiant et si l'écart à l'objectif est supérieur à 1 % d'HbA1c avec un  $IMC \geq 30$  ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante ;

- en association à l'insuline lors de l'introduction d'une insulinothérapie chez un patient sous analogue du GLP-1, le maintien de l'analogue du GLP-1 relève de l'avis d'un endocrinologue.

L'utilisation des analogues du GLP-1 n'est actuellement pas recommandée chez les personnes âgées de plus de 75 ans, du fait d'une expérience clinique limitée.

En 2017, la Société Française de Diabétologie publie également des recommandations, sous forme de « *prise de position* »<sup>35</sup>, concernant la prise en charge médicamenteuse du diabète de type 2.

Concernant les analogues du GLP-1 dans la population générale, la SFD propose leur utilisation :

- en association à la metformine lorsque l'objectif d'HbA1c n'est pas atteint sous metformine :

- chez le patient obèse (indice de masse corporelle,  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), en choisissant alors le traitement avec le coût journalier le moins élevé compte tenu du prix important des traitements analogues du GLP-1 ;

- chez le patient en situation de prévention cardiovasculaire secondaire, en choisissant alors le liraglutide, compte tenu des bénéfices démontrés dans l'étude LEADER ;

- après échec d'une association metformine-sulfamide hypoglycémiant, en conservant ou non le sulfamide hypoglycémiant :

- chez le patient obèse (indice de masse corporelle,  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), en choisissant alors le traitement avec le coût journalier le moins élevé compte tenu du prix important des traitements analogues du GLP-1 ;

- chez le patient en situation de prévention cardiovasculaire secondaire, en choisissant alors le liraglutide, compte tenu des bénéfices démontrés dans l'étude LEADER ;

- après échec d'une trithérapie metformine-sulfamide hypoglycémiant-inhibiteur de la DPP4, en arrêtant systématiquement l'inhibiteur de la DPP4 et le plus souvent le sulfamide hypoglycémiant (quitte à le réintroduire ensuite) ;

- après échec d'une bithérapie metformine-insuline basale, en conservant à la fois la metformine et l'insuline.

Concernant les patients de plus de 75 ans, la SFD réserve l'utilisation des analogues du GLP-1 aux patients « *en bonne santé* » et sur avis de l'endocrinologue.

A noter que la SFD recommande, en cas d'échec d'une bithérapie metformine-analogue de GLP-1 avec introduction d'une insuline basale, de maintenir l'analogue du GLP-1 chez les patients ayant perdu significativement du poids ( $\geq 5\%$  du poids initial).

En mai 2020, l'European Society of Cardiology quant à elle, publie des recommandations<sup>36</sup> en collaboration avec l'European Association for the Study of Diabetes et inclut dans ses recommandations les conseils suivants : « *Le liraglutide, le sémaglutide ou le dulaglutide sont recommandés chez les patients atteints de diabète de type 2 avec une maladie cardiovasculaire, ou à risque cardiovasculaire très élevé / élevé, pour réduire les événements cardiovasculaires* ». « *Le liraglutide est recommandé chez les patients atteints de diabète de type 2 avec une maladie cardiovasculaire, ou à risque cardiovasculaire très élevé / élevé, pour réduire le risque de décès* ».

G/ Prescriptions et prix des analogues du GLP-1.

Avec 3 494 742 boîtes délivrées en 2019, les analogues du GLP-1 constituent une classe thérapeutique bien ancrée dans les prescriptions. La délivrance d'analogues du GLP-1 a d'ailleurs augmenté de 64 % entre 2016 et 2019<sup>37,38</sup>, pour une augmentation des 41 % du montant remboursé pour les analogues du GLP-1. Les molécules les plus majoritairement prescrites sont le liraglutide et dulaglutide, quand l'exenatide semble en perte de vitesse. Le sémaglutide, récemment mis sur le marché, était également peu prescrit en 2019.

Une comparaison des nombres de boîtes délivrées et montants remboursés entre 2016 et 2019 pour chaque spécialité est résumée dans le tableau 1.

Le prix journalier des analogues du GLP-1 varie entre 2,50 et 2,80 euros, quand celui de la metformine à pleine dose est d'environ 0,24 euros, celui d'une insuline lente d'environ 0,59 euros pour 20 unités par jour et celui d'un inhibiteur de la DPP-4 d'environ 0,86 euros.

*Byetta*® : 77,72 euros le stylo de 60 doses (à 5 ou 10 µg), soit un prix journalier de 2,5906 euros ;

*Bydureon*® : 77,38 euros les 4 stylos unidoses, soit un prix journalier de 2,7635 euros ;

*Victoza*® : 88,89 euros les deux stylos de 3 ml à une concentration de 6 mg/ml, soit un prix journalier :

- de 4,4445 euros par jour à la dose de 1,8 mg/jour ;
- de 2,9630 euros par jour à la dose de 1,2 mg/jour ;

*Trulicity*® : 79,30 euros la boîte de 4 stylos unidoses, soit un prix journalier de 2,8321 euros.

*Ozempic*® : 78,66 euros la boîte de 4 stylos unidoses, soit un prix journalier de 2,8092 euros.



Conditionnement	Boîtes délivrées		Montant remboursé (€)	
	2016	2019	2016	2019
<i>Victoza</i> ®	1 562 537	1 654 713	159 230 601	150 576 835
<i>Trulicity</i> ® 0,75	22 346	154 775	1 990 352	12 528 814
<i>Trulicity</i> ® 1,5	246 442	1 372 710	21 986 179	110 704 295
<i>Byetta</i> ® 5	19 807	8 799	2 108 260	732 377
<i>Byetta</i> ® 5x3	1	1	313	307
<i>Byetta</i> ® 10	83 545	33 073	8 913 287	2 759 656
<i>Byetta</i> ® 10x3	18	2	5 520	614
<i>Bydureon</i> ®	191 309	101 025	17 208 739	8 231 367
<i>Ozempic</i> ® 0,25	-	45 532	-	3 595 741
<i>Ozempic</i> ® 0,5	-	65 746	-	5 201 436
<i>Ozempic</i> ® 1	-	58 366	-	4 647 792

**Tableau 1 : Comparatif des nombres de boîtes délivrées et montants remboursés entre 2016 et 2019 pour chaque spécialité d'analogue du GLP-1.**

#### **IV - Situation en Lot et Garonne.**

Le diabète représente, en Nouvelle Aquitaine comme ailleurs en France, la première cause de prise en charge en affection de longue durée<sup>39</sup>. Sa prévalence en Nouvelle-Aquitaine ne dépassait pas 4,6 % en 2017. Le taux de mortalité lié au diabète n'était pas significativement différent en Lot et Garonne par rapport au reste du territoire national pour la période 2011 à 2013.

#### **V - Travaux antérieurs concernant l'utilisation des analogues du GLP-1 en médecine générale.**

Après près de 70 ans de développement en termes de thérapeutique dans le diabète de type 2, les premiers recommandés restent des molécules anciennes, du fait d'un recul très important sur leur tolérance mais aussi pour l'une d'entre elles pour son efficacité en terme de morbi-mortalité.

Cependant, les incrétines, introduites il y a moins de 15 ans sur le marché, ont rapidement réussi à se faire une place dans les recommandations actuelles, avec parmi elles les analogues du GLP-1, dont les données sur la protection cardiovasculaire semblent séduisantes. Par ailleurs, leur profil d'effets indésirables commence à s'éclaircir malgré une nécessité, comme pour tout traitement récent, à poursuivre les travaux de pharmacovigilance.

Même s'ils sont présents dans les recommandations actuelles, on peut en toute logique se poser la question de leur utilisation par les médecins généralistes, premiers médecins à intervenir (et bien souvent les seuls en l'absence de difficulté) dans le traitement d'un patient diabétique de type 2.

Peu d'études se sont intéressées à l'utilisation des analogues du GLP-1 par les médecins généralistes, mais quelques thèses de médecine générale permettent de mettre en exergue quelques notions qui ont l'air de confirmer le sentiment que l'on peut en avoir en faisant des remplacements de médecine générale.

« *Prescription des médicaments de la voie des incrétines par les médecins généralistes. Enquête auprès de 16 praticiens* »<sup>40</sup> s'intéressait notamment à l'introduction des analogues du GLP-1 et aux limites des médecins à les introduire avec mise en évidence que peu d'entre eux les introduisaient (1 sur 16), et que ce frein à leur introduction était principalement le fait d'un sentiment d'incompétence/de non compétence par rapport à l'utilisation des analogues du GLP-1. Ressortaient également des freins par rapport au caractère injectable des analogues du GLP-1, au doute par rapport à leur efficacité, à leur prix, à la crainte des effets indésirables et à une peur de confusion avec l'insuline par les patients.

« *Facteurs influençant la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, étude qualitative auprès de 10 médecins généralistes* »<sup>41</sup> retrouvait à peu près les mêmes notions avec 1 médecin sur les 10 interrogés qui introduisait des analogues du GLP-1, sur conseil d'un visiteur médical. Les autres médecins étaient limités par un sentiment de non compétence, le caractère injectable, le profil d'effets indésirables et le prix.

« *Suivi en pratique courante de patients traités par analogues du GLP-1. Analyse à 3 ans de la poursuite du traitement, de l'évolution glycémique et pondérale et des effets indésirables. Évaluation des opinions et expériences des patients et de leur médecin traitants* »<sup>42</sup> s'intéressait donc en partie à l'opinion des médecins généralistes de patients traités par analogue du GLP-1 sur les analogues du GLP-1. Sur les 29 médecins interrogés, 4 médecins (14%) étaient satisfaits et à l'aise avec ces molécules et les utilisaient sans l'avis d'un diabétologue, 6 (21%) étaient satisfaits de ces molécules mais préféraient les utiliser avec l'aide d'un diabétologue, 11 médecins (38%) étaient méfiants mais utilisaient les analogues du GLP-1 avec l'aide d'un diabétologue, 6 médecins (21%) étaient réticents à leur utilisation et 2 médecins (6%) étaient contre leur utilisation.

« *Analyses et observations de l'utilisation des analogues du GLP-1 en médecine générale dans la région dieppoise* »<sup>43</sup> était une enquête de pratique par le biais d'un questionnaire postal auprès de 72 médecins généralistes libéraux de la région dieppoise et retrouvait une faible utilisation par leur propre initiative des analogues du GLP-1 par ces médecins, qui évoquaient comme principaux freins le manque de compétence, le caractère récent de la classe thérapeutique et son caractère injectable.

Enfin, dans la sous-cohorte « *diabète* » de la cohorte S.AGES étudiées dans « *Diabète de type II et sujets de plus de 65 ans non institutionnalisés: prise en charge par les médecins généralistes en conditions de vie réelle - Suivi de cohorte* »<sup>44</sup>, on retrouvait également une très faible utilisation des analogues du GLP-1 avec 14 patients traités par cette classe pour une sous-cohorte de 984 patients (1,4%).

En dehors des thèses de médecine générale, une étude nommée « *Profil des médecins prescripteurs des agonistes du récepteur du GLP-1 ou des inhibiteurs de la DPP4* »<sup>45</sup> publiée en mai 2015, et réalisée conjointement par le CHU de Clermont-Ferrand, la CNAMTS d'Auvergne et la Faculté de Médecine de l'Université d'Auvergne, s'intéressait donc au profil des médecins généralistes qui prescrivait des analogues du GLP-1 et/ou inhibiteurs de la DPP4. Étaient considérés comme *prescripteurs* les médecins ayant une patientèle composée de plus de 30 % de diabétiques traités par inhibiteurs DPP4 et de patients traités par analogues du GLP-1. A l'inverse, les *non prescripteurs* étaient des médecins dont la patientèle était composée de moins de 30 % de diabétiques traités par inhibiteurs DPP4 et d'aucuns patients traités par analogues du GLP-1. Sur les 546 médecins inclus dans l'étude, on comptait 126 médecin prescripteurs (23%) d'analogues du GLP-1 ou inhibiteurs de la DPP4.

Les résultats retrouvaient un groupe *prescripteurs* composé de significativement de plus d'hommes ( $p = 0,048$ ), réalisant plus de consultations ( $p < 0,001$ ), et accueillant les visiteurs médicaux ( $p < 0,001$ ). A noter également une différence significative selon le département d'exercice, que les auteurs attribuaient aux habitudes de prescription des référents locaux.

Les données actuelles des travaux sur la prescription d'analogues du GLP-1 en médecine générale sont donc assez peu flatteuses. D'un point de vue général, elles retrouvent des médecins peu prescripteurs d'analogues du GLP-1 freinés par un sentiment d'incompétence ou de non compétence, doutant de leur efficacité, craignant la survenue d'effets indésirables et limités par la voie injectable. Pour le médecin prescripteur d'analogues du GLP-1, on le décrit comme un homme à haut volume de prescription et accueillant les visiteurs médicaux et pouvant être influencé par les habitudes de prescription des spécialistes locaux.

## **VI - Enjeux pour la médecine générale.**

Ces trente dernières années ont donc mis le diabète au centre des enjeux de santé publique afin de lutter contre la morbi-mortalité cardiovasculaire croissante dans les pays occidentaux.

Le rôle du médecin traitant s'est alors enrichi en représentant dans cette lutte, l'acteur principal du diagnostic et du traitement du diabète de type 2, la plupart du temps sans recours au diabétologue.

L'arsenal thérapeutique s'est également enrichi au cours de ces trente dernières années sans apporter forcément apporté de réel bénéfice dans la prise en charge du diabète de type 2.

Les analogues du GLP-1 revêtent, parmi les nouvelles thérapeutiques, un statut particulier, commençant à apparaître dans les recommandations spécialisées, pas seulement en diabétologie mais aussi en cardiologie, signe de l'intérêt qui leur est porté actuellement dans la lutte contre la morbi-mortalité cardiovasculaire.

L'avis des médecins généralistes, acteurs de premier plan dans cette lutte, sur l'utilisation des analogues du GLP-1 me semble donc être un sujet d'étude intéressant, en abordant avec eux les facteurs déterminants à l'utilisation des analogues du GLP-1 en médecine générale. Alors que, comme vu précédemment, cette classe thérapeutique semble rester peu utilisée par les

médecins généralistes, probablement du fait de leur arrivée récente sur le marché et donc d'une attitude *wait and see*, il me paraît intéressant de s'intéresser plus spécifiquement à l'avis des médecins généralistes qui utilisent actuellement ces analogues du GLP-1.

# MÉTHODE

## **I - Choix de la méthode.**

Pour connaître les facteurs déterminants à l'utilisation des analogues du GLP-1 par les médecins utilisateurs d'analogues du GLP-1 en Lot-et-Garonne, j'ai décidé de réaliser une étude qualitative par entretiens individuels semi-directifs.

Pour simplifier la participation des médecins généralistes interrogés et faciliter l'expression libre de leurs idées, des entretiens individuels, menés dans le lieu souhaité par le médecin généraliste interrogé, ont été préférés aux *focus groups*.

Un guide d'entretien structuré avec des questions ouvertes a été conçu afin de leur permettre de s'exprimer sur leurs idées de façon libre, mais de manière à aborder tous les thèmes retenus.

Cf. Annexe 1. Guide d'entretien semi-directif.

## **II - Échantillonnage.**

Pour constituer l'échantillon, les critères d'inclusion étaient les suivants : médecins généralistes installés, exerçant en Lot-et-Garonne, impliqués dans l'initiation de traitements analogues du GLP-1 soit en étant eux-mêmes primo-prescripteurs, soit en adressant au spécialiste avec la demande explicite d'introduire un analogue du GLP-1.

Le recrutement s'est fait sur la base du volontariat. Un mail de présentation décrivant le sujet et la forme du travail accompagnés des coordonnées e-mail et téléphoniques de l'investigateur a d'abord été relayé via la *mailing list* des médecins généralistes de l'Ordre des médecins du Lot-et-Garonne après accord de son président.

Puis, les médecins généralistes du Lot-et-Garonne ont été contactés par téléphone à leur cabinet par l'investigateur, afin de se voir présenter le travail et sa forme. Une présélection était réalisée par l'investigateur selon les critères âge, sexe et zone d'installation afin de réaliser un échantillonnage le plus diversifié possible.

Étaient inclus les médecins répondant aux critères d'inclusion et donnant leur accord oral pour participer.

Le volume de l'échantillon était déterminé en cours de recueil de données, selon les résultats de l'analyse effectuée au fur et à mesure du recueil de données, en arrêtant le recrutement après avoir atteint une saturation des données.

## **III - Recueil de données.**

Le recueil de données a été effectué par entretiens semi-dirigés, suivant une grille d'entretien réalisée par l'investigateur et validée par le directeur de thèse.

Cf Annexe 1. Guide d'entretien semi-directif.

Les entretiens ont été réalisés au lieu et au temps préféré par le médecin interrogé, mais systématiquement en face à face. Il était conseillé au médecin interrogé de prévoir 30 à 45 minutes de temps libre de toute sollicitation.

Les entretiens ont par la suite été retranscrits mot-à-mot par l'investigateur pour constituer le verbatim.

Afin de préserver l'anonymat des médecins interrogés, les nom ont été remplacés par des codes M1 à M12, et les noms d'autres collègues évoqués lors des entretiens ont également été codés par une lettre majuscule.

#### **IV - Analyse.**

Le choix de l'analyse s'est porté sur une analyse par théorie ancrée, permettant à partir du verbatim la construction de théories. L'analyse repose sur le principe du codage du verbatim. Le codeur effectue plusieurs lectures pour analyser tout le verbatim, construire des catégories et identifier des thèmes généraux.

L'analyse s'est effectuée selon le processus suivant :

- un premier codage linéaire fait par relecture de chacun des entretiens avec identifications des unités de sens amenant par raisonnement inductif à la création de catégories ;
- un deuxième codage dit transversal permettant d'identifier des concepts plus généraux en rapport avec la question de recherche. Ces différentes notions ont été classées en thèmes.

Le codage a été doublé par un doctorant volontaire, chacun codant indépendamment les entretiens de son côté, afin de trianguler les données.

# RÉSULTATS

## I - Échantillon.

### A/ Caractéristiques des médecins interrogés

Au total 14 entretiens auprès de médecins généralistes utilisateurs d'analogues du GLP-1 en Lot-et-Garonne ont été réalisés. A noter que durant le recrutement, 3 médecins initialement sélectionnés pour participer se désisteront finalement pour manque de disponibilités. Parmi les 14 médecins, 1 aura été sélectionné après avoir contacté l'investigateur suite à l'e-mail adressé via la *mailing list* du conseil de l'Ordre des médecins du Lot-et-Garonne, les 13 autres ayant été contactés directement par téléphone à leur cabinet.

Le choix des participants s'est fait en essayant de respecter au mieux la règle de variation maximale afin de diversifier les perceptions, opinions et comportements. Cette variation s'est faite sur l'âge, le sexe, la durée et zone d'exercice.

Le volume de l'échantillon s'arrêtera à 14 entretiens après une saturation des données constatée au-delà du 11<sup>e</sup> entretien.

Les caractéristiques des médecins interrogés sont résumées dans le tableau 2.

Médecin	Age	Sexe	Durée d'installation	Zone d'exercice	Volume d'activité*	Type d'activité	MSU	ASALEE
M1	58 ans	M	28 ans	Rurale	Important	Libérale	Non	Oui
M2	58 ans	M	8 ans	Semi-rurale	Faible	Libérale	Non	Non
M3	30 ans	F	1 an	Rurale	Moyen	Libérale	Non	Non
M4	42 ans	M	8 ans	Semi-rurale	Important	Libérale	Non	Non
M5	60 ans	M	30 ans	Semi-rurale	Moyen	Libérale	Non	Non
M6	56 ans	M	16 ans	Semi-rurale	Important	Mixte	Non	Non
M7	46 ans	M	15 ans	Semi-rurale	Faible	Libérale	Non	Non
M8	30 ans	F	1 an	Semi-rurale	Faible	Libérale	Non	Non
M9	62 ans	M	28 ans	Rurale	Faible	Libérale	Oui	Non
M10	49 ans	M	17 ans	Urbaine	Important	Libérale	Non	Non
M11	61 ans	M	30 ans	Urbaine	Moyen	Libérale	Oui	Non
M12	33 ans	F	<1 an	Urbaine	Important	Libérale	Non	Non
M13	36 ans	M	3 ans	Urbaine	Important	Libérale	Non	Non
M14	61 ans	M	31 ans	Rurale	Moyen	Libérale	Oui	Oui

\* évalué par l'investigateur selon le nombre d'heures de travail hebdomadaire comparé aux moyennes nationales  
**Tableau 2 : Résumé des caractéristiques des médecins interrogés.**

### B/ Attentes des médecins interrogés vis-à-vis du traitement anti-diabétique.

Avant de s'intéresser aux analogues du GLP-1, les médecins ont été interrogés sur leurs attentes vis-à-vis d'un traitement anti-diabétique.

### 1 - Efficacité.

L'attente la plus mise en exergue reste l'efficacité du traitement, M7 résumant même « *ma priorité, c'est une efficacité* ».

L'efficacité attendue peut être biologique avec pour objectif « *d'avoir une hémoglobine glyquée qui soit correcte* » (M1) et que le traitement « *fasse baisser l'hémoglobine glyquée* » (M8).

Mais, même si comme l'admet M2, « *on est peut être un peu trop obsédés du HbA1c* », les médecins interrogés attendent également qu'il prévienne « *au maximum des effets délétères du diabète* » (M14), en évitant ou ralentissant « *la progression des lésions micro ou macrovasculaires* » (M3).

### 2 - Tolérance et observance.

Une autre attente des médecins interrogés est la tolérance. Le traitement doit être « *le mieux toléré possible* » (M5) afin de respecter « *un confort de vie* » (M11) pour le patient mais aussi d'obtenir l'adhésion du patient et une certaine « *compliance* » (M10) afin que le patient « *prenne bien son traitement* » (M1). M5 résumait bien cette idée en disant que le traitement devait être « *le mieux toléré parce que sinon il est pas suivi* ».

### 3 - Simplicité.

Par ailleurs, le traitement anti-diabétique doit être « *un traitement simple* » (M10). Il doit être simple d'utilisation, « *facile à prendre* » (M4), « *manipulable par tout le monde* » (M9), simple dans sa surveillance, « *sans avoir à suivre régulièrement l'efficacité* » (M8) et dans son schéma d'administration en favorisant « *un traitement qu'on peut faire en monothérapie* » (M10), que l'on administre « *le moins souvent par jour* » (M8).

### 4 - Sécurité.

Enfin, le traitement anti-diabétique doit faire preuve de sécurité, notamment en terme d'hypoglycémie car « *les hypos tuent plus que les hyper quand on a 85 ans* » pour M1 et sont les principales raisons des « *ruptures de confiance avec les patients* » pour M13.

C/ Utilisation des analogues du GLP-1 par les médecins interrogés.

Enfin pour terminer l'analyse de l'échantillon, les médecins ont également été interrogés sur la place donnée aux analogues du GLP-1 dans leur pratique et stratégie thérapeutique.

### 1 - Durée d'utilisation des analogues du GLP-1.



Pour la plupart des médecins interrogés, les analogues du GLP-1 sont entrés récemment dans leur pratique. Ces médecins ne les prescrivait « *pas depuis longtemps* » (M7), parfois depuis seulement « *quelques semaines* » (M12), « *à peu près six mois* » (M8) ou « *une petite année* » (M1), jusqu'à « *trois-quatre ans* » (M7) ou « *cinq-six ans* » (M9). Plusieurs médecins rapprochaient cette évolution de leur pratique avec la mise sur le marché du liraglutide et disaient avoir « *commencé avec le Victoza* » (M7) notamment pour M13 « *parce qu'on a eu la chance d'avoir les labos qui nous ont fait des soirées présentation* » notamment « *avec le Victoza où on a eu des présentations quand il y a eu des ATU* ».

Quelques médecins les avaient introduits dans leurs pratiques depuis plus longtemps, « *un peu avant les années 2010* » (M10) ou « *depuis qu'ils sont sortis. Byetta, depuis qu'ils sont sortis* » (M5).

## 2 - Rythme d'utilisation des analogues du GLP-1.

Le rythme d'utilisation, difficile à évaluer sans donnée objective de volumes individuels de prescription, semble malgré tout se situer entre rare : « *franchement je crois que j'en ai trois qui doivent être avec ça* » (M3) ; et occasionnel : « *je dirais que mon utilisation elle est occasionnelle. J'en ai pas des masses, des masses* » (M6). Et même si quelques uns en avaient une utilisation plus régulière : « *on se débrouille souvent avec la metformine mais ça arrive régulièrement les GLP* » (M9), notamment « *depuis quelques mois, on les voit beaucoup plus* » (M12). Seul M10 semblait faire exception en les utilisant « *très fréquemment* ».

## 3 - Molécules utilisées.

Parmi les molécules utilisées par les médecins interrogés, même si beaucoup rapportaient avoir « *commencé avec le Victoza* » (M6, M7), la molécule la plus largement utilisée semble être le dulaglutide, avec « *beaucoup Trulicity* » (M1), « *Trulicity principalement* » (M4, M8), « *essentiellement Trulicity* » (M6). M9 était le seul à utiliser l'exénatide : « *c'est plutôt Victoza, Bydureon, Byetta peu* » ; et M10 faisait encore exception en les utilisant toutes, « *toutes confondues. J'ai pas de préférence* », disait-il.

## 4 - Place des analogues du GLP-1 dans les stratégies thérapeutiques des médecins interrogés.

Les analogues du GLP-1 sont pour la plupart des médecins interrogés, un traitement de troisième ou quatrième intention, « *après échec de la thérapie orale* » (M9), même si on note une variabilité dans les schémas thérapeutique où les analogues du GLP-1 peuvent trouver leur place après « *metformine, DPP-4, plus ou moins sulfamide* » (M6), après « *biguanide, moi je dirai presque insuline lente, les sulfamides c'est que quand c'est les diabétos ou que les patients en ont vraiment l'habitude et qu'ils on jamais eu d'hypo, et après je mettrais les analogues après* » (M2) ou « *quand il y a eu des échecs avec les thérapeutiques comme sulfamides et biguanides* » (M14).

Si M10 se distinguait à nouveau en l'initiant « *en monothérapie d'emblée ou en relais de la metformine en bithérapie* ». M4 l'utilisait également « *en deuxième intention* ».

M3 et M7 précisaient l'utiliser plus spécifiquement en cas d'échec thérapeutique chez les patients obèses : « *la situation typique c'est un sujet jeune en surpoids, chez qui une bithérapie aux doses maximales ne marche pas du tout* » (M3), « *l'hémoglobine glyquée à 8 avec un IMC à 40 chez un patient chez qui c'est le poids qui l'empêche de marcher, qui l'empêche d'améliorer son diabète* » (M7).

Seul M13 faisait une distinction selon les antécédents cardiovasculaires sur la molécule utilisée avec « *une dichotomie comme ça : antécédents vasculaire ou cardiaque, Victoza ; n'a pas d'antécédent vasculaire, je donne les autres Trulicity ou Ozempic etc* » (M13).

## **II - Facteurs déterminants à l'utilisation des analogues du GLP-1 en médecine générale, résultats d'enquête auprès de 14 médecins généralistes prescripteurs d'analogues du GLP-1 en médecine générale.**

Cf Annexe 2. Carte mentale des résultats.

A/ Les analogues du GLP-1, un traitement efficace, simple et bien toléré.

### 1 - Efficacité.

La plupart des médecins interrogés soulignaient « *la bonne efficacité* » (M6) des analogues du GLP-1.

C'est l'efficacité biologique qui convainc en premier lieu, car « *sur le plan de l'HbA1c, ça chute les chiffre c'est super* » (M11), un « *petit plus indéniable, un point d'hémoglobine glyquée, [...] un objectif qui est pas facile à atteindre des fois et là on a un outil* » (M2). Une efficacité biologique qui « *conforte le patient dans l'envie de poursuivre le traitement* » (M13) mais aussi « *rassure le médecin* » (M9). Cette efficacité biologique apparaît comme un facteur favorisant essentiel comme le résumait M2 : « *Des gens qu'on arrivait pas à mettre dans les clous, en dessous de 7,5 je veux dire, ou même des fois 8, et qui ont gagné 1 point voir plus en passant à ce traitement. Moi je retiendrais ça. Le reste ça me paraît plus accessoire. Mais c'est vraiment une amélioration du chiffre de l'hémoglobine glyquée* » ; ou M6 : « *bah les résultats sur l'HbA1c qui sont probants. C'est essentiellement ça* ».

L'efficacité sur le poids ensuite avec « *le fait que le GLP-1 était réputé dès le départ pour une perte de 4-5 kilos, ça a été un moteur* » (M7). L'efficacité sur le poids peut alors être un argument chez « *un diabétique qui n'arrête pas de prendre du poids, je lui fais une belle promesse en disant que les GLP-1 ça fait perdre du poids, et il s'avère que ça fait perdre du poids* » (M13).

Enfin l'efficacité et terme de protection cardiovasculaire a également été abordée régulièrement. Notamment « *les propriétés cardio-protectrices du Victoza* » (M7) « *avec la dernière étude qui montrait qu'il y avait une baisse de la morbi-mortalité chez les patients qui avaient des antécédents vasculaires* » (M13). Cependant, quelques médecins soulignaient

« *plusieurs études un peu contradictoires* » (M10) et un manque de preuves pour le « *Trulicity qui n'avait pas montré de baisse de la morbi-mortalité* » (M13).

## 2 - Simplicité.

Une caractéristique régulièrement évoquée par les médecins interrogés concernant les analogues du GLP-1 est la simplicité.

Une simplicité dans l'utilisation des analogues du GLP-1 d'abord. « *Les stylos sont super-simples d'utilisation* » (M3), notamment avec les derniers stylos « *hyper-simples maintenant, c'est quasiment plus facile que d'ouvrir une boîte de comprimés* » (M9). Et comme le résumait M5, « *c'est certes une injection mais avec les dispositifs, ça me paraît bien maîtrisé* ». M11 pointait également le fait que les traitements par analogues du GLP-1 étaient « *petit à petit de plus en plus pratique[s] parce que les injections elles, sont moins fréquentes* ».

Et ce rythme d'administration qui tend à s'espacer est également un argument pour les médecins interrogés qui trouvent qu'« *à l'usage, le patient c'est très simple pour lui parce que c'est qu'une injection par semaine* » (M13) et que « *si on compare à l'insuline, voilà c'est une injection hebdomadaire pour le Trulicity* » (M8).

Cette simplicité par rapport à l'insuline fait que les analogues du GLP-1 ont régulièrement été évoqués comme une alternative plus simple à l'insuline puisque « *c'est plus difficile de passer sous insuline [...] ça demandait plus d'efforts, de faire revenir les patients plus souvent* » (M4) et « *ça fait moins d'éducation thérapeutique à faire puisque le patient il se pique, il a pas à vérifier et on considère que c'est actif et puis voilà. Tandis qu'avec l'insuline on doit lui expliquer comment adapter les doses à la maison* » (M8). M9 synthétisait en disant qu'un traitement par analogue du GLP-1 « *est plus simple par rapport à une insuline. C'est plus simple et il y a très peu de surveillance* ».

La simplicité de surveillance séduit également puisque « *même avec le Victoza tu as l'absence de contrôle quotidien de la glycémie capillaire et de l'adaptation des doses par le patient* » (M8).

Une absence d'adaptation de doses qui, associé au fait qu'il n'y ait « *pas tellement [...] de contre indication ou de précaution* » (M2) et qu'un traitement analogue du GLP-1 soit « *associable à tout* » (M1) participe au sentiment de simplicité de prescription.

## 3 - Tolérance.

Une autre caractéristique régulièrement évoquée est le fait qu'un traitement par analogue du GLP-1 est en général « *bien toléré* » (M1). Même si plusieurs médecins interrogés notaient « *des nausées, des troubles digestifs et ainsi de suite* » (M5) avec parfois « *des effets digestifs qui persistaient malgré plusieurs semaines de traitement* » (M8), c'est quand même le « *peu d'effets indésirables* » (M8) et le fait que « *la tolérance a l'air bonne* » (M2) qui ressort majoritairement.

Une tolérance notamment sur le fait d'être « *théoriquement relativement à l'abri d'un problème d'hypoglycémie* » (M5) qui est une réassurance pour le médecin, mais aussi pour le patient comme le précisait M13 en disant que « *le patient ça le rassure de savoir qu'il y a pas de risque d'hypoglycémie et ça le rassure de savoir que même si il se trompe sur la piqûre, il y a pas de danger immédiat* ».

Les médecins rapportaient tout de même un risque d'hypoglycémie notamment lors de « *passages de GLP-1 vers Xultophy où ils ont fait des hypoglycémies* » (M13), de situations « *déjà complexe[s] avec des ADO et de l'insuline, [où] c'est un peu plus technique et on a toujours peur de l'hypo et de devoir ajuster les doses d'insuline* » (M7), où encore « *quand il y a des sulfamides, parce que les sulfamides c'est des insulino-sécréteurs alors parfois quand on les met [...] faut baisser, être prudent quand on les met* » (M5).

B/ Mais limité par sa voie d'administration et le risque d'effets indésirables parfois graves.

#### 1 - Voie injectable.

Le premier facteur limitant intrinsèque aux analogues du GLP-1 exprimé par les médecins interrogés reste « *le côté injectable* » (M5).

D'abord parce qu'un traitement par voie injectable provoque une réticence des patients car « *il y a encore un tabou, une gêne à piquer, à se piquer* » (M2), parfois dans une population « *mal informée ou qui a une image négative de l'injection* » (M2). Des patients donc qui « *appréhendent toujours l'injection* » (M8) et chez qui l'injection rime avec « *fin du diabète, traitement ultime* » (M8).

Mais si la voie injectable souffre d'une mauvaise image dans les représentations des patients selon les médecins interrogés, elle souffre aussi de possibles contraintes logistiques. A l'heure où des traitements injectables à un rythme hebdomadaire existent, M9 notait que « *c'était plus gênant quand c'était journalier* » et M13 renforçait cette idée en disant que « *le Victoza, c'est une injection tous les jours donc des fois ça freine les gens d'avoir une injection tous les jours parce qu'il pensent que c'est comme l'insuline* ». Une contrainte d'autant plus marquée pour des patients qui parfois ne maîtrisent pas les techniques d'injection et pour lesquels un traitement injectable « *ça veut dire infirmière systématique* » (M12). Une situation pouvant être vécue « *comme un fil à la patte* » (M5) pour certains. D'autre part la voie injectable ne semble pas créer un frein uniquement dans les représentations des patients, comme l'exprimait explicitement M12 : « *même moi, psychologiquement le fait que ce soit un injectable je pense que j'ai encore un problème avec ça* ».

Si la simplicité des analogues du GLP-1, notamment par rapport à l'insuline, a été soulignée, cette nécessité d'éducation à l'injection reste une limite chez « *des gens qui la maîtrisent pas pour des raisons X ou Y* » (M5) ou des « *patients qui sont jamais dans l'apprentissage complet et qui auront besoin toute leur vie d'une infirmière* » (M7). Et même si la possibilité de recours à une injection par un tiers existe, une absence de maîtrise de l'injection reste pour plusieurs médecins, un frein à l'utilisation des analogues du GLP-1 : « *il y a des patients qui n'osent pas se piquer et qui réclament l'IDE pour les injections d'analogues. Un patient qu'on arriverait pas à éduquer et qui nécessiterait une infirmière continuellement, et que pour*

*moi il y aurait pas lieu de faire venir l'infirmière, je pense ça constituerait un frein » (M13). Un sentiment renforcé par la crainte que les patients « manipulent mal la molécule, qu'ils se l'injectent plusieurs fois par semaine ou une seule fois par mois » (M3) pour des traitements hebdomadaires, ou qu'ils n'arrivent pas à « s'en dépatouiller du truc, [qu'ils soient] en danger avec cet injectable » (M12). Un risque d'erreur qui alourdi la nécessité d'implication du médecin dans l'éducation thérapeutique du patient pour M7 ayant pour conséquence que « quand on passe en voie injectable il y a plus d'apprentissage notamment sur l'injection et tout ça, donc on fait moins d'injectable d'une manière générale ça c'est vrai ».*

Cependant, la plupart des médecins interrogés reconnaissaient que le mode d'administration par voie injectable des analogues du GLP-1 ne constitue pas un frein systématique, notamment depuis l'arrivée sur le marché de traitements « où il y a qu'une seule injection par semaine et où ça va beaucoup mieux » (M4), effaçant également une contrainte chez les patients dépendants pour l'injection et où « l'injection hebdomadaire a levé un frein qui n'était pas nul chez ceux dont c'est l'infirmière qui fait l'injection » (M5). Grâce à ce rythme espacé, le traitement injectable devient donc plus simple à négocier et « pour un patient qui passe d'un traitement oral à un traitement injectable, c'est plus acceptable qu'une injection quotidienne » (M8). Le traitement injectable hebdomadaire pouvant même devenir une vraie force pour certains, dans des situations d'inobservance, comme pour M3 : « le Trulicity qui est hebdomadaire. C'est le Trulicity qui me plaît bien pour ça. Les patients peu observants, ça je sais qu'ils vont le faire » ; ou M5 : « dans l'observance, surtout si ils ont une infirmière, une forme injectable c'est pas mal ».

Quelques médecins trouvent des bénéfices dans la voie injectable, comme un confort dans des situations de dépendance pour M9, « notamment les gens dépendants en EHPAD où là je trouve la voie injectable plus simple, qui diminue la prise de comprimés et dans la mesure où c'est l'infirmière qui gère la piqûre », ou un renfort à l'effet Balint pour M11 car « une piqûre dans l'esprit du patient ça veut dire qu'on le soigne, qu'on s'occupe de lui ».

## 2 - Effets indésirables.

Comme vu précédemment, les traitements par analogues du GLP-1 sont globalement ressentis comme bien tolérés par les médecins interrogés, même si plusieurs d'entre eux notaient le risque d'hypoglycémie en association ou de mauvaise tolérance digestive. Cependant, plusieurs effets indésirables ont été évoqués comme facteurs limitants par les médecins interrogés.

Tout d'abord le risque de complications locales au point d'injection. Si M9 rapportait « des infections aux points d'injection », d'autres médecins témoignaient de « patients qui ont fait des mauvaises réactions cutanées » (M13) ou « eu un souci avec une réaction au point d'injection » (M12). M6 incriminant même plus spécifiquement « le Bydureon, j'ai eu des patients où c'était compliqué, où l'homogénéisation se faisait pas, ou ils ont eu des indurations, des douleurs donc je faisais pas le Bydureon ».

Ensuite, M3 et M13 ont notion d'un risque de complications graves, notamment « suite à un article de Prescrire sur le Victoza et les pancréatites aiguës » pour M13. M3 l'évoquait ainsi : « il me semble qu'il y a un risque de pancréatite », auquel il était sensibilisé suite à l'histoire

d'une patiente qui « *était venue me voir et elle avait été aux urgences. Je crois qu'elle avait fait une pancréatite, c'est pour ça que j'ai cette histoire de pancréatite dans la tête* ». M3 évoquait également un possible « *risque de nécrose du côlon* ».

Ce risque de pancréatite aiguë constitue pour M13 « *un gros frein parce que des fois on se dit peut-être qu'il en a vraiment besoin, mais comme il a déjà fait deux trois pancréatites alcooliques, plus des pancréatites médicamenteuses vous vous dites 'mettre le GLP-1...'. Alors là pour le coup je laisse vraiment l'endocrinologue prendre la décision* ».

Seul M7 s'était interrogé lors des entretiens sur « *la question d'effets indésirables qui n'auraient pas encore été découverts* ».

C/ Une prescription sous influence de l'industrie pharmaceutique et des référents locaux.

#### 1 - Industrie pharmaceutique.

Une grande majorité des médecins interrogés a évoqué l'influence de l'industrie pharmaceutique sur leur utilisation des analogues du GLP-1.

Tout d'abord avec « *la visite médicale* » (M1), où les visiteurs médicaux « *amènent le produit, le stylo injectable* » (M7), « *les petits stylos présentation* » (M3), pour familiariser le médecin avec leur spécialité via des « *démonstrations* » (M3). Un « *marketing local du cabinet* » (M2) afin que le médecin « *voit les produits* » (M11), mais aussi une occasion pour les visiteurs médicaux qui « *ramènent leurs études diligentées par leur laboratoire* » (M7). Cette « *présentation d'études, présentation par les labos, lors de soirées ou au passage au cabinet* » (M13) constituant pour certains comme pour M7, « *une source d'information* ».

M9 à l'inverse disait ne pas être sensible aux « *articles donnés par les labos, nan* », mais plutôt « *retenir les trucs qu'il va me dire* ». Un facteur humain dans la visite médicale qui joue aussi pour M1 qui disait utiliser le dulaglutide notamment « *après en avoir discuté avec le délégué et posé surtout les indications, le profil de patient* ».

L'influence de l'industrie pharmaceutique peut également s'exercer « *lors de soirées labo* » (M13), d'« *EPU informels sur un repas le soir* » (M6) ou lors de « *présentations sponsorisées par les labos [...] dans des congrès* » (M4). L'occasion pour l'industrie pharmaceutique de présenter de façon conviviale leurs arguments comme le décrivait bien M13 : « *on a eu la chance d'avoir les labos qui nous ont fait des soirées de présentation, 2-3 mois avant leur mise sur le marché quand il y a eu les ATU à l'hôpital. Donc ça a été le cas avec Victoza où on a eu des présentations quand il y a eu des ATU et la même chose après avec le Trulicity et l'Ozempic où il y a eu des soirées. Ici ils sont très labos. On fait beaucoup de soirées et de présentations* ».

M1 déclarait même recevoir des informations par « *les laboratoires qui envoient des mails* ».

Lors des entretiens avec les médecins interrogés, peu de freins ont été évoqués sur le sujet de l'industrie pharmaceutique. Seul M4 exprimait une franche méfiance envers le discours de l'industrie pharmaceutique avec un effet paradoxal de leur communication agressive : « *plus il y a de bruit, plus je me méfie et probablement moins c'est valable* ». M4 déplorait également la présence de l'industrie pharmaceutique en congrès « *où on va sur un UTP diabète où on*

*nous parle des analogues du GLP-1, et puis on voit que c'est la fille du labo qui organise l'évènement tu te dis : 'oh ouais d'accord' ». Enfin M7 disait également ne pas « se fier qu'à la parole du laboratoire » et critiquait la multiplicité de nouvelles spécialités en diabétologie où « il faut dire quand même qu'il y a quelque chose qui complique aussi, c'est qu'ils ont sorti 30 000 produits pour l'ensemble du diabète en 5 ans. Donc entre toutes les GLP-1, les insulines... Donc quand tout arrive d'affilée, nous on est perdus dans cette jungle ».*

## 2 - Référents locaux.

L'autre facteur d'influence important, cette fois évoqué par la quasi-totalité des médecins interrogés est l'influence des référents locaux, et plus particulièrement des endocrinologues de secteur.

Pour certains des médecins interrogés, les endocrinologues de leur secteur étaient intervenus dans leur formation, qu'elle soit initiale comme pour M3 : *« ma première chef de premier stage, c'était N. qui était endocrino et qui m'a initié à ça directement »* ; ou continue comme pour M12 : *« j'avais fait une petite formation il y a 2 ans avec D., il y avait eu une journée avec je sais plus quelle formation à Agen, on avait fait une journée 'actualités diabète', et où j'avais revu un peu ça que j'avais pas du tout intégré »*. De façon anecdotique, M9 était quand à lui marié avec un médecin « diabétologue ».

Pour d'autres, c'est la possibilité de recours à ces référents locaux qui constitue un moteur. M11 disait par exemple que *« quand je sens qu'il y a un profil, j'ai tendance à demander confirmation, ce qui est peut-être un tord, à l'endocrino, pour effectivement le gérer »*. M13 disait également collaborer avec l'endocrinologue de secteur *« tout simplement au téléphone, je les appelle et je leur dis : 'écoute j'ai Mr Untel qui est sous ADO tout ça tout ça, je lui ai mis une Lantus à 15 UI, c'est en train de monter on arrive à 25 UI, il a pris 9 kg, je suis dans une impasse parce que l'hémoglobine glyquée a grimpé de 3 points sur 6 mois. Qu'est-ce qu'on fait ?' et il me dit 'non mais attend, plutôt que mettre l'insuline, il grossit, arrête on va mettre une GLP-1' »*. Une facilité de collaboration exacerbée paradoxalement par la crise sanitaire récente, comme en témoignait M12, où *« la chance du COVID c'est qu'on arrivait à avoir les confrères au téléphone et qu'on a pu en discuter. Et du coup, plus facilement, comme ça, on a pu discuter de ces traitements alors que parfois on fait par courriers interposés où on a eu trois mois d'écart entre les courriers. C'est vraiment d'avoir eu des contacts directs, qu'on pouvait en parler et donc ouais c'est vraiment là où on a pu échanger »*.

L'influence des endocrinologues sur l'utilisation d'analogues du GLP-1 par les médecins interrogés s'exerce également indirectement au travers de leurs prescriptions et courriers. M13 disait s'inspirer des pratiques de l'endocrinologue par exemple pour un patient adressé en hospitalisation qui *« quand il sort d'hospitalisation en endocrino, il revient avec une GLP-1 et là je vois comment il a changé mon ordonnance de base. Et c'est plus par ce retour là »*. Ce *« retour en fait des patients qui ont été vus par les spécialistes endocrinologues et qui ont été mis sous ces traitements avec une bonne efficacité et une bonne tolérance, parce que c'est moi qui les suis par la suite, et ça encourage du coup »* (M8). M2 synthétisait cette idée de glissement de compétences du spécialiste vers le généraliste par cette phrase : *« ça m'a*

*influencé parce que ça entrainait dans une logique qui m'apparaissait quand je voyais leurs courriers sans doute ».*

L'influence peut quelques fois venir des cardiologues de secteur, comme pour M13 qui rapportait utiliser « *le Victoza parce que nos collègues cardiologues de la clinique sont fans* ». Comme M13, M7 avait été sollicité par le cardiologue dans des courriers pour introduire un analogue du GLP-1 en raison de « *ses effets cardio-protecteurs* » (M7), « *avec une petite phrase interrogative en disant ' ne pourrait-on envisager un GLP-1 ' ou ' ne pourrait-on pas remplacer le Trulicity par du Victoza qui a fait son efficacité chez les patients vasculaires ?'* » (M13).

Enfin quelques médecins rapportent également l'intervention de collègues généralistes qui avaient pu les encourager dans l'utilisation des analogues du GLP-1, rassurés par le fait que « *d'autres collègues médecins généralistes le fassent* » (M7) ou après avoir vu « *un patient d'un collègue du cabinet a été mis sous traitement par un autre collègue, que ça a été plutôt bien toléré* » (M8).

Seul M3 avait eu des discussions avec d'autres médecins généralistes lui disant « *que c'était à l'endoc de décider* » de l'introduction d'un analogue du GLP-1 ou non.

D/ Mais moins influencée par les recommandations, la presse médicale ou le coût des analogues du GLP-1.

#### 1 - Recommandations de bonnes pratiques.

Au cours des entretiens avec les médecins généralistes utilisateurs d'analogues du GLP-1, seuls M4 et M6 citaient « *les recommandations de l'HAS là qu'ils nous avaient fait, d'ailleurs qui ont changé maintenant je crois, je sais plus trop, où ils disaient : metformine, DPP-4, plus ou moins sulfamide, et puis quand on avait réuni les 3, si je trouvais un bénéfice à passer à l'analogue et si le diabète était toujours pas contraint, j'enlevais le DPP-4, je passais sous analogue et puis on arrivait à une trithérapie comme ça et c'était le passage après vers l'insuline* » (M6).

#### 2 - Presse médicale.

Quelques médecins interrogés évoquaient la presse médicale avec comme revues « *Le Quotidien [du médecin]* » (M1) et « *Prescrire* » (M4, M11, M13). Seuls M4 et M13 avaient retenu l'avis de la presse médicale qu'ils avaient consulté, où l'on décrivait un traitement « *trop cher par rapport au bénéfice supposé apporter* » (M4), avec une suspicion d'association entre « *le Victoza et les pancréatites aiguës* » (M13), constituant un facteur limitant à leur utilisation.

M10 quant à lui avait constaté « *plusieurs études un peu contradictoires* » qui pour beaucoup « *ne répondent pas à la question : est-ce qu'il y a un bénéfice réel point de vue cardiovasculaire, point de vue rénal* ».



### 3 - Coût des analogues du GLP-1.

Même si M9 déclarait avoir appris avec déplaisir « *le prix* » du Trulicity et M4 trouvait que la classe des analogues du GLP-1 « *coûtait cher* », la plupart des médecins interrogés disaient ne pas intégrer le coût des analogues du GLP-1 dans leur réflexion, comme le résumait M3 : « *Je regarde pas le coût. Ça fait pas partie de ma réflexion* ».

Cependant, les contrôles de la caisse d'assurance maladie liée au coût des analogues du GLP-1 ont pu constituer un facteur limitant à leur utilisation pour quelques médecins, comme le remarquait M9 pour le dulaglutide pour lequel « *le seul problème c'est qu'on a les freins de la caisse à cause du prix* », voir un motif de répression de la caisse d'assurance maladie, avec « *la menace que la caisse vienne dire que ce soit pas remboursé chez tel ou tel patient* » (M14), notamment dans des indications jugées hors AMM si le médecin ne laisse pas « *traîner un peu de metformine sur l'ordonnance* » (M14). Une politique de paiement à la performance dans laquelle les analogues du GLP-1 peuvent cependant présenter un avantage, permettant de « *baisser beaucoup plus vite l'HbA1c et là c'est bon pour les points du ROSP* » (M9), « *parce qu'ils font des stats et après ils nous donnent des sous, ils nous donnent des bonbons si on est gentils* » (M11).

Seul M11 suggérait un possible effet placebo renforcé par le coût des analogues du GLP-1, avec des patient pouvant se dire que « *oh bah c'est cher alors ça doit être un bon médicament* ».

E/ Une utilisation guidée par l'expérience en médecine générale et les représentations du patient.

#### 1 - Expérience du médecin généraliste.

Au cours des entretiens réalisés avec les médecins interrogés, il apparaît que plusieurs médecins, leur utilisation des analogues du GLP-1 est en partie influencée par leurs expériences en consultation.

Tout d'abord avec le fait d'avoir fait l'expérience de l'efficacité biologique des analogues du GLP-1 chez leurs propres patients, comme pour M2 avec « *des gens qu'on arrivait pas à mettre dans les clous, en dessous de 7,5 je veux dire, ou même des fois 8, et qui ont gagné 1 point voir plus en passant à ce traitement* », ou pour M3 avec une « *patiente qui m'a demandé de lui remettre, alors que l'endocrino lui avait retiré, je lui ai remis. Elle m'avait dit 'remettez le moi parce que avec ça je perds du poids, et après j'ai presque plus de diabète'. Et c'est vrai, c'est ce qui s'est passé. Elle a perdu du poids, et euh je sais pas elle doit avoir ça plus un Stagid et elle a rien quoi. Il y a plus de diabète. Enfin il y a plus de diabète... là je parle comme les patients mais l'hémoglobine glyquée est très basse* ». Un constat qui a pu comme pour M3, influencer positivement l'utilisation des analogues du GLP-1 : « *c'était vraiment très très efficace et donc moi qui faisait pas trop ça, depuis euh... je crois que c'était elle ma patiente numéro 1 et depuis j'ai prescrit à d'autres* ».

Une utilisation également influencée positivement par un constat d'efficacité sur la perte de poids, comme pour M1 avec « *le monsieur qui a perdu une quinzaine de kilogrammes, alors que ça faisait longtemps qu'on essayait de le motiver à passer à autre chose. Et lui il était*

*sous trithérapie », ou M12, qui avait des patients « qui ont perdu du poids donc ils sont super contents ».*

Un contentement des patients en consultation qui a pu également constituer un moteur pour M1 : *« nous en tant que médecin traitant, les gens reviennent ils sont contents Et c'est vrai que par rapport à tout ce qu'on avait, pour avoir cette satisfaction là c'était quand même compliqué »* ; M2 : *« le confort du patient. Jamais j'ai eu de discours négatif, ouais je peux dire ça »* ; ou M4 : *« les quelques patients que j'ai envoyé à C. parce que j'étais en difficulté, quand elle les mettait sous analogue de la GLP-1, je ne les voyais plus pour le diabète. Je savais pas si j'étais d'accord ou pas mais en tous cas je les maîtrisais pas et donc le temps de m'y mettre ou pas, bah elle les voyait tous les 6 mois. Bien sûr je pouvais les renouveler à la volée comme ça, mais je réfléchissais pas sur les médicaments. Et à force de me dire qu'ils sont contents, à force de voir qu'il y a rien de mauvais qui sort... ».*

Les médecins interrogés avaient pu également être influencés, de manière négative, par de mauvaises expériences dans l'utilisation des analogues du GLP-1. M6 par exemple, racontait avoir eu une mauvaise expérience avec le Byetta : *« moi avec le Byetta j'ai eu un choc anaphylactique, enfin qui était pas de ma prescription c'était B. qui avait prescrit, et j'ai vu le mec. Alors on a mit le choc anaphylactique sur le compte du Byetta mais il est arrivé en état de choc anaphylactique suite à l'injection. Et donc moi j'ai jamais refait du Byetta ».* M14 quant à lui rapportait un frein par rapport à des problèmes liés à l'injection : *« les patients ont fait des mauvaises réactions cutanées parce que bon voilà, c'est l'idiosyncrasie, on peut donner un traitement à n'importe qui il y en aura toujours un qui fera une réaction allergique. Donc c'est l'aléa thérapeutique. Voilà, j'ai eu plus d'effets secondaires cutanés avec les gens qui étaient sous Trulicity, ça m'a refroidi un moment ».*

Enfin, M10 et M14 avaient également pu être influencé par leur *« expérience de diabétique »* (M10), tous deux étant *« sous analogue du GLP-1 »* (M10), qui leur a permis de faire eux même l'expérience de ces molécules et de leur efficacité *« à tel point que j'ai été, entre Victoza et Lantus, 0,6 Victoza le matin et 14 UI de Lantus le soir, j'ai été obligé d'alléger la Lantus parce que j'avais tendance à avoir des glycémies qui s'abaissaient trop le soir. Donc de temps en temps je reste sans Lantus le soir avec Victoza le matin, en surveillant les glycémies, je réintroduis la Lantus à petites doses »* (M14).

## 2 - Représentations du patient.

Les représentations des patients semblaient également influencer l'utilisation des analogues du GLP-1 par les médecins interrogés.

Pour plusieurs d'entre eux, les souhaits des patients faisaient partie des déterminants à l'utilisation des analogues du GLP-1. Les désirs des patients pouvaient en favoriser l'utilisation comme dans le cas de M3 qui le proposait plus facilement à des patients *« qui ont une recherche, une attente de perte de poids »*, ou de M13 qui le mettait *« un peu plus tôt dans la prise en charge thérapeutique, en même temps que les premiers ADO quand il y a d'importantes prises de poids. Donc un patient qui désire perdre beaucoup de poids et qui a un diabète récent on peut essayer »*. Les refus et les craintes des patients pouvaient à l'inverse, constituer un frein à l'utilisation des analogues du GLP-1 car *« les patients qui refusent des*

*aiguilles, le patient qui vous promet qu'il prendra jamais les aiguilles et qu'il veut que des cachets, vous arriverez pas à leur faire prendre une injection* » (M13). Plusieurs médecins se sentant donc limités par les patients « *qui ont une crainte de l'injection* » (M5), le patient « *réfractaire aux piqûres* » (M6), « *qui va refuser ou qui va avoir peur des piqûres* » (M11).

Les médecins interrogés pouvaient donc être influencés positivement dans l'utilisation des analogues du GLP-1 par l'avis de leurs patients comme pour M4, « *renforcé positivement* » par des patients « *ravis de pas passer à l'insuline* », ou alors négativement comme pour M6 et le Bydureon avec « *des patients qui ont pas adhéré au traitement qui a fait que j'ai préféré changer de molécule, donc je l'ai moins prescrit* ».

Un respect du patient également sur son confort, notamment pour les patients âgés polymédiqués où il semblait « *raisonnable des fois de considérer que c'est pas si grave de laisser courir pour pas rajouter des choses* » (M2) et où le respect du confort du patient était parfois priorisé à un objectif biologique comme l'exprimait M4 en caricaturant : « *bah après tout dépend de l'hémoglobine glycosylée et de l'âge du patient. Si on a un vieux de 85 ans qui est à 7,5, bien sûr que je vais pas le faire chier* ».

### **III - Ressenti global des médecins interrogés quant à l'utilisation des analogues du GLP-1.**

A la fin de l'entretien, les médecins interrogés étaient invités à s'exprimer sur leur ressenti global quant à l'utilisation des analogues du GLP-1.

Le ressenti global des médecins interrogés quant à l'utilisation des analogues du GLP-1 est « *plutôt positif* » (M8). On retenait de ces analogues du GLP-1 une classe thérapeutique « *qui marche bien* » (M1), « *très efficace* » (M13), permettant parfois de « *gagner presque 1 point* » (M12) d'hémoglobine glyquée et qui donc « *rend service* » (M11). Une classe thérapeutique « *bien tolérée* » (M11) avec « *peu d'effets indésirables* » (M6).

Pour plusieurs médecins interrogés, « *les prescriptions vont se majorer* » (M11), et les analogues du GLP-1 prendront « *une place prépondérante parce que maintenant qu'il y a les injection longue durée, très longue durée qui durent une semaine, c'est quelque chose qui donne envie de la prescrire encore plus* » (M13). M1 et M10 poussaient même l'idée à ce que les analogues du GLP-1 puissent « *prendre la première place* » (M1) dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 et qu'ils ne « *devrait pas être considéré en 2 – 3<sup>e</sup> ligne* » (M10). Plusieurs médecins restaient plus réservés en pensant que les analogues du GLP-1 peuvent « *grignoter une place à la place des sulfamides* » (M14), « *bouffer les gliclazides, bouffer les trucs style gliptines* » (M9) pour devenir un traitement de seconde intention après la metformine, quand d'autres comme M6 ou M8 pensaient que « *l'indication restera toujours la même* » (M6) et qu'ils ne « *prendront pas la place de traitement oraux* » (M8) continuant de faire leur place « *au détriment de l'insuline* » (M8).

Enfin quelques médecins rappelaient leurs doutes quant à la balance bénéfices-risques des analogues du GLP-1 soit par crainte d'effets indésirables graves comme pour M3 qui avait le sentiment d'utiliser « *une baguette magique très dangereuse* » avec « *un risque qui valait peut être pas la chandelle quand même* », soit par crainte d'effets indésirables qu' « *on est pas à*

*l'abri de découvrir plus tard » (M5) ou soit par sentiment de devoir être objectivement convaincu par de nouvelles preuves scientifiques solides comme pour M4 : « le rapport bénéfice risque, mais combien on gagne en maladies en moins. Pour le moment on le sait pas. Je comprends qu'il faille le prescrire pour le savoir, mais c'est quand même un sursis ce truc là. Dans 10 ans, si il n'y a rien de nouveau, franchement si dans 10 ans avec une large prescription comme ça on a toujours - j'espère qu'ils lancent des études de cohortes les gars - si on a toujours la même morbi-mortalité, le lobbying ça va un moment mais il faut avoir du sérieux. Donc voilà c'est un sursis de 10 ans mais bon voilà ce que j'en pense ».*

# DISCUSSION

## I - Méthode de recherche.

A/ Choix d'une étude qualitative semi-structurée.

Le choix d'une méthode qualitative s'imposait par rapport au sujet de recherche, la méthode qualitative permettant d'explorer les représentations de l'échantillon interrogé et d'obtenir un aperçu des pratiques sans pour autant pouvoir généraliser ses résultats à l'ensemble de la population interrogée. Cependant, la méthode choisie a permis de formuler des hypothèses par rapport aux facteurs déterminants l'utilisation des analogues du GLP-1 en médecine générale, hypothèses qui pourraient être testées ensuite par une étude quantitative.

Les entretiens semi-structurés étaient les plus adaptés pour un investigateur inexpérimenté par rapport à des entretiens ouverts, qui auraient peut être mieux évité un biais de confirmation mais qui auraient nécessité un investigateur plus expérimenté.

## B/ Méthode de recrutement.

La méthode de recrutement initialement prévue par remontée des prescriptions d'analogues du GLP-1 via les données de prescriptions de l'Assurance Maladie ayant été refusée par la CNIL, les médecins ont simplement été démarchés par courriel ou contact téléphonique, avec une présélection pour obtenir une variation maximale. Cette méthode a pu entraîner un biais de sélection car l'inclusion des médecins se faisait donc sur des éléments déclaratifs de leur part et une variation maximale optimale n'a pas pu être obtenue avec l'absence, par exemple, de médecins femmes anciennement installées. Deux médecins femmes installées depuis plus de 20 ans en zone semi-rurale et urbaine avaient initialement accepté de participer mais s'étaient rétractée par la suite.

Parmi les 14 médecins interrogés, 3 étaient bien connus par l'investigateur, 2 étant d'anciens collègues d'internat et 1 un médecin régulièrement remplacé par l'auteur. Par la suite, même si quelques médecins ont pu être sélectionnés par effet boule de neige, l'investigateur a fait au mieux pour avoir un échantillonnage raisonné, selon les variables initialement déterminées (âge, sexe, durée et zone d'installation). Cependant, comme dit précédemment, une variation maximale optimale n'a pas pu être obtenue, notamment du fait du faible nombre de médecins répondants au critère d'inclusion « *prescripteurs d'analogues du GLP-1* », ou tout simplement joignables pour proposer de participer à ce travail.

Enfin, tous les médecins interrogés étaient informés du sujet du travail pour vérifier qu'ils répondaient aux critères d'inclusion et recueillir leur consentement pour participer au travail, ce qui a pu éventuellement permettre aux médecins interrogés de s'informer avant l'entretien.

## C/ Recueil de données.

Tous les entretiens ayant eu lieu au cabinet des médecins interrogés, cela a permis de maintenir un cadre familier pour le médecin interrogé et de focaliser l'attention de chacun du fait d'un entretien face à face. Malgré tout, des biais externes ont eu lieu lors des entretiens des médecins M4 et M6, interrompus par un appel téléphonique, même s'il leur avait été spécifié de prévoir un moment sans sollicitation possible. Les biais internes d'incompréhension, notamment sur la question des moteurs à l'utilisation des analogues des analogues du GLP-1, qui pouvait être confondus avec la place des analogues du GLP-1 dans leur stratégie thérapeutique, ont été contrecarrés par des reformulations.

On peut noter un possible biais d'investigation avec l'ajout, dès le deuxième entretien, d'une question portant sur l'influence des propres expériences du médecin sur son utilisation des analogues du GLP-1. Initialement prévue comme une question de relance pour faire émerger d'éventuelles nouvelles thématiques, il n'a été réalisé qu'en fin d'investigation qu'il pouvait s'agir d'une thématique en elle-même et donc que poser cette question pouvait constituer un possible biais de confirmation, même si la question restait ouverte. Il aurait peut être été intéressant de laisser les médecins interrogés, exprimer librement ou non une expérience qui les avait marqués, comme l'avait fait M1.

Enfin, même si l'avis de l'investigateur concernant l'utilisation des analogues du GLP-1 est nuancé, et qu'une attention a été portée sur le fait de ne pas partager son opinion pour éviter tout biais de halo, l'organisation du questionnaire peut questionner sur un possible biais de primauté. En effet, il paraissait logique, questionnant des médecins utilisateurs d'une molécule, de commencer par aborder les facteurs favorisant cette utilisation. Mais cette primeur dans le temps des facteurs favorisants peut les avoir privilégiés sur les facteurs limitants. Dans le verbatim, on dénombre 813 codes concernant les facteurs favorisants pour 806 codes concernant les facteurs limitants, un chiffre à peu près comparable mais qui n'écarte certainement pas l'idée de ce possible biais de primauté. Il aurait peut être été intéressant, d'un entretien à l'autre, de laisser primeur aux facteurs favorisants puis limitants en alternance.

## D/ Analyse des données.

La première force concernant l'analyse est qu'elle a été réalisée en cours de recueil, pour déterminer la taille de l'échantillon. Une saturation des idées étant apparue au-delà du 11<sup>e</sup> entretien, le nombre d'entretiens réalisés sera finalement de 14.

L'autre force concernant l'analyse est que le verbatim a entièrement été double codé par un doctorant volontaire ayant déjà réalisé une étude qualitative afin de limiter au maximum le biais d'interprétation. On pourrait cependant critiquer le profil approchant des deux codeurs, tous deux doctorants en médecine générale, d'âge similaire, ayant partagé quelques expériences professionnelles.

Enfin, l'interprétation a été réalisée avec un logiciel connu et maîtrisé par l'investigateur.

## II - Résultats.

### A/ Efficacité et tolérance des analogues du GLP-1

#### 1 - Efficacité.

Parmi les qualités intrinsèques des analogues du GLP-1, qui ont pu séduire les médecins interrogés, nous avons pu voir que l'efficacité, notamment biologique, était un facteur favorisant essentiel, de façon logique quand on voit que l'efficacité biologique est une des premières attentes concernant un traitement anti-diabétique.

Les représentations de ces médecins en terme d'efficacité des analogues du GLP-1, notamment concernant le liraglutide et dulaglutide qui sont les molécules les plus utilisées par les médecins interrogés, semblent harmonieuses aux données actuelles trouvées dans la littérature.

L'efficacité biologique du liraglutide a été évaluée en situation contrôlée dans les études LEAD (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes*). En terme de baisse d'HbA1c, le liraglutide s'était alors montré non inférieur au glimepride dans une bithérapie avec la metformine<sup>46</sup>, supérieur au glimepride en monothérapie<sup>47</sup>, supérieur à la sitagliptine dans une bithérapie avec la metformine<sup>48</sup> et supérieur à l'insuline glargine dans une trithérapie avec metformine et sulfamide<sup>49</sup>. En vie réelle cependant, une étude observationnelle prospective sur la population française retrouvait que seulement 29,5 % de patients mis sous liraglutide maintenaient le traitement et atteignaient la cible d'HbA1c<sup>50</sup> après 2 ans de suivi. A noter que dans cette étude, les patients dont l'introduction du liraglutide avait été faite par le médecin généraliste, maintenaient plus ce traitement et avaient une baisse significativement plus importante d'HbA1c<sup>51</sup>. Résultats à relativiser bien entendu, les deux groupes (soins primaires / spécialistes) n'étant pas comparables (diabète plus anciens et compliqués chez le spécialiste).

Le dulaglutide a également été évalué dans des essais randomisés contrôlés nommés AWARD (*Assesment of Weekly Administration of LY 2189265. in Diabetes*). Sur la baisse d'HbA1c, il s'était alors significativement plus efficace que la metformine en monothérapie<sup>52</sup>, significativement plus efficace que la sitagliptine en bithérapie avec la metformine<sup>53</sup> et significativement plus efficace que l'insuline glargine en trithérapie avec metformine et sulfamide<sup>54</sup>. A noter que cette supériorité n'est valable que pour la dose 1,5 mg, la dose de 0,75 mg s'étant parfois montré simplement non inférieure. En vie réelle, une revue de la littérature récente<sup>55</sup> retrouvait également une efficacité biologique du dulaglutide avec un maintien du traitement plus important que ceux des autres thérapies par analogues du GLP-1.

L'efficacité sur la perte de poids a été également présentée comme un facteur favorisant l'utilisation des analogues du GLP-1 par les médecins interrogés. Là encore, les données de la littérature concernant l'efficacité du liraglutide concernant la perte de poids semblent conforter cette représentation, mais nuancent cette même représentation concernant le dulaglutide.

Pour le liraglutide, une baisse de poids était déjà significativement plus importante dans les études par rapport au glimépride en monothérapie<sup>47</sup>, par rapport au glimépride dans une bithérapie avec la metformine<sup>46</sup>, par rapport à la sitagliptine dans une bithérapie avec la metformine<sup>48</sup> et par rapport à l'insuline glargine dans une trithérapie avec metformine et sulfamide<sup>49</sup>. Par la suite, « *Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes* »<sup>56</sup> publiée en 2015, comparait l'efficacité du liraglutide 1,8 mg et 3,0 mg au placebo, associé à un régime diététique diminué de 500 kcal par jour et une activité physique de 150 min par semaine, dans la perte de poids sur 56 semaines. Au bout des 56 semaines, le taux de pertes de poids  $\geq 5\%$  était significativement supérieur pour les deux groupes *liraglutide* et le taux de pertes de poids  $> 10\%$  était significativement supérieur pour le groupe *liraglutide 3,0 mg*. Enfin, en vie réelle dans l'étude EVIDENCE<sup>50</sup>, on notait également une baisse significative de poids et d'IMC. A noter que le liraglutide 3,0 mg est, depuis fin 2014, autorisé dans le traitement de l'obésité aux Etats-Unis.

Concernant le dulaglutide, l'effet du dulaglutide sur la perte de poids est plus incertain. Dans les études, la perte de poids n'avait pas été meilleure avec le dulaglutide 1,5 mg comparativement à la metformine en monothérapie<sup>52</sup>, voir moins bonne pour la dose 0,75 mg<sup>52</sup>, mais significativement supérieure pour le dulaglutide 1,5 mg comparativement à la sitagliptine dans une bithérapie avec la metformine<sup>53</sup> et significativement supérieure à l'insuline glargine dans une trithérapie avec metformine et sulfamide pour les doses 1,5 mg et 0,75 mg<sup>54</sup>. A noter que comparativement au liraglutide, le dulaglutide 1,5 mg avait été significativement moins efficace que le liraglutide<sup>57</sup>. Enfin, en vie réelle, les données discordent et il n'existe pas de données solide sur une éventuelle efficacité du dulaglutide sur la perte de poids. La metformine étant considérée comme impactant peu le poids, on peut supposer que le dulaglutide ne favorise simplement pas la prise de poids en l'attente d'étude comparée au placebo.

Enfin, les propriétés cardio-protectrices des analogues du GLP-1 et notamment du liraglutide étaient également rapportées comme facteur favorisant leur utilisation par les médecins interrogés. Là encore, la littérature vient confirmer cette idée.

En effet, l'étude LEADER<sup>21</sup>, comme évoqué précédemment, retrouvait une baisse significative du MACE, de la mortalité cardiovasculaire, de la mortalité toutes causes, des infarctus du myocarde et des néphropathies dans le groupe liraglutide chez des patients diabétiques de type 2 à haut risque cardiovasculaire, quand REWIND<sup>24</sup> ne retrouvait pour le dulaglutide qu'une baisse du MACE, des AVC non fatals et événements rénaux.

Mais l'hypothèse d'un effet de classe est également possible depuis la publication de plusieurs méta-analyses déjà citées précédemment qui avaient retrouvé une baisse du MACE<sup>28,29,30</sup>, des décès d'origine cardiovasculaire<sup>28,29,30</sup>, de la mortalité toute cause<sup>28,29,30</sup> et des AVC fatals ou non<sup>28,29,30</sup> pour les groupes traités par analogues du GLP-1. Des données qui contribuent à réduire l'incertitude sur les résultats discordants des études de sécurité des analogues du GLP-1, à condition d'avoir totalement foi dans la méthodologie des études de sécurité des analogues du GLP-1.



En effet, comme le remarquait la revue Prescrire<sup>58</sup>, l'étude LEADER, figure de proue des études de sécurité des analogues du GLP-1, n'était pas indemne de fragilités avec deux populations à risque cardiovasculaire différent qui n'avaient pas été randomisées de façon stratifiée, avec au final, un doute sur la comparabilité des deux bras sur le risque cardiovasculaire et une population prenant plus de bêta-bloquant dans le groupe *liraglutide* ( $p = 0,009$ ), lié semble-t-il aux antécédents d'infarctus du myocarde plus nombreux dans le groupe *liraglutide*, fragilisant ainsi les résultats.

## 2 - Tolérance.

Comme nous l'avons vu précédemment, les médecins interrogés avaient globalement, vis-à-vis des analogues du GLP-1, la représentation d'une classe thérapeutique bien tolérée, avec notamment un faible risque d'hypoglycémie, des signes d'intolérance digestive qui pour la plupart des médecins ne constituaient pas un frein systématique, mais pas indemne d'effets indésirables notamment cutanés avec des nodules aux points d'injection ou des effets indésirables graves comme la pancréatite ou des nécroses digestives.

A la lecture de la littérature actuelle, la classe des analogues du GLP-1 ne semble pas être une classe thérapeutique particulièrement bien tolérée au sein des anti-diabétiques, sans pour autant être beaucoup plus mal tolérée.

Tout d'abord, les intolérances digestives sont effectivement significativement plus fréquentes avec les analogues du GLP-1, notamment concernant les nausées qui selon les études sont évaluées à 13 à 40 % des cas pour le *liraglutide*<sup>46,47,49,59</sup> ou 14,3 à 19 % pour le *dulaglutide*<sup>52,53,54</sup>. Et même si des rhinopharyngites, pancréatites et complications thyroïdiennes ont été suspectées au décours des premières études, ces suspicions ne se sont pas confirmées par la suite. Notons que le profil de tolérance entre le *liraglutide* et le *dulaglutide* n'est pas significativement différent dans l'étude AWARD-6<sup>57</sup>.

Comme nous l'avons vu précédemment, les méta-analyses récentes ne confortent pas l'idée d'un sur-risque d'effets indésirables pancréatiques graves (pancréatites, cancers du pancréas)<sup>29,31,33</sup>, de cancer global<sup>33</sup> ou thyroïdien<sup>33</sup> avec les analogues du GLP-1. Il existe cependant un risque majoré de lithiase biliaire<sup>32</sup>, d'où peut être une précaution persistante chez certains médecins concernant le risque de pancréatite, la lithiase biliaire constituant l'une des deux étiologies principales de pancréatite, créant ainsi un lien indirect entre analogue du GLP-1 et pancréatite, même si l'existence de pancréatites médicamenteuses liées aux analogues du GLP-1 n'a jamais été confirmée.

Il n'a pas été retrouvé de publication concernant un risque de nécrose digestive associé aux analogues du GLP-1, mais il existe une notification trois fois plus élevée d'occlusions intestinales avec les analogues du GLP-1 (et neuf fois pour les inhibiteurs du DPP-4) qu'avec d'autres hypoglycémifiants dans les bases de données de pharmacovigilance de l'OMS<sup>60</sup>.

Les notions d'adhérence et poursuite d'un traitement peuvent être des éléments intéressants pour apprécier la tolérance d'un médicament. Plusieurs études observationnelles se sont intéressées à ce sujet.

Aux Etats-Unis tout d'abord, une première rétrospective sur les données d'assurance maladie en 2015<sup>61</sup> comparait l'adhérence et la poursuite d'un traitement par exenatide hebdomadaire à un traitement liraglutide quotidien avec des chiffres de poursuite à 6 mois de 66 % pour l'exenatide et 63 % pour le liraglutide sans différence significative, avec une adhérence (évaluée par la proportion de jours de traitement pris) de 69,2 % pour l'exenatide et 68,6 % pour le liraglutide. Dans une autre étude rétrospective américaine de 2018<sup>62</sup>, la poursuite du dulaglutide à 12 mois était significativement plus importante que celle du liraglutide (55 % vs 43,8 %,  $p < 0,001$ ) et l'adhérence (un patient adhérent défini comme ayant > 80 % de jours de traitement pris) du dulaglutide à 12 mois significativement supérieure à celle du liraglutide (51,2 % vs 38,2 %,  $p < 0,001$ ).

Une étude rétrospective publiée en 2015 et s'intéressant à la poursuite et l'adhérence aux analogues du GLP-1 au Royaume-Unis et Allemagne à 12 mois<sup>63</sup> estimait à 29,5 % au Royaume-Unis et 36,4 % en Allemagne les patients n'ayant pas poursuivi leur traitement à 12 mois et à 20,2 % au Royaume-Unis et 19,9 % en Allemagne les patients n'étant pas adhérents au traitement à 12 mois.

Enfin, dans une étude rétrospective hongroise publiée en 2015<sup>64</sup>, la poursuite du traitement par analogue du GLP-1 à 1 an était évalué à 66,3 % avec une diminution à 52,1 % à 2 ans.

Comparé à d'autres classes d'anti-diabétiques<sup>65</sup>, les analogues du GLP-1 étaient significativement poursuivis moins longtemps que les inhibiteurs du DPP-4 ou les sulfamides, mais aussi que les analogues de l'insuline longues durées d'action.

Des données qui, même s'ils ne reflètent pas directement la tolérance des analogues du GLP-1, notamment par le fait par exemple que le phénomène d'insulino-requérance peu constituer une raison au fait de stopper un traitement par analogue du GLP-1, vont à contre courant de la représentation de traitement bien toléré qu'avaient les médecins interrogés.

## B/ Influence de l'industrie pharmaceutique et des référents locaux.

### 1 - Visite médicale.

Une très large majorité des médecins interrogés rapportaient être influencés par l'industrie pharmaceutique, via la visite médicale. Une influence dont l'effet sur la quantité et la qualité des prescriptions est bien décrite dans la littérature.

Dans une étude multicentrique transversale en 2015<sup>66</sup> une évaluation des facteurs associés à la prescription médicamenteuse en médecine générale a été réalisée sur 20781 consultations de médecine générale chez des médecins généralistes accueillant, dans 54,7 % des cas, des visiteurs médicaux et ayant souscrit, pour 43 % d'entre eux, au CAPI, paiement à la performance ayant précédé la ROSP. Les résultats retrouvent une prescription médicamenteuse significativement associée à la réception des délégués de l'industrie pharmaceutique cinq fois ou plus par semaine, et à l'adhésion au CAPI. Transparaît donc

l'influence de la visite médicale sur la quantité des prescriptions et, par extension, aux problèmes iatrogéniques, environnementaux et économiques liés.

A noter que l'association de la prescription médicamenteuse à l'adhésion au CAPI peut également poser la question de l'influence des politiques de paiement à la performance sur la quantité et la qualité des prescriptions. Abordée de façon anecdotique par les médecins interrogés (M9, M11), l'influence de la ROSP sur la prescription médicamenteuse et sur son efficacité en terme de santé publique peut donc, à l'heure où aucune preuve n'existe notamment sur son efficacité clinique<sup>67</sup>, être questionnée.

En 1991, un Réseau d'observation de la visite médicale de La Revue Prescrire naît à l'initiative d'abonnés<sup>68</sup>. Pendant 15 ans, ce Réseau d'observation doté d'observateurs médecins généralistes ou spécialistes, régulièrement renouvelés, a évalué, via des fiches d'observation standardisées, le discours des visiteurs médicaux en le comparant au contenu du résumé des caractéristiques des médicaments présentés. Les résultats retrouvent que 25 à 30 % des indications thérapeutiques annoncées par les visiteurs médicaux différaient de celles du résumé des caractéristiques du produit, 15 % des posologies s'écartaient de celles recommandées et les contre-indications, les effets indésirables et les précautions d'emploi n'étaient annoncées que dans moins de 30 % des cas.

Même si dans cette étude observationnelle, la qualité des prescriptions n'était pas directement évaluée, le bon sens veut qu'une information médiocre de l'industrie pharmaceutique ne puisse pas constituer un facteur d'influence fiable.

En 2010, une revue de la littérature américaine<sup>69</sup> explorait le lien entre l'exposition aux informations fournies par les laboratoires et qualité des prescriptions. L'exposition aux informations des laboratoires était associée à des fréquences de prescription plus élevées, des coûts plus élevés et une qualité de prescription inférieure (évaluée par un score qualitatif de décision de prescription, respect des recommandations, prescription de classe thérapeutique adéquate et ligne de prescription).

Enfin une thèse de médecine générale, soutenue à Brest en 2012<sup>70</sup>, s'intéressait à l'impact de la visite médicale sur la qualité des prescriptions de 179 médecins généralistes bretons. Cette étude retrouvait là encore, une association entre accueil des visiteurs médicaux et qualité de la prescription avec une prescription traduisant les objectifs commerciaux des firmes pharmaceutiques alors même que les médecins interrogés, qu'ils reçoivent ou non des visiteurs médicaux, estimaient ne pas être très influencés par la visite médicale.

## 2 - Référents locaux ou leaders d'opinion.

Un autre facteur d'influence très régulièrement rapporté par les médecins interrogés était l'opinion des référents locaux, notamment endocrinologues et cardiologues. Si l'on comprend aisément que l'avis de confrères, considérés comme des références, puisse influencer la

pratique d'un médecin généraliste, une autre notion peut émerger de cette situation : la notion de leader d'opinion.

Un leader d'opinion désigne, en médecine, un médecin ayant un statut, une expertise, lui permettant d'influer d'autres médecins<sup>71</sup>. Dans le domaine pharmaceutique, ces leaders peuvent influencer leurs pairs dans leurs pratiques et notamment le choix des médicaments de par leur autorité. Un exemple simple et récent est celui du Pr Didier Raoult, dont les interventions a entraîné, chez des médecins généralistes, une volonté de prescrire de l'hydroxychloroquine dans l'infection à Sars-CoV-2, sans aucune preuve scientifique solide, mais par la simple autorité liée au statut de professeur et de directeur d'institut hospitalo-universitaire spécialisé en infectiologie du Pr Didier Raoult.

Un phénomène bien compris par l'industrie pharmaceutique qui exploite donc ce phénomène de leaders d'opinion, en investissant un tiers de leur budget marketing<sup>72</sup>. Cette stratégie peut avoir lieu à divers niveaux :

- en influençant un leader d'opinion local, qui lui même influencera ses confrères ;
- en organisant des réunions, souvent conviviales, entre le leader d'opinion et son public ;
- ou bien plus précocement en impliquant ces leaders d'opinion pour recueillir leur opinion et construire leur stratégie marketing autour.

A noter que cette position de leader d'opinion n'est pas forcément vécue comme telle par les intéressés.

Cette notion influence de l'industrie pharmaceutique via la visite médicale et l'influence de leaders d'opinion est concordante aux résultats de l'étude « *Profil des médecins prescripteurs des agonistes du récepteur du GLP-1 ou des inhibiteurs de la DPP4* »<sup>45</sup> citée précédemment, qui retrouvaient des médecins prescripteurs d'incrétines qui étaient significativement plus susceptibles d'accueillir les visiteurs médicaux et dont les pratiques variaient d'un département à l'autre, possiblement en lien avec les habitudes de prescription des référents locaux.

### C/ Evidence Based Medecine et décision médicale partagée.

Comme nous l'avons vu, les représentations des médecins interrogés concernant les analogues du GLP-1, notamment en termes d'efficacité et de tolérance, sont plutôt harmonieuses avec les données de la littérature récente, même si la source de ces connaissances, via la visite médicale et l'avis de leaders d'opinion est critiquable. Par ailleurs, nous avons également vu dans les réponses des médecins interrogés, que leurs propres expériences avec les analogues du GLP-1 et les représentations des patients concernant les analogues du GLP-1 pouvaient influencer sur leur utilisation des médicaments de cette classe. Cette pratique basée sur l'expérience du médecin, prenant en compte les représentations du patient et les données récentes de la science reflète deux concepts prônés depuis la fin des années 1990 avec une popularité croissante : l'Evidence Based Medecine et la décision médicale partagée.

## 1 - Evidence Based Medecine.

L'Evidence Based Medecine est un modèle de décision clinique proposé en 1992 par un groupe de cliniciens et épidémiologistes cliniques de l'Université Mac Master au Canada. Le principe de ce concept était simplement de mettre en interaction l'expertise clinique et les meilleures preuves scientifiques externes<sup>73</sup>.

L'expertise clinique individuelle reflète les compétences et le jugement que chaque clinicien acquiert par l'expérience et la pratique clinique (représentations du médecin) en tenant compte avec compassion des difficultés, droits et préférences de chaque individu (représentations du patient). Sur ce point, les réponses des médecins interrogés font bien transparaître cette démarche ou le médecin est guidé par son expérience et son expertise, en tenant compte de la parole et de la situation du patient.

Les meilleures preuves scientifiques externes traduisent quant à elles des données cliniques récentes, pertinentes, issues des sciences fondamentales de la médecine et adaptées à la problématique du patient. Et c'est peut être sur ce point que les médecins interrogés s'écartaient d'une démarche Evidence Based Medecine rigoureuse, avec une information sur les analogues du GLP-1 principalement issue de la visite médicale et de contacts avec des référents locaux/leaders d'opinion, même si ont été évoquées les recommandations de l'HAS ou des références de presse médicale. Les données sur les sources d'information des médecins généralistes montrent par ailleurs que la source d'information la plus utilisées par les médecins reste Google quand les bases de données spécialisées ne sont utilisées que par un tiers des médecins<sup>74</sup> avec comme freins à la recherche bibliographique notamment, le manque de temps et de formation. A chaque médecin alors de savoir inclure dans son temps de travail, un temps d'autoformation régulier quand la création du D.E.S. de médecine générale en 2003 et la présence dans chaque faculté d'un département de Médecine Générale depuis 2005 doit avoir pour vocation, entre autres, de former les futurs médecins généralistes à s'autoformer.

## 2 - Décision médicale partagée.

Enfin, quand les représentations du patient sont prises en compte dans l'Evidence Based Medecine, l'accord et l'avis du patient, éclairé par des informations claires, loyales et appropriées, est recherché pour aboutir à une décision commune<sup>75</sup>. Un modèle de décision tout à fait adapté aux situations de prévention, comme souvent dans le diabète de type 2, et ressenti chez plusieurs médecins interrogés, notamment sur le respect du refus des traitements injectables.

On peut dire principalement de ce modèle de décision qu'il tend à se substituer au modèle paternaliste avec la facilitation d'accès aux ressources d'information médicale et l'apparition des associations de malades.

### D/ Résistance psychologique au traitement injectable.

La voie injectable a été donnée comme l'un des facteurs limitants principaux à l'utilisation des analogues du GLP-1 par les médecins généralistes interrogés. Cette notion n'a jamais été

étudiée spécifiquement pour les analogues du GLP-1, mais bien étudiée pour l'introduction d'une insulinothérapie dans le cadre du diabète de type 2<sup>76</sup>, où un parallèle peut être fait pour certaines notions.

Du point de vue du patient<sup>76</sup>, les difficultés à accepter le traitement pourraient s'expliquer par la peur : peur des injections, de ne pas maîtriser les injections, d'éventuels effets indésirables ; par le caractère moins pratique des injections par rapport aux comprimés dont la prise est plus discrète et prend moins de temps ; par le déni de l'évolution de la maladie par des patients qui ne ressentent aucun symptôme, incriminant les écarts diététiques ou la mauvaise observance des traitements pour expliquer le déséquilibre de leur diabète ; et par le fait que le traitement injectable dans le diabète de type 2 peu ou a pu être utilisé comme un épouvantail pour essayer d'améliorer l'observance du traitement en médecine générale.

Ces représentations des patients, comme nous l'avons vu, étaient bien présentes dans l'esprit des médecins. Mais comme le disait M12, le médecin lui-même peu ressentir un frein psychologique à l'utilisation d'un traitement injectable.

Du côté du médecin<sup>76</sup>, une inertie clinique à l'introduction d'un traitement injectable pourrait donc s'expliquer par plusieurs phénomènes.

Par la myopie cognitive tout d'abord, qui traduit le fait qu'un individu donne priorité au présent par rapport au futur, avec des difficultés à accepter les inconvénients immédiats pour protéger un futur lointain. La récompense dépassant le rationnel, le médecin peut finalement préférer satisfaire le patient immédiatement en lui évitant un traitement qu'il craint plutôt que protéger un futur lointain et abstrait. Le choix du présent, dans le cas du médecin, fait en sachant ce qu'il devrait faire est donc irrationnel et traduit une « *faiblesse de volonté* » ou un « *manque de force* ». Le médecin oublie donc ce que disent les recommandations, construites pour éviter les complications lointaines et se freine à introduire un traitement analogue du GLP-1 chez un patient déséquilibré mais qui supporte bien ses ADO, par crainte de provoquer un inconfort dans l'immédiat à son patient, même si rationnellement, il sait que pour laisser le diabète déséquilibré fait augmenter le risque de complications pour le patient. Dans l'exemple de l'insuline, on peut remarquer par ailleurs que dans le diabète gestationnel, l'acceptation de l'insuline est facilitée par une récompense concrète (l'enfant étant déjà ressenti par la patiente) et à court terme.

Peut ensuite intervenir l'aversion pour la perte qui fait qu'on déteste d'avantage perdre ce qu'on a qu'on aime gagner. Là encore le médecin peut craindre, en introduisant des analogues du GLP-1, de perdre la satisfaction du patient qui supporte bien ses ADO pour se retrouver dans une situation où le patient se plaint d'inconfort lié à l'injection, de symptômes digestifs ou d'effets indésirables plus graves.

Enfin, les émotions peuvent intervenir dans les phénomènes de « *faiblesse de volonté* » ou de « *duperie de soi* », favoriser les souvenirs d'événements fâcheux, comme celui d'une réaction cutanée au Byetta par exemple pour M6, ou aboutir à un mésusage de l'empathie par le médecin, projetant sur le patient ce que lui-même ressentirait à sa place. Le médecin peut

alors penser qu'un patient va refuser une proposition thérapeutique car lui-même ne l'accepterait pas, et décider donc de ne pas le proposer.

Qu'il soit donc très efficace, bien toléré et sûr, il peut sembler qu'un anti-diabétique injectable aura toujours un désavantage majeur lié à sa voie d'administration car le frein à l'injection fait intervenir des phénomènes humains non rationnels et donc difficiles à combattre constamment.

# CONCLUSION

Le traitement du diabète de type 2 est un enjeu de santé publique majeur dans les sociétés occidentales, au même titre que le traitement de l'hypertension, la lutte contre le tabagisme et l'obésité, afin de réduire la morbi-mortalité cardiovasculaire.

Les analogues du GLP-1 se placent dans cette lutte, à force de preuves récentes leur suggérant une supériorité en terme de cardio-protection parmi les anti-diabétiques.

Même s'ils sont maintenant sur le marché depuis près de 15 ans, une méfiance persiste en médecine générale vis-à-vis de cette classe d'anti-diabétique<sup>42</sup> et des preuves supplémentaires sont attendues.

Comme nous l'avons donc vu dans ce travail, l'efficacité fait partie avec la tolérance, des premiers arguments qui séduisent les médecins généralistes dans l'utilisation des analogues du GLP-1. Les médecins prescripteurs des analogues du GLP-1 étaient en effet, en grande partie convaincus par l'efficacité biologique, mais l'efficacité sur le poids et sur la mortalité cardiovasculaire a aussi pu convaincre certains, ces derniers arguments étant largement repris par les visiteurs médicaux et leaders d'opinions.

Les médecins étaient par ailleurs séduits par la simplicité d'utilisation des stylos injectables et notamment par le caractère hebdomadaire de certaines spécialités même si la voie injectable reste aujourd'hui, un frein majeur pour un anti-diabétique.

Persistent des doutes quant au risque d'effets indésirables graves, notamment de pancréatite, chez plusieurs médecins interrogés, malgré les données des études de sécurité et les méta-analyses.

Des études externes et indépendantes doivent donc être menées pour venir conforter l'hypothèse d'une efficacité sur la mortalité cardiovasculaire des analogues du GLP-1, afin de renforcer s'il le faut leur utilisation en médecine générale.

L'utilisation des analogues du GLP-1 en médecine générale semble par ailleurs largement influencée par l'industrie pharmaceutique, confortant l'idée que suggérait l'étude sur le profil des médecins prescripteurs des incrétines<sup>45</sup>, via la visite médicale et les leaders d'opinion. Hors, comme nous le savons, un médecin influencé par l'industrie pharmaceutique est un médecin avec une qualité de prescription amoindrie<sup>66,68,69,70</sup>.

La question de l'indépendance de l'information en médecine générale doit donc être posée car à ce jour, même s'il n'existe pas de données sur la pratique de la lecture critique d'article en médecine générale, son introduction récente dans le cursus universitaire opposée à la multiplication des publications scientifiques peu laisser supposer qu'elle est peu pratiquée. Notons d'ailleurs qu'une fois son cursus universitaire terminé, un médecin généraliste ne dispose plus d'accès simples et bon marchés aux bases de données de référence (MEDLINE, Cochrane). N'ayant pas accès à la plupart des publications originales, il doit donc se tourner



vers une critique d'article dans une revue médicale, qui pour la plupart ne sont pas indépendantes. Reste alors la revue Prescrire et les recommandations de l'HAS, les collèges de sociétés savantes étant majoritairement financées par des firmes pharmaceutiques.

Ce travail qualitatif conforte la pertinence de la formation à l'analyse critique de la promotion pharmaceutique développée à l'Université de Bordeaux qui doit se poursuivre et, espérons-le, connaître le succès qui lui permettra de s'élargir à l'ensemble des facultés de médecine pour faire partie du cursus de chaque interne généraliste ou spécialiste.

Cette étude qualitative pourrait servir de base à une étude quantitative cherchant à étayer le lien d'influence, déjà démontré, de l'industrie pharmaceutique en médecine générale sur la prescription de classes thérapeutiques dont le bénéfice en terme de santé publique reste discuté.

Par ailleurs, la question de l'influence des politiques de paiement à la performance telle que la ROSP, sur la prescription en médecine générale, alors qu'elles n'ont aujourd'hui pas produit de preuves en terme d'efficacité clinique, peut être également posée : une stratégie d'intéressement doit-elle occulter une stratégie de pédagogie ?

Enfin la connaissance, par les médecins généralistes, des mécanismes mis en jeu dans la résistance psychologique pourrait-elle influencer leur prescription ? Une étude en ce sens serait intéressante.

Finalement, au-delà de la problématique des analogues du GLP-1, donner des clefs aux médecins généralistes afin de prescrire de la façon la plus éclairée et raisonnée, avec l'EBM en arrière pensée, doit être l'enjeu à poursuivre.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*. févr 1974;23(2):105-11.
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 30 1993;329(14):977-86.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 12 sept 1998;352(9131):837-53.
4. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 12 sept 1998;352(9131):854-65.
5. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 12 août 2000;321(7258):405-12.
6. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 12 sept 1998;317(7160):703-13.
7. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 30 janv 2003;348(5):383-93.
8. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008;358(24):2545-59.
9. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 12 juin 2008;358(24):2560-72.
10. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 8 janv 2009;360(2):129-39.
11. Frachon I, Etienne Y, Jobic Y, Le Gal G, Humbert M, Leroyer C. Benfluorex and unexplained valvular heart disease: a case-control study. *PLoS ONE*. 12 avr 2010;5(4):e10128.
12. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 8 oct 2005;366(9493):1279-89.

13. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Rapport d'étude sur le risque de cancer de la vessie chez les personnes diabétiques traitées par pioglitazone en France : une étude de cohorte sur les données du SNIIRAM et du PMSI. 2011 Jun 7.
14. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 14 juin 2007;356(24):2457-71.
15. Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J Clin Invest*. déc 1967;46(12):1954-62.
16. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. nov 2004;27(11):2628-35.
17. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. mai 2005;28(5):1092-100.
18. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care*. mai 2005;28(5):1083-91.
19. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler PC. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology*. juill 2011;141(1):150-6.
20. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 2017;377(13):1228-39.
21. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 28 2016;375(4):311-22.
22. Haute Autorité de Santé - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la transparence, avis du 5 décembre 2018 – Liraglutide. 2018 Dec 5.
23. Haute Autorité de Santé - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la transparence, avis du 29 avril 2015 – Dulaglutide. 2015 Apr 29.
24. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 13 juill 2019;394(10193):121-30.
25. Haute Autorité de Santé - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. Commission de la transparence, avis du 20 février 2019 – Semaglutide. 2019 Feb 20.
26. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 10 2016;375(19):1834-44.

27. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 29 2019;381(9):841-51.
28. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):776-85.
29. Marsico F, Paolillo S, Gargiulo P, Bruzzese D, Dell'Aversana S, Esposito I, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on major cardiovascular events in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without established cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J.* 20 févr 2020;
30. Pulipati VP, Ravi V, Pulipati P. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 23 févr 2020;2047487320903638.
31. Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials. *Endocrine.* 26 févr 2020;
32. Nreu B, Dicembrini I, Tinti F, Mannucci E, Monami M. Cholelithiasis in patients treated with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* mars 2020;161:108087.
33. Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 receptor agonists and risk of cancer in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine.* 2019;66(2):157-65.
34. Haute Autorité de Santé. Recommandation de Bonne Pratique - Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 - Méthode « Recommandations pour la pratique clinique ». 2013 Jan.
35. Darmon P, Bauduceau B, Bordier L, Bringer J, Chabrier G, Charbonnel B, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur la prise en charge médicamenteuse de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques.* oct 2017;11(6):577-93.
36. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 07 2020;41(2):255-323.
37. CNAMTS - Direction de la stratégie, des études et des statistiques - Médic'AM annuel labellisé 2016 tous régimes. [Internet]. 2019 Oct. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medicaments-pharmacies-de-ville-par-classe-atc/medic-am-labellise-2016.php>
38. CNAMTS - Direction de la stratégie, des études et des statistiques - Médic'AM annuel labellisé 2019 tous régimes. [Internet]. 2020 Mar. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees->

39. Pôle Etudes, Statistiques et Evaluation – ARS Nouvelle Aquitaine – Diagnostic régional Nouvelle Aquitaine. [Internet]. 2017 Sep. [cité 22 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/index.php/system/files/2018-04/PRS\\_NA\\_Diag\\_regional\\_09\\_2017.pdf](https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/index.php/system/files/2018-04/PRS_NA_Diag_regional_09_2017.pdf)
40. Verbeke A. Prescription des médicaments de la voie des incrétones par les médecins généralistes - Enquête auprès de 16 praticiens. Thèse de médecine, Rouen: Université mixte de médecine et pharmacie de Rouen; 2018.
41. Loos M. Facteurs influençant la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, étude qualitative auprès de 10 médecins généralistes. Thèse de médecine, Lille: Université de médecine Henri Warembourg; 2014.
42. Fontan L. Suivi en pratique courante de patients traités par analogues du GLP-1. Analyse à 3 ans de la poursuite du traitement, de l'évolution glycémique et pondérale et des effets indésirables. Évaluation des opinions et expériences des patients et de leur médecin traitants. Thèse de médecine, Toulouse: Université Toulouse III Paul Sabatier; 2014.
43. Capron N. Analyses et observations de l'utilisation des analogues du GLP-1 en médecine générale dans la région dieppoise. Thèse de médecine, Rouen: Université mixte de médecine et pharmacie de Rouen; 2014.
44. Bucher S. Diabète de type II et sujets de plus de 65 ans non institutionnalisés: prise en charge par les médecins généralistes en conditions de vie réelle - Suivi de cohorte. Thèse de médecine, Paris: Université Paris-Saclay; 2018.
45. Bogenmann L, Vidal P, Pereira B, Tauveron I. Profil des médecins prescripteurs des agonistes du récepteur du GLP-1 ou des inhibiteurs de la DPP4. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 mai 2015;9(3):311-5.
46. Nauck M, Frid A, Hermansen K, Shah NS, Tankova T, Mitha IH, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care*. janv 2009;32(1):84-90.
47. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*. 7 févr 2009;373(9662):473-81.
48. Li M, Yang Y, Jiang D, Ying M, Wang Y, Zhao R. Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin both in combination with metformin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. sept 2017;96(39):e8161.
49. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. Oct 2009;52(10):2046-55.

50. Gautier J-F, Martinez L, Penfornis A, Eschwège E, Charpentier G, Huret B, et al. Effectiveness and Persistence with Liraglutide Among Patients with Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice--EVIDENCE: A Prospective, 2-Year Follow-Up, Observational, Post-Marketing Study. *Adv Ther.* Sept 2015;32(9):838-53.
51. Martinez L, Penfornis A, Gautier J-F, Eschwège E, Charpentier G, Bouzidi A, et al. Effectiveness and Persistence of Liraglutide Treatment Among Patients with Type 2 Diabetes Treated in Primary Care and Specialist Settings: A Subgroup Analysis from the EVIDENCE Study, a Prospective, 2-Year Follow-up, Observational, Post-Marketing Study. *Adv Ther.* 2017;34(3):674-85.
52. Umpierrez G, Tofé Povedano S, Pérez Manghi F, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care.* août 2014;37(8):2168-76.
53. Weinstock RS, Guerci B, Umpierrez G, Nauck MA, Skrivanek Z, Milicevic Z. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. *Diabetes Obes Metab.* sept 2015;17(9):849-58.
54. Giorgino F, Benroubi M, Sun J-H, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimpiride (AWARD-2). *Diabetes Care.* déc 2015;38(12):2241-9.
55. Robinson S, Boye KS, Mody R, Strizek AA, König M, Malik RE, et al. Real-World Effectiveness of Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Literature Review. *Diabetes Ther.* juill 2020;11(7):1437-66.
56. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 18 août 2015;314(7):687-99.
57. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JGG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 11 oct 2014;384(9951):1349-57.
58. Equipe de rédaction Prescrire. Diabète et liraglutide, grande fragilité de l'étude LEADER. *La Revue Prescrire.* May 2017;403(375)
59. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care.* juill 2009;32(7):1224-30.
60. Gudin B, Ladhari C, Robin P, Laroche M-L, Babai S, Hillaire-Buys D, et al. Incretin-based drugs and intestinal obstruction: A pharmacovigilance study. *Thérapie.* 11 mai 2020;
61. Yu M, Xie J, Fernandez Lando L, Kabul S, Swindle RW. Liraglutide Versus Exenatide Once Weekly: Persistence, Adherence, and Early Discontinuation. *Clin Ther.* 1 janv 2016;38(1):149-60.

62. Mody R, Huang Q, Yu M, Zhao R, Patel H, Grabner M, et al. Adherence, persistence, glycaemic control and costs among patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with liraglutide or exenatide once weekly at 12-month follow-up in a real-world setting in the United States. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(4):920-9.
63. Wilke T, Mueller S, Groth A, Berg B, Fuchs A, Sikirica M, et al. Non-Persistence and Non-Adherence of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Therapy with GLP-1 Receptor Agonists: A Retrospective Analysis. *Diabetes Ther.* mars 2016;7(1):105-24.
64. Jermendy G, Kiss Z, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Wittmann I, Kempler P. Persistence to Treatment with Novel Antidiabetic Drugs (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors, Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors, and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists) in People with Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes Ther.* oct 2018;9(5):2133-41.
65. McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):1040-3.
66. Darmon D, Belhassen M, Quien S, Langlois C, Staccini P, Letrilliart L. Facteurs associés à la prescription médicamenteuse en médecine générale : une étude transversale multicentrique. *Sante Publique.* 24 août 2015;Vol. 27(3):353-62.
67. Bras P-L. La rémunération des médecins à la performance : efficacité clinique ou efficacité symbolique ? *Les Tribunes de la santé.* 2020;64(2):61-77.
68. Equipe de rédaction *Prescrire.* 15 ans d'observation et un constat : rien à attendre de la visite médicale pour mieux soigner. *Prescrire.* May 2006;272(383)
69. Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Doust J, Othman N, et al. Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review. *PLoS Med.* 19 oct 2010;7(10):e1000352.
70. Foisset E. Étude de l'impact de la visite médicale sur la qualité des prescriptions des médecins généralistes bretons. Thèse de médecine, Brest: Université de médecine de Brest; 2012.
71. Equipe de rédaction *Prescrire.* Les leaders d'opinion, instrument marketing des firmes. *Prescrire.* Mar 2012;341(219)
72. Equipe de rédaction *Prescrire.* Leaders d'opinion : coûteux, mais rentables pour les firmes pharmaceutiques. *Prescrire.* Nov 2005;266(777)
73. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 13 janv 1996;312(7023):71-2.
74. Léon E. Les pratiques de recherche documentaire des médecins généralistes : les freins et les difficultés pour l'accès à une information de qualité. Thèse de médecine, Bordeaux: Université de Bordeaux; 2014.
75. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med.* mars 1997;44(5):681-92.

76. Reach G. Une analyse nouvelle de l'insulinorésistance psychologique des patients et des médecins: à la recherche de mécanismes communs. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 mai 2015;9(3, Supplement 1):3S18-24.



# ANNEXES

## I - Annexe 1 : Guide d'entretien semi-directif.

Merci de m'accorder du temps aujourd'hui pour m'aider dans le cadre de mon travail de thèse qui porte sur l'utilisation des analogues du GLP-1 en médecine générale.

Au travers de cet entretien, nous discuterons de vos freins et moteurs à l'utilisation des analogues du GLP-1 dans le diabète de type 2. Le but n'étant pas de faire une analyse de vos prescriptions mais de recueillir votre ressenti quant à leur utilisation.

*Notre entretien durera entre une trentaine minutes et sera enregistré de manière anonyme via ce dictaphone.*

Toutes vos idées et tous vos avis comptent, n'hésitez donc pas à les exprimer.

1 – Généralités : *nous allons commencer avec quelques généralités.*

Décrivez-moi votre mode d'exercice et la place que prend la diabétologie dans celui-ci.

Questions de relance :

- Depuis combien de temps êtes-vous installé ?
- Dans quel type d'environnement exercez-vous ? (zone rurale/semi-rurale/urbaine) (seul/en groupe)
- Comment qualifieriez-vous votre volume d'activité ?
- Quelle autre spécialité ou activité en dehors de la médecine générale exercez-vous ?
- Quelle proportion occupent vos patients diabétiques dans votre activité ?
- Qu'attendez-vous d'un traitement anti-diabétique ?
  - > quoi d'autre ?
  - > par rapport au patient dans sa vie de tous les jours ? (observance, qualité de vie = tolérance, mode d'administration)
  - > par rapport à la maladie diabétique en elle-même ?
  - > par rapport à son utilisation ?
- A quelle fréquence les utilisez-vous des analogues du GLP-1 ? Depuis combien de temps les utilisez-vous ?

2 – Moteurs à la prescription d'analogues du GLP-1 en médecine générale : *j'aimerais maintenant parler avec vous des moteurs qui vous encouragent à utiliser des analogues du GLP-1 dans le diabète de type 2.*

Quels sont les moteurs qui vous encouragent à utiliser des analogues du GLP-1 ?

Questions de relance :

- Quelles propriétés des analogues du GLP-1 (*propriétés pharmacologiques, mode d'utilisation*) vous poussent à les utiliser dans le diabète de type 2 ?
  - > Quoi d'autre ?
  - > En terme d'efficacité clinique ou biologique, qu'est-ce qui vous encourage à les utiliser ?
  - > En terme de mode d'utilisation ?
- Comment avez-vous découvert les analogues du GLP-1 ? En quoi cela vous a-t-il encouragé à les utiliser ?
- Quelle molécule utilisez-vous ? Pourquoi ?
- Quels autres moteurs vous encouragent à les utiliser ?
  - > *Quel rôle a pu jouer la formation médicale continue sur votre pratique ?*
  - > *Quel rôle a pu jouer l'industrie pharmaceutique sur votre pratique ?*
  - > *Quel rôle a pu jouer la littérature médicale sur votre pratique ?*
  - > *Quels rôles ont pu jouer les pratiques de vos confrères (diabétologues, cardiologues ou médecins généralistes) sur votre propre pratique ?*

- > *Quels rôles ont pu jouer les recommandations sur votre pratique ?*
- > *Quels rôles ont pu jouer les médias sur votre pratique ?*

Question de transition : quelles expériences personnelles vous ont influé positivement ou négativement dans votre utilisation des analogues du GLP-1 ?

3 – Freins à l'utilisation des analogues du GLP-1 en médecine générale : *j'aimerais ensuite parler avec vous des freins qui peuvent vous empêcher d'utiliser des analogues du GLP-1 dans le diabète de type 2.*

Quels sont les freins qui vous limitent dans l'utilisation des analogues du GLP-1 ?

Questions de relance :

- Quelles propriétés des analogues du GLP-1 vous limitent dans leur utilisation ?
  - > *Quels effets indésirables vous limitent ?*
  - > *Quelles données de la littérature vous limitent ?*
- Qu'est-ce qui dans leur mode d'utilisation vous limitent dans leur utilisation ?
- Quel(s) profil(s) de patient vous limite(nt) dans leur utilisation ?
- Dans quelles mesures le coût des analogues du GLP-1 vous limite dans leur utilisation ?

4 – Indication des analogues du GLP-1 dans le diabète de type 2 : *j'aimerais maintenant aborder avec vous les situations dans lesquelles vous initiez un traitement par analogue du GLP-1.*

Quelle place les analogues du GLP-1 prennent-ils dans votre stratégie thérapeutique ?

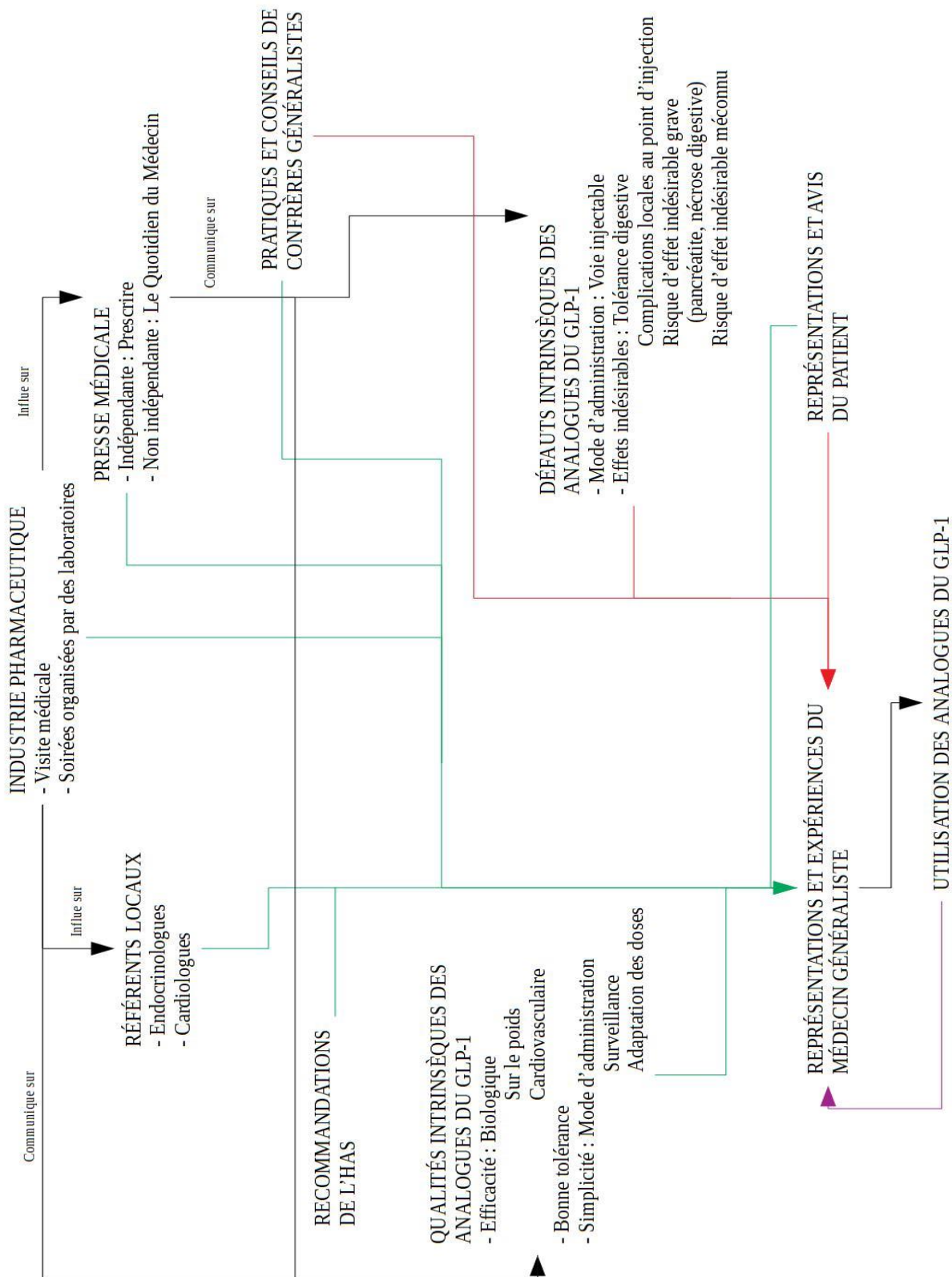
Questions de relance :

- A quel moment chez un diabétique, initiez-vous un analogue du GLP-1 ?
- Chez quel profil de patient initiez-vous les analogues du GLP-1 ?
  - > *Quelles situations cliniques peuvent vous pousser à initier un analogue du GLP-1 ?*
  - > *Quelles situations biologiques peuvent vous pousser à initier un analogue du GLP-1 ?*
- Chez quel profil de patient n'initiez-vous pas les analogues du GLP-1 ?
  - > *Quelles situations cliniques peuvent vous pousser à ne pas initier d'analogue du GLP-1 ?*
  - > *Quelles situations biologiques peuvent vous pousser à ne pas initier d'analogue du GLP-1 ?*
- Dans quelles autres indications en dehors du diabète de type 2 initiez-vous un analogue du GLP-1 ?

5 – Place future des analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 : *enfin, j'aimerais avoir votre ressenti global quand à l'utilisation des analogues du GLP-1 et votre opinion sur la place que prendront à long terme les analogues du GLP-1 dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2.*

- Quelle est votre ressenti global par rapport aux analogues du GLP-1 ?
- Quelle place à long terme les analogues du GLP-1 prendront-ils dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 selon vous ?
- Que n'avez-vous pas exprimé et que vous aimeriez exprimer par rapport aux analogues du GLP-1 ?

## II – Annexe 2 : carte mentale des résultats.



# SERMENT D'HIPPOCRATE

“Au moment d’être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

# RÉSUMÉ

**Introduction :** le diabète de type 2 est un enjeu majeur de santé publique. Les moyens thérapeutiques sont multiples, mais les traitements de référence restent anciens. Parmi les nouvelles classes thérapeutiques disponibles, les analogues du GLP-1 semblent se distinguer et s'installent progressivement sur le marché français. Il semble pertinent de s'intéresser aux facteurs déterminants à l'utilisation des analogues du GLP-1 par les médecins généralistes, acteurs de premier plan dans la prise en charge du diabète de type 2.

**Méthode :** il s'agit d'une étude qualitative réalisée auprès de médecins généralistes prescripteurs d'analogues du GLP-1 en Lot-et-Garonne avec double codage thématique et analyse en théorie ancrée. Le recrutement a été fait par courriel via la *mailing list* de l'Ordre des médecins du Lot-et-Garonne et par démarchage téléphonique par l'investigateur, dans la volonté d'un échantillon en variation maximale.

**Résultats :** 14 entretiens semi-dirigés ont été réalisés. Les médecins étaient séduits par l'efficacité, la simplicité et la tolérance des analogues du GLP-1, mais freinés par le mode d'administration par voie injectable et le risque d'effets indésirables. Leur utilisation des analogues du GLP-1 était influencée par l'industrie pharmaceutique, notamment via la visite médicale, et les référents locaux. Dans une moindre mesure, les recommandations de bonne pratique et les avis de la presse médicale pouvaient influencer leur utilisation des analogues du GLP-1. Leur utilisation des analogues du GLP-1 restait guidée par leur expérience et tenait compte des représentations des patients.

**Conclusion :** bien que les pratiques des médecins généralistes en terme d'utilisation des analogues du GLP-1 s'approchent d'une démarche EBM et répondent à une décision médicale partagée, elle restent fortement influencées par l'industrie pharmaceutique et les référents locaux et trop peu par les preuves. Un programme de formation à la pratique de la lecture critique d'article et à la démarche EBM semble être une perspective intéressante dans la formation initiale mais aussi continue des médecins généralistes.

**Discipline :** Médecine générale – Diabétologie.

**Mots clés :** « diabète de type 2 », « analogues du GLP-1 », « médecine générale », « influence de l'industrie pharmaceutique », « evidence based medicine ».

# ABSTRACT

**Introduction** : diabetes mellitus is a major critical issue. There are many different therapeutic methods, but the reference treatments are still old fashioned. Among the new therapeutic classes available, GLP-1 agonists seem to stand out and are gradually becoming established on the French market. It seems relevant to focus on the determining factors in the use of GLP-1 agonists by general practitioners, who are key players in the management of diabetes mellitus.

**Method** : this is a qualitative study carried out among general practitioners prescribing GLP-1 agonists in Lot-et-Garonne with double thematic coding and grounded theory analysis. Recruitment was carried out by email via the mailing list of the Lot-et-Garonne's Medical Council and by telephone canvassing from the investigator, in order to obtain a sample with maximum variation.

**Results** : 14 semi-structured interviews were conducted. Physicians were seduced by the efficacy, simplicity and tolerance of GLP-1 agonists, but hampered by the injectable route administration and the risk of adverse effects. Their use of GLP-1 agonists was influenced by drug industry, notably through medical sales calls, and local referrals. To a lesser extent, recommendations of good practice and the opinions of the medical press could influence their use of GLP-1 agonists. Their use of GLP-1 agonists was guided by their experience and took into account patient representations.

**Conclusion** : although the practices of general practitioners in terms of use of GLP-1 agonists are close to an EBM approach and respond to a shared medical decision, they remain strongly influenced by drug industry and local referents and too little by evidence. A training program in the practice of critical article reading and EBM approach seems to be an interesting perspective in the initial and continuing education of general practitioners.

**Discipline** : General practice - Diabetology.

**Keywords** : "diabetes mellitus", "GLP-1 agonists", "general practice", "drug industry influence", "evidence based medicine".