

UNIVERSITE TOULOUSE III- Paul Sabatier

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

2014 TOU3 1079

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**SPECIALITE MEDECINE GENERALE**

Présentée et soutenue publiquement

le 1<sup>er</sup> Octobre 2014

par Laure FONTAN

**SUIVI EN PRATIQUE COURANTE DE PATIENTS TRAITES  
PAR ANALOGUES DU GLP-1. ANALYSE A 3 ANS DE LA  
POURSUITE DU TRAITEMENT, DE L'EVOLUTION  
GLYCEMIQUE ET PONDERALE ET DES EFFETS  
INDESIRABLES. EVALUATION DES OPINIONS ET  
EXPERIENCES DES PATIENTS ET DE LEURS MEDECINS  
TRAITANTS.**

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Pierre-Jean LOUVET

JURY :

Monsieur le Professeur Pierre GOURDY	Président
Monsieur le Professeur Marc VIDAL	Assesseur
Monsieur le Professeur Pierre MESTHE	Assesseur
Monsieur le Docteur Christophe HEIN	Assesseur
Monsieur le Docteur Olivier COUZINET	Membre invité
Monsieur le Docteur Pierre-Jean LOUVET	Membre invité

UNIVERSITE TOULOUSE III- Paul Sabatier  
FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

2014 TOU3 1079

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**SPECIALITE MEDECINE GENERALE**

Présentée et soutenue publiquement

le 1<sup>er</sup> Octobre 2014

par Laure FONTAN

**SUIVI EN PRATIQUE COURANTE DE PATIENTS TRAITES  
PAR ANALOGUES DU GLP-1. ANALYSE A 3 ANS DE LA  
POURSUITE DU TRAITEMENT, DE L'EVOLUTION  
GLYCEMIQUE ET PONDERALE ET DES EFFETS  
INDESIRABLES. EVALUATION DES OPINIONS ET  
EXPERIENCES DES PATIENTS ET DE LEURS MEDECINS  
TRAITANTS.**

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Pierre-Jean LOUVET

JURY :

Monsieur le Professeur Pierre GOURDY	Président
Monsieur le Professeur Marc VIDAL	Assesseur
Monsieur le Professeur Pierre MESTHE	Assesseur
Monsieur le Docteur Christophe HEIN	Assesseur
Monsieur le Docteur Olivier COUZINET	Membre invité
Monsieur le Docteur Pierre-Jean LOUVET	Membre invité

# REMERCIEMENTS

**Aux membres du jury,**

**A mon président de jury, Monsieur le Professeur Pierre GOURDY,**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider ce travail. Je vous en suis particulièrement reconnaissante et vous assure d'un profond respect. Votre expertise me fut d'une aide précieuse.

**A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Pierre-Jean LOUVET,**

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail. Je vous remercie pour votre engagement, vos conseils et apports à ce travail et pour votre patience.

Merci également d'avoir guidé avec tant de pédagogie mes premiers pas de médecin, de m'avoir fait découvrir et aimer la médecine du quotidien et la « reformulation ».

**A mon juge, Monsieur le Professeur Marc VIDAL,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse à travers votre regard de médecin généraliste chevronné mais également pour votre engagement dans la formation des internes de médecine générale de la faculté de Toulouse.

**A mon juge, Monsieur le Professeur Pierre MESTHE,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail de thèse. J'ai pour vous le plus profond respect à travers le médecin généraliste que vous êtes à Tarbes mais aussi à travers votre précieuse contribution à la faculté de médecine.

**A mon juge, Monsieur le Docteur Christophe HEIN,**

Je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail. J'ai pour toi une grande admiration, pour tes qualités de médecin mais également d'Homme. Travailler à tes côtés a été d'une grande richesse professionnelle et personnelle.

**A mon juge, Monsieur le Docteur Olivier COUZINET,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Vos conseils avisés, la confiance que vous m'avez témoignée, votre gentillesse et l'accueil de votre famille m'ont touchée. En découvrant et en apprenant à vos côtés ce qu'est un médecin traitant, j'ai confirmé mon choix professionnel et trouvé un modèle médical.

## **Je tiens à dédier cette thèse :**

**A Julien**, pour ce que tu es, ce que tu m'apportes, tes attentions, parce-que tu aimes faire mille choses, parce que tu n'es pas un long fleuve tranquille et que la vie est belle avec et grâce à toi. Les mots me manquent pour te remercier à ta juste valeur. A nos rêves, à notre avenir, ensemble...

### **A ma famille,**

A mes parents, pour cette enfance si heureuse, votre soutien inconditionnel et vos conseils avisés, pour votre présence à mes côtés à chaque étape de ma vie et pour cette envie de tout découvrir que vous m'avez donné. Vous êtes mes parents que j'aime tant.

A mon « petit » frère, Roro, pour tous ces moments de complicité et pour notre amour fraternel. Tu sais toujours être là pour moi.

A Sarah, pour ton dynamisme, ta bonne humeur et tous ces bons moments que nous passons ensemble et à venir.

A mes grands-parents, pour m'aimer comme vous le faites. J'aime vous entendre parler de vos vies, de la richesse de vos expériences.

A mes beaux-parents, pour votre soutien, vos encouragements et vos attentions.

### **A mes amis,**

Procédons par ordre chronologique,

A Jul et Po, pour le bonheur que vous m'apportez, pour votre soutien et vos encouragements sans faille. Je mesure la chance de vous avoir.

A Matt, Younes, Jo et Séb sans qui ma vie aurait été moins belle et moins remplie. Vous êtes dans mon cœur.

A vous que j'ai eu la chance de découvrir un peu plus tard : Elo, Popo, Maud, Marc, Py mais aussi tous ceux du « groupe des toulousains », je vous retrouve toujours avec autant de plaisir, j'aime chacune de vos personnalités, votre spontanéité, longue vie à ce fabuleux groupe.

A mes piliers de P1 : Mouton, Anne, Poys et Alexa. Il y a des instants que l'on ne peut oublier.

A Amélie et Marion, pour cette complicité qui nous lie. Dans l'adversité de la 6<sup>ème</sup> année comme sur les plages de sable fin ou à travers « une tisane », vous êtes mes petits rayons de soleil !!

Mais aussi à mes popines ; Chacha, Flora, Flore, Hélène, Lulu, Lo, Popo et Yaz. Qu'auraient été mes études sans vous ? Au programme avec vous, longues discussions et fous rires garantis agrémentés d'un zeste de folie. Une fine équipe à la discrétion légendaire et ce pour encore quelques décennies.

A Mathieu pour ton humour, ta gentillesse, ta gaieté, ta culture, pour tes qualités de maître cuisinier et pour tes rocks endiablés.

A Chloé, pour ces 6 mois de vie commune, j'ai découvert en toi quelqu'un de superbe : douce, drôle, sportive. Allez, viens à Pau, la montagne y est belle !

Mais aussi à mes co-internes et particulièrement aux Tarbais avec qui il y a eu « quelque chose de spécial ». Vous avez fait de mon internat l'une des plus belles périodes de ma vie: Céline (on repart quand tu veux !!), Caro B., Caro T., Gaëlle, Fred, Antoine D. et Antoine G., Sarah, Yves-Ma...

A Lolo M. parce-que c'est un bonheur de partager ma vie Paloise avec toi. Tu es drôle, spontanée, dynamique, tu es mon bichon adoré !! Merci pour... tout !

A Fabien M., parce-que si j'avais été un garçon, j'aurais aimé être comme toi.

A Lolo P., pour cette personne si intéressante que j'ai découverte en toi.

#### **Aux professionnels de santé,**

A l'équipe de diabétologie de TARBES, au service de pédiatrie de TARBES et plus précisément à Docteur DUFILLOT, au service des urgences de CAHORS, au service de gériatrie du C.H.U, aux services de cardiologie et médecine polyvalente de SAINT-GAUDENS .

A chacun de mes stages, j'ai eu la chance de découvrir des équipes pleines d'humanité et de bienveillance, qui m'ont fait découvrir et aimer l'univers médical, qui m'ont fait partager leurs expériences belles et douloureuses, qui m'ont fait grandir et donner l'envie de faire de ce formidable métier.

Aux équipes des cabinets médicaux de Bizanos et Morlaàs, pour votre bonne humeur et votre humour mais aussi pour vos conseils qui m'aident énormément ! C'est un plaisir de travailler avec vous !

#### **Aux patients et médecins qui ont participé à cette thèse,**

Sans qui cette thèse ne pourrait être.

# TABLES DES MATIERES

<b>I-</b>	<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>II-</b>	<b>CONTEXTE DE L'ETUDE .....</b>	<b>2</b>
A.	EPIDEMIOLOGIE.....	2
1.	Le diabète, une pathologie fréquente.....	2
2.	Le diabète, une pathologie grave.....	2
B.	PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABETE DE TYPE 2 .....	2
C.	PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2 .....	3
D.	LES ANALOGUES DU GLP-1 .....	4
1.	Du système incrétine aux analogues du GLP-1 .....	4
2.	Exénatide et liraglutide, les analogues du GLP-1 de notre étude .....	6
3.	Exénatide.....	7
4.	Liraglutide.....	8
5.	Effets secondaires des analogues du GLP-1[38-46].....	9
E.	MEDECIN TRAITANT ET DIABETE DE TYPE 2 .....	9
F.	PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	10
<b>III-</b>	<b>PATIENTS ET METHODE.....</b>	<b>11</b>
A.	SCHEMA DE L'ETUDE.....	11
B.	EVALUATION DES DONNEES RECUEILLIES .....	11
1.	Etude observationnelle .....	11
2.	Questionnaire .....	14
C.	ANALYSES STATISTIQUES .....	15
<b>IV-</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>16</b>
A.	RESULTATS DE L'ETUDE OBSERVATIONNELLE .....	16
1.	Population de l'étude.....	16
a.	Caractéristiques générales de la population.....	16
b.	Bilans biologiques, facteurs de risque cardio-vasculaire associés et complications du diabète.....	16
c.	Données thérapeutiques .....	18
d.	Profil diabétique de notre population .....	19
2.	Evaluation à 3 ans.....	20
a.	Poursuite du traitement .....	20
b.	Evolution glycémique et pondérale.....	21
c.	Répartition des HbA1c et IMC au cours de l'étude .....	22
d.	Effets indésirables .....	23
e.	Evolution des facteurs de risque cardio-vasculaire et des complications du diabète.....	24
3.	Analyse en sous-groupes .....	24

a.	Analyse selon le traitement antérieur à l'analogue du GLP-1 .....	24
b.	Analyse selon la durée d'évolution du diabète .....	25
c.	Analyse selon l'analogue du GLP-1 débuté.....	27
d.	Analyse selon les valeurs « extrêmes » d'HbA1c et d'IMC .....	28
<b>B.</b>	<b>ANALYSE DES QUESTIONNAIRES .....</b>	<b>29</b>
1.	Analyse des réponses des patients .....	29
a.	Participation des patients .....	29
b.	Données générales .....	30
c.	Données sur les analogues du GLP-1 .....	30
2.	Analyse des réponses des médecins .....	32
a.	Participation des médecins.....	32
b.	Expérience des médecins traitants dans le diabète de type 2.....	32
c.	Expérience des médecins des analogues du GLP-1 .....	34
<b>V-</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>36</b>
A.	FORCES ET FAIBLESSES DE L'ETUDE.....	36
1.	L'étude observationnelle .....	36
2.	Les questionnaires .....	37
B.	PRINCIPAUX RESULTATS: INTERPRETATIONS ET HYPOTHESES, COMPARAISON A LA LITTERATURE.....	38
1.	Etude observationnelle .....	38
a.	Représentabilité de la population de l'étude.....	38
b.	Résultats .....	39
2.	Questionnaires .....	41
a.	Taux de participation .....	41
b.	Résultats des patients .....	42
c.	Résultats des médecins.....	42
<b>VI-</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>44</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>52</b>	
ANNEXE I :	QUESTIONNAIRE DESTINE AUX PATIENTS .....	53
ANNEXE II :	QUESTIONNAIRE DESTINE AUX MEDECINS .....	57
ANNEXE III :	LETTRE DE PRESENTATION PERSONNALISEE DESTINEE AUX PATIENTS .....	61
ANNEXE IV :	LETTRE DE PRESENTATION PERSONNALISEE DESTINEE AUX MEDECINS .....	62

## TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Principaux résultats des études de phase III sur l'exénatide .....	7
Tableau 2 : Principaux résultats des études de phase III sur le liraglutide.....	8
Tableau 3 : Facteurs de risque cardio-vasculaire retenus.....	12
Tableau 4 : Objectifs LDL-c retenus.....	13
Tableau 5 : Données biologiques avant introduction d'un analogue du GLP-1 .....	16
Tableau 6 : Mode de traitement avant introduction d'un analogue du GLP-1 .....	18
Tableau 7 : Profil diabétique de notre population.....	19
Tableau 8 : Evolution des HbA1c et pondérale des patients poursuivant le traitement au 36 <sup>ème</sup> mois .	21
Tableau 9 : Poursuite du traitement selon le traitement initial .....	24
Tableau 10 : Poursuite du traitement selon la durée d'évolution du diabète.....	25
Tableau 11 : Poursuite du traitement selon l'analogue du GLP-1 utilisé.....	27
Tableau 12 : Poursuite du traitement selon les valeurs initiales d'HbA1c et d'IMC .....	28

## TABLE DES FIGURES

Figure 1: Facteurs de risque cardio-vasculaire .....	17
Figure 2 : Complications du diabète .....	17
Figure 3 : Motifs de prescription d'un analogue du GLP-1 .....	18
Figure 4 : Répartition des HbA1c et IMC avant introduction du traitement .....	19
Figure 5 : Evolution du nombre de patients poursuivant le traitement en fonction du temps (mois) ....	20
Figure 6 : Evolution glycémique et pondérale au cours de l'étude.....	21
Figure 7 : Répartition des HbA1c et IMC avant l'initiation du traitement .....	22
Figure 8 : Répartition des HbA1c et IMC au 6 <sup>ème</sup> mois .....	22
Figure 9 : Répartition des HbA1c et IMC au 12 <sup>ème</sup> mois.....	22
Figure 10 : Répartition des HbA1c et IMC au 24 <sup>ème</sup> mois .....	23
Figure 11: Répartition des HbA1c et IMC au 36 <sup>ème</sup> mois .....	23
Figure 12 : Effets indésirables constatés au cours de l'étude.....	23
Figure 13 : Evolution de l'HbA1c (avant initiation et à 3 ans) selon le traitement antérieur .....	24
Figure 14 : Evolution du poids et de l'IMC (avant initiation et à 3 ans) selon le traitement antérieur ..	25
Figure 15 : Evolution de l'HbA1c (avant initiation et à 3 ans) selon la durée d'évolution du diabète ...	26
Figure 16 : Evolution de l'HbA1c (avant initiation et à 3 ans) selon la durée d'évolution du diabète ...	26
Figure 17 : Evolution de l'HbA1c (avant initiation et à 3 ans) selon l'analogue du GLP-1 .....	27
Figure 18 : Evolution du poids et de l'IMC (avant initiation et à 3 ans) selon l'analogue du GLP-1 ....	27
Figure 19 : Evolution de l'HbA1c (avant initiation et à 3 ans) selon les valeurs initiales d'HbA1c et de poids.....	28
Figure 20 : Evolution du poids (avant initiation et à 3 ans) selon les valeurs initiales d'HbA1c et de poids.....	28
Figure 21: Organigramme de participation des patients .....	29
Figure 22 : Mode de suivi des patients (n=32) .....	30
Figure 23 : Types d'informations reçues par les patients.....	31
Figure 24 : Effets décrits par les patients (n=32).....	31
Figure 25 : Organigramme de participation des médecins .....	32

Figure 26 : Estimation par les médecins du pourcentage de patients diabétiques dans leur patientèle et de suivi annuel complet des patients diabétiques de leur patientèle (n=32)..... 33

Figure 27: Facteurs d'absence de réalisation du suivi médical évoqués par les médecins (n=32) ..... 33

Figure 28 : Difficultés rencontrées par les médecins dans les différentes étapes du diabète (n=32)..... 33

# LISTE DES ABREVIATIONS

Classification par ordre d'apparition dans le texte :

ADA : American Diabetes Association

ADO : Anti-Diabétique Oral

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

C.H : Centre Hospitalier

DDP : glucose-DepenDent insulintropic Peptide

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DPP-4 : DiPeptidyl Peptidase-4

EASD : European Association for the Study of Diabetes

FRCV : Facteurs de Risque Cardio-Vasculaire

GIP : GastricInhibitory Polypeptide

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1

HAS : Haute Autorité de Santé

HbA1c : Hémoglobine glyquée (partie HbA1c)

HDL-c : High Density Lipoprotein

HTA : HyperTension Artérielle

IMC : Indice de Masse Corporel

LEAD : Liraglutide Effects and Actions in Diabetes

LDL : Low Density Lipoprotein

TA : Tension Artérielle

TG : TriGlycérides

# I- INTRODUCTION

---

Le diabète de type 2 est, en tête des pathologies chroniques, une des grandes « épidémies » de la médecine contemporaine. Sa fréquence, son coût, le poids de son suivi, de ses complications et des facteurs de risque cardio-vasculaire qui lui sont associés en font un enjeu de santé publique.

Ces dernières années ont été marquées par l'apparition de nouveaux traitements, tels que les analogues du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) et par l'actualisation des recommandations internationales et nationales.

Les études cliniques de phase III ont démontré que les analogues du GLP-1 ont un effet hypoglycémiant et un avantage de perte pondérale. Ces médicaments semblent donc apporter un bénéfice dans une pathologie où la lutte contre l'obésité est un objectif majeur.

Suite à ces études cliniques initiales de grande ampleur, il nous a paru intéressant d'étudier les analogues du GLP-1 en pratique courante et de recueillir les opinions et expériences des patients et de leurs médecins traitants.

## II- CONTEXTE DE L'ETUDE

---

### A. Epidémiologie

#### 1. Le diabète, une pathologie fréquente

Le diabète revêt un caractère épidémique à l'échelle mondiale avec plus de 350 millions de personnes atteintes. [1]

Plus de 3,5 millions de Français étaient diabétiques en 2010, dont 92% de type 2. [2]

Un médecin traitant suit en moyenne une quarantaine de patients diabétiques.

Les chiffres du diabète tendent à s'aggraver et à dépasser les estimations d'augmentation de sa prévalence. Les principales explications de ce phénomène sont la progression du surpoids et de l'obésité, le vieillissement de la population et l'intensification du dépistage. [2-3]

L'excès de poids est le premier facteur de risque du diabète de type 2 : il est respectivement 2,5 à 3 fois plus fréquent chez les hommes et les femmes en surpoids et 5,5 à 6 fois plus fréquent chez les hommes et les femmes obèses par rapport à la population de corpulence normale. L'obésité augmente le risque de diabète de type 2 de plus de 90 fois. [4]

#### 2. Le diabète, une pathologie grave

En 2006, la part des décès liés au diabète était estimée à 6,1%. [2]

Le diabète a un coût important pour la sécurité sociale avec plus de 10 milliards d'euros par an soit 9% des dépenses de soins. En 2010, le diabète est devenu le premier pourvoyeur d'Affections de Longue Durée (ALD). [5]

### B. Physiopathologie du diabète de type 2

Au début du II<sup>ème</sup> siècle après J.-C, Arétée de Cappadoce écrivait : «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 description est imagée et imaginative mais n'en reste pas moins sensée. [6]

L'insulinodéficience responsable de l'hyperglycémie du diabète de type 2 est précédée d'une hypersécrétion insulinique par les cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Il s'agit de l'hyperinsulinisme, secondaire à une insulino-résistance des tissus périphériques.

L'insulino-résistance est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral. Le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique, il y a une stimulation de la néoglucogénèse. [7]

L'insulino-résistance entraîne pendant 10 à 20 ans un hyperinsulinisme permettant de maintenir la glycémie à jeun inférieure à 1,26 g/L. Puis l'insulinémie décroît progressivement en même temps que la glycémie à jeun s'élève. Cette insulinodéficience est d'abord relative puis devient absolue lorsque la glycémie à jeun dépasse 2 g/L. [8]

L'obésité est un facteur de majoration de l'insulino-résistance. [9]

## **C. Prise en charge du diabète de type 2**

La morbi-mortalité du diabète est en rapport direct avec ses complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macrovasculaires (infarctus du myocarde, artérite, Accident Vasculaire Cérébral (AVC)) mais également avec les Facteurs de Risque Cardio-Vasculaire (FRCV) qui lui sont associés (âge, antécédents familiaux, tabagisme, HyperTension Artérielle (HTA), dyslipidémie, microalbuminurie pathologique). [10]

La prise en charge précoce, adaptée, initialement non médicamenteuse (mesures hygiéno-diététiques) puis médicamenteuse si cela est nécessaire, a pour objectif de limiter cette morbi-mortalité. [11]

Jusque dans les années 2000, la prise en charge médicamenteuse reposait essentiellement sur les Anti-Diabétiques Oraux (ADO) à savoir les médicaments qui diminuent l'insulino-résistance (metformine) et ceux qui augmentent l'insulinosécrétion (sulfamides et glinides) en monothérapie ou bithérapie. Quand ces thérapeutiques étaient insuffisantes, un relais par insuline était pris, comme en témoigne la stratégie thérapeutique recommandée, en 2000, par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES, devenue la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2005). [12]

Dans un contexte de meilleure connaissance de l'utilisation des médicaments du diabète apparaît la notion d'ascension thérapeutique.

En 2006, les glinides, les glitazones et la notion de trithérapie orale sont apparues dans la stratégie thérapeutique recommandée par l'HAS [13]. L'empilement thérapeutique suit alors des arbres décisionnels précis avec de plus en plus de possibilités d'associations médicamenteuses. Ces recommandations ont été retirées en 2011. Les glitazones ont également été retirées du marché en 2011.

Les années suivantes sont marquées par l'apparition des incrétinomimétiques : les gliptines ou inhibiteurs de la DiPeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) utilisés per os et les analogues du GLP-1 utilisés par voie sous-cutanée. Leurs indications ont été définies lors de leurs Autorisations de Mises sur le Marché (AMM), puis précisées par les recommandations de 2013 de l'HAS [14] suite aux prises de positions de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'European Association for the Study of Diabetes (EASD). [15]

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

### **1. Du système incrétine aux analogues du GLP-1**

En 1906, Albert V. Moore émet l'hypothèse selon laquelle des hormones produites par la muqueuse intestinale pourraient stimuler la sécrétion d'insuline et ainsi diminuer la glycémie en réponse à l'ingestion de nutriments : les incrétines. [16]

Le terme « effet incrétine » apparaît lorsque les chercheurs constatent que la réponse insulinaire est plus importante si le glucose est administré par voie orale que par voie intraveineuse. 50 à 70 % de la sécrétion d'insuline en réponse à un repas serait liée à l'effet incrétine. [17]

La première incrétine, isolée en 1973, est nommée GastricInhibitory Polypeptide (GIP), pour sa capacité à inhiber la sécrétion d'acide gastrique. Elle devient plus tard le glucose-Dependent insulinotropic Peptide (DIP). La découverte de la seconde incrétine, le Glucagon-Like Peptide-1 ou GLP-1 date de 1984. [18]

L'ingestion d'un repas riche en glucides et acides gras entraîne la sécrétion du GLP-1. Cette sécrétion est rapide et biphasique comprenant une phase précoce de 10 à 15 minutes suivie d'une seconde phase plus longue de 30 à 60 minutes. La demi-vie du GLP-1 dans la circulation, après avoir été sécrété dans le liquide interstitiel puis déversé dans la circulation,

est très courte, de 60 à 90 secondes, du fait d'une dégradation extrêmement rapide de la molécule par une enzyme, la DPP-4. [19]

Le GLP-1 présente les propriétés pharmacologiques suivantes : [20-22]

- Au niveau du pancréas :
  - effet insulinosécréteur, glucose-dépendant, qui disparaît lorsque la glycémie est inférieure à 0,55 g/L.
  - inhibition de la sécrétion de glucagon.
  - activation de la transcription du gène de l'insuline et sa biosynthèse.
  - stimulation de la prolifération des cellules bêta et probable diminution de l'apoptose.
- Ralentissement de la vidange gastrique, de la sécrétion d'acides et réduction du péristaltisme intestinal par des mécanismes initiés par le nerf vague et par le système nerveux autonome.
- Action sur la régulation centrale de l'appétit : effet satiétogène par l'intermédiaire de récepteurs situés dans le système nerveux central, les GLP-1R.

L'effet incrétine semble diminuer au cours du diabète de type 2 : chez le diabétique de type 2, la concentration de GIP ou DDP serait normale, mais son effet serait altéré. La concentration de GLP-1 serait en revanche diminuée, mais son effet insulinothéropique serait conservé. L'administration de GLP-1 induirait une augmentation de la réponse insulinosécrétoire similaire à celle observée chez des sujets témoins. [23-25]

Les analogues du GLP-1 sont des peptides synthétiques similaires au GLP-1. Ils se fixent sur son récepteur et miment son action mais ont une demi-vie plus longue, leurs séquences peptidiques n'incluant pas le site de fixation de la DPP-4.

Plusieurs molécules font partie de la famille des analogues du GLP-1 : [26, 27]

- Les analogues de courte durée d'action, de moins de 24 heures, nécessitant 1 ou 2 injections par jour : Exénatide et Lixisenatide.
- Les analogues de longue durée d'action (plus de 24 heures) avec une molécule nécessitant une injection par jour (Liraglutide) et des molécules nécessitant une injection par semaine (Exénatide Long Acting Release, Taspoglutide (dont le développement a été

suspendu devant des effets indésirables gastro-intestinaux trop importants), Albiglutide et Dulaglutide).

Les analogues du GLP-1 font partie d'un plan de suivi national et d'un plan de gestion de risque européen.

## **2. Exénatide et liraglutide, les analogues du GLP-1 de notre étude**

L'exénatide (Byetta<sup>®</sup>) a reçu une AMM en France le 20 Novembre 2006 dans le « traitement du diabète de type 2 de l'adulte en association à la metformine et/ou à un sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux. ». [28]

Le liraglutide (Victoza<sup>®</sup>) a reçu une AMM en France le 30 Juin 2009 dans la même indication que l'exénatide et il pouvait également être utilisé avec l'association metformine-glitazone. [29]

L'utilisation des analogues du GLP-1 a été précisée en 2013 par les recommandations de l'HAS [14] : « Une utilisation en bithérapie en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant est recommandée dans les situations suivantes :

- Après une monothérapie par metformine ou sulfamide hypoglycémiant en cas d'intolérance ou de contre-indication aux sulfamides hypoglycémiant ou à la metformine et si l'écart à l'objectif d'HbA1c (hémoglobine glyquée, fraction HbA1c) est supérieur à 1 % avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) supérieur ou égal à  $30 \text{ kg.m}^{-2}$  ou en cas de prise de poids préoccupante sous insuline ou de survenue d'hypoglycémies.
- En cas d'échec de l'association orale metformine-sulfamide hypoglycémiant si l'IMC est supérieur ou égal à  $30 \text{ kg.m}^{-2}$  ou si la prise de poids sous insuline ou la survenue d'hypoglycémies sont une situation préoccupante.

Une utilisation en trithérapie est recommandée 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, lorsque l'IMC est supérieur ou égal à  $30 \text{ kg.m}^{-2}$  ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante. Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré une trithérapie orale incluant de la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, l'association metformine-sulfamide hypoglycémiant-analogue du GLP-1 peut être proposée si l'IMC est supérieur ou égal à  $30 \text{ kg.m}^{-2}$  ou si la prise de poids sous insuline est une situation préoccupante.

L'association insuline-analogue du GLP-1 relève d'un avis spécialisé. »

Lors de la rédaction des recommandations de 2013, seul l'exénatide était autorisé en association avec l'insuline et n'était pas remboursable par l'Assurance Maladie dans cette indication. Lors de la rédaction de cette thèse il n'y avait pas de document modifiant cette donnée.

Les principales méta-analyses réalisées sur les analogues du GLP-1 constatent une diminution moyenne de l'HbA1c de 0,6 à 1,5% avec une diminution de 0,97% par rapport au placebo, une non-infériorité par rapport aux autres antidiabétiques oraux et un effet persistant à 3 ans (diminution d'HbA1c se maintenant aux alentours de 1%), une diminution à la fois des glycémies à jeun et postprandiales et une perte de poids de 2 à 5 kg. [30, 31]

### 3. Exénatide

Isolé initialement à partir du venin du dragon de Gila, avec une homologie de 53% avec le GLP-1 natif, la dose initiale recommandée est de 5µg deux fois par jour, pendant au moins un mois afin d'améliorer la tolérance digestive. La posologie doit ensuite être augmentée à 10 µg deux fois par jour dans le but d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. L'injection, sous-cutanée, doit être réalisée dans l'heure précédant les 2 principaux repas de la journée (petit déjeuner et dîner en général, avec un intervalle de 6 heures minimum entre 2 injections). Sa demi-vie est de 2,4 heures. Son élimination est rénale. [28]

Les principales études versus placebo après échec des ADO ont été réalisées sur une durée de 30 semaines. Les ADO en association étaient la metformine dans l'étude 112 [32], un sulfamide dans l'étude 113 [33] et l'association metformine-sulfamide dans l'étude 115. [34]

	Etude 112- 10 µg	Etude 113-10 µg	Etude 115- 10 µg
<b>Variation d'HbA1c (%)</b>	-0,86 ± 0,110 (p<0,01)	-0,91 ± 0,110 (p<0,01)	-0,88 ± 0,080 (p<0,01)
<b>% de patients avec HbA1c ≤ 7% (%)</b>	46,4 (p<0,01)	41,3 (p<0,01)	33,5 (p<0,0001)
<b>Variation du poids (kg)</b>	-2,6 ± 0,44 (p<0,01)	-1,6 ± 0,30 (p<0,05)	-1,6 ± 0,21 (p<0,05)

Tableau 1 : Principaux résultats des études de phase III sur l'exénatide

Les études versus placebo ont montré une efficacité de l'exénatide avec une diminution du taux d'HbA1c de l'ordre de 0,9%. Les études ont été poursuivies par des études ouvertes, non

contrôlées. A 3 ans, la réduction d'HbA1c se maintenait (-1,1 ± 0,1% ; p< 0,0001). La perte de poids était de 5,3 ± 0,4 kg (p< 0,0001). [35]

Dans les études versus insuline [36-37], il n'y avait pas de différence significative de variation d'HbA1c. En revanche, il était constaté une différence de poids : prise de poids de 0,5 à 2,9kg avec l'insuline versus une perte de poids de 1,6 à 2,6kg avec l'exénatide.

Les résultats des principales méta-analyses sur l'exénatide retrouvent une réduction de l'HbA1c de 0,8 à 1,1% avec un effet à la fois sur les glycémies à jeun et postprandiales. La perte de poids est de 1 à 2,5 kg après 30 semaines et se maintient puisqu'elle est de 3 à 6 kg à 52 semaines et reste comparable à 3 ans. [26, 38]

#### 4. Liraglutide

La dose initiale recommandée est de 0,6 mg/j dans le but d'améliorer la tolérance gastro-intestinale. Après au moins une semaine de traitement, la posologie est augmentée à 1,2 mg puis peut être augmentée à 1,8 mg afin d'obtenir un meilleur contrôle glycémique. L'administration est sous-cutanée et à n'importe quel moment de la journée, en dehors des repas. Sa demi-vie est de 13 heures. Il a 97% d'homologie avec le GLP-1 natif. [30]

Le programme de développement clinique LEAD (Liraglutide Effects and Actions in Diabetes) du liraglutide repose sur 6 études dont les principaux résultats sont résumés dans le tableau suivant. [39- 45]

	$\Delta$ HbA1c (en %)	$\Delta$ poids (en kg)
<b>LEAD 1- 26sem.</b> L.1,2- Glimépiride	-1,1	-0,2
<b>LEAD 2- 26 sem.</b> L.1,2- Metformine	-1	-2,6
<b>LEAD 3 (monothérapie)</b>	-0,8	-2,5
<b>LEAD 4- 26 sem.</b> Met-Rosi-L.1,2	-1,5	-1,0
<b>LEAD 5- 26 sem.</b> L.1,8- Met- glim	-1.3	-1,8
<b>LEAD 6- 26 sem.</b> L.1,8 - Met et/ou glim	-1,1	-3,2

Tableau 2 : Principaux résultats des études de phase III sur le liraglutide

Il n'y avait pas de différence significative quand le liraglutide était comparé à l'insuline. Les différences de variations d'HbA1c et de poids étaient significatives dans les différentes études LEAD lorsque le liraglutide était comparé au placebo sauf la variation de poids dans LEAD 1. Les résultats des principales méta-analyses sur le liraglutide retrouvent une diminution de l'HbA1C de 1,6% et une perte de poids de 2,5kg sur 30 semaines d'études. [27, 38]

### **5. Effets secondaires des analogues du GLP-1[38, 46]**

- Hypoglycémies légères à modérées essentiellement en association avec un sulfamide hypoglycémiant.
- Troubles gastro-intestinaux (45 à 50% des patients) : nausées doses-dépendantes notamment en début de traitement (30%), vomissements (10%), diarrhées (12%), dyspepsie, diminution de l'appétit, reflux gastro-œsophagien.
- Éruptions cutanées (2 à 5%).
- Immunogénicité : 40% des patients développent un faible taux d'Anticorps (Ac)-antiexénatide sans conséquence sur l'HbA1C. 6% développent de forts taux d'Ac, la moitié de ces patients ont néanmoins une diminution de leur HbA1C. Le liraglutide paraît moins immunogène que l'exénatide (homologie avec le GLP1 natif moins importante).
- Insuffisances rénales.
- Pertes de poids excessives exposant aux lithiases biliaires.
- Pancréatites, cancers du pancréas dont l'imputabilité est en cours d'exploration.
- Goitres, augmentation des concentrations plasmatiques de calcitonine et cancers de la thyroïde ont été rapportés sous liraglutide sans qu'une réelle imputabilité ne puisse être établie dans l'état actuel des connaissances.

## **E. Médecin traitant et diabète de type 2**

Le médecin traitant est au centre de la prise en charge du diabète : 87% des patients diabétiques sont pris en charge exclusivement par leurs médecins traitants avec en moyenne 9 visites par an. [47]

Le médecin traitant joue un rôle majeur en matière de prévention. Il dispense des conseils d'hygiène de vie (alimentation et activité physique adaptée) et dépiste de manière précoce un excès de poids, mesure préventive impérative.

Il reconnaît les patients qui relèvent du dépistage opportuniste ciblé et reconnaît les signes d'un syndrome cardinal en phase aiguë, comme recommandé par l'ANAES en 2003. [48]

Il lui revient la lourde tâche de l'annonce de la maladie, de l'information sur le diabète de type 2 et de l'éducation thérapeutique.

Il déclare la maladie puis gère le suivi des traitements médicaux et des mesures hygiéno-diététiques, des éventuelles complications et de leurs dépistages ainsi que des facteurs de risque cardio-vasculaire associés.

Enfin, il oriente et coordonne les éventuels acteurs (diabétologues, spécialistes d'organes, pédicures, infirmières...) tout en gardant l'objectif de rendre le patient acteur de sa pathologie.

## **F. Problématique et objectifs de l'étude**

Les principales études sur les analogues du GLP-1 ont été réalisées sur de courtes durées et dans des conditions d'études cliniques classiques de phase III. Comme pour tout traitement, il est important de connaître l'efficacité et la tolérance des analogues du GLP-1 en situation réelle d'utilisation sur un plus long terme.

Plusieurs études de pratique courante sont en cours ou terminées au niveau national et international, la plupart évaluent des patients naïfs d'insuline. [49-53]

Peu d'études évaluent les opinions et expériences des patients traités et de leurs médecins traitants, pourtant utilisateurs et acteurs centraux. [54- 57]

L'objectif principal était l'évaluation de la poursuite à 3 ans du traitement par analogue du GLP-1.

Les objectifs secondaires étaient la recherche de la cause d'arrêt du traitement, la réévaluation intermédiaire au 6<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> mois des données métaboliques et pondérales, ainsi que l'étude des expériences et opinions des patients et de leurs médecins traitants.

Nous avons également réalisé des analyses en sous-groupes pour les patients qui poursuivaient le traitement à 3 ans.

# III-PATIENTS ET METHODE

---

## A. Schéma de l'étude

L'étude comportait une analyse observationnelle, descriptive, rétrospective et deux questionnaires d'opinion et d'expérience.

La population de l'étude correspondait à tous les patients pour lesquels un traitement par analogue du GLP-1, exénatide ou liraglutide, avait été débuté au C.H de Tarbes, par un diabétologue, au cours d'une hospitalisation durant la période du 01/01/2010 au 31/12/2010.

Le nom des patients était retrouvé via le logiciel de prescription de l'hôpital, *Génois®*, à partir des données de date et de traitement.

Les questionnaires d'opinion et d'expérience étaient destinés aux patients qui avaient débuté le traitement par analogue du GLP-1 [annexe I] et aux médecins traitants des patients au moment de l'initiation du traitement [annexe II].

## B. Evaluation des données recueillies

### 1. Etude observationnelle

Le recueil des données médicales a été réalisé de manière rétrospective à partir du dossier médical informatique de l'hôpital, *Crossway®*. Les données manquantes ont été recueillies auprès des médecins traitants, des laboratoires d'analyses médicales et auprès des patients. Un accord verbal préalable était recherché avant de contacter les laboratoires. Les données recueillies au cours de l'hospitalisation étaient :

- Population de l'étude : âge, sexe, durée d'évolution du diabète.
- Facteurs de risque cardio-vasculaire associés.
- Complications du diabète : rétinopathie, néphropathie, neuropathie, atteinte cardio-vasculaire, pied diabétique.

- Données biologiques : HbA1C, bilan rénal, bilan des anomalies lipidiques, bilan hépatique.
- Données anthropométriques : poids, taille, IMC.
- Données thérapeutiques : traitements en cours (diabète, HTA, dyslipidémie).
- Effets secondaires immédiats et tolérance initiale.
- Etude de la poursuite du traitement en sortie d'hospitalisation.

L'évaluation finale était réalisée au 36<sup>ème</sup> mois, soit après 3 ans de suivi à partir de la date d'introduction du traitement.

Les réévaluations intermédiaires devaient être réalisées au 6<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> mois. Un écart allant jusqu'à trois mois par rapport à la date de référence était toléré. Le recueil des données comportait les informations suivantes :

- Etude de la poursuite du traitement par analogue du GLP-1 et de l'éventuelle cause d'arrêt. Si le traitement était interrompu, nous arrêtons le recueil des données en date de l'arrêt.
- Réévaluation des facteurs de risque cardio-vasculaire, des complications et des données biologiques, anthropométriques et thérapeutiques.

Les facteurs de risque cardio-vasculaire correspondaient à ceux retenus par l'HAS [16] :

<b>Age</b>	> 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme
<b>Antécédents familiaux d'accident cardio-vasculaire précoce</b>	infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ; infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin, antécédents familiaux d'AVC constitué précoce (< 45 ans)
<b>Tabagisme</b>	actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
<b>HTA</b>	permanente, traitée ou non
<b>Dyslipidémie</b>	Traitée ou HDL-cholestérol $\leq$ 0,4 g/l ou LDL-cholestérol > 1,60 g/l
<b>Microalbuminurie</b>	> 30 mg/24 heures

**Tableau 3 : Facteurs de risque cardio-vasculaire retenus**

Un facteur de risque cardio-vasculaire était soustrait si le HDL-c était supérieur ou égal à 0,60g/l.

Les objectifs tensionnels et de LDL-c correspondaient aux recommandations de l'HAS [13] :

- L'objectif tensionnel était une TA inférieure ou égale à 130/80.
- L'objectif de LDL-c était :

<b>&lt; 1,9 g/l</b>	en l'absence de facteur de risque additionnel et de complication microangiopathique du diabète et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans
<b>&lt; 1,6 g/l</b>	chez les patients présentant au plus un facteur de risque additionnel
<b>&lt; 1,3 g/l</b>	chez les patients présentant au moins deux facteurs de risque additionnels avec un diabète évoluant depuis moins de 10 ans
<b>&lt;1,0g/l</b>	chez les patients à haut risque c'est-à-dire avec atteinte rénale ou avec au moins deux facteurs de risque ou évoluant depuis plus de 10 ans

**Tableau 4 : Objectifs LDL-c retenus**

Les complications du diabète que nous recherchions étaient la rétinopathie, la néphropathie, les complications neurologiques et cardio-vasculaires et enfin le « pied diabétique », c'est-à-dire une lésion de pied diabétique de grade 2 ou 3.

L'ensemble des données ont été regroupées sur tableau Excel puis analysées. Nous avons analysé les patients pour lesquels nous disposions de l'ensemble des valeurs d'HbA1c et de poids aux différentes évaluations (intermédiaires et finales) et/ou l'information sur la poursuite ou l'arrêt du traitement. Les patients « perdus de vue » n'étaient pas pris en compte dans l'analyse dès le début de l'étude.

Le critère principal d'évaluation était la poursuite du traitement par analogue du GLP-1 à 3 ans.

Les critères secondaires d'évaluation étaient la recherche de la cause de l'éventuel arrêt du traitement, l'évolution de l'HbA1c et du poids et l'analyse des effets indésirables.

Nous avons également réalisé des analyses en sous-groupes pour les patients qui poursuivaient le traitement à M36 ; évaluation selon le traitement antérieur à l'analogue du GLP-1, l'ancienneté du diabète, l'analogue du GLP-1 débuté et selon les valeurs d'HbA1c et d'IMC « extrêmes ». L'objectif était de préciser la population cible des analogues du GLP-1.

## 2. Questionnaire

Le questionnaire a été créé via *googleform*®. L'analyse des données a également été réalisée via *googleform*®.

L'analyse du questionnaire faisait partie des critères secondaires d'évaluation. Nous recherchions à évaluer les expériences des patients et des médecins traitants d'une part et la confiance accordée par les médecins traitants aux analogues du GLP-1 d'autre part.

- Réalisation du questionnaire destiné aux patients:

Après un premier contact téléphonique dont le but était d'expliquer notre démarche, le patient pouvait répondre soit au cours du même entretien, soit lors d'un second entretien téléphonique, ou le questionnaire lui était transmis par mail ou par courrier postal selon son souhait. Les envois étaient accompagnés d'une lettre explicative [annexe III]. Nous faisons jusqu'à trois relances en l'absence de réponse.

- Réalisation du questionnaire destiné aux médecins :

Un premier contact téléphonique était pris via la secrétaire médicale ou le médecin traitant selon les situations. Il était systématiquement proposé de répondre par téléphone. Avec l'accord du médecin traitant ou de la secrétaire médicale, le lien internet du questionnaire était alors envoyé par mail ou par courrier postal si la réponse téléphonique n'était pas possible. Une note explicative était associée [annexe IV]. Après le contact téléphonique initial, quatre relances étaient réalisées en l'absence de réponse.

Lorsque les médecins ou patients ne répondaient pas directement via internet, nous transposions nous même les réponses sur le lien avec une vérification pour chaque questionnaire.

## C. Analyses statistiques

Nous avons réalisé une analyse descriptive des variables quantitatives recueillies avec calcul des pourcentages, des moyennes et de leurs écarts-types.

La normalité des valeurs d'âge, d'ancienneté du diabète, d'HbA1c et de poids a été vérifiée par un *test Q-Q plot* via *Excel*®.

Le seuil de signification des tests statistiques a été fixé à 5%. Nous avons utilisé pour nos analyses univariées pour les séries appariées un *test t de student* pour séries appariés, avec analyse de p en unilatéral pour les évaluations des données pour lesquelles un sens d'évolution était attendu. Une analyse bilatérale était utilisée dans les autres cas. Pour les analyses de séries indépendantes, nous avons également utilisé un *test t de student* mais pour séries indépendantes.

Le logiciel de statistique *R*® via *BiostaTGV*® a été utilisé pour les tests statistiques.

# IV- RESULTATS

---

## A. Résultats de l'étude observationnelle

### 1. Population de l'étude

65 patients ont débuté un traitement par analogue du GLP-1 au cours d'une hospitalisation dans le service de diabétologie durant l'année 2010. 6 patients (9%) ont été perdus de vue, leurs données n'ont pas été prises en compte dans l'analyse.

#### a. Caractéristiques générales de la population

Nous avons analysé 59 patients : 28 hommes (47%) et 31 femmes (53%). L'âge moyen était de  $60,6 \pm 9,8$  ans et la durée moyenne d'évolution du diabète était de  $11,4 \pm 7$  ans. L'HbA1c moyenne était de  $8,4 \pm 1,5\%$ , le poids de  $101,5 \pm 24$ kg et l'IMC de  $36,4 \pm 8,6$  kg.m<sup>-2</sup> (17,8 kg.m<sup>-2</sup> à 72,4 kg.m<sup>-2</sup>). 24 patients (41%) ont débuté un traitement par liraglutide et 35 patients (59%) ont débuté un traitement par exénatide.

#### b. Bilans biologiques, facteurs de risque cardio-vasculaire associés et complications du diabète

- Données biologiques :

Créatininémie (µmol/l)	78,4 ± 18,4
Cholestérol total (g/l)	1,72 ± 0,33
LDLc (g/l)	0,98 ± 0,3
HDLc (g/l)	0,45 ± 0,1
Triglycérides (g/l)	1,6 ± 1

Tableau 5 : Données biologiques avant introduction d'un analogue du GLP-1

40 patients (68%) avaient une fonction rénale considérée comme normale, 13 patients (22%) présentaient une insuffisance rénale minime (Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) 60-89ml/mn) et 6 patients (10%) présentaient une insuffisance rénale modérée.

45 patients (76%) avaient un bilan hépatique normal, 7 patients (12%) présentaient une cytolyse à 2N en moyenne et 7 patients (12%) présentaient une cholestase à 2N également.

- Facteurs de risque cardio-vasculaire :

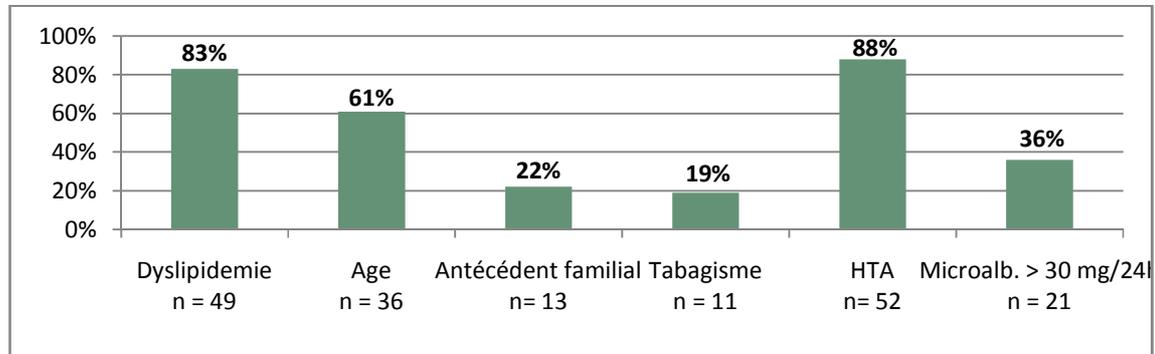


Figure 1: Facteurs de risque cardio-vasculaire

Tous les patients présentaient au moins un facteur de risque cardio-vasculaire. 46 des 49 patients qui présentaient une dyslipidémie étaient traités. 38 patients avaient un LDL dans les objectifs recommandés dont 26 des patients traités.

La moitié des patients qui avaient un antécédent d'HTA avaient une TA supérieure à 130/80mmHg.

3 patients ne présentaient qu'un seul facteur de risque cardio-vasculaire, 13 en présentaient 2, 19 en présentaient 3 et 4 et enfin 5 patients présentaient 5 facteurs de risque cardiovasculaire.

- Complications du diabète :

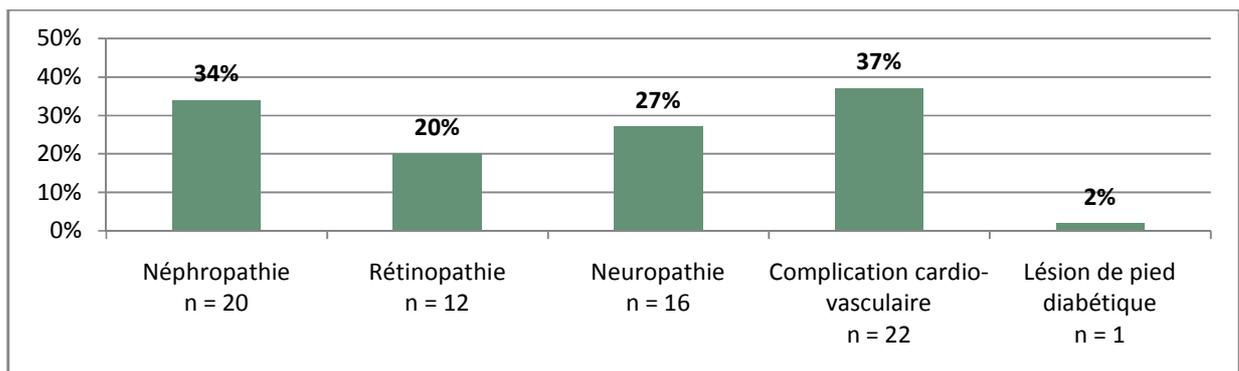


Figure 2 : Complications du diabète

44 patients (75%) présentaient au moins une complication du diabète, 25 patients ne présentaient qu'une seule complication du diabète, 12 patients en présentaient 2, 6 patients en présentaient 3 et un patient en présentait 4.

### c. Données thérapeutiques

<b>Monothérapie n (%)</b>	5 (8%)	<b>Quadrithérapie n (%)</b>	1 (2%)
<b>Bithérapie n (%)</b>	8 (14%)	<b>Pentathérapie n (%)</b>	1 (2%)
<b>Trithérapie n (%)</b>	7 (12%)	<b>Insulinothérapie n (%)</b>	37 (63%)

Tableau 6 : Mode de traitement avant introduction d'un analogue du GLP-1

Les patients traités en monothérapie étaient traités par metformine ou par un insulinosécréteur (sulfamide ou glinide). Les patients en bithérapie étaient traités par une association metformine-sulfamide ou glinide dans la plupart des cas. Les patients en trithérapie ou plus (4 ou 5 ADO) étaient traités par une association metformine-sulfamide-inhibiteur de la DPP4 et/ou glitazone ou et/ou acarbose.

Les patients traités par insulinothérapie représentaient la majorité des patients (63%). Ils étaient traités par insuline seule (7 patients) ou en association avec des ADO (30 patients) (metformine, sulfamide, acarbose).

Pour 9 patients, il y a eu une co-prescription analogue du GLP-1-insuline dès l'introduction du traitement. Le traitement par insuline a donc été remplacé par un analogue du GLP-1 pour 28 patients de l'étude (50%).

Nous avons recherché les motifs de prescription dans les dossiers des patients.

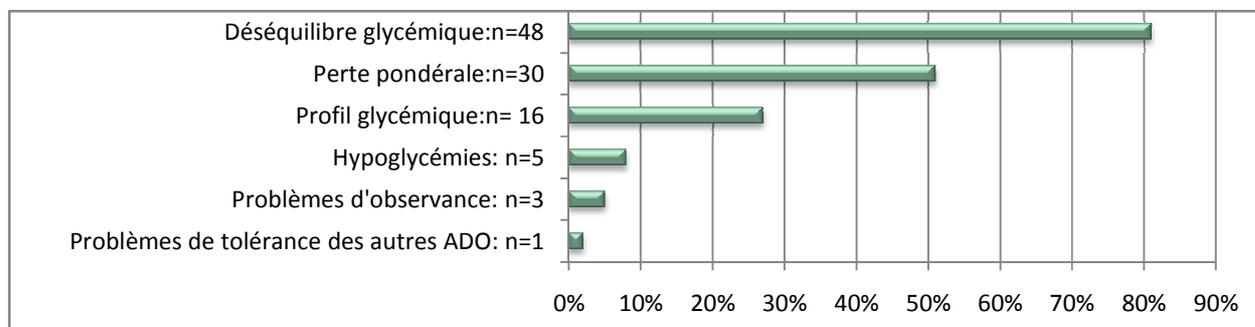


Figure 3: Motifs de prescription d'un analogue du GLP-1

Les raisons étaient multiples pour la plupart des patients. Le motif principal indiqué dans les dossiers était le déséquilibre glycémique. Lorsque le motif perte pondérale était indiqué, il était souvent précisé un rapport avec une prise de poids sous insuline. Le motif « profil glycémique » correspondait à des hyperglycémies postprandiales et conduisait à la prescription d'exénatide.

Pour les 14 patients (24%) ayant une HbA1c initiale  $\leq 7\%$ , les motifs de prescription retenus étaient l'objectif de perte pondérale et les hypoglycémies.

Pour les 9 patients (15%) ayant un IMC <30, le motif de prescription était le déséquilibre glycémique sous traitement maximal.

#### d. Profil diabétique de notre population

Nous présentons ici les valeurs moyennes d'HbA1c, de poids et d'IMC des patients en fonction de différents critères qui nous ont permis de préciser le profil diabétique des patients de l'étude.

	n (%)	HbA1c (%)	Poids (%)	IMC (%)
<b>Analogue débuté</b>				
<b>Exénatide n (%)</b>	24 (41%)	8,7±1,3	102,3±25,1	36±7,8
<b>Liraglutide n (%)</b>	35 (59%)	7,9±1,6	100,3±22,7	36,9±9,8
<b>Traitement antérieur</b>				
<b>ADO</b>	22 (37%)	8,3±1,9	100,6±27,6	37±10,3
<b>Insuline</b>	37 (63%)	8,4±1,2	102,0±21,8	36,0±7,5
<b>Ancienneté du diabète</b>				
<b>&lt;10 ans</b>	24 (41%)	8,1±1,8	100±21,8	35,4±5,9
<b>≥10 ans</b>	35 (59%)	8,6±1,3	103,4±35,8	37,5±10,1
<b>Valeurs extrêmes</b>				
<b>HbA1c≤7%</b>	14 (24%)	6,6±0,4	107,8±26,7	38,7±8,7
<b>HbA1c&gt;8%</b>	36 (61%)	9,3±1,0	101,6±26,7	35,9±8,9
<b>IMC&lt;30</b>	9 (15%)	8,9±1,3	75,2±16	26,4±3,9
<b>IMC≥40</b>	14 (24%)	8,3±2,0	129,2±22,2	47,8±9,2

Tableau 7: Profil diabétique de notre population

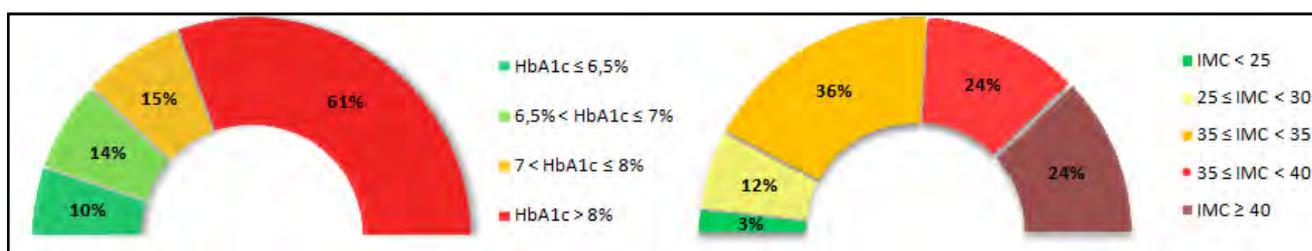


Figure 4 : Répartition des HbA1c et IMC avant introduction du traitement

## 2. Evaluation à 3 ans

### a. Poursuite du traitement

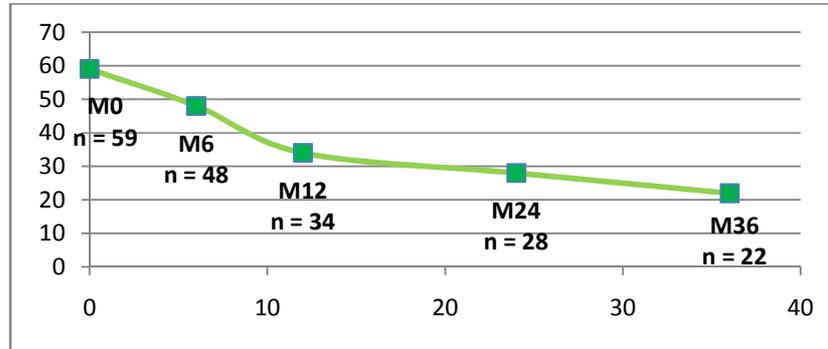


Figure 5 : Evolution du nombre de patients poursuivant le traitement en fonction du temps (mois)

22 patients poursuivaient le traitement à 3 ans soit un taux de poursuite de 37%. 68% des arrêts ont eu lieu au cours de la première année (25/37).

Les causes d'arrêts étaient l'échec pour 26 patients (70%), l'intolérance digestive pour 8 patients (22%), un amaigrissement excessif pour 3 patients (8%), l'élévation de la lipasémie dans un cas, la prescription hors AMM dans un cas, l'apparition d'hypoglycémies invalidantes dans un cas et le décès d'un patient. Les causes étaient multiples dans plusieurs cas. Nous n'avons pas retrouvé la cause de l'arrêt dans 2 cas.

Au cours de l'étude, 2 patients sont décédés sans qu'un rapport avec le traitement ne soit retrouvé.

A l'arrêt de l'analogue du GLP-1, un relais avait été pris par insuline seule ou en association avec un ADO pour 28 patients (76%), un traitement par ADO en association pour 5 patients (14%) et l'utilisation d'un autre analogue du GLP-1 en association avec un ou plusieurs ADO pour 4 patients (11%).

Durant l'étude, une insulinothérapie a été ajoutée au traitement par analogue du GLP-1 pour 12 patients et un ADO a été ajouté pour 13 patients. Un traitement ADO a été interrompu pour 9 patients et par insuline pour 1 patient. La posologie du liraglutide a été majorée à 1,8 mg pour 12 patients.

Au 36<sup>ème</sup> mois, 11 patients étaient traités en association avec des ADO (50%) et 11 patients en association avec de l'insuline (50%).

### b. Evolution glycémique et pondérale

	HbA1c (%)	$\Delta$ HbA1c (%)	IMC (kg.m <sup>-2</sup> )	Poids (kg)	$\Delta$ poids (kg)
<b>M0</b>	8,24±1,8	-	38,6±11,5	109,6±29,7	-
<b>M6</b>	<b>7,6±1,3</b>	<b>-0,6±1,2, p=0,02</b>	36,6±10,8	<b>104,6±26</b>	<b>-5,1 ±7,4, p=0,002</b>
<b>M12</b>	<b>7,5±1,1</b>	<b>-0,8±1,7, p=0,03</b>	36±10	<b>102,3±27,3</b>	<b>-7,4±8,4, p&lt;0,001</b>
<b>M24</b>	7,7±1,3	-0,5±1,8, p=0,09	35,6±10	<b>100,3±27</b>	<b>-9,4±10, p&lt;0,001</b>
<b>M36</b>	8±1,8	-0,27±1,9, p=0,26	34,3±9,5	<b>98,3±26,2</b>	<b>-11,3±11, p&lt;0,001</b>

Tableau 8 : Evolution des HbA1c et pondérale des patients poursuivant le traitement au 36<sup>ème</sup> mois  
(Réduction significative en gras)

Une diminution d'HbA1c  $\geq 0,1\%$  par rapport à l'HbA1c initiale était constatée pour 11 patients (50%) et  $\geq 0,5\%$  pour 7 patients (32%).

La variation moyenne d'HbA1c était de  $-0,27\%$  ( $p=0,26$ ) au 36<sup>ème</sup> mois. La diminution d'HbA1c était significative au 6<sup>ème</sup> ( $\Delta=-0,6$ ,  $p=0,02$ ) et 12<sup>ème</sup> mois ( $\Delta=-0,8$ ,  $p=0,03$ ) mais ne l'était plus au 24<sup>ème</sup> mois ( $\Delta=-0,5$ ,  $p=0,09$ ).

19 patients (86%) avaient perdu du poids ( $\geq 2$  kg) par rapport à leur poids initial.

La variation de poids était de  $-11,3\text{kg}$  au 36<sup>ème</sup> mois. Elle était de  $-5,1\text{kg}$  au 6<sup>ème</sup> mois,  $-7,4\text{kg}$  au 12<sup>ème</sup> mois et  $-9,4\text{kg}$  au 24<sup>ème</sup> mois. La perte pondérale était significative dès le 6<sup>ème</sup> mois.

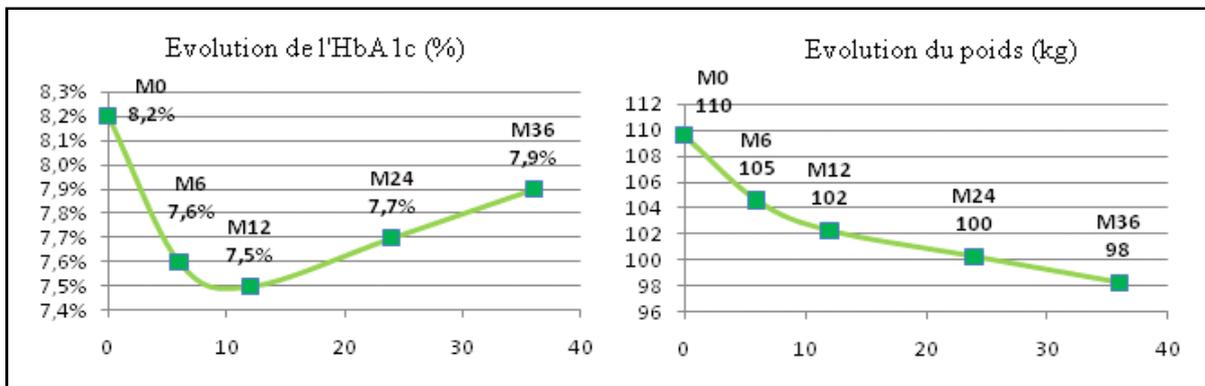


Figure 6 : Evolution glycémique et pondérale au cours de l'étude

### c. Répartition des HbA1c et IMC au cours de l'étude

- Avant l'initiation du traitement :

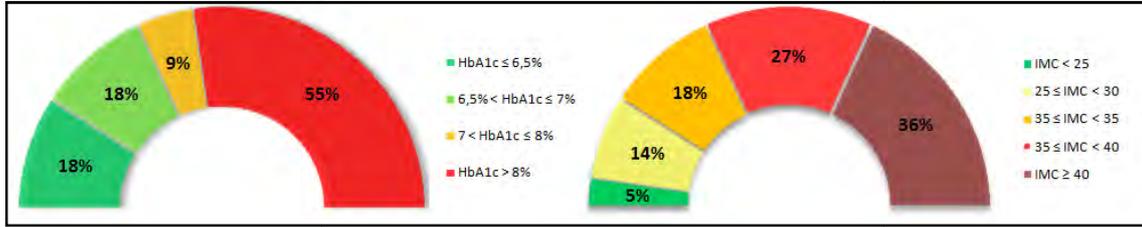


Figure 7 : Répartition des HbA1c et IMC avant l'initiation du traitement

8 patients (36%) avaient une HbA1c ≤ 7% et 12 patients (55%) > 8%.

4 patients (19%) avaient un IMC < 30 et 8 patients (36%) ≥ 40.

- Au 6<sup>ème</sup> mois :

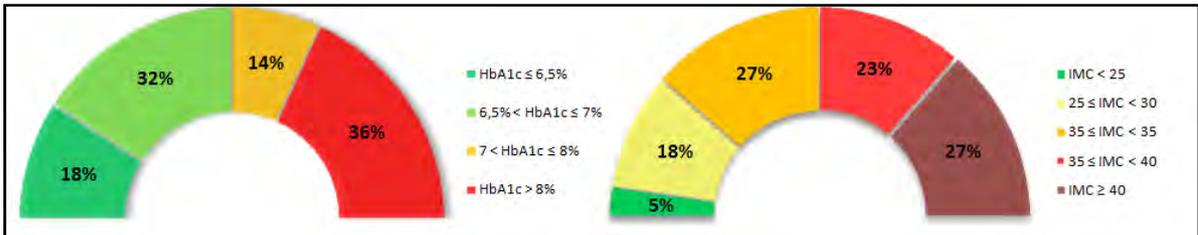


Figure 8 : Répartition des HbA1c et IMC au 6<sup>ème</sup> mois

11 patients (50%) avaient une HbA1c ≤ 7% et 8 patients (36%) > 8%.

5 patients (23%) avaient un IMC < 30 et 6 patients (27%) ≥ 40.

- Au 12<sup>ème</sup> mois :

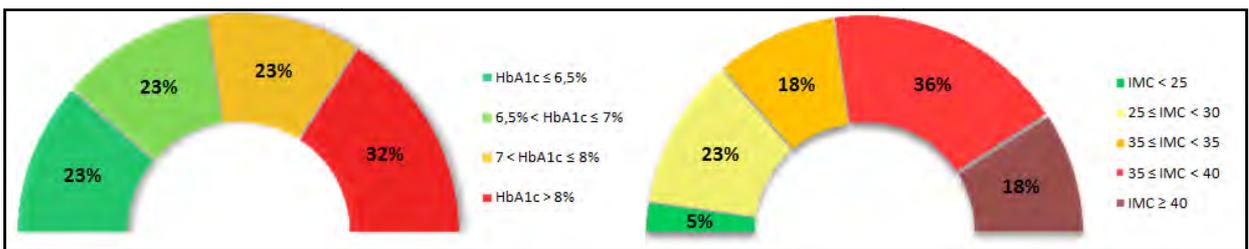


Figure 9 : Répartition des HbA1c et IMC au 12<sup>ème</sup> mois

10 patients (46%) avaient une HbA1c ≤ 7% et 7 patients (32%) > 8%.

6 patients (28%) avaient un IMC < 30 et 4 patients (18%) ≥ 40.

- Au 24<sup>ème</sup> mois :

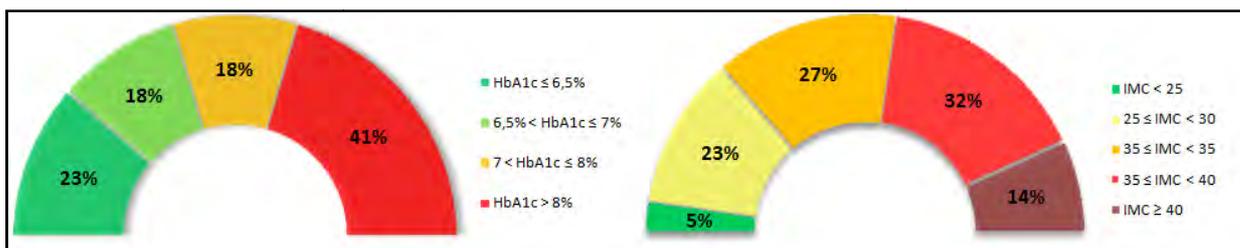


Figure 10 : Répartition des HbA1c et IMC au 24<sup>ème</sup> mois

9 patients (41%) avaient une HbA1c  $\leq 7\%$  et 9 patients (41%)  $> 8\%$ .

6 patients (28%) avaient un IMC  $< 30$  et 3 patients (14%)  $\geq 40$ .

- Au 36<sup>ème</sup> mois :

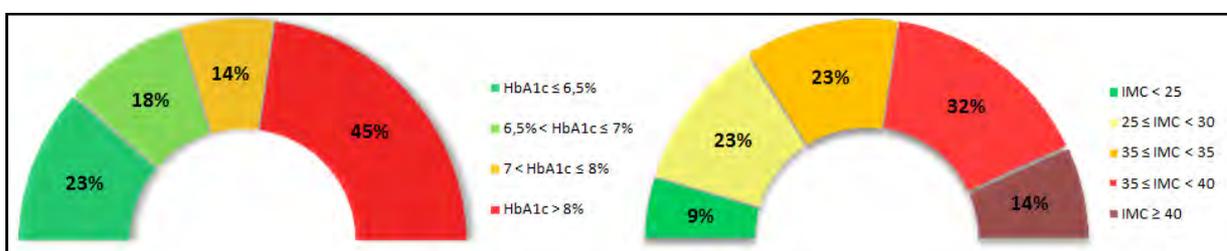


Figure 11: Répartition des HbA1c et IMC au 36<sup>ème</sup> mois

9 patients (41%) avaient une HbA1c  $\leq 7\%$  et 10 patients (45%)  $> 8\%$ .

7 patients (32%) avaient un IMC  $< 30$  et 3 patients (14%)  $\geq 40$ .

#### d. Effets indésirables

25 patients (38%) ont décrit un ou plusieurs effets indésirables, qui ont été retrouvés parfois sur plusieurs consultations. Les effets indésirables les plus fréquents étaient digestifs, avec 23 patients en ayant signalés (35%). Dans la plupart des cas, ces effets ont disparus en quelques semaines.

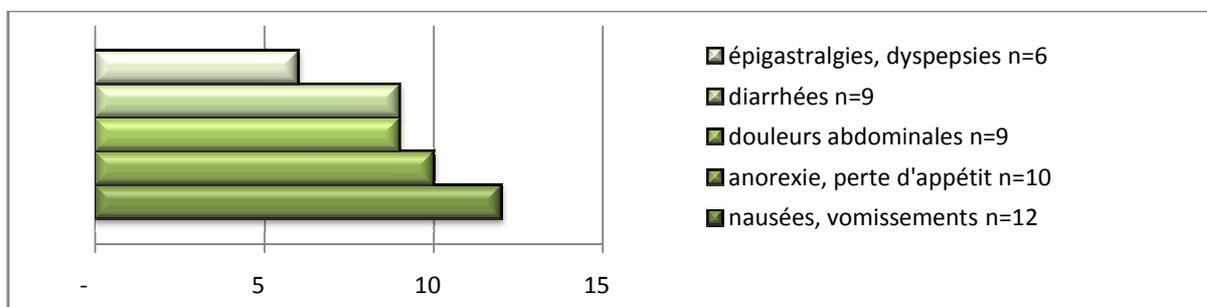


Figure 12 : Effets indésirables constatés au cours de l'étude

**e. Evolution des facteurs de risque cardio-vasculaire et des complications du diabète**

Nous avons constaté l'apparition de 13 nouveaux facteurs de risque cardio-vasculaire : 5 dyslipidémies et 8 patients avaient atteint l'âge seuil. La proportion de patients dont la TA était élevée est restée stable tout au long de l'étude, aux alentours de 60% des patients.

22 nouvelles complications du diabète ont été constatées au cours de l'étude : 3 néphropathies, 4 rétinopathies, 8 neuropathies, 5 complications cardio-vasculaires et une lésion de pied diabétique.

**3. Analyse en sous-groupes**

Nous avons réalisé des analyses en sous-groupes pour les patients qui poursuivaient le traitement à 3 ans.

**a. Analyse selon le traitement antérieur à l'analogue du GLP-1**

	Population générale	ADO	Insulinothérapie
<b>n M0 / n M36</b>	59 / 22	22 / 11	37 / 11
<b>Poursuite du traitement (%)</b>	37%	50%	30%

Tableau 9 : Poursuite du traitement selon le traitement initial

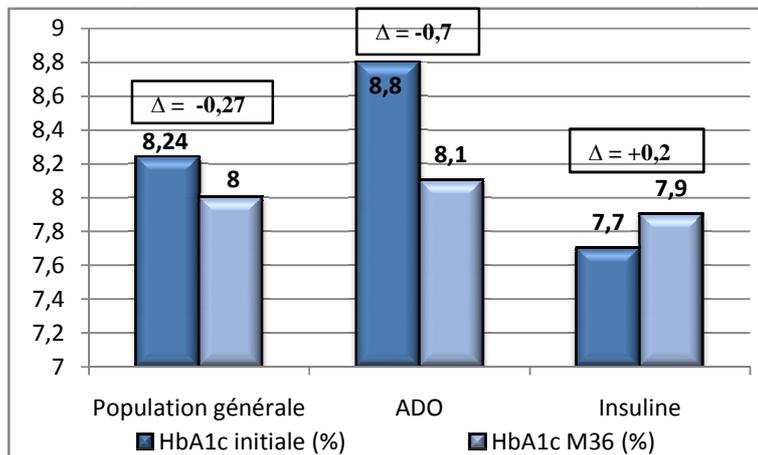


Figure 13 : Evolution de l'HbA1c (avant initiation et à 3 ans) selon le traitement antérieur

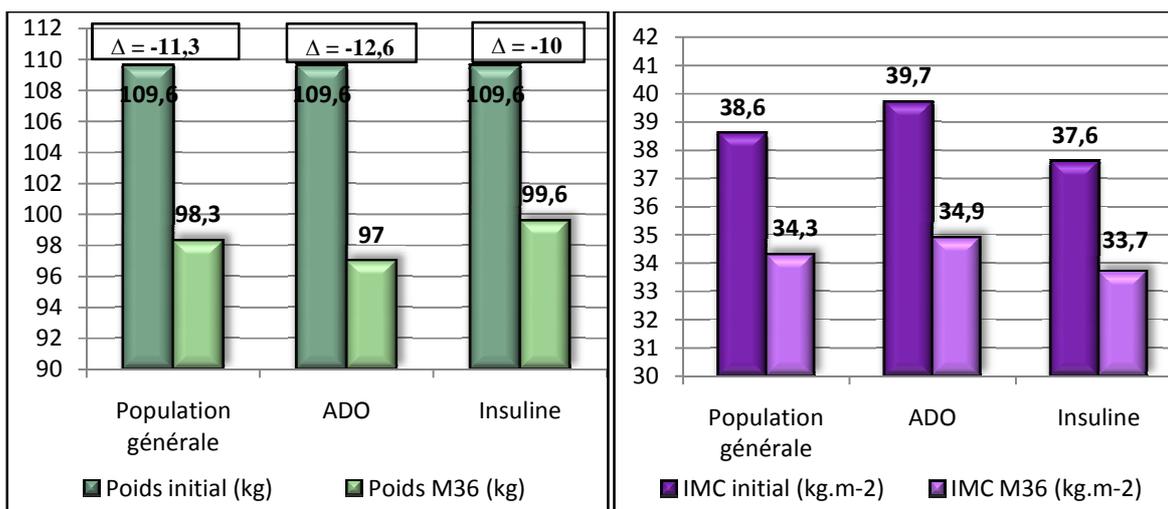


Figure 14 : Evolution du poids et de l'IMC (avant initiation et à 3 ans) selon le traitement antérieur

Les patients traités initialement par ADO poursuivaient plus le traitement que ceux traités initialement par insuline.

La variation d'HbA1c allait dans un sens de réduction pour les patients traités antérieurement par ADO alors que nous constatons une augmentation de l'HbA1c pour ceux traités par insuline.

Les variations d'HbA1c ( $p=0,27$ ) et de poids ( $p=0,6$ ) entre les sous-groupes n'étaient pas statistiquement différentes.

#### b. Analyse selon la durée d'évolution du diabète

	Population générale	< 10 ans	≥10 ans
<b>n M0 / n M36</b>	59 / 22	24 / 12	35 / 10
<b>Poursuite du traitement (%)</b>	37%	50%	29%

Tableau 10: Poursuite du traitement selon la durée d'évolution du diabète

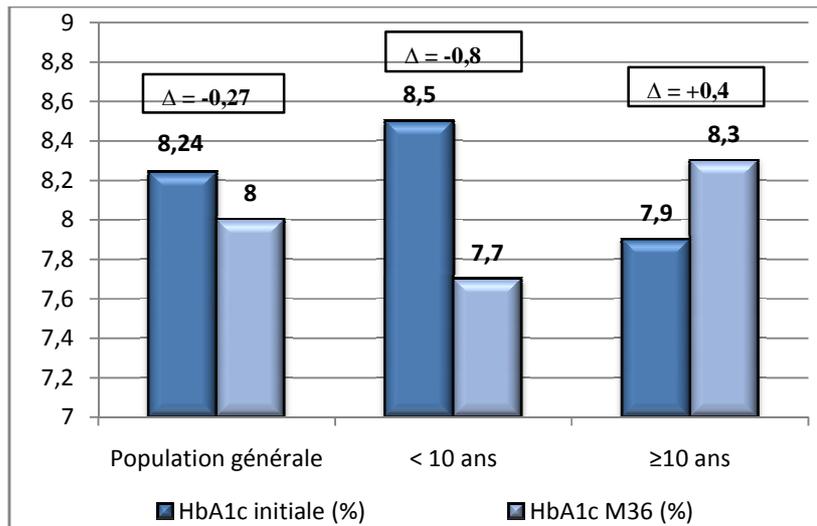


Figure 15 : Evolution de l'HbA1c (avant initiation et à 3 ans) selon la durée d'évolution du diabète

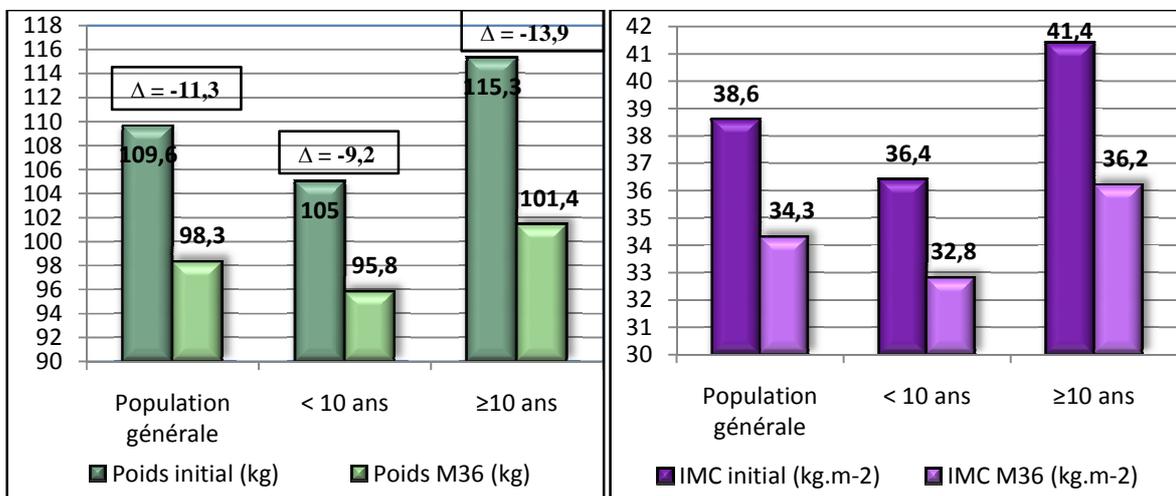


Figure 16 : Evolution de l'HbA1c (avant initiation et à 3 ans) selon la durée d'évolution du diabète

Les patients dont le diabète évoluait depuis moins de 10 ans poursuivaient plus le traitement et présentaient une tendance à la réduction d'HbA1c alors que l'HbA1c augmentait pour ceux dont le diabète évoluait depuis plus de 10 ans.

Les variations d'HbA1c et de poids n'étaient pas statistiquement différentes entre les sous-groupes d'ancienneté du diabète.

### c. Analyse selon l'analogue du GLP-1 débuté

	Population générale	Exénatide	Liraglutide
n M0 / n M36	59 / 22	35 / 13	24 / 9
Poursuite du traitement (%)	37%	37%	38%

Tableau 11: Poursuite du traitement selon l'analogue du GLP-1 utilisé

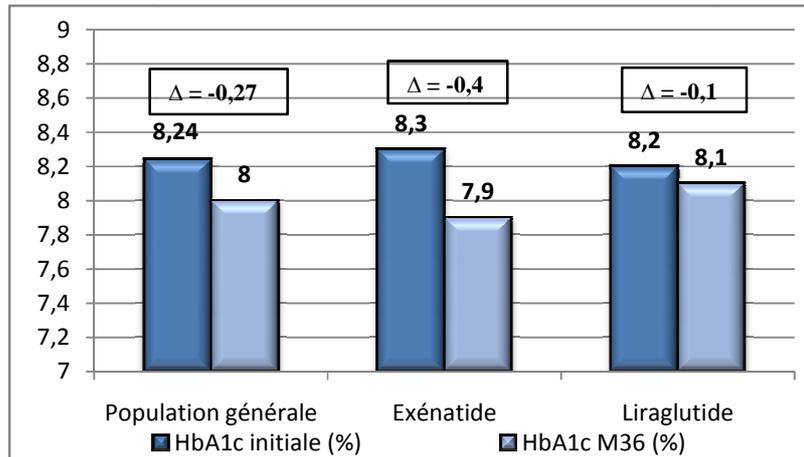


Figure 17 : Evolution de l'HbA1c (avant initiation et à 3 ans) selon l'analogue du GLP-1

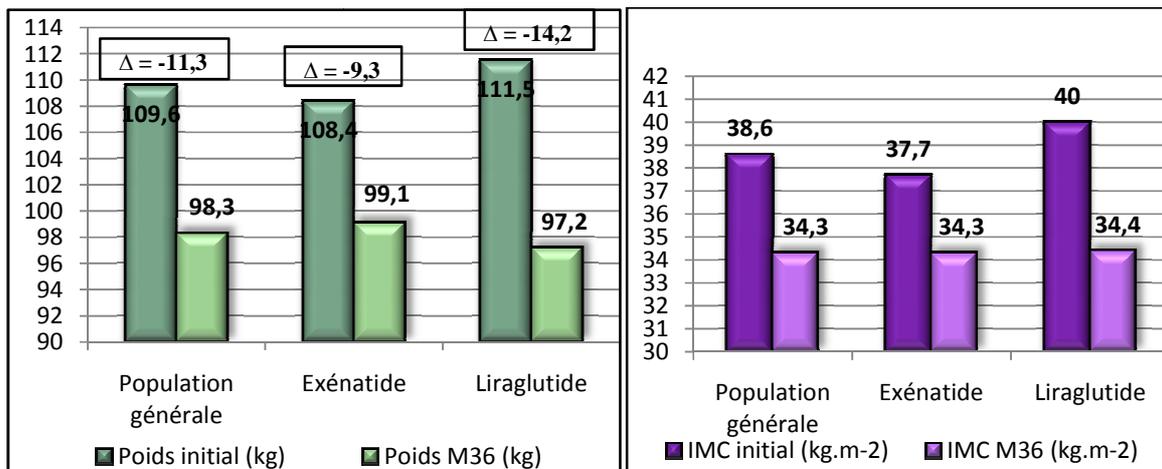


Figure 18 : Evolution du poids et de l'IMC (avant initiation et à 3 ans) selon l'analogue du GLP-1

La poursuite du traitement était comparable entre les groupes.

Les variations d'HbA1c (p=0,74) et de poids (p=0,9) n'étaient pas statistiquement différentes que le patient soit traité par exénatide ou liraglutide.

**d. Analyse selon les valeurs « extrêmes » d'HbA1c et d'IMC**

	Population générale	HbA1c≤7%	HbA1c>8%	IMC<30	IMC≥40
<b>n M0 / n M36</b>	59 / 22	14 / 8	35 / 12	8 / 4	14 / 8
<b>Poursuite du traitement (%)</b>	37%	57%	34%	50%	57%

Tableau 12: Poursuite du traitement selon les valeurs initiales d'HbA1c et d'IMC

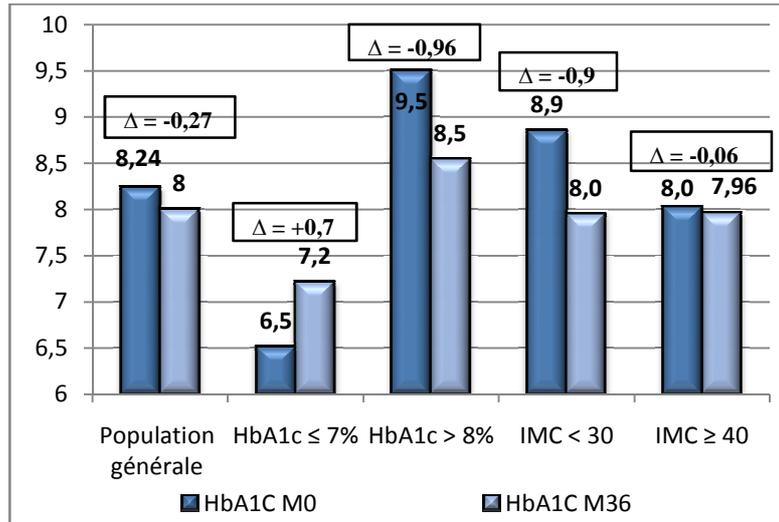


Figure 19 : Evolution de l'HbA1c (avant initiation et à 3 ans) selon les valeurs initiales d'HbA1c et de poids

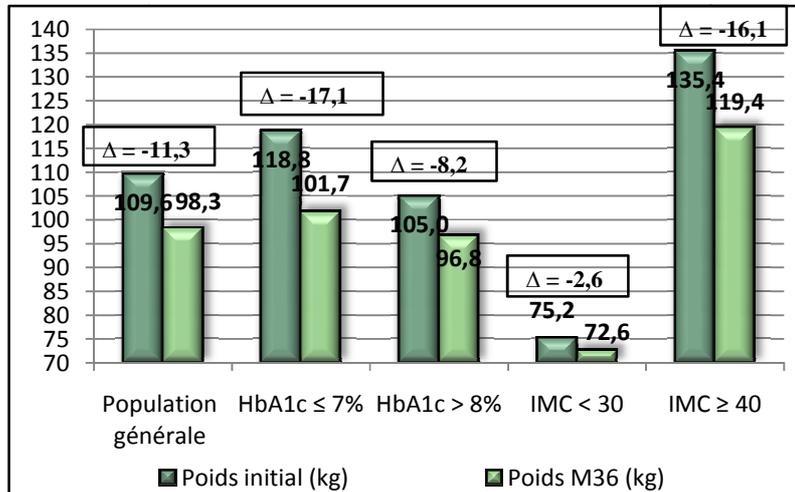


Figure 20 : Evolution du poids (avant initiation et à 3 ans) selon les valeurs initiales d'HbA1c et de poids

Nous constatons une différence significative d'HbA1c ( $p=0,04$ ) entre les sous-groupes HbA1c  $\leq 7\%$  et  $> 8\%$ , il n'y avait pas de différence significative entre les autres sous-groupes.

Les patients des groupes  $HbA1c \leq 7\%$  et  $IMC \geq 40$  avaient des poids initiaux supérieurs et perdaient plus de poids, sans que cette différence ne soit significative avec la population générale.

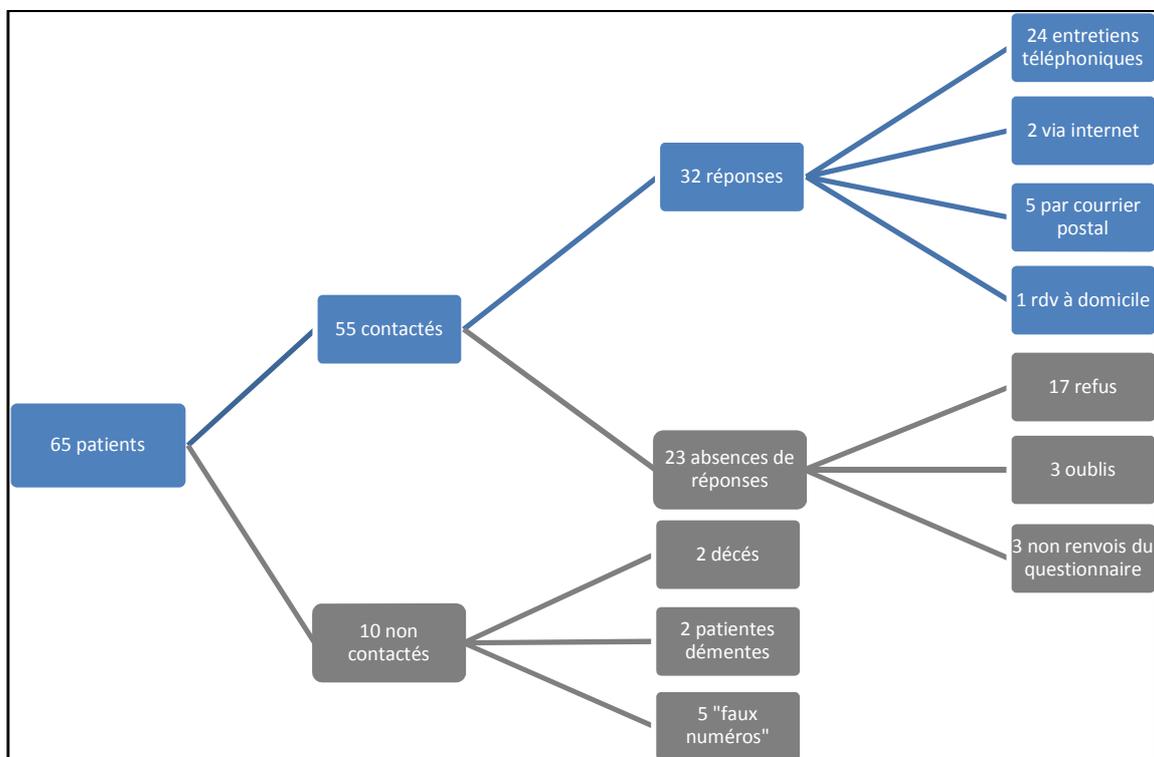
Les patients avec un IMC initial  $< 30$  présentaient un pourcentage plus important (4 patients soit 50%) d'effets indésirables digestifs que les autres sous-groupes (27 à 29%). Il en était de même concernant les pourcentages d'arrêt de traitement pour cause de mauvaise tolérance digestive (27% versus 14 à 20% pour les autres sous-groupes et 22% pour la population générale de l'étude).

Les patients des différents sous-groupes poursuivaient plus le traitement que les patients avec une  $HbA1c$  initiale  $> 8\%$  et que la population générale de l'étude.

## B. Analyse des questionnaires

### 1. Analyse des réponses des patients

#### a. Participation des patients



Nous avons obtenu 32 réponses. Le taux de participation était de 49%.

2 patients avaient pris au cours de la même année les 2 analogues du GLP-1 étudiés.

### b. Données générales

10 patients (31%) poursuivaient le traitement par analogue du GLP-1 à l'issue des 36 mois de suivi.

- Suivi médical :

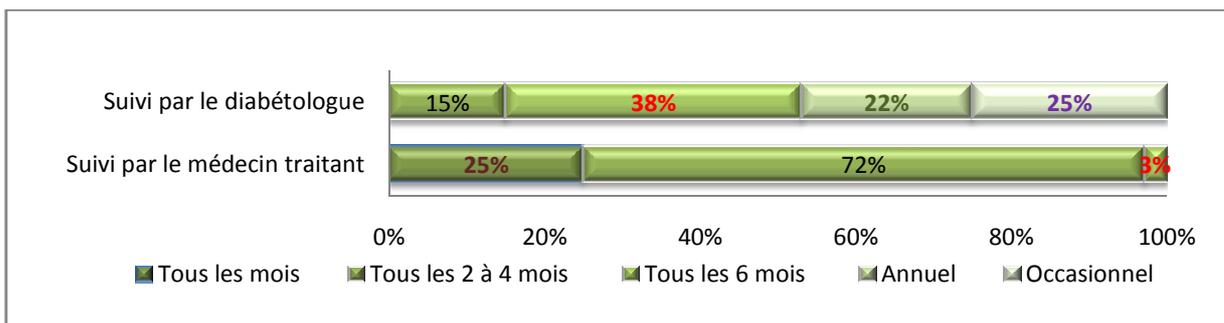


Figure 22 : Mode de suivi des patients (n=32)

- Le patient, acteur de son diabète :

16 patients (32%) s'estimaient acteurs de leur diabète.

Dans l'ensemble, les patients connaissaient la nécessité de réaliser les examens complémentaires dans le cadre du suivi mais ils n'en connaissaient que rarement les natures et fréquences.

Pour 27 patients (84%), le diabète avait une répercussion sur la qualité de vie. La répercussion était liée à l'apparition d'une complication du diabète mais était également associée aux mesures hygiéno-diététiques.

### c. Données sur les analogues du GLP-1

- Information reçue :

27 patients (84%) estimaient avoir reçu une information avant l'introduction du traitement. La majorité avaient été informés par leur diabétologue. Le médecin traitant avait été l'informateur principal pour 6 patients.

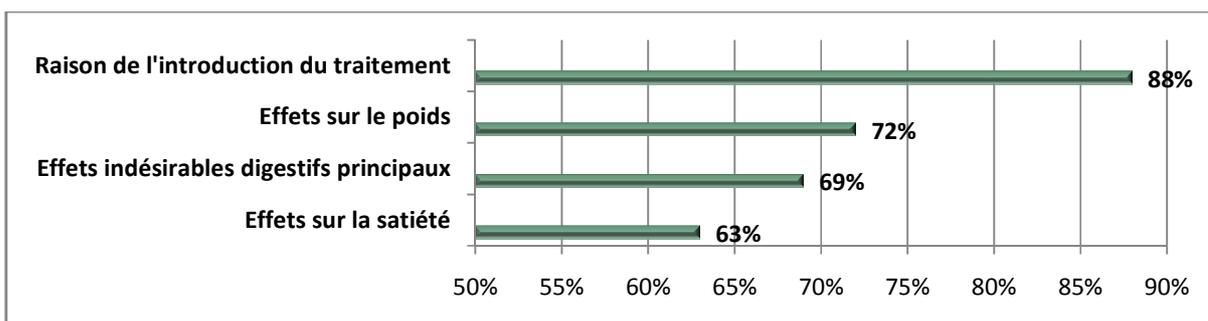


Figure 23 : Types d'informations reçues par les patients

- Effets décrits par les patients :

18 patients (56%) déclaraient avoir présenté des effets indésirables, dont 15 patients des effets indésirables digestifs, essentiellement à type de nausées et/ou vomissements, d'éructions, d'épigastalgies, de sensations de ballonnement et autres douleurs abdominales. 67% des patients ayant présenté des effets secondaires les évaluaient acceptables.

Il a également été décrit une réaction cutanée d'allure allergique au point d'injection, l'apparition d'hématomes au point d'injection et des sensations de malaise.

Certains patients ont présenté plusieurs effets indésirables.

Ces effets indésirables ont été constatés en début de traitement avec normalisation de l'état en quelques semaines pour la moitié des patients.

L'importance des effets indésirables a conduit à l'arrêt du traitement pour 5 patients (28%).

5 patients nous ont déclarés avoir présenté des hypoglycémies.

Nous avons demandé aux patients les effets qu'ils avaient constatés en termes d'équilibre glycémique, de poids et de satiété :

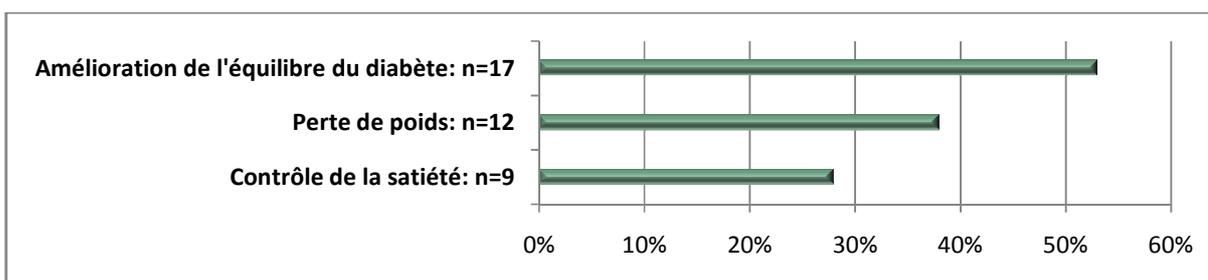


Figure 24 : Effets décrits par les patients (n=32)

- Evaluation générale :

Une amélioration de la qualité de vie a été constatée par 9 patients (28%) alors que pour 15 patients (47%) il n'y a pas eu de modification et même une dégradation de la qualité de vie pour 8 patients (25%).

## 2. Analyse des réponses des médecins

### a. Participation des médecins

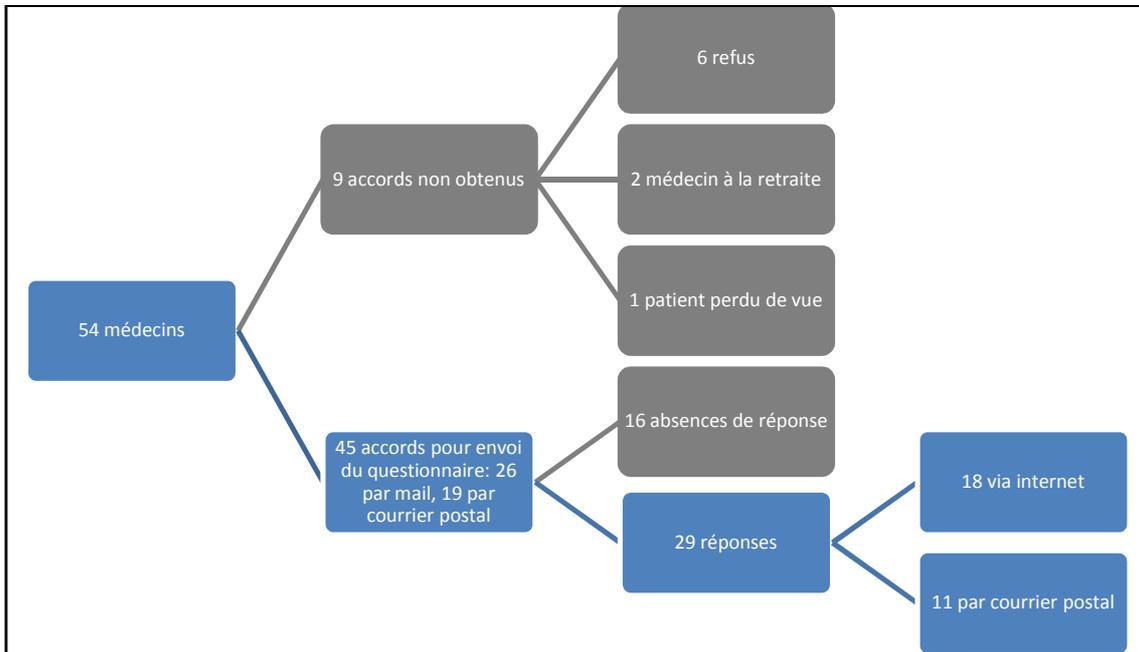


Figure 25 : Organigramme de participation des médecins

29 patients ont répondu soit un taux de participation de 54%.

Plusieurs patients avaient le même médecin traitant et ce dans plusieurs situations.

Aucun médecin n'a pu répondre au moment de l'appel téléphonique car en consultation ou en visite.

6 des « médecins répondeurs » participaient à un réseau de soins en rapport avec le diabète (2 ARCADE, 2 SOPHIA et 2 DIAMIP).

### b. Expérience des médecins traitants dans le diabète de type 2

- Connaissance des recommandations de 2013 :

26 médecins (89%) ont affirmé avoir pris connaissance de ces recommandations.

- Les médecins et leurs patientèles diabétiques :

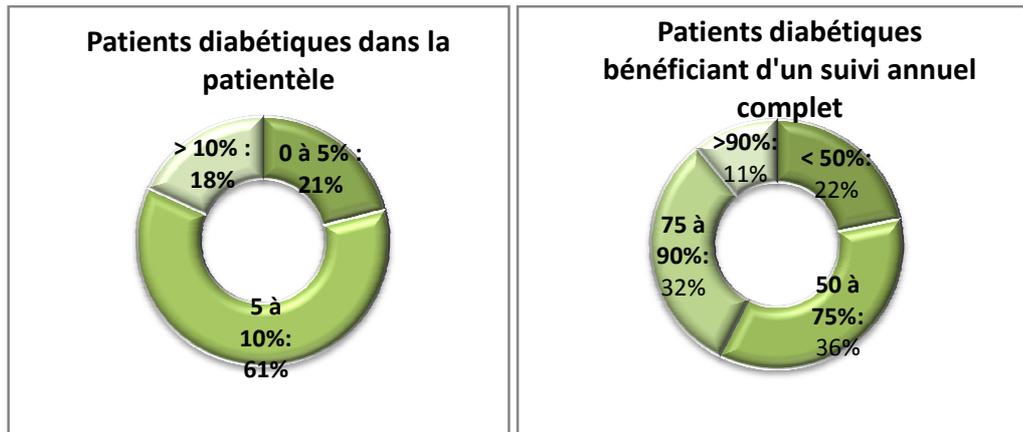


Figure 26 : Estimation par les médecins du pourcentage de patients diabétiques dans leur patientèle et de suivi annuel complet des patients diabétiques de leur patientèle (n=32)

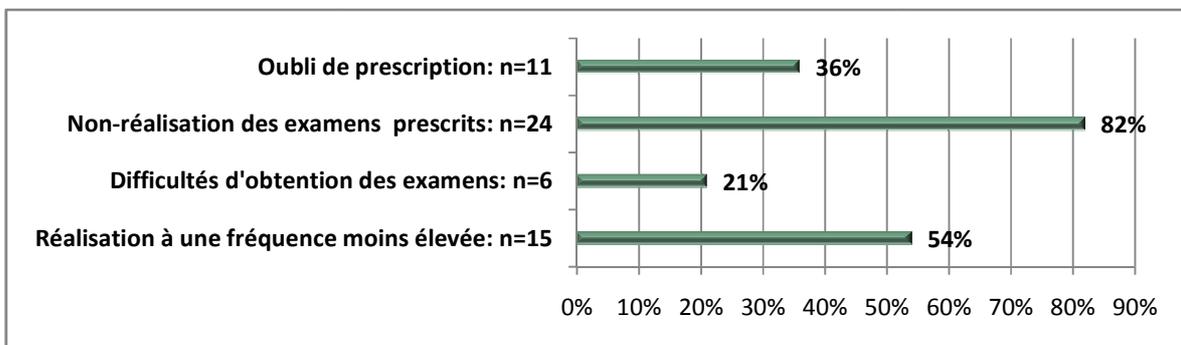


Figure 27: Facteurs d'absence de réalisation du suivi médical évoqués par les médecins (n=32)

- Difficultés rencontrées par les médecins dans les différentes étapes du diabète :

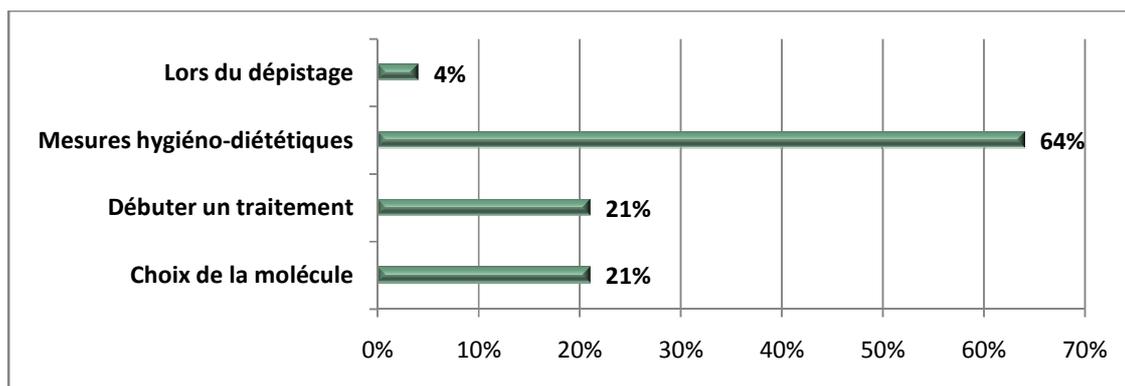


Figure 28 : Difficultés rencontrées par les médecins dans les différentes étapes du diabète (n=32)

Les difficultés rencontrées par les médecins traitants avec les mesures hygiéno-diététiques portaient sur l'explication de mesures diététiques précises mais surtout sur l'adhésion des patients à ces mesures.

Les raisons principales d'envoi des patients au C.H de TARBES étaient :

- Une aide thérapeutique pour 64% des médecins.
- Pour simplifier la prise en charge et obtenir un bilan annuel de suivi complet pour 32%.
- Par manque de temps pour une prise en charge optimale pour 18%.

### **c. Expérience des médecins des analogues du GLP-1**

- Information reçue :

26 médecins (89%) estimaient avoir reçu une information ou formation sur les analogues du GLP-1 (enseignement postuniversitaire, visiteur médical, revue médicale...). Les connaissances portaient essentiellement sur les principaux effets secondaires (digestifs) et sur le bénéfice de perte pondérale que peuvent apporter ces traitements. Le bénéfice glycémique était évidemment connu, néanmoins les médecins ne pouvaient chiffrer précisément l'estimation de variation quand nous leur demandions. Les médecins savaient reconnaître le profil des patients à qui s'adresserait les analogues du GLP-1 à 65% (19 médecins) et 45% des médecins (13) en connaissaient le mode d'action.

- Patientèle diabétique bénéficiant d'un traitement par analogue du GLP-1 :

Pour 79% des médecins (23) entre 0 et 5% de leur patientèle diabétique serait traitée par analogue du GLP-1, pour 17% (5) entre 5 et 10% et pour 1 médecin plus de 10%.

- Action des médecins sur les analogues du GLP-1 :

7 médecins (24%) affirmaient avoir initié un traitement par analogue du GLP-1, 13 médecins (45%) en avoir modifié la posologie sans l'avis d'un diabétologue plutôt en augmentant la posologie qu'en la diminuant. 13 médecins (45%) avaient interrompu un traitement sans l'avis d'un diabétologue pour des raisons d'inefficacité sur les glycémies pour 4 médecins et du fait d'effets indésirables pour 8 médecins. L'apparition de la notion de risque de cancer de la thyroïde était la cause pour un médecin.

- Effets indésirables constatés par les médecins :

9 médecins (31%) avaient constaté des effets indésirables essentiellement digestifs avec douleurs abdominales, nausées et vomissements, diarrhées et élévation de la lipasémie sans dépasser 3N. Des céphalées ont également été décrites ainsi que des sensations vertigineuses

et un cas d'insuffisance rénale aiguë a été décrit. Aucun des médecins n'avait déclaré d'effet indésirable à la pharmacovigilance.

- Evaluation générale :

Les analogues du GLP-1 seraient une alternative à l'insuline pour 17 médecins (59%).

Le rapport bénéfice-risque était en faveur des analogues du GLP-1 pour 12 médecins (41%), en défaveur pour 6 médecins (21%) et la balance était nulle pour 11 médecins (38%).

14 médecins (48%) estimaient que les analogues du GLP-1 apportaient une amélioration de la qualité de vie de leur patient, 6 (21%) ne constataient pas de modification et 9 (31%) constataient une dégradation.

De manière générale :

- 4 médecins (14%) étaient satisfaits et à l'aise avec ces molécules et les utilisaient sans l'avis d'un diabétologue.
- 6 des médecins (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, plutôt avec l'aide d'un diabétologue.
- 6 médecins (21%) étaient réticents à leur utilisation.
- 2 médecins (6%) étaient contre leur utilisation.

# V- DISCUSSION

---

## A. Forces et faiblesses de l'étude

### 1. L'étude observationnelle

La plupart des études concernant les analogues du GLP-1 sont de courtes durées. Nous avons étudié ces molécules en pratique courante sur une durée plus longue de 3 ans.

Peu d'études étudient simultanément l'exénatide et le liraglutide.

Nous avons inclus les patients sur l'ensemble de l'année 2010 pour des raisons de praticité. Le nombre de sujets nécessaires n'a donc pas été calculé et l'échantillon est de petite taille.

Notre étude est une étude de pratique courante, observationnelle, rétrospective, unicentrique. Elle comporte donc les biais de ce type d'étude :

- Biais de sélection : l'inclusion reposait sur la décision d'introduction du traitement par un diabétologue du C.H de Tarbes, que la décision et le schéma thérapeutique suivent ou non les indications.  
En effet, les analogues du GLP-1 ont été utilisés chez des patients dans les objectifs glycémiques mais obèses et chez des patients en déséquilibre glycémique mais de corpulence normale. Au moment de l'introduction du traitement, les indications reposaient sur les données de l'AMM, il n'y avait pas de recommandation de l'HAS.
- Biais de confusion : les autres médicaments antidiabétiques étaient poursuivis et pouvaient être modifiés, ajoutés ou interrompus.
- Afin de limiter un éventuel biais de mémorisation, nous n'avons pris en compte que les données biométriques ou biologiques pour lesquelles nous disposions d'une preuve écrite.

Le critère de jugement principal était l'évaluation de la poursuite du traitement à 3 ans. Nous avons un nombre important de critères d'évaluation secondaire, dont les questionnaires qui auraient pu, à eux seuls, être le sujet de travaux complets, plus précis.

Les critères secondaires majeurs d'évaluation étaient la cause de l'éventuel arrêt du traitement, l'évolution de l'HbA1c et du poids et des effets indésirables et l'analyse des questionnaires.

Il nous a paru intéressant de réévaluer les données au 6<sup>ème</sup>, 12<sup>ème</sup>, 24<sup>ème</sup> afin de voir la progression des résultats en prenant pour référence les valeurs avant l'introduction du traitement.

## 2. Les questionnaires

Le recueil des opinions et expériences a été réalisé au bout de 3 ans de suivi, ceci peut induire un biais de mémoire.

Les patients comme les médecins ont leurs propres expériences des médicaments à travers ce qu'ils ont vécu mais également via les informations extérieures, ceci peut induire un biais de subjectivité. Ce risque est inhérent au recueil d'opinion mais ce biais est d'autant plus présent dans notre cas du fait du récent « scandale » du *médiateur* et de la surveillance accrue des autorités de santé sur les médicaments récents, dans un but louable de sécurité thérapeutique.

Nous avons interrogé les médecins qui étaient les médecins traitants au moment de l'introduction du traitement. Ainsi lorsque le patient n'avait plus le même médecin, il n'avait pas été informé du suivi ce qui peut induire un biais d'information.

Dans le souci du recueil des données, les nouveaux médecins traitants ont été contactés mais leurs opinions et expériences n'ont pas été évaluées.

Un biais d'interprétation de l'examineur (moi-même) peut également être à prendre en compte dans l'analyse des résultats. En effet, dans les réponses téléphoniques, certains médecins ou patients pouvaient ajouter des informations dont l'interprétation pourrait avoir été erronée.

Nous n'avons pas utilisé de questionnaire standardisé validé de qualité de vie ou de satisfaction. Notre approche était plus générale mais était peu précise.

## **B. Principaux résultats: Interprétations et hypothèses, comparaison à la littérature**

### **1. Etude observationnelle**

#### **a. Représentabilité de la population de l'étude**

Dans notre étude, à l'inclusion, il y avait 47% d'hommes, l'âge moyen était de 60,6 ans et la durée moyenne d'évolution du diabète était de 11,4 ans. L'HbA1c moyenne était de 8,4%, 24% des patients avaient une HbA1c  $\leq 7\%$  et 82% des patients avaient un IMC  $\geq 30$ .

La population de l'étude ENTRED 2007-2010 [58], population représentative des diabétiques de type 2 en France, était représentée par 54% d'hommes, l'âge moyen était de 65 ans, le diabète évoluait depuis 11 ans. L'HbA1c moyenne était de 7,1% avec 54% des patients ayant une HbA1c  $\leq 7\%$ . 80% des patients avaient un IMC  $\geq 30$ .

Notre population était donc plus féminine, plus jeune et présentait un diabète plus déséquilibré.

Les facteurs de risque cardio-vasculaire associés étaient comparables entre la population de l'étude ENTRED et notre population en termes de fréquence. La population de notre étude présentait davantage d'atteintes des organes cibles à type de néphropathie (34% versus 16%) bien que la proportion d'insuffisants rénaux soit comparable entre les 2 populations. 37% des patients de notre étude présentaient une atteinte cardio-vasculaire ce qui est comparable aux études ACCORD [59] et ADVANCE [60] qui étudiaient des populations à haut risque cardio-vasculaire.

Dans notre étude, 63% des patients étaient traités au préalable avec de l'insuline versus 17% dans l'étude ENTRED et seulement 8% des patients suivaient une monothérapie versus 43% dans l'ETUDE ENTRED.

Il apparaît que la population de notre étude était donc à haut risque cardio-vasculaire, moins bien équilibrée que la population diabétique française et ce dans un contexte de difficultés d'équilibration, le traitement étant maximal pour 63% de nos patients.

Dans notre étude, 59% des patients ont débuté un traitement par exénatide. Ce déséquilibre est en rapport avec la date d'AMM des traitements puisque l'exénatide l'a obtenu en 2006 et le liraglutide en Juin 2009.

## **b. Résultats**

- Poursuite du traitement :

Le taux de poursuite était de 37% à 3 ans.

Dans l'étude de Klonoff [35], extension de l'étude de phase 3 des essais cliniques sur l'exénatide, 41% des patients poursuivaient le traitement à 3 ans. Dans l'étude INITIATOR [53], 51% des patients poursuivaient le traitement à un an. A un an 77,6% et à 2 ans 64,4% des patients poursuivaient un traitement par liraglutide dans l'étude EVIDENCE [54,61]. Dans notre étude, la poursuite du traitement était de 51% à un an et de 47% à 2 ans.

Les principales causes d'arrêts étaient l'échec glycémique (70%) et l'intolérance digestive (22%). Les causes d'arrêts du traitement dans les principales études sont plus fréquemment les effets indésirables que l'échec glycémique.

Les arrêts ont eu principalement lieu au cours de la première année puisque au 12<sup>ème</sup> mois, 68% des patients pour qui le traitement avait été interrompu au cours de l'étude l'avaient déjà arrêté. Cette observation est en rapport avec l'apparition rapide des effets indésirables digestifs. Ils peuvent être responsables d'un arrêt précoce en cas d'effets non supportables ou graves ou d'un arrêt dans les premières semaines ou premiers mois en cas de persistance après plusieurs semaines rendant le traitement non tolérable. L'absence de réponse au traitement peut être précoce, il s'agit des patients « non-répondeurs » ou plus progressive.

- Effets sur les glycémies et sur le poids :

Nous avons constaté une diminution de l'HbA1c pour 50% des patients à 3 ans.

La variation d'HbA1c aux différentes analyses intermédiaires et à 3 ans avait une tendance à la diminution par rapport à l'HbA1c initiale mais cette diminution n'était pas toujours significative.

Au 36<sup>ème</sup> mois, la réduction d'HbA1c était de -0,27%, non significative (p=0,26). La réduction n'était plus significative à partir du 24<sup>ème</sup> mois (-0,5%, p=0,09) alors qu'elle l'était aux réévaluations du 6<sup>ème</sup> mois (-0,6, p=0,02) et du 12<sup>ème</sup> mois (-0,8, p=0,03). Nous constatons une courbe en U concernant l'évolution de l'HbA1c avec une diminution d'HbA1c moins importante à partir du 24<sup>ème</sup> mois qu'au cours de la première année.

S'agit-il d'une constatation erronée du fait d'un échantillon trop faible ? L'effet des analogues du GLP-1 s'estomperait t-il au bout d'un certain temps d'utilisation ? Les analogues du GLP-1

seraient t'ils donc victimes d'un échappement thérapeutique à long terme? L'évolution de la pathologie diabétique peut-elle expliquer cette diminution d'efficacité sur l'équilibre glycémique ? Cette constatation a-t-elle un rapport avec le fait que notre population était non équilibrée et antérieurement traitée par insuline pour plus de la moitié des patients ?

La perte de poids a été statistiquement significative tout au long de l'étude. Au 36<sup>ème</sup> mois la perte moyenne était de 11,3kg ( $p < 0,001$ ). La perte de poids dépassait même les résultats des principales études. Cette perte de poids pourrait avoir un effet bénéfique sur l'équilibre glycémique, en effet l'obésité majore l'insulinorésistance.

Comme nous l'avons vu plus haut, notre population était une population de diabétiques déséquilibrés avec un traitement antidiabétique dit maximal dans 63% des cas. De plus, dans notre analyse en sous-groupes, nous constatons une tendance à l'augmentation de l'HbA1c pour les patients traités initialement par insuline sans que celle-ci ne soit significative.

Les études de phase III versus insuline réalisées n'ont pas trouvé de différence significative en termes d'HbA1c. La non-infériorité avait été démontrée.

Selon une étude italienne, la réduction d'HbA1c serait plus importante chez les patients n'ayant jamais été traités par insuline. [49]

Ceci peut expliquer que nous ayons retrouvé des différences moins importantes que les études de pratique courante dans lesquelles les patients n'avaient pas été traités par insuline antérieurement.

Il semblerait donc dans notre étude qu'il n'y ait pas de bénéfice à la substitution de l'insuline par un analogue du GLP-1 et que la variation d'HbA1c et ainsi le bénéfice glycémique des analogues du GLP-1 dépendent en partie des traitements antidiabétiques antérieurs.

Pour Loh et Clément [50], dans une étude en intention de traiter avec 2 ans de suivi, il n'y avait pas de différence retrouvée en termes d'HbA1c et de poids. Dans cette même étude les patients qui poursuivaient le traitement avaient une diminution d'HbA1c significative lorsque le traitement était en association avec des ADO et n'était pas significative en cas d'association avec de l'insuline. Pour Houser et Christofides [51], les réductions d'HbA1c et de poids à 21 mois restent significatives, que les analogues du GLP-1 soient associés ou non à de l'insuline, comme dans l'étude de Klonoff [35]. Les résultats de l'étude INITIATOR corroborent nos résultats à un an en termes de variation d'HbA1c [53]. Enfin, l'étude EVIDENCE [54]

retrouve, à 1 et 2 ans des variations d'HbA1c plus importantes mais une perte de poids moins importante.

- Effets indésirables :

35% des patients ont présenté des troubles gastro-intestinaux, ce qui est moins que dans les études de phase III (43 à 50% selon les études).

- Analyses en sous-groupes :

Les patients initialement traités par ADO poursuivaient plus le traitement par analogues du GLP-1 et ce en rapport avec un effet sur l'HbA1c plus important, ce que nous avons vu plus haut dans la discussion.

Les patients dont le diabète évolué depuis plus de 10 ans arrêtaient plus le traitement que les autres et on ne constatait pas de diminution d'HbA1c pour ceux-ci.

Les patients dont les HbA1c étaient les plus élevées à l'inclusion ont été les patients dont les variations d'HbA1c constatées étaient les plus importantes.

Les patients dont les poids étaient les plus élevés à l'inclusion ont été les patients dont le poids a le plus varié durant l'étude.

Il n'y avait pas de corrélation entre variation d'HbA1c et perte de poids dans notre étude.

Il apparaît ici que le bénéfice sur les HbA1c dépend donc en partie du traitement antérieur mais également du profil du patient diabétique.

## **2. Questionnaires**

### **a. Taux de participation**

49% des patients et 54% des médecins ont répondu au questionnaire. Dans l'étude ENTRED, le taux de participation des patients était de 57% et des médecins généralistes de 56%. Le mode de recueil de l'étude ENTRED était comparable au notre. Ce taux est satisfaisant en regard des taux de participation retrouvés pour les questionnaires de thèse de médecine générale avec relance téléphonique.

## **b. Résultats des patients**

84% des patients déclaraient que le diabète avait une répercussion sur leur qualité de vie. Les patients n'ont pas évoqué la lourdeur des examens complémentaires de suivi ainsi que l'administration par injection sous-cutanée alors que cette donnée est reconnue comme un frein au traitement par insuline [55].

Les patients estimaient être informés correctement sur le traitement dans 84% des cas, taux comparable à l'étude ENTRED.

56% des patients répondants au questionnaire ont présenté un ou plusieurs effets indésirables, digestifs principalement. 2 patients nous ont rapporté des sensations de malaise en début de traitement, symptomatologie que nous n'avions pas retrouvée dans l'analyse des dossiers.

53% des patients nous rapportaient une amélioration de leurs glycémies et 38% une perte de poids. Sur l'ensemble de notre étude, bien que la variation d'HbA1c ne soit pas significative, nous constatons une diminution de l'HbA1c pour 48 à 58% des patients et une perte de poids pour 80 à 96% des patients. Cette constatation va dans le sens d'une étude précédente qui ne retrouvait pas de rapport entre efficacité clinique et perception des patients [57]. Dans une autre étude, il était retrouvé une relation entre satisfaction et perte de poids [56]. Remarquons que dans notre étude, 28% des patients nous rapportaient une amélioration de qualité de vie et ce en rapport le plus souvent avec une perte de poids. Il n'y avait pas de modification de la qualité de vie pour 47% et une dégradation pour 25%.

Le taux limité d'amélioration de la qualité de vie doit être pondéré par le fait que 56% des patients qui ont répondu au questionnaire ont présenté des effets indésirables alors que dans notre étude, 38,5% des patients en ont présentés. Il apparaissait que présenter un effet indésirable digestif n'était pas un frein à la poursuite du traitement, 1/3 des patients les évaluaient acceptables et ces effets disparaissaient pour la plupart des patients en quelques semaines.

## **c. Résultats des médecins**

Les médecins s'estimaient informés de manière générale sur les effets glycémiques et pondéraux des analogues du GLP-1. L'intérêt de l'utilisation des analogues du GLP-1 chez les patients en surpoids ou obèses était le point clé de l'intérêt qu'ils y portaient.

Dans notre étude les médecins avaient une attitude plutôt active puisque ¼ avaient initié un traitement par analogue du GLP-1, 43% en avait augmenté la posologie et 46% avaient interrompu un analogue du GLP-1.

Dans leur pratique 48% des médecins estimaient que les analogues du GLP-1 apportaient une amélioration de la qualité de vie, il n'y avait pas de changement pour 38% et une dégradation pour 38%. 36% des médecins s'estimaient satisfaits de l'utilisation des analogues du GLP-1, 38% restaient méfiants et 28% étaient réticents ou opposés à leur utilisation.

Il apparaissait que les médecins traitants étaient ouverts et curieux vis-à-vis des analogues du GLP-1 tout en restant méfiants, et cela en rapport avec les récentes polémiques du *Médiator*® mais aussi en rapport avec le retrait des recommandations de 2006 comme plusieurs nous l'ont rapportés. Certains médecins nous ont également signalé qu'ils restaient méfiants face à ces médicaments en adéquation avec leur lecture du magazine *Prescrire*.

## VI- CONCLUSION

---

La prise en charge pharmacologique du patient diabétique de type 2 repose sur l'évolution individualisée des bénéfices obtenus sur le plan métabolique (HbA1c) et pondéral mais également sur la tolérance des traitements. Le choix des stratégies thérapeutiques est guidé par les recommandations des sociétés savantes de diabétologie et de l'HAS.

Les analogues du GLP-1 ont prouvé leur efficacité glycémique et leur avantage de perte pondérale au cours des études de phase III, de courte durée, au prix d'effets secondaires digestifs fréquents.

Dans le but d'étudier les analogues du GLP-1 en pratique courante, nous avons suivi des patients diabétiques de type 2 pendant 3 ans. Nous avons évalué la poursuite du traitement, les causes d'arrêts, l'évolution de l'HbA1c, du poids et les effets indésirables. Nous avons également recueilli les opinions et expériences des patients et de leurs médecins traitants, principale originalité de notre étude.

La poursuite du traitement à 3 ans était de 37%. Les principales causes d'arrêts étaient l'échec glycémique et la mauvaise tolérance digestive.

A 3 ans, la diminution d'HbA1c était de -0,27% (p=0,26).

La variation d'HbA1c était moins importante que dans les principales études de phase III et de pratique courante. Cette constatation peut reposer sur une différence de caractéristiques de nos patients à l'introduction du traitement. En effet, notre étude portait sur une population de diabétiques non équilibrés pour qui les différentes alternatives thérapeutiques avaient été prescrites sans succès puisque plus de la moitié des patients recevaient un traitement maximal par insuline (63%, insulinothérapie associée ou non à un ADO).

La diminution d'HbA1c était significative au 6<sup>ème</sup> et au 12<sup>ème</sup> mois mais ne l'était plus dès le 24<sup>ème</sup> mois.

Est-ce en rapport avec les caractéristiques initiales de notre population ? Avec la taille de l'échantillon ? Avons-nous assisté à un échappement thérapeutique ? S'agit-il d'une conséquence de l'évolution de la maladie ?

La perte pondérale était de 11,3kg ( $p < 0,001$ ) au 36<sup>ème</sup> mois, valeur au dessus des principales évaluations, probablement du fait de la proportion de patients initialement traités par insuline. La perte pondérale liée aux analogues du GLP-1 dans notre population présente t'elle un bénéfice en terme de morbi-mortalité, malgré des résultats non significatifs sur l'HbA1c à 3 ans ?

38% des patients ont présenté des effets indésirables au cours de l'étude, principalement de type digestifs (nausées et vomissements, douleurs abdominales, épigastralgies...). Le plus souvent ces effets étaient précoces et disparaissaient avec la poursuite du traitement, comme le suggéraient les principales études.

Les patients qui ont répondu au questionnaire ont présenté pour la moitié des effets indésirables digestifs sans que cette donnée ne représente un frein au traitement. L'acceptation du traitement par les patients était bonne en regard des difficultés à l'introduction d'une insulinothérapie.

Les médecins, plus réticents à l'introduction que les patients, avaient une satisfaction et un ressenti d'amélioration de la qualité de vie supérieur aux patients. Ils restaient néanmoins méfiants devant ces « nouvelles » molécules dont le recul est encore limité.

Sociétés savantes, HAS, médecins traitants, diabétologues, nous sommes tous acteurs du succès d'une stratégie thérapeutique que nous devons individualiser en prenant en compte les caractéristiques initiales, de profil et thérapeutiques, de nos patients diabétiques.

Vu le 8/09/2014

*Le président de jury*  
Professeur Pierre GOURDY  
Service de diabétologie,  
métabolisme et nutrition  
CHU de Toulouse-Rangueil - SA 20032  
31059 TOULOUSE Cedex 9  
Tél. 05 61 32 37 40

Toulouse le 09.09.14

Vu permis d'imprimer.  
Faculté de Médecine  
Toulouse-Rangueil  
Le Doyen,  
E. SEVERINO

# BIBLIOGRAPHIE

Classification selon les recommandations de Vancouver

[1] Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*, 2011 ; 378(9785): 31–40.

[2] Fagot-Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C. Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2010 Nov ;12p. Disponible à partir de l'URL:  
[http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette\\_diabete/plaquette\\_diabete.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2010/plaquette_diabete/plaquette_diabete.pdf)

[3] Ricci P, Blotière PO, Weill A et al. Diabète traité en France : quelles évolutions entre 2000 et 2009? *Bull Epidémiol Hebd*, 2010 ; 42-43:425-31.

[4] Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr*, 2003 ; 22:33-9.

[5] Rapport de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie pour les Travailleurs Salariés. Propositions de l'assurance maladie sur les charges et produits pour l'année 2012. CNAMTS, 2011; p.15. Disponible à partir de l'URL: [http://www.fnehad.fr/images/stories/CNAMT-TS\\_charges\\_et\\_produits\\_2012.pdf](http://www.fnehad.fr/images/stories/CNAMT-TS_charges_et_produits_2012.pdf)

[6] Das AK, Shah S. History of Diabetes: From Ants to Analogs. *JAPI*, 2011; Vol.59: p.6-7.

[7] Physiopathologie du diabète de type 2. *Diabetes metab*, 2007; 33: 1, p. 138-140. Disponible à partir de l'URL: <http://www.em-consulte.com/en/article/80569>

[8] Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1999; 104: 787-797.

[9] Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 2000; 106:473-481

[10] Stratton IM, Alder HI, Neil HA and al., Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 2000; 321(7258): 405–412

[11] Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes mellitus. *Diabetes care*, 2007; 30:162:72

[12] Rapport de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. ANAES, 2000; p.15-22. Disponible à partir de l'URL:  
<http://www.unaformec.org/publications/recos/strategieprisenechargediab.pdf>

[13] Guide ALD 8 – Diabète de type 2. HAS, 2007. Disponible à partir de l'URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8\\_guidemedecin\\_diabetetype2\\_revunp\\_vucd.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald8_guidemedecin_diabetetype2_revunp_vucd.pdf)

[14] Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique dans le diabète de type 2 : Recommandation de bonne pratique. HAS et ANSM, 2013. Disponible à partir de l'URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04\\_reco\\_diabete\\_type\\_2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf)

[15] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a patient centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012 and *Diabetes Care* 2012

[16] Virally M. et al. Incretins, incretinomimetics and DPP-IV inhibitors: glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Sang thrombose vaisseaux*, 2008; 20. N°9 ; 453-61

[17] Nauck MA, Homberger E, Siegel EG, et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986; 63: 492-8

[18] Kieffer TJ, Habener JF. The glucagons-like peptides. *Endocr Rev*, 1999; 25: 876-913

[19] Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase-4. *Endocrinology*, 1995; 136: 3585-96

[20] Gautier JF, Fetita S, Sobngwi E, et al. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2005; 31: 233-42

[21] Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*, 2007; 132: 2131-2157

[22] Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 1993; 36: 741-4

[23] Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest*, 2007; 117: 24-32

[24] Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 3717-23

[25] Vilsböll T, Krarup T, Madsbad S, et al. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. *Diabetologia*, 2002; 45: 1111-9

[26] Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonist: a review of efficacy and tolerability. *Diabetes care*, 2011; 34(Suppl. 2): S 279-S284

- [27] Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: An overview. *Indian J Endocr Metab*, 2013 ; 17: 413-21
- [28] Commission de la transparence. BYETTA. HAS. Avis du 28 Février 2007. Disponible à partir de l'URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4012\\_byetta.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4012_byetta.pdf)
- [29] Commission de la transparence. VICTOZA.HAS. Avis du 2 décembre 2009. Disponible à partir de l'URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/victoza\\_-\\_ct-7136.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/victoza_-_ct-7136.pdf)
- [30] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, 2006; 368: 1696–1705
- [31] Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and tolerability of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2007; 298:194-206
- [32] 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*, 2005; 28: 1092–1100
- [33] Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Exenatide-113 Clinical Study Group. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: 2628–2635
- [34] Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, 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*, 2005; 28:1083–1091
- [35] Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, Wintle ME, Maggs DG. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*, 2008; 24: 275–286
- [36] Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2005; 143:559–569
- [37] Barnett AH, Burger J, Johns D et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *ClinTher*, 2007 Nov; 29(11):2333-48
- [38] Pinkey J, Fox T, Ranganath L. Selecting GLP-1 agonists in the management of type 2 diabetes: differential pharmacology and therapeutic benefits of liraglutide and exenatide. *Ther Clin Risk Manag*, 2010; 6: 401-411

- [39] Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med*, 2009; 26: 268–278
- [40] Nauck M, Frid A, Hermansen K, 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*, 2009; 32: 84–90
- [41] Garber A, Henry R, Ratner R, 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*, 2009 ; 373: 473–481
- [42] Zinman B, Gerich J, Buse JB, 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* 2009 ; 32: 1224–1230
- [43] Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 2009; 52:2046–2055
- [44] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet*, 2009 ; 374: 39–47
- [45] Rossi MC, Nicolucci A. Liraglutide in type 2 diabetes: from pharmacological development to clinical practice. *Acta Biomed*, 2009 ; 80: 93-101
- [46] Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. *Revue Prescrire* 2013; vol 33 N°362 ; 4-1-6; p.167-168
- [47] Morrel A. Rapport sur l'évaluation de la prise en charge du diabète pour l'IGAS. La documentation française, 2012 ; RM 2012-033. Disponible à partir de l'URL: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/124000256/0000.pdf>
- [48] Principes du dépistage du diabète de type 2. ANAES, Février 2003 ; p.7-8. Disponible à partir de l'URL: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete\\_rap\\_2003.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/diabete_rap_2003.pdf)
- [49] Fadini GP, Simioni N, Frison V, et al. Independent glucose and weight-reducing effects of Liraglutide in a real-world population of type 2 diabetic outpatients. *Acta Diabetol*, 2013 ; 50(6): 943-949
- [50] Loh J., Clement SC: Efficacy of exenatide therapy over two years in a “Real World” setting. *Diabetes*, 2008; 57: A32

- [51] Houser D, Christofides E. Real world clinical experience with exenatide, a long term study on weight and A1c control. *Diabetes*, 2011 ; 60: A618
- [52] Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes*, 2012 ; 36: 843–854.
- [53] Thayer S, Wei W Cuddihy R et al. The INITIATOR Study: Pilot Data on Real-World Clinical and Economic Outcomes in US Patients with Type 2 Diabetes Initiating Injectable Therapy. *Adv Ther*, 2013; 30: 1128–1140
- [54] Charpentier G, Martinez L, Eschwège E et al. P299 Efficacité du liraglutide, un analogue du GLP-1 humain, en substitution d'un inhibiteur de la DPP-4 chez les patients DT2 : données à un an de l'étude EVIDENCE®. *Diabetes Metab*, 2014 ; Vol.40, S1 ; p. A98
- [55] Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care*, 2005; 28/2543-5
- [56] Best JH , Rubin RR, Peyrot M and al. Weight-Related Quality of Life, Health Utility, Psychological Well-Being, and Satisfaction With Exenatide Once Weekly Compared With Sitagliptin or Pioglitazone After 26 Weeks of Treatment. *Diabetes Care*, 2011 ; 34, 2: 314-319
- [57] Joanna Abergeland al. Perception de l'efficacité thérapeutique des analogues de GLP-1 par les patients diabétiques de type 2. *Diabetes Metab*. March 2013; Vol. 39, S1; 26–29; p.A63-1136
- [58] Druet C, Roudier C, Romon I et al. Échantillon témoin représentatif des personnes diabétiques Entred 2007-2010. Caractéristiques, état de santé, prise en charge et poids économique des personnes diabétiques. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2012. Disponible à partir de l'URL: <http://www.invs.sante.fr>
- [59] Gerstein HC, Miller ME, Byington P, et al. effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2545-59
- [60] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008; 358: 2560-72
- [61] Gourdy P, Penfornis A, Charpentier G et al. Efficacité et tolérance du liraglutide dans le diabète de type 2 – Résultats finaux d'EVIDENCE® : une étude prospective post-inscription avec 2 ans de suivi. Résumé de présentation du 31<sup>ème</sup> congrès de la Société Française d'Endocrinologie du 5 au 8 Novembre 2014

# **ANNEXES**

# Annexe I : Questionnaire destiné aux patients

Votre nom:

## **VOTRE DIABETE**

**1- Depuis combien d'années êtes-vous diabétique de type 2?**

**2- Quel est votre traitement actuel du diabète?**

**3- Quels sont vos autres traitements ?**

**4- Avez-vous des complications du diabète?**

- Rétinopathie
- Néphropathie
- Neuropathie
- Pied diabétique
- Cardio-vasculaire
- Autre :

**5- Vos facteurs de risque cardio-vasculaire**

- Age > 50A si vous êtes un homme ou >60A si vous êtes une femme
- Tabagisme actif ou sevré depuis moins de 3A
- HTA (Hypertension artérielle)
- Dyslipidémie (cholestérol)
- ATCD familiaux d'AVC ou d'infarctus <55A chez l'homme et 65A chez la femme
- Albuminurie supérieure à 30mg/24h (dosage dans les urines que vous réalisez environ une fois par an, à partir de quelques années d'évolution du diabète)

**6- A quelle fréquence consultez-vous votre médecin traitant?**

- Une fois par mois
- Tous les 2 à 3 mois
- Tous les 4 à 6 mois

Moins d'une fois tous les 6 mois

**7- A quelle fréquence consultez-vous un diabétologue?**

Tous les 3 mois

Tous les 6 mois

Tous les ans

Moins d'une fois par an

**8- Vous sentez-vous acteur de votre diabète? Participez-vous aux décisions concernant votre diabète?  
Etes-vous à l'initiative de changements dans la prise en charge de votre diabète?**

**9- Le diabète de type 2 requiert un suivi régulier. Savez-vous quels examens doivent être  
régulièrement réalisés et quand ceux-ci devront être réalisés pour vous ?**

**10- Pensez-vous que le diabète a une répercussion sur votre qualité de vie?**

Oui

Non

Précisez si vous le souhaitez

### **VOS CONNAISSANCES GENERALES SUR LES ANALOGUES DU GLP1 (BYETTA et VICTOZA)**

**1- Avez-vous été informé du mode d'action de ce médicament?**

Oui

Non

Si oui, par quelle source?

**2- Ce médicament agit sur votre taux de sucre mais savez-vous s'il agit également sur: Cochez les  
réponses qui vous semblent exactes**

Votre appétit

Votre poids

Le bilan biologique concernant votre foie

Autre :

**3- Vous a-t-on informé des principaux effets indésirables de ce médicament?**

Oui

Non

**Si oui, quels effets secondaires connaissez-vous aux analogues du GLP-1?**

### **VOTRE EXPERIENCE PERSONNELLE DES ANALOGUES GLP-1**

**1- Savez vous pourquoi un analogue du GLP-1 a été mis en place pour vous, plutôt qu'un autre médicament antidiabétique ou de l'insuline?**

**2- Avez-vous présenté des effets indésirables quelconques**

Oui

Non

**Si oui, le ou lesquels?**

**Si oui, à quel moment du traitement ?**

**Si oui, le traitement a t'il été poursuivi?**

Oui

Non

**3- Avez-vous présenté des hypoglycémies pendant la prise de ce médicament?**

Oui

Non

**4- Pensez-vous que ce médicament a contribué à améliorer votre taux de sucre?**

Oui

Non

**Si oui, comment le savez-vous?**

Par votre auto-surveillance glycémique

Par votre HBA1C

Parce-que l'on vous l'a dit

**5- Pensez-vous que ce médicament a contribué à un meilleur contrôle de votre poids?**

Oui

Non

**6- Pensez-vous que ce médicament a contribué à un meilleur contrôle de votre faim?**

- Oui
- Non

**7- Pensez-vous que ce médicament a contribué à ce que vous mangiez moins?**

- Oui
- Non

**8- Vous est t'il arrivé de ne pas faire l'injection du médicament?**

- Oui
- Non

**Si oui à quelle fréquence?**

**9- De manière générale comment jugez-vous ce traitement? Plusieurs réponses sont possibles**

- Efficace
- Inefficace
- Sans effet secondaire
- A des effets secondaires mais qui sont supportables
- Inutilisable du fait des effets secondaires
- Autre :

**10- Quel a été le retentissement de ce traitement sur votre qualité de vie?**

- Amélioration de ma qualité de vie
- Pas de modification
- Impact initial négatif sur ma qualité de vie s'améliorant par la suite
- Impact négatif sur ma qualité de vie

Remarques éventuelles sur les analogues du GLP-1 ou sur votre expérience des analogues du GLP-1

Souhaitez-vous recevoir les résultats de cette étude ?

Si oui, merci de me donner votre adresse mail ou adresse :

***MERCI POUR VOTRE PRECIEUSE AIDE !!***

## Annexe II : Questionnaire destiné aux médecins

### VOTRE EXPERIENCE DU DIABETE DE TYPE 2

Avez-vous eu connaissance des dernières recommandations sur le diabète de type 2 de 2013 de l'HAS et/ou de l'EASD?

- oui  
 non

Selon vous, combien y a t'il de diabétiques de type 2 en France?

- Plus de 3 millions  
 Entre 2 et 3 millions  
 Moins de 2 millions

A combien estimez-vous le pourcentage de diabétiques de type 2 dans votre patientèle?

- Entre 0 et 5%  
 Entre 5 et 10%  
 Plus de 10%

A combien estimez-vous le pourcentage de vos patients diabétiques de type 2 bénéficiant d'un suivi annuel complet (4 HBA1C, fond d'œil annuel, ECG et consultation cardiologique, bilan dentaire, bilan lipidique, rénale et microalbuminurie)

- Plus de 90%  
 Entre 75 et 90%  
 Entre 50 et 75%  
 Entre 25 et 50%  
 Moins de 25%

Quels sont selon vous les facteurs de l'absence de réalisation du suivi annuel? Sélectionnez une ou plusieurs réponses

- Difficultés d'obtention des examens  
 Patients qui ne réalisent pas les examens prescrits  
 Oubli de prescription  
 Ces examens sont faits mais à une fréquence moins élevée  
 Autre :

A combien estimez-vous le pourcentage de vos patients diabétiques de type 2 qui sont dans les objectifs recommandés par l'HAS en terme d'HBA1C?

- Plus de 90%  
 Entre 75 et 90%  
 Entre 50 et 75%

Entre 25 et 50%

Moins de 25%

**Éprouvez-vous des difficultés aux cours des différentes étapes de la prise en charge de vos patients diabétiques?** Sélectionnez les difficultés que vous avez rencontrées

Lors du dépistage: à qui s'adresse réellement le dépistage, dois-je faire du dépistage systématique?

A la découverte du diabète: selon l'HbA1C, dois-je débiter un traitement ou attendre l'effet des mesures hygiéno-diététiques?

Pour expliquer les mesures d'hygiène de vie

Pour expliquer les mesures diététiques

Pour le choix de la molécule selon le profil glycémique et de poids du patient

Pour le choix de la molécule en tenant compte des contre-indications

Autre :

**Commentaires éventuels par rapport aux difficultés rencontrées?**

### **VOTRE EXPERIENCE DES ANALOGUES DU GLP-1**

**Avez-vous reçu une information ou formation quelle qu'elle soit sur les analogues du GLP-1 (EPU, visiteur médical, revue médicale...)?**

Oui

Non

**Si oui, vous estimez-vous compétent dans les items suivants:** Cochez les réponses qui vous semblent exactes

Vous connaissez le mode d'action des analogues du GLP-1

Vous reconnaissez le profil des patients redevables d'un de ces médicaments

Vous pouvez estimer le bénéfice attendu en terme d'HbA1C

Vous savez que ces médicaments ont un bénéfice attendu sur le poids

Vous connaissez les principaux effets secondaires

**A combien estimez-vous le pourcentage de vos patients diabétiques de type 2 recevant un traitement par analogues du GLP-1?**

Entre 0 et 5%

Entre 5 et 10%

Plus de 10%

**Avez-vous initié un traitement par analogues du GLP-1 sans l'avis d'un diabétologue?**

Oui

Non

**Avez-vous modifié la posologie d'un traitement par analogues du GLP-1 sans l'avis d'un diabétologue?**

Oui

Non

**Si oui,**

- En augmentant la posologie
- En diminuant la posologie

**Avez-vous interrompu un traitement par analogues du GLP-1 sans l'avis d'un diabétologue?**

- Oui
- Non

**Si oui, pour quel(s) motif(s)?**

- Inefficacité (patient non répondeur)
- Effet indésirable
- Autre :

**Avez-vous constaté des effets indésirables avec les analogues du GLP-1?**

- Oui
- Non

**Si oui le ou lesquels?**

**Avez-vous déclaré un ou plusieurs effets secondaires au centre de pharmacovigilance concernant les analogues du GLP-1?**

- Oui
- Non

**Dans votre pratique, pensez-vous que les analogues du GLP-1 sont une alternative à l'insuline à un moment de la vie du diabétique de type 2?**

- Oui
- Non

**Estimez-vous que le rapport bénéfice-risque des analogues du GLP-1 est en faveur de ces molécules**

- Oui, tout à fait d'accord
- Le bénéfice est similaire au risque
- Non, le risque est plus élevé que le bénéfice

**Pensez-vous que le traitement par analogues du GLP-1 a eu une répercussion sur la qualité de vie de vos patients?**

- Oui, une amélioration de la qualité de vie
- Oui, une dégradation de la qualité de vie
- Non, pas de répercussion

**D'une manière générale, vous êtes:**

- Satisfait et à l'aise avec ces molécules et les utilisez seul sans avis d'un diabétologue
- Satisfait de ces molécules mais préférez l'avis d'un diabétologue pour l'initiation et éventuellement le "service après vente"
- Méfiant mais les utilisez sans l'avis d'un diabétologue
- Méfiant mais les utilisez avec l'avis d'un diabétologue
- Réticent à leur utilisation

Contre leur utilisation

## **VOTRE EXPERIENCE AVEC LE RESEAU DE SOINS EN BIGORRE**

**Participez-vous à un réseau de soins qui a ou non un rapport avec le diabète?**

Oui

Non

**Si oui, le ou lesquels?**

**Quel pourcentage de votre patientèle diabétique de type 2 adressez-vous au C.H de Tarbes?**

Moins de 10%

10 à 25%

25 à 50%

50 à 75%

Plus de 75%

**Dans quel objectif adressez-vous vos patients diabétiques de type 2 au C.H de Tarbes?**

Pour une aide thérapeutique

Pour simplifier la prise en charge et avoir un bilan annuel complet avec un accès plus rapide aux consultations ophtalmologiques et de cardiologie

Parce-que vous manquez de temps pour la prise en charge et le suivi de vos patients diabétiques de type 2

Autre :

**Les réponses apportées par le service de diabétologie vous satisfont t'elles?**

Oui

Non

**Si non, avez-vous des remarques afin que nous améliorions notre coordination de soins?**

**Souhaitez-vous recevoir les résultats de l'étude?**

Oui

Non

**Veillez indiquer vos éventuels commentaires ci-dessous :**

**Votre adresse mail :**

***Merci d'avoir répondu au questionnaire et ainsi d'avoir participé à mon travail de thèse !!***

## **Annexe III : Lettre de présentation personnalisée destinée aux patients**

Bonjour,

Thésarde en médecine générale, je me permets de solliciter votre participation pour mon travail de thèse.

Mon travail est dirigé par Dr LOUVET du C.H de TARBES.

Je m'adresse à vous car vous avez débuté un traitement par analogue du GLP1 (exénatide, Byetta° ou liraglutide, Victoza°) au cours d'une hospitalisation au C.H TARBES durant l'année 2010 à l'initiative d'un des diabétologues du C.H.

Mon travail de thèse comporte 2 parties :

La première partie étudie les effets cliniques et biologiques des analogues du GLP1 pendant 3 ans à compter de l'introduction du traitement.

La seconde partie étudie les opinions et expériences des patients et de leurs médecins traitants sur les analogues du GLP1, raison pour laquelle je m'adresse à vous.

Veillez trouver ci-dessous le résumé de votre situation avec les éventuels points manquants vous concernant puis ci-joint le questionnaire destiné aux patients (le questionnaire est également disponible en ligne sur internet à l'adresse suivante : [https://docs.google.com/forms/d/1KW60Apv3jz8WXLAmAHyHuRHxK6\\_z1yhnBF38AY-qBFo/viewform](https://docs.google.com/forms/d/1KW60Apv3jz8WXLAmAHyHuRHxK6_z1yhnBF38AY-qBFo/viewform)).

Votre situation dans mon travail de thèse :(espace libre personnalisée)

Votre participation me serait d'une précieuse aide.

Je reste à votre disposition pour si vous souhaitez me poser des questions, par téléphone au 0618947660 ou par mail : [laur.fontan@gmail.com](mailto:laur.fontan@gmail.com).

Merci d'avance.

Laure FONTAN

## **Annexe IV : Lettre de présentation personnalisée destinée aux médecins**

Bonjour,

Thésarde en médecine générale, je me permets de solliciter votre participation pour mon travail de thèse en vous demandant votre opinion et expérience des analogues du GLP1 (exénatide, Byetta® et liraglutide, Victoza®) dans le diabète de type 2.

Mon travail est dirigé par Dr LOUVET du C.H de TARBES.

Je m'adresse à vous car l'un(e) de vos patient(e)s a débuté un traitement par analogue du GLP1 au cours d'une hospitalisation au C.H de TARBES durant l'année 2010 à l'initiative d'un des diabétologues.

Nous avons analysé les valeurs cliniques, biométriques et biologiques de ces patients sur une durée de 3 ans (HBA1C, poids, TA, bilan rénal, hépatique, lipidique... effets secondaires, observance...).

La deuxième partie de la thèse repose sur l'analyse des opinions et expériences des patients et de leurs médecins traitants concernant ces molécules.

Veillez trouver ci-dessous le résumé de situation de votre ou vos patient(e)s avec les éventuels points manquants le(s) concernant puis ci-joint le questionnaire destiné aux médecins traitants.

Le questionnaire est également disponible en ligne sur internet à l'adresse suivante :

[https://docs.google.com/forms/d/1HqjTt18eEqFzn8eDOXtyOKzdcLon0H5\\_EV3rLIFahw/viewform](https://docs.google.com/forms/d/1HqjTt18eEqFzn8eDOXtyOKzdcLon0H5_EV3rLIFahw/viewform)

Votre situation dans mon travail de thèse :(espace de présentation personnalisée)

Votre participation me serait d'une précieuse aide.

Je reste à votre disposition pour toutes vos questions, par téléphone au 0618947660 ou par mail :

[laur.fontan@gmail.com](mailto:laur.fontan@gmail.com).

Merci d'avance.

Laure FONTAN

**TITLE: Follow-up in real life of patients treated with GLP-1 analogues. Analysis at 3 years of pursuit of treatment, glycemic and weight changes and adverse events. Evaluation of patients' views and experiences and their general practitioners.**

**City and date of presentation: Toulouse, 1st October 2014**

---

**Summary:**

Background: Phase III studies showed weight and glycemic efficacy of GLP-1 analogues for patients with type 2 diabetes mellitus.

Objective: We analyzed in real life the pursuit of treatment with GLP-1 analogues, causes of stops, weight and glycemic effects, adverse reactions and opinions and experiences of patients and their general practitioners.

Method: We conducted an observational, retrospective, unicentric study in C.H of Tarbes. Population was composed of patients with type 2 diabetes for whom GLP-1 analogues started during a hospitalization in 2010's. Follow-up has been conducted during 3 years with interim reevaluations.

Results: Our population was composed of 59 patients (sex ratio 0.9, age  $60.6 \pm 9,8$ , duration of diabetes  $11.4 \pm 7$ ,  $8.4 \pm 1.5\%$  HbA1c, BMI  $36,4 \pm 8,6$  kg.m-2). 22 patients (37%) pursued treatment until the end of the study. Main causes of stops were failure (70%) and gastrointestinal intolerance (22%). We found a tendency to the decrease of HbA1c: -0.6% ( $p = 0.02$ ) at 6 months, -0.8% ( $p = 0.03$ ) at 12 months, 0.5% ( $p = 0.09$ ) in the 24th month and -0.27% ( $p = 0.26$ ) in the 36th month. Weight loss was significant, progressive and constant, of -11,3kg ( $p < 0.001$ ) at month 36. 25 patients (38%) experienced adverse effects, mostly gastrointestinal. 32 patients (49%) answered the questionnaire. 9 patients noted an improvement of their quality of life, there was no change for 15 patients and a deterioration for 8 patients. 29 doctors (54%) answered. The benefit-risk balance was in favor of GLP-1 analogues for 12 doctors, equal for 11 doctors and unfavorable for 6 doctors

Conclusion: We did not show glycemic efficacy of GLP-1 after 3-years follow up. Patients' baseline characteristics appear to have a probable influence on analogues' effectiveness.

---

**Administrative discipline:** General Practice

---

**Key- words:** type 2 diabetes mellitus, GLP-1 analogues, glycemic efficacy, weight efficacy, adverse events, opinion and experience questionnaire.

---

**Address of the faculty:** Faculté de Médecine Ranguel, 133 route de Narbonne. 31062 TOULOUSE Cedex 04, France

---

**Supervisor:** Docteur Pierre-Jean LOUVET

**TITRE: 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. Evaluation des opinions et expériences des patients et de leurs médecins traitants.**

**Ville et date de soutenance:** Toulouse, le 1<sup>er</sup> Octobre 2014

---

**RÉSUMÉ:**

Contexte: Les études de phase III ont montré une efficacité glycémique et un avantage pondéral des analogues du GLP-1 chez le patient diabétique de type 2.

Objectif: Nous avons analysé en pratique courante la poursuite à 3 ans du traitement par analogue du GLP-1, les causes d'arrêts, les effets glycémiques et pondéraux, les effets indésirables et les opinions et expériences des patients et de leurs médecins traitants.

Méthode: Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, unicentrique au C.H de Tarbes. La population était des patients diabétiques de type 2 pour qui un traitement par analogue du GLP-1 avait été débuté au cours d'une hospitalisation en service de diabétologie en 2010.

Résultats: Nous avons analysé 59 patients (sex ratio 0,9, âge 60,6±9,8, ancienneté du diabète 11,4±7, HbA1c 8,4±1,5%, IMC 36,4±8,6 kg.m<sup>-2</sup>, 63% des patients traités initialement avec de l'insuline). 22 patients (37%) poursuivaient le traitement en fin d'étude. Les principales causes d'arrêts étaient l'échec (70%) et l'intolérance digestive (22%). Nous avons trouvé une tendance à la diminution de l'HbA1c : -0,6% (p=0,02) au 6<sup>ème</sup> mois, -0,8% (p=0,03) au 12<sup>ème</sup> mois, -0,5% (p=0,09) au 24<sup>ème</sup> mois et -0,27% (p=0,26) au 36<sup>ème</sup> mois. La perte de poids était significative, progressive et constante, de -11,3kg (p<0,001) au 36<sup>ème</sup> mois. 25 patients (38%) ont présenté des effets indésirables, digestifs le plus souvent. 32 patients (49%) ont répondu au questionnaire. 9 patients constataient une amélioration de leur qualité de vie, il n'y avait pas de modification pour 15 patients et une dégradation pour 8 patients. 29 médecins (54%) ont répondu. La balance bénéfico-risque était en faveur des analogues du GLP-1 pour 12 médecins, nulle pour 11 médecins et défavorable pour 6 médecins.

Conclusion : Nous n'avons pas montré d'efficacité glycémique des analogues du GLP-1 à 3 ans. Les caractéristiques initiales des patients semblent avoir une influence sur l'efficacité des analogues du GLP-1.

---

**Discipline administrative :** Médecine Générale

---

**Mots-clés :** diabète de type 2, analogues du GLP-1, efficacité glycémique, efficacité pondérale, effets indésirables, questionnaire d'opinion et d'expérience.

---

**Intitulé et adresse de l'UFR :** Faculté de Médecine Rangueil, 133 route de Narbonne. 31062 TOULOUSE Cedex 04, France

---

**Directeur de thèse :** Docteur Pierre-Jean LOUVET