



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

UNIVERSITE DE LORRAINE

2013

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

présentée et soutenue publiquement

le 2 Juillet 2013, sur un sujet dédié à la :

**place et impact des incrétines dans la prise en charge du diabète de type 2 dans un service de
diabétologie du CHU de Brabois**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Melle ANOICA Iulia

née le 03/11/1988

Membres du Jury

Président : François BONNEAUX,

Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy

Directeur : Philip BÖHME,

Praticien Hospitalier, service de diabétologie, CHU de Brabois

Juges : André GIESENFELD,

Pharmacien Hospitalier, CHU de Brabois

Alain LE FAOU,

Professeur, Faculté de Médecine de Brabois

FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2012-2013

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL/Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	Section CNU*	Discipline d'enseignement
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire
MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biologie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIQOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D' exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse,

Monsieur Philip BÖHME,

Je vous remercie de votre implication, de votre gentillesse et de votre disponibilité. Merci de m'avoir fait l'honneur de m'encadrer tout au long de cette thèse. Avoir travaillé avec vous reste un réel bon souvenir.

A mon président de jury,

Monsieur François BONNEAUX,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon jury,

Monsieur Alain LE FAOU,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en prenant le temps de lire et juger ce sujet. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur André GIESENFELD,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci de l'intérêt que vous y avez porté. Soyez assuré de ma plus profonde reconnaissance.

Au service d'épidémiologie et évaluation cliniques,

Monsieur Cédric BAUMANN

Je vous remercie de m'avoir aidé dans l'élaboration de cette thèse. Votre collaboration a été précieuse pour ce travail.

A mes parents,

Maman, Papa,

Je vous remercie d'avoir toujours été présents et de m'épauler quoi qu'il arrive. Merci pour tous vos encouragements quotidiens et votre soutien tout au long de ces années d'études. Je n'ai pas de mots pour vous exprimer ma reconnaissance et ma profonde tendresse.

A mon grand frère,

Vlad,

Une pensée au Parisien, que je suis chanceuse d'avoir. Merci pour ces bons moments passés ensemble et vivement ceux à venir.

A Pol,

Un grand merci à toi pour ton soutien et ton aide durant ce long périple jusqu'à la soutenance. Un joli avenir nous attend désormais. J'ai hâte d'y être.

A mes amies, Soso, Mahaut et Mélanie. Merci les filles d'être là pour moi, pour tous ces bons moments qui m'ont donné le sourire. Je ne pourrai pas me passer de vous.

A l'équipe de la pharmacie Marques, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris sur notre métier et pour l'ambiance très agréable dans laquelle nous avons travaillé. Merci de votre bonne humeur, je tiens à vous adresser à chacun ma plus sincère reconnaissance.

A Madame Marques, pour m'avoir accueillie dans votre officine en sixième année. Je vous remercie de votre présence et de votre implication en tant que maître de stage.

Table des matières

I)	Introduction	11
II)	Définition	11
III)	Classification des diabètes	12
1)	Le diabète de type 1.....	12
2)	Le diabète gestationnel.....	13
3)	Les diabètes secondaires.....	13
IV)	Le diabète de type 2	14
1)	Epidémiologie.....	14
2)	Physiopathologie	15
A)	L'insulinorésistance	16
B)	L'insulinosécrétion.....	18
3)	Circonstances de découverte d'un diabète.....	19
A)	Dépistage de la population générale	19
B)	Consultation lors de symptômes et diagnostic	19
C)	Bilan initial du diabète	20
4)	Les complications.....	21
A)	Les complications métaboliques aiguës	21
B)	Les complications dégénératives (à long terme).....	24
5)	Le traitement des complications du diabète de type 2	30
6)	Prise en charge du diabète de type 2	32
A)	La diététique	32
B)	L'exercice physique	34
C)	Traitements oraux du diabète	35
D)	Insulinothérapie	38
E)	Une classe récente de médicaments antidiabétiques : les incrétines.....	42
7)	Stratégie thérapeutique	49
V)	Etude de pratique et d'impact des médicaments incrétino-mimétiques et potentialisateurs .	52
VI)	Objectifs de l'étude	52
VII)	Méthodes	53
VIII)	Procédure de l'étude.....	54
1)	Validité des données fournies par le CHU de Brabois	54
2)	Méthodes statistiques	55
IX)	Résultats	56
1)	Tableau descriptif 2006.....	56
2)	Tableau descriptif 2010.....	59
3)	Profil des patients destinés à recevoir de l'incrétine	61
4)	Evaluation du traitement par incrétine	65
X)	Discussion	69
XI)	Conclusion.....	69
	Bibliographie.....	74

Table des figures

Figure 1 : Régulation de la glycémie par l'insuline et le glucagon

Figure 2 : Rétinopathie diabétique proliférante modérée

Figure 3 : Le pied diabétique (mal perforant plantaire)

Figure 4 : Les différentes formes d'insuline et leur durée d'action

Figure 5 : Schéma classique d'administration de l'insuline selon le type basal-bolus

Figure 6 : L'action des incrétines explique la différence de réponse insulinaire entre une charge orale et intraveineuse de glucose

Figure 7 : Mode d'action du GLP-1

Figure 8 : Eléments de décision à utiliser pour déterminer les efforts nécessaires à l'obtention des cibles de glycémie

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les sulfamides hypoglycémisants commercialisés en France

Tableau 2 : Les différentes formes d'insuline et leur action

Tableau 3 : Recommandations de bonnes pratiques : stratégie thérapeutique du contrôle glycémique du diabète de type 2

Tableau 4 : Descriptif des caractéristiques 2006

Tableau 5 : Descriptif des caractéristiques 2010

Tableau 6 : Comparaison entre le groupe incrétine + et le groupe incrétine- en 2006

Tableau 7 : Evolution du poids moyen des patients entre 2006 et 2010

Tableau 8 : Evolution de l'indice de masse corporelle moyen des patients entre 2006 et 2010

Tableau 9 : Evolution du taux d'hémoglobine glyquée moyen des patients entre 2006 et 2010

Tableau 10 : Différence de variation du poids entre 2006 et 2010 dans les groupes I+ et I-

Tableau 11 : Différence de variation de l'IMC entre 2006 et 2010 dans les groupes I+ et I-

Tableau 12 : Différence de variation du taux d'hémoglobine glyquée entre 2006 et 2010 dans les groupes I+ et I-

I) Introduction ⁽¹⁾

Alors que la maladie du diabète de type 2 se répand dans le monde, les cliniciens se retrouvent confrontés à de nombreux défis dans le traitement d'une population de patients de plus en plus diversifiée variant en âge, en comorbidités, et en statut socio-économique. Les thérapies actuelles du diabète de type 2 sont souvent incapables de modifier le cours naturel de la maladie et de fournir un contrôle glycémique durable. Par ailleurs, les effets secondaires dans le contexte des caractéristiques individuelles du patient limitent souvent les choix de traitement. Cela aboutit souvent à l'utilisation de l'insuline et à des schémas thérapeutiques complexes qui sont difficiles à maintenir.

Par conséquent, un certain nombre d'agents sont en cours d'élaboration afin de mieux répondre à la pathogenèse du diabète de type 2 et de surmonter les limites des traitements actuels.

L'espoir est de fournir plus d'options afin de réduire la glycémie mais aussi les complications. Ces nouveaux agents comprennent les incrétino-mimétiques et incrétino-potentialisateurs.

II) Définition ^{(2) (3) (4)}

Le mot diabète vient du Grec « dia baïno » signifiant « passer au travers ». Il est attribué à Démétrios d'Apnée, médecin grec qui met en avant la polyurie des diabétiques, caractéristique de la maladie. Aujourd'hui, le terme de diabète désigne un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie résultant d'un état de carence relative ou absolue de la sécrétion insulinaire endogène, couplé ou non à un état d'insulinorésistance.

Cette définition physiopathologique sous-entend que le diabète n'est pas une simple maladie, mais un syndrome clinique hétérogène qui peut s'exprimer à plusieurs niveaux : symptomatique, évolutif, biologique, physiopathologique, étiopathogénique. L'hyperglycémie provoque de nombreuses complications. Les traitements contre le diabète ont donc pour objectif principal la régularisation de la glycémie.

III) Classification des diabètes

La classification en vigueur est celle de l'Organisation mondiale de la santé. Différentes formes de diabète sont répertoriées en fonction de leur étiologie. Il s'agit principalement des :

Diabètes primaires

- ✚ Diabète de type 1
- ✚ Diabète de type 2
- ✚ Diabète gestationnel

Diabètes secondaires

Ils font suite à une anomalie génétique, à des atteintes pancréatiques, à des maladies endocrines ou hépatiques, ou encore à la prise de certains médicaments.

1) Le diabète de type 1 ^{(2) (5) (6)}

Appelé également diabète juvénile ou insulino-dépendant, il touche en France environ 150000 personnes. Il survient préférentiellement chez des sujets jeunes. C'est une affection à révélation brutale : quelques semaines ou parfois quelques jours, reconnue sur les quatre signes : polyurie, polydipsie, amaigrissement, polyphagie.

Le diabète de type 1 se caractérise par une carence absolue, ou quasi absolue de l'insulinosécrétion. L'insulinopénie est la conséquence d'une destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans par un mécanisme dépendant des lymphocytes T. Si la carence insulinique n'est pas corrigée dans les meilleurs délais par l'insulinothérapie, les corps cétoniques s'accumulent et conduisent plus ou moins rapidement à un état de **cétoacidose** potentiellement mortel.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune dans 90% des cas. Il existe cependant une forme idiopathique (10 % des cas), sans auto-anticorps. Le diabète auto-immun est caractérisé par la présence de différents auto-anticorps :

- ✚ Auto-anticorps anti-acide glutamique décarboxylase GAD-AB
- ✚ Auto-anticorps anti-tyrosine phosphatase IA2-AB
- ✚ Auto-anticorps anti-insuline AAI

Ils peuvent être utilisés comme :

- ✚ marqueurs pour préciser l'origine de la maladie
- ✚ marqueurs de suivi
- ✚ facteurs pronostic.

L'incidence du diabète de type 1 augmente, même si la maladie reste un drame individuel, son impact en santé publique est limité compte tenu de sa faible prévalence par rapport au diabète de type 2.

2) Le diabète gestationnel ^{(4) (7)}

Il est défini comme un trouble de la tolérance au glucose survenant ou découvert pour la première fois pendant la grossesse. Généralement transitoire, il peut parfois persister, voire même s'aggraver après la grossesse.

Le dépistage doit être systématique au 6^{ème} mois (24-28^{ème} semaines d'aménorrhée) et lorsqu'il existe des facteurs de risque (surpoids, antécédents familiaux de diabète, âge de plus de 30 ans etc.), il doit être réalisé dès le premier trimestre, car l'hyperglycémie maternelle peut avoir de graves conséquences fœtales comme : les avortements spontanés précoces, les malformations, la macrosomie, la détresse respiratoire néonatale, la mortalité périnatale (enfant mort né ou décès néonatal précoce).

3) Les diabètes secondaires ^{(8) (9)}

L'ensemble de ces états diabétiques représente moins de 3% des cas de diabète et sont liés à :

- ✚ des **atteintes pancréatiques** : cancers, pancréatites, traumatismes/pancréatectomie, la mucoviscidose (qui altère le pancréas et détruit les îlots de Langerhans. D'autre part, les infections récurrentes et les traitements par corticoïdes provoquent une insulino-résistance), l'hémochromatose (qui provoque une destruction des cellules bêta par surcharge ferrique).
- ✚ des **maladies endocrines** : le syndrome de Cushing (la concentration élevée en cortisol favorise la néoglucogenèse), l'acromégalie (l'excès en hormone de croissance hyperglycémisante entraîne une augmentation de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse), l'hyperthyroïdie (action hyperglycémisante des hormones thyroïdiennes), le phéochromocytome (tumeur produisant des catécholamines provoquant une

augmentation de la glycémie), le glucagonome (tumeur pancréatique sécrétant du glucagon), les tumeurs carcinoïdes (sécrètent de la sérotonine qui a un rôle diabétogène) le syndrome de Conn (diabète par freinage des sécrétions d'insuline par l'hypokaliémie).

✚ des **maladies génétiques** :

- défaut génétique de l'action des cellules bêta : comme le diabète MODY (Maturity Onset Diabetes in the Young) qui a une transmission autosomique dominante. Celui-ci se développe chez l'enfant ou le jeune adulte. La capacité sécrétoire en insuline est quantitativement insuffisante mais sans insulino-résistance.
- défaut génétique de l'action de l'insuline : comme l'insulino-résistance de type A, l'lipodystrophie (ensemble exceptionnel de malformations : nanisme, hirsutisme, trouble de la déglutition, dénutrition, lipodystrophie avec insulino-résistance), le syndrome d'Alström (association d'obésité, surdité, diabète et hypogonadisme).

✚ des maladies associées à la prise de certains **médicaments** (œstro-progestatifs, acide nicotinique, pentamidine, hormones thyroïdiennes, diurétiques thiazidiques, glucocorticoïdes, propranolol etc.)

✚ des **infections** : rubéole congénitale, cytomégalovirus

IV) Le diabète de type 2 ^{(2) (8) (10)}

1) Epidémiologie

Le diabète de type 2 représente l'essentiel du problème de santé publique car il concerne 90 % des diabétiques. A l'échelle planétaire le nombre de diabétiques de type 2 devrait passer de 135 millions en 1995 à 300 millions en 2025. Les pays comprenant le plus de diabétiques de type 2 sont aujourd'hui dans l'ordre : l'Inde, la Chine, les Etats-Unis.

En France, une augmentation continue de la prévalence du diabète a été observée de 2000 à 2009 et estimée à plus de 6 % par an. Le nombre de diabétiques de type 2 en France est actuellement de 2,9 millions et ne cesse de croître.

La prévalence du diabète de type 2 varie en fonction :

- ✚ de la zone géographique de résidence
- ✚ de la catégorie socio-professionnelle.

2) Physiopathologie ^{(2) (5) (11) (12)}

Chez l'individu sain, lorsque la glycémie est élevée, les **cellules bêta** du pancréas libèrent de l'**insuline**, hormone **hypoglycémiante**, qui stimule l'absorption du glucose par les cellules et la formation de glycogène dans le foie, entraînant une baisse de la glycémie.

Lorsque la glycémie est faible les **cellules alpha** du pancréas libèrent du **glucagon** hormone **hyperglycémiante**, qui provoque la dégradation du glycogène en glucose ainsi que la libération de ce dernier et, par le fait même élève la glycémie.

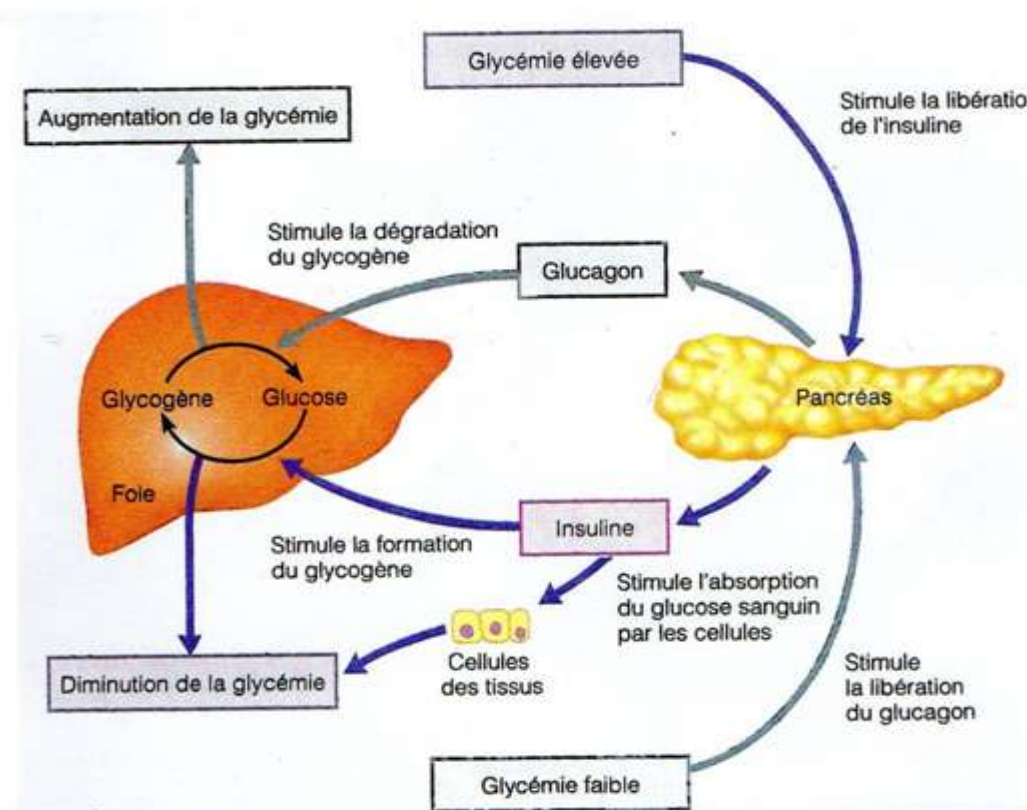


Figure 1 : Régulation de la glycémie par l'insuline et le glucagon (11)

L'insuline ne fait pas qu'abaisser la glycémie elle influe aussi sur le métabolisme des lipides et des protéines. L'insuline stimule l'absorption du glucose sanguin par les cellules afin qu'il serve à la :

- + production d'énergie
- + synthèse du glycogène et des triglycérides dans le foie et les adipocytes
- + synthèse de protéines dans le tissu musculaire.

Le diabète de type 2 résulte de la résistance des tissus à l'action de l'insuline (conséquence de la civilisation moderne) et de l'incapacité des cellules bêta des îlots de Langerhans à compenser l'augmentation des besoins en insuline de l'organisme.

En l'absence de prédispositions génétiques à un diabète de type 2, l'augmentation des besoins en insuline qui résulte de l'insulinorésistance est compensée par une insulinosécrétion accrue ce qui permet de garder une glycémie normale. En revanche, chez les sujets à risque, l'incapacité de la cellule bêta à répondre à l'augmentation des besoins, conduit à une élévation progressive de la glycémie, puis à un diabète franc.

A) L'insulinorésistance ^{(13) (14)}

Les conditions d'environnement des sociétés dites développées favorisent de plus en plus l'insulinorésistance, définie comme la diminution de l'action de l'insuline sur les tissus cibles : muscle, foie et tissu adipeux.

Ainsi l'insulinorésistance est responsable au niveau :

- ✚ hépatique, d'une hyperglycémie par production hépatique excessive de glucose
- ✚ musculaire, d'une captation glucosée diminuée
- ✚ adipocytaire, d'une hypertriglycéridémie associée à une élévation des acides gras dans le sang.

L'insulinorésistance engendre donc une élévation de la glycémie, mais cette hyperglycémie laisse les cellules dans un état semblable à celui de jeûne, puisqu'elles ne peuvent pas utiliser le glucose en excès dans le sang. Il s'en suit toutes les réactions qu'une hypoglycémie provoque normalement pour remettre du glucose en circulation soit : la glycogénolyse (obtention du glucose à partir du glycogène) et la néoglucogenèse (synthèse de glucose à partir de précurseurs non glucidiques : pyruvate et lactate). Par conséquent la glycémie s'élève davantage.

Cependant l'insulinorésistance n'est pas responsable à elle seule d'un diabète, en l'absence d'insulinosécrétion. Elle survient sur un terrain génétique puisqu'on la retrouve chez les enfants ayant une tolérance glucidique strictement normale mais ayant deux parents diabétiques non insulino-dépendants.

On parle de gènes de susceptibilité, ou gènes de prédisposition. Ces termes signifient que l'on a pu relier la présence d'un allèle particulier avec le développement d'un diabète. Mais la présence de cet allèle n'est ni nécessaire (il y a d'autres diabétiques qui ne le possèdent pas) ni suffisante (il y a des individus sains qui le possèdent). On parle de gène de prédisposition, car la fréquence de l'allèle en question est plus importante chez les diabétiques que chez les sujets sains. Le fait de posséder un allèle "diabétique" ne signifie donc pas que l'on deviendra diabétique. L'environnement joue un rôle important dans le déclenchement de la maladie puisque l'on a affaire à des gènes de prédisposition. Ainsi, les facteurs génétiques modulent l'expression clinique et

biologique de l'insulinorésistance. Le déterminisme génétique intervient pour 50 % dans l'insulinorésistance.

Les principaux signes cliniques associés à l'insulinorésistance sont :

- **l'obésité**, appréciée par l'indice de masse corporelle (IMC). L'obésité est définie par un indice supérieur à 30.
- **la répartition abdominale, sous-cutanée et plus encore viscérale des graisses**. La répartition abdominale des graisses est appréciée grossièrement par le rapport du périmètre de la ceinture mesuré au niveau de l'ombilic sur le périmètre des hanches, mesuré au niveau des trochanters. C'est ce que l'on appelle le rapport taille sur hanche. Une répartition androïde des graisses est définie par un rapport taille sur hanche supérieur à 0,8 chez la femme et supérieur à 1 chez l'homme. Cette répartition androïde des graisses comporte un risque d'apparition de diabète multiplié par 3 à 6 en comparaison à une population de poids identique avec une répartition des graisses différente.
- **la sédentarité**, multiplie le risque de diabète par 2.
- **un facteur génétique** : l'insulinorésistance pourrait s'expliquer par une augmentation des fibres musculaires à contraction rapide plus insulinorésistantes que les fibres à contraction lente. En effet, les fibres à contraction lente dites de type 1 sont richement vascularisées à métabolisme oxydatif, et sont très sensibles à l'insuline. Elles sont sollicitées par les efforts d'endurance et leur nombre est accru chez les sportifs entraînés. Au contraire, les fibres à contraction rapide dites de type 2 sont insulinorésistantes.

La répartition topographique du tissu adipeux et la variation typologique du tissu musculaire dépendraient de facteurs hormonaux et environnementaux : le stress, l'alcool, le tabagisme, favorisent la topographie androïde des graisses alors que la sédentarité et le vieillissement entraînent une élévation des fibres musculaires de type 2 par rapport aux fibres musculaires de type 1.

- **l'âge** : l'insulinorésistance provoque une hypersécrétion d'insuline par le pancréas qui permet de maintenir une glycémie normale. Au fil des années, s'installe un épuisement pancréatique avec une perte de capacité des cellules bêta à assurer une insulinémie suffisante pour compenser l'insulinorésistance.

- **l'hypertension artérielle essentielle, l'augmentation des triglycérides et la baisse du HDL-cholestérol**, apparaissent comme des conséquences de l'insulinorésistance, ce qui rendrait compte de la fréquence de leur association avec le diabète de type 2.

B) L'insulinosécrétion

Dans le diabète de type 2 les anomalies de l'insulinosécrétion sont multiples :

- **la perte du caractère pulsatile de la sécrétion basale** : l'insuline, comme de nombreuses hormones, est sécrétée à l'état basal selon un mode pulsatile, avec des pics toutes les 10 à 15 minutes, qui se superposent à un fond fait d'oscillations plus amples et plus lentes dont la périodicité est de 60 à 120 minutes
- **la perte du pic précoce de l'insulinosécrétion** : normalement induit par l'administration intraveineuse de glucose et qui est crucial pour le contrôle de la glycémie.
- **les anomalies qualitatives de l'insulinosécrétion** : synthétisée par les cellules bêta, la pro-insuline est clivée en insuline et peptide C par un processus enzymatique complexe. Cependant un faible pourcentage de pro-insuline échappe à ce clivage. Ainsi, la sécrétion d'insuline s'accompagne de la libération d'une quantité équimolaire de peptide C et d'une faible quantité de pro-insuline, sous forme intacte, et donc sans activité hypoglycémiante. Chez les diabétiques de type 2, il existe une augmentation de la concentration plasmatique de la pro-insuline considérée comme un reflet du dysfonctionnement des cellules bêta.
- **les anomalies quantitatives** : avec le temps, survient une réduction progressive de l'insulinosécrétion, puis son tarissement, ce qui impose la mise en route du traitement insulinique.

3) Circonstances de découverte d'un diabète

A) Dépistage de la population générale ^{(5) (7) (15)}

En France, il porte sur les sujets de plus de 45 ans et ayant au moins un des facteurs de risque de diabète de type 2 suivants :

- + Surpoids (IMC > 25): surtout s'il y a répartition abdominale de la graisse (périmètre abdominal > 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme)
- + Obésité (IMC > 30)
- + Antécédents familiaux de diabète de type 2
- + Antécédents d'hyperglycémie modérée à jeun ou d'intolérance au glucose
- + Antécédents de diabète transitoire à l'occasion d'un stress majeur ou d'une corticothérapie
- + Antécédents de diabète gestationnel ou d'accouchement d'un nouveau né pesant plus de 4 kg
- + Sédentarité : absence d'activité physique régulière soit environ 30 minutes, 3 fois par semaine
- + Origine ethnique non caucasienne et/ou migrant
- + Risques cardio-vasculaires : antécédents d'accident vasculaire cérébral ou d'accident cardio-vasculaire, hypertension artérielle, dyslipidémie, microalbuminurie, consommation de tabac et d'alcool.

Les experts recommandent un examen de dépistage tous les 3 ans, mais ce délai doit être ramené à une fois par an chez les sujets présentant plusieurs facteurs de risque.

B) Consultation lors de symptômes et diagnostic ^{(2) (5) (6) (16)}

Le diabète de type 2 à ses débuts est totalement asymptomatique. Il évolue silencieusement pendant de longues années et c'est lorsque l'hyperglycémie chronique s'installe, que des symptômes apparaissent :

fatigue, mictions fréquentes, infections urinaires, prurit génital, troubles de la vision, engourdissement des jambes, coronaropathie etc.

Un bilan médical rapide s'impose alors. Le diabète se diagnostique par une prise de sang avec principalement un dosage de la glycémie dans le plasma veineux. On considère que le sujet est diabétique pour :

- ✚ une glycémie supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises
- ✚ une glycémie supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale).

La différenciation des types de diabète est ensuite primordiale, car elle a d'évidentes conséquences sur le traitement et le pronostic à long terme.

C) Bilan initial du diabète ^{(5) (16)}

Une fois le diagnostic de diabète de type 2 posé, sa prise en charge thérapeutique impose la réalisation d'un bilan initial qui permettra :

- ✚ d'apprécier l'importance du déséquilibre glycémique, grâce au taux d'hémoglobine glyquée ou HbA1c, qui donne un panorama de l'évolution de la glycémie sur plusieurs mois.
L'hémoglobine est une protéine qui véhicule l'oxygène dans tout le corps et le libère lorsqu'il doit intervenir dans l'une des nombreuses réactions chimiques de l'organisme. Elle se trouve dans les globules rouges, qui persistent dans le système sanguin 90 à 120 jours. Dans la circulation sanguine, le glucose se fixe sur l'hémoglobine pour former l'hémoglobine glyquée. En temps normal, l'hémoglobine glyquée représente 6 % de l'hémoglobine totale. Les deux tiers de cette hémoglobine glyquée correspondent à l'hémoglobine A1c, tandis que le reste se compose d'hémoglobine A1a et A1b. Plus il y a de glucose dans le sang, plus la formation d'hémoglobine glyquée est importante. Etant donné que cette substance reste dans le sang deux à trois mois, elle reflète le contrôle glycémique sur toute cette période et pas uniquement au moment où le patient effectue le test.
- ✚ de rechercher des facteurs étiologiques : surpoids, antécédents familiaux, endocrinopathie etc.
- ✚ de pointer un éventuel facteur de décompensation : déséquilibre alimentaire, prise de certains médicaments (hydrocortisone, œstro-progestatifs, antihypertenseurs etc.), qui sera à corriger.
- ✚ d'établir une éventuelle répercussion du diabète, au niveau :

- microangiopathique
- macroangiopathique
- neuropathique

Le bilan permet ainsi d'une part de prescrire ou non une classe médicamenteuse en fonction de ses contre-indications, d'autre part, de fixer les objectifs thérapeutiques en fonction du niveau d'hémoglobine glyquée (HbA1c), de l'âge, de l'existence ou non de désordres cliniques et biologiques associés.

4) Les complications

A) Les complications métaboliques aiguës

a) *L'hyperglycémie aiguë* ⁽¹⁷⁾

L'hyperglycémie se définit par une glycémie supérieure à 1,26 g/L à jeun, et à 2,00 g/L le reste du temps. Elle se produit lorsque la quantité d'insuline dans le sang est insuffisante par rapport à la quantité de glucose présente dans le sang.

Chez certaines personnes, l'hyperglycémie peut passer inaperçue. Cependant, au-delà d'un certain seuil, une glycémie trop élevée peut conduire à l'apparition des symptômes suivants : fatigue et somnolence, besoin fréquent d'uriner, soif intense, faim exagérée, amaigrissement, troubles de la vision, infections (organes génitaux et vessie), guérison lente des plaies, sécheresse de la peau et démangeaisons, irritabilité, présence de corps cétoniques dans l'urine, nausées, vomissements, douleurs abdominales, haleine fruitée, confusion, respiration rapide.

Les principales causes de l'hyperglycémie sont :

- surplus d'alimentation
- diminution de l'activité physique
- insuffisance d'insuline et/ou d'antidiabétiques oraux (erreur de dosage)
- un stress physique (maladie, chirurgie, infection, etc.) ou psychologique (deuil, nouvel emploi, déménagement, etc.)
- la prise de certains médicaments (principalement corticothérapie).

b) L'acidocétose ^{(2) (18)}

C'est une complication mettant en jeu le pronostic vital et survenant dans plus de 90 % des cas dans le contexte d'un diabète de type 1. Elle ne menace les diabétiques de type 2 que lorsqu'ils souffrent par exemple d'infections ou de traumatismes sévères, comme l'infarctus du myocarde, responsables d'un stress important, favorisant l'hyperglycémie.

L'acidocétose résulte d'une carence absolue ou relative en insuline conduisant à une hyperglycémie ($> 2,5$ g/L) par diminution de l'utilisation périphérique du glucose et augmentation de sa production hépatique.

Puisque le glucose ne peut servir de combustible cellulaire, l'organisme mobilise une quantité accrue d'acides gras qui passe dans le sang, occasionnant une lipémie. Les métabolites des acides gras appelés cétones (ou corps cétoniques) s'élèvent de façon marquée et font chuter le pH sanguin ($\text{pH} < 7$) ce qui cause l'acidocétose. Les cétones sont alors excrétées dans l'urine (cétonurie).

Le système nerveux réagit en instaurant une respiration rapide et profonde afin que le gaz carbonique s'évacue du sang et que l'élimination des ions H^+ qui en découle produise une augmentation du pH sanguin. L'haleine a une odeur caractéristique (de pomme reinette), du fait de l'élimination des cétones. L'organisme excrète aussi de grandes quantités d'électrolytes (car les cétones ont une charge négative et elles entraînent avec elles les ions positifs) notamment les ions sodium Na^+ et potassium K^+ . Un déséquilibre électrolytique s'installe responsable de douleurs abdominales, de nausées et de vomissements.

La présence dans le filtrat rénal d'un surcroît de glucose (qui a les effets d'un diurétique) provoque l'excrétion de quantités excessives d'urine : polyurie, ce qui entraîne une déshydratation qui à son tour stimule les centres hypothalamiques de la soif, provoquant une polydipsie.

c) Le syndrome hyperosmolaire ^{(14) (15)}

Il s'installe dans l'immense majorité des cas chez les diabétiques de type 2 non insulino-traités, à la faveur d'une carence insulinaire qui entraîne une hyperglycémie sévère (> 6 g/L), sans cétose (car la sécrétion résiduelle d'insuline est suffisante pour bloquer la lipolyse) accompagnée d'une déshydratation majeure.

La déshydratation s'installe insidieusement se traduisant par une asthénie, une polyurie et une perte de poids. Progressivement d'autres troubles apparaissent : des crampes musculaires, des palpitations, une hypotension artérielle, une insuffisance rénale fonctionnelle, des troubles de la conscience s'aggravant avec installation d'un état stuporeux puis d'un coma profond.

d) L'hypoglycémie ^{(2) (7) (19)}

Elle résulte d'une inadéquation de l'insulinémie par rapport à la glycémie, soit en raison d'un surdosage en insuline ou antidiabétiques oraux, soit d'une insuffisance d'apports glucidiques, soit encore d'une consommation excessive de glucose liée à l'activité physique.

Toute glycémie inférieure à 0,5-0,55 g/L chez le sujet sain est une hypoglycémie. Chez le diabétique, toute glycémie inférieure à 0,6-0,7 g/L est une hypoglycémie. Elle peut être asymptomatique ou symptomatique, modérée ou sévère.

On distingue :

- + des signes adrénergiques : sueurs, tachycardie, tremblements, faim, froid
- + des signes neuroglucopéniques : troubles de la concentration, difficultés d'élocution, incoordination motrice, sensation d'ébriété, fatigue, céphalées, nausées, trouble de la vision.

Le coma hypoglycémique s'installe rapidement avec une symptomatologie très polymorphe, mais souvent stéréotypée chez un même malade.

En dehors de l'insuline, les agents thérapeutiques incriminés sont essentiellement les sulfamides hypoglycémisants et les glinides.

Les facteurs favorisants sont :

- + l'insuffisance rénale
- + l'insuffisance hépatique
- + les interactions médicamenteuses

e) L'acidose lactique ^{(12) (16) (18)}

Celle-ci peut survenir chez un sujet diabétique dans les mêmes circonstances que chez le non diabétique si :

- + insuffisance rénale
- + insuffisance cardiaque ou respiratoire sévère
- + insuffisance hépatique
- + alcoolisme

Mais cette complication peut également être induite par la metformine.

L'acide lactique résulte de la transformation du pyruvate produit par la glycolyse. En anoxie tissulaire, l'équilibre se déplace dans le sens du lactate. La production d'acide lactique peut ainsi

dépasser les possibilités d'utilisation tissulaire et d'élimination hépatique et rénale. Une acidose métabolique peut s'installer, à l'origine d'un cercle vicieux, faisant intervenir la baisse du débit cardiaque, de la perfusion tissulaire et l'inhibition fonctionnelle de la pyruvate-carboxylase hépatique, qui permet l'entrée du pyruvate dans la voie de la néoglucogenèse. La metformine inhibe aussi la pyruvate-carboxylase, c'est pourquoi elle augmente la production de lactate.

Les manifestations cliniques de l'acidose lactique sont au début :

- une asthénie, des crampes musculaires, des douleurs abdominales et thoraciques

ensuite apparaissent :

- un état anxieux, des troubles de la conscience, une odeur caractéristique de l'haleine (de pomme reinette), une tachycardie, une chute de la pression artérielle, une oligurie (expliquant l'absence habituelle de déshydratation) et une hypothermie.

Non traitée, l'évolution se fait vers le collapsus cardio-vasculaire, l'anurie avec une mortalité supérieure à 30 %.

B) Les complications dégénératives (à long terme)

a) Complications microangiopathiques ⁽³⁾

L'hyperglycémie chronique entraîne une microangiopathie diabétique.

On appelle microangiopathie, l'épaississement de la membrane basale de la paroi des capillaires artériolaires et veineux, qui ont alors tendance à s'obstruer, provoquant une ischémie tissulaire pouvant aller jusqu'à la nécrose. Tous les capillaires de l'organisme peuvent être atteints, cependant la microangiopathie diabétique n'a de conséquences notables que dans deux organes dont la vascularisation est de type terminale (sans anastomoses) : la rétine et le glomérule rénal.

a') La rétinopathie diabétique ^{(2) (5) (19)}

Certaines affections de l'œil comme le glaucome et la cataracte apparaissent aussi chez les non diabétiques, mais elles se déclarent plus tôt et plus souvent chez les diabétiques. La rétinopathie diabétique en revanche, se limite à la population diabétique et reste une cause importante de malvoyance et de cécité chez les sujets de moins de 60 ans.

Les principales anomalies à chercher à l'examen du fond d'œil d'un diabétique sont :

- ✚ les hémorragies : rétinienues ou intravitréennes
- ✚ les anomalies vasculaires : microanévrismes, néovaisseaux (bourgeonnements), anomalies de calibre et de trajet
- ✚ les nodules cotonneux : signe d'une ischémie localisée des fibres optiques
- ✚ les œdèmes maculaires
- ✚ les exsudats secs : dépôts jaunâtres intrarétiniens dus à une accumulation de lipoprotéines autour des anomalies microvasculaires
- ✚ un décollement de la rétine.



Figure 2 : Rétinopathie diabétique proliférante modérée (5)

L'évolution de la rétinopathie est progressive et reste longtemps asymptomatique. L'apparition de signes fonctionnels : baisse de l'acuité visuelle, douleur, attestent un stade avancé.

b') La néphropathie diabétique ^{(4) (7)}

Ce qui cause cette complication est une hypertension dans les capillaires glomérulaires, liée à l'hyperglycémie.

Au niveau des capillaires du glomérule, la distension provoquée par l'hypertension entraîne un épaissement de la membrane basale glomérulaire tout comme l'expansion du tissu (mésangium), puis l'accumulation de matériel hyalin (vitreux) sous forme nodulaire et enfin des lésions variables d'artériosclérose.

La néphropathie diabétique évolue en plusieurs phases dont la durée s'étale sur 10 à 20 ans :

- ✚ une phase cliniquement asymptomatique comportant une hyperfiltration glomérulaire (induite par la glycosurie responsable d'une diurèse osmotique) puis une microalbuminurie.
- ✚ une phase de protéinurie (macroalbuminurie) supérieure à 300 mg/24h, avec une hypertension artérielle, une rétention sodée et une altération modérée de la fonction rénale
- ✚ une phase d'insuffisance rénale chronique d'évolution rapide.

La maladie rénale diabétique et l'hypertension s'auto-aggravent mutuellement et majorent le risque cardio-vasculaire global.

La population des sujets diabétiques est très hétérogène au plan du risque rénal. Seulement 30 à 40 % des patients développent une néphropathie diabétique authentique et seul un faible pourcentage de ces patients progresse vers le dernier stade.

b) Complications macroangiopathiques ^{(6) (16)}

La macroangiopathie est l'atteinte des artères de gros et moyen calibre. Elle associe d'une part :

- ✚ l'**athérosclérose** : la formation progressive au niveau de l'intima de dépôts lipidiques, riches en cholestérol, qui finissent par l'obstruer.
- ✚ l'**artériosclérose** : la dégénérescence de la structure des parois artérielles, qui perdent leur élasticité, rétrécissent et des dépôts calciques apparaissent au sein de leur média.

L'ensemble de ces phénomènes perturbe gravement la circulation sanguine et accroît les risques d'insuffisance coronaire, d'accident vasculaire cérébral et d'artériopathie des membres inférieurs. Le débit sanguin dans les artères concernées étant insuffisant, voire totalement absent, cela provoque une ischémie pouvant aller jusqu'à la nécrose du territoire.

L'apparition de ces complications macroangiopathiques est favorisée par des facteurs de risque cardio-vasculaire :

✚ **non modifiables :**

- antécédents familiaux de maladie cardio-vasculaire précoce :

- infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans du père ou d'un parent du 1^{er} degré de sexe masculin
- infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans de la mère ou d'un parent du 1^{er} degré de sexe féminin
- antécédents familiaux d'accident vasculaire cérébral constitué avant 45 ans

- âge et sexe :

- homme de 50 ans ou plus
- femme de 60 ans ou plus

modifiables

- tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
- hypertension artérielle permanente traitée ou non
- HDL-cholestérol < 0,4 g/L (1,0 mmol/L). Lorsque l'HDL-cholestérol $\geq$ 0,6 g/L (1,5 mmol/L) cela est protecteur
- obésité abdominale (tour de taille > 102 cm chez l'homme, > 88 cm chez la femme)
- sédentarité
- consommation excessive d'alcool (> 3 verres de vin par jour)

spécifiques

- microalbuminurie (> 30 mg/24 h), macroprotéinurie, insuffisance rénale
- mauvais équilibre glycémique
- durée du diabète élevée (> 15 ans)

La **douleur angineuse** reste la manifestation clinique la plus commune d'une insuffisance coronaire. Cependant elle est parfois atténuée, voire absente chez le diabétique, de sorte que la maladie coronaire peut être révélée par un infarctus du myocarde ou une mort subite.

Le **risque d'insuffisance cardiaque** est également élevé chez les diabétiques et cette complication peut survenir même chez les diabétiques normotendus et sans manifestation clinique d'atteinte coronaire.

L'**accident vasculaire cérébral** provoque souvent une hémiparésie et la perte de la parole, qui peuvent régresser presque complètement ou au contraire, persister avec des séquelles.

L'**artériopathie des membres inférieurs** est une atteinte classique de la macroangiopathie diabétique qui évolue en quatre stades :

-  abolition d'un pouls à la palpation des axes artériels du membre inférieur
-  claudication intermittente : une douleur qui survient dans un territoire musculaire précis, après un effort de marche
-  douleurs de décubitus
-  troubles trophiques, qui peuvent survenir spontanément (gangrène sèche d'un orteil), ou bien être consécutifs à un facteur déclenchant (chaussage mal adapté, marche pieds nus...)

L'association microangiopathie, macroangiopathie et neuropathie diabétique est retrouvée deux fois sur trois et fait toute la singularité et la gravité de l'ulcère du pied, chez le diabétique.

a') La neuropathie diabétique ^{(2) (8) (15)}

Sa prévalence est très différente selon les critères utilisés, de 8 % à près de 60 % mais on estime toutefois que 50 % des patients ont une neuropathie après 20 ans de diabète et que 7 % présentent une neuropathie symptomatique au moment de la découverte du diabète.

La neuropathie diabétique est d'origine multifactorielle et met en jeu des facteurs :

- + métaboliques
- + vasculaires
- + génétiques
- + environnementaux
- + nutritionnels (déficit vitaminique)

Cependant, l'hyperglycémie chronique joue certainement un rôle central à la fois dans l'atteinte nerveuse périphérique et autonome. Les fibres myélinisées et les fibres non myélinisées peuvent être touchées. Les lésions consistent en une atteinte dégénérative axonale ou de la gaine de myéline.

La neuropathie diabétique s'exprime cliniquement par des symptômes très variés, sensitifs et/ou moteurs et avec une composante autonome possible.

Symptômes sensitifs positifs :

- + les paresthésies : en dehors de toute stimulation, picotements, sensations thermiques
- + les dysesthésies : provoquées par des stimulations
- + les troubles sensitifs distaux : engourdissement, impression de marcher sur du coton
- + les douleurs spontanées : brûlures, décharges électriques.

Symptômes sensitifs négatifs:

- + pertes de sensibilité : hypo ou anesthésie
- + troubles de l'équilibre.

Symptômes moteurs positifs :

- + crampes musculaires.

Symptômes moteurs négatifs :

- + faiblesse musculaire qui provoque des difficultés à marcher, trébuchements
- + atrophie musculaire.

b') Le pied diabétique ^{(5) (7) (19)}

Des différentes complications du diabète, le pied diabétique est l'une des plus redoutées par les patients, car elle implique le risque d'amputation. L'incidence des amputations est plus forte chez l'homme, augmente avec l'âge et avec la durée du diabète.

Les lésions du pied diabétique résultent le plus souvent de l'association de causes :

Internes : l'insuffisance artérielle périphérique, la neuropathie

Externes : mécaniques

L'atteinte vasculaire est liée aux phénomènes qui provoquent un déficit de circulation sanguine du pied comme :

- la macroangiopathie : chez les diabétiques, l'athérosclérose atteint avec prédilection les artères distales des membres inférieurs, en-dessous des artères poplitées, progresse plus rapidement et se complique plus facilement de troubles trophiques et de gangrène que chez les non diabétiques. Souvent, la macroangiopathie est associée à la médiacalcosse (calcification de la média) ce qui complique l'exploration et le traitement des artérites.

- la microangiopathie est aussi présente au niveau des capillaires du pied, mais son importance comme facteur causal dans les lésions ischémiques est discutée. Il est cependant probable, qu'en présence d'une macroangiopathie, la diminution de la perfusion capillaire contribue au développement des lésions trophiques du pied.

L'atteinte neurologique favorise les lésions du pied, par le biais de troubles : sensitivo-moteurs périphériques, ostéoarticulaires et du système nerveux autonome.

La neuropathie sensitivo-motrice entraîne une diminution de la sensibilité superficielle à la douleur et à la température et profonde par perte du sens des positions qui conduit aux déformations caractéristiques, tels que l'affaissement de la voûte plantaire et les orteils en marteaux. Ces déformations entraînent une répartition anormale des points de pression, particulièrement au niveau de la tête des métatarsiens. Dans certains cas, cela aboutit aux arthropathies décrites par Charcot et provoque le développement de maux perforants plantaires.

L'atteinte autonome est la cause d'une diminution de la sudation, avec sécheresse de la peau et formation de fissures et callosités, ainsi que de l'apparition de shunt artério-veineux conduisant à une ischémie distale et une augmentation de la résorption osseuse tarsienne.

Des causes externes, tel un traumatisme aigu ou chronique provoqué par des chaussures inconfortables, la pédicurie, le manque d'hygiène peuvent être responsables d'un nombre important de lésions ulcéreuses du pied.

Malheureusement, les lésions du pied sont constatées le plus souvent lorsqu'elles sont déjà constituées, comme le mal perforant plantaire, le pied de Charcot ou les ulcères ischémiques.



Figure 3 : Le pied diabétique (mal perforant plantaire) ⁽¹⁹⁾

Le pied diabétique doit faire l'objet d'un bilan précis, avant toute décision thérapeutique, car c'est une urgence médicale plus que chirurgicale dans la plupart des cas.

5) Le traitement des complications du diabète de type 2

En présence d'une hyperglycémie, la personne diabétique doit prendre les mesures suivantes: tout d'abord mesurer sa glycémie. Si la glycémie est élevée, vérifier la présence de corps cétoniques dans l'urine ou dans le sang, boire beaucoup d'eau, identifier la cause et corriger la cause si possible et enfin communiquer avec un médecin.

Dans la plupart des cas, l'hyperglycémie peut être évitée en adoptant les précautions suivantes: mesurer les glycémies régulièrement, suivre le plan d'alimentation élaboré avec une diététicienne, prendre l'insuline et/ou les antidiabétiques oraux prescrits, ajuster l'insuline selon la prescription médicale, vérifier la présence de corps cétoniques dans l'urine et dans le sang lorsque la glycémie est supérieure ou égale à 2,52 g/L (14 mmol/L).

Le traitement de l'hypoglycémie si le sujet est conscient, capable de s'alimenter, consiste en l'arrêt de toute activité et apport immédiat de 15 g de sucre (3 morceaux) complétée par celle d'un glucide d'action lente (un féculent). Les symptômes disparaissent en 10 à 15 minutes. Chez le sujet

inconscient : il faut recourir au glucagon 1 mg injectable par voie sous-cutanée ou intramusculaire, ou bien encore au glucose intraveineux (30 à 50 mL de soluté glucosé à 50% puis perfusion de soluté glucosé à 5%).

Le traitement de l'acidocétose, du syndrome hyperosmolaire et de l'acidose lactique doit être fait en milieu hospitalier et en cas de signes de gravité : coma profond, collapsus, une prise en charge en réanimation est nécessaire.

Pour la rétinopathie diabétique, il n'existe actuellement pas de traitement médicamenteux, mais la chirurgie laser est une option efficace en cas de risque de décollement de la rétine. Si le décollement de la rétine a déjà eu lieu, la réparation est plus complexe mais la vitrectomie peut considérablement améliorer le pronostic de la rétinopathie.

Le traitement de la néphropathie diabétique, passe par la normalisation de la glycémie, mais malheureusement cette normalisation est difficilement obtenue chez les diabétiques. Pour les patients sujets à une néphropathie qui progresse vers le dernier stade, une prise en charge par dialyse, ou greffe de rein sont nécessaires.

La sévérité des complications telles que l'insuffisance coronaire, l'accident vasculaire cérébral et l'artériopathie des membres inférieurs, justifie un diagnostic précoce et la mise en œuvre de tous les moyens thérapeutiques spécifiques (thrombolyse, angioplastie) pour contrecarrer leur pronostic défavorable.

Lorsque la neuropathie diabétique est installée l'objectif du traitement est de cibler les mécanismes physiopathologiques comme l'intensification de l'insulinothérapie pour améliorer l'équilibre glycémique et soulager les douleurs.

Plusieurs médicaments sont utilisés :

- ✚ les antalgiques classiques : peu efficaces
- ✚ les dérivés opiacés en traitement de complément
- ✚ les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline)
- ✚ les antiépileptiques (gabapentine)
- ✚ les antidépresseurs inhibiteurs (duloxétine)
- ✚ les traitements physiothérapiques (la stimulation électromagnétique à fréquence variable)
- ✚ les traitements topiques, par la capsaïcine en application locale.

Globalement les différents traitements sont capables de soulager la douleur de 50 % ou plus chez environ 30 % des patients.

Malgré les progrès effectués dans sa prise en charge, les problèmes posés par les complications du diabète de type 2 sont complexes et restent de véritables problèmes de santé publique, dominés par leur prix humain et leur coût social.

6) Prise en charge du diabète de type 2

Le traitement repose sur trois piliers :

- + la diététique
- + l'exercice physique
- + les antidiabétiques oraux et l'insulinothérapie

A) La diététique ^{(2) (11) (20)}

La prise en charge des patients diabétiques doit commencer par la prescription nutritionnelle, dont les objectifs sont fonction du type de diabète.

Pour le diabète de type 2, l'insulinorésistance est l'élément déterminant de l'équilibre glycémique. Elle est due à la conjonction d'anomalies polygéniques, auxquelles viennent progressivement, tout au long de la vie, s'ajouter des facteurs acquis, permettant à la maladie de s'exprimer. La surcharge pondérale ainsi que le déséquilibre nutritionnel en font partie et donc il faudra les combattre.

Les recommandations actuelles sont les suivantes :

- **l'apport énergétique alimentaire** doit être strictement adapté aux besoins individuels (morphotype et mode de vie), habituellement : 30 Kcal/kg/jour chez la femme et 35 Kcal/kg/jour chez l'homme dont :

- + 45 à 50% de glucides
- + 30 à 35% de lipides
- + 18 à 20 % de protides

- **l'apport glucidique** doit être à base de polysaccharides : pain, céréales, riz, haricots secs, pommes de terre. Les mono et disaccarides (bonbons, chocolats, boissons sucrées) à index glycémique élevé sont réservés au traitement d'une hypoglycémie, ou à titre de gâterie de temps en temps, à la fin d'un repas (ce qui ralentit leur absorption). L'index glycémique est le pouvoir hyperglycémiant d'un aliment en pourcentage par rapport au glucose. Il peut varier par exemple en

fonction du mode de préparation : l'index glycémique des pommes de terre au four est supérieur à celui des pommes de terre bouillies. Il peut également varier en fonction de l'adjonction de graisses, ou de protéines qui abaisse l'index glycémique.

Les édulcorants : cyclamates, aspartame, saccharinates, peuvent remplacer les sucres à index glycémique élevé.

- **l'apport de graisses** doit être réduit pour diminuer le risque cardio-vasculaire. Cette réduction doit porter sur les aliments riches en acides gras saturés, sources importantes de cholestérol (qui ne doit pas dépasser 300 mg/jour) au profit des graisses mono et polyinsaturées.

- **l'apport protéique** est aussi indispensable que pour les non diabétiques et doit être au minimum de 0,8 g/kg de poids et par jour. Le contenu en acides aminés essentiels est important, raison pour laquelle l'apport protéique ne peut se passer à long terme de protéines d'origine animale (viandes, poissons, laitages, fromages, œufs) et d'origine végétales (maïs, haricots etc.).

La présence de protéines dans un repas, diminue la réponse glycémique (ralentissement de l'absorption des glucides).

- **les fibres alimentaires** atténuent le pic postprandial en freinant la vidange gastrique et en ralentissant l'absorption des glucides. On conseille donc un apport supérieur à 20 g/jour.

- dans le cadre du diabète il est recommandé un **apport sodé** modéré à 4 g/jour et pour les patients hypertendus, de seulement 2 g/jour (difficile à réaliser en pratique)

- **l'alcool** est autorisé en quantité modérée : deux verres de vin par jour, à condition de tenir compte de son apport énergétique en cas de surpoids.

L'alimentation doit être divisée en plusieurs petits repas, plutôt qu'en deux ou trois grands repas. Cela permet de fractionner les apports glucidiques pour éviter à la fois les hyperglycémies et les hypoglycémies.

B) L'exercice physique ^{(3) (4) (19)}

Il est indéniable, que l'exercice physique régulier a des effets bénéfiques pour les diabétiques :

- + effet hypoglycémiant, en diminuant l'insulinorésistance grâce à l'augmentation du débit vasculaire.
- + la modification du profil lipidique dans un sens moins athérogène (car abaisse le taux de LDL et augmente celui du HDL-cholestérol)
- + l'amélioration de l'adaptation cardio-vasculaire à l'effort et la régularisation de la tension artérielle
- + l'aide à la perte de poids
- + la stimulation de l'immunité anti-infectieuse.

Comme la diététique, l'exercice physique doit être adapté aux possibilités de chaque patient et surtout accepté et intégré par celui-ci.

Il faut privilégier les activités d'endurance : marche, cyclisme, natation, jogging, ski de fond plutôt que les sports violents : boxe, rugby ou susceptibles d'isoler celui qui les pratique : surf, plongée, parachute.

L'intensité de l'effort sera progressive et adaptée à la condition physique personnelle, sans dépasser 50 à 70 % de la fréquence cardiaque maximale théorique.

Il est recommandé de pratiquer une activité physique d'environ 45 à 60 minutes, trois fois par semaine, cependant il ne faut pas méconnaître les risques associés à cette activité :

- + hypoglycémie, surtout chez les diabétiques traités par sulfamides hypoglycémiants
- + hyperglycémie paradoxale, en cas d'exercice trop brutal et intense
- + blessure des pieds sur neuropathie des membres inférieurs
- + hémorragie rétinienne sur rétinopathie proliférante
- + infarctus du myocarde, en cas d'insuffisance coronaire silencieuse

Malheureusement dans la plupart des cas, le régime et le sport seuls, même correctement suivis, sont insuffisants pour maintenir poids et glycémie dans les normes. Il faut donc se résoudre à ajouter un traitement médicamenteux.

C) Traitements oraux du diabète ^{(5) (7) (19)}

Le clinicien dispose actuellement de trois catégories d'agents pharmacologiques :

- ✚ ceux stimulant l'insulinosécrétion
- ✚ ceux potentialisant l'effet de l'insuline
- ✚ ceux réduisant la vitesse d'absorption des glucides alimentaires.

Du fait de leurs mécanismes d'action complémentaires, ces diverses classes thérapeutiques peuvent être associées. Le traitement diffère selon que le diabétique est de poids normal, ou obèse.

a) Sulfamides hypoglycémiants ^{(2) (7) (19)}

Si le malade est de poids normal, il n'y a pas d'hyperinsulinisme, mais une carence en insuline et la résistance à l'insuline est moindre. La prescription des sulfamides hypoglycémiants stimulant l'insulinosécrétion est logique.

Dénomination internationale	Nom commercial	Dosage par comprimé (mg)
<i>Sulfamide de première génération</i>		
carbutamide	<i>Glucidoral</i> ®	500
<i>Sulfamides de seconde génération</i>		
glibenclamide	<i>Daonil</i> ®	5
	<i>Hemidaonil</i> ®	2,5
	<i>Daonil faible</i> ®	1,25
	<i>Euglucan</i> ®	5
	<i>Miglucan</i> ®	2,5
glibornuride	<i>Glutril</i> ®	25
gliclazide	<i>Diamicron</i> ®	80
	<i>Gliclazide GNR</i> ®	80
gliclazide-retard	<i>Diamicron LP</i> ®	30
glipizide	<i>Glibénèse</i> ®	5
glipizide-retard	<i>Ozidia</i> ®	5 et 10
glimepiride	<i>Amarel</i> ®	1, 2 et 4

Tableau 1 : Les sulfamides hypoglycémiants commercialisés en France ⁽¹⁹⁾

Pour les sulfamides de deuxième génération, les effets indésirables sont plus limités et la majorité de ces médicaments ont une durée d'action suffisamment longue, pour pouvoir être donnés en monoprise.

Le principal danger des sulfamides est l'hypoglycémie par :

- + surdosage absolu : posologie trop forte
- + surdosage relatif : insuffisance rénale
- + apport insuffisant en glucides ou potentialisation médicamenteuse : anti-inflammatoires non stéroïdiens, bêta-bloquants, miconazole etc.

Les autres inconvénients sont :

- la prise de poids, par l'effet anabolisant de l'insuline, par la sensation de faim qui résulte d'hypoglycémies légères et par la disparition de la glycosurie et la perte calorique qu'elle entraînait.

Exceptionnellement :

- accidents allergiques cutanés
- thrombopénies

Dans la pratique, le grand âge (> 85 ans), une insuffisance hépatique et surtout une insuffisance rénale doivent faire arrêter les sulfamides et les remplacer par l'insuline.

b) Biguanides ^{(11) (12) (19)}

Chez le diabétique obèse, les biguanides, dont le plus connu est la metformine, sont recommandés.

Les biguanides n'agissent pas sur l'insulinosécrétion, ils ne peuvent agir qu'en présence d'insuline, dont ils potentialisent l'action. Ils abaissent la glycémie sans provoquer d'hypoglycémie. Ils diminuent l'absorption intestinale des sucres et augmentent la consommation périphérique du glucose par action enzymatique. Après leur absorption digestive, ils sont transportés dans le sang sans liaison aux protéines plasmatiques et sont éliminés par les urines sous forme active.

Les biguanides doivent être débutés à dose progressive et ingérés au cours ou à la fin des repas pour éviter leurs effets secondaires digestifs :

- + epigastalgies
- + nausées
- + vomissements
- + diarrhées

qui sont responsables de leur action anorexigène.

Leur principal danger réside dans la survenue d'une acidose lactique et ce risque doit faire renoncer à les utiliser chez les malades ayant une insuffisance rénale ou chez lesquels une insuffisance cardiaque ou respiratoire fait craindre une anoxie.

c) Les glinides^{(6) (15) (19)}

Les glinides agissent aussi sur la sécrétion d'insuline des cellules bêta des îlots de Langerhans mais par l'intermédiaire de récepteurs différents de ceux utilisés par les sulfamides hypoglycémiants.

Le repaglinide (Novonorm®) a une absorption digestive importante et provoque une réponse insulinique rapide, induisant un effet hypoglycémiant maximal 20 à 40 minutes après la prise. Il est métabolisé au niveau hépatique en dérivés inactifs et son élimination est biliaire pour 92 % de la dose et urinaire pour le reste. Son utilisation principale se fait chez les sujets chez lesquels la glycémie postprandiale est élevée. Il doit être administré avant chaque repas en adaptant la posologie de façon progressive.

Le risque d'hypoglycémie n'est pas nul mais semble réduit par rapport aux sulfamides hypoglycémiants en particulier en cas de réduction des apports alimentaires.

d) Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase^{(16) (21)}

Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase sont : acarbose (Glucor®) et miglitol (Diastabol®).

Les glucides arrivant dans l'intestin grêle sont progressivement dégradés en disaccharides, puis monosaccharides. Seuls les monosaccharides peuvent franchir la barrière intestinale.

Les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase empêchent le dernier stade de la digestion des sucres. Les sucres sont donc en partie absorbés avec retard et en partie continuent leur parcours dans l'intestin où ils subissent une fermentation et sont éliminés dans les selles.

Ce type de produit a pour objectif d'améliorer les glycémies postprandiales et ainsi de faire baisser la glycémie moyenne des diabétiques de type 2. Il peut être utilisé seul, dans les mêmes indications que la metformine, particulièrement chez les diabétiques obèses, ou en association avec les autres traitements oraux du diabète.

Les effets indésirables sont fréquents en début de traitement (flatulences, diarrhées) mais s'estompent avec le temps.

e) Les thiazolidinediones⁽²⁾

Les thiazolidinediones sont : troglitazone (non commercialisée en France), rosiglitazone (commercialisée sous le nom d'Avandia® et en association avec la metformine dans Avandamet®), pioglitazone (commercialisée sous le nom d'Actos® et en association avec la metformine dans Competact®).

Ce type de médicament diminue l'insulinorésistance notamment au niveau musculaire mais leur commercialisation a été suspendue (en septembre 2010 pour la rosiglitazone et en juin 2011

pour la pioglitazone) en raison de données de pharmacovigilance faisant état de plusieurs cas d'hépatites très graves, d'infarctus du myocarde et de cancers de la vessie.

Un autre produit doué de propriétés hypolipémiantes et antihyperglycémiantes : le benfluorex (Mediator®) a été retiré du marché le 30 novembre 2009 car il est à l'origine de graves lésions des valves cardiaques et associé à 500 à 2000 décès.

D) Insulinothérapie ^{(2) (5) (6) (12) (19)}

L'insulinothérapie est indiquée chez le diabétique de type 2:

- + lorsque le régime et les antidiabétiques oraux ne permettent pas un contrôle adéquat (HbA1c > 8%)
- + en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique ou d'autres contre-indications des antidiabétiques oraux.

Les insulines actuellement utilisées en France sont uniquement des insulines à séquence humaine (hémissynthétiques ou recombinantes).

Les différences essentielles entre les différentes formulations d'insuline résident dans leur durée d'action:

- + ultra rapide
- + rapide
- + intermédiaire
- + lente
- + les mixtes (association d'insulines de type rapide et de type intermédiaire. Elles sont utilisées seules et nécessitent une grande rigueur dans l'équilibre et les horaires des repas).

Type d'insuline	Spécialité	Délai d'action	Pic d'action	Durée d'action	Observation
Insuline ultra rapide (analogues)	Apidra® cartouche et stylo Apidra® flacon Novorapid® cartouche et stylo Novorapid® flacon Humalog® cartouche et stylo Humalog® flacon	15 à 35 minutes	1 à 3 heures	3 à 4 heures	Limpide, peu dose-dépendante, substitution d'acides aminés dans la molécule initiale
Insuline rapide	Actrapid® Actrapid penfill® Umuline rapide® cartouche Umuline rapide® flacon	35 à 60 minutes	2 à 4 heures	5 à 8 heures	Limpide, durée d'action dose-dépendante
Insuline intermédiaire	Insulatard 100® UI/ml flacon Insulatard® cartouche et stylo Umuline® NPH cartouche et stylo Umuline NPH® flacon	2 à 4 heures	4 à 12 heures	12 à 24 heures	Aspect laiteux (doivent être retournées une dizaine de fois pour homogénéiser avant injection)
Insuline lente (analogues)	Lantus® cartouche et stylo Lantus® flacon Levemir®	2 à 4 heures	Peu marqué	20 à 24 heures	Limpide, ne peuvent être mélangées avec une autre insuline dans un même stylo ou une même seringue
Insulines mixtes	Humalog mix® cartouche et stylo Mixtard® 30 100UI/ml flacon Novomix® Umuline profil® cartouche et stylo Umuline profil® flacon	15 minutes	1 heure	20 à 24 heures	Suspension laiteuse blanche et opaque à agiter avant emploi

Tableau 2 : Les différentes formes d'insuline et leur action ⁽²²⁾

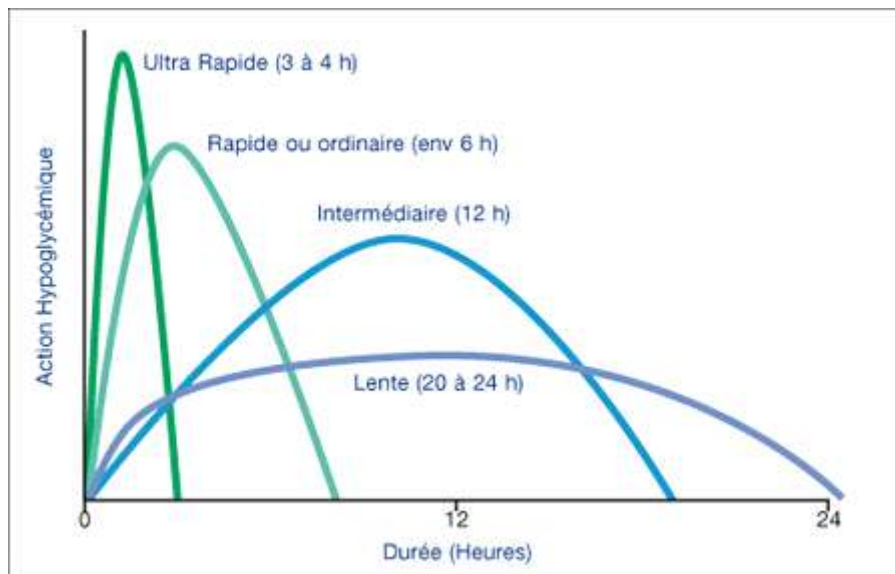


Figure 4 : Les différentes formes d'insuline et leur durée d'action ⁽²³⁾

La sécrétion physiologique d'insuline est caractérisée par 2 phases: une sécrétion de base faible et constante qui contrôle la production hépatique de glucose entre les repas et des pics de sécrétion d'insuline qui corrigent l'hyperglycémie postprandiale. Idéalement, l'insulinothérapie devrait rétablir cette cinétique.

On appelle "schéma insulinique" la manière de combiner les différentes insulines pendant les 24 heures d'une journée : quelles insulines, à quelles heures ?

Le schéma de type « basal-bolus » est le plus utilisé (*figure 5*). La production d'insuline basale est reproduite par une injection d'un analogue lent (*mauve*). Le bolus d'insuline postprandiale est reproduit par une injection d'un analogue rapide (*rouge*) avant chaque repas.

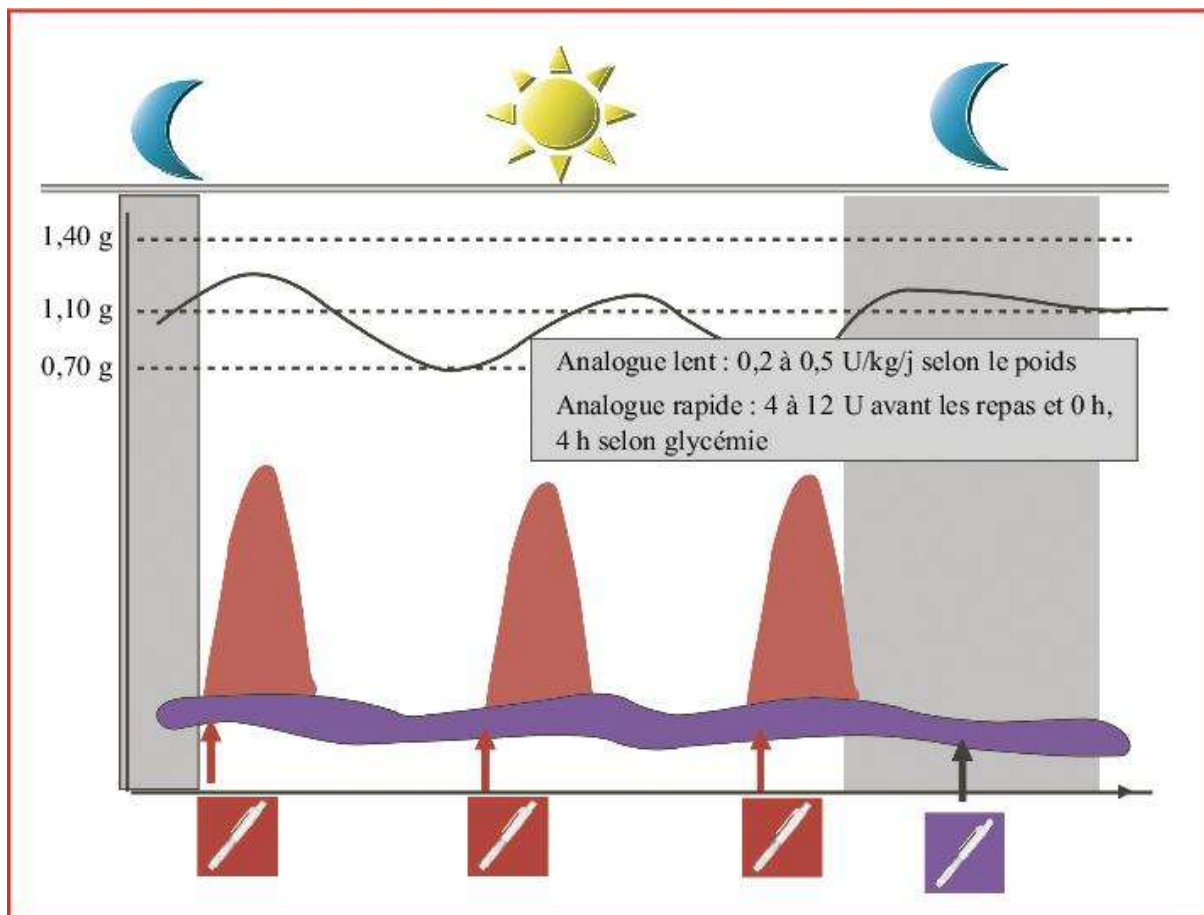


Figure 5 : Schéma classique d'administration de l'insuline selon le type basal-bolus ⁽²⁴⁾

Lors de l'instauration d'un traitement par insuline, les doses ne peuvent ni être décidées d'emblée ni définitives. Il faut les adapter progressivement en fonction des résultats des contrôles glycémique et glycosurique.

La forme d'insuline utilisée et son pic d'action dicteront l'horaire des glycémies. Pour maîtriser la glycémie, l'ajustement doit être :

- ✚ prévisionnel (sur la base des glycémies des jours précédents)
- ✚ compensatoire (sur la glycémie au moment de l'injection)
- ✚ anticipatoire (prévoir la glycémie suivante, également en fonction de l'alimentation ou de l'activité physique).

Ceci rend nécessaires les séances d'éducation thérapeutique permettant un apprentissage et une bonne compréhension du patient vis-à-vis de son traitement, afin qu'il puisse le gérer seul et correctement.

Les injections multiples ou les pompes à insuline avec débit sous-cutané continu représentent une insulinothérapie intensive, afin de reproduire le plus fidèlement possible la production physiologique d'insuline des personnes non diabétiques. Le nombre d'injections d'insuline varie chaque jour et les doses sont calculées en fonction de la quantité de glucides

consommée lors des repas et des collations, de l'activité physique ainsi que d'autres facteurs (stress). En ajustant constamment les doses d'insuline, la personne diabétique reproduit artificiellement le travail d'un pancréas fonctionnel.

L'indication de la pompe à insuline est limitée à certaines situations mais se développe de plus en plus:

- diabète instable
- grossesse à risque
- une demande motivée et réfléchie du patient.

L'association insuline et antidiabétiques oraux (traitement mixte) permet de réduire la dose totale d'insuline administrée et de diminuer la glucotoxicité responsable de l'échec secondaire des antidiabétiques oraux.

E) Une classe récente de médicaments antidiabétiques : les incrétines

a) Mode d'action des hormones ^{(25) (26) (27) (28)}

Les incrétines, hormones sécrétées par les cellules intestinales endocrines en réponse à la prise alimentaire, ont été découvertes lorsque l'on s'est aperçu que le glucose donné par voie orale, stimulait davantage la sécrétion d'insuline que le glucose perfusé, ce qui a amené à parler d'« effet incrétine ».

Chez les diabétiques de type 2, cet effet est diminué, alors que chez le sujet non diabétique on estime qu'environ 60 % de la sécrétion d'insuline après un repas est liée à l'« effet incrétine ».

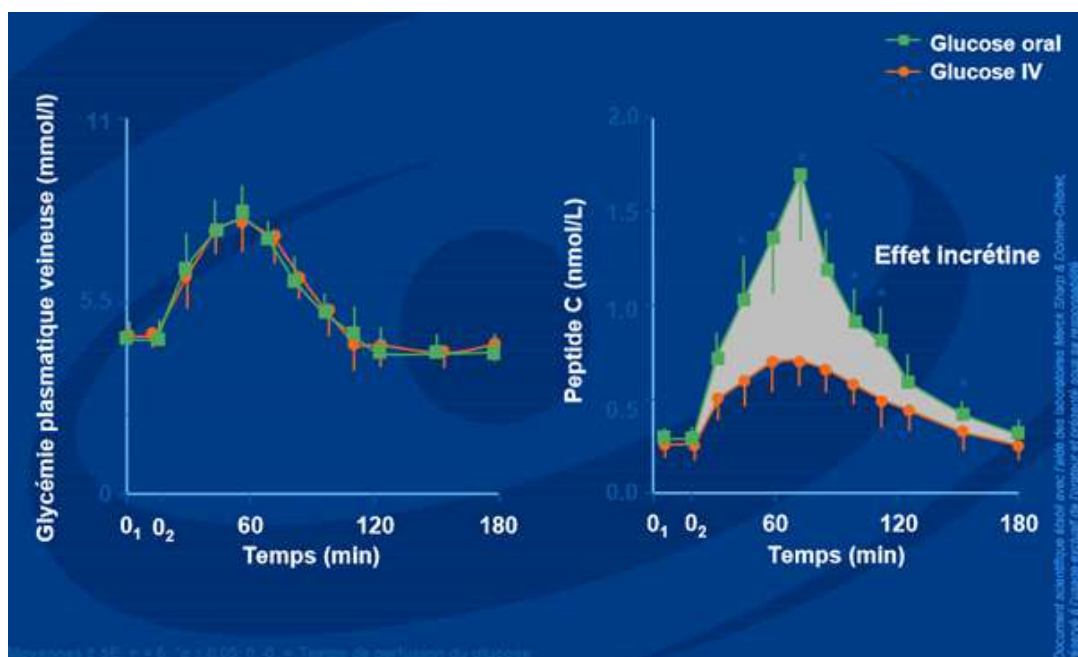


Figure 6 : L'action des incrétines explique la différence de réponse insulinique entre une charge orale et intraveineuse de glucose (26)

Les 2 principales incrétines sont :

- le GLP-1 (glucagon-like peptide 1).

sécrété par les cellules de l'iléon, il agit sur les cellules alpha et bêta du pancréas mais également sur le système digestif, le système nerveux central, le cœur et les poumons.

- le GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide).

sécrété par les cellules du jéjunum, il agit sur les cellules bêta du pancréas et les adipocytes.

L'effet incrétine est diminué chez le diabétique de type 2 car : la concentration de GIP est normale mais son effet est altéré, alors que la concentration du GLP-1 est diminuée mais son effet insulinothérapeutique est conservé. L'administration de GLP-1 induit donc une augmentation de la réponse insulinosécrétoire similaire à celle observée chez les sujets sains, alors que le GIP est moins efficace, car des études ont démontré que même à des doses beaucoup plus grandes que les doses physiologiques, il ne parvient pas à maintenir une activité insulinothérapeutique.

Bien que la concentration de GLP-1 soit réduite chez les patients, il y a très peu de preuves que cette diminution joue un rôle dans la pathogenèse du diabète de type 2. En effet, l'hyperglycémie chronique est due au dysfonctionnement des cellules bêta pancréatiques, plutôt qu'à un défaut primaire de l'action du GIP, ou du GLP-1.

Le principal responsable de « l'effet incrétine » est le GLP-1, car il module l'homéostasie glucidique et a des effets satiétogènes en agissant à plusieurs niveaux :

- sur le **pancréas**, en stimulant la sécrétion d'insuline et en inhibant la production de glucagon et ce de façon glucose-dépendante, c'est-à-dire quand et seulement quand des niveaux élevés de glucose sont présents dans le sang.
- sur le **foie**, en diminuant la production de glucose liée à l'inhibition de la sécrétion de glucagon.
- sur l'**estomac**, en ralentissant la vidange gastrique, ce qui retarde l'absorption des nutriments.
- sur le **cerveau**, en diminuant la sensation de faim.

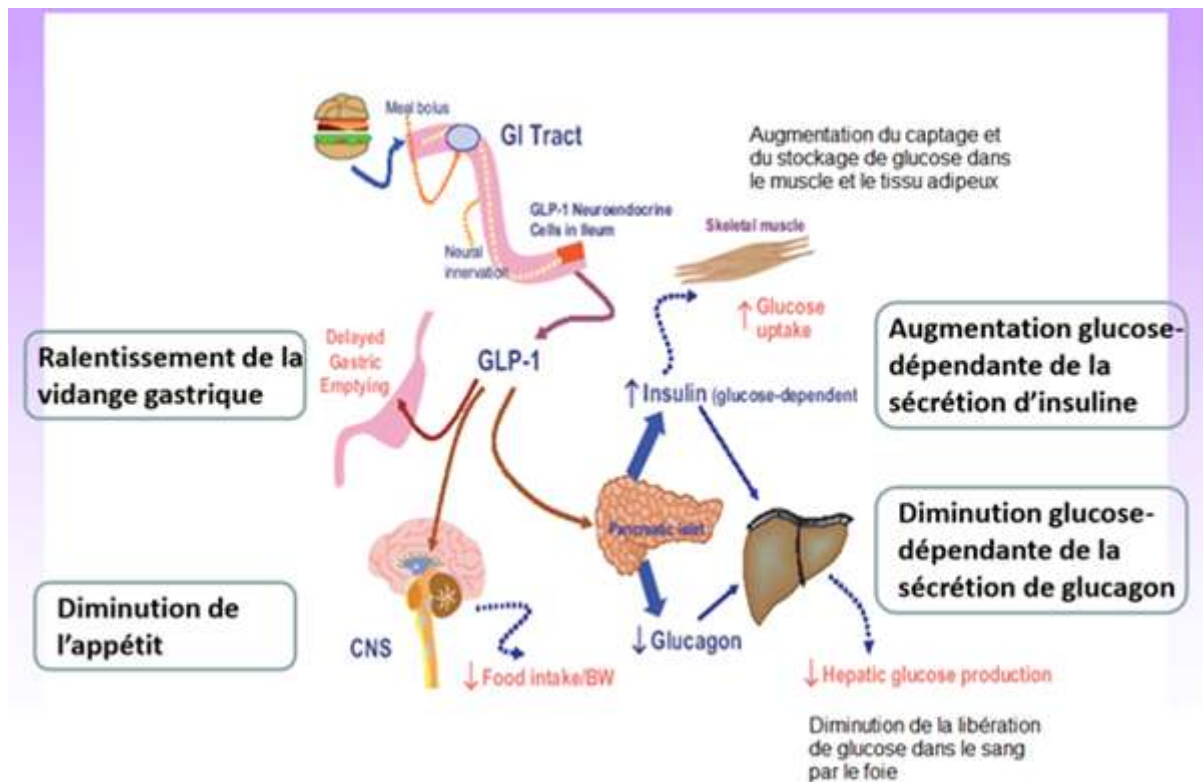


Figure 7 : Mode d'action du GLP-1 ⁽²⁵⁾

b) Les médicaments ^{(25) (29) (30)}

Un déficit en GLP-1 participe à l'hyperglycémie du diabète de type 2. Le GLP-1 naturel est donc efficace, mais non utilisable en pratique car son potentiel thérapeutique est limité par son inactivation rapide, moins de deux minutes, par une enzyme : la DPP-4 ou dipeptidyl peptidase-4. Il devrait donc être administré de façon continue (perfusion).

Pour pouvoir utiliser les propriétés du GLP-1, deux approches thérapeutiques sont possibles :

- ✚ les analogues du GLP-1, résistants à la dégradation par la DPP-4 ou incrétino-mimétiques
- ✚ les inhibiteurs de la DPP-4, médicaments incrétino-potentialisateurs qui retardent la dégradation du GLP-1.

a') Les incrétino-mimétiques ^{(25) (26) (31) (32) (33)}

Deux analogues du GLP-1 sont commercialisés; il s'agit de :

- ✚ l'exénatide (Byetta®) : peptide naturellement résistant à l'action de la DPP-4, extrait de la salive d'un lézard (*Heloderma suspectum*)

✚ liraglutide (Victoza®) : analogue du GLP-1, rendu résistant à la DPP-4 par liaison à une macromolécule, l'albumine qui assure sa stabilité.

Ces médicaments administrés par voie sous-cutanée, ont un effet hypoglycémiant plus marqué que les inhibiteurs de la DPP-4 et ne provoquent pas d'hypoglycémie, car comme le GLP-1 endogène, ils ont une action glucodépendante. Un autre avantage est leur efficacité sur la perte de poids (particulièrement intéressante dans la population diabétique de type 2) qui est variable suivant les sujets, mais en moyenne de 2 kg sur six mois, perte qui se maintient, voire se poursuit par la suite.

Concernant l'exénatide et le liraglutide, des données prometteuses ont émergé d'études au sujet de leur rôle cardioprotecteur et de leur effet natriurétique qui pourrait expliquer leur propriété antihypertensive, ainsi que leur capacité à améliorer les paramètres lipidiques : diminution des triglycérides, du cholestérol total et du LDL-cholestérol.

Il semblerait aussi que les incrétino-mimétiques aient un effet bénéfique sur les cellules bêta pancréatiques, ce qui pourrait avoir une incidence sur la progression de la maladie diabétique. Bien que la répllication et la néogenèse des cellules bêta n'aient pu être observées que chez le rat et non pas chez l'homme, l'exénatide par exemple, a obtenu des améliorations significatives par rapport au placebo, dans les indices de la fonction des cellules bêta.

Les effets indésirables de ces médicaments sont le plus souvent des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, généralement transitoires, mais qui peuvent parfois devenir persistants et conduire à l'arrêt du traitement.

Les analogues du GLP-1 sont également susceptibles d'interagir avec certains médicaments du fait du ralentissement de la vidange gastrique qu'ils induisent. Ainsi, les médicaments administrés par voie orale dont l'efficacité dépend en particulier des seuils de concentration, tels que les antibiotiques, doivent être pris au moins une heure avant l'injection, il en est de même pour les formulations gastro-résistantes contenant des substances sensibles à la dégradation au niveau de l'estomac, telles que les inhibiteurs de la pompe à protons. Les patients recevant des médicaments à fenêtre thérapeutique étroite ou nécessitant une surveillance clinique importante (warfarine, digoxine) devront être étroitement suivis.

Des études cliniques ont signalé le potentiel des analogues du GLP-1 à induire des anticorps.

L'exénatide a un potentiel plus élevé (27 à 48 %), comparé au liraglutide (4 à 13 %), mais la présence de ces anticorps a peu d'effet apparent sur l'efficacité de ces médicaments. Des réactions d'hypersensibilité, réactions cutanées par exemple, ont été constatées à un taux très faible, mais on ne connaît pas pour l'instant la signification de ces anticorps.

L'exénatide a une demi-vie relativement brève, d'où la nécessité de l'injecter deux fois par jour, mais il est très efficace sur les glycémies postprandiales (juste après l'injection) après le petit

déjeuner et le dîner, mais peu efficace à distance de l'injection, sur les glycémies de l'après-midi ou à jeun.

Une étude récente publiée par Bernard Charbonnel et Bertrand Cariou dans Diabetes, sur 24 semaines montre que l'exénatide en monothérapie 2 fois par jour :

- réduit l'hémoglobine glyquée de 0,7 à 0,9 %
- induit une perte de poids de 3 kg
- les épisodes d'hypoglycémie (4 à 5 %) sont mineurs
- a des effets indésirables gastro-intestinaux

L'exénatide en combinaison avec la metformine réduit l'hémoglobine glyquée de 0,4 à 0,8 % et avec un sulfamide hypoglycémiant de 0,5 à 0,9 %.

La perte de poids varie entre 0,9 et 2,8 kg dans les deux cas et il n'y a pas d'épisodes graves d'hypoglycémie, mais comme on pouvait s'y attendre, les cas d'hypoglycémie étaient plus élevés avec les sulfamides, qu'avec la metformine.

La prescription d'exénatide, doit s'accompagner d'une détermination de la clairance de la créatinine :

30-50 ml/min = utilisation prudente

inférieure à 30 ml/min = ne pas prescrire

L'avenir est sans doute aux GLP-1 agonistes de longue durée d'action :

- l'exénatide longue durée d'action et le taspoglutide (médicaments en développement) qui permettent une injection par semaine
- le liraglutide en une injection par jour.

Des études publiées par Sheldon Russell dans l'International Journal of Clinical Pharmacy, comparant les thérapies basées sur l'exénatide deux fois par jour et l'exénatide une fois par semaine, ont montré qu'avec l'exénatide une fois par semaine la diminution de l'hémoglobine glyquée est plus significative, il y a moins de nausées, plus de confort et l'apparition de nodules au niveau du site d'injection est moins fréquente. Par contre, la diminution du poids est similaire et les deux sont bien tolérés, sans provoquer d'hypoglycémie sévère.

Le liraglutide ayant une action plus importante sur la glycémie à jeun, la diminution moyenne d'hémoglobine glyquée est supérieure à celle sous exénatide et avec un effet comparable sur le poids et une meilleure tolérance.

Dans la publication de Diabetes citée précédemment, une étude clinique menée sur 52 semaines révèle qu'avec le liraglutide en monothérapie :

- l'hémoglobine glyquée diminue de 0,9 à 1,2 %
- le poids baisse de 2 à 2,4 kg
- l'incidence des hypoglycémies mineures est de 8 à 12 % sans épisodes majeurs
- les effets gastro-intestinaux indésirables sont importants avec : 27 à 29 % de nausées, 16 à 19 % de diarrhées et 9 à 12 % de vomissements.

La même étude sur cette fois 26 semaines avec le liraglutide associé à la metformine ou aux sulfamides hypoglycémiants montre que :

- l'hémoglobine glyquée est réduite de 0,6 à 1,1 % dans les deux cas
- la diminution du poids est de 1,8 à 2,8 kg avec la metformine, mais négligeable (inférieure à 1 kg) avec les sulfamides (qui sont connus pour induire une augmentation de poids)
- les épisodes d'hypoglycémie mineurs sont plus fréquents avec les sulfamides et dans les deux cas, les nausées (11 à 19 %), disparaissent après quatre semaines de traitement.

Ces études ont pour but d'aider la prise de décision lors de la sélection et de l'utilisation des incrétino-mimétiques, dans la thérapie du diabète de type 2. Leurs résultats suggèrent que le meilleur candidat à un traitement par analogues du GLP-1 serait un patient diabétique de type 2 pour lequel l'objectif de réduction de l'hémoglobine glyquée serait inférieur à 1,5 % en portant plus spécifiquement sur les glycémies postprandiales et pour lequel l'excès de poids et/ou les hypoglycémies posent problème.

b') Les incrétino-potentialisateurs. (25) (33) (34) (35) (36) (37)

La DPP-4 est une glycoprotéine présente dans la moelle osseuse, la muqueuse intestinale et l'endothélium vasculaire. Elle a une fonction catalytique et joue un rôle majeur dans le métabolisme du glucose.

Elle est responsable de la dégradation des incrétines et semble également fonctionner comme suppresseur de tumeurs.

Les principaux inhibiteurs de la DPP-4 actuellement disponibles sont :

-  sitagliptine (Januvia®/ Xelvia®)
-  vildagliptine (Galvus®)
-  saxagliptine (Onglyza®)

Ces médicaments ne constituent pas une classe chimique homogène, mais ils partagent le même mécanisme d'action : l'inhibition de l'enzyme DPP-4, plus de 24 heures après leur prise orale, ce qui prolonge la demi-vie du GLP-1 endogène et augmente ainsi sa concentration de 4 à 6 fois.

Administrés par voie orale, une fois par jour pour la sitagliptine et la saxagliptine, et deux fois par jour pour la vildagliptine.

Ces médicaments :

- ont une efficacité hypoglycémiante mais moindre comparée aux autres antidiabétiques oraux, ou aux analogues du GLP-1
- baissent l'hémoglobine glyquée de 0,7 % en moyenne
- ne provoquent pas d'hypoglycémie
- ont un effet neutre sur le poids
- provoquent moins d'effets indésirables gastro-intestinaux que les analogues du GLP-1.

Les données sont encore rares sur l'impact potentiel des inhibiteurs de la DPP-4 sur la pression artérielle et les paramètres lipidiques.

Contrairement aux analogues du GLP-1, ces médicaments n'induisent pas d'anticorps mais la vigilance est de rigueur quant à un éventuel effet sur le système immunitaire, puisque certaines données montrent une augmentation du risque d'infections (respiratoires, urinaires) surtout avec la sitagliptine.

Malgré le fait qu'ils sont bien tolérés, quelques cas d'atteintes musculo-squelettiques et pancréatiques ont été également signalés, d'où la nécessité d'un suivi renforcé et des études menées sur leur tolérance à long terme.

Des essais cliniques publiés par Bernard Charbonnel et Bertrand Cariou dans Diabetes menés sur 24 semaines montrent que la sitagliptine en monothérapie 100 mg par jour diminue l'hémoglobine glyquée de 0,3 à 0,8 % et le poids de 0,1 à 0,8 kg. L'incidence d'hypoglycémie est faible (0,8 à 1,8%), mais des rhinopharyngites ont été signalées (3 à 8 %).

La vildagliptine en monothérapie 2 fois 50 mg par jour dans un essai sur 52 semaines permet une réduction de l'hémoglobine glyquée de 0,5 à 1 % et du poids de 0,4 à 0,3 kg. On signale une incidence d'hypoglycémies de 0,1 à 0,6 % et de rhinopharyngites de 3 à 13 %, ainsi que des céphalées de 5 à 10 %.

La saxagliptine en monothérapie, donne sur les mêmes paramètres, des résultats très proches.

Il semble que tous les inhibiteurs de la DPP-4 disponibles dans le commerce ont la même efficacité hypoglycémiante et une tolérance similaire, mais leur profil de sécurité pourrait être différent en raison de leur composition chimique.

Les inhibiteurs de la DPP-4 sont recommandés généralement en bithérapie orale quand la metformine, ou les sulfamides hypoglycémiants sont contre-indiqués ou non tolérés, mais aussi comme traitement d'appoint en trithérapie surtout lorsque le risque d'hypoglycémie constitue une préoccupation majeure.

Si la clairance de la créatinine est trop faible c'est à dire inférieure à 50 ml/min leur utilisation est non recommandée.

Bien qu'il existe de nombreuses options thérapeutiques pour le diabète de type 2, le maintien d'une glycémie adéquate est crucial et souvent au prix d'effets secondaires tels que la prise de poids et les hypoglycémies. Les incrétines constituent donc une nouvelle arme thérapeutique dans la lutte contre le diabète de type 2, mais des études sont encore nécessaires pour mieux cerner leur pharmacodynamie.

7) Stratégie thérapeutique ^{(38) (39)}

L'American Diabetes Association (ADA) et l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) ont pris position quant aux recommandations des thérapeutiques anti-hyperglycémiantes. Celles-ci incitent à prendre en compte le caractère hétérogène et progressif du diabète de type 2, le rôle spécifique de chaque médicament, les facteurs propres au patient, à la maladie et les contraintes imposées par l'âge et les comorbidités.

Le soin centré sur le patient est défini comme une démarche « destinée à apporter un soin qui soit respectueux et adapté aux préférences individuelles du patient, à ses besoins et ses valeurs, et qui fasse en sorte que les valeurs du patient guident l'ensemble des décisions cliniques ». Ce sont les patients qui prennent les décisions finales quant à leur style de vie, et dans une certaine mesure, les traitements qu'ils utilisent. Clinicien et patient agissent comme partenaires.

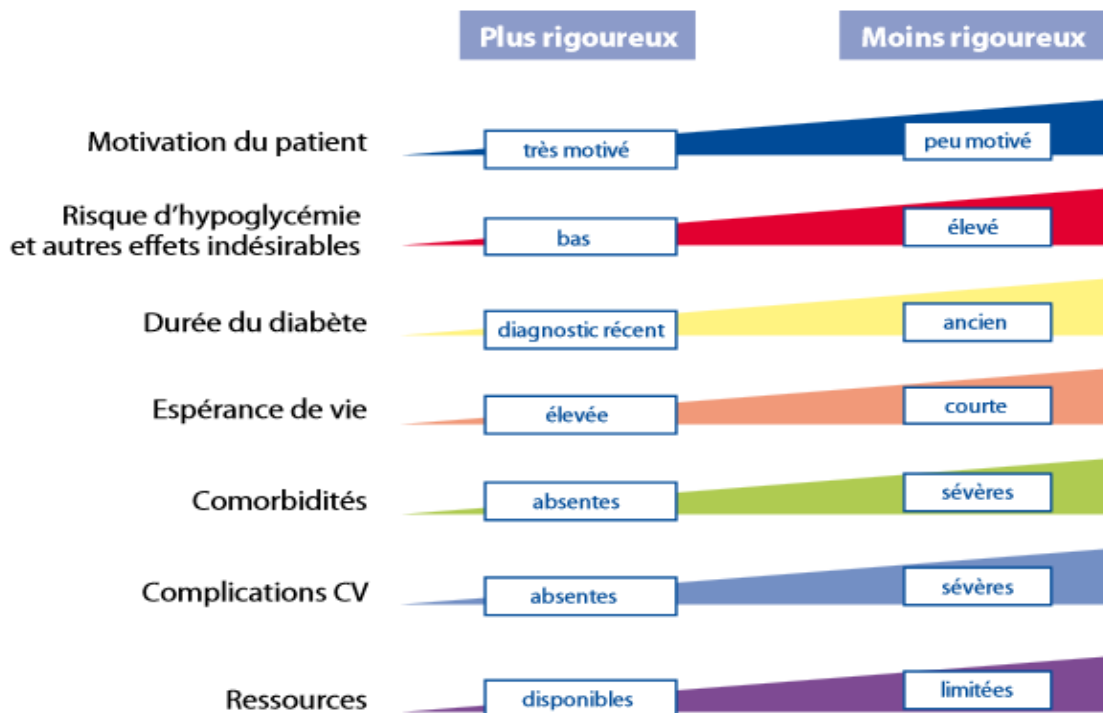


Figure 8 : Eléments de décision thérapeutique à utiliser pour déterminer les efforts nécessaires à l'obtention des cibles de glycémie. ⁽³⁸⁾

Le niveau d'activité physique d'un individu et son alimentation sont des éléments primordiaux. L'objectif de réduction pondérale et les conseils diététiques doivent être personnalisés. Il faut laisser sa chance à une modification du style de vie pendant une période de trois à six mois avant de se lancer dans une thérapeutique médicamenteuse. Ceux dont on estime que les modifications du style de vie ne suffiront pas devraient recevoir très vite un médicament anti-hyperglycémiant. Une réduction globale du risque cardio-vasculaire doit être l'objectif principal du traitement.

La metformine est le traitement de première ligne en dehors de ces contre-indications. Après la metformine, il y a peu de données pour nous guider. L'association à un ou 2 antidiabétiques oraux ou injectables est raisonnable, en évitant autant que possible les effets indésirables. De nombreux patients auront besoin d'une insulinothérapie, seule ou associée à d'autres médicaments, pour maintenir le contrôle de leur glycémie.

Seuil de prescription	Stratégie thérapeutique	Objectif
1 ^{ère} intention si : Hémoglobine glyquée (HbA1c) > 6 %	Mesures hygiéno-diététiques (MHD) : durant 6 mois	HbA1c < 6 %
Si échec des MHD : HbA1c > 6 %	Monothérapie : MHD + - metformine (1 ^{ère} intention) - sulfamide (2 ^{ème} intention) - glinide - inhibiteurs des α -glucosidases - inhibiteurs de la DPP-4 (non remboursés en monothérapie)	HbA1c < 6,5 %
Si échec de la monothérapie : HbA1c > 6,5 % Mais reste < 7,5 %	Bithérapie orale: MHD + - metformine + sulfamide (1 ^{ère} intention) - metformine + glinide (si irrégularité de la prise alimentaire) - metformine + inhibiteurs des α -glucosidases (si hypoglycémies fréquentes) - metformine + inhibiteurs de la DPP-4 (si hypoglycémies/prise de poids) ou - sulfamide+ inhibiteurs des α - glucosidases - sulfamide + inhibiteurs DPP-4	HbA1c < 6,5 %
Si échec de la bithérapie orale HbA1c > 7,5 %	Bithérapie orale/injectable: MHD+ - metformine + insuline - metformine + analogues du GLP-1 (si prise de poids sous insuline ou si IMC $\geq$ 30) ou - sulfamide + insuline - sulfamide + analogues du GLP-1 (si prise de poids sous insuline ou si IMC $\geq$ 30)	HbA1c < 6,5 %
Si échec de la bithérapie HbA1c > 7 % Mais reste < 8 %	Trithérapie orale : MHD+ - metformine + sulfamide + inhibiteurs des α -glucosidases ou - metformine + sulfamide + inhibiteurs de la DPP-4	HbA1c $\leq$ 7%
Echec de la trithérapie orale HbA1c > 8 %	Trithérapie orale/ injectable : MHD+ - metformine + sulfamide + insuline ou - metformine + sulfamide + analogues du GLP-1	HbA1c $\leq$ 7 %

Tableau 3 : Recommandations de bonnes pratiques : stratégie thérapeutique du contrôle glycémique du diabète de type

V) Etude de pratique et d'impact des médicaments incrétino-mimétiques et potentialisateurs

Le diabète de type 2 est une maladie évolutive caractérisée par une détérioration progressive du contrôle glycémique, en raison de la perte progressive de la fonction des cellules bêta pancréatiques. Ainsi des associations de médicaments hypoglycémisants sont souvent nécessaires pour maintenir la glycémie à des valeurs cibles.

Le développement et la commercialisation de nouvelles classes de médicaments pour le diabète ont augmenté les options de traitements mais ont rendu plus complexe la gestion de l'hyperglycémie.

L'étude présente s'intéresse à la place et à l'efficacité des incrétines, médicaments encore nouveaux, dans la thérapie du diabète de type 2.

VI) Objectifs de l'étude

A la suite de la mise récente sur le marché des nouveaux médicaments antidiabétiques, les incrétines, cette étude vise à déterminer :

- Si dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2, la prescription de ces médicaments est déterminée par un certain profil biologique et clinique des patients.
- Evaluer l'efficacité du traitement sous incrétines sur quelques paramètres biologiques et cliniques impliqués dans le diabète de type 2 (poids, IMC et HbA1c).

L'intérêt de l'étude est donc de mieux cerner ce nouveau groupe de médicaments.

VII) Méthodes

Sélection des patients

Cette étude rétrospective de cohorte concerne deux groupes de dossiers de patients diabétiques de type 2, dont les caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques ont pu être répertoriées en 2006 et 2010. Ces listes présentaient respectivement 1389 et 1472 patients. Le travail a été effectué au CHU de Brabois jusqu'à ce que les données soient anonymisées.

Les caractéristiques présentées sous forme de tableau Excel comportaient au départ toutes les informations suivantes :

- nom, prénom, sexe, date de naissance
- poids actuel, indice de masse corporelle, taille, tour de taille
- année de découverte du diabète, ancienneté du diabète, date du bilan
- traitement en clair, hypoglycémiant oral, nom et doses d'insuline
- hémoglobine glyquée (HbA1c), cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, créatinine, microprotéinurie
- présence ou non d'une rétinopathie diabétique, d'une hypertension artérielle, d'une insuffisance coronarienne, d'une polyneuropathie et enfin l'état du pied diabétique.

Les années 2006 et 2010 ont été choisies car c'est en 2007 que les premières prescriptions d'incrétino-mimétiques/incrétino-potentialisateurs ont été faites. En 2006 aucun patient n'était encore sous incrétines.

Seuls les patients figurant à la fois sur les 2 listes ont été retenus. Pour cela un programme informatique a été créé à l'aide d'un informaticien afin que les noms / prénoms présents uniquement sur les 2 listes soient retenus.

Certaines personnes présentant le même nom et prénom, les dates de naissance des patients ont également été prises en compte. Cela a permis de pallier le problème des homonymes. Le nombre total de patients vus en 2006 puis revenus faire un bilan en 2010 est de 638 patients.

Par ailleurs, en 2006, la seule contre-indication aux incrétines était une insuffisance rénale correspondant à une clairance inférieure à 50 ml/min.

Celle-ci a été calculée selon la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) :

chez l'homme = $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/L}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$

x 0,742 pour les femmes

La créatinine du tableau Excel fournie par le CHU étant en mg/L, elle a été convertie en $\mu\text{mol/L}$:

créatinine en mg/L $\times 8,9$ = Créatinine en $\mu\text{mol/L}$

L'âge des patients à la date du bilan a été recalculé à partir de leur date de naissance. Comme 59 patients avaient une clairance rénale inférieure à 50 ml/min, seuls 579 patients potentiellement candidats à un traitement sous incrétines ont été retenus.

A ce stade, les données ont été anonymisées. Les noms et prénoms des patients supprimés et remplacés par un numéro identifiant chaque patient. L'identifiant 2006 et 2010 étant le même pour un patient donné.

VIII) Procédure de l'étude

1) Validité des données fournies par le CHU de Brabois

Afin de vérifier la cohérence des données fournies par le CHU de Brabois, un rendez-vous avec un statisticien du service d'épidémiologie et évaluation cliniques de la faculté de médecine a été pris. Celui-ci, en utilisant les données Excel fournies par le CHU en 2006 et 2010 a pu nous fournir les tableaux descriptifs des données. Ces tableaux descriptifs présentent les colonnes suivantes :

-  -nombre de patients (N) sur lesquels la donnée est étudiée
-  -moyenne (moy) de la donnée sur ce nombre de patients N
-  -écart-type (ET) sur N
-  -médiane sur N
-  -quartile 1 (Q1) sur N
-  -quartile 3 (Q3) sur N
-  -valeur minimum (min) de la donnée étudiée
-  -valeur maximum (max) de la donnée étudiée

En lançant le programme, on se rend facilement compte si le tableau Excel présente des données invraisemblables. Des erreurs de saisie ont été trouvées :

par exemple en prenant la donnée « tour de taille » le minimum des valeurs était de 0 centimètre et le maximum était de 185 centimètres en 2006. Si un tour de taille de 185 cm est

possible, surtout dans un service de diabétologie, un tour de taille nul est impossible. Les données aberrantes ont donc été supprimées. Le patient présentant un tour de taille de 0 centimètre n'est pas supprimé de l'étude, il ne rentrera seulement pas dans l'évaluation du tour de taille. L'étude du tour de taille se fera sur N=578 patients au lieu de N=579 patients. Il en est de même pour les autres données.

Par ailleurs en ce qui concerne le traitement des patients, le tableau Excel fourni par le CHU présente les colonnes suivantes : traitement actuel en clair (autre qu'antidiabétique), hypoglycémiant oral, nom et doses d'insuline.

Ces données ne sont pas exploitables statistiquement. Il a donc fallu reprendre un par un les traitements des 579 patients en 2006 et 2010 afin de réaliser une colonne nommée « traitement » qui permet d'exploiter le traitement antidiabétique des patients. Dans cette colonne figure uniquement la classe de chaque médicament antidiabétique pris par le patient.

2) Méthodes statistiques

Pour déterminer le profil des patients qui ont bénéficié d'un traitement par incrétine et afin de comparer les 2 populations : ceux qui seront traités par incrétines et ceux qui ne le seront pas, les tests utilisés sont le test du Chi-2 pour les variables qualitatives (test qui permet de mesurer l'indépendance de deux caractères différents) ou le test de Student pour les variables quantitatives.

Afin d'ajuster la comparaison de l'évolution des paramètres cliniques et biologiques dans les deux populations aux différences de profil initial, les patients ont été appariés en utilisant la méthode du score de propension (propensity score matching). Le score de propension désigne dans notre cas la probabilité, pour un individu de caractéristiques données, d'être traité par incrétines. Les caractéristiques choisies pour le calcul du score de propension sont celles susceptibles d'influencer la prescription d'incrétines, ce sont les suivantes :

- âge
- sexe
- ancienneté du diabète
- indice de masse corporelle
- présence ou absence d'une rétinopathie
- grade de pied diabétique
- présence ou absence d'une insuffisance coronarienne.

IX) Résultats

Suite à la correction des données voici les tableaux descriptifs de la population générale en 2006 et en 2010 :

1) Tableau descriptif 2006

Tableau 4 : Descriptif des caractéristiques 2006

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
Sexe								
Homme	380	65,6						
Femme	199	34,4						
Age	579	61,6	8,5	62,0	56,0	68,0	34,0	84,0
Poids	579	85,3	15,7	84,0	74,2	93,5	39,7	159,0
Indice de masse corporelle	578	30,5	5,5	29,5	26,9	33,2	14,8	55,0
Taille	578	1,7	0,1	1,7	1,6	1,7	1,4	1,9
Tour de taille	532	105,2	13,5	104,0	96,0	113,0	65,0	185,0
Ancienneté du diabète	579	14,0	9,0	12,0	7,0	19,0	0,0	51,0
Traitement								
Biguanide	64	11,1						
Biguanide+Glinide	9	1,6						
Biguanide+Glinide+Glitazone	2	0,3						
Biguanide+Glinide+Insuline	14	2,4						
Biguanide+Glinide+Sulfamide	1	0,2						
Biguanide+Glitazone	18	3,1						
Biguanide+Glitazone+InhibiteurAlphaGlucosidase+Sulfamide	2	0,3						
Biguanide+Glitazone+Insuline	2	0,3						
Biguanide+Glitazone+Sulfamide	58	10,0						
Biguanide+InhibiteurAlphaGlucosidase	2	0,3						
Biguanide+InhibiteurAlphaGlucosidase+Glinide+Insuline	1	0,2						
Biguanide+InhibiteurAlphaGlucosidase+Insuline+Sulfamide	3	0,5						
Biguanide+InhibiteurAlphaGlucosidase+Sulfamide	24	4,1						
Biguanide+Insuline	62	10,7						
Biguanide+Insuline+Benfluorex+Sulfamide	1	0,2						
Biguanide+Insuline+Sulfamide	53	9,2						
Biguanide+Benfluorex	2	0,3						
Biguanide+Benfluorex+Sulfamide	2	0,3						
Biguanide+Sulfamide	91	15,7						
Biguanide+Sulfamide+InhibiteurAlphaGlucosidase	1	0,2						
Biguanide+Sulfamide+InhibiteurAlphaGlucosidase+Insuline	1	0,2						
Biguanide+Sulfamide+Benfluorex	1	0,2						
Glinide	3	0,5						
Glinide+Insuline	5	0,9						
Glitazone	3	0,5						
Glitazone+Insuline	1	0,2						
Glitazone+Sulfamide	9	1,6						
InhibiteurAlphaGlucosidase	1	0,2						
InhibiteurAlphaGlucosidase+Glinide	1	0,2						
InhibiteurAlphaGlucosidase+Insuline+Sulfamide	1	0,2						

Tableau 4 : Descriptif des caractéristiques 2006

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
InhibiteurAlphaGlucosidase+Sulfamide	5	0,9						
Insuline	91	15,7						
Insuline+Sulfamide	6	1,0						
Benfluorex	1	0,2						
Régime seul	8	1,3						
Sulfamide	30	5,2						
Hb A1c	579	7,3	1,1	7,2	6,5	8,0	5,1	13,3
Cholestérol total	577	1,8	0,4	1,8	1,5	2,0	1,0	3,1
Triglycérides	576	1,6	1,0	1,3	1,0	1,9	0,4	9,8
HDL-cholestérol	577	0,5	0,1	0,5	0,4	0,6	0,1	1,2
LDL-cholestérol	576	1,0	0,3	0,9	0,7	1,1	0,1	1,9
Créatinine mg/L	579	10,2	1,7	10,1	9,0	11,3	6,1	16,0
Créatinine µmol/L	579	91,0	15,5	89,9	80,1	100,6	54,3	142,4
Microprotéinurie (mg/L)	579	32,4	81,9	7,8	3,0	22,7	0,0	1.020,0
Présence d'une rétinopathie diabétique								
Manquant	50							
Aucune	394	74,5						
Autres	1	0,2						
Non proliférante	132	25,0						
Proliférante sévère	1	0,2						
Proliférante compliquée	1	0,2						
Présence d'une rétinopathie diabétique (regroupement)								
non	394	68,0						
oui	185	32,0						
Présence d'une hypertension artérielle								
Manquant	19							
Absence	120	21,4						
Confirmée, sans traitement	1	0,2						
Connue, traitée	423	75,5						
Suspectée	16	2,9						
Insuffisance coronarienne								
Manquant	21							
Absence	450	80,6						
Connue, silencieuse	3	0,5						
Connue, traitée	90	16,1						
Suspectée	15	2,7						
Insuffisance coronarienne (regroupement)								
Manquant	21							
Absence	450	80,6						
Connue	93	16,7						
Suspectée	15	2,7						
Présence d'une polyneuropathie								
Manquant	12							
Absence	210	37,0						
Polyneuropathie sensitive	107	18,9						
Polyneuropathie sensitivo-motrice	7	1,2						
Polyneuropathie sensitivo-réflexe	243	42,9						
Conclusion pied diabétique								
Manquant	17							
Niveau de risque faible	189	33,6						

Tableau 4 : Descriptif des caractéristiques 2006

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
Niveau de risque modéré	191	34,0						
Niveau de risque très élevé	1	0,2						
Niveau de risque élevé	173	30,8						
Sans précision	8	1,4						
Conclusion pied diabétique (regroupement)								
Manquant	25							
Niveau de risque faible	189	34,1						
Niveau de risque modéré	191	34,5						
Risque élevé et très élevé	174	31,4						
MDRD	579	72,8	12,5	71,6	63,5	81,3	50,3	144,1

* écart-type

2) Tableau descriptif 2010

Tableau 5 : Descriptif des caractéristiques 2010

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
incrétines								
0=pas de traitement par incrétine	502	86,7						
1= incrétine orale	58	10,0						
2= incrétine injectable	19	3,3						
incrétines (regroupement)								
0= pas de traitement par incrétine	502	86,7						
1= traitement par incrétine	77	13,3						
Probabilité prédite : incrétines (regroupement) =1	537	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,0	0,5
Poids	579	86,1	16,2	84,5	75,5	94,7	47,9	162,0
Indice de masse corporelle	579	30,8	5,7	29,8	26,9	33,5	19,2	56,0
Taille	579	1,7	0,1	1,7	1,6	1,7	1,4	1,9
Tour de taille	507	107,4	12,9	106,0	99,0	115,0	67,0	150,0
Ancienneté du diabète	579	18,0	9,0	16,0	11,0	23,0	4,0	55,0
Traitement								
Biguanide	43	7,4						
Biguanide+Glinide	9	1,6						
Biguanide+Glinide+Glitazone	2	0,3						
Biguanide+Glinide+Glitazone+Insuline	1	0,2						
Biguanide+Glinide+Incretine	2	0,3						
Biguanide+Glinide+Insuline	12	2,1						
Biguanide+Glitazone	12	2,1						
Biguanide+Glitazone+Glinide	2	0,3						
Biguanide+Glitazone+Incretine	2	0,3						
Biguanide+Glitazone+InhibiteurAlphaGlucosidase+Sulfamide	1	0,2						
Biguanide+Glitazone+Insuline	1	0,2						
Biguanide+Glitazone+Insuline+Sulfamide	1	0,2						
Biguanide+Glitazone+Sulfamide	44	7,6						
Biguanide+Incretine	25	4,3						
Biguanide+Incretine+Insuline	2	0,3						
Biguanide+Incretine+Insuline+Sulfamide	1	0,2						
Biguanide+Incretine+Sulfamide	36	6,2						
Biguanide+InhibiteurAlphaGlucosidase	1	0,2						
Biguanide+InhibiteurAlphaGlucosidase+Glinide	2	0,3						
Biguanide+InhibiteurAlphaGlucosidase+Insuline	1	0,2						
Biguanide+InhibiteurAlphaGlucosidase+Insuline+Sulfamide	1	0,2						
Biguanide+InhibiteurAlphaGlucosidase+Sulfamide	7	1,2						
Biguanide+Insuline	85	14,7						
Biguanide+Insuline+Sulfamide	53	9,2						
Biguanide+Sulfamide	45	7,8						
Glinide	9	1,6						
Glinide+Glitazone	2	0,3						
Glinide+InhibiteurAlphaGlucosidase	1	0,2						
Glinide+Insuline	14	2,4						
Glinide+Insuline+Sulfamide	1	0,2						
Glitazone+Incretine+Sulfamide	1	0,2						
Glitazone+Indretine+Sulfamide	1	0,2						
Glitazone+InhibiteurAlphaGlucosidase+Sulfamide	1	0,2						
Glitazone+Sulfamide	3	0,5						
Incretine	1	0,2						
InhibiteurAlphaGlucosidase	1	0,2						
InhibiteurAlphaGlucosidase+Incretine	1	0,2						
InhibiteurAlphaGlucosidase+Insuline	1	0,2						
InhibiteurAlphaGlucosidase+Sulfamide	2	0,3						
Insuline	120	20,7						

Tableau 5 : Descriptif des caractéristiques 2010

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
Insuline+Sulfamide	9	1,6						
Benfluorex	1	0,2						
Régime seul	3	0,5						
Sulfamide	10	1,7						
Sulfamide+Glitazone	1	0,2						
Sulfamide+Incretine	5	0,9						
Hb A1c	578	7,3	1,0	7,2	6,6	7,9	3,9	12,6
Cholestérol total	573	1,7	0,3	1,6	1,4	1,9	0,6	2,9
Triglycérides	573	1,5	0,9	1,3	0,9	1,7	0,3	6,4
HDL-cholestérol	569	0,5	0,1	0,5	0,4	0,5	0,2	1,5
LDL-cholestérol	573	0,9	0,3	0,9	0,8	1,1	0,3	1,8
Créatinine mg/L	575	11,1	4,2	10,5	9,2	12,1	5,9	65,0
Créatinine µmol/L	575	98,5	37,2	93,4	81,9	107,7	52,5	578,5
Microprotéinurie mg/L	579	37,9	97,5	9,1	3,7	27,6	0,0	1.270,0
Présence d'une rétinopathie diabétique								
Manquant	142							
Aucune	301	68,9						
Non proliférante	131	30,0						
Proliférante minimum	2	0,5						
Proliférante modérée	1	0,2						
Proliférante sévère	2	0,5						
Présence d'une hypertension artérielle								
Manquant	38							
Absence	60	11,1						
Confirmée, sans traitement	5	0,9						
Connue, traitée	459	84,8						
Suspectée	17	3,1						
Présence d'une insuffisance coronarienne								
Manquant	107							
Absence	340	72,0						
Connue, silencieuse	7	1,5						
Connue, traitée	101	21,4						
Suspectée	24	5,1						
Présence d'une polyneuropathie								
Manquant	5							
Absence	188	32,8						
Polyneuropathie motrice	1	0,2						
Polyneuropathie sensitive	108	18,8						
Polyneuropathie sensitivo-motrice	14	2,4						
Polyneuropathie sensitivo-réflexe	263	45,8						
Conclusion pied diabétique								
Manquant	7							
Niveau de risque faible	176	30,8						
Niveau de risque modéré	88	15,4						
Niveau de risque très élevé	7	1,2						
Niveau de risque élevé	296	51,7						
Sans Précision	5	0,9						

* écart-type

Après 4 ans d'évolution, chez les 579 patients, la moyenne de poids a subi une légère augmentation. 85,3 kg en 2006 contre 86,1 kg en 2010 pour une taille d'1 m 70 en moyenne. L'IMC ainsi que le tour de taille subissent également une hausse (IMC= 30,5 kg/m² contre 30,8 kg/m² et tour de taille 105,2 cm contre 107,4 cm). L'hémoglobine glyquée reste quant à elle en moyenne identique à 7,3 % et est stabilisée entre 2006 et 2010 mais les traitements diffèrent. Effectivement la metformine (biguanide) est la plus utilisée que ce soit en 2006 : 414 sur 579 patients ou en 2010 : 391 sur 579 patients ont ce traitement. La stratégie thérapeutique de la Haute autorité de santé préconise la metformine en première intention de traitement d'où sa prescription à plus de la moitié des patients. Les sulfamides sont également largement utilisés (2^{ème} intention) chez 289 patients en 2006 et 223 en 2010.

Après 4 ans d'évolution du diabète, un plus grand nombre de patients est sous insuline : 241 en 2006 contre 303 en 2010. Pour maintenir l'hémoglobine glyquée dans des valeurs acceptables le passage sous insuline a dû être fait chez de nombreux patients. L'insuline n'intervient que plus tard dans la stratégie thérapeutique, après échec de la bithérapie orale, mais est nécessaire si l'hémoglobine glyquée continue de croître.

En ce qui concerne les autres paramètres, une légère baisse du cholestérol, des triglycérides et du LDL-cholestérol a été observée. L'HDL-cholestérol reste identique en moyenne. La créatinine subit quant à elle une hausse : 10,2 mg/L en 2006 à 11,1 mg/L en 2010 traduisant une baisse de la clairance rénale.

Les complications dues au diabète: pied diabétique, polyneuropathie, insuffisance coronarienne, rétinopathie diabétique, hypertension artérielle, apparaissent en général plus nombreuses et plus sévères après 4 ans d'évolution de la maladie, cependant ces paramètres ne sont pas toujours renseignés (« manquant »).

3) Profil des patients destinés à recevoir de l'incrétine

Afin d'étudier le profil des patients qui ont été mis sous incrétines, une colonne "incrétines" a été ajoutée au tableau Excel en 2010 pour faciliter l'étude statistique. Le code est le suivant :

0 : pas d'incrétine

1 : incrétine orale

2 : incrétine injectable

Sur les 579 patients retenus pour l'étude:

- ✚ 502 patients n'ont pas eu de traitement par incrétine en 2010
- ✚ 58 patients ont eu une incrétine orale en 2010
- ✚ 19 patients ont eu une incrétine injectable en 2010.

Le groupe incrétine injectable étant peu significatif étant donné le faible nombre de patients qui en ont bénéficié, il a été décidé de ne faire que 2 groupes :

Un groupe « incrétine + » comprenant les 77 patients 2006 destinés à recevoir de l'incrétine (orale ou injectable) en 2010 et un groupe « incrétine – » comprenant les 502 patients qui n'auront pas d'incrétine en 2010.

Tableau 6 : Comparaison entre le groupe incrétine + et le groupe incrétine - en 2006

	Incrétine - N=502 (86,7%)			Incrétine + N=77 (13,3%)			P
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
Sexe							0,0544
Homme	322	64,1		58	75,3		
Femme	180	35,9		19	24,7		
Age	502	62,0	8,4	77	58,4	8,5	0,0004
Poids	502	84,6	15,4	77	89,9	17,3	0,0060
Indice de masse corporelle	502	30,3	5,4	76	31,7	6,1	0,0350
Taille	502	1,7	0,1	76	1,7	0,1	0,2262
Tour de taille	459	104,7	13,4	73	107,9	14,1	0,0675
Ancienneté du diabète	502	14,5	9,0	77	10,4	7,8	0,0001
Traitement							
Biguanide	44	8,8		20	26,0		
Biguanide+Glinide	8	1,6		1	1,3		
Biguanide+Glinide+Glitazone	1	0,2		1	1,3		
Biguanide+Glinide+Insuline	14	2,8		0	0,0		
Biguanide+Glinide+Sulfamide	1	0,2		0	0,0		
Biguanide+Glitazone	16	3,2		2	2,6		
Biguanide+Glitazone+InhibiteurAlphaGlucosidase+Sulfamide	2	0,4		0	0,0		
Biguanide+Glitazone+Insuline	2	0,4		0	0,0		
Biguanide+Glitazone+Sulfamide	46	9,2		12	15,6		
Biguanide+InhibiteurAlphaGlucosidase	1	0,2		1	1,3		
Biguanide+InhibiteurAlphaGlucosidase+Glinide+Insuline	1	0,2		0	0,0		
Biguanide+InhibiteurAlphaGlucosidase+Insuline+Sulfamide	3	0,6		0	0,0		
Biguanide+InhibiteurAlphaGlucosidase+Sulfamide	22	4,4		2	2,6		
Biguanide+Insuline	61	12,2		1	1,3		
Biguanide+Insuline+ Benfluorex +Sulfamide	1	0,2		0	0,0		
Biguanide+Insuline+Sulfamide	50	10,0		3	3,9		
Biguanide+ Benfluorex	1	0,2		1	1,3		
Biguanide+ Benfluorex +Sulfamide	1	0,2		1	1,3		
Biguanide+Sulfamide	74	14,7		17	22,1		
Biguanide+Sulfamide+InhibiteurAlphaGlucosidase	1	0,2		0	0,0		
Biguanide+Sulfamide+InhibiteurAlphaGlucosidase+Insuline	1	0,2		0	0,0		
Biguanide+Sulfamide+ Benfluorex	1	0,2		0	0,0		
Glinide	3	0,6		0	0,0		
Glinide+Insuline	5	1,0		0	0,0		
Glitazone	1	0,2		2	2,6		
Glitazone+Insuline	1	0,2		0	0,0		
Glitazone+Sulfamide	7	1,4		2	2,6		
InhibiteurAlphaGlucosidase	1	0,2		0	0,0		
InhibiteurAlphaGlucosidase+Glinide	1	0,2		0	0,0		

Tableau 6 : Comparaison entre le groupe incrétine + et le groupe incrétine- en 2006

	Incrétine - N=502 (86,7%)			Incrétine + N=77 (13,3%)			P
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
InhibiteurAlphaGlucosidase+Insuline+Sulfamide	1	0,2		0	0,0		
InhibiteurAlphaGlucosidase+Sulfamide	3	0,6		2	2,6		
Insuline	90	17,9		1	1,3		
Insuline+Sulfamide	6	1,2		0	0,0		
Benfluorex	1	0,2		0	0,0		
Régime Seul	2	0,4		0	0,0		
Régime seul	5	1,0		1	1,3		
Sulfamide	23	4,6		7	9,1		
Hb A1c	502	7,4	1,1	77	7,0	0,9	0,0059
Cholestérol total	500	1,8	0,4	77	1,8	0,4	0,8198
Triglycérides	499	1,5	1,0	77	1,6	1,1	0,5728
HDL-cholestérol	500	0,5	0,1	77	0,5	0,1	0,0683
LDL-cholestérol	499	0,9	0,3	77	1,0	0,3	0,4132
Créatinine mg/L	502	10,2	1,7	77	10,1	1,7	0,4515
Créatinine µmol/L	502	91,2	15,5	77	89,8	15,3	0,4515
Microprotéinurie mg/L	502	33,0	85,2	77	28,7	56,6	0,6714
Présence d'une rétinopathie diabétique							0,0005
Aucune	330	71,9		64	91,4		
Autres	0	0,0		1	1,4		
Non proliférante	127	27,7		5	7,1		
Proliférante sévère	1	0,2		0	0,0		
Proliférante compliquée	1	0,2		0	0,0		
Présence d'une rétinopathie diabétique (regroupement)							0,0023
non	330	65,7		64	83,1		
oui	172	34,3		13	16,9		
Présence d'une hypertension artérielle							0,4403
Absence	107	21,9		13	18,1		
Confirmée, sans traitement	1	0,2		0	0,0		
Connue, traitée	368	75,4		55	76,4		
Suspectée	12	2,5		4	5,6		
Présence d'une insuffisance coronarienne							0,7681
Absence	390	80,6		60	81,1		
Connue, silencieuse	3	0,6		0	0,0		
Connue, traitée	79	16,3		11	14,9		
Suspectée	12	2,5		3	4,1		
Présence d'une insuffisance coronarienne (regroupement)							0,6838
Absence	390	80,6		60	81,1		
Connue	82	16,9		11	14,9		
Suspectée	12	2,5		3	4,1		
Présence d'une polyneuropathie							0,0463
Absence	174	35,4		36	48,0		
Polyneuropathie sensitive	92	18,7		15	20,0		
Polyneuropathie sensitivo-motrice	5	1,0		2	2,7		
Polyneuropathie sensitivo-réflexe	221	44,9		22	29,3		
Conclusion pied diabétique							0,2729
Niveau de risque faible	158	32,4		31	41,3		
Niveau de risque modéré	165	33,9		26	34,7		
Niveau de risque très élevé	1	0,2		0	0,0		

Tableau 6 : Comparaison entre le groupe incrétine + et le groupe incrétine- en 2006

	Incrétine - N=502 (86,7%)			Incrétine + N=77 (13,3%)			P
	N	%/moy	ET*	N	%/moy	ET*	
Niveau de risque élevé	157	32,2		16	21,3		
Sans précision	6	1,2		2	2,7		
Conclusion pied diabétique (regroupement)							0,1249
Niveau de risque faible	158	32,8		31	42,5		
Niveau de risque modéré	165	34,3		26	35,6		
Risque élevé et très élevé	158	32,8		16	21,9		
MDRD	502	72,2	12,3	77	76,9	13,2	0,0017

* écart-type

** Test du Chi-2 pour variables qualitatives, test issu d'un test de Student pour les variables quantitatives

La colonne P compare les 2 groupes incrétine -/incrétine +. Elle nous indique s'il existe une différence statistiquement significative entre les deux groupes. Si $P < 0,05$ alors la différence est significative.

La moyenne d'âge du groupe I+ qui sera sous traitement par incrétine en 2010 est de 58,4 ans donc légèrement plus jeune que le groupe I- (pas d'incrétine en 2010) dont la moyenne d'âge est de 62 ans. ($P=0,0004$ différence significative).

La proportion d'hommes est plus importante dans les 2 groupes (mais le diabète touche en général plus les hommes que les femmes). La proportion hommes/femmes est semblable dans les 2 groupes ($P=0,0544$ différence non significative). Les incrétines sont donc prescrites indifféremment aux hommes et aux femmes.

Cependant, le poids dans le groupe I+ est plus élevé que dans le groupe I- : 89,9 kg contre 84,6 kg, il en est de même pour l'indice de masse corporelle: 31,7 kg/m² contre 30,3 kg/m² ainsi que le tour de taille 107,9 cm contre 104,7 cm. De plus P est égal à 0,006 pour le poids et 0,035 pour l'IMC donc il est inférieur à 5% cette différence est donc bien statistiquement significative.

L'hémoglobine glyquée est légèrement plus élevée dans le groupe I- : 7,4 % que dans le groupe I+ : 7,0%. ($P=0,0059$ significatif)

La clairance rénale obtenue par la formule MDRD est plus élevée dans le groupe I+ : 76,9 ml/min contre 72,2 ml/min en moyenne ($P=0,0017$ différence significative).

Les autres données ne présentent pas de différence significative entre les 2 populations (cholestérol, triglycérides, ect).

Le profil du patient susceptible de recevoir un traitement par incrétine est donc, tout sexe confondu, un patient plutôt jeune et qui souffre d'une surcharge pondérale mais ayant une bonne clairance rénale.

En effet les analogues du GLP-1 ont pour effet de ralentir la vidange gastrique et diminuent donc la sensation de faim. Il est donc très intéressant de prescrire cette classe à des patients ayant du mal à perdre du poids avec les autres traitements antidiabétiques.

Par ailleurs, la contre-indication majeure du traitement sous incrétines était l'insuffisance rénale. La clairance rénale doit être assez élevée (dans tous les cas supérieure à 50 ml/min) d'où une meilleure clairance dans la population I+ que dans la population générale.

Malheureusement, dans le tableau Excel fourni par le CHU de Brabois, aucune donnée n'est disponible sur les épisodes d'hypoglycémie qu'auraient pu subir les patients avec leur traitement. En effet, sulfamides hypoglycémiant, glinides et insuline sont des traitements qui peuvent provoquer cet effet indésirable.

Il aurait été intéressant de pouvoir évaluer ce point puisque les incrétines ont un effet glucose - dépendant empêchant le risque d'hypoglycémie.

Cependant en se fiant aux traitements, dans le groupe I+ : 50 des patients sur 77 avaient en 2006 un traitement pouvant engendrer des hypoglycémies fréquentes (sulfamides hypoglycémiant, insuline ou glinides), auxquels on aurait peut-être pu prescrire des incrétines afin de palier au problème des hypoglycémies.

4) Evaluation du traitement par incrétine

Dans cette partie nous allons évaluer l'efficacité d'un traitement par incrétines sur les paramètres biologiques suivants : hémoglobine glyquée, poids et indice de masse corporelle en utilisant le score de propension.

On obtient donc un score pour chaque patient. Les scores auront tendance à être proches de 1 pour les patients qui auront les incrétines et proches de 0 pour les patients non traités par incrétines. Seule la moyenne de ces scores figure dans le tableau descriptif des caractéristiques 2010 (probabilité prédite : incrétines $b=1$).

Les patients des colonnes « présence d'une rétinopathie », « conclusion pied diabétique » et « présence d'une insuffisance coronarienne » ont été regroupés car certaines données présentaient un nombre trop faible de patients d'où les lignes « regroupement » figurant dans le tableau descriptif 2006. Ces regroupements ont été faits pour le bon fonctionnement du programme permettant l'obtention du score de propension.

Tout d'abord nous allons déterminer s'il y a eu une évolution du poids, de l'indice de masse corporelle et de l'HbA1c des patients entre 2006 et 2010 :

N ombre de patients	Moyenne	Ecart-type	Err. type	Minimum	Maximum
579	0,8402	6,3754	0,2650	-27,4000	69,9000
Moyenne	Moyenne de l'intervalle de confiance à 95%	Ecart-type	Ecart-type de l'intervalle de confiance à 95%		
0,8402	[0,3198 ; 1,3605]	6,3754	[6,0281; 6,7654]		
Degré de liberté	Valeur du test t	P> t			
578	3,17	0,0016			

Tableau 7 : Evolution du poids moyen des patients entre 2006 et 2010

INTERPRETATION :

P= 0,0016 < 0,05 (différence significative)

On observe que le poids moyen des patients a augmenté significativement de 0,84 kg entre 2006 et 2010.

N ombre de patients	Moyenne	Ecart-type	Err. type	Minimum	Maximum
578	0,3031	2,3368	0,0972	-10,1800	25,9800
Moyenne	Moyenne de l'intervalle de confiance à 95%	Ecart-type	Ecart-type de l'intervalle de confiance à 95%		
0,3031	[0,1122; 0,4940]	2,3368	[2,2094; 2,4799]		
Degré de liberté	Valeur du test t	P> t			
577	3,12	0,0019			

Tableau 8 : Evolution de l'indice de masse corporelle moyen des patients entre 2006 et 2010

INTERPRETATION :

P= 0,019 < 0,05 (différence significative)

On observe que l'indice de masse corporelle moyen des patients a augmenté significativement de 0,30 kg/m² entre 2006 et 2010.

N ombre de patients	Moyenne	Ecart-type	Err. type	Minimum	Maximum
578	0,0079	60,9835	0,0409	-4,1000	3,7000
Moyenne	Moyenne de l'intervalle de confiance à 95%	Ecart-type	Ecart-type de l'intervalle de confiance à 95%		
0,00796	[-0,0724; 0,0883]	0,9835	[0,9299; 1,0437]		
Degré de liberté	Valeur du test t	P> t			
577	0,19	0,8458			

Tableau 9 : Evolution du taux d'hémoglobine glyquée moyen des patients entre 2006 et 2010

INTERPRETATION :

P=0,8458 > 0,05 (différence non significative)

On a observé aucune différence du taux d'hémoglobine glyquée entre 2006 et 2010.

Suite à cela nous allons comparer les 2 groupes I+ et I-

Paramètre	Valeur estimée	Erreur type	Valeur du test t	Pr > t
Intercept	3,268779171	1,76297661	1,85	0,0643
incretines 0	2,032897239	0,85884022	2,37	0,0183
incretines 1	0,000000000			
poids2006	-0,048998839	0,01924587	-2,55	0,0112
P_1	-0,535962718	3,19204192	-0,17	0,8667
incretines	dif_poids			
0	1,04543434			
1	0,98746290			

Tableau 10 : Différence de variation du poids entre 2006 et 2010 dans les groupes I+ et I-

INTERPRETATION :

Après ajustement sur le score de propension, ont pu être observées :

- une relation significative entre la prescription d'incrétines et le changement de poids entre 2006 et 2010 : le poids des patients qui n'ont pas reçu d'incrétines a augmenté de 1,04 kg en moyenne entre 2006 et 2010 alors qu'il a diminué de 0,99 kg chez ceux qui ont reçu de l'incrétine. Une différence entre les 2 groupes de 2,03 kg. Cette différence étant significative entre les 2 groupes ($P=0,018 < 0,05$)
- une relation significative entre le poids moyen des patients en 2006 et le changement de poids entre 2006 et 2010 : plus le poids était élevé en 2006 et moins le changement a été important. L'augmentation d'un kg de poids en 2006 s'accompagne d'une baisse en 2010 de 0,049 kg en moyenne. ($P=0,112 < 0,05$).

En résumé, la variation de poids entre 2006 et 2010 est indépendamment associée au traitement par incrétines et au niveau initial de poids, après ajustement sur des facteurs de confusion (déterminés par le score de propension).

Paramètre	Valeur estimée	Erreur type	Valeur du test t	Pr > t
Intercept	1,582034063	0,64438779	2,46	0,0144
Incretines 0	0,716241521	0,31327368	2,29	0,0226
Incretines 1	0,000000000	.	.	.
IMC2006	-0,061038892	0,01907290	-3,20	0,0015
P_1	-0,447335280	1,11547365	-0,40	0,6886
Incretines	dif_IMC			
0	0,37809124			
1	0,33815028			

Tableau 11 : Différence de variation de l'IMC entre 2006 et 2010 dans les groupes I+ et I-

INTERPRETATION :

Après ajustement sur le score de propension, ont pu être observées :

- une relation significative entre la prescription d'incrétines et le changement d'indice de masse corporelle entre 2006 et 2010 : l'IMC des patients qui n'ont pas reçu d'incrétines a augmenté entre 2006 et 2010 de 0,38 kg/m² en moyenne alors qu'il a diminué chez ceux qui

ont reçu des incrétines de 0,34 kg/m². Une différence entre les deux groupes de 0,72 kg/m². Cette différence étant significative car $P=0,0226 < 0,05$

- une relation significative entre l'IMC moyen des patients en 2006 et le changement d'IMC entre 2006 et 2010 : plus l'IMC était élevé en 2006 et moins le changement a été important. L'augmentation d'une unité d'IMC en 2006 s'accompagne d'une baisse en 2010 de 0,06 kg/m² en moyenne. ($P=0,015 < 0,05$)

En résumé, la variation d'IMC entre 2006 et 2010 est indépendamment associée au traitement par incrétines et au niveau initial d'IMC, après ajustement sur des facteurs de confusion (déterminés par le score de propension)

Paramètre	Valeur estimée	Erreur type	Valeur du test t	Pr > t
Intercept	3,435317271	0,29293925	11,73	0,0001
Incretines 0	0,162237293	0,10981696	1,48	0,1402
Incretines 1	0,000000000			
Hb_A1c_2006	-0,484464690	0,03367680	-14,39	0,0001
P_1	-0,214369079	0,39805070	-0,54	0,5904
Incretines	dif_HbA1c			
0	0,00963852			
1	-0,15259877			

Tableau 12 : Différence de variation du taux d'hémoglobine glyquée entre 2006 et 2010 dans les groupes I+ et I-

INTERPRETATION :

Après ajustement sur le score de propension, ont été observées :

- aucune relation significative entre la prescription d'incrétines et le changement du taux d'hémoglobine glyquée entre 2006 et 2010 (changement en moyenne nul, voir tableau descriptif 2010). L'hémoglobine glyquée des patients qui n'ont pas reçu d'incrétines a augmenté entre 2006 et 2010 de 0,01 % en moyenne alors qu'il a diminué chez ceux qui ont reçu des incrétines de 0,15 %. Une différence entre les deux groupes de 0,16 %. Cette différence est cependant non significative car $P=0,1402 > 0,05$.
- une relation significative entre l'hémoglobine glyquée moyenne des patients en 2006 et le changement entre 2006 et 2010 : plus l'hémoglobine glyquée était élevée en 2006 et plus la diminution a été importante. L'augmentation d'une unité d'hémoglobine glyquée en 2006 s'accompagne d'une diminution en 2010 de 0,48 % en moyenne. ($P=0,001 < 0,05$)

En résumé, la variation d'hémoglobine glyquée entre 2006 et 2010 n'est pas indépendamment associée au traitement par incrétines et au niveau initial d'hémoglobine glyquée, après ajustement sur des facteurs de confusion (déterminés par le score de propension).

X) Discussion ^{(33) (37) (40)}

Comme pour toute nouvelle classe thérapeutique, les données publiées ne permettent pas de se faire une idée définitive quant à la place des incrétines dans le répertoire des traitements du diabète de type 2. Il faut donc faire une distinction entre leurs caractéristiques bien établies et celles dont la portée clinique est plus incertaine.

Les analogues du GLP-1 ainsi que les inhibiteurs de la DPP-4 réduisent de manière significative le taux d'hémoglobine glyquée, tout en minimisant le risque d'hypoglycémie en raison de leur mécanisme glucose-dépendant. L'effet est toujours plus prononcé avec les analogues du GLP-1 et de plus, ils ont l'avantage de réduire le poids tandis que les inhibiteurs de la DPP-4 ont un effet neutre. Ainsi l'impact positif des incrétines sur le contrôle glycémique et le poids, semble être établi, pourtant la question de leur efficacité à long terme demeure, alors qu'elle est cruciale vu le caractère chronique et évolutif du diabète de type 2. Il est indispensable de disposer de résultats d'études de longue durée, car on ne sait pas actuellement dans quelle mesure les incrétines pourraient restaurer suffisamment et longtemps la capacité de sécrétion de l'insuline pour être efficace en cas de diabète en stade avancé.

Dès leur mise sur le marché les incrétines ont été extrêmement promues auprès des médecins, mais aujourd'hui des signaux de pharmacovigilance incitent à la prudence, car on ne dispose pas encore de toutes les preuves scientifiques nécessaires pour évaluer correctement la balance bénéfice/risque de ces médicaments.

Des études publiées par Alexandra Butler et Steven Kahn dans Diabetes montrent que les incrétines multiplient le risque de pancréatite et augmentent significativement le risque de cancer du pancréas. La thyroïde pourrait également être un organe cible des effets indésirables des incrétines. Ces études récentes (mars-avril 2013) démontrent que le nombre de cellules endocrines est plus important chez les sujets recevant un traitement par incrétine :

- Le nombre de cellules bêta pancréatiques est multiplié par six chez les sujets recevant un traitement par incrétines par rapport à ceux bénéficiant d'autres traitements antidiabétiques, et par trois par rapport à des sujets non diabétiques.
- Le nombre de cellules alpha est quant à lui multiplié par 5 chez les personnes diabétiques sous incrétines par rapport aux diabétiques bénéficiant d'autres traitements mais aussi par rapport aux sujets non diabétiques.

- La masse du pancréas est augmentée d'environ 40% sous traitement par incrétine. Cette augmentation est accompagnée d'une prolifération des cellules ainsi que de changements dysplasiques.

Cependant le taux de cellules alpha et bêta subissant une réplication n'est pas plus élevé chez les sujets sous incrétones. La taille des cellules reste aussi inchangée. Le fait que le nombre de cellules soit plus élevé chez les patients sous incrétones pourrait potentiellement être dû au fait que ces médicaments empêcheraient l'apoptose des cellules.

Une plus grande fréquence de tumeurs pancréatiques : glucagonomes a également été observée chez les patients sous incrétones.

Le **Committee for Medicinal Products for Human Use**, et le **Pharmacovigilance Risk Assessment Committee** de l'**European Medicines Agency**, sont donc officiellement chargés d'enquêter sur ces résultats afin de déterminer la nécessité de possibles actions supplémentaires de régulation.

Pour le moment cependant, l'EMA indique « n'avoir atteint aucune conclusion » et souligne l'absence « de changement dans les recommandations d'utilisations de ces traitements ». Il n'est pas nécessaire que les patients interrompent leur traitement, quant aux professionnels de santé, ils « doivent continuer à prescrire ces traitements en accord avec les informations produites ». On note qu'une étude est en cours pour collecter les données de sécurité relatives au traitement du diabète. Cette étude, baptisée SAFEGUARD et financée par la Commission européenne, n'est pas spécifiquement tournée vers la question des pancréatites mais va certainement lui porter une attention accrue.

On convient aujourd'hui qu'il n'y a pas de contre-indications majeures concernant les incrétones, hormis en cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), ou terminale, mais en raison de l'expérience thérapeutique limitée, la prudence est recommandée également chez les patients sujets à une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-50 ml/min).

Ainsi, pour l'exénatide (Byetta®), en cas d'insuffisance rénale légère la posologie n'est pas à ajuster, en cas d'insuffisance rénale modérée l'augmentation des doses de 5 à 10 µg doit être effectuée avec prudence et en cas d'insuffisance rénale sévère, l'exénatide n'est pas recommandé. Par manque de données cliniques suffisantes le liraglutide (Victoza®) est déconseillé en insuffisance rénale sévère, mais également en insuffisance rénale modérée.

En revanche la sitagliptine (Januvia®) surtout aux Etats-Unis, est recommandée en insuffisance rénale modérée 50 mg une fois / jour et en insuffisance rénale sévère 25 mg une fois par jour.

En ce qui concerne la saxagliptine (Onglyza®), le résumé des caractéristiques du produit de l'Union Européenne met en garde contre son utilisation chez l'insuffisant rénal du fait de l'absence de données cliniques, cependant aux Etats-Unis on recommande une diminution de la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et sévère.

Les études dont on dispose aujourd'hui indiquent l'absence d'interactions médicamenteuses significatives pour les incrétones. Ainsi l'exénatide, le liraglutide, la sitagliptine ou encore la vildagliptine n'ont pas d'interactions pharmacocinétiques avec par exemple la metformine, les statines, la digoxine le paracétamol ou les contraceptifs oraux. Toutefois la prudence s'impose car on a signalé par exemple que les patients prenant l'association exénatide/warfarine sont sujets à des saignements.

Les recommandations actuelles concernant l'utilisation des incrétones dans la thérapie du diabète de type 2 sont basées sur les résultats des essais cliniques évaluant l'efficacité et la sécurité des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs de la DPP-4 par rapport aux placebo et aux antidiabétiques oraux, mais également sur les résultats des comparaisons directes entre les thérapies basées sur différents types d'incrétines.

Ces résultats présentés par exemple à l'American Diabetes Associations (sessions 2009-2012) et à l'Association Européenne pour l'étude du diabète EASD (réunions 2009-2011) démontrent que les incrétones améliorent le contrôle glycémique et le poids chez les diabétiques de type 2. Cependant, les analogues du GLP-1 ont été associés à une diminution du taux d'hémoglobine glyquée de 0,97 % par rapport au placebo, alors que pour les inhibiteurs de la DPP-4 la diminution est de 0,74 %. De même, avec les analogues du GLP-1, on a rapporté une baisse de poids d'environ 1,4 kg par rapport au placebo tandis que les inhibiteurs de la DPP-4 ont un effet neutre.

Dans la présente étude statistique menée au CHU de Brabois, on rapporte une diminution du poids de 0,99 kg (et par conséquent de l'IMC) ainsi que du taux d'Hb1Ac de 0,15% concernant les patients bénéficiant d'un traitement par incrétones.

En confrontant ces résultats à ceux des essais cliniques récemment publiés dans la littérature, on retrouve des conclusions similaires quant à la perte de poids des patients, mais en ce qui concerne le taux l'hémoglobine glyquée, les résultats diffèrent. On rapporte bien une diminution du taux d'hémoglobine glyquée chez les patients sous incrétones, cependant cette valeur, comme démontré précédemment, n'est pas significative statistiquement. On ne peut pas affirmer avec certitude que cette baisse est attribuée à la prescription d'incrétines.

Les différences observées entre les données de la littérature et celles de cette étude peuvent s'expliquer par le fait que les essais cliniques sont entrepris sur un intervalle de temps réduit (quelques mois), les patients sont présélectionnés et le traitement, déterminé à l'avance, reste stable. Quant à cette étude, elle est rétrospective et non contrôlée sur un échantillon aléatoire de

patients qui suivent divers traitements, et ce sur plusieurs années. Elle présente aussi d'autres limites :

- ✚ Les effets que nous avons observés sur le poids et l'indice de masse corporelle restent tout de même limités à une utilisation de courte durée (< 4 ans). Pour le moment les données manquent sur une utilisation à long terme. Une deuxième étude après un plus grand nombre d'années d'utilisation est nécessaire. Elle pourrait peut-être mettre en évidence une diminution significative du taux d'hémoglobine glyquée.
- ✚ Certains médecins sont plus prudents que d'autres à l'arrivée d'une nouvelle classe thérapeutique sur le marché. Ils vont attendre les premiers résultats avant de se lancer dans la prescription. D'autres au contraire ont tendance à plus prescrire les nouveautés. Les médecins du CHU de Brabois travaillent en équipe et non individuellement. Chaque prescription est discutée lors de réunions afin de mettre en place le traitement le plus approprié possible pour chaque patient. Il est donc difficile d'évaluer un quelconque « effet médecin prescripteur » au CHU de Brabois. Cependant cela écarte tout effet de choix thérapeutique individuel et assure une homogénéité des traitements prescrits.
- ✚ Par ailleurs, il n'a pas été possible de prendre en compte les arrêts de prescription d'incrétine avant 2010 mais ils sont peu probables pour plusieurs raisons:
 - la plupart des incrétones (orales et injectables) ne sont arrivées qu'à partir de 2007 sur le marché
 - le délai entre la première prise et l'arrêt pour effets secondaires est court. Les arrêts ne sont donc pas pris en compte mais ne concernent probablement que des patients qui n'ont eu que très peu de temps les incrétones. Le traitement est débuté puis laissé en place ou retiré immédiatement dû aux effets indésirables, principalement digestifs, que présenteront certains patients. Ainsi la période sous incrétones est courte et ne sera pas prise en compte.
- ✚ Enfin, les patients présentant une contre-indication aux incrétones, ne devant pas figurer dans l'étude, ils ont été retirés. Dans la présente étude, ont été pris en compte uniquement les patients ayant une clairance rénale supérieure à 50ml/min.

Pour conclure, la progression de la maladie chez les patients diabétiques de type 2 nécessite

inévitablement une intensification du traitement pour faire face à la baisse de la fonction des cellules bêta pancréatiques.

Bien que les directives diffèrent sur le moment d'envisager l'introduction des incrétines dans la thérapie du diabète de type 2, les données cliniques appuient leur efficacité en ce qui concerne le contrôle glycémique et le poids.

Par conséquent, les thérapies basées sur les incrétines, en particulier sur les analogues du GLP-1 sont particulièrement bénéfiques dans le traitement du diabète de type 2, dans lequel l'excès de poids et/ou l'hypoglycémie sont préoccupants. Cependant, des articles inquiétants publiés récemment attirent l'attention sur le fait que les incrétines pourraient être potentiellement responsables de dysplasie pancréatique. Le risque de grave pancréatite semble être presque triplé chez les diabétiques traités par ces agents. Par conséquent une relation de cause à effet ne peut être confirmée ou exclue et des recherches supplémentaires sont nécessaires. Entre temps, les patients traités par des thérapies à base d'incrétines devraient être mis au courant des symptômes de pancréatite aiguë et si la pancréatite est suspectée, le traitement doit être interrompu.

XI) Conclusion

La poursuite d'études comme celle que nous avons entrepris reste indispensable puisqu'elles s'appuient sur des pratiques quotidiennes et comme elles sont le fruit d'un travail d'équipe, elles assurent une homogénéité de prise en charge des patients, peuvent être pratiquées sur une longue période et permettent des études de pharmacovigilance chez des patients vus régulièrement.

On se doit de signaler que la plupart des études cliniques concernant l'efficacité des incrétines ont une durée relativement courte ce qui empêche des conclusions sur l'effet de ces thérapies à long terme et leur innocuité. En outre, comme dans tous les essais cliniques, les populations sélectionnées sont sans complications majeures, par conséquent l'applicabilité de ces résultats au « monde réel » reste encore inconnue.

Bibliographie

1. **MAJUMDAR Swapan Kumar, INZUCCHI Silvio.** Investigational anti-hyperglycemic agents: the future of type 2 diabetes therapy?, Endocrine. 11 Janvier 2013, sous presse.
2. **MONNIER Louis.** Diabétologie : Elsevier Masson. Issy-les Moulineaux, 2010, 408 p.
3. **SLAMA Gérard.** Mieux vivre avec un diabète : Odile Jacob. Paris, 2011, 348 p.
4. **BUYSSCHAERT Martin.** Diabétologie clinique : 4^{ème} édition De Boeck. Paris, 2011, 199 p.
5. **GRIMALDI André.** Diabète de type 2 : Elsevier. Paris, 2004, 504 p.
6. **MARSAUDON Eric.** 2000 questions clés sur le diabète : 2^{ème} Edition. Chanteloup-Les-Vignes, 2010, 219 p.
7. **PHILIPPE Jacques, MARINI Marino, POMETTA Daniel.** Le diabète. Guide du praticien : Médecine et hygiène. Genève, 1994, 189 p.
8. **PICAUD Gérard.** Je soigne mon diabète de type 2 : Presse du Châtelet. Paris, 2011, 220 p.
9. **UNIVERSITE DE RENNES.** Classification des diabètes [en ligne] Mai 2007
http://www.slidefinder.net/d/diab%C3%A8te_gestationnel/32380904 [consulté le 08/05/13]
10. **FAGOT Campagna.** Prévalence et incidence du diabète et mortalité : Institut de veille sanitaire. Paris, 2010, p. 11
11. **MARIEB Elaine N.** (adaptation française LACHAÎNE René). Anatomie et physiologie humaines : Pearson Education. Paris, 2005, p. 649-652 et p. 970
12. **GRIMALDI André.** Traité de diabétologie : 2^{ème} édition Médecine-Sciences Flammarion. Paris, 2009, 1044 p.
13. **FACULTE DE MEDECINE PIERRE ET MARIE CURIE.** Physiopathologie du diabète de type 2 [en ligne] Juillet 2012
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.3.html> [consulté le 07/05/13]

14. **FURELAUD Gilles.** Le diabète de type 2 [en ligne] Juin 2008
http://www.snv.jussieu.fr/vie/dossiers/diabete/type_II/type_II.htm#exs [consulté le 20/05/13]
15. **DAHAN Vidal.** Organisation des soins dans le diabète : Eska. Paris, 2006, 135 p.
16. **MINK Valentine.** Endocrinologie Diabétologie : 2^{ème} édition Elsevier Masson. Paris, 2011, 112 p.
17. **DIABETE QUEBEC.** L'hyperglycémie [en ligne] Mars 2002
http://www.diabete.qc.ca/html/vivre_avec_diabete/hypergl.html [consulté le 09/05/13]
18. **WEIL Jacques-Henry.** Biochimie générale : 9^{ème} édition Dunod. Paris, 2001, p.223-246
19. **PERLEMUTER Léon, SELAM Jean-Louis, COLLIN DE L'HORTET Gérard.** Diabète et maladies métaboliques : 4^{ème} édition Masson. Paris, 2003, 407 p.
20. **D'IVERNIS Jean-François.** Pratique de l'éducation thérapeutique du patient dans le diabète : Maloine. Paris, 2012, 126 p.
21. **REACH Gérard.** Clinique de l'observance. L'exemple des diabètes : John Libbey Eurotext. Montrouge, 2006, 188 p.
22. **EUREKA SANTE.** Les médicaments du diabète de type 1 [en ligne] Février 2013
<http://www.eurekasante.fr/maladies/metabolisme-diabete/diabete-type-1.html?pb=medicaments> [consulté le 08/05/13]
23. **COMITE SCIENTIFIQUE D'ENDOCRINOLOGIE.** Diabétique de type 1, je comprends mon traitement par insuline [en ligne] 16 février 2013
http://www.docvadis.fr/omer-berjaoui/page/mes_conseils_pratiques/diab_te/diabétique_de_type_1_je_comprend_mon_traitement_par_insuline.html [consulté le 03/03/13]
24. **VIRALLY Marie, KEVORKIAN Jean-Philippe, GUILLAUSSEAU Pierre-Jean, LALOI-MICHELIN Marie, COUPAYE Muriel.** Diabète de type 2 et insulinothérapie : situations transitoires et définitives [en ligne] novembre 2005
<http://www.jle.com/e-docs/00/04/13/5F/article.phtml?fichier=images.htm> [consulté le 03/11/12]

25. **REFFET Sophie.** Diabète type 2, nouvelles thérapeutiques [en ligne] 11 mars 2011.

http://www.soc-nephrologie.org/PDF/epart/assoc/CJN/2011_nice/05-reffet.pdf [consulté le 28/02/13]

26. **DUSSELIER Jat.** La voie des incrétines : une nouvelle arme thérapeutique pour les patients diabétiques de type 2 [en ligne] février 2008.

http://www.ammppu.org/abstract/diabete_incretines_JAT_2008.pdf [consulté le 21/02/13]

27. **ANONYME.** Les incrétines : nouvelle thérapeutique en diabétologie [en ligne] 2013

<http://www.repere-medical.com/article-460.html> [consulté le 12/02/13]

28. **GROSSMAN Loren D.** Les mimétiques de l'incrétine dans le traitement du diabète de type 2 [en ligne] septembre 2005

http://www.endocrinologieconferences.ca/crus/endocdnfr_080905.pdf [consulté le 08/01/13]

29. **PREUMONT Vanessa.** La place des incrétines dans le diabète de type 2 [en ligne] 2008

<http://sites.uclouvain.be/ecu-ucl/Preumont.pdf> [consulté le 10/01/13]

30. **PETIT Jean-Michel.** Place des incrétines dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2 [en ligne] 2009

<http://www.printemps-medical-bourgogne.fr/anciens-programmes/programme-2009/2009-incrétines-diabete-de-type-2> [consulté le 06/02/13]

31. **JACQUES Philippe.** Rôle et place des analogues du GLP-1 dans le traitement du diabète de type 2 [en ligne] 2009

<http://rms.medhyg.ch/numero-206-page-1260.htm> [consulté le 19/03/13]

32. **RUSSELL Sheldon.** Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: a review of direct comparisons of efficacy, safety and patient satisfaction, International Journal of Clinical Pharmacy. 19 novembre 2012, volume 35, n°2, p. 159-172.

33. **CHARBONNEL Bernard.** Pharmacological management of type 2 diabetes: the potential of incretin-based therapies, Diabetes Obesity and metabolism. 2 Février 2011, volume 13, n°2, p. 99-117.

34. **BALBO Stefano, BARABESI Eleonora.** Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) [en ligne] 25 mars 2012

<http://flipper.diff.org/app/pathways/info/4270> [consulté le 18/03/13]

35. **PIERRE Allain.** Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 dans le diabète de type 2 [en ligne] 01 avril 2012

<http://www.pharmacorama.com/ezine/20120401182923.php> [consulté le 03/02/13]

36. **VIRALLY Marie, KEVORKIAN Jean-Philippe, GUILLAUSSAU Pierre-Jean.** Incrétines, incrétino-mimétiques et inhibiteurs de la DPP-4 : homéostasie glucidique et diabète de type 2 [en ligne] novembre 2008

<http://www.jle.com/e-docs/00/04/42/77/article.phtml> [consulté le 16/02/13]

37. **KAHN Steven et coll.** Incretin therapy and islet pathology-a time for caution, Diabetes. 17 Avril 2013, p. 11, sous presse.

38. **SOCIETE FRANCOPHONE DU DIABETE.** Prise de position émise par l'Association Américaine du Diabète et l'Association Européenne pour l'Etude du Diabète sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : stratégie centrée sur le patient [en ligne] 22 Juin 2012

<http://www.sfdiabete.org/sites/default/files/Prise%20de%20position%20ADA-EASD%20-%20Prise%20en%20charge%20hyperglyc%C3%A9mie%20patients%20DT2%20VF.pdf> [consulté le 15/02/13]

39. **HAUTE AUTORITE DE SANTE.** Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [en ligne] Janvier 2013

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf [consulté le 16/02/13]

40. **BUTLER Alexandra et coll.** Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors, Diabetes. 22 Mars 2013, p. 32, sous presse.

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 2 Juillet 2013

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : ANOAICA Iulia

Sujet : Place et impact des incrétines dans la prise en charge du diabète de type 2 dans un service de diabétologie du CHU de Brabois

Jury :

Président : Professeur François BONNEAUX

Directeur : Docteur Philip BOHME

Juges : Professeur Alain LE FAOU

Docteur André GIESENFELD

Vu,

Nancy, le

Le Président du Jury

Directeur de Thèse



Vu et approuvé,

Nancy, le 4 juin 2013

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

Vu,

Nancy, le 17.6.2013

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 6496

N° d'identification :

TITRE

Place et impact des incrétines dans la prise en charge du diabète de type 2 dans un service de diabétologie du CHU de Brabois

Thèse soutenue le 2 Juillet 2013

Par ANOAICA Iulia

RESUME :

Alors que le nombre de diabétiques de type 2 augmente d'année en année, de nouveaux traitements antidiabétiques ont fait leur apparition récemment sur le marché afin de proposer une alternative aux traitements « classiques ». Parmi eux : les incrétino-mimétiques et incrétino-potentialisateurs. Ce travail de thèse vise à déterminer quel est le profil des patients pour lesquels un traitement par incrétines a été envisagé au CHU de Brabois et quels sont les bénéfices d'un tel traitement sur certains paramètres biologiques et cliniques. L'intérêt de l'étude est donc de mieux cerner ce nouveau groupe de médicaments.

MOTS CLES : stratégie thérapeutique, diabétologie, incrétines, CHU

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Philip BÖHME		Travail personnel Thème 3

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle