



HAL
open science

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance du Byetta® dans une étude de phase IV

Anne-Laure Jouffrey

► **To cite this version:**

Anne-Laure Jouffrey. Évaluation de l'efficacité et de la tolérance du Byetta® dans une étude de phase IV. Sciences pharmaceutiques. 2009. dumas-01060958

HAL Id: dumas-01060958

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01060958>

Submitted on 4 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

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 n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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 au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.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>



Année 2009

N° 7021

EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DU BYETTA® DANS UNE ETUDE DE PHASE IV

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLÔME D'ETAT

Melle Anne-Laure JOUFFREY

Née le 12 Novembre 1983 à Saint Martin d'Hères

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le 12 juin 2009

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : M. Patrice FAURE, professeur en Biochimie à l'UFR de pharmacie de Grenoble.

Membres :

M. Pierre-Yves BENHAMOU

Professeur en endocrinologie et maladies métaboliques, PH au CHU de Grenoble, Directeur de thèse.

Mme Diane GODIN-RIBUOT

Professeur en physiologie-pharmacologie à l'UFR de pharmacie de Grenoble.

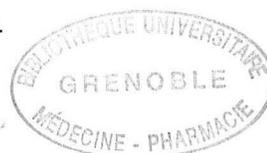
Mme Magalie BAUDRANT

Docteur en pharmacie au CHU de Grenoble.

Melle Mathilde DUBUET

Docteur en pharmacie, titulaire d'une officine à Saint Ismier.

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.



EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DU BYETTA® DANS UNE ETUDE DE PHASE IV

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Melle Anne-Laure JOUFFREY

Née le 12 Novembre 1983 à Saint Martin d'Hères

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le 12 juin 2009

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : M. Patrice FAURE, professeur en Biochimie à l'UFR de pharmacie de Grenoble

Membres :

M. Pierre-Yves BENHAMOU

Professeur en endocrinologie et maladies métaboliques, PH au CHU de Grenoble, Directeur de thèse.

Mme Diane GODIN-RIBUOT

Professeur en physiologie-pharmacologie à l'UFR de pharmacie de Grenoble.

Mme Magalie BAUDRANT

Docteur en pharmacie au CHU de Grenoble.

Melle Mathilde DUBUET

Docteur en pharmacie, titulaire d'une officine à Saint Ismier.

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice-Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2008-2009
Mise à jour le 6 octobre 2008

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie clinique (CHU)
DANEL	Vincent	Toxicologie (CHU SAMU-SMUR)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (DBI / CHU)
FAVIER	Alain	Professeur Emérite
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie-Mycologie Médicale (Directeur UFR et CHU)
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie (D.P.M.)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biotechnologie (CHU / CRI IAB)
RIBUOT	Christophe	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST)

CHAMPON	Bernard	Pharmacie officine
RIEU	Isabelle	Qualitologie (CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

GAUCHARD	Pierre Alexis	Chimie Inorganique (D.P.M)
-----------------	---------------	----------------------------

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LR : Laboratoire des Radio Pharmaceutiques

PAST : Professeur Associé à Temps Partiels

PRAG : Professeur Agrégé

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice-Doyen : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2008-2009

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / CHU)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M.)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique Economie Santé
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (N.V.M.C)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Microbiologie (I.B.S.)
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique (D.P.M.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie et Vectorisation (D.P.M.)
GERMI	Raphaëlle	Microbiologie (I.V.H.C.I. / CHU)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie-Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PINEL	Claudine	Parasitologie-Mycologie Médicale (CIB / CHU)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RICHARD	Jean Michel	Service Accueil Handicap (Direction)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M.)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (D.P.M.)

ENSEIGNANTS ANGLAIS

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER

1 ATER	RECHOUM Yassine	Immunologie / DMBMT
1 ATER	GLADE Nicolas	Biophysique
½ ATER	RUTA Josephine	Chimie Analytique
1 ATER	NZENGUE Yves	Biologie Cellulaire / DMBMT
1 ATER	ELAZZOUZI Samira	Pharmacie Galénique
1 ATER	VERON Jean Baptiste	Chimie organique
1 ATER	HADJ SALEM Jamila	Pharmacognosie
½ ATER	REINICKE Anne Teresa	Pharmacologie
1 ATER	CHENAU Jérôme	DMBMT
1 ATER	NASER EDDINE Abeer	Anglais

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

DMBMT : Département Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de la Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury :

A Mr Pierre-Yves BENHAMOU, professeur en endocrinologie et maladies métaboliques, praticien hospitalier au CHU de Grenoble, pour avoir pris le temps de m'encadrer sur ce sujet malgré son grand nombre de responsabilités au sein du service de diabétologie.

Je le remercie pour son investissement, le partage de son expérience professionnelle, ses conseils pertinents aux différents stades de l'étude.

Je le remercie également pour son écoute et ses encouragements qui m'ont été très précieux.

A Mr Patrice FAURE, professeur en Biochimie à l'UFR de pharmacie de Grenoble, pour avoir accepté la responsabilité de président du jury malgré un emploi du temps très chargé. Je le remercie pour son soutien, et pour l'intérêt qu'il a apporté à ce travail.

Je le remercie également pour ses enseignements passionnants pendant mes années d'études de pharmacie.

A Mme Magalie BAUDRANT, pharmacien hospitalier, assistant spécialiste en pharmacie clinique, pour l'importance qu'elle a accordée à ce travail, son soutien, et le partage de son expérience professionnelle de pharmacien hospitalier.

A Mme Diane GODIN-RIBUOT, professeur en physiologie-pharmacologie à l'UFR de pharmacie de Grenoble, pour accepter d'évaluer mon travail tout en nous faisant bénéficier de ses connaissances sur ce sujet. Je la remercie également pour ses enseignements captivants tout au long de mes études de pharmacie.

A Melle Mathilde DUBUET, docteur en pharmacie en officine à Saint Ismier, pour ses encouragements au quotidien et pour avoir accepté d'alléger mon emploi du temps afin que je puisse avancer ce travail. Je la remercie de nous faire part de son expérience professionnelle de pharmacien d'officine, qui est la voie que j'ai choisie.

Un merci particulier à Mme Laure NASSE, Assistante de Recherche Clinique du service de diabétologie du CHU de Grenoble pour avoir accepté de prendre en main les calculs statistiques de cette étude. Son travail rapide et rigoureux a été très apprécié.

A ma famille et mes amis :

A mes parents, pour m'avoir donné l'envie et les possibilités de faire des études de santé.

Un grand merci pour m'avoir toujours soutenue et redonné confiance quand j'en avais besoin tout au long de mes études. Merci également pour les moments de décompression en famille si précieux et pour l'organisation des festivités.

A mon petit cœur Khaled, pour son écoute au quotidien et pour ses tentatives de stabilisation de mon moral fluctuant. Je le remercie pour sa patience et son dévouement pendant toute cette année.

Son travail de relecture m'a également été indispensable !

A Benoît et Damien, avec leurs personnalités bien distinctes, merci d'être mes grands frères chamailleurs et protecteurs à la fois. Et à Caro nouvelle arrivée dans la famille.

A mes grands parents : Jo, Ginette et Joseph pour m'avoir transmis des valeurs de vie qui me sont chères.

A mes oncles et tantes, merci de venir m'encourager.

A Leila, Slah, Rafik qui me font le plaisir d'être présent en cette occasion si importante et pour la semaine de décompression à Tunis à un moment où j'en avais bien besoin.

A Marie et Gérard, toujours présents et disponibles pour nous.

A Camille et Claire Rico pour votre amitié si précieuse qui ne cesse de se renforcer avec les années, vous m'aurez beaucoup manqué ce soir.

A mes amis Eugénie, Marion, Cricri, Judith, Sophie, Camille D, Clémence, Lili, Manou, Nico, Clément, Perrine, pour tous ces bons moments passés ensemble pendant ces années et pour les futurs à venir. Un merci en particulier à Marion pour son soutien dans le sprint final.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	7
TABLE DES MATIERES	9
LISTE DES FIGURES.....	12
LISTE DES ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION	17
PARTIE I : RAPPELS HISTORIQUES ET BIBLIOGRAPHIQUES.....	19
1. LE DIABETE AUJOURD’HUI	20
1.1. Les diabètes sucrés	20
1.1.1. Définition	20
1.1.2. Epidémiologie	20
1.1.3. Classification et étiologies des diabètes sucrés	21
1.2. Le diabète de type II	21
1.2.1. Définition	21
1.2.2. Les nouveaux critères de diagnostic.....	22
1.2.3. La prise en charge en 2007.....	23
2. L’EFFET INCRETINE : UNE NOUVELLE CIBLE THERAPEUTIQUE DANS LE DIABETE DE TYPE II.....	26
2.1. Les hormones incrétines	26
2.1.1. Définition des incrétines.....	26
2.1.2. Sécrétion et dégradation des hormones incrétines	27
2.1.3. Qu’en est-il chez les patients diabétiques de type II ?	28
2.2. Le GLP-1	29
2.2.1. Structure	29
2.2.2. Action du GLP-1	30
2.3. L’exénatide	32
2.3.1. Définition	32
2.3.2. Le Byetta® (exénatide)	33

2.3.2.1.	Avantages et inconvénients par rapport aux traitements du diabète de type II antérieurs.....	33
2.3.2.2.	Avis de la commission de transparence sur l'amélioration du service médical (avis du 28 février 2007)	33
2.3.2.3.	Sa place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type II	34
2.3.2.4.	Mise en place d'un plan de gestion de risque	35
2.3.2.5.	Le conseil du pharmacien	35
3.	LES ESSAIS CLINIQUES DE L'EXENATIDE.....	37
3.1.	Etudes évaluant l'efficacité ainsi que la tolérance de l'exénatide	37
3.1.1.	Etudes versus placebo	37
3.1.2.	Etudes versus insuline	48
3.1.3.	Etude d'association à l'insuline chez des patients diabétiques de type II insuffisamment contrôlés par ADO + insuline.....	56
3.2.	Etudes de pharmaco-économie évaluant le rapport coût-efficacité de l'exénatide ...	58
3.2.1.	Comparaison des conséquences pharmaco-économiques à court terme de l'exénatide à deux types d'insuline : insuline glargine et insuline intermédiaire NPH aux USA.....	58
3.2.2.	Evaluation des conséquences pharmaco-économiques à long terme de l'utilisation de l'exénatide	60
3.3.	Résumé des résultats des essais cliniques.....	69

PARTIE II : ETUDE DE TERRAIN EVALUANT L'EFFICACITE AINSI QUE LA TOLERANCE DU BYETTA® APRES 3 MOIS DE TRAITEMENT..... 71

1.	MATERIEL ET METHODE	72
1.1.	Objectifs.....	72
1.2.	Protocole	73
2.	RESULTATS	74
2.1.	CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION D'INCLUSION	74
2.2.	RECUEIL PENDANT L'HOSPITALISATION (M0).....	78
2.3.	RECUEIL APRES 3 MOIS DE TRAITEMENT (M3)	80

2.3.2.	Evaluation du profil des patients répondeur au Byetta®	87
2.3.3.	Evaluation de la tolérance	90
2.3.4.	Evaluation du coût des traitements.....	91
3.	DISCUSSION	93
3.1.	La population d'inclusion	93
3.2.	Le recueil à M0 pendant l'hospitalisation.....	94
3.3.	Les résultats après 3 mois de traitement	95
3.4.	Profil des patients répondeurs au Byetta®.....	100
3.5.	Limites et biais.....	101
3.6.	Proposition d'amélioration pour des études futures.....	102
4.	RESUME DE L'ETUDE	103
	CONCLUSION.....	104
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	106
	LISTE DES ANNEXES	114
	ANNEXE I : Fiche de recueil des données des patients sous Byetta® (Avril 2008).....	115
	ANNEXE II : Fiche de recueil pour le suivi à 3 mois de traitement.....	118
	ANNEXE III: Données utilisées pour les calculs statistiques.....	120
	ANNEXE IV: Stratégies thérapeutiques avant et après l'hospitalisation	127
	ANNEXE V : Cout moyen calculé des traitements antidiabétiques en janvier 2009	129
	SERMENT DES APOTHICAIRES.....	130

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Réponse insulinique (représentée par la concentration de peptide C) à une même quantité de glucose, administré d'une part par voie orale, de l'autre par voie IV.	27
Figure 2 : Glycémie post prandiale ainsi que réponse insulinique à une même quantité de glucose administrée soit par voie orale, soit par voie IV à 2 types de population : sujets contrôles et patients diabétiques de type II.	28
Figure 3 : Physiologie de l'axe des incréтины : effets du GLP-1 et du GIP sécrétés en réponse à la prise alimentaire	30
Figure 4 : rôle de l'ATP dans la sécrétion d'insuline par les cellules des îlots de Langerhans du pancréas.....	31
Figure 5 : variation du taux d'HbA1c à 30 semaines dans l'étude DeFronzo, Buse et Kendall. Extrait du fichier de communication des résultats de ces 3 études fourni par le laboratoire Lilly.....	38
Figure 6 : Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c $\leq 7\%$ après 30 semaines de traitement, dans l'étude DeFronzo, Buse et Kendall. Extrait du fichier de communication des résultats de ces 3 études fourni par le laboratoire Lilly.....	39
Figure 7 : Variation du poids sur 30 semaines dans l'étude DeFronzo, Buse et Kendall. Extrait du fichier de communication des résultats de ces 3 études fourni par le laboratoire Lilly	39
Figure 8 : Variation de la glycémie à jeun à 30 semaines dans l'étude DeFronzo, Buse et Kendall. Extrait du fichier de communication des résultats de ces 3 études fourni par le laboratoire Lilly.....	40
Figure 9 : Evolution des glycémies post-prandiales après 30 semaines de traitement dans l'étude Kendall. Extrait du fichier de communication des résultats de ces 3 études fourni par le laboratoire Lilly.....	40
Figure 10 : Variation de taux d'HbA1c à 16 semaines dans l'étude Zinman	45
Figure 11 : Variation du poids sur 16 semaines dans l'étude Zinman	46
Figure 12 : variation des différentes auto-mesures glycémique journalières, à l'inclusion et après 16 semaines de traitement.....	47
Figure 13 : Variation du taux d'HbA1c à 26 semaines dans l'étude Heine	49
Figure 14 : Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c $\leq 7\%$ après 26 semaines de traitement dans l'étude Heine. Extrait du fichier de communication des résultats de ces 3 études fourni par le laboratoire Lilly.....	50
Figure 15 : Variation du poids sur 26 semaines dans l'étude Heine.....	50
Figure 16 : Variation des différentes auto-mesures glycémiques journalières, à l'inclusion et après 26 semaines de traitement.....	51
Figure 17 : Variation du taux d'HbA1c à 52 semaines dans l'étude Nauck. Extrait de la monographie de Byetta® du laboratoire Lilly.	53

Figure 18 : Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c \leq 7% à 52 semaines dans l'étude Nauck. Extrait de la monographie de Byetta® du laboratoire Lilly-avril 2008.....	54
Figure 19 : Variation du poids sur 52 semaines dans l'étude Nauck.	54
Figure 20 : Variation des différentes auto-mesures journalières, à l'inclusion et après 52 semaines de traitement.	55
Figure 21 : Représentation des différentes stratégies thérapeutiques avant et après l'hospitalisation.	78
Figure 22 : Evolution entre M0 et M3 de chaque critère d'évaluation de l'efficacité dans le groupe Byetta1.	82
Figure 23: Evolution entre M0 et M3 de chaque critère d'évaluation de l'efficacité dans le groupe Byetta $\frac{1}{2}$	84
Figure 24 : Evolution entre M0 et M3 de chaque critère d'évaluation de l'efficacité dans le groupe Byetta0	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: résumé des éléments clés nécessaires au typage du diabète.....	22
Tableau 2 : résumé des critères de diagnostic validés depuis 1998	22
Tableau 3 : Résumé des objectifs cliniques potentiellement réalisables chez la plupart des patients diabétiques de type II.....	23
Tableau 4 : Résumé des caractéristiques de chaque anti-diabétique oral.....	25
Tableau 5 : Résumé des caractéristiques de base des patients des études DeFronzo, Buse et Kendall	37
Tableau 6 : Résumé des effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des études DeFronzo, Buse et Kendall.	41
Tableau 7 : Résumé des caractéristiques de base de la population ayant participé à la totalité de l'étude d'extension, aux 82 semaines de traitement.	43
Tableau 8 : Résumé des caractéristiques de base de la population de l'étude Zinman	44
Tableau 9 : Résumé des effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude Zinman.	48
Tableau 10 : Résumé des caractéristiques de base de la population de l'étude Heine.....	48
Tableau 11 : Résumé des effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude Heine	52
Tableau 12 : Résumé des caractéristiques de base de la population de l'étude Nauck.	52
Tableau 13 : Résumé des effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude Nauck.	55
Tableau 14 : résumé des caractéristiques de base de la population de l'étude Sheffield.....	56
Tableau 15 : résumé des résultats obtenus après un an de traitement par exénatide dans l'étude Sheffield.	57
Tableau 16 : Résumé des causes d'arrêt de traitement par exénatide dans l'étude Sheffield. .	58
Tableau 17 : Résumé des caractéristiques de base de la population des études Riddl et Heine	59
Tableau 18 : Caractéristiques de la cohorte produite pour la simulation de Minshall.....	61
Tableau 19 : Résumé des résultats obtenus dans l'étude d'extension de Blonde.....	62
Tableau 20 : Caractéristiques de la cohorte produite pour la simulation de Ray.....	64
Tableau 21 : Résumés des résultats obtenus dans l'étude de Heine.....	64
Tableau 22 : Comparaison de l'incidence des complications du diabète à long terme entre l'exénatide et l'insuline glargine dans l'étude Ray	65
Tableau 23 : Caractéristiques de la cohorte obèse produite pour la simulation de Watkins....	67
Tableau 24 : Résumé des résultats obtenus dans les études exénatide versus placebo	69
Tableau 25 : Résumé des résultats obtenus dans les études exénatide versus insuline.....	69
Tableau 26 : Résumé des résultats obtenus dans l'étude d'association de l'exénatide à	

l'insuline.....	70
Tableau 27 : Résumé des résultats obtenus dans les études de pharmaco-économie.....	70
Tableau 28 : Résumé des caractéristiques démographiques de la population d'inclusion dans l'étude sur le Byetta® au CHU de Grenoble.....	75
Tableau 29 : Evolution des critères de mesures de l'efficacité dans les 3 groupes de patients	81
Tableau 30 : Comparaison des différents critères d'évaluation de l'efficacité entre les 3 groupes.	85
Tableau 31 : caractéristiques de chaque groupe de population répondeur.....	88
Tableau 32 : comparaison des caractéristiques de base entre les différents groupes répondeurs	89
Tableau 33 : résultats de la régression logistique effectuée sur la population Byetta1	90

LISTE DES ABREVIATIONS

ADO : AntiDiabétiques Oraux
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
CDM : CORE Diabete Model
DES : Discrete Events Simulation
DPPIV : DiPeptidyl Peptidase-4
EI : Effets Indésirables
FDA : Food and Drug Administration
FRCV : Facteurs de Risque CardioVasculaire
G : Glycémie
GAJ : Glycémie A Jeun
GI : Gastro-intestinal
GIP : Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1
GPP : Glycémie Post Prandiale (2h après une charge en glucose)
HbA1c : Hémoglobine Glycosylé
IC : Insuffisance Cardiaque
ICER : Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IH : Insuffisance Hépatique
IMC : Indice de Masse Corporelle
INR : International Normalized Ratio
IR : Insuffisance Rénale
IV : Intra Veineux
MET : Metformine
MHD : Mesures Hygiéno-Diététiques
QALY: Quality Adjusted Life expectancY
QDV : Qualité De Vie
SC : Sous Cutanée
SU : Sulfamide et apparenté
TG : TriGlycérides
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

INTRODUCTION

Le diabète, véritable « épidémie » en France et presque partout dans le monde, touche actuellement 246 millions de personnes, soit 5,9% de la population adulte mondiale.

La transformation des modes de vie (habitudes alimentaires, sédentarité) ainsi que l'augmentation de l'espérance de vie sont en partie responsables de l'accroissement significatif de ce nombre de malades.

Ce sont les patients atteints du diabète de type II dit « diabète gras » qui sont les plus nombreux, ils représentent 90% de cette population.

L'hyperglycémie chronique retrouvée chez ces patients est responsable à long terme de nombreuses complications touchant plus particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux, ce qui fait de cette pathologie la 4^{ème} cause de mortalité dans le monde.

Il reste donc primordial de trouver une stratégie thérapeutique adaptée à chaque patient en fonction du degré d'évolution de son diabète, capable de normaliser la glycémie et ainsi de diminuer le risque de complications.

Nous disposons actuellement de nombreux traitements ayant fait leur preuve, agissant selon deux modes d'action principaux : correction des troubles de l'insulino-sécrétion et lutte contre l'insulinorésistance.

Néanmoins, seulement 50 % des patients atteints de diabète de type 2 réussissent à maintenir leur taux d'HbA1c en dessous des 7%.

Récemment (Avril 2008) une nouvelle classe d'antidiabétiques a vu le jour : les incrétinomimétiques dont le premier représentant est l'exénatide commercialisé sous le nom de Byetta®.

Bien que ce médicament suscite beaucoup d'enthousiasme, nous disposons de peu de recul sur ce nouvel antidiabétique, il paraît donc nécessaire d'enrichir les données à ce sujet et de surveiller son utilisation.

Nous analyserons dans une première partie les données bibliographiques disponibles actuellement sur le sujet. Tout d'abord nous ferons une mise au point sur la situation actuelle du diabète de type 2, les recommandations de prise en charge puis nous étudierons cette

nouvelle classe d'antidiabétiques, son origine, son mode d'action, sa place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type 2. Enfin nous ferons un constat des études publiées jusqu'alors sur l'utilisation de l'exénatide.

Dans une seconde partie, nous nous intéresserons à l'utilisation de l'exénatide en situation réelle au CHU de Grenoble chez des patients diabétiques de type 2. L'objectif de cette étude sera d'évaluer l'efficacité, la tolérance ainsi que l'augmentation de coût engendré par ce nouveau traitement et de comparer ces résultats avec ceux constatés lors des essais cliniques. Nous tenterons également de déterminer quels facteurs semblent influencer sur l'efficacité de l'exénatide, de sorte à évaluer le profil des patients répondeurs à ce nouveau traitement.

L'exénatide est-il aussi prometteur qu'il y paraît et pour qui ?

PARTIE I : RAPPELS HISTORIQUES ET BIBLIOGRAPHIQUES

1. LE DIABETE AUJOURD'HUI

1.1. Les diabètes sucrés

1.1.1. Définition

Le « diabète sucré » regroupe plusieurs affections caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline, de l'action de l'insuline ou encore de ces deux anomalies associées.

Cette hyperglycémie chronique est responsable à long terme de l'apparition de complications organiques spécifiques touchant plus particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux^a.

1.1.2. Epidémiologie

Le diabète est la quatrième cause de mortalité dans le monde.

Il touche actuellement 246 millions de personnes, soit 5,9% de la population adulte mondiale, vivant principalement dans les pays en voie de développement^b.

Les patients diabétiques de type 2 représentent plus de 90 % de ce chiffre.

Le diabète de type 2 est une véritable « épidémie » liée à la fois à la transformation du mode de vie et à l'allongement de l'espérance de vie.

Sa fréquence augmente avec l'âge : plus de 10 % des personnes de plus de 65 ans souffrent du diabète^c.

En France, le taux de prévalence du diabète traité en 2007 était de 3,95 %, correspondant à 2,5 millions de personnes. Les personnes traitées pour diabète étaient âgées en moyenne de 64,8 ans.

Les hommes présentent à partir de 40 ans un risque plus élevé d'être diabétique que les femmes.

Plus du quart (25,1 %) des personnes traitées pour diabète en 2007 avaient recouru à l'insuline, seule ou associée à des antidiabétiques oraux^d.

1.1.3. Classification et étiologies des diabètes sucrés

La nouvelle classification des diabètes est fondée sur l'étiopathogénie et non plus sur le mode de traitement du diabète¹.

I. Diabète de type 1 : anciennement nommé Diabète insulino-dépendant (Destruction des cellules β , conduisant habituellement à une carence en insuline absolue)

A. D'origine immunologique

B. Idiopathique

II. Diabète de type 2 : appelé auparavant diabète du sujet âgé ou diabète non insulino-dépendant (Anomalies de la glycorégulation allant d'une résistance à l'action de l'insuline prédominante avec déficit insulinosécrétoire relatif à un déficit insulinosécrétoire prédominant avec résistance à l'action de l'insuline)

III. Autres types de diabète spécifiques

A. Défauts génétiques de la fonction des cellules β

B. Défaut génétiques de l'action de l'insuline

C. Diabètes pancréatiques

E. Diabètes induits par des médicaments ou des toxiques

F. Infections

G. Formes rares de diabètes liés à une pathologie du système immunitaire

H. Autres syndromes génétiques s'accompagnant parfois d'un diabète

IV. Diabète gestationnel

1.2. Le diabète de type II

1.2.1. Définition

Le diabète de type II, se caractérise par l'association d'une sécrétion diminuée d'insuline consécutive à un dysfonctionnement des cellules β et une résistance à l'insuline dans les tissus hépatiques, musculaires et graisseux.

Bien qu'il existe une prédisposition familiale d'origine génétique plusieurs facteurs jouent également un rôle important dans l'apparition du diabète de type II :

- l'âge

- la surcharge pondérale, en particulier l'obésité abdominale responsable de l'insulinorésistance

- la sédentarité

- les antécédents de diabète gestationnel chez la femme
- l'usage de certains médicaments (corticoïdes, interféron α , thiazidiques, β bloquant...)

Plusieurs éléments sont nécessaires au diagnostic pour distinguer un diabète de type II d'un diabète de type I (tableau 1).

	Type I	Type II
Age au diagnostic (année)	< 30	> 30
Histoire pondérale : poids maximal, amaigrissement (IMC)	< 25	> 25
Antécédents obstétricaux (macrosomie)	Non	Oui
Complications vasculaires/neuropathiques d'emblée	Non	Oui
Délai entre diagnostic et mise définitive à l'insuline (année)	< 2	> 2
Antécédents familiaux	Non	Oui
Terrain personnel ou familial auto-immun	Oui	Non
Immunologie : auto-Ac anti-ilôts, autres auto-Ac	Oui	Non
Modalité de découverte : forme aiguë/dépistage	Aiguë	Dépistage

Tableau 1 : résumé des éléments clés nécessaires au typage du diabète^e.

1.2.2. Les nouveaux critères de diagnostic

	Diabète	Intolérance au glucose	Hyperglycémie modérée à jeun
GAJ	$\geq 1,26$ g/L (7,0mmol/L)	$< 1,26$ g/L (7,0mmol/L)	$\geq 1,10$ et $< 1,26$ g/L ($\geq 6,1$ et $< 7,0$ mmol/L)
GPP	$\geq 2,00$ (11,1mmol/L)	$\geq 1,40$ g/L (7,8mmol/L)	$< 1,40$ (7,8 mmol/L)

Tableau 2 : résumé des critères de diagnostic validés depuis 1998^{2, f}

Le diagnostic de diabète peut être établi de trois façons différentes :

- Présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexplicé, somnolence voire coma) et glycémie quelle que soit l'heure $\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L)
- Glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L (7,00 mmol/L),
- Glycémie 2 h après une charge de 75 g de glucose lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale $\geq 2,00$ g/L (11,1 mmol/L).

1.2.3. La prise en charge en 2007

1.2.3.1. Les objectifs

Le traitement du diabète de type II a pour objectif :

- d'éviter les symptômes liés à l'hyperglycémie
- de prévenir les complications aiguës (hypoglycémie, hyperglycémie)
- d'éviter les complications chroniques
- de diminuer la mortalité
- de maintenir l'autonomie du patient,
- de contrer la discrimination sociale.

La prise en charge du patient diabétique de type II doit viser à normaliser la glycémie ainsi qu'à corriger l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire amendables (tableau 3) ; les complications cardiovasculaires étant la principale cause de décès chez ces patients.

	Objectifs
Tabagisme	Arrêt
Réduction du poids en cas d'obésité	5 à 10% en 1 an
HbA1c	< 7%
Glycémie à jeun	≤ 125 mg/dL
Pression artérielle	< 130/80 mmHg
LDL-cholestérol	< 100 mg/dL

Tableau 3 : Résumé des objectifs cliniques potentiellement réalisables chez la plupart des patients diabétiques de type II^e

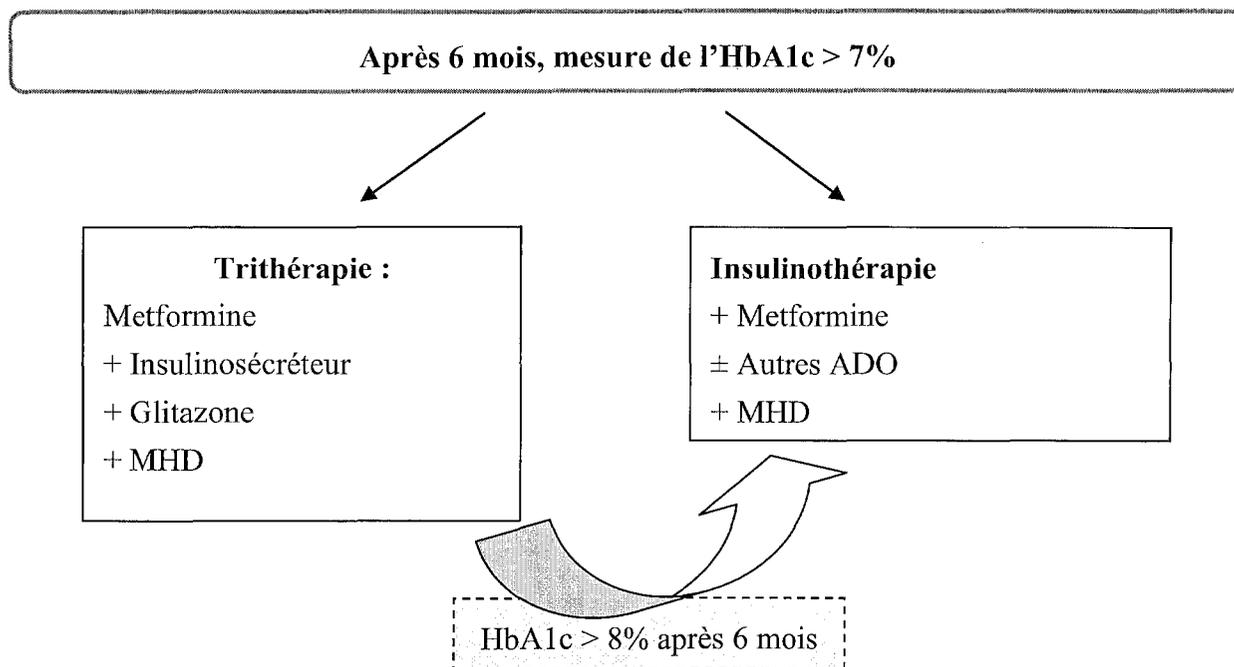
1.2.3.2. Escalade thérapeutique dans le diabète de type II (avant la mise sur le marché des incrétino-mimétiques et inhibiteurs de la DPPIV)^g

➤ Conduite à tenir initiale, mise en place d'une monothérapie :

La prise en charge du patient diabétique de type II débute par une mise en place de mesures hygiéno-diététiques si l'IMC est > 25 kg/m² avec :

- Réduction des graisses alimentaires, des sucres raffinés et de l'alcool
- Intervention d'un diététicien
- Activité physique : au minimum 3h par semaine

➤ **Conduite à tenir en cas d'échec de la bithérapie orale :**



1.2.3.3. Avantages et inconvénients de chaque ADO

	Biguanides : Metformine	Sulfamides hypoglycémiant	Glinides	Glitazones	Acarbose
Mécanisme d'action	↓ insulino- résistance ↓ production hépatique de glucose	↑ sécrétion d'Insuline	↑ sécrétion d'Insuline	↓ insulino- résistance	Ralentit la résorption intestinale des HC
↓ HbA1c en monothérapie	1,5-2,0%	1,5-2,0%	1,5-2,0%	0,7-2,0%	0,5-1,0%
Effets supplémentaires	bénéfique sur les FRCV	-	-	bénéfique sur les FRCV	↓ TG
Risque d'hypoglycémie	-	+	±	-	-
Poids	↓ ou =	↑	↑	↑	=
Principaux EI	troubles GI acidose lactique (rare)	hypoglycémie prise de poids		prise de poids œdème IC	troubles GI
Principales Contre- indications	IR, IH décompensation cardiaque sévère BPCO sévère	IR		IH décompensation cardiaque combinaison insuline	IR
Coût	€	€	€	€€€	€€

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques de chaque anti-diabétique oral⁵

↓ = diminution
↑ = augmentation

Il est important de souligner que l'insuline reste le traitement le plus efficace (\downarrow 1,5 à 3,5 % d'HbA1c), sans limite de dose, bon marché qui de plus permet une amélioration du profil lipidique.

Néanmoins, les inconvénients liés à son utilisation sont nombreux : injections répétées, auto-contrôle glycémique nécessaire, hypoglycémies nombreuses, prise de poids.

2. L'EFFET INCRETINE : UNE NOUVELLE CIBLE THERAPEUTIQUE DANS LE DIABETE DE TYPE II

2.1. Les hormones incrétines

2.1.1. Définition des incrétines

Les incrétines sont des hormones produites par des cellules situées dans le tractus gastro-intestinal, en réponse à l'ingestion d'aliments. Elles interviennent dans l'homéostasie glucidique.

C'est en 1964 qu'a été découvert l'« effet incrétine » qui consiste en une stimulation de la sécrétion d'insuline par le pancréas. Ceci a été mis en évidence par une expérience comparant la réponse insulinique au glucose qu'il soit administré par voie orale ou par voie intraveineuse^{3,4,5} (figure 1).

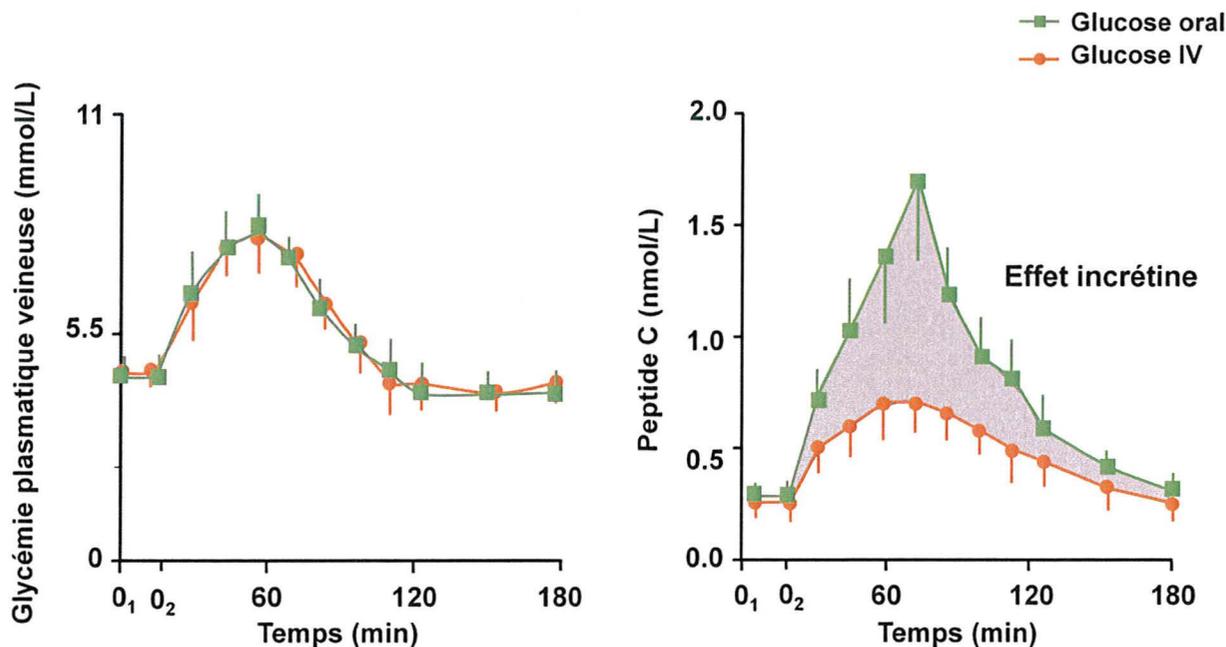


Figure 1 : Réponse insulinique (représentée par la concentration de peptide C) à une même quantité de glucose, administré d'une part par voie orale, de l'autre par voie IV⁶.

En effet, on constate que la réponse insulinique à une perfusion de glucose intraveineuse ne représente que 30 à 40% de celle observée après une prise orale de la même quantité de glucose.

L'effet incrétine est responsable de 60 à 70% de la sécrétion d'insuline post-prandiale⁷.

Parmi les incrétines les plus importantes, on compte l'hormone GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) et le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) découvertes respectivement en 1973⁸ et 1987⁹.

Elles sont toutes deux produites par des cellules intestinales.

Le GIP est produit par les cellules K (au niveau des voies digestives proximales : duodénum et début du jéjunum), le GLP-1 par les cellules L (au niveau des voies digestives distales : iléon et colon).

2.1.2. Sécrétion et dégradation des hormones incrétines

La sécrétion des incrétines est principalement déclenchée par le passage du glucose alimentaire dans l'intestin

Cependant, on observe des concentrations de GLP-1 dans le plasma en quelques minutes, bien avant que les aliments digérés aient transité jusqu'aux cellules L dans l'iléon distal.

Cela suggère l'existence d'une combinaison de signaux endocrines et neuronaux (initiés par l'entrée de nutriments dans le tube digestif), probablement responsables de cette sécrétion précoce¹⁰.

Des recherches sont en cours sur la probable implication de nerfs vagues dans la transmission de signaux aux cellules L¹¹, d'autres sur l'existence d'une boucle endocrine duodéno-iléale¹².

Les incrétines sont rapidement désactivées par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPPIV) capable de réaliser le clivage N-terminal du GLP-1 et du GIP¹².

La demi-vie plasmatique des incrétines est donc limitée, elle est estimée à 1 à 2 min pour le GLP-1¹³, 7 min pour le GIP¹⁴.

2.1.3. Qu'en est-il chez les patients diabétiques de type II ?

Chez les patients diabétiques de type II, l'effet incrétine est réduit. Cette conclusion a été apportée par une expérience de Nauck comparant l'effet incrétine obtenu chez des sujets contrôles sains à celui obtenu chez des diabétiques de type II¹⁵ (figure 2).

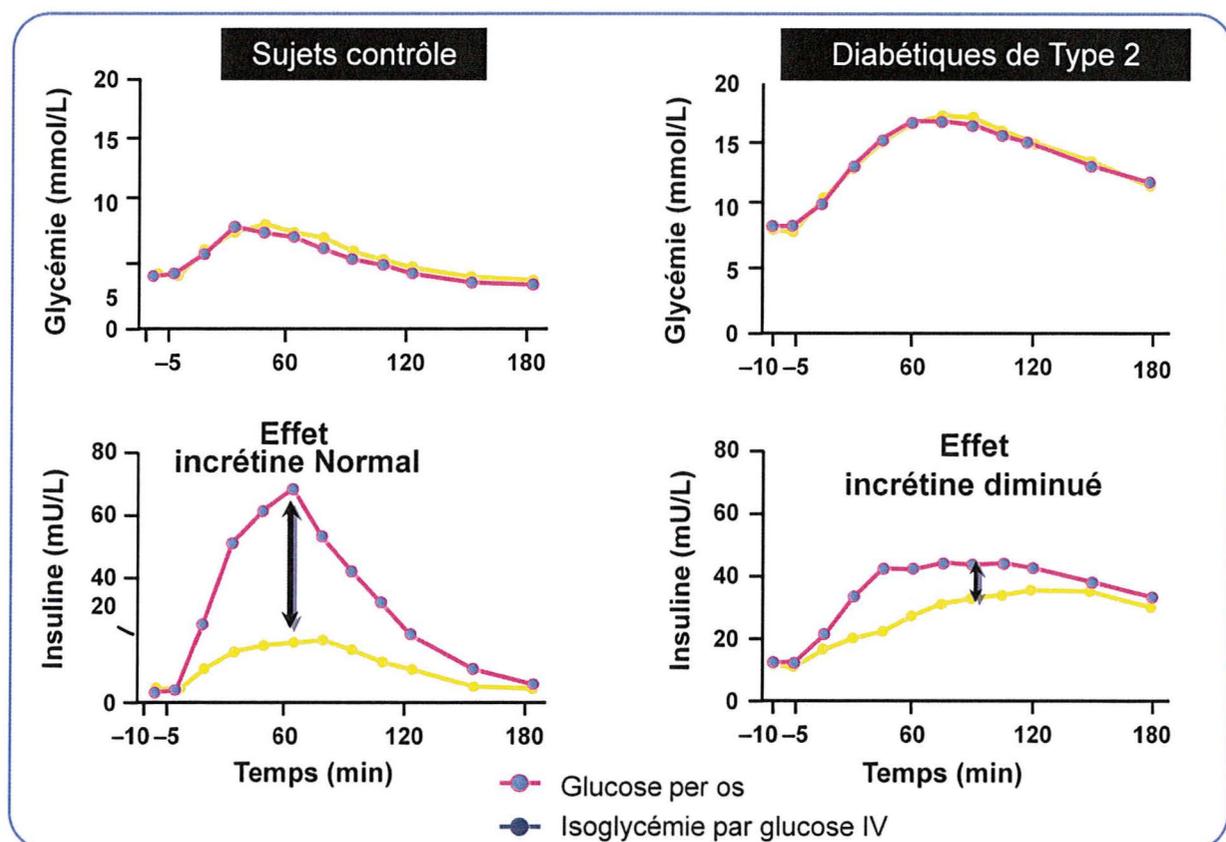


Figure 2 : Glycémie post prandiale ainsi que réponse insulinaire à une même quantité de glucose administrée soit par voie orale, soit par voie IV à 2 types de population : sujets contrôles et patients diabétiques de type II¹⁵.

Cela peut être expliqué par deux phénomènes présents dans cette population :

- La sécrétion du GIP en réponse à l'ingestion d'aliments est conservée¹⁵, cependant son activité sur les cellules β est diminuée, ce qui aboutit à une réduction importante de la réponse insulinaire¹⁶.
- La sécrétion du GLP-1 quant à elle est nettement diminuée^{17,18} bien que son action insulino-sécrétoire soit conservée¹⁶.

A noter que la durée de vie des incrétines dans cette population est identique à celle mesurée chez des patients sains¹³.

Par conséquent, du fait de la conservation de l'action insulino-trope du GLP-1 chez les diabétiques de type II, de nouvelles pistes de recherche ont été ouvertes pour le traitement du diabète de type II :

- Bloquer l'action des DPPIV afin d'augmenter la durée d'action du GLP-1 endogène.
- Trouver des composés exogènes capables de simuler l'activité du GLP-1, qui seraient résistants aux DPPIV : des « incrétino-mimétiques ».

De plus nous allons voir que le GLP-1 n'a pas qu'un effet insulino-trope, mais possède beaucoup d'autres fonctions.

Seule la piste des incrétino-mimétiques sera développée dans cette thèse.

2.2. Le GLP-1

2.2.1. Structure

Le GLP-1, issu du gène codant pour le proglucagon (chromosome 2), est synthétisé et sécrété principalement par les cellules L endocrines intestinales.

Le proglucagon, sous l'action de protéases, subit une maturation variable suivant les tissus, donnant naissance à de nombreux peptides dont le glucagon au niveau du pancréas et le GLP-1 au niveau des cellules L intestinales¹⁹.

Il existe de plus une sécrétion très faible de GLP-1 par les cellules α du pancréas et par le système nerveux central.

Le GLP-1 existe sous deux formes actives :

- GLP-1(7-37)amide à 31 acides aminés
- GLP-1(7-36)amide à 30 acides aminés

Ces deux peptides sont de même efficacité et leur temps de demi-vie est identique

La forme circulante majoritaire est le GLP-1 (7-36)amide²⁰.

2.2.2. Action du GLP-1

Le GLP-1 agit sur plusieurs effecteurs impliqués dans le métabolisme glucidique^h.

Les principales actions du GLP-1 sont résumées dans la figure 3.

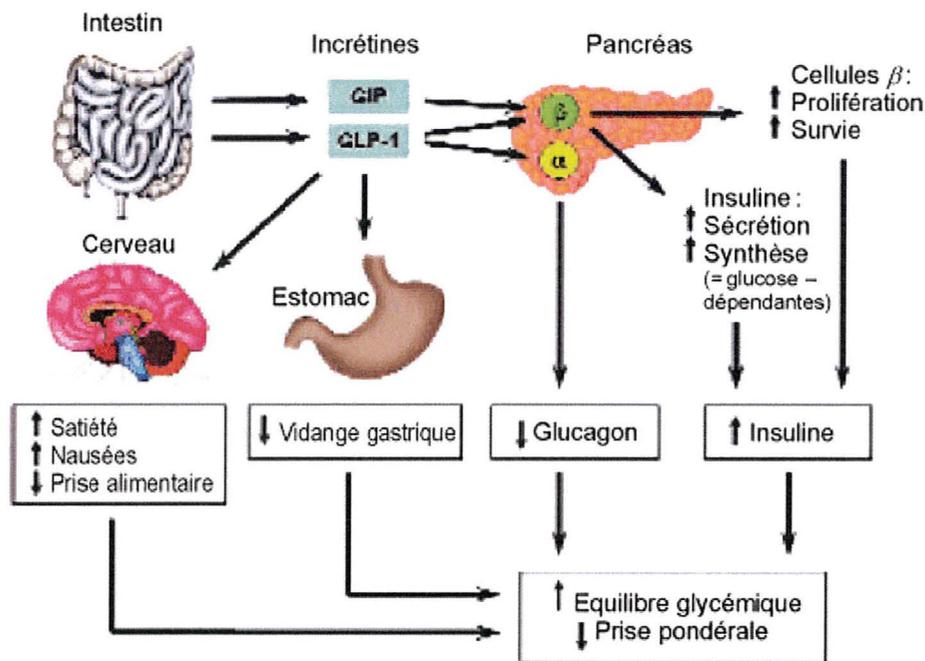


Figure 3 : Physiologie de l'axe des incrétines : effets du GLP-1 et du GIP sécrétés en réponse à la prise alimentaire^h

2.2.2.1. Action pancréatique

➤ Sur la sécrétion d'insuline

Action cellulaire :

Le GLP-1 en se liant à son récepteur spécifique sur la cellule β pancréatique, potentialise la sécrétion d'insuline qui répond à l'augmentation de la glycémie.

Il intervient dans la mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire et l'augmentation de synthèse de l'ATP mitochondrial. Ces phénomènes provoquent la fermeture de canaux K^+ , l'afflux de Ca^{2+} intracellulaire qui conduit à l'exocytose de granules d'insuline²¹ (figure 4).

Il faut souligner que l'effet insulino-trope du GLP-1 n'est observé que pour des concentrations de glucose égales ou supérieures à la normale ($G \geq 4,3\text{mmol/L}$)²².

L'action du GLP-1 est donc gluco-dépendante, il ne fait que potentialiser l'effet du glucose.

Ceci signifie qu'il est dépourvu d'action sur l'insuline lorsque la glycémie est inférieure à un certain seuil, le risque de présenter des hypoglycémies est donc minime²³.

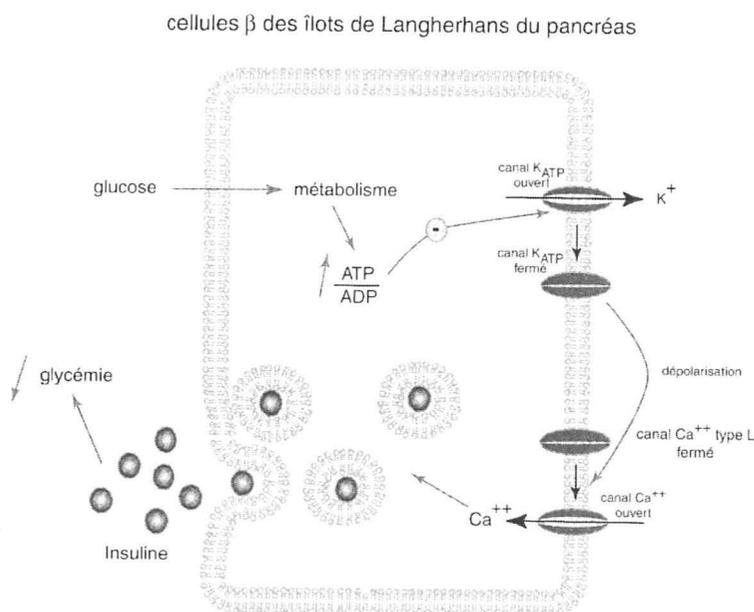


Figure 4 : rôle de l'ATP dans la sécrétion d'insuline par les cellules des îlots de Langerhans du pancréas⁶

➤ Sur la biosynthèse de l'insuline

De plus il a été démontré qu'en présence de concentrations élevées de glucose, le GLP-1 stimulait la transcription du gène de la proinsuline ainsi que les étapes de biosynthèse de l'insuline évitant ainsi que les stocks d'insuline ne s'épuisent²⁴.

Par cela, il se distingue des autres insulinosécréteurs tels que les sulfonylurés qui stimulent la sécrétion d'insuline mais en aucun cas sa production.

➤ sur l'expansion de la masse des cellules β

Le GLP-1 accroît la masse des îlots de cellules β en stimulant la néogénèse des cellules β à partir de cellules précurseurs, leur prolifération, ainsi qu'en supprimant leur apoptose²⁵.

Cette action très prometteuse pourrait permettre de préserver une masse fonctionnelle de cellules β chez les diabétiques de type II, ainsi, retarder la progression de la maladie.

➤ Sur la sécrétion de glucagon

Le GLP-1 inhibe la sécrétion de glucagon par les cellules α pancréatiques de façon glucose-dépendante²³. De ce fait, il inhibe la production hépatique de glucose²⁶.

2.2.2.2. Action extra pancréatique

➤ Effet sur la vidange gastrique

Le GLP-1 inhibe les sécrétions gastro-intestinales ainsi que la motilité intestinale ce qui aboutit au ralentissement de la vidange gastrique²⁷.

Ce phénomène diminue la vitesse d'absorption du glucose par l'épithélium intestinal et provoque donc une réduction des excursions glycémiques postprandiales²⁸.

➤ Effet sur la prise alimentaire

Il semble que son effet à ce niveau serait de réduire la prise alimentaire en augmentant le sentiment de satiété²⁹.

En effet, on retrouve des récepteurs au GLP-1 au niveau de l'hypothalamus³⁰, ce qui laisse penser qu'il y a bien un effet direct du GLP-1 sur l'hypothalamus et que la perte d'appétit n'est pas seulement une conséquence indirecte du ralentissement de la vidange gastrique.

Cet effet est très intéressant car il pourrait permettre d'obtenir des pertes de poids chez les patients diabétiques de type II, pour qui le surpoids est un véritable fléau.

Enfin il semblerait que le GLP-1 exerce une action au niveau cardiaque ainsi que cérébral où il possède des récepteurs.

Les effets bénéfiques que pourrait apporter le GLP-1 à ce niveau ne sont encore que du domaine de l'étude.

2.3.L'exénatide

2.3.1. Définition

L'Exénatide est le premier représentant des « incrétino-mimétiques », c'est la forme synthétique de l'Exendin-4 découvert dans la salive du monstre du Gila (*Heloderma suspectum*).

C'est un peptide dont la séquence présente 50% de similitude avec celle du GLP-1 humain³¹.

Il se lie au récepteur humain du GLP-1 avec la même affinité, et l'active³². Cependant, il possède au niveau du site d'inactivation par la DPPIV une Gly à la place d'une Ala, ce qui lui confère une résistance à la dégradation par cette enzyme.

Sa demi-vie plasmatique est donc plus longue que celle du GLP-1, on l'évalue à 2-3h après

administration sous cutanée³³.

Il possède les mêmes actions que le GLP-1, que nous avons détaillé plus haut.

2.3.2. Le Byetta® (exénatide)

L'exénatide est commercialisé par les laboratoires Lilly sous le nom de Byetta®, il a obtenu l'AMM le 20 novembre 2006ⁱ.

Le Byetta® avait été approuvé auparavant par la FDA en Avril 2005^j.

La commercialisation en France date du 03 Avril 2008^m.

Le Byetta® se présente sous la forme de stylo prérempli contenant 5µg ou 10µg d'exénatide par dose^k.

En effet, comme tout peptide, l'exénatide est détruit lors de son passage dans l'estomac, il nécessite donc une administration sous cutanée (SC) dans la cuisse, l'abdomen ou le bras.

Le Byetta® est remboursé à 65% par la sécurité sociale^k.

2.3.2.1. Avantages et inconvénients par rapport aux traitements du diabète de type II antérieurs^l

L'exénatide offre une alternative aux traitements classiques lorsqu'ils ne sont plus assez efficaces ou mal tolérés.

Son utilisation apporte un bénéfice important par la perte de poids, et l'absence d'hypoglycémie qui permet une grande sécurité d'administration.

Néanmoins l'exénatide présente certains inconvénients : l'administration par injections SC, la présence d'effets gastro-intestinaux fréquents, le peu d'expérience au long terme, un prix élevé, et de rares cas de pancréatite aigue.

2.3.2.2. Avis de la commission de transparence sur l'amélioration du service médical (avis du 28 février 2007)ⁱ

Le rapport efficacité/effets indésirables du Byetta® a été jugé important.

Toutefois, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour le Byetta® en cas d'échec d'une monothérapie orale.

La commission de transparence déclare que le Byetta® apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge du diabète de type II chez des patients traités par l'association metformine/sulfamide hypoglycémiant n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements.

2.3.2.3. Sa place dans la stratégie thérapeutique du diabète de type II¹

Le Byetta® est indiqué dans le traitement du diabète de type II en association à la metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant chez des patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements oraux.

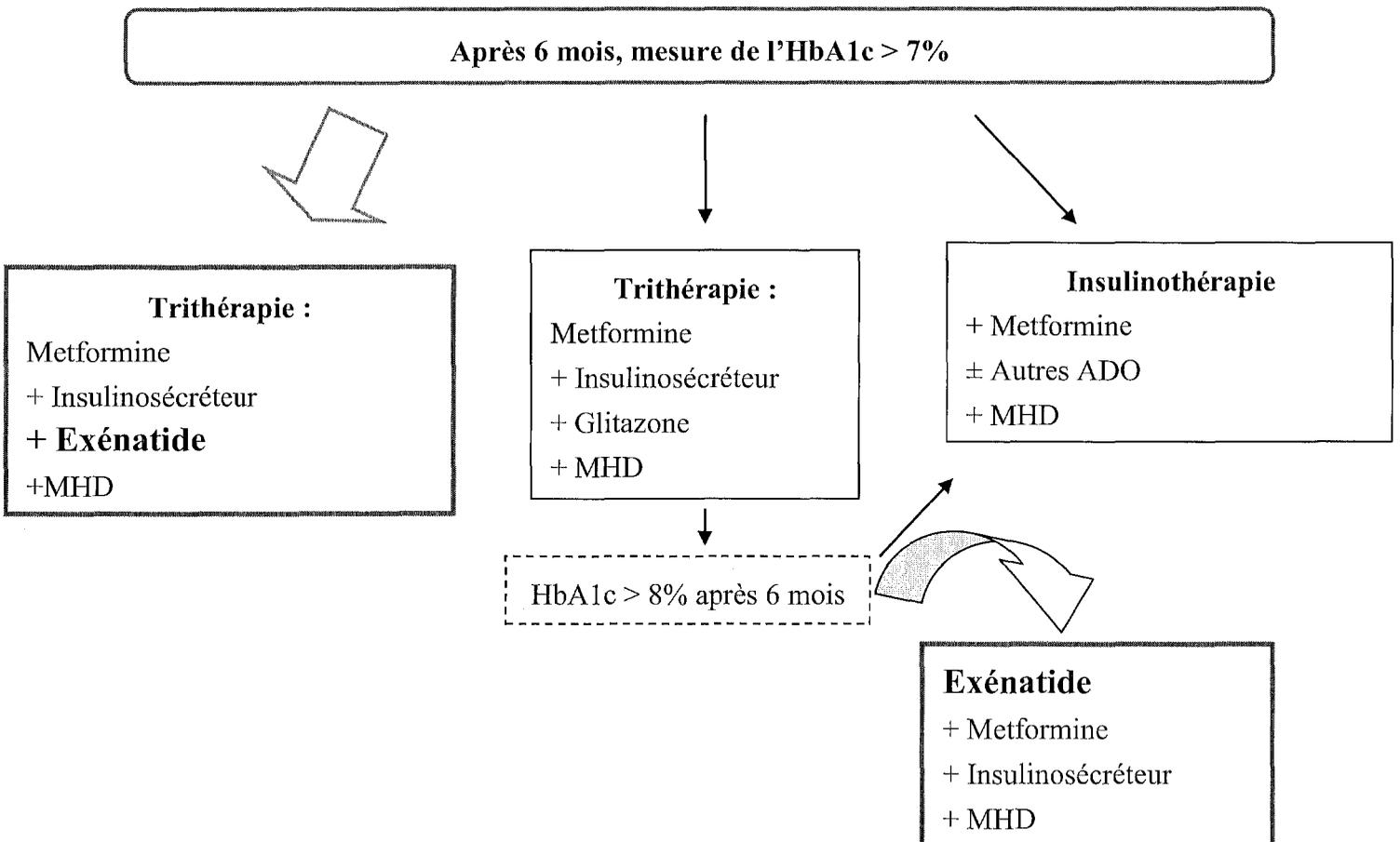
Selon l'indication de l'AMM, la population cible du Byetta® représente :

- Soit les patients en échec d'une bithérapie orale (HbA1C >7 %) correctement menée par metformine et sulfamide à dose maximale tolérée.
- Soit les patients en échec d'une monothérapie orale (HbA1c > 6,5%) correctement menée par metformine ou sulfamide et à dose maximale tolérée.

Cependant, la Commission de transparence considère que l'utilisation du Byetta® doit concerner les patients diabétiques de type II, traités par l'association metformine et sulfamide hypoglycémiant n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat aux doses maximales tolérées de ces traitements.

Le Byetta® pourrait ainsi représenter une alternative à l'adjonction d'une glitazone en trithérapie ou retarder la mise sous insuline.

Conduite à tenir en cas d'échec de la bithérapie orale :



L'acceptabilité de ce traitement par injection, la durée optimale de traitement avec la survenue potentielle d'un échappement thérapeutique restent à déterminer.

2.3.2.4. Mise en place d'un plan de gestion de risque

Au cours de la phase de développement clinique, des effets indésirables ont été fréquemment rencontrés : troubles gastro-intestinaux, hypoglycémies d'intensité légère à modérée, diminution de l'appétit...

Par ailleurs, au 31 mars 2007, les données de pharmacovigilance recueillies depuis la commercialisation de Byetta® dans d'autres pays, confirment certains risques suspectés :

- Risque de pancréatite aiguë
- Risque d'insuffisance rénale aiguë
- Augmentation de l'INR

Certains aspects du profil de sécurité d'emploi de Byetta® doivent être complétés, un plan de gestion de risque^m a donc été mis en place en complément de la pharmacovigilance classique.

Il a pour but :

- D'évaluer les risques à long terme dans plusieurs situations différentes d'utilisation du Byetta®, d'évaluer le risque de pancréatite, d'évaluer le risque lié au développement d'anticorps anti-exénatide.
- D'évaluer les risques dans les populations non étudiées : adolescent, sujet très âgés (≥ 75 ans), femme enceinte...
- La mise à disposition des professionnels de santé et des patients d'une information complète sur le bon usage du produit et de son dispositif d'administration, via notamment la réalisation de documents d'information (brochures...).

2.3.2.5. Le conseil du pharmacien

Devant des prescriptions de ce nouvel antidiabétique encore peu connu, le pharmacien a un rôle important à jouer afin d'optimiser cette thérapeutique.

➤ Sur la conservation :

Avant la première utilisation, le stylo Byetta® doit être conservé à l'abri de la lumière entre 2 et 8°C mais ne doit jamais être congeléⁿ.

Après la première utilisation il est conservé à température ambiante ($t^{\circ}\text{C} < 25^{\circ}\text{C}$).

Le stylo Byetta® doit être jeté après 30 jours d'utilisation.

➤ **Sur l'utilisation du stylo :**

Le pharmacien doit fournir les explications nécessaires au bon fonctionnement du stylo. Il a la possibilité de remettre un manuel d'utilisation du stylo.

➤ **Sur la posologie :**

Le Byetta® doit être démarré pendant au moins un mois à la dose de 5µg deux fois par jour ; ceci afin d'améliorer la tolérance.

Puis il peut être augmenté à 10µg deux fois par jour.

➤ **Sur le mode d'administration :**

Le Byetta® doit être administré dans les 60 minutes précédant les 2 principaux repas de la journée. Les deux injections doivent être espacées d'au minimum six heures.

Le Byetta® ne doit pas être administré après un repas.

En cas d'oubli, la poursuite du traitement se fera par l'injection suivante telle qu'initialement prévue.

La dose de Byetta® n'a pas à être adaptée, ni au repas, ni à l'activité physique, ni aux résultats de l'auto surveillance glycémique.

Le Byetta® doit être utilisé avec les aiguilles pour stylos injecteurs les plus courantes (5, 8 ou 12,8 mm).

➤ **Sur les effets indésirables:**

Les nausées représentent l'effet indésirable le plus fréquent, elles sont transitoires, doses dépendantes et d'intensité légère à modérée.

Afin de limiter les nausées, il est conseillé de manger plus lentement, de réduire le volume des repas et de s'arrêter de manger dès l'apparition de la sensation de satiété.

Les diarrhées et vomissements sont des effets indésirables fréquents, il est important dans ce cas de prévenir, surveiller et corriger la déshydratation probable.

Des réactions au point d'injection peuvent se produire.

De rares cas de pancréatite aiguë ont été rapportés, il faut donc prévenir les patients des symptômes correspondants : douleurs abdominales sévères et persistantes. Si une pancréatite est suspectée, le Byetta® doit être arrêté.

➤ **Sur le risque d'hypoglycémies :**

L'incidence des hypoglycémies est augmentée quand le Byetta® est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant, par rapport à un sulfamide hypoglycémiant seul.

Afin de diminuer le risque d'hypoglycémie associé à l'utilisation d'un sulfamide, une diminution de la dose du sulfamide doit être envisagée au moment de l'instauration du Byetta®.

Un renforcement de l'auto-surveillance peut alors être nécessaire.

L'exénatide n'augmente pas le risque d'hypoglycémie lorsqu'il est associé à la metformine seule.

➤ **Sur les interactions médicamenteuses :**

L'effet du Byetta® sur le ralentissement de la vidange gastrique pourrait diminuer l'amplitude et le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale.

Le Byetta® doit donc être utilisé avec précaution chez les patients traités par des médicaments administrés par voie orale nécessitant une absorption gastro-intestinale rapide et ceux ayant une fenêtre thérapeutique étroite.

Cela concerne certains antibiotiques, les formes gastro-résistantes, les anticoagulants oraux...

3. LES ESSAIS CLINIQUES DE L'EXENATIDE

3.1. Etudes évaluant l'efficacité ainsi que la tolérance de l'exénatide

3.1.1. Etudes versus placebo

3.1.1.1. Versus placebo chez des diabétiques de type II insuffisamment contrôlés par metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant

Il s'agit d'études de phases III multicentriques, randomisées, en triple aveugle, contrôlées versus placebo.

Le contrôle glycémique des patients restait insuffisant ($7,1\% < \text{HbA1c} < 11\%$) malgré un traitement par metformine seule³⁴ (dans l'étude DeFronzo), sulfamide seul³⁵ (dans l'étude Buse) et par une association metformine/sulfamide³⁶ (dans l'étude Kendall) aux doses maximales tolérées.

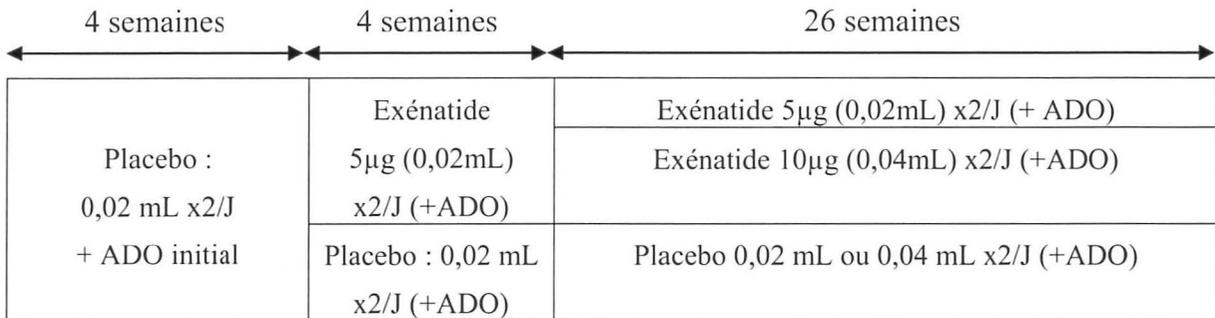
Caractéristique des patients :

	Etude DeFronzo MET	Etude Buse SU	Etude Kendall MET+SU
N	336	377	733
Sexe (% homme)	57,1	59,7	58,1
Age (années)	53 ± 10	55 ± 11	55 ± 11
HbA1c (%)	8,2 ± 1,1	8,6 ± 1,2	8,5 ± 1
IMC (kg/m ²)	34 ± 6	33 ± 6	34 ± 6

Tableau 5 : Résumé des caractéristiques de base des patients des études DeFronzo³⁴, Buse³⁵ et Kendall³⁶

Protocole :

Le schéma de ces 3 études est semblable.



L'exénatide ou le placebo sont administrés par injection sous-cutanée avant le petit déjeuner et avant le dîner.

Résultats :

EFFICACITE A 30 SEMAINES

- critère principal : variation du taux d'HbA1c à 30 semaines

Dans les 3 essais contrôlés, l'adjonction du Byetta® aux ADO conduit à une réduction statistiquement significative du taux d'HbA1c par rapport à l'adjonction de placebo aux ADO.

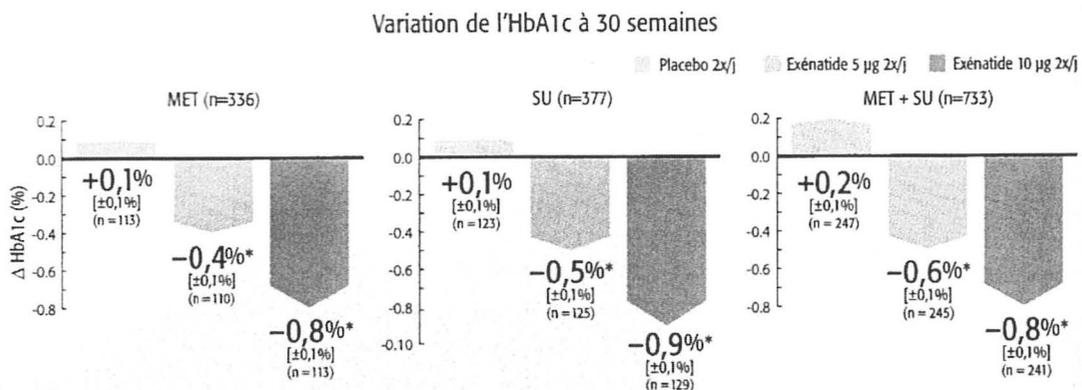


Figure 5 : variation du taux d'HbA1c à 30 semaines dans l'étude DeFronzo³⁴, Buse³⁵ et Kendall³⁶. Extrait du fichier de communication des résultats de ces 3 études fourni par le laboratoire Lilly.

De plus ces 3 études ont montré un effet dose-dépendant statistiquement significatif.

L'HbA1c diminue en moyenne de 0,54% en 30 semaines de traitement par Byetta® 5µg deux fois par jour tandis que l'HbA1c diminue en moyenne de 0,88% en 30 semaines de traitement par Byetta® 10µg deux fois par jour (figure 5).

- Critères secondaires :

→ Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c ≤ 7% après 30 semaines :

Dans les 3 essais contrôlés, avec Byetta®, cette proportion était significativement plus élevée que dans les groupes placebo, quelle que soit la dose (figure 6)

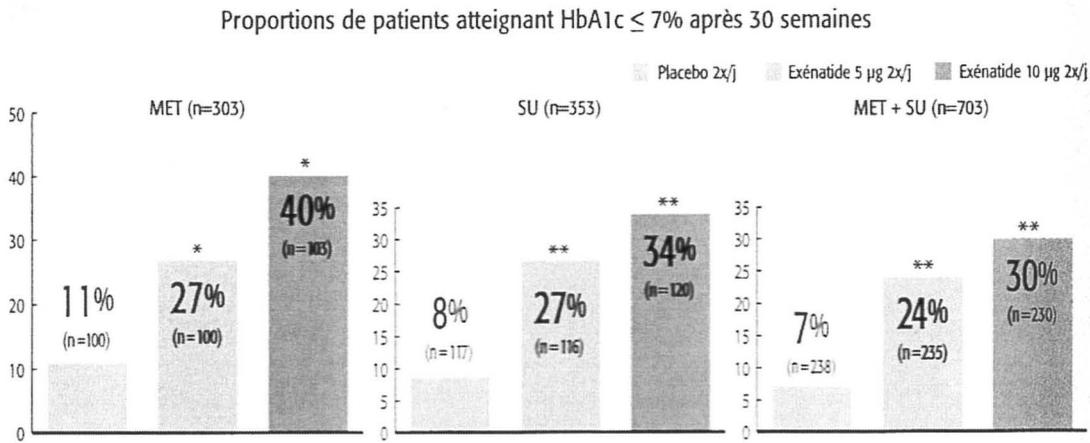


Figure 6 : Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c ≤ 7% après 30 semaines de traitement, dans l'étude DeFronzo³⁴, Buse³⁵ et Kendall³⁶. Extrait du fichier de communication des résultats de ces 3 études fourni par le laboratoire Lilly.

→ Variation du poids sur 30 semaines :

Dans les 3 essais contrôlés, l'adjonction de Byetta® a conduit à une perte de poids statistiquement significative à 30 semaines avec la dose de 10µg deux fois par jour (figure 7).

Une perte de poids statistiquement significative à 30 semaines a également été observée avec Byetta® à la dose de 5 µg deux fois par jour dans 2 essais contrôlés (Byetta® en association avec la metformine ou avec l'association metformine/sulfamide).

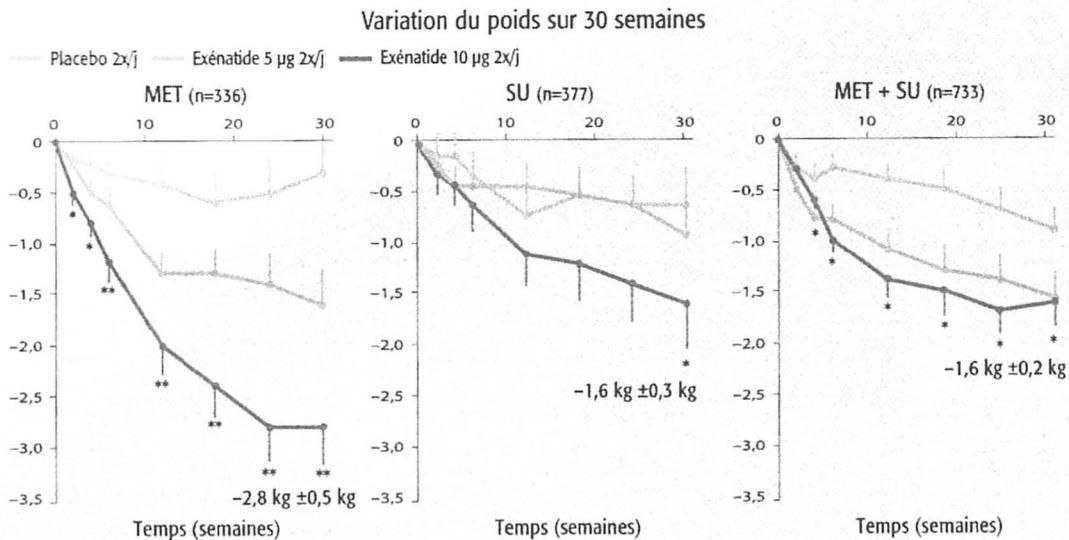


Figure 7 : Variation du poids sur 30 semaines dans l'étude DeFronzo³⁴, Buse³⁵ et Kendall³⁶. Extrait du fichier de communication des résultats de ces 3 études fourni par le laboratoire Lilly

→ **Amélioration de la fonction des cellules β** :

Dans deux essais contrôlés (en association avec la metformine et en association avec un sulfamide), Byetta® 10 μg diminue significativement le rapport proinsuline/insuline par rapport au placebo.

TOLERANCE A 30 SEMAINES

Le traitement par Byetta® a été globalement bien toléré.

Cependant plusieurs effets indésirables ont été rapportés (tableau 6).

Les **nausées** ont représenté l'évènement indésirable le plus fréquent dans le groupe Byetta®.

Néanmoins, lors de ces études, il a été constaté qu'elles survenaient principalement à l'initiation du traitement, qu'elles étaient dose dépendantes (apparaissent aussi lors de l'augmentation de dose à 10 μg deux fois par jour) et qu'elles avaient tendance à diminuer avec la poursuite du traitement (après 0 à 8 semaines).

De plus, chez la plupart des patients ces nausées ont été d'intensité légère à modérée, ne nécessitant pas de traitement correcteur. Des nausées d'intensité sévère ont été observées dans 2,7 à 6% des cas, elles ont nécessité l'arrêt prématuré du traitement chez 1,8 à 4% de l'ensemble des patients traités dans ces 3 études.

Effets indésirables	Etude DeFronzo			Etude Buse			Etude Kendall		
	placebo	Byetta 5 μg	Byetta 10 μg	Placebo	Byetta 5 μg	Byetta 10 μg	placebo	Byetta 5 μg	Byetta 10 μg
N	113	110	113	123	125	129	247	245	241
Nausées	23%	36%	45%	7%	39%	51%	20,6%	39,2%	48,5%
Hypoglycémies	5%	5%	5%	3%	14%	36%	12,6%	19,2%	27,8%
Vertiges	6%	9%	4%	7%	15%	15%	.	.	.
Nervosité	.	.	.	2%	12%	15%	6,9%	8,6%	11,6%
Vomissements	4%	11%	12%	2%	10%	13%	4,5%	14,7%	13,7%
Diarrhées	8%	12%	16%	4%	11%	9%	6,5%	10,2%	17,4%
Céphalées	.	.	.	7%	9%	8%	4,9%	11,0%	7,5%
Constipation	.	.	.	3%	2%	9%	.	.	.
Sudation	.	.	.	1%	2%	8%	.	.	.
Infection des voies respiratoires supérieures	11%	14%	10%	.	.	.	19,4%	11,4%	17,4%
Sinusite	5%	5%	6%
Douleur rachidienne	3%	3%	6%
Ac anti-exénatide	.	43%		.	41%		.	49%	

Tableau 6 : Résumé des effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des études DeFronzo³⁴, Buse³⁵ et Kendall³⁶.

A propos des hypoglycémies, on constate que lorsque le Byetta® est associé seulement à de la metformine, l'incidence des hypoglycémies légères à modérées est similaire par rapport au groupe placebo (quelle que soit la dose de Byetta®).

Cependant, en association avec un sulfamide seul, ou avec la metformine et un sulfamide, l'incidence des hypoglycémies légères à modérées est nettement augmentée dans le groupe traité par Byetta® quelle que soit la dose.

Néanmoins, l'incidence des hypoglycémies est moindre lorsque la dose de sulfamide hypoglycémiant est réduite lors de l'instauration du traitement par Byetta®.

Un seul patient dans les 3 études a présenté un épisode d'hypoglycémie sévère.

Enfin, les patients traités par Byetta® peuvent développer des anticorps anti-exénatide.

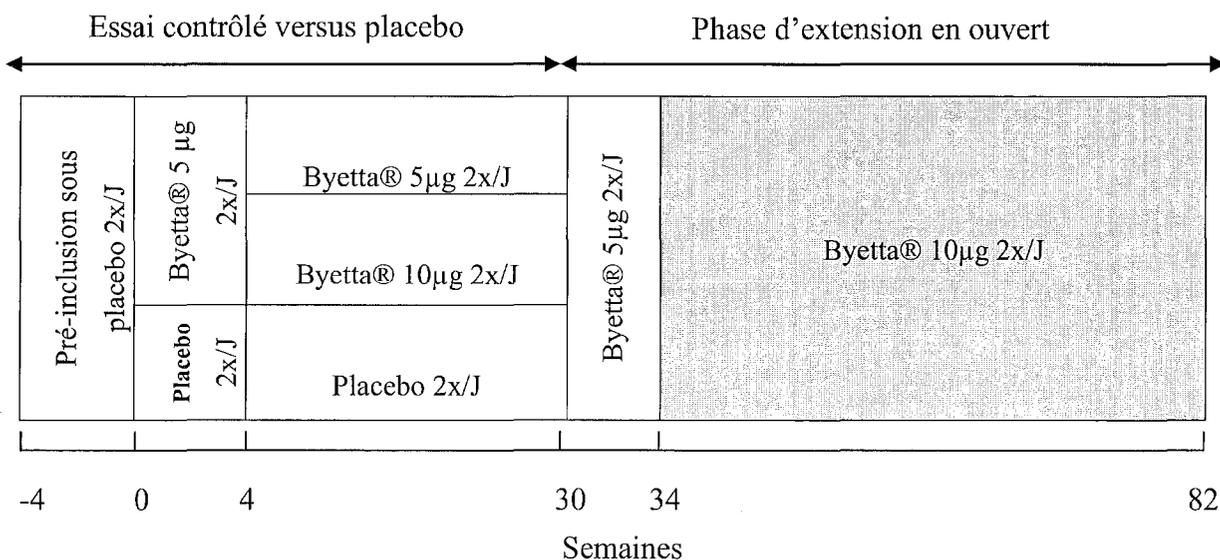
Ce phénomène, lorsque le taux d'anticorps anti-exénatide est faible, n'influe pas sur la fréquence et le type d'effets indésirables présentés, ni sur le taux d'HbA1c à 30 semaines.

Cependant, chez certains patients présentant un taux d'anticorps plus élevé (3% de la population totale des 3 études) la réponse glycémique diffère de celle constatée dans le reste de la population traitée par Byetta®.

UNE EXTENSION A 82 SEMAINES A ETE REALISEE SUR CES ETUDES³⁷:

Cette étude d'extension a été réalisée en ouvert, non contrôlée chez des patients ayant participé aux études de 30 semaines contrôlées versus placebo.

Le schéma a été le suivant:



Le traitement oral de ces patients était conservé.

Seulement 314 patients sur les 551 à l'inclusion (57%) ont terminé les 82 semaines de traitement par Byetta®.

Les raisons les plus fréquentes de sortie de l'étude ont été : arrêt de l'étude par décision du patient (11%), présence d'effets indésirables (7%) et raisons administratives (10%).

Caractéristiques de base de la population :

N	314
Sexe (% homme)	63
Age (années)	56 ± 10
Poids (kg)	99 ± 21
IMC (kg/m ²)	34 ± 6
HbA1c (%)	8,3 ± 10
GAJ (mmol/L)	9,6 ± 2,4
Ancienneté du diabète (années)	7 ± 6

Tableau 7 : Résumé des caractéristiques de base de la population ayant participé à la totalité de l'étude d'extension, aux 82 semaines de traitement³⁷.

Résultats :

EFFICACITE A 82 SEMAINES

- **critère principal : variation du taux d'HbA1c :**

Durant les 30 premières semaines de traitement par exénatide, une diminution de $0,9 \pm 0,1\%$ du taux d'HbA1c avait été constatée.

Cette réduction a été maintenue et même poursuivie avec une réduction du taux d'HbA1c à 82 semaines de $1,1 \pm 0,1\%$.

- **critères secondaires :**

→ **Proportion de patients ayant atteint un taux d'HbA1c $\leq 7\%$**

48% des patients ayant achevé l'étude ont atteint un taux d'HbA1c $\leq 7\%$.

Cette proportion augmente progressivement puisqu'elle était égale à 39% à 30 semaines de traitement.

→ **Variation de la glycémie à jeun :**

La glycémie à jeun continue de diminuer après 30 semaines de traitement par exénatide, avec une diminution totale à 82 semaines de $0,9 \pm 0,2$ mmol/L.

→ **Variation du poids :**

La perte de poids à 30 semaines atteint les $-2,1 \pm 0,2$ kg et continue progressivement jusqu'à atteindre les $-4,4 \pm 0,3$ kg à 82 semaines de traitement.

Cette perte de poids représente 4,4% du poids initial.

TOLERANCE A 82 SEMAINES

Le profil de tolérance est comparable à celui observé pour chacune des trois études contrôlées. Il faut souligner qu'après les 8 premières semaines de l'étude d'extension, l'incidence des nausées est restée stable, tandis que le poids a continué de diminuer progressivement.

Il semble donc qu'il n'y ait pas de lien direct entre nausées et perte de poids, d'autant plus qu'une analyse plus approfondie a révélé que les patients possédant une fréquence de nausées importante présentaient une évolution du taux d'HbA1c et du poids similaires aux autres patients.

3.1.1.2. Versus placebo chez des diabétiques de types II insuffisamment contrôlés par thiazolidinedione seul ou associé à la metformine³⁸

Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. Le contrôle glycémique des patients restait insuffisant ($7,1\% < \text{HbA1c} < 10\%$) malgré un traitement par thiazolidinedione seul ou par thiazolidinedione associé à la metformine.

Caractéristiques des patients :

	Exénatide	Placebo
N	121	112
Age (années)	$55,6 \pm 10,8$	$56,6 \pm 10,2$
Sexe (% homme)	53,7	57,1
HbA1c (%)	$7,9 \pm 0,9$	$7,9 \pm 0,8$
IMC (kg/m^2)	$34,0 \pm 5,1$	$34,0 \pm 5,0$
Poids moyen (kg)	$97,5 \pm 18,8$	$96,9 \pm 19,0$
Ancienneté du diabète (années)	$7,3 \pm 4,9$	$8,2 \pm 5,8$
Patients traités initialement par thiazolidinedione seul (%)	23,1	19,6

Tableau 8 : Résumé des caractéristiques de base de la population de l'étude Zinman³⁸

- **Critères secondaires :**

- **Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c $\leq 7\%$ après 16 semaines :**

Dans le groupe Byetta®, cette proportion était significativement plus élevée que dans le groupe placebo (62% versus 16%).

De plus, il a également été mesuré la proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c $\leq 6,5\%$. Les résultats ont conduit aux mêmes conclusions ; la proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c $\leq 6,5\%$ était significativement plus élevée dans le groupe Byetta® que dans le groupe placebo (30% versus 8%).

- **Variation du poids sur 16 semaines :**

L'adjonction de Byetta® a conduit à une perte de poids statistiquement significative à 16 semaines : perte de 1,75 kg versus perte de 0,24 kg dans le groupe placebo (figure 11).

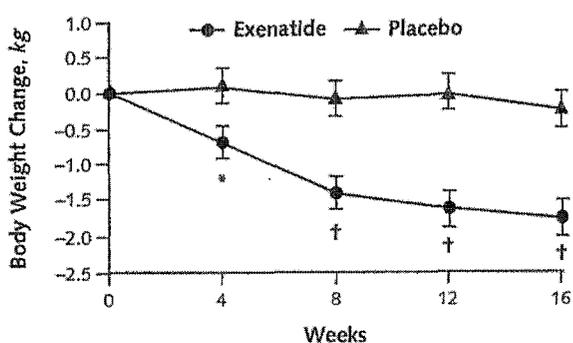


Figure 11 : Variation du poids sur 16 semaines dans l'étude Zinman³⁸

- **Variation de la glycémie à jeun après 16 semaines :**

Dans le groupe Byetta®, les différentes auto-mesures glycémiques après 16 semaines sont toutes inférieures à celles mesurées à l'inclusion, quel que soit le moment de la journée.

De plus, toutes les auto-mesures glycémiques mesurées à 16 semaines dans le groupe Byetta® sont significativement inférieures à celles mesurées dans le groupe placebo (figure 12).

Une réduction statistiquement significative de la glycémie à jeun a été observée dans le groupe Byetta® de $-1,59 \pm 0,22$ mmol/L tandis que les glycémies à jeun du groupe placebo ont augmenté de $0,10 \pm 0,21$ mmol/L.

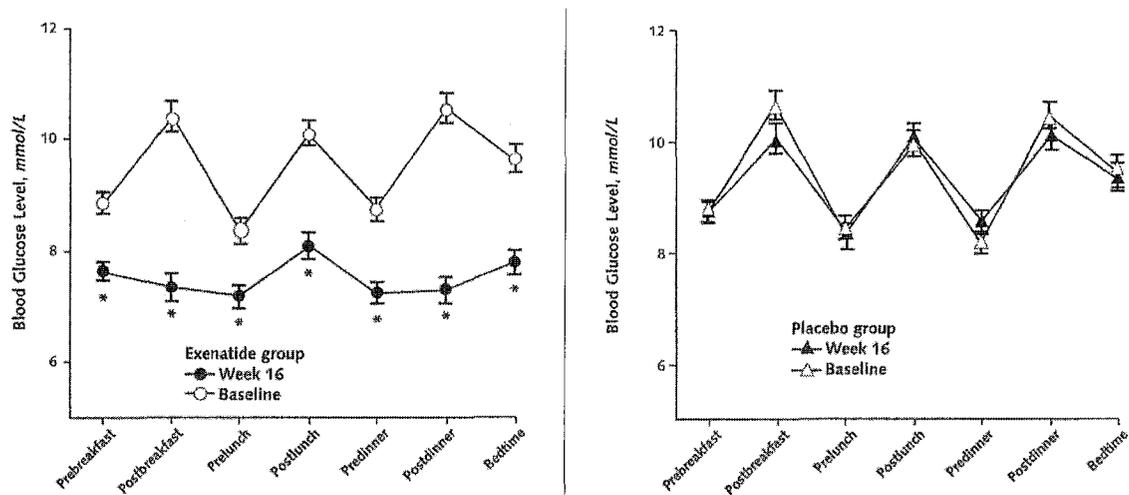


Figure 12 : variation des différentes auto-mesures glycémique journalières, à l'inclusion et après 16 semaines de traitement³⁸.

→ **Variation de la glycémie post-prandiale après 16 semaines :**

L'exénatide a réduit fortement les excursions post-prandiales.

Une réduction significative des glycémies postprandiales du petit déjeuner ($-1,73 \pm 0,27$ mmol/L) et du dîner ($-1,68 \pm 0,30$ mmol/L) a été observée dans le groupe Byetta® (figure 12).

→ **Amélioration de la fonction des cellules β :**

Dans le groupe Byetta®, une amélioration de 19% a été constatée dans la fonction cellulaire bêta tandis qu'une réduction de 6% a été constatée dans le groupe placebo.

→ **Augmentation de la sensibilité à l'insuline :**

Une augmentation de la sensibilité à l'insuline a été observée dans les deux groupes.

Dans le groupe Byetta®, cette augmentation atteint les 23% versus 10% dans le groupe placebo. La différence constatée n'est pas significative.

TOLERANCE A 16 SEMAINES :

Le traitement par Byetta® a été globalement bien toléré.

Cependant quelques effets indésirables ont été rapportés (tableau 9).

Les nausées ont représenté l'évènement indésirable le plus fréquent dans le groupe Byetta®.

Elles étaient en général légères à modérées, apparaissaient pour la plupart lors de l'augmentation de dose de 5 à 10 μ g 2x/J puis disparaissaient avec la poursuite du traitement.

L'incidence des hypoglycémies était semblable dans les deux groupes, il n'y a eu aucun cas d'hypoglycémie sévère.

Effets indésirables	Groupe Byetta® (n=121)	Groupe placebo (n=112)
Nausées	39,7%	15,2%
Rhinopharyngite	13,2%	8,0%
Vomissements	13,2%	0,9%
Hypoglycémies	10,7%	7,1%
Dyspepsie	7,4%	0,9%
Œdème	5,8%	8,0%
Céphalées	5,8%	4,5%
Diarrhées	5,8%	2,7%
Grippe	5,0%	4,5%

Tableau 9 : Résumé des effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude Zinman³⁸.

Enfin, 40 % des patients traités par Byetta® ont développé des anticorps anti-exénatide.

Lorsque le taux d'anticorps anti-exénatide était faible, cela n'a pas influé sur la fréquence et le type d'effets indésirables présentés, ni sur le taux d'HbA1c à 30 semaines.

3.1.2. Etudes versus insuline

3.1.2.1. Versus insuline glargine chez des diabétiques de type II insuffisamment contrôlés par l'association metformine/sulfamide³⁹

Il s'agit d'une étude internationale, multicentrique, de non-infériorité, randomisée en ouvert chez des patients dont le contrôle glycémique restait insuffisant ($7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10,0\%$) malgré un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant.

Le seuil de non infériorité a été fixé à 0,4%

Caractéristiques des patients :

	Exénatide	Insuline glargine
N	283	268
Age (années)	59,8 ± 8,8	58,0 ± 9,5
Sexe (% homme)	55	56,6
HbA1c (%)	8,2 ± 1,0	8,3 ± 1,0
IMC (kg/m ²)	31,4 ± 4,4	31,3 ± 4,6
Poids moyen (kg)	87,5 ± 16,9	88,3 ± 17,9
Glycémie à jeun (mg/dL)	182 ± 47	187 ± 52
Ancienneté du diabète (années)	9,9 ± 6,0	9,2 ± 5,7

Tableau 10 : Résumé des caractéristiques de base de la population de l'étude Heine³⁹.

- **critères secondaires :**

→ **proportion de patients ayant atteint un taux d'HbA1c ≤ 7% après 26 semaines**

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre Byetta® et insuline glargine (figure 14) dans la proportion de patients ayant atteint un taux d'HbA1c ≤ 7% (46% versus 48%).

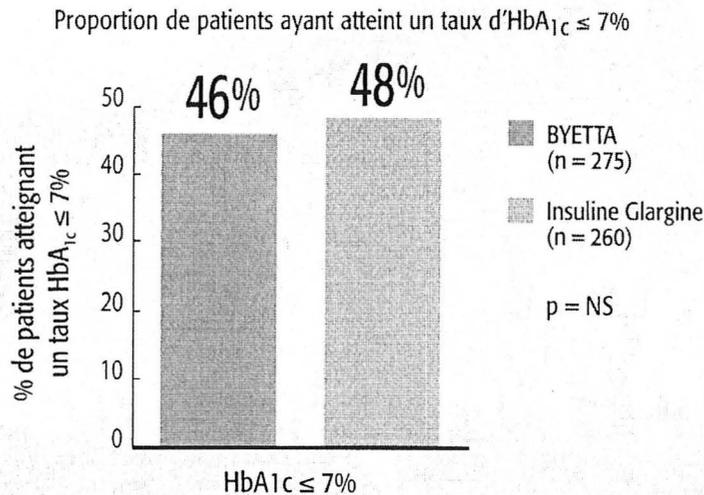


Figure 14 : Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c ≤ 7% après 26 semaines de traitement dans l'étude Heine³⁹. Extrait du fichier de communication des résultats de ces 3 études fourni par le laboratoire Lilly.

→ **Variation du poids sur 26 semaines :**

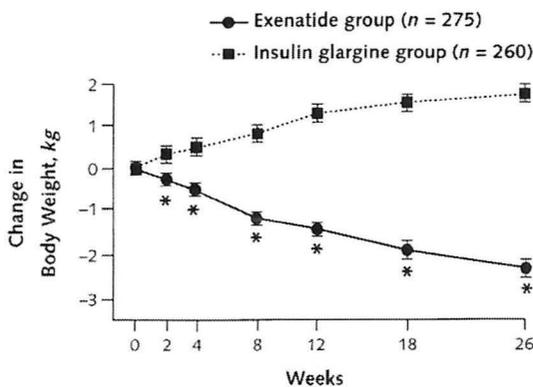


Figure 15 : Variation du poids sur 26 semaines dans l'étude Heine³⁹.

La différence d'évolution du poids moyen entre les deux traitements était statistiquement significative dès la deuxième semaine de traitement (figure 15). Une perte de poids progressive et maintenue a été constatée au cours des 26 semaines de traitements par Byetta® (-2,3 ± 0,2 kg), tandis qu'une prise de poids a été observée dans la population traitée par insuline glargine (+1,8 ± 0,2 kg).

→ **Variation de la glycémie à jeun après 26 semaines :**

La glycémie à jeun a diminué de façon significative dans les 2 groupes avec une réduction significativement plus importante avec l'insuline glargine : -1,4mmol/L pour le groupe Byetta® et -2,9mmol/L pour le groupe insuline glargine (figure 16).

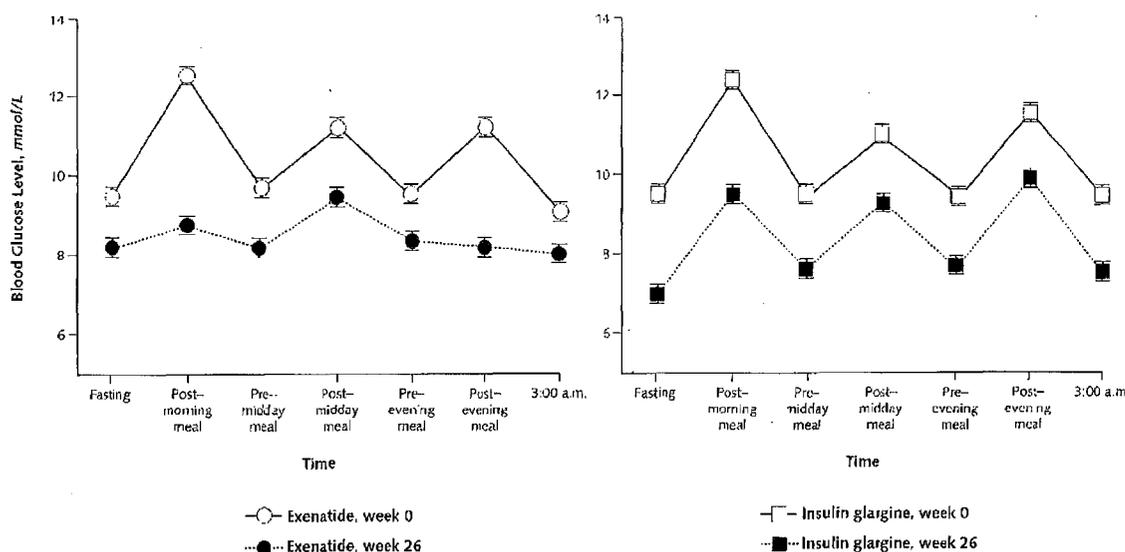


Figure 16 : Variation des différentes auto-mesures glycémiques journalières, à l'inclusion et après 26 semaines de traitement³⁹.

→Variation de la glycémie post-prandiale après 26 semaines :

Chez les patients traités par Byetta®, les glycémies post-prandiales (après le petit déjeuner et après le dîner) ont été significativement inférieures à celles des patients traités par insuline glargine (figure 16).

Néanmoins, la moyenne des glycémies sur 24 heures ne différait pas entre le groupe Byetta® et le groupe insuline glargine.

TOLERANCE

Le groupe Byetta® a présenté une incidence de nausées et de vomissements significativement plus importante que le groupe insuline glargine (tableau 11).

Les nausées sont constatées, en grande partie, lors des 8 premières semaines de l'étude puis disparaissent par la suite.

Des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés plus fréquemment dans le groupe Byetta®.

Aucune différence significative n'a été observée pour l'ensemble des épisodes d'hypoglycémie entre le groupe Byetta® et le groupe insuline glargine.

Cependant, la répartition nyctémérale des hypoglycémies diffère entre le groupe Byetta® et le groupe insuline glargine.

Les patients traités par Byetta® ont présenté une incidence des hypoglycémies nocturnes moindre par rapport aux patients traités par insuline glargine (21% versus 43%).

Toutefois, des hypoglycémies diurnes étaient plus fréquemment rapportées dans ce groupe.

Effets indésirables	Groupe Byetta® (n=282)	Groupe Insuline glargine (n=267)	P
Nausées	57,1%	8,6%	<0,001
Vomissements	17,4%	3,7%	<0,001
Céphalées	8,9%	8,6%	NS
Rhinopharyngite	7,8%	9,0%	NS
Diarrhées	8,5%	3,0%	0,006
Infection des voies respiratoires sup	5,3%	4,9%	NS
Douleur rachidienne	6,0%	3,0%	NS
Grippe	2,5%	5,6%	0,081
Sensation vertigineuse	5,3%	2,2%	0,075

Tableau 11 : Résumé des effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude Heine³⁹

Quatre patients de chaque groupe ont présenté un épisode d'hypoglycémie sévère, celui-ci a été réversible après administration orale de glucose.

Cette étude a également retrouvé 43% des patients traités par Byetta® développant des anticorps anti-exénatide. Cela n'a pas influé sur la fréquence et le type d'effets indésirables présentés, ni sur le taux d'HbA1c à 26 semaines.

3.1.2.2. Versus insuline aspart biphasique chez des diabétiques de type II insuffisamment contrôlés⁴⁰

Il s'agit d'une étude internationale, multicentrique, de non-infériorité, randomisée en ouvert chez des patients dont le contrôle glycémique restait insuffisant ($7,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 11,0\%$) malgré un traitement par l'association metformine/sulfamide hypoglycémiant.

Le seuil de non infériorité a été fixé à 0,4%

Caractéristique des patients :

	Exénatide	Insuline aspart
N	253	248
Age (années)	59 ± 9	58 ± 9
Sexe (% homme)	53	49
HbA1c (%)	8,6 ± 1,0	8,6 ± 1,1
IMC (kg/m ²)	30,6 ± 4,0	30,2 ± 4,2
Poids moyen (kg)	85,5 ± 15,7	83,4 ± 15,6
Ancienneté du diabète (années)	9,8 ± 6,3	10,0 ± 6,2

Tableau 12 : Résumé des caractéristiques de base de la population de l'étude Nauck⁴⁰.

insuline aspart biphasique dans la proportion de patients ayant atteint un taux d'HbA1c $\leq 7\%$, et ce en faveur du Byetta®, pour qui cette proportion atteint les 32% (figure 18).

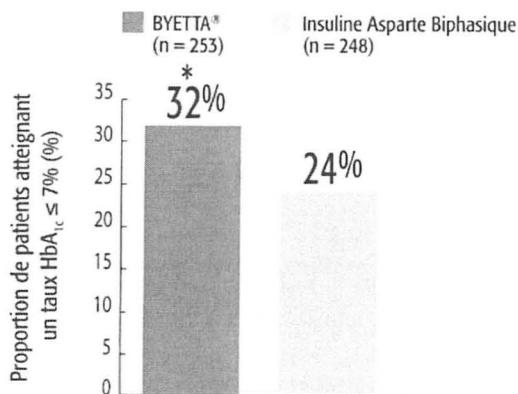


Figure 18 : Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c $\leq 7\%$ à 52 semaines dans l'étude Nauck⁴⁰. Extrait de la monographie de Byetta® du laboratoire Lilly-avril 2008.

→ **Variation du poids sur 52 semaines :**

La différence d'évolution du poids moyen entre les deux traitements était statistiquement significative dès la deuxième semaine de traitement (figure 19). Une perte de poids progressive et maintenue a été constatée au cours des 52 semaines de traitement par Byetta® (-2,5 \pm 0,2 kg), tandis qu'une prise de poids a été observée dans la population traitée par insuline aspart biphasique (+2,9 \pm 0,2 kg).

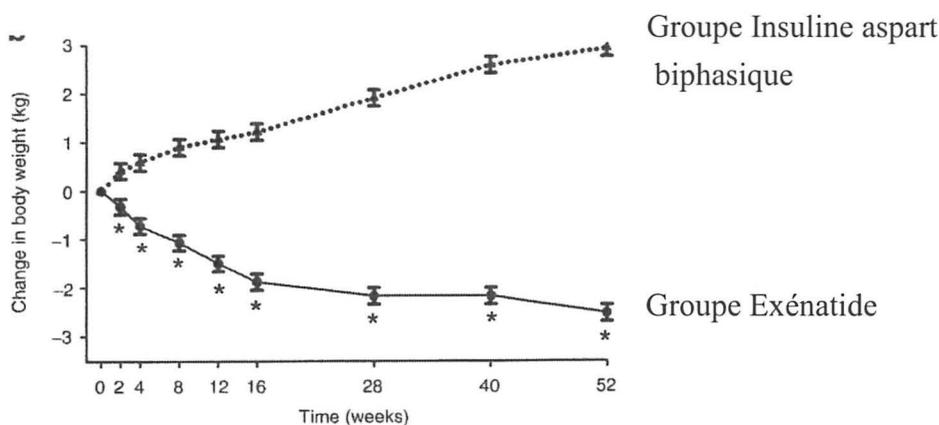


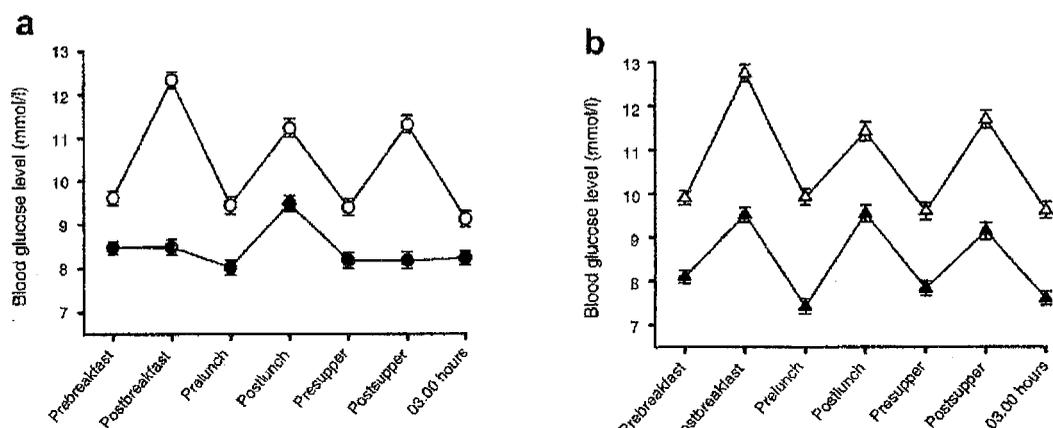
Figure 19 : Variation du poids sur 52 semaines dans l'étude Nauck⁴⁰.

→ **Variation de la glycémie à jeun après 52 semaines :**

La glycémie à jeun a diminué de façon significative dans les deux groupes : -1,8 mmol/L pour le groupe Byetta® et -1,7 mmol/L pour le groupe insuline aspart biphasique (figure 20).

→ **Variation de la glycémie post-prandiale après 52 semaines :**

Les excursions glycémiques des patients traités par Byetta® ont été significativement plus réduites après les trois repas comparé aux patients traités par insuline aspart (figure 20).



a : groupe exénatide (cercle vide = semaine 0 ; cercle plein = semaine 52)

b : groupe Insuline aspart biphasique (triangle vide = semaine 0 ; triangle plein = semaine 52)

Figure 20 : Variation des différentes auto-mesures journalières, à l'inclusion et après 52 semaines de traitement.

Toutefois, le groupe insuline aspart biphasique a présenté des glycémies moyennes inférieures à celles du groupe Byetta® avant le petit déjeuner, avant le déjeuner et à 3h du matin.

TOLERANCE

Le groupe Byetta® a présenté une incidence de nausées et de vomissements significativement plus importante que le groupe insuline aspart (tableau 13).

Les nausées et vomissements étaient d'intensité légère à modérée pour la plupart.

Des effets indésirables gastro-intestinaux ont été observés plus fréquemment dans le groupe Byetta®.

Effets indésirables	Groupe Byetta® (n=253)	Groupe Insuline aspart biphasique (n=248)
Nausées	33,2%	0,4%
Vomissements	15%	3,2%
Rhinopharyngite	11,1%	9,7%
Diarrhées	9,5%	2,0%
Grippe	7,1%	6,5%
Céphalées	4,7%	5,2%

Tableau 13 : Résumé des effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans l'étude Nauck⁴⁰.

Aucune différence significative n'a été observée pour l'ensemble des épisodes d'hypoglycémie entre le groupe Byetta® et le groupe Insuline aspart.

Cependant, les patients traités par Byetta® ont présenté une incidence d'hypoglycémies nocturnes moindre par rapport aux patients traités par insuline aspart (7% versus 25%).

Aucun cas d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté au cours de cette étude.

Il a été constaté que 45% des patients traités par Byetta® développaient des anticorps anti-exénatide. Cela n'a pas influé sur la fréquence et le type d'effets indésirables présentés, ni sur le taux d'HbA1c à 52 semaines.

3.1.3. Etude d'association à l'insuline chez des patients diabétiques de type II insuffisamment contrôlés par ADO + insuline⁴¹

Il s'agit d'une étude rétrospective sur des patients sélectionnés chez 3 endocrinologues privés. Les patients diabétiques de type II chez qui l'exénatide avait été introduit devaient être traité par insuline auparavant pour être inclus dans cette étude.

Les autres traitements anti diabétiques étaient poursuivis si nécessaire pendant toute la durée de l'étude.

Caractéristiques des patients :

N	134
Sexe (% homme)	44
Age (années)	60 ± 10
Ancienneté du diabète (années)	15,1 ± 8,1
HbA1c (%)	8,28 ± 1,55
Poids (kg)	110,2 ± 24,55
IMC (kg/m ²)	39,0 ± 11,9

Tableau 14 : résumé des caractéristiques de base de la population de l'étude Sheffield⁴¹.

Protocole :

Les patients étaient revus en consultation au moins un an après l'introduction de l'exénatide (14,6 mois en moyenne).

Les différents critères d'évaluation de l'efficacité étaient mesurés lors de cette consultation.

Résultats :

EFFICACITE

- **critère principal : variation du taux d'HbA1c à 1 an :**

L'introduction de l'exénatide a permis une diminution moyenne du taux d'HbA1c de 0,87% après 1 an de traitement (tableau 15).

La diminution du taux d'HbA1c a été constatée avec l'introduction de l'exénatide bien qu'il y ait eu une diminution significative de l'utilisation des autres antidiabétiques pendant toute la durée de l'étude.

La proportion de patients recevant de l'insuline rapide a diminué de 45%.

Les doses quotidiennes d'insuline rapide ont été réduites de 35 % en moyenne.

Le nombre d'injections quotidiennes d'insuline a été divisé par deux.

Le nombre de patients traités par sulfamides hypoglycémiantes a diminué de 22 à 9% (p=0,0088).

Les doses quotidiennes de sulfamides ont été réduites de 75% en moyenne.

Il n'y a pas eu de changement significatif dans l'utilisation ou le dosage des thiazolidinediones, des glinides ou de la metformine.

	A l'inclusion	Après 1 an de traitement par l'exénatide
HbA1c (%)	8,39±1,54	7,52±1,15
Proportion de patients atteignant une HbA1c ≤ 7% (%)	16	37
Poids (kg)	111,1 ± 24,30	105,9 ± 24,48
IMC (kg/m ²)	38,97 ± 6,94	37,04 ± 7,0
Cholestérol total (mg/dL)	154 ± 36	149 ± 38
Triglycérides (mg/dL)	149 ± 72	143 ± 97

Tableau 15 : résumé des résultats obtenus après un an de traitement par exénatide dans l'étude Sheffield⁴¹.

- **Critères secondaires :**

→ **Proportion de patients atteignant un taux d'HbA1c ≤ 7% après 1 an :**

Cette proportion a augmenté significativement : de 16 à 37% (tableau 15).

→ **Variation du poids sur 1 an:**

L'introduction de l'exénatide a conduit à une perte de poids statistiquement significative, de -5,2 kg en moyenne après 1 an de traitement (tableau 15).

Il a été constaté une perte de poids de 4,8% (±6,4%) par rapport au poids initial.

39,5% des patients ont perdu au moins 5% de leur poids initial.

22,4% des patients ont perdu au moins 10% de leur poids initial.

→ **Variation de l'IMC sur 1 an :**

Il a été constaté une réduction moyenne de l'IMC de 1,93kg/m² (tableau 15).

→ **Variation du profil lipidique à 1 an :**

L'introduction de l'exénatide a conduit à une réduction significative du cholestérol total, -5 mg/dL, ainsi que des triglycérides, -6 mg/dL (tableau 15).

TOLERANCE

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient d'ordre gastro-intestinal.

Le recueil révèle que 42% de la population totale et 26% de la population ayant mené l'étude à terme ont présenté des effets indésirables.

7% des patients ont présenté des vomissements qui ont nécessité pour la majorité un arrêt du traitement.

Des épisodes d'hypoglycémies ont été rapportés chez 10,5% des patients avec seulement un épisode d'hypoglycémie sévère.

Un arrêt de traitement par exénatide a été constaté chez 36% des patients. Les différentes raisons d'arrêt de l'exénatide sont résumées dans le tableau 16.

Causes d'arrêt de l'exénatide	Nombre de cas sur 134
Effets indésirables gastro-intestinaux	27
Manque d'efficacité	6
Aucune raison particulière	6
Coût	2
Choix du patient	2
Hypoglycémie	1
Allergie	1
Rétention urinaire	1
Diagnostic de gastroparesie	1
Diagnostic de cancer	1

Tableau 16 : Résumé des causes d'arrêt de traitement par exénatide dans l'étude Sheffield⁴¹.

3.2. Etudes de pharmaco-économie évaluant le rapport coût-efficacité de l'exénatide

3.2.1. Comparaison des conséquences pharmaco-économiques à court terme de l'exénatide à deux types d'insuline : insuline glargine et insuline intermédiaire NPH aux USA^o

Caractéristiques des patients :

Ce sont des patients diabétiques de type II, insuffisamment contrôlés par une bithérapie associant metformine et sulfamide hypoglycémiant à doses optimales.

Il n'existe actuellement aucune étude comparant l'action de l'exénatide à celle de l'insuline NPH. Pour permettre une comparaison d'action à court terme de ces deux traitements, une étude de Riddle⁴² comparant l'insuline NPH à l'insuline glargine, comportant des données similaires (protocole de l'étude, données démographiques) à l'étude de Heine³⁹ comparant l'exénatide à l'insuline glargine a été sélectionnée.

	Insuline NPH	Insuline glargine	Exénatide
N	389	267	282
Age (années)	56 ± 8,9	58 ± 9,5	59,8 ± 8,8
Sexe (% homme)	56	57	55
Ancienneté du diabète (années)	9,0 ± 5,6	9,2 ± 5,7	9,9 ± 6,0
IMC (kg/m ²)	32,2 ± 4,8	31,3 ± 4,6	31,4 ± 4,4
HbA1c (%)	8,6 ± 0,9	8,3 ± 1,0	8,2 ± 1,0
Glycémie à jeun (mg/dL)	194 ± 47	187 ± 52	182 ± 47

Tableau 17 : Résumé des caractéristiques de base de la population des études Riddle⁴² et Heine³⁹

Protocole:

La durée de ces études était de 24 semaines.

Ce sont les résultats de ces deux études qui ont été utilisés pour évaluer le rapport coût/efficacité de l'exénatide par rapport aux deux types d'insuline.

Résultats :

Dans cette étude l'efficacité de tel ou tel traitement est tout d'abord mesurée par sa capacité à diminuer le taux d'HbA1c. Elle est évaluée par rapport au coût de chaque traitement.

Les résultats ont révélé que pour 100 dollars dépensés en exénatide, insuline glargine ou NPH, la réduction observée du taux d'HbA1c était respectivement de 0,091%, 0,655 % et 0,201%.

Dans un second temps l'efficacité de tel ou tel traitement a été évaluée par sa capacité à réduire le poids corporel.

Les résultats ont révélé que pour 100 dollars dépensés en exénatide, la perte de poids observée était de 0,19 kg, tandis que l'utilisation d'insuline glargine ou NPH était associée à une prise de poids.

Rapport coût/efficacité :

Il est déterminé par le ratio ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) de la différence des coûts médicaux directs entre les deux traitements comparés par la différence d'efficacité.

L'ICER de l'exénatide obtenu, quand le critère d'efficacité retenu est la réduction du taux d'HbA1c, est de -1 968 versus insuline NPH, et de -65 520 versus insuline glargine.

Les deux types d'insuline paraissent donc avoir un meilleur rapport coût-efficacité dans le contrôle glycémique par rapport à l'exénatide.

En revanche, l'ICER de l'exénatide obtenu, quand le critère d'efficacité retenu est la réduction du poids corporel, est de 235 versus insuline NPH, et de 128 versus insuline glargine.

L'exénatide paraît donc avoir un meilleur rapport coût-efficacité dans la réduction pondérale par rapport aux deux types d'insulines étudiées.

Il faut souligner qu'il existe plusieurs limites dans cette étude notamment que les données d'efficacité de l'insuline NPH ne sont pas issues d'une étude spécifique comparant l'exénatide à celle-ci.

De plus cette étude ne prend pas en compte les bénéfices (en termes d'efficacité et de coût) que pourrait apporter à long terme la perte de poids due à l'exénatide.

3.2.2. Evaluation des conséquences pharmaco-économiques à long terme de l'utilisation de l'exénatide

Ces études ont permis de déterminer les conséquences cliniques et économiques à long terme de l'utilisation de l'exénatide.

L'exénatide étant une molécule récente, l'observation des effets au long cours est impossible. Pour remédier à cela, plusieurs chercheurs se sont servi d'un système de modélisation informatique : le « CORE Diabetes Model » (CDM)⁴³ permettant de simuler les conséquences à long terme de l'utilisation de tel ou tel traitement dans le diabète de type II.

Une analyse avait précédemment permis de valider l'utilisation du CDM affirmant qu'il était capable de reproduire des données de la vie réelle⁴⁴. Il se base sur des probabilités d'apparition de complications du diabète issues de publications récentes, en particulier de l'étude UKPDS⁴⁵.

Il permet d'évaluer les complications à long terme, l'espérance de vie, la qualité de vie et les coûts médicaux directs.

Trois études de pharmaco-économie publiées (détaillées ci-dessous) sur l'utilisation de l'exénatide au long cours ont utilisé ce même model.

Le but de ces études était d'évaluer si le coût important de ce nouveau médicament pouvait être compensé par des bénéfices apportés à long terme associés à une réduction des dépenses de soins totales (hospitalisations, examens, interventions...)

3.2.2.1. Evaluation de l'adjonction de l'exénatide à des patients diabétiques de type II insuffisamment contrôlés par metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant aux USA⁴⁶

Caractéristiques des patients :

N	314
Age (années)	56 ± 10
Sexe (% homme)	63
Ancienneté du diabète (années)	7 ± 6
HbA1c (%)	8,3 ± 1,0
Pression artérielle systolique (mmHg)	128,6 ± 13,7
IMC (kg/m ²)	34 ± 6
Cholestérol total (mg/dL)	185,9 ± 39,3
HDL-c (mg/dL)	38 ± 9,1
LDL-c (mg/dL)	115,1 ± 35,7
Triglycérides (mg/dL)	239 ± 181,6
Antécédents d'AVC (%)	8,4
Angor (%)	11,2
Antécédents d'IDM (%)	15,0
Insuffisance cardiaque (%)	11,8
Fibrillation auriculaire (%)	0,75
Hypertrophie ventriculaire gauche (%)	4,2
Pathologies vasculaires périphériques (%)	14
Présence d'une microalbuminurie (%)	28,2
Présence d'une protéinurie (%)	7,6
Insuffisance rénale terminale (%)	0,4
Rétinopathie diabétique (%)	39,0
Neuropathie périphérique (%)	40,0
« pied diabétique » (%)	10,5
Patients traités par IEC/ARA II (%)	50,0
Patients traités par statine (%)	45,0
Patients traités par aspirine (%)	45,6

Tableau 18 : Caractéristiques de la cohorte produite pour la simulation de Minshall⁴⁶

Ce sont des patients diabétiques de type II insuffisamment contrôlés par metformine seule, sulfamide seul, ou par une association des deux, toujours à doses optimales.

La base de données est extraite des 3 études de phase III comparant l'exénatide au placebo sur 30 semaines^{34,35,36} ainsi que de l'extension à 82 semaines³⁷.

Il est nécessaire de connaître les données démographiques, les complications préexistantes ainsi que la présence de traitements associés dans la cohorte produite pour la modélisation (tableau 18).

Protocole :

Les effets de l'adjonction de l'exénatide constatés dans l'étude d'extension³⁷ sur 82 semaines des 3 études versus placebo^{34,35,36} ont été utilisés dans la simulation à long terme (tableau 19).

	Exénatide 10µg
Variation de l'HbA1c (%)	-1,1 ± 1,3
Variation de pression artérielle systolique (mmHg)	-1,3 ± 16,4
Variation du cholestérol total (mg/dL)	-2,4 ± 35,1
Variation en LDL-c (mg/dL)	-1,6 ± 31,9
Variation en HDL-c (mg/dL)	4,6 ± 7,8
Variation en Triglycérides (mg/dL)	-39 ± 153
Variation de l'IMC (kg/m ²)	-1,5 ± 2,0

Tableau 19 : Résumé des résultats obtenus dans l'étude d'extension de Blonde³⁷

Ces résultats sont utilisés pour évaluer les conséquences d'un traitement par exénatide pendant 30 ans.

Résultats :

Dans cette étude c'est la mesure de la QALY (Quality-Adjusted Life Expectancy) combinant qualité et espérance de vie qui est utilisée pour évaluer l'efficacité de ce traitement.

Cette étude a mis en évidence une augmentation de l'espérance de vie grâce à l'adjonction de l'exénatide (9,63 années) par rapport à aucune thérapie ajoutée (9,10 années).

Ce qui amène à une QALY également plus élevée dans le groupe exénatide (6,33 versus 5,81 QALY).

De plus, cette étude a révélé que 30 ans d'addition d'exénatide au traitement par metformine et/ou sulfamide, avait un impact significatif sur la réduction de l'incidence d'IDM, de pathologies oculaires, rénales ainsi que de neuropathie.

Coût médicaux directs :

Les coûts médicaux directs observés avec l'exénatide (\$86 281 par patient) sont plus élevés que sans traitement surajouté (\$67 531 par patient).

Rapport coût/efficacité à long terme :

Il est déterminé par le ratio ICER de la différence des coûts médicaux directs par la différence de QALY. Cela représente le coût d'une unité de QALY gagnée grâce au nouveau traitement.

L'ICER à 30 ans est évalué à \$36 133/QALY.

Le bénéfice apporté à long terme par l'adjonction de l'exénatide à des patients diabétiques de type II insuffisamment contrôlés par metformine et/ou sulfamide hypoglycémiant paraît compenser le coût important de ce traitement.

3.2.2.2. Comparaison de l'exénatide à l'insuline glargine chez des patients diabétiques de type II

➤ Première étude par Ray au Royaume Uni⁴⁷

Caractéristiques des patients :

Ce sont des patients diabétiques de type II insuffisamment contrôlés par une bithérapie associant metformine et sulfamide hypoglycémiant à doses optimales.

La base de données est extraite de l'étude de Heine RJ³⁹, comparant l'exénatide à l'insuline glargine détaillée précédemment.

Il est nécessaire de connaître les données démographiques, les complications préexistantes ainsi que la présence de traitements associés dans la cohorte produite pour la simulation (tableau 20).

N	549
Sexe (% homme)	55,7
Age (années)	58,9 ± 9,18
IMC (kg/m ²)	31,33± 4,52
Ancienneté du diabète (années)	10 ± 5,84
HbA1c (%)	8,21 ± 0,97
Pression artérielle systolique (mmHg)	137,25 ± 17,28
Cholestérol total (mg/dL)	188,03 ± 38,7
HDL-c (mg/dL)	46,63 ± 10,449
LDL-c (mg/dL)	106,94 ± 33,282
Triglycérides (mg/dL)	199,12 ± 150,44
Antécédents d'IDM (%)	5,1
Antécédents d'AVC (%)	0,2
Présence d'une microalbuminurie (%)	0,4
Présence d'une rétinopathie (%)	5,5
Présence d'un œdème maculaire (%)	0,5
Neuropathie périphérique (%)	12,8
Patients traités par IEC/ARAII (%)	39,3
Patients traités par statine (%)	34,4
Patients traités par aspirine (%)	11,1

Tableau 20 : Caractéristiques de la cohorte produite pour la simulation de Ray⁴⁷

Protocole :

Les effets de l'exénatide et de l'insuline glargine constatés dans l'étude de Heine³⁹ sont utilisés pour la simulation à long terme (tableau 21).

	Exénatide	Insuline glargine
Variation de l'HbA1c (%)	-0,99	-1,07
Variation de pression artérielle systolique (mmHg)	-4,15	-0,57
Variation du cholestérol total (mg/dL)	-3,47	-0,39
Variation en LDL-c (mg/dL)	-1,54	5,80
Variation en HDL-c (mg/dL)	1,54	1,54
Variation en Triglycérides (mg/dL)	-15,04	-30,08
Variation de l'IMC (kg/m ²)	-0,80	0,55
Proportion de nausées (%)	57,1	8,6
Total des épisodes d'hypoglycémies*	693,94	584,37

*nombre d'événements annuels pour 100 patients

Tableau 21 : Résumés des résultats obtenus dans l'étude de Heine³⁹

Un horizon de temps de 35 ans a été choisi dans cette analyse, de façon à relever toute complication probable à long terme, les coûts associés ainsi que l'impact sur l'espérance de vie.

Résultats :

Comparé à l'insuline glargine, le traitement par exénatide induit une augmentation de l'espérance de vie ainsi que de la qualité de vie.

Dans cette étude c'est également la mesure de la QALY qui est utilisée pour évaluer l'efficacité de ce traitement.

L'augmentation de la qualité et de l'espérance de vie induite par l'utilisation de l'exénatide à la place de l'insuline glargine est évaluée à 0,442 QALYs.

Cette disparité est attribuée en grande partie à la différence d'évolution du poids et à l'impact de la perte de poids sur la qualité de vie.

L'évaluation de l'incidence des complications du diabète à long terme chez les patients traités par exénatide a révélé une incidence de complications et de décès d'origine cardio-vasculaires moindre par rapport au traitement par insuline glargine (tableau 22).

Cependant, l'incidence de complications rénales ainsi que de « pied diabétique » a été plus importante dans le groupe exénatide.

Complications	Incidence des complications du diabète (%)		
	Exénatide	Insuline glargine	différence
Rétinopathie diabétique	2,41 ± 0,47	2,33 ± 0,46	0,08
Perte de vision sévère	8,82 ± 0,92	8,69 ± 0,91	0,14
Microalbuminurie	37,96 ± 1,48	37,91 ± 1,55	0,05
Protéinurie	13,47 ± 1,04	13,31 ± 1,11	0,17
Insuffisance rénale terminale	4,35 ± 0,65	4,27 ± 0,63	0,08
Premier ulcère de pied	27,17 ± 1,42	27,20 ± 1,39	-0,03
Première amputation due à un ulcère	6,62 ± 0,87	6,75 ± 0,86	-0,13
Insuffisance cardiaque	33,28 ± 1,46	33,81 ± 1,58	-0,53
IDM	31,35 ± 1,53	31,96 ± 1,44	-0,61
AVC	14,52 ± 1,11	15,10 ± 1,15	-0,57
Décès par insuffisance cardiaque	18,49 ± 1,23	18,74 ± 1,27	-0,25
Décès par IDM	22,57 ± 1,46	22,89 ± 1,23	-0,32
Décès par AVC	5,13 ± 0,66	5,25 ± 0,74	-0,12

Tableau 22 : Comparaison de l'incidence des complications du diabète à long terme entre l'exénatide et l'insuline glargine dans l'étude Ray⁴⁷

Coûts médicaux directs à long terme :

Le calcul des coûts médicaux directs comprenant le coût du médicament ainsi que le coût des complications a révélé que le traitement par exénatide était plus coûteux que celui par insuline glargine.

Rapport coût/efficacité à long terme :

Il est également déterminé par le ratio ICER de la différence des coûts médicaux directs par la différence de QALY.

Ce ratio a déterminé un coût de £22 420 par unité de QALY gagné attribué au traitement par exénatide par rapport au traitement par insuline glargine.

Bien que l'utilisation de l'exénatide soit associée à une augmentation des coûts médicaux directs, le gain obtenu en qualité et en espérance de vie compense ces dépenses.

Le traitement par exénatide a donc été évalué dans cette étude comme ayant un bon rapport coût-efficacité.

➤ **Seconde étude par Woehl au Royaume Uni⁴⁸**

Protocole :

Cette seconde étude a également comparé l'effet au long cours de l'exénatide à celui de l'insuline glargine, et ceci dans les mêmes conditions que l'étude de RAY⁴⁷.

La base de données était également issue de l'étude de Heine RJ³⁹.

Toutefois, un autre système de modélisation informatique a été utilisé dans cette étude : le « DES : Discrete Events Simulation » semblable au CDM, utilisant également les résultats de l'étude UKPDS.

Un recul de 40 ans a été réalisé pour l'analyse.

Résultats :

Les résultats constatés dans cette étude sont totalement opposés à ceux exposés ci-dessus.

L'ICER est évalué à -£4 579 QALY gagné. Ce qui traduit une infériorité du rapport coût-efficacité de l'exénatide par rapport à l'insuline glargine.

Cette disparité de résultats proviendrait du fait que cette deuxième analyse n'ait pas pris en compte l'effet bénéfique de la perte de poids sur certains facteurs à long terme.

Les variations de pression artérielle, de cholestérol total, de taux de LDL-c ainsi que de taux d'HDL-c constatés dans l'étude de RAY ne sont pas prises en compte dans cette étude, ce qui influe fortement sur l'incidence des complications à long terme et par conséquent sur l'efficacité.

3.2.2.3. Comparaison de différentes alternatives thérapeutiques à l'exénatide aux USA⁴⁹

Caractéristiques des patients :

Ce sont des diabétiques de type II insuffisamment contrôlés par une monothérapie par metformine à doses optimales, nécessitant une diminution de 1 à 2% du taux d'HbA1c.

Les caractéristiques de la population (tableau 23) sont extraites de l'étude UKPDS, elles sont modifiées de façon à obtenir une cohorte obèse avec un IMC moyen de 35 ± 3 kg/m².

	Cohorte obèse
Age (années)	53 ± 10
Ancienneté du diabète (années)	8 ± 5
Sexe (% homme)	50
HbA1c (%)	8,5 ± 1
Pression artérielle systolique (mmHg)	145 ± 10
Cholestérol total (mg/dL)	217 ± 30
HDL-c (mg/dL)	41 ± 5
LDL-C (mg/dL)	144 ± 20
Triglycérides (mg/dL)	230 ± 30
IMC (kg/m ²)	35 ± 3
Fumeurs (%)	20
Nombre de cigarettes /jours	10
Consommation d'alcool (fréquence par semaine)	5
Antécédents d'IDM (%)	0
Antécédents d'angor (%)	0
Antécédents de pathologies vasculaires périphériques (%)	0
Antécédents d'AVC (%)	0
Insuffisance cardiaque (%)	0
Fibrillation auriculaire (%)	3
Hypertrophie ventriculaire gauche (%)	3
Présence d'une microalbuminurie (%)	18
Présence d'une protéinurie (%)	2
Insuffisance rénale terminale (%)	0
Rétinopathie diabétique (%)	36

Tableau 23 : Caractéristiques de la cohorte obèse produite pour la simulation de Watkins⁴⁹

Protocole:

D'après les conclusions apportées par l'étude d'extension de Blonde³⁷ détaillée plus haut, la cohorte est programmée pour perdre 8,5% de son poids initial grâce au traitement par exénatide. Le but de cette étude était d'évaluer quels seront les conséquences à long terme de cette perte de poids.

Cette simulation est comparée à celles obtenues avec l'utilisation d'alternatives thérapeutiques à l'exénatide : insuline glargine, pioglitazone, glibenclamide et placebo.

Un horizon de temps de 30 ans a été choisi dans cette analyse.

Résultats :

Dans cette étude, l'efficacité de l'exénatide est également évaluée par la mesure de la QALY et la rentabilité de ce nouveau traitement par l'ICER.

L'introduction de l'exénatide a conduit à une augmentation de la qualité ainsi que de l'espérance de vie par rapport aux autres alternatives thérapeutiques.

L'augmentation de la QALY obtenue avec l'exénatide est de 1,3 versus insuline glargine, 1,0 versus glibenclamide, 1,7 versus pioglitazone et de 1,2 versus placebo.

Coûts médicaux directs à long terme :

Cette simulation prévoit une réduction de 11% des coûts liés aux complications cardiovasculaires avec le traitement par exénatide par rapport aux autres traitements étudiés.

Cette disparité est attribuée à la perte de poids présumée, à laquelle est associée une diminution de la pression artérielle, du LDLc ainsi que des triglycérides.

Cependant, les traitements par insuline glargine et par glibenclamide permettent une réduction plus importante des coûts à long terme de prise en charge de néphropathies et de neuropathies diabétiques.

Rapport coût-efficacité à long terme :

Le gain en QALY se traduit par un rapport coût-efficacité meilleur avec l'exénatide qu'avec les autres traitements étudiés.

Avec un recul de 30 ans, l'ICER atteint les \$13 000 par unité de QALY gagné versus insuline glargine, \$32 000 versus glibenclamide et \$16 000 versus placebo.

L'exénatide a également été évalué supérieur en coût-efficacité par rapport à un traitement par pioglitazone.

3.3. Résumé des résultats des essais cliniques

Etudes versus placebo :

Etude (durée en semaines) [traitement de base]	Thérapie adjuvante	Nombre de patients		Taux moyen d'HbA1c (%)		Patients dont HbA1c ≤ 7% à la fin de l'étude (%)	Poids moyen (kg)	
		Total	HbA1c ≥ 7%	A l'inclusion	Variation		A l'inclusion	Variation
De Fronzo et al. (30) [MET]	Byetta 5 µg	110	100	8,3	-0,40	27	100	-1,6
	Byetta 10 µg	113	103	8,2	-0,78	40	101	-2,8
	Placebo	113	100	8,2	+0,08	11	100	-0,3
Buse et al. (30) [SULF]	Byetta 5 µg	125	116	8,5	-0,46	27	95	-0,9
	Byetta 10 µg	129	120	8,6	-0,86	34	95	-1,6
	Placebo	123	117	8,7	+0,12	8	99	-0,6
Kendall et al. (30) [MET+SULF]	Byetta 5 µg	245	235	8,5	-0,55	24	97	-1,6
	Byetta 10 µg	241	230	8,5	-0,77	30	98	-1,6
	Placebo	247	238	8,5	+0,23	7	99	-0,9
Blonde et al. (82) [MET et /ou SULF]	Byetta 10 µg	314	-	8,3	-1,1%	48	99	-4,4
Zinman et al. (16) [THIAZ±MET]	Byetta 10 µg	121	-	7,9	-0,89	62	97,5	-1,75
	Placebo	112	-	7,9	+0,09	16	96,9	-0,24

Tableau 24 : Résumé des résultats obtenus dans les études exénatide versus placebo^{34,35,36,37,38}

Etudes versus insuline :

Etude (durée en semaines) [traitement de base]	Thérapie adjuvante	Nombre de patients		Taux moyen d'HbA1c (%)		Patients dont HbA1c ≤ 7% à la fin de l'étude (%)	Poids moyen (kg)	
		Total	HbA1c ≥ 7%	A l'inclusion	Variation		A l'inclusion	Variation
Heine et al. (26) [MET+SULF]	Byetta 10 µg	275	-	8,2	-1,11	46	87,5	-2,3
	Insuline	260	-	8,3	-1,11	48	88,3	+1,8
	glargine							
Nauck et al. (52) [MET+SULF]	Byetta 10 µg	253	-	8,6	-1,04	32	85,5	-2,5
	Insuline	248	-	8,6	-0,89	24	83,4	+2,9
	aspart							

Tableau 25 : Résumé des résultats obtenus dans les études exénatide versus insuline^{39,40}

Etude d'association à l'insuline :

Etude (durée en semaines) [traitement de base]	Thérapie adjuvante	Nombre de patients		Taux moyen d'HbA1c (%)		Patients dont HbA1c ≤ 7% à la fin de l'étude (%)	Poids moyen (kg)	
		Total	HbA1c ≥ 7%	A l'inclusion	Variation		A l'inclusion	Variation
Sheffield et al. (63) [ADO+Insuline]	Byetta 10µg	76	-	8,39	-0,87	37	111,1	-5,2

Tableau 26 : Résumé des résultats obtenus dans l'étude d'association de l'exénatide à l'insuline⁴¹

Etudes de pharmaco-économie :

Etude (traitements de base)	Thérapie adjuvante	Comparateur	Pays	Période de recul	Modèle utilisé pour la simulation	QALYs gagné par rapport au comparateur	ICER (cout d'1 QALY gagné)
Edwards et al. (MET+SULF)	Byetta 10µg	Insuline NPH	USA	24 semaines	-	-	-
Minshall et al. (MET et/ou SULF)	Byetta 10µg	Placebo	USA	30 ans	CDM	0,519	\$ 36 133
Ray et al. (MET+SULF)	Byetta 10µg	Insuline glargine	UK	35 ans	CDM	0,442	£22 420
Woehl et al. (MET+SULF)	Byetta 10µg	Insuline glargine	UK	40 ans	DES	-0,865	-£4 579
Watkins et al. (MET)	Byetta 10µg	Placebo	USA	30 ans	CDM	1,2	\$16 000
		I. glargine	USA	30 ans	CDM	1,3	\$13 000
		Pioglitazone	USA	30 ans	CDM	1,7	dominant
		Glibenclamide	USA	30 ans	CDM	1,0	\$32 000

Tableau 27 : Résumé des résultats obtenus dans les études de pharmaco-économie^{n,46,47,48,49}

PARTIE II : ETUDE DE TERRAIN
EVALUANT L'EFFICACITE AINSI QUE LA
TOLERANCE DU BYETTA[®] APRES 3 MOIS
DE TRAITEMENT

Après avoir détaillé les études publiées actuellement sur le Byetta®, il en ressort qu'aucune étude n'a été effectuée sur une population réelle de diabétiques.

Les essais cliniques ont été réalisés sur des populations « choisies », poursuivant une certaine stratégie thérapeutique, avec des valeurs seuils d'HbA1C initial.

Il n'existe donc aucune étude sur le terrain, en situation réelle, d'introduction du Byetta® chez des diabétiques de type II en échec thérapeutique, quelle que soit leur stratégie thérapeutique en cours ainsi que leur degré de déséquilibre glycémique.

De plus, aucune étude n'a été réalisée sur des sujets diabétiques Français.

D'après les multiples actions de cette nouvelle classe d'antidiabétiques détaillées précédemment, les incrétino-mimétiques paraissent très prometteurs dans le traitement du diabète de type II.

Mais qu'en est-il en situation réelle de traitement? Apportent-ils un réel bénéfice par rapport aux traitements préexistants?

Cette étude a donc pour but d'étudier la mise en place d'un traitement par Byetta® en situation réelle, chez des patients diabétiques de type II déséquilibrés, en échec thérapeutique, hospitalisés dans le service de diabétologie du CHU de Grenoble.

1. MATERIEL ET METHODE

1.1. Objectifs

Les objectifs principaux sont :

- **L'évaluation de l'efficacité du Byetta® après 3 mois de traitement :**

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité est la diminution du taux d'HbA1c, meilleur reflet du contrôle glycémique.

Les critères secondaires sont :

- la perte de poids.
- la baisse de l'IMC.
- l'augmentation de la QDV (mesurée et subjective).

Une efficacité perçue par le patient grâce aux auto-mesures glycémiques sera aussi prise en compte ainsi qu'une efficacité subjective sur la satiété.

- **L'évaluation du profil des patients répondeurs à ce nouveau traitement par 2 paramètres : la diminution de l'HbA1c ainsi que la perte de poids.**

Les patients sont considérés répondeurs au Byetta® sur le critère principal « diminution du taux d'HbA1c » lorsque la diminution est $\geq 0,5\%$ en 3 mois de traitement par Byetta®.

Les patients sont considérés répondeurs au Byetta® sur le critère secondaire « perte de poids » lorsque la perte est $\geq 5\%$ du poids corporel initial.

- **L'évaluation de la tolérance grâce aux déclarations d'effets indésirables.**

L'objectif secondaire est l'évaluation du rapport coût-efficacité du Byetta®.

Cela consiste à évaluer l'effet bénéfique du Byetta® en terme de contrôle glycémique, de perte de poids, de qualité de vie, par rapport à l'augmentation des dépenses médicamenteuses occasionnée par l'utilisation de ce nouveau traitement.

1.2. Protocole

1.2.1. Méthodologie

C'est une étude de phase IV, rétrospective, unicentrique.

Les données cliniques ont été recueillies à partir des comptes-rendus d'hospitalisation des patients, des archives informatiques, ainsi que des observations pharmaceutiques réalisées dans le service.

La fiche de recueil de données est visible en Annexe I.

L'évolution de chaque patient pendant l'hospitalisation a été observée sur le logiciel informatique « cristallnet » du CHU de Grenoble, sur les pancartes infirmières, les résultats des examens biologiques, les prescriptions des médecins...

Après 3 mois de traitement, un suivi de chaque patient inclus dans l'étude a été effectué par appel téléphoniques. Les appels étaient destinés aux patients en priorité, puis aux diabétologues et médecins traitants afin de compléter les informations manquantes (HbA1c, modifications de traitement...).

La fiche de recueil utilisée pour le suivi après 3 mois de traitements est visible en Annexe II.

Les informations recueillies lors des consultations de suivi des patients par les diabétologues du service ont également été utilisées pour compléter ce recueil.

M0:hospitalisation

M1

M3 : appel téléphonique

Byetta 5µg + ttt associés	Byetta 5µg + ttt associés	Byetta 10µg + ttt associés
Autres stratégies antidiabétiques		

ttt= traitement

1.2.2. Caractéristiques de la population d'inclusion

Critères d'inclusion : tout patient ayant bénéficié de l'introduction du Byetta® lors de son hospitalisation dans le service de diabétologie du CHU de Grenoble, quand la date d'hospitalisation était comprise entre le 1er Avril 2008 et le 31 Aout 2008 inclus (N=71).

Les patients, en échec thérapeutique, étaient hospitalisés pour 2 raisons :

- A la demande du médecin traitant ou du diabétologue de ville, pour une introduction du Byetta®, devant la présence d'une hyperglycémie chronique et/ou d'un surpoids persistant.
- Devant la nécessité d'une prise en charge d'un déséquilibre hyperglycémique.

Les patients diabétiques de type I ainsi que les diabètes MODY ont été exclu de ce recueil.

1.2.3. Les statistiques

Le logiciel « statview » a été utilisé pour effectuer les analyses statistiques.

Les résultats statistiques ont permis de déterminer la significativité d'une variation ainsi que comparer plusieurs groupes entre eux. Le seuil de significativité est fixé à $p < 0,05$.

Un dernier calcul statistique nommé « régression logistique » a été effectué en vue de déterminer le profil des patients répondeurs au Byetta®. Le seuil de significativité est dans ce cas fixé à $p < 0,25$.

Les principales données utilisées pour les calculs statistiques sont visibles en Annexe III.

2. RESULTATS

2.1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION D'INCLUSION

2.1.1. Caractéristiques démographiques

N	71
Age (années)	60 ± 10
Sexe (% homme)	45
Poids (kg)	92 ± 18
Taille (cm)	166 ± 10
IMC (kg/m ²)	34 ± 6
Diabète de type II (%)	97
Ancienneté du diabète (années)	14 ± 9
HbA1c (%)	9,76 ± 1,95
Nombre de facteurs de risque cardiovasculaire	4 ± 1
Age (%)	69
Diabète (%)	100
Tabac (%)	25
Antécédents familiaux (%)	7
Dyslipidémie (%)	97
HTA (%)	85
HDL (g/L)	0,39 ± 0,09
LDL (g/L)	0,88 ± 0,44
TG (g/L)	2,78 ± 2,84
Patients sous hypocholestérolémiants (%) :	68
Patients traités par statines (%)	58
Patients traités par fibrates (%)	8
Clairance (ml/min)	88 ± 32
Insuffisance rénale (%) :	56
Légère (60<clairance<90ml/min)	35
Modérée (30<clairance<60ml/min)	17
Sévère (15<clairance<30ml/min)	4
Présence de microalbuminurie seule(%)	24
Présence de protéinurie (%)	18
Patients sous traitement néphroprotecteur (%) :	72
Patients traités par IEC (%)	31
Patients traités par sartans (%)	45
Nombre de complications liées au diabète	2 ± 1
Néphropathie diabétique (%)	46
Rétinopathie diabétique (%)	37
Pathologie coronarienne (%)	21
Pathologie vasculaire périphérique (%)	32
Neuropathie périphérique (%)	30
Neuropathie autonome (%)	14
Hépatopathie (%)	41
Cytolyse (%)	11
Cholestase (%)	38
Pathologies associées :	
Troubles du rythme cardiaque (%)	10
Dysthyroïdie (%)	21
Insuffisance cardiaque (%)	15

Les facteurs de risque cardio-vasculaire ont été comptabilisés selon les recommandations françaises de dépistage des différents facteurs de risque cardiovasculaire^p.

Les clairances ont été calculées par la formule MDRD :

$186.3 \times (\text{Créatinine plasmatique en } \mu\text{mol par litre} / 88.4)^{-1.154} \times \hat{\text{Age}}^{-0.203}$ (A multiplier par 0.742 si sexe féminin, et par 1.21 si origine africaine).

Tableau 28 : Résumé des caractéristiques démographiques de la population d'inclusion dans l'étude sur le Byetta® au CHU de Grenoble

Les caractéristiques démographiques de la population d'inclusion sont résumées dans le tableau 28. Parmi les 71 patients inclus dans cette étude, 69 présentaient un diabète de type II, 1 patients présentait un syndrome de Winter et 1 patient avait un diabète de nosologie indéterminée.

Il s'agit d'une population obèse, d'un âge avancé, à risque de complications cardiovasculaires. Un fort déséquilibre hyperglycémique est présent avec de nombreuses complications liées au diabète installé depuis de nombreuses années.

2.1.2. Stratégies thérapeutiques avant l'introduction du Byetta®

Les stratégies thérapeutiques de chaque patient, à l'arrivée, sont visibles en Annexe IV.

Les stratégies thérapeutiques les plus fréquemment retrouvées (fréquence > 5%) avant l'instauration du Byetta® étaient les suivantes :

- Aucun traitement (5,6%)
- Monothérapie : insuline seul (11,3%)
- Bithérapie : association metformine/sulfamide (5,6%), association metformine/insuline (26,8%)
- Trithérapie : association metformine/sulfamide/insuline (18,3%)
- Quadrithérapie : association metformine/sulfamide/thiazolidinedione/insuline (7,0%)

Les stratégies thérapeutiques, moins fréquentes (< 5%) comprenaient de l'acarbose, de la sitagliptine ou une association insuline/sulfamide.

La répartition des différentes stratégies thérapeutiques avant la mise sous Byetta® est visible sur la figure 21.

Les patients en échec d'une monothérapie représentaient 15,5% de la population totale.

La stratégie thérapeutique la plus fréquente (63,6%) était un traitement par insuline basal/bolus.

Les patients en échec d'une bithérapie représentaient 36,6 % de la population totale.

L'antidiabétique oral le plus fréquemment administré dans ce groupe était la metformine (88,5%) à la dose de 1g 3 fois par jour dans 56,5% des cas.

Une grande majorité de ce groupe de patient (80,8%) recevait de l'insuline en second traitement. Le schéma d'administration le plus fréquent était de type basal/bolus (57,1%).

Les patients en échec d'une trithérapie représentaient 28,2 % de la population totale.

La metformine était prescrite dans 100% des cas, la dose la plus fréquente (45%) était de 1g 3 fois par jour.

Les antidiabétiques oraux les plus fréquemment administrés (80%) en seconde intention étaient des insulinosécréteurs: sulfamides ou glinides (40% de répaglinide, 30% de gliclazide, 10% de glimépiride).

85% de ces patients recevaient de l'insuline en troisième intention. Le schéma d'administration le plus fréquent (47%) était une insulinothérapie basale avec une ou deux injections par jour.

Les patients en échec d'une quadrithérapie représentaient 11,3% de la population totale.

La metformine était prescrite dans 100% des cas, la dose la plus fréquente (chez 50% de ces patients) était de 1g 2 fois par jour.

Pour la totalité de ce groupe, un antidiabétique oral insulinosécréteur était prescrit en seconde intention.

Les deux insulinosécréteurs administrés en seconde intention dans ce groupe de patient étaient le répaglinide (62,5%) et le gliclazide (37,5%).

En troisième intention, les thiazolidinediones étaient majoritairement associées (chez 75% des patients de ce groupe) avec autant de rosiglitazone que de pioglitazone.

Enfin, le recours à l'insuline en quatrième intention a eu lieu chez 87,5% de ces patients avec une ou deux injections d'insuline basale par jour.

Parmi la totalité de la population incluse dans cette étude, 11,3% nécessitait au moins un passage infirmier par jour pour l'administration des médicaments.

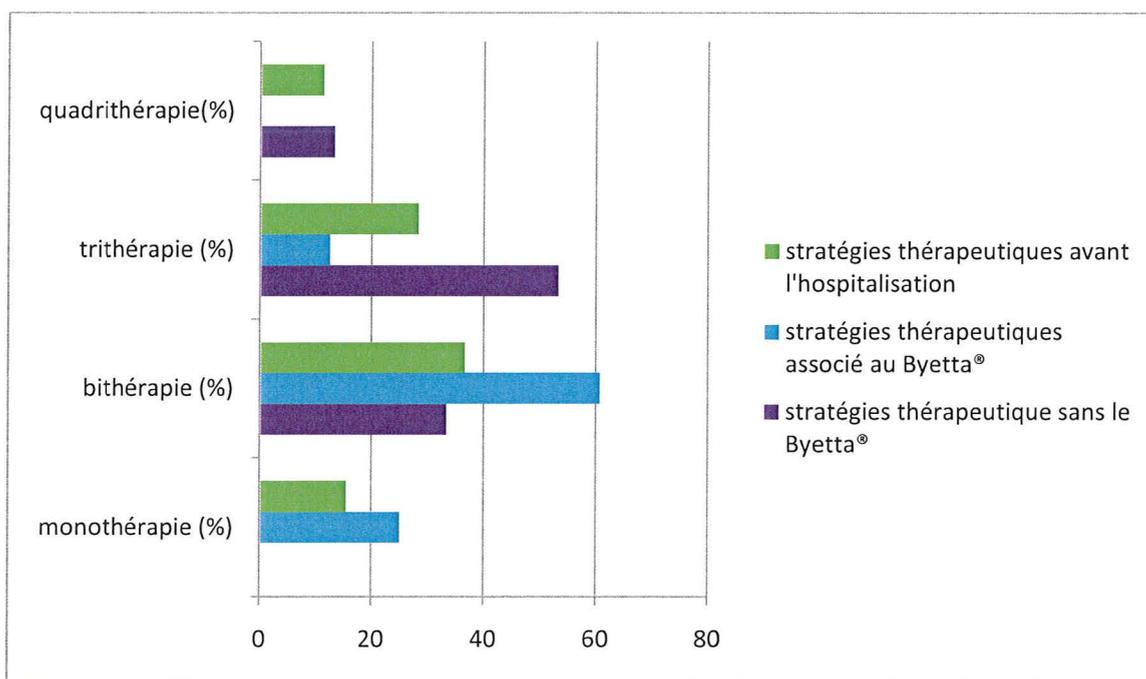


Figure 21 : Représentation des différentes stratégies thérapeutiques avant et après l'hospitalisation.

2.2. RECUEIL PENDANT L'HOSPITALISATION (M0)

2.2.1. Efficacité à J3 (3 jours après l'introduction du Byetta®)

- Efficacité sur les Glycémie A Jeun (GAJ): $GAJ \leq 130\text{mg/dL}$

A J3, on constate une efficacité de la stratégie médicamenteuse sur les glycémies à jeun chez 8,45% de la population totale.

- Efficacité sur les Glycémie Post Prandiale (GPP) du midi : $GPP \leq 180\text{mg/dL}$ 2 h après le déjeuner :

L'efficacité de la stratégie médicamenteuse à J3 sur les GPP du midi est constatée chez 42,25% de la population totale.

- Efficacité sur les GPP du soir : $GPP \leq 180\text{mg/dL}$ 2h après le dîner

Enfin, on constate une efficacité de la stratégie médicamenteuse à J3 sur les GPP du soir chez 56,34% de la population totale.

La nouvelle stratégie médicamenteuse comprenant le Byetta® se révèle donc efficace sur les glycémies à J3 chez 57,75% de la population totale (25,35% d'efficacité sur seulement 1 critère précédemment décrit, 26,76% sur 2 critères et 5,63% sur les 3 critères).

Les conclusions apportées par les diabétologues sur l'efficacité de cette nouvelle stratégie thérapeutique (relevées sur les comptes-rendus d'hospitalisation) correspondent à celles obtenues en analysant les glycémies nyctémérales, en effet, ces derniers ont également conclu à une efficacité chez 57,75% de la population totale.

A noter que le Byetta® a été interrompu chez 13 patients (18,3%) pour qui l'efficacité pendant l'hospitalisation n'avait pas été jugée suffisante.

2.2.2. Tolérance pendant l'hospitalisation

Afin d'améliorer la tolérance, le Byetta® était introduit à la dose de 5µg deux fois par jour pendant au moins 30 jours, puis augmenté à 10 µg deux fois par jour.

Une intolérance au Byetta® a conduit à un arrêt de ce nouveau traitement chez 3 patients de la population totale, celle-ci se manifestait par des nausées, vomissements et troubles digestifs importants.

Pendant l'hospitalisation, 21,13% des patients ont présentés des effets indésirables de type gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsies) qui n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Un patient a de plus présenté des céphalées et des démangeaisons.

Au final, 15 patients (21,13% de la population totale) n'ont pas conservé le Byetta® à la sortie de l'hospitalisation, dont 86,67% en raison d'une non-efficacité et 20,00% en raison d'une intolérance.

2.2.3. Stratégies thérapeutiques du groupe qui conservera le Byetta®

Les stratégies thérapeutiques instaurées pour chaque patient sont visibles en Annexe IV.

78,87% de la totalité de la population inclus dans cette étude est sorti de l'hospitalisation avec le Byetta®.

La posologie était de 2 injections SC, matin et soir, de 10µg de Byetta®, lorsque celui-ci était introduit depuis au moins 30 jours.

L'exénatide était plus fréquemment associé à une bithérapie (60,7%) qu'à une monothérapie (25,0%) ou à une trithérapie (12,5%) (Figure 21).

La monothérapie la plus fréquemment associée au Byetta® était de la metformine (71,4%), à 2g par jour le plus souvent (60,0%).

La bithérapie la plus fréquemment associée au Byetta® était une association de metformine et d'insulinosécréteur (70,6%): 25% de glimépiride, 33,3 % de gliclazide et 41,7% de répaglinide.

La trithérapie la plus fréquemment associée au Byetta® (71,4%) était une association de metformine, d'insulinosécréteur (100% de gliclazide) et d'insuline. Les schémas d'administration de l'insuline était autant en basal/bolus qu'en basal seulement.

Dans ce groupe de patients sorti de l'hospitalisation avec une stratégie thérapeutique comprenant le Byetta®, 12,8% nécessitaient au moins un passage infirmier par jour pour l'administration de médicaments.

2.2.4. Stratégies thérapeutiques du groupe qui sortira sans le Byetta®

Les patients sortis de l'hospitalisation sans le Byetta® représentaient 21,1% de la population initiale.

A défaut de Byetta®, la sitagliptine a été introduite chez 66,7% de ces patients.

Cette population a bénéficié plus fréquemment d'une trithérapie (53,3%), que d'une bithérapie (33,3%), que d'une quadrithérapie (13,3%) (Figure 21).

Les stratégies thérapeutiques les plus fréquentes étaient une association de metformine, de sitagliptine et d'insuline (26,7%), ainsi que de metformine, d'insulinosécréteur et d'insuline (26,7%).

Un traitement par insuline était nécessaire chez 93,3% de ce groupe.

Parmi ce groupe de patients, 40% nécessitaient au moins un passage infirmier par jour pour l'administration de médicaments.

2.3. RECUEIL APRES 3 MOIS DE TRAITEMENT (M3)

L'évolution de 53 patients traités par exénatide a pu être étudiée 3 mois après son introduction (3 patients « perdus de vue »).

Le Byetta® a été poursuivi après 3 mois de traitement chez 38 patients (71,70%).

Cependant, il a été interrompu chez 15 patients (28,30%).

Les raisons de cet arrêt ont été un manque d'efficacité (33,33%), une intolérance (33,33%) ou une décision du patient pour raisons pratiques, problèmes d'observances (33,33%).

Les intolérances se manifestaient par des troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, perte d'appétit.

Les statistiques évaluant l'efficacité du Byetta® ont été effectuées sur 3 groupes de patients différents :

- Byetta1 : les patients pour qui le Byetta® a été maintenu pendant toute la durée de l'étude, c'est-à-dire jusqu'à 3 mois de traitement (N=38).
- Byetta½ : Les patients qui ont arrêté le Byetta® entre la sortie d'hospitalisation et le suivi à 3 mois de traitement (N=15).
- Byetta0 : les patients sous une autre stratégie thérapeutique, pour qui le Byetta® avait été interrompu pendant l'hospitalisation (N=15).

	Byetta1 (n)	Byetta½ (n)	Byetta0 (n)
N	38	15	15
Age (année)	60±10 (38)	58±11 (15)	65±8 (15)
Ancienneté du diabète (année)	14±8 (38)	11±9 (15)	17±10 (15)
HbA1c à M0 (%)	9,2±1,3 (38)	10,4±2,4 (15)	10,2±2,5 (15)
HbA1c à M3 (%)	8,9±1,5 (36)	10,0±1,7 (11)	8,8±1,4 (10)
Variation d'HbA1c (%)	-0,3±1,4 (36)	+0,1±2,1 (11)	-0,9±3,0 (10)
Poids à M0 (kg)	95,9±16,2 (38)	89,4±25,6 (15)	92,0±15,7 (15)
Poids à M3 (kg)	91,3±16,2 (37)	91,2±28,6 (11)	93,6±18,2 (12)
Variation de poids (kg)	-5,2±4,1 (37)	-3,3±4,6 (11)	+0,7±3,7 (12)
IMC à M0 (kg/m ²)	34,9±5,4 (37)	32,7±6,6 (15)	32,6±5,9 (15)
IMC à M3 (kg/m ²)	33,0±5,3 (37)	32,8±7,0 (11)	32,6±6,4 (12)
Variation d'IMC (kg/m ²)	-1,9±1,5 (37)	-1,3±1,7 (11)	+0,2±1,3 (12)
QDV à M0 (1→10)	5,0±2,2 (14)	-	4,3±1,5 (6)
QDV à M3 (1→10)	7,5±1,0 (18)	-	7,0±1,2 (7)
Variation de QDV	+2,4±2,3 (14)	-	2,8±1,8 (6)
Qualité de vie meilleure (%)	57,89 (22)	6,67 (1)	40,00 (6)
Qualité de vie identique (%)	21,05 (8)	0	20,00 (3)
Qualité de vie diminuée (%)	0	13,33 (2)	0

n= nombre de données recueillies pour le calcul statistique

Tableau 29 : Evolution des critères de mesures de l'efficacité dans les 3 groupes de patients

Ces 3 populations étaient globalement similaires (tableau 29), on constate seulement une différence significative ($p=0,0332$) : la population Byetta0 est plus âgée que la population Byetta½.

Il n'y a pas en revanche de différence significative entre ces 3 groupes au niveau du taux d'HbA1c, du poids, de la QDV initiale ainsi que de l'ancienneté du diabète (tableau 30).

2.3.1. Objectif principal : Evaluation de l'efficacité du Byetta®

2.3.1.1. Critère principal : Evaluation de l'efficacité du Byetta® sur le contrôle glycémique par la variation du taux d'HbA1c

Après 3 mois de traitement, aucun des 3 groupes n'a présenté de diminution statistiquement significative de l'HbA1c (Figure 22, 23, 24).

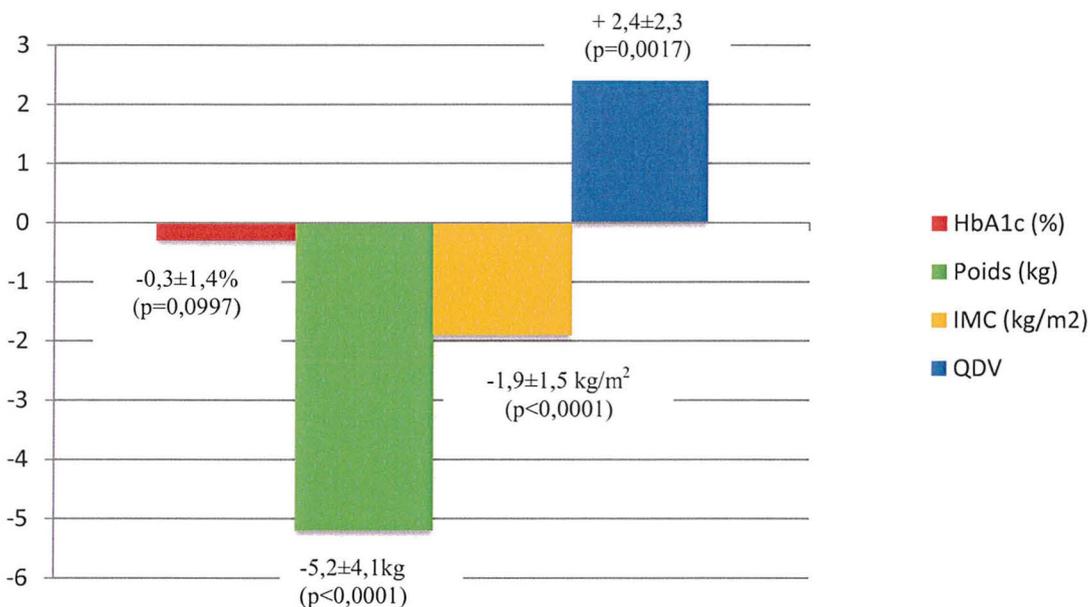


Figure 22 : Evolution entre M0 et M3 de chaque critère d'évaluation de l'efficacité dans le groupe Byetta1.

Après 3 mois de traitement par Byetta®, une diminution non significative ($p=0,0997$) du taux d'HbA1c de $-0,3 \pm 1,4\%$ a été observée dans le groupe Byetta1 (Figure 22).

La réduction du taux d'HbA1c a été observée bien qu'une réduction de l'utilisation des autres classes d'antidiabétiques ait été effectuée simultanément à l'instauration du Byetta®.

En effet l'introduction du Byetta® a permis un arrêt total de l'insuline chez 55,3% des patients, et une diminution de dose chez 18,4% des patients.

De plus 21 % des patients ont bénéficié d'un arrêt total d'antidiabétiques oraux insulinosécréteurs (sulfamide ou glinide) et 7,9% d'une diminution de leurs doses.

Un arrêt de traitement par thiazolidinedione a été effectué chez 13,2% des patients.

Enfin, une diminution des doses de metformine a été effectuée chez 28,9% des patients.

Cependant, certains médecins traitants ou diabétologues de villes ont apporté quelques modifications à la stratégie associée au Byetta® pendant les 3 mois.

Ces modifications ont été effectuées pour la plupart lors d'une visite à M3 ou peu de temps avant. Elles ne devraient donc pas se répercuter sur la variation des critères de mesure de l'efficacité.

Un recours à l'utilisation d'insulinosécréteurs semble avoir été nécessaire chez 26% de ce groupe ainsi qu'une réintroduction d'une insulinothérapie chez 13% des patients, le reste des modifications se résumait à des changements de posologie.

Les patients sortis de l'hôpital sous une autre stratégie thérapeutique que le Byetta® ont présentés après 3 mois de traitement une diminution non significative ($p=0,4772$) du taux d'HbA1c de $-0,9 \pm 3,0\%$ (Figure 24).

En revanche, les patients n'ayant pas reçu le Byetta® pendant la totalité des 3 mois ont présentés une augmentation non significative ($p=0,9008$) du taux d'HbA1c de $+0,1 \pm 2,1\%$ (Figure 23).

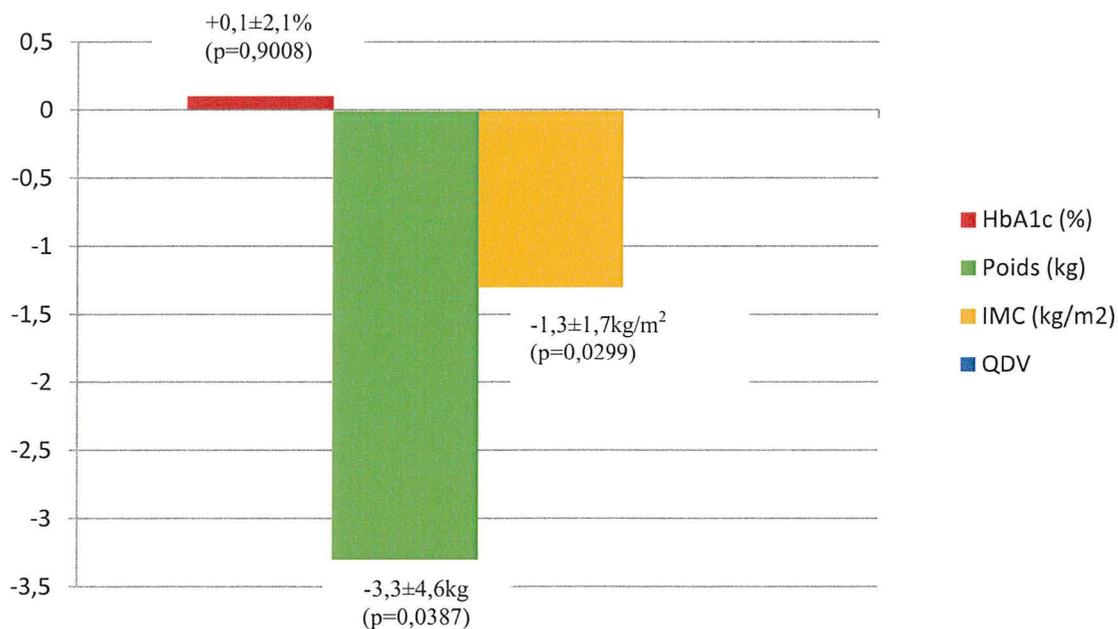


Figure 23: Evolution entre M0 et M3 de chaque critère d'évaluation de l'efficacité dans le groupe Byetta $\frac{1}{2}$

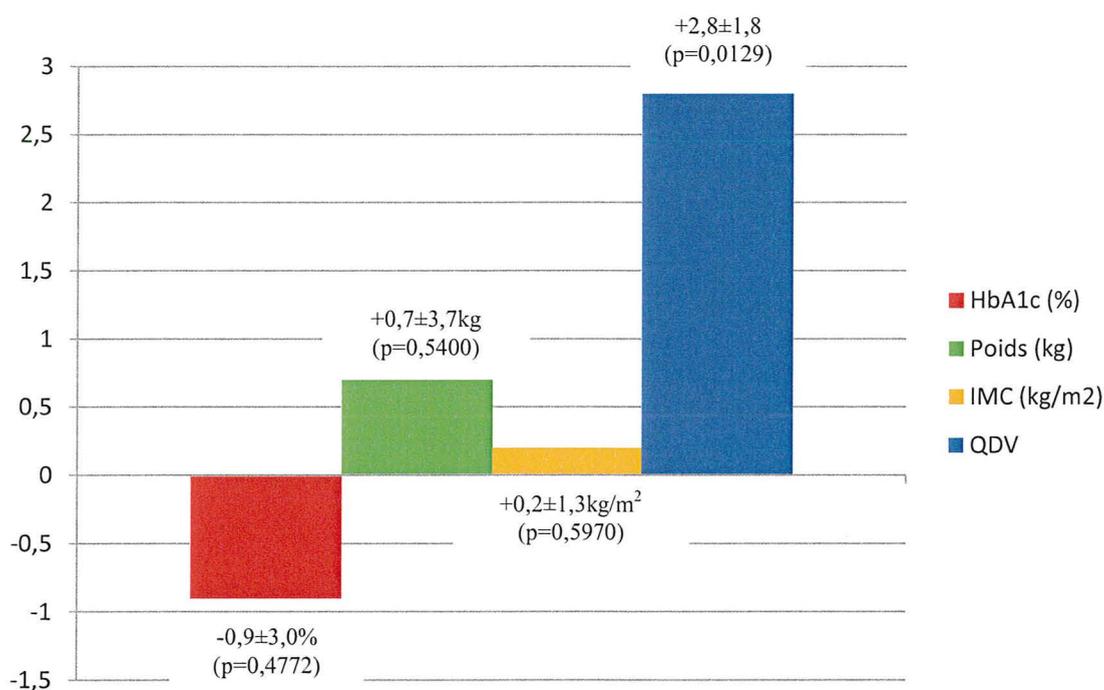


Figure 24 : Evolution entre M0 et M3 de chaque critère d'évaluation de l'efficacité dans le groupe Byetta0

Aucune différence significative sur la variation du taux d'HbA1c entre M0 et M3 n'a été constatée entre les 3 groupes de traitement (tableau 30).

Comparaison groupe Byetta1 et Byetta0

Critères comparés	Byetta1	Byetta0	Différence significative	p
Age (années)	60±10	65±8	non	0,0887
Ancienneté du diabète (années)	14±8	17±10	non	0,2905
HbA1c à M0 (%)	9,2±1,3	10,2±2,5	non	0,2819
HbA1c à M3 (%)	8,9±1,5	8,8±1,4	non	0,9363
Variation de l'HbA1c (%)	-0,3±1,4	-0,9±3,0	non	0,7954
Poids à M0 (kg)	95,9±16,2	92,0±15,7	non	0,4295
Poids à M3 (kg)	91,3±16,2	93,6±18,2	non	0,6814
Variation de poids (kg)	-5,2±4,1	+0,7±3,7	oui	<0,0001
IMC à M0 (kg/m ²)	34,9±5,4	32,6±5,9	non	0,1641
IMC M3 (kg/m ²)	33,0±5,3	32,6±6,4	non	0,8087
Variation d'IMC (kg/m ²)	-1,9±1,5	+0,2±1,3	oui	<0,0001
QDV à M0	5,0±2,2	4,3±1,5	non	0,3643
QDV à M3	7,5±1,0	7,0±1,2	non	0,3640
Gain en QDV	+2,4±2,3	+2,8±1,8	non	0,7657

Comparaison groupe Byetta1 et Byetta½ :

Critères comparés	Byetta1	Byetta½	Différence significative	p
Age (années)	60±10	58±11	non	0,4263
Ancienneté du diabète (années)	14±8	11±9	non	0,2719
HbA1c à M0 (%)	9,2±1,3	10,4±2,4	non	0,1731
HbA1c à M3 (%)	8,9±1,5	10,0±1,7	oui	0,0359
Variation de l'HbA1c (%)	-0,3±1,4	+0,1±2,1	non	0,5276
Poids à M0 (kg)	95,9±16,2	89,4±25,6	non	0,1076
Poids à M3 (kg)	91,3±16,2	91,2±28,6	non	0,5726
Variation de poids (kg)	5,2±4,1	-3,3±4,6	non	0,1763
IMC à M0 (kg/m ²)	34,9±5,4	32,7±6,6	non	0,2049
IMC M3 (kg/m ²)	33,0±5,3	32,8±7,0	non	0,9075
Perte d'IMC (kg/m ²)	-1,9±1,5	-1,3±1,7	non	0,2437
QDV à M0	5,0±2,2	-	-	-
QDV à M3	7,5±1,0	-	-	-
Gain en QDV	+2,4±2,3	-	-	-

Comparaison groupe Byetta½ et Byetta0 :

Critères comparés	Byetta½	Byetta0	Différence significative	p
Age (années)	58±11	65±8	oui	0,0332
Ancienneté du diabète (années)	11±9	17±10	non	0,1303
HbA1c à M0 (%)	10,4±2,4	10,2±2,5	non	0,7633
HbA1c à M3 (%)	10,0±1,7	8,8±1,4	non	0,0957
Variation de l'HbA1c (%)	+0,1±2,1	-0,9±3,0	non	0,4597
Poids à M0 (kg)	89,4±25,6	92,0±15,7	non	0,7395
Poids à M3 (kg)	91,2±28,6	93,6±18,2	non	0,8106
Variation de poids (kg)	-3,3±4,6	+0,7±3,7	oui	0,0321
IMC à M0 (kg/m ²)	32,7±6,6	32,6±5,9	non	0,9555
IMC M3 (kg/m ²)	32,8±7,0	32,6±6,4	non	0,9374
Perte d'IMC (kg/m ²)	-1,3±1,7	+0,2±1,3	oui	0,0250
QDV à M0	-	4,3±1,5	-	-
QDV à M3	-	7,0±1,2	-	-
Gain en QDV	-	+2,8±1,8	-	-

Tableau 30 : Comparaison des différents critères d'évaluation de l'efficacité entre les 3 groupes.

2.3.1.2. Critères secondaires

➤ Evaluation de l'efficacité sur la perte de poids

Variation du poids corporel :

Après 3 mois de traitement, une perte de poids statistiquement significative a été constatée dans les 2 groupes traités par Byetta® (Figure 22,23).

Dans le groupe Byetta1 la perte de poids atteint les $-5,2 \pm 4,1$ kg en 3 mois de traitement ($p < 0,0001$), dans le groupe Byetta $\frac{1}{2}$, les $-3,3 \pm 4,6$ kg ($p = 0,0387$).

La différence d'évolution du poids entre ces 2 groupes n'est pas significative ($p = 0,1763$) (tableau 30).

L'effet du Byetta® sur la perte de poids paraît donc rapide et prolongée.

En revanche, une prise de poids de $0,7 \pm 3,7$ kg a été observée dans le groupe Byetta0 (Figure 24). Cette prise de poids est non significative ($p = 0,5400$).

Variation de l'IMC :

Par conséquent une diminution de l'IMC statistiquement significative a également été observée dans le groupe Byetta1 ainsi que dans le groupe Byetta $\frac{1}{2}$ (Figure 22,23).

La variation de l'IMC dans le groupe Byetta1 atteint les $-1,9 \pm 1,5$ kg/m² ($p < 0,0001$), et dans le groupe Byetta $\frac{1}{2}$ les $-1,3 \pm 1,7$ kg/m² ($p = 0,0299$). La différence entre ces 2 groupes n'était pas significative ($p = 0,2437$) (Tableau 30).

A l'opposé, une augmentation non significative ($p = 0,5970$) de l'IMC de $+0,2 \pm 1,3$ kg/m² a été observée dans le groupe Byetta0 (Figure 24).

➤ Evaluation de l'efficacité sur le gain en QDV

Variation de la QDV mesurée:

Le recueil sur la QDV n'a pas pu être effectué dans le groupe Byetta $\frac{1}{2}$.

Seuls les résultats des groupes Byetta1 et Byetta0 sont disponibles pour ce critère d'évaluation de l'efficacité du Byetta®.

Après 3 mois de traitement un gain statistiquement significatif en QDV a été observé dans les groupes Byetta1 et Byetta0 (Figure 22,24).

Le groupe Byetta1 a présenté un gain en QDV de $2,4 \pm 2,3$ ($p=0,0017$) et le groupe Byetta0 de $2,8 \pm 1,8$ ($p=0,0129$). La différence entre ces 2 groupes n'était pas significative ($p=0,7657$) (Tableau 30).

Variation de la qualité de vie subjective :

Dans le groupe Byetta1, 57,89% des patients déclarent se sentir mieux, avoir une QDV meilleure depuis l'hospitalisation contre 40% dans le groupe Byetta0 (tableau 29).

Il existe une corrélation entre la variation de la QDV et l'appartenance à tel ou tel groupe de traitement ($p=0,01297$). Le groupe Byetta1 semble donc contenir le plus grand nombre de patient qui déclare avoir une QDV meilleure.

➤ Evaluation de l'efficacité subjective sur les glycémies

Sur les 38 patients ayant conservé le Byetta® jusqu'au bout des 3 mois, 18,42% déclarent ne percevoir aucune efficacité sur les auto-mesures glycémiques.

Néanmoins 42,11% perçoivent une efficacité mitigée et 28,95% une efficacité franche.

➤ Evaluation de l'efficacité subjective sur la satiété

Une majorité (65,79%) des patients déclarent percevoir une efficacité réelle du Byetta® sur la satiété.

2.3.2. Evaluation du profil des patients répondeur au Byetta®

De façon à minimiser les biais, ces statistiques ont été effectuées seulement sur la population Byetta1, qui a gardé le Byetta® jusqu'au bout des 3 mois.

En effet, les patients ayant arrêté le Byetta® entre M0 et M3 ont bénéficié d'un changement de stratégie thérapeutique qui a pu se répercuter sur l'évolution du taux d'HbA1c et du poids à M3, on ne peut donc pas les prendre en compte pour évaluer la réponse au Byetta® seul.

Les 2 critères d'efficacité retenus pour cette étude sont la diminution du taux d'HbA1c et la perte de poids.

Sont considérés comme répondeurs au Byetta® en terme de contrôle glycémique, les patients dont la diminution du taux d'HbA1c est au minimum de 0,5%.

Et sont considérés comme répondeurs au Byetta® en terme de perte de poids, les patients pour qui cette perte atteint au minimum 5% du poids initial.

➤ **1^{er} méthode : Comparaison des caractéristiques de bases des 4 différents groupes de réponses**

Population d'étude :

Seulement 34 patients du groupe Byetta1 ont été retenus dans cette étude car il était nécessaire d'avoir pour chaque patient la mesure des 2 critères d'efficacité.

	Poids -	Poids +	Totaux
HbA1c -	7	11	18
HbA1c +	7	9	16
Totaux	14	20	34

HbA1c + = répondeurs HbA1c, c'est-à-dire répondeur au Byetta® en terme de contrôle glycémique.

Poids + = répondeurs poids, c'est-à-dire répondeur au Byetta® en terme de perte de poids.

	Répondeurs HbA1c + poids	Répondeurs HbA1c seul	Répondeurs poids seul	Non Répondeurs
N	9	7	11	7
Age (années)	65±8	54±12	62±9	57±12
Ancienneté du diabète (années)	13±8	16±10	17±8	12±8
HbA1c à M0 (%)	9,6±0,8	9,7±1,1	8,2±1,3	9,4±1,5
HbA1c à M3 (%)	8,4±1,1	8,3±0,8	8,7±1,3	10,4±1,9
Variation d'HbA1c (%)	-1,2±0,9	-1,5±0,7	+0,5±1,0	+1,0±1,2
Poids à M0 (kg)	94,6±15,5	88,7±16,5	95,2±13,3	109,9±16,8
Poids à M3 (kg)	85,9±15,4	87,9±17,3	87,7±12,2	107,9±16,4
Variation de poids (kg)	-8,7±3,5	-0,9±1,2	-7,5±2,8	-2,0±2,1
Variation de poids (% du poids initial)	-9,3	-1,1	-7,8	-1,8
IMC à M0 (kg/m²)	34,8±5,3	31,2±3,7	35,2±5,2	38,5±6,0
IMC à M3 (kg/m²)	31,6±5,4	30,9±3,9	32,5±4,8	37,8±5,6
Variation d'IMC (kg/m²)	-3,2±1,2	-0,3±0,4	-2,7±1,0	-0,7±0,8
QDV à M0 (1→10)	5,0±1,4	7,0±1,0	4,3±2,1	8,0*
QDV à M3 (1→10)	8,0±0	7,7±0,6	7,4±0,9	7,5±0,7
Variation QDV	+3,0±1,4	+0,7±1,2	+2,8±2,3	0*

*une seule valeur disponible pour calculer la moyenne

Tableau 31 : caractéristiques de chaque groupe de population répondeur

La comparaison des caractéristiques de base (Tableau 31) de ces 4 différents groupes, peut nous permettre d'évaluer le profil des patients répondeurs au Byetta® en terme de contrôle glycémique et/ou de perte de poids.

Comparaison entre groupe non répondeur et groupe répondeur HbA1c + poids :

Critères comparés	Non répondeurs	Répondeurs HbA1c+Poids	Différence significative	p
Age (année)	57±12	65±8	non	0,2040
Ancienneté du diabète (année)	12±8	13±8	non	0,6338
HbA1c à M0 (%)	9,4±1,5	9,6±0,8	non	0,4273
Poids à M0 (kg)	109,9±16,8	94,6±15,5	non	0,1248
IMC M0 (kg/m ²)	38,5±6,0	34,8±5,3	non	0,1530

Comparaison entre groupe non répondeur et groupe répondeur poids seulement:

Critères comparés	Non répondeurs	Répondeurs poids seul	Différence significative	p
Age (année)	57±12	62±9	non	0,5869
Ancienneté du diabète (année)	12±8	17±8	non	0,2390
HbA1c à M0 (%)	9,4±1,5	8,2±1,3	non	0,0938
Poids à M0 (kg)	109,9±16,8	95,2±13,3	non	0,0774
IMC M0 (kg/m ²)	38,5±6,0	35,2±5,2	non	0,2215

Comparaison entre groupe non répondeur et groupe répondeur HbA1c seulement:

Critères comparés	Non répondeurs	Répondeurs HbA1c seul	Différence significative	p
Age (année)	57±12	54±12	non	0,6547
Ancienneté du diabète (année)	12±8	16±10	non	0,4822
HbA1c à M0 (%)	9,4±1,5	9,7±1,1	non	0,3067
Poids à M0 (kg)	109,9±16,8	88,7±16,5	oui	0,0298
IMC M0 (kg/m ²)	38,5±6,0	31,2±3,7	oui	0,0253

Tableau 32 : comparaison des caractéristiques de base entre les différents groupes répondeurs

Il semble que les patients répondeurs sur le contrôle glycémique seulement aient un poids initial moins élevé que les autres.

Le poids à M0 des répondeurs HbA1c seulement, est significativement plus faible (p=0,0298) que le poids à M0 des non répondeurs (tableau 32).

L'IMC à M0 des répondeurs HbA1c seulement, est de même significativement plus faible (p=0,0253) que celui des non répondeurs.

Ce sont les seuls résultats significatifs que nous permet d'obtenir cette analyse.

➤ 2^{ème} méthode : Régression logistique

L'utilisation de cette technique statistique va nous permettre de déterminer quelles variables sont susceptibles d'influencer la réponse au Byetta®.

Les différentes variables à analyser ont été sélectionnées par un expert, d'après ses constatations en pratique clinique.

Les patients ont été comptabilisés dans les répondeurs, lorsqu'au moins un des deux critères de mesure de l'efficacité détaillés plus haut était positif.

Si, chez un patient, une donnée d'efficacité (poids ou HbA1c) était manquante et l'autre négative, le patient n'était pas intégré dans la régression, considéré comme une donnée manquante.

La régression logistique a donc pu se faire chez 36 patients (2 données manquantes).

Variabes analysées	p	Significativité
Age	0,2278	oui
Ancienneté du diabète	0,7379	non
Nombre de complication	0,7577	non
HbA1c à M0	0,2289	oui
Poids à M0	0,0272	oui
Neuropathie périphérique (oui/non)	0,1738	oui
Insuline (oui/non)	0,3575	non

Tableau 33 : résultats de la régression logistique effectuée sur la population Byetta1

On considère qu'une variable interfère sur la réponse au Byetta® lorsque $p < 0,25$.

D'après les résultats de la régression logistique visible dans le tableau 33, nous pouvons conclure que l'âge, l'HbA1c initial, le poids initial ainsi que la présence ou non de neuropathie périphérique semble influencer sur l'efficacité du Byetta®.

2.3.3. Evaluation de la tolérance

L'évaluation de la tolérance aux différents dosages du Byetta® ainsi que le recueil des effets indésirables présentés n'ont pu être effectués que dans le groupe Byetta1 qui a maintenu le Byetta® jusqu'au bout des 3 mois.

Cependant il ne faut pas négliger que 5 patients sur les 56 sortis d'hospitalisation avec le Byetta® (8,93%) l'ont interrompu en raison d'une intolérance. Quatre d'entre eux présentaient des troubles gastro-intestinaux intolérables et l'un d'entre eux se plaignait de plus d'une asthénie importante.

Dans la population Byetta1, 15,79% ont présenté des effets indésirables lors de l'introduction du Byetta® à la dose de 5 µg deux fois par jours contre 78,95% qui l'ont bien toléré.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient d'origine gastro-intestinale (13,16%), tels que des vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsies.

De plus, une perte d'appétit a été rapportée fréquemment (10,53%).

Lors de l'augmentation de posologie à 10µg deux fois par jour, le nombre de patient présentant des effets indésirables a également augmenté (26,32%).

La présence d'effets indésirables gastro-intestinaux restait élevée (23,68%), ainsi que la perte d'appétit retrouvée chez 13,16 % des patients.

Un patient a présenté des vertiges, un autre une asthénie importante.

Peu d'épisodes d'hypoglycémies ont été rapportés, 15,79% des patients déclarent présenter un à quatre épisodes d'hypoglycémie légère par semaine, contre 18,42% avant la mise sous Byetta®.

2.3.4. Evaluation du coût des traitements

Pour calculer le coût de chaque médicament, une moyenne entre le coût du princeps, du générique, des plus ou moins gros conditionnements a été effectuée afin d'obtenir pour chaque molécule un coût moyen par comprimé ou unité.

Le coût moyen calculé pour chaque traitement, est visible en Annexe V.

Le coût des aiguilles, d'une pompe à insuline, des passages infirmiers ont été pris en compte.

Pour le calcul du coût journalier d'une pompe à insuline, ont été pris en compte : le coût de la location de la pompe, le coût des cathéters et réservoirs utilisés, ainsi que le forfait du prestataire de service. Ce qui aboutit à un coût journalier moyen de 17,50 euros (coûts renseignés par la société de prestation de service AGIR à dom).

Pour le calcul du coût d'un passage infirmier, la nomenclature générale des actes professionnels infirmiers a été utilisée⁹.

➤ **Coûts médicamenteux du groupe sorti de l'hôpital avec le Byetta® et l'ayant maintenu pendant les 3 mois (Byetta1)**

Nous ne pouvons calculer le rapport coût-efficacité du Byetta® qu'à partir de ce groupe, qui, seul nous permet d'avoir des résultats de l'efficacité de Byetta® à 3 mois de son introduction.

- Coût moyen journalier avant l'introduction du Byetta® : 5,122€.

- Coût moyen journalier avec le Byetta® : 7,0001€.

Dans ce groupe, la mise en place de la stratégie thérapeutique comprenant le Byetta®, a provoqué une augmentation du coût journalier médicamenteux de 1,879€.

En 3 mois de traitement l'augmentation du coût médicamenteux est donc de 171,576 €.

D'après les résultats exposés ci-dessus concernant la variation d'HbA1c, du poids et de la QDV dans le groupe Byetta1, on en déduit que : le coût de 0,3±1,4 unités d'HbA1c gagnés ainsi que le coût de 2,4±2,3 unités de QDV gagnés et de 5,2±4,1 kilo perdu, grâce à ce nouveau traitement, est de 171,576 €.

➤ **Coût médicamenteux du groupe sans le Byetta®**

- coût moyen journalier avant l'hospitalisation : 3,906€

- coût moyen journalier avec la nouvelle stratégie thérapeutique : 10,466€

Dans ce groupe, la mise en place d'une nouvelle stratégie thérapeutique (autre qu'avec le Byetta®) a provoqué une augmentation du coût journalier médicamenteux de 6,560€.

En 3 mois de traitement l'augmentation de coût médicamenteux est donc de 599,010€.

D'après les résultats exposés ci-dessus, on en déduit que :

Le coût de 0,9±3,0 unités d'HbA1c gagnés ainsi que le coût de 2,8±1,8 unités de QDV gagnés, grâce à ce nouveau traitement, est de 599,010 €.

Cependant cette augmentation du coût de traitement ne permet aucune perte de poids.

➤ **Comparaison du rapport coût-efficacité entre Byetta1 et Byetta0**

- Rapport coût-efficacité du Byetta® lorsque le critère d'efficacité retenu est la diminution du taux d'HbA1c :

Le ratio cout/efficacité de l'adjonction du Byetta® avec un recul de 3 mois sur son introduction ($171,576/0,3= 571,920$) est inférieur à celui du groupe non traité par le Byetta® ($599,01/0,9= 665,567$).

Le Byetta® paraît donc avoir un meilleur rapport coût-efficacité en terme de contrôle glycémique que les autres stratégies thérapeutiques mises en place lors de l'hospitalisation.

- Rapport coût-efficacité du Byetta® lorsque le critère d'efficacité retenu est la perte de poids :

Le ratio coût/efficacité de l'adjonction du Byetta® avec un recul de 3 mois sur son introduction est de 32,995 (171,576/5,2).

Les stratégies thérapeutiques mises en place lors de l'hospitalisation autres que le Byetta® ne permettant pas de perte de poids, le Byetta® possède donc un meilleur rapport coût-efficacité en terme de perte de poids.

- Rapport coût-efficacité du Byetta® lorsque le critère d'efficacité retenu est la QDV :

Le ratio coût/efficacité de l'adjonction du Byetta® avec un recul de 3 mois sur son introduction (171,576/2,4=71,49) est inférieur à celui du groupe non traité par le Byetta® (599,01/2,8=213,932).

Le Byetta® paraît donc avoir également un meilleur rapport coût-efficacité en terme de QDV que les autres stratégies thérapeutiques mises en place lors de l'hospitalisation.

3. DISCUSSION

3.1. La population d'inclusion

En comparant notre population d'inclusion avec celle des études actuellement publiées il en ressort plusieurs points importants :

- la population d'inclusion est beaucoup plus faible.
- le taux d'HbA1c initial est plus élevé puisqu'il n'y avait pas de sélection sur ce critère dans notre étude.
- la durée d'évolution du diabète est plus ancienne, avec un manifestement plus de complications, en particulier un nombre important d'atteinte rénale.

Les stratégies thérapeutiques des patients lors de l'introduction du Byetta® étaient diverses et variées. Beaucoup de patients recevaient de l'insuline, peu bénéficiaient seulement de l'association metformine/sulfamide.

La commission de transparence situe l'introduction du Byetta® dans la stratégie thérapeutique antidiabétique après un échec de l'association metformine/sulfamide, ou avant la mise sous insuline. On constate seulement 11,27% des prescriptions respectant ces recommandations.

En effet, ici, les recommandations d'introduction n'ont pas pu être respectées. Le Byetta® étant nouvellement sur le marché, son entrée dans la stratégie antidiabétique n'avait pas pu être effectuée au moment propice, avant la mise sous insuline. Les prescripteurs ont donc procédé à un retour en arrière en le prescrivant chez des patients sous insulinothérapie en vue de diminuer les doses voir de supprimer celle ci.

Cette étude analyse donc l'introduction du Byetta® selon des conditions qui ne correspondent pas aux recommandations de l'HAS.

3.2. Le recueil à M0 pendant l'hospitalisation

Les glycémies à J3 :

La mesure de l'efficacité du Byetta® à J3 sur les glycémies nous confirme que l'exénatide a une action importante sur la diminution des excursions post-prandiales et de plus que son effet est rapidement visible.

Toutefois, son action sur les GAJ semble être plus longue à se mettre en place car à J3 très peu de mesures sont satisfaisantes.

La tolérance :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, similairement à ceux constatés dans les études cliniques, sont d'ordre gastro-intestinal et se manifestent par des nausées/vomissements le plus souvent.

Toutefois, le nombre d'effets indésirables déclaré est moins important que celui rapporté lors des études cliniques, cette disparité peut être certainement attribuée à la méthode de recueil de notre étude qui diffère des autres.

En effet, le recueil des effets indésirables ressenti pendant l'hospitalisation a été effectué à partir des comptes-rendus d'hospitalisation des diabétologues et non au lit du patient. Nous ne disposons donc que d'appréciations objectives de professionnel de santé, et non de déclarations subjectives des patients.

Les stratégies associées au Byetta® :

On constate que c'est l'association metformine/insulinosécréteur qui est la plus fréquemment additionnée au Byetta®. Les recommandations de prescriptions du Byetta® par l'HAS sont finalement en parti respectées.

3.3. Les résultats après 3 mois de traitement

Un horizon de temps de 3 mois seulement, inférieur à celui des études publiées sur le Byetta®, a été choisi pour répondre aux objectifs fixés.

Les résultats obtenus dans le groupe Byetta^{1/2} sont difficilement exploitables étant donné qu'on ne connaît pas la durée exacte du traitement par Byetta® pour chacun des patients et que les stratégies mises en place pour le remplacer ont certainement modifié l'évolution des critères d'efficacité mesurés à M3.

3.3.1. Efficacité sur le critère principal : diminution de l'HbA1C

En 3 mois de traitement, l'introduction de l'exénatide n'a pas engendré de chute spectaculaire de l'HbA1c.

Cependant une nette diminution de l'HbA1c a tout de même été constatée bien que l'utilisation de nombreuses thérapeutiques antidiabétiques ait été réduite simultanément, et ceci chez de nombreux patients en impasse thérapeutique, pour qui de nombreuses stratégies thérapeutiques avaient été expérimentées sans succès.

Le Byetta® a de plus montré sa non-infériorité sur ce critère par rapport aux autres thérapeutiques mises en place dans le groupe Byetta0.

N'oublions pas que le recul pris dans cette étude était seulement de 3 mois, comprenant environ un mois de traitement à la dose de 5µg deux fois par jour. Nous ne pouvions donc pas nous attendre aux mêmes résultats que ceux constatés dans les études cliniques.

Si l'on compare ces résultats aux études publiées, ils sont du même ordre que ceux obtenus dans les études d'association à la bithérapie metformine/sulfamide, ramenés à un horizon de temps de 3 mois.

En confrontant nos résultats à ceux de l'étude d'association de l'exénatide à l'insuline qui présentait le plus de similitude dans la population d'inclusion, l'efficacité sur le contrôle glycémique prend la même voie, il serait intéressant de pouvoir remesurer l'HbA1c à un an de l'introduction du Byetta®.

Rappelons de plus que la majorité de ces résultats correspondent à une introduction du Byetta® hors AMM.

Si l'on avait décidé de s'intéresser seulement à l'évolution des patients qui ont reçu le Byetta® suivant les recommandations de l'HAS, pendant les 3 mois (6 patients), la diminution moyenne de l'HbA1c constaté aurait été de -0,9%, donc légèrement supérieur aux résultats obtenus avec la population totale.

Il faut souligner que deux patients sur les huit qui ont bénéficié d'une introduction du Byetta® respectant les recommandations de l'HAS n'ont pas conservé le Byetta® pendant la totalité des 3 mois, et ceci pour raisons pratiques ou problèmes d'observance.

3.3.2. Efficacité sur le poids

L'introduction du Byetta® chez des diabétiques de type II paraît prometteuse en terme de perte de poids.

Une perte de poids rapide et prolongée a eu lieu dès l'introduction de ce traitement, à l'inverse des autres stratégies thérapeutiques qui ont provoqué une prise de poids.

Cet effet est très intéressant compte tenu du nombre de patients en surpoids voir obèses chez les diabétiques de type II.

Cette perte de poids est considérable en comparaison aux résultats obtenus dans les études publiées. En effet, la perte de poids obtenue dans notre population est bien supérieure à celle constatée dans les études cliniques qui pourtant avaient une durée d'étude en moyenne deux fois plus longue.

Cependant il faut tenir compte du fait que la totalité de la population incluse dans cette étude a bénéficié d'une hospitalisation comprenant des entretiens avec diététiciens, diabétologues aboutissant fréquemment à une certaine prise de conscience.

L'introduction du Byetta® n'a donc pas été le seul facteur ayant influé sur la perte de poids.

De même que pour l'évolution de l'HbA1c, si l'on s'était intéressé à la perte de poids moyenne, seulement chez les patients qui ont reçu le Byetta® suivant les recommandations de l'HAS, pendant les 3 mois, la variation obtenue serait de -6,8kg donc également supérieure aux résultats obtenus avec notre population globale. Néanmoins, cette population est bien trop faible pour nous permettre de porter des conclusions.

3.3.3. Efficacité sur la QDV

L'introduction du Byetta® a engendré un gain impressionnant en qualité de vie.

Ce critère est important à retenir car la mesure de cette QDV est déclarative, c'est-à-dire que tous les facteurs pouvant intervenir dans l'évaluation de la QDV sont présents dans cette mesure.

Il semble donc, que bien que le Byetta® soit un traitement injectable avec un stylo dont l'utilisation peut paraître complexe au début, ceci n'a pas interféré avec l'augmentation de la QDV.

Le groupe qui est sorti de l'hospitalisation sans le Byetta® a présenté un gain en QDV mesurée tout aussi important. Cependant, la proportion de patients percevant une QDV meilleure depuis l'hospitalisation est plus importante dans le groupe qui a reçu le Byetta®.

Il faut considérer ces résultats avec précaution car beaucoup d'autres paramètres peuvent rentrer en jeu dans l'évolution de la QDV : familiales, professionnels, maladies autres que le diabète...

Et encore une fois, l'hospitalisation, avec la rencontre d'une équipe pluridisciplinaire montrant de l'intérêt à la prise en charge de ce diabète, a pu provoquer à elle seule, un gain en QDV. D'autant plus que certains patients ont bénéficié d'un stage d'éducation thérapeutique pendant les 3 mois qui ont suivi leur hospitalisation, renforçant leur compréhension et leur motivation de prise en charge du diabète.

3.3.4. Efficacité subjective sur les glycémies

Les perceptions de l'évolution du contrôle glycémique grâce aux auto-mesures sont cohérentes avec les résultats obtenus sur la variation de l'HbA1c.

L'efficacité sur les glycémies est globalement mitigée.

Il serait intéressant de connaître les valeurs des auto-mesures glycémiques à différents instants de la journée (glycémie à jeun, post prandiale) mais ce type de recueil semble difficilement réalisable en ville.

3.3.5. Efficacité subjective sur la satiété

Compte tenu des résultats considérables sur la perte de poids, nous ne sommes pas surpris de la proportion importante de patient constatant un effet satiétogène du Byetta®.

3.3.6. Tolérance

Le Byetta® a été globalement bien toléré pendant les 3 mois de traitement.

Comme nous l'attendions, les effets indésirables les plus fréquents étaient d'ordre gastro-intestinal : nausées, vomissements, diarrhées.

Au total, 8 patients sur les 71 à l'inclusion (11,27%) ont nécessité un arrêt du Byetta® pour intolérance. Cette fréquence se situe dans les pourcentages constatés dans les études cliniques.

On constate effectivement que les effets indésirables ont tendance à diminuer avec la poursuite du traitement, le recueil est plus fourni lors de l'introduction du Byetta® à l'hôpital, qu'à domicile 3 mois plus tard.

De plus ils sont dose-dépendant, la proportion de patients signalant des effets indésirables augmente lors du passage à la dose de 10 µg deux fois par jour.

Le Byetta® n'a pas provoqué d'augmentation de l'incidence des épisodes d'hypoglycémie.

La fréquence des hypoglycémies légères recueillie dans cette étude semble comparable à celle constatée dans les études cliniques.

Il faut tout de même souligner que pendant l'hospitalisation, la déclaration d'effets indésirables était effectuée par le médecin dans les comptes-rendus d'hospitalisation tandis que lors du suivi à M3, ce sont les mesures subjectives du patient qui ont été recueillies.

Les deux mesures à M0 et M3 sont donc à comparer avec précaution.

Notons de plus que dans cette étude, l'évaluation des effets indésirables se fait après 3 mois de traitements seulement. Nous n'avons actuellement aucune idée des effets que pourraient entraîner au long terme le développement d'anticorps anti exénatide.

3.3.7. Coût de la mise en place d'une stratégie comprenant le Byetta®

De nombreuses mesures de précautions ont été prises de sorte à calculer un coût de traitement au plus précis possible (prise en compte des passages infirmiers, des dispositifs médicaux utilisés...). Cependant de nombreuses approximations ont dû être effectuées notamment sur le nombre moyen de doses d'insuline administré en bolus, sur la prise de princeps ou de génériques à l'officine, sur le coût d'un passage infirmier...

Quoi qu'il en soit, la méthode de calcul étant homogène entre les différents groupes de patients, l'évolution du coût peut donc être comparée.

L'évaluation du rapport coût-efficacité d'un traitement se fait habituellement sur des études à long terme (plusieurs années) de façon à ne pas négliger les bénéfices apportés sur l'incidence de complications et par conséquent les bénéfices en terme de dépenses médicales.

Le suivi étant effectué à 3 mois de traitement dans cette étude, les seules dépenses médicales qui ont pu être prises en compte étaient les dépenses en médicaments, en dispositifs médicaux et en prestataire de service.

De même l'efficacité qui a été prise en compte ne concernait que le contrôle glycémique, le poids et la QDV à M3 et non le bénéfice que pourrait apporter à long terme le traitement en ralentissant la progression de la maladie et ainsi en diminuant l'incidence des complications.

La stratégie comprenant le Byetta® est tout de même jugée supérieure en terme de coût-efficacité aux autres stratégies mises en place lors de l'hospitalisation sur les 3 critères d'efficacité retenus : diminution de l'HbA1c, perte de poids et gain en QDV.

Le Byetta® étant la seule stratégie permettant une diminution significative du poids corporel, son rapport coût-efficacité en perte de poids est bien entendu le plus intéressant.

Le coût des autres stratégies thérapeutiques mises en place lors de l'hospitalisation était finalement plus élevé que celui du Byetta®. C'est donc le Byetta® qui prime, bien que la variation d'HbA1c soit légèrement inférieure et le gain en QDV similaire à l'autre groupe.

Cependant, il est important de souligner que le Byetta® étant nouvellement sur le marché, il a été prescrit chez des patients polymédicamentés, chez qui de nombreuses associations thérapeutiques étaient testées.



Les prescriptions initiales à l'arrivée à l'hôpital étaient complexes, comprenant de multiples associations, avec de l'insuline de façon fréquente et des coûts élevés par conséquent.

En regardant la variation de coût entre traitements à l'entrée et traitements comprenant le Byetta®, le coût de l'introduction du Byetta® est donc minimiser par rapport à une introduction selon les recommandations de la commission de transparence.

De plus le rapport coût-efficacité a été calculé à partir des résultats obtenus seulement dans le groupe qui a maintenu le Byetta® jusqu'au bout des 3 mois. De ce fait, le calcul est inévitablement biaisé puisque les valeurs d'efficacité obtenues chez les patients ayant interrompu le Byetta® pour non efficacité sont retirées de ces calculs.

3.4. Profil des patients répondeurs au Byetta®

Avec la première méthode d'évaluation, le nombre de données dans chaque groupe de population est très faible, peu de résultats sont donc significatif.

Cependant, en observant les résultats, plusieurs paramètres paraissent intervenir dans l'efficacité du Byetta® en particulier le poids initial.

Il semble que les patients dont le poids est moins élevé, de même que l'IMC, sont plus répondeurs au Byetta® en terme de perte de poids mais aussi en terme de diminution de l'HbA1c.

Cette hypothèse n'est confirmée par les statistiques seulement sur la diminution de l'HbA1C.

Le poids initial des répondeurs HbA1c est effectivement significativement plus faible que le poids initial des non répondeurs.

La deuxième méthode nous confirme ces résultats, il y a bien une corrélation entre poids initial et réponse au Byetta®, bien que dans cette analyse les répondeurs poids et HbA1c soit regroupés.

De plus la régression statistique nous renseigne sur de nouvelles variables, la réponse au Byetta® semble ainsi être corrélée à l'âge du patient, l'HbA1c initial, le poids initial ainsi que la présence ou non de neuropathie périphérique.

Il serait intéressant d'avoir une idée des valeurs de chaque variable pour lesquelles le Byetta® semble le plus efficace. Il faudrait pour cela une étude sur une population d'inclusion beaucoup plus importante.

3.5. Limites et biais

La faiblesse de cette étude vient du fait qu'elle ait été réalisée rétrospectivement.

Cela induit des données manquantes plus importantes ainsi que des « perdus de vue ».

Une réelle difficulté a été rencontrée lors du recueil à 3 mois, nous nous sommes retrouvés face à une grande partie de la population d'origine étrangère (fréquemment maghrébine) avec des difficultés de communication.

Le niveau socioculturel des patients inclus dans cette étude était globalement bas, comprenant des patients sans domicile fixe, en foyer ou non titulaire d'une ligne téléphonique, rendant le suivi à 3 mois très complexe.

Les mesures nécessaires pour le suivi n'ont pu être effectuées qu'approximativement après 3 mois de traitement. En effet les mesures de l'HbA1c par exemple se faisant en ville, il était difficile de contrôler le choix de la date de venue du patient au laboratoire.

De plus, le fait que de nombreuses valeurs recueillies soit déclaratives, induit un risque de variation important entre les patients. Le seuil de tolérance aux effets indésirables par exemple peut varier de façon importante d'un individu à l'autre, en fonction des éléments extérieurs interférant (antécédents, situation professionnelle, environnement personnel, degré d'exigence, état psychique...). De même pour la mesure de la QDV, de l'efficacité subjective sur l'équilibre glycémique, la satiété ainsi que pour la quantification des hypoglycémies.

En outre, lorsque les valeurs déclaratives ne sont pas recueillies au temps T, le risque qu'elles soient biaisées est plus important.

Les résultats d'efficacité, de tolérance et de coût de la population Byetta^{1/2} n'ont pas pu être intégrés aux résultats du groupe Byetta¹. Cela crée un biais important dans l'analyse des résultats car une part non négligeable de ces patients ont arrêté le Byetta® pour non efficacité et une autre part pour intolérance. Le fait de les retirer des analyses, minimise le recueil d'effets indésirables et majore la moyenne des différentes mesures d'efficacité.

3.6. Proposition d'amélioration pour des études futures

Les points de méthodologie qu'ils seraient important de modifier dans l'hypothèse d'une étude future sur le Byetta® seraient les suivants :

- La population d'inclusion nécessiterait d'être agrandie de façon à obtenir des résultats plus significatifs.
- un suivi des patients sur une plus longue durée permettrait des conclusions plus pertinentes que l'on pourrait comparer avec les études cliniques publiées.
- la fiche de recueil de mesures d'évaluation déclaratives devrait être remplie au lit du malade lors de l'hospitalisation.
- le rendez vous téléphonique pour le suivi devrait être organisé pendant l'hospitalisation de sorte que le patient soit joignable plus facilement, qu'il puisse faire appel à un membre de la famille pour l'aider à la communication si besoin, et enfin de façon à homogénéiser la date du suivi entre les patients.
- les mesures de l'HbA1c nécessiterait d'être programmées à la même date pour tous les patients, les laboratoires de ville nous communiqueraient les résultats.

Pour éviter un biais important qui ressort de cette étude, il faudrait relever la date exacte d'arrêt de traitement par Byetta® lorsque cela à lieu, et effectuer une HbA1c à cet instant de façon a pouvoir intégrer cette population dans les calculs.

Enfin, il serait intéressant d'effectuer une étude similaire, en incluant seulement les patients dont les conditions d'introduction du Byetta® correspondraient aux recommandations de la commission de transparence.

Cela nous donnerait une idée réelle de l'efficacité et du coût de l'introduction de cette nouvelle classe thérapeutique là où elle se situe dans l'escalade thérapeutique du diabète.

4. RESUME DE L'ETUDE

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité du Byetta® chez une population de diabétiques de type II en échec thérapeutique (71 patients).

Matériel et méthode : l'efficacité du Byetta® a été principalement évaluée par la diminution du taux d'HbA1c ainsi que par la perte de poids après 3 mois de traitement. Il est fondamental de rappeler qu'il s'agissait d'une étude de phase IV particulière, puisque la plupart des prescriptions de Byetta® se situaient hors AMM.

Résultats : la diminution moyenne du taux d'HbA1c constatée dans le groupe qui a reçu le Byetta® pendant les 3 mois n'est pas significative : $-0,3 \pm 1,4\%$. Cependant, dans le groupe de diabétiques qui étaient sortis de l'hôpital sous d'autres stratégies thérapeutiques que le Byetta®, cette diminution est également non significative : $-0,9 \pm 3,0\%$. La comparaison intergroupe n'a montré aucune différence significative.

En revanche, le groupe ayant reçu le Byetta® pendant 3 mois a bénéficié d'une perte de poids significative de $-5,2 \pm 4,1$ kg à l'inverse de l'autre groupe pour qui aucune perte de poids n'a été observée.

On peut donc conclure d'une part à une non infériorité du Byetta® par rapport aux autres stratégies thérapeutiques préexistantes sur le critère d'efficacité variation du taux d'HbA1c, de l'autre à une nette supériorité du Byetta® sur le critère perte de poids.

Ces résultats sont donc encourageants pour la prise en charge des diabétiques de type II chez qui le surpoids est une réelle menace ; l'introduction du Byetta® permettrait un réel bénéfice en terme de perte de poids tout en maintenant l'efficacité des traitements préexistants sur le contrôle glycémique.

Cependant il faut tout de même rester prudent quant à l'utilisation de ce nouveau traitement, car nous n'avons actuellement aucune idée des effets néfastes que pourrait entraîner un traitement au long cours par exénatide.

THESE SOUTENUE PAR : Anne-Laure JOUFFREY

TITRE : EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DU BYETTA®
DANS UNE ETUDE DE PHASE IV

CONCLUSION

L'arrivée récente sur le marché d'une nouvelle classe d'antidiabétique - les incrétinomimétiques - a suscité beaucoup d'interrogations :

Seront-ils aussi efficace que les traitements déjà disponibles ? Apporteront-ils un bénéfice supplémentaire? Quel sera l'intérêt de les introduire préalablement à l'insuline puisqu'ils restent injectables ?

Néanmoins, par son mode d'action complet, de grands espoirs ont été fondés dans l'introduction de ce nouveau traitement chez une population de diabétiques en pleine expansion.

Cette étude de phase IV nous a donc permis de nous faire notre propre opinion à ce sujet, basé sur des résultats concrets.

L'exénatide est certes un traitement injectable, mais il ne présente pas les inconvénients majeurs de l'utilisation de l'insuline : adaptation de doses, risque d'hypoglycémie.

L'introduction de l'exénatide chez une population de diabétiques obèses, en échec thérapeutique, paraît d'une efficacité comparable à la mise en place d'autres stratégies contenant des traitements préexistants. Les efficacités sur le contrôle glycémique ainsi que sur la qualité de vie semblent similaires. En revanche, particularité très prometteuse du Byetta®, il permet une perte de poids spectaculaire jamais observée jusqu'alors avec les autres classes de traitements. Enfin, il faut souligner, que par son action encourageante sur l'expansion de la masse des cellules β , il présage un ralentissement de la progression du diabète.

Cependant, il ne faut pas négliger la survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux lors de son introduction ainsi que le risque de développement d'une pancréatite aigüe.

Ces résultats semblent donc justifier l'introduction des incrétinomimétiques dans l'escalade thérapeutique du patient diabétique de type II, d'autant plus que le Byetta® paraît remporter une grande satisfaction auprès des patients.

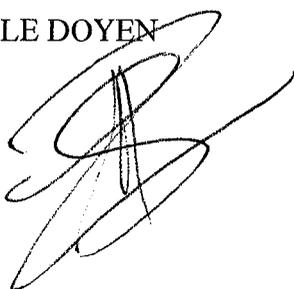
Des stratégies visant à prolonger l'action de l'exénatide sont actuellement en cours d'investigation (liraglutide et exenatide-LAR), l'ambition sera d'aboutir à une réduction du nombre d'injection à seulement une par semaine, voire une par mois, supprimant ainsi un inconvénient considérable de l'utilisation de l'exénatide.

La mise sur le marché d'une forme retard des incrétino-mimétiques ne peut donc qu'être attendue avec impatience.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

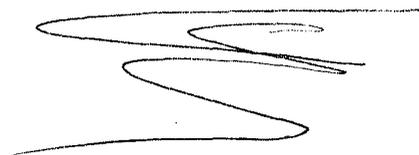
Grenoble, le 15/5/09

LE DOYEN



Professeur Renée GRILLOT

LE PRESIDENT DE LA THESE



Professeur Patrice FAURE



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Publication scientifique :

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2003, **26**, Suppl 1: S5-20.

2. Alberti KG, Zimmet PZ.

Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 1998, **15**: 539-53.

3. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ jr, Arai Y.

Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration.

J Clin Endocrinol Metab, 1964, **24**: 1076-82.

4. Mc Intyre N, Holdsworth CD, Turner DS.

New interpretation of oral glucose tolerance.

Lancet, 1964, **2**: 20-1.

5. Creutzfeldt W.

The (pre-)history of the incretin concept.

Regulatory peptides, 2005, **128**: 87-91.

6. Nauck MA, Homberger E, Siegel EG *et al*.

Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses.

J Clin Endocrinol Metab, 1986, **63**: 492-8.

7. Perley MJ, Kipnis DM.

Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects.

J Clin Invest., 1967, **46**: 1954-62.

8. Dupre J, Ross SA, Watson D, Brown JC.

Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man.

J Clin Endocrinol Metab, 1973, **37**: 826-8.

9. Mojsov S, Weir GC, Habener JF.

Insulinotropin: glucagon-like peptide I (7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas.

J Clin Invest, 1987, **79**: 616-9.

10. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K.

Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers.

J Clin Endocrinol Metab, 2002, **87**: 1239-46.

11. Lim GE, Brubaker PL.

Glucagon-Like Peptide 1 Secretion by the L-Cell ; the view from within

Diabetes 2006, **55** (suppl 2): 70-7.

12. Deacon CF.

What do we know about the secretion and degradation of incretin hormones?

Regul Pept. 2005, **128**: 117-24

13. Vilsbøll T, Agersø H, Krarup T, Holst JJ.

Similar elimination rates of glucagon-like peptide-1 in obese type 2 diabetic patients and healthy subjects.

J Clin Endocrinol Metab. 2003, **88**: 220-4.

14. Deacon CF, Nauck MA, Meier J, Hücking K, Holst JJ.

Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide

J Clin Endocrinol Metab, 2000, **85**: 3575-81.

15. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W.

Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes.

Diabetologia, 1986, **29**: 46-52.

16. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W.

Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus

J Clin Invest, 1993, **91**: 301-7

17. Vilsbøll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ.

Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients

Diabetes, 2001, **50**: 609-13

18. Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S et al.

Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients.

J Clin Endocrinol Metab, 2001, **86**: 3717-23.

19. Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB, Ravazzola M, Orci L, Habener JF.

Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-translational processing.

J Biol Chem, 1986, **261**: 11880-9.

20. Orskov C, Rabenhøj L, Wettergren A, Kofod H, Holst JJ.

Tissue and plasma concentrations of amidated and glycine-extended glucagon-like peptide I in humans.

Diabetes, 1994, **43**: 535-9.

21. Gromada J, Holst JJ, Rorsman P.

Cellular regulation of islet hormone secretion by the incretin hormone glucagon-like peptide 1. *Pflugers Arch*, 1998, **435** : 583-94.

22. Tsuboi T, da Silva Xavier G, Holz GG, Jouaville LS, Thomas AP, Rutter GA.

Glucagon-like peptide-1 mobilizes intracellular Ca²⁺ and stimulates mitochondrial ATP synthesis in pancreatic MIN6 beta-cells.

Biochem J, 2003, **369**: 287-99.

23. Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K *et al*.

Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers.

J Clin Endocrinol Metab, 2002, **87**: 1239-46.

24. Fehmann HC, Habener JF.

Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-I(7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells.

Endocrinology, 1992, **130** : 159-66.

25. Drucker DJ.

Glucagon-like peptides: regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis.

Mol Endocrinol, 2003, **17**: 161-71

26. Hvidberg A, Nielsen MT, Hilsted J, Orskov C, Holst JJ.

Effect of glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107amide) on hepatic glucose production in healthy man.

Metabolism, 1994, **43** : 104-8.

27. Wishart JM, Horowitz M, Morris HA, Jones KL, Nauck MA.

Relation between gastric emptying of glucose and plasma concentrations of glucagon-like peptide-1.

Peptides, 1998, **19**: 1049-53.

28. Dupre J, Behme MT, Hramiak IM *et al.*

Glucagon-like peptide I reduces postprandial glycemic excursions in IDDM.

Diabetes, 1995, **44**: 626-30.

29. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ.

Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans.

J Clin Invest, 1998, **101**: 515-20.

30. Göke R, Larsen PJ, Mikkelsen JD, Sheikh SP.

Distribution of GLP-1 binding sites in the rat brain: evidence that exendin-4 is a ligand of brain GLP-1 binding sites.

Eur J Neurosci., 1995, **7**: 2294-300.

31. Eng J, Kleinman WA, Singh L, Singh G, Raufman JP.

Isolation and characterization of exendin-4, an exendin-3 analogue, from *Heloderma suspectum* venom. Further evidence for an exendin receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas.

J Biol Chem, 1992, **267**: 7402-5.

32. Göke R, Fehmann HC, Linn T *et al.*

Exendin-4 is a high potency agonist and truncated exendin-(9-39)-amide an antagonist at the glucagon-like peptide 1-(7-36)-amide receptor of insulin-secreting beta-cells.

J Biol Chem, 1993, **268**: 19650-5.

33. Parkes D, Jodka C, Smith P *et al.*

Pharmacokinetic actions of exendin-4 in the rat: Comparison with glucagon-like peptide-1.

Drug Development Research, 2001, **53**: 260 – 267.

34. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD.

Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes.

Diabetes Care, 2005, **28**: 1092-100.

35. Buse JB, Henry RR, Han J *et al.*

Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes.

Diabetes Care, 2004, **27**: 2628-35.

36. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J *et al.*

Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea.

Diabetes Care, 2005, **28**: 1083-91.

37. Blonde L, Klein EJ, Han J *et al.*

Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes.

Diabetes Obes Metab, 2006, **8**: 436-47.

38. Zinman B, Hoogwerf BJ, Durán García S *et al.*

The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial.

Ann Intern Med, 2007, **146**: 477-85.

39. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D *et al.*

Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial.

Ann Intern Med, 2005, **143**: 559-69.

40. Nauck MA, Duran S, Kim D *et al.*

A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study.

Diabetologia, 2007, **50**: 259-67.

41. Sheffield CA, Kane MP, Busch RS, Bakst G, Abelseth JM, Hamilton RA.

Safety and efficacy of exenatide in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus.

Endocr Pract, 2008, **14**: 285-92.

42. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J.

The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients.

Diabetes Care, 2003, **26**: 3080-6.

43. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ *et al.*

The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making.

Curr Med Res Opin, 2004, **20** Suppl 1: S5-26.

44. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ *et al.*

Validation of the CORE Diabetes Model against epidemiological and clinical studies.

Curr Med Res Opin, 2004, **20** Suppl 1: S27-40.

45. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group.

Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).

Lancet, 1998, **352**: 837-53.

46. Minshall ME, Oglesby AK, Wintle ME, Valentine WJ, Roze S, Palmer AJ.

Estimating the long-term cost-effectiveness of exenatide in the United States: an adjunctive treatment for type 2 diabetes mellitus.

Value Health, 2008, **11**: 22-33.

47. Ray JA, Boye KS, Yurgin N *et al.*

Exenatide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK: a model of long-term clinical and cost outcomes.

Curr Med Res Opin, 2007, **23**: 609-22.

48. Woehl A, Evans M, Tetlow AP, McEwan P.

Evaluation of the cost effectiveness of exenatide versus insulin glargine in patients with sub-optimally controlled type 2 diabetes in the United Kingdom.

Cardiovasc Diabetol, 2008, **7**: 24.

49. Watkins JB, Minshall ME, Sullivan SD.

Application of economic analyses in U.S. managed care formulary decisions: a private payer's experience.

J Manag Care Pharm, 2006, **12**: 726-35.

- **Sites internet consultés:**

a. Fiche de transparence : PRISE EN CHARGE DU DIABETE DE TYPE 2 - Janvier 2008.

CBIP web site – URL :

http://www.cbip.be/pdf/tft/TF_Diab_Lng.pdf - Mars 2009

b. IDF 2006. Diabetebd web site – URL :

http://www.diabetebd.fr/dyn_fr/idf_2006_les_actions_tournees_versees-vers-.htm - Mars 2009

c. Recommandations de Bonne Pratique : le diabète sucré de type 2 - 2007

Société Scientifique de Médecine Générale web site – URL :

http://www.ssmg.be/new/files/RBP_Diabete2.pdf - Mars 2009

d. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire de l'InVS – 12 Novembre 2008

Institut National de Veille Sanitaire web site – URL :

http://www.invs.sante.fr/BEh/2008/43/beh_43_2008.pdf – Mars 2009

e. Diagnostic positif et étiologique du diabète – Février 2005

Corpus Médical de la faculté de médecine de Grenoble web site – URL :

- <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/endoc/diabeto/233f/leconimprim.pdf> - Mars 2009
- f. Rapport des experts de l'ALFEDIAM : diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères
ALFEDIAM web site – URL :
<http://www.alfediam.org/membres/recommandations/Diabetesucre.pdf> - Mars 2009
- g. Actualisation des recommandations de bonne pratique : traitement médicamenteux du diabète de type 2 – Novembre 2006
HAS web site – URL :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_diabete-2006.pdf - Mars 2009
- h. Traitement du diabète de type 2 : qu'attendre des analogues du GLP-1 et inhibiteurs de la DPP-4 ? Revue Médicale Suisse web site – URL :
<http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=32350> – Mars 2009
- i. Avis de la Commission de la transparence - 28 Février 2007
HAS web site – URL:
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-4012_byetta.pdf - Mars 2009
- j. PRNewswire web site – URL :
<http://www.prnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=184836> – Mars 2009
- k. Mentions Légales complètes Byetta® - Mars 2009
Institut Lilly web site – URL:
<https://www.institutlilly.com/docs/product/BYETTAML.pdf> - Mars 2009
- l. Forum Med Suisse 2009;9(3):50–55 : Recommandations sur le traitement du diabète de type 2
Medicalforum web site – URL :
http://www.medicalforum.ch/pdf/pdf_f/2009/2009-03/2009-03-280.PDF - Mars 2009
- m. Plan de gestion de risque de la spécialité pharmaceutique BYETTA® - Avril 2008
AFSSAPS web site – URL :
http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/d56c3546492a27350b51b5f2fb0ea189.pdf - Mars 2009
- n. Notice Byetta® - Mars 2009
Institut Lilly web site – URL:
https://www.institutlilly.com/docs/product/notices/Notice_BYETTA_5_et_10_microgrammes.pdf - Mars 2009
- o. Edwards KL, Irons BK, Xu T.
Cost-effectiveness of intermediate or long-acting insulin versus Exenatide in type 2 diabetes mellitus patients not optimally controlled on dual oral diabetes medications
Pharmacypractice web site – URL: <http://www.pharmacypractice.org/vol04/pdf/129-133->

en.pdf - Mars 2009

p. Méthodes d'évaluation du risque cardio-vasculaire global – Juin 2004

HAS web site – URL :

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Risque_cardio_vasculaire_rap.pdf

q. Nomenclature générale des actes professionnels infirmiers

Infirmiers web site – URL : <http://www.infirmiers.com/carr/liberal/ngapi.pdf> - mars 2009

- **Ouvrage :**

δ : LANDRY Y, GIES JP. *Pharmacologie, des cibles vers l'indication thérapeutique*, Dunod, Paris, 2003.

LISTE DES ANNEXES

Annexe I : Fiche de recueil des données des patients sous Byetta® (Avril 2008).....	115
Annexe II : Fiche de recueil pour le suivi à 3 mois de traitement.....	118
Annexe III : Données utilisées pour les calculs statistiques.....	120
Annexe IV : Stratégies thérapeutiques avant et après l'hospitalisation.....	127
Annexe V : Cout moyen calculé des traitements anti-diabétiques en Janvier 2009.....	129

ANNEXE I : Fiche de recueil des données des patients sous Byetta® (Avril 2008)

1- Caractéristiques des patients	
● Age :	(date de naissance : / /)
● Sexe :	<input type="checkbox"/> Masculin <input type="checkbox"/> Féminin
● Poids	Kg
● Taille	m
● BMI	Kg/m ²
● Périmètre abdominale :	cm

1- Motif d'hospitalisation	
<input type="checkbox"/>	Primo-décompensation diabétique 1
<input type="checkbox"/>	Primo-décompensation diabétique 2
<input type="checkbox"/>	Déséquilibre diabète de type 1
<input type="checkbox"/>	Déséquilibre diabète de type 2
<input type="checkbox"/>	Autre déséquilibre glycémique (syndrome de Winter, diabète MODY...)
<input type="checkbox"/>	Pied diabétique
● Ancienneté de découverte :	années
● HbA1c à l'entrée :	

2- Facteurs de risque cardiovasculaire	
<input type="checkbox"/>	Age (> 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme)
<input type="checkbox"/>	Tabagisme (actuel ou sevré depuis moins de 3 ans)
<input type="checkbox"/>	Diabète (traité ou non traité)
<input type="checkbox"/>	Antécédents familiaux d'accident cardiovasculaire précoce
-	IDM ou mort subite avant l'âge de 55 ans chez le père ou chez un parent de premier degré de sexe masculin
-	IDM ou mort subite avant l'âge de 65 ans chez la mère ou chez un parent du premier degré de sexe féminin
-	AVC précoce (<45ans)
<input type="checkbox"/>	Dyslipidémie
● valeur LDL	g/L
● valeur HDL	g/L
● valeur TG	g/L
<input type="checkbox"/>	HTA : mmHg
<input type="checkbox"/>	Microalbuminurie : mg/J
<input type="checkbox"/>	Protéinurie : mg/J
Clairance créatinine :	ml/min
<input type="checkbox"/>	Insuffisance rénale : <input type="checkbox"/> légère <input type="checkbox"/> modérée <input type="checkbox"/> sévère
<input type="checkbox"/>	Traitement hypocholestérolémiant molécule + dosage :
<input type="checkbox"/>	Traitement néphroprotecteur molécule + dosage :

5 Complications diabétiques	
<input type="checkbox"/>	Néphropathie diabétique
<input type="checkbox"/>	Rétinopathie diabétique
<input type="checkbox"/>	Pathologie coronarienne (infarctus, angor)
<input type="checkbox"/>	Pathologie vasculaire périphérique (AVC, AIT, AOMI, absence de pouls périphérique)
Neuropathie autonome (gastroparésie, dysfonction érectile, hypotension orthostatique)	
<input type="checkbox"/>	Neuropathie périphérique (erreurs au monofilament, paresthésie, diminution de la sensibilité vibratoire, diminution des reflexes, diminution de la force musculaire)

6 Pathologies associées	
<input type="checkbox"/>	Troubles du rythme cardiaque
<input type="checkbox"/>	Insuffisance cardiaque
<input type="checkbox"/>	Dysthyroïdie
<input type="checkbox"/>	Pathologie hépatique : <input type="checkbox"/> cytolyse hépatique <input type="checkbox"/> cholestase hépatique
<input type="checkbox"/>	Autres : préciser :

Prescription Byetta®

● Motif de Prescription

Echec monothérapie :

Nom médicament :	Posologie :
------------------	-------------

Echec bithérapie :

Nom médicament 1 :	Posologie :
Nom médicament 2 :	Posologie :

Echec d'une trithérapie

Nom médicament 1 :	Posologie :
Nom médicament 2 :	Posologie :
Nom médicament 2 :	Posologie :

Autres :

--	--

Passage infirmier

● Place dans la stratégie thérapeutique

Association à une monothérapie

Nom médicament :	Posologie :
------------------	-------------

Association à une bithérapie

Nom médicament 1 :	Posologie :
Nom médicament 2 :	Posologie :

Association à une trithérapie

Nom médicament 1 :	Posologie :
Nom médicament 2 :	Posologie :
Nom médicament 2 :	Posologie :

Autres :

--	--

Passage infirmier

● Conditions de prescription		
	Avant Byetta® (J-1)	Après Byetta® (J3)
GAJ (g/L)		
GPP matin (g/L) (2H)		
GPP midi (g/L)		
GPP soir (g/L)		
Modification du traitement initial avant la mise sous Byetta® : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, description :		
Traitement correcteur pendant l'instauration du Byetta® : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, description : <input type="checkbox"/> Antidiabétique oral hypoglycémiant <input type="checkbox"/> Insuline		
Efficacité subjective du diabétologue : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sais pas		
Tolérance : <input type="checkbox"/> Bonne <input type="checkbox"/> Présence d'effets indésirables mais poursuite du Byetta® <input type="checkbox"/> Intolérance nécessitant l'arrêt du Byetta® <input type="checkbox"/> Ne sais pas Si présence d'effets indésirables, description :		
Arrêt du Byetta® pendant l'hospitalisation : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui, raisons de l'arrêt :		

ANNEXE II : Fiche de recueil pour le suivi à 3 mois de traitement

● Suivi M3	
Traitement antidiabétique à la sortie de l'hospitalisation poursuivie ? <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non modifications, nouveau traitement : Byetta® poursuivi : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si non, raisons de l'arrêt : Si oui, dosage :	
Tolérance Byetta® 5µg : <input type="checkbox"/> Bonne <input type="checkbox"/> Présence d'effets indésirables mais poursuite du Byetta® <input type="checkbox"/> Intolérance nécessitant l'arrêt du Byetta® Si présence d'effets indésirables, description :	Tolérance Byetta® 10µg : <input type="checkbox"/> Bonne <input type="checkbox"/> Présence d'effets indésirables mais poursuite du Byetta® <input type="checkbox"/> Intolérance nécessitant l'arrêt du Byetta®
Nombre d'hypoglycémie /semaine : Avant Byetta <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-4 <input type="checkbox"/> > 5	Depuis Byetta <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1-4 <input type="checkbox"/> > 5
Passage infirmier : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Si oui fréquence :	
Poids : kg	
HbA1c : %	
Qualité de vie : <input type="checkbox"/> Meilleur depuis l'hospitalisation <input type="checkbox"/> Identique	

Moins bien depuis l'hospitalisation

Qualité de vie perçue avant l'hospitalisation : /10

Qualité de vie perçue actuelle : /10

Efficacité subjective du patient sur l'équilibre glycémique :

Aucune

Mitigée

Efficace

Efficacité sur la satiété :

Oui

Non

Profession :

ANNEXE III: Données utilisées pour les calculs statistiques

GROUPE BYETTA0 :

Patient	62	61	60	59	58	57	56	55	54
Age (années)	59	45	62	65	66	58	71	76	60
Sexe	0	0	0	1	1	0	1	0	1
Ancienneté (années)	39	8	17	26	25	15	11	20	19
Nb complications	2	1	5	1	3	3	1	2	2
Neuropathie P.	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Insulinothérapie	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Type diabète	2	2	2	2	2	2	2	2	2
HbA1c à M0 (%)	6,6	13,7	7,9	10,1	9,8	9,6	8,4	10,4	9,4
HbA1c à M3 (%)	6,9	.	8,5	8,4	11,3	.	7	8,9	10,5
Δ d'HbA1c (%)	0,3	.	0,6	-1,7	1,5	.	-1,4	-1,5	1,1
Poids à M0 (kg)	128	116	95	86	100	92	90	88	74
Taille (cm)	178	166	175	158	159	183	156	162	168
Poids à M3 (kg)	135	112	98	84	102	91	.	.	76
Δ poids (kg)	7	-4	3	-2	2	-1	.	.	2
Δ poids (%poids M0)	0,05	-0,03	0,03	-0,02	0,02	-0,01	.	.	0,03
IMC à M0 (kg/m ²)	40,40	42,10	31,02	34,45	39,56	27,47	36,98	33,53	26,22
IMC à M3 (kg/m ²)	42,61	40,64	32	33,65	40,35	27,17	.	.	26,93
Δ d'IMC (kg/m ²)	2,21	-1,5	0,98	-0,8	0,79	-0,3	.	.	0,71
QDV subjective	1	1	.	1	.	1	.	.	2
QDV/10 avant	5	6	.	.	.	3	.	.	5
QDV/10 après	8	8	.	7	.	8	.	.	5
Δ QDV	4	2	.	.	.	5	.	.	0

Patient	68	67	66	65	64	63
Age (années)	73	70	63	68	73	68
Sexe	1	0	0	0	0	1
Ancienneté (années)	17	0	12	27	17	0
Nb complications	4	2	1	5	3	1
Neuropathie P.	1	0	0	0	1	1
Insulinothérapie	1	0	1	1	1	1
Type diabète	2	2	2	2	2	2
HbA1c à M0 (%)	8,6	11,9	12,1	9,3	8	16,6
HbA1c à M3 (%)	9,3	.	.	9,3	.	7,6
Δ d'HbA1c (%)	0,7			0		-9
Poids à M0 (kg)	105	94	75	80	87	70
Taille (cm)	166	170	170	173	172	171
Poids à M3 (kg)	99	99	77	80	.	70
Δ poids (kg)	-6	5	2	0	.	0
Δ poids (%poids M0)	-0,06	0,05	0,03	0	.	0
IMC à M0 (kg/m ²)	38,10	32,53	25,95	26,73	29,41	23,94
IMC à M3 (kg/m ²)	35,93	34,26	26,64	26,73	.	23,94
Δ d'IMC (kg/m ²)	-2,2	1,73	0,69	0	.	0
QDV subjective	1	2	2	.	.	1
QDV/10 avant	2	5
QDV/10 après	6	7
Δ QDV	4	2

Sexe : 0=homme
1=femme

Ancienneté du diabète : nombre d'années depuis le diagnostic

Nombre de complications : comptabilisées de 1 à 6 complications : néphropathie diabétique, rétinopathie diabétique, pathologie coronarienne (infarctus, angor), pathologies vasculaires périphériques (AVC, AIT, AOMI, absence de pouls périphériques), neuropathie périphérique (erreur au monofilament, paresthésie, diminution de la sensibilité vibratoire, diminution des réflexes, diminution de la force musculaire), neuropathie autonome (gastroparésie, dysfonction érectile, hypotension orthostatique).

Neuropathie P. : 0 = absence de Neuropathie Périphérique
1 = présence d'une Neuropathie Périphérique

Insulinothérapie : 0 = absence de traitement par insuline avant l'hospitalisation
1 = présence d'une insulinothérapie avant l'hospitalisation

Type de diabète : 1 : Diabète de nosologie indéterminée
2 : Diabète Type II
3 : Syndrome de Winter

Δ = variation entre M0 et M3

QDV subjective : déclaration du patient 1 = meilleur depuis l'hospitalisation
2 = identique
3 = moins bonne depuis l'hospitalisation

QDV/10 avant : QDV mesuré par le patient sur une échelle de 1 à 10 avant l'hospitalisation
QDV/10 après : QDV à M3 mesuré par le patient sur une échelle de 1 à 10

Patient	47	46	45	44	43	42	41	40	39
Age (années)	66	62	70	59	47	71	68	58	59
Sexe	1	0	1	0	0	1	1	0	1
Ancienneté (années)	3	18	11	7	5	36	24	5	8
Nb complications	0	2	4	1	1	1	2	0	2
Neuropathie P.	0	1	1	0	0	0	0	0	0
Insulinothérapie	1	1	1	0	0	1	1	0	1
Type diabète	2	2	2	2	2	2	2	3	2
HbA1c à M0 (%)	8	12,7	9	9	12	10,6	9	13	8,2
HbA1c à M3 (%)	11	11	9,4	.	13,8	9,7	10,7	8,1	9,6
Δ d'HbA1c (%)	3	-1,7	0,4	.	1,8	-0,9	1,7	-4,9	1,4
Poids à M0 (kg)	95	100	79	82	73	73	74	62	103
Taille (cm)	163	170	159	165	168	156	152	167	163
Poids à M3 (kg)	94	100	74	.	74	72	64	62	95
Δ poids (kg)	-1	0	-5	.	1	-1	-10	0	-8
Δ poids (%poids M0)	-0,01	0	-0,06	.	0,01	-0,01	-0,14	0	-0,08
IMC à M0 (kg/m ²)	35,76	34,60	31,25	30,12	25,86	30,00	32,03	22,23	38,77
IMC à M3 (kg/m ²)	35,38	34,6	29,27	.	26,22	29,59	27,7	22,23	35,76
Δ d'IMC (kg/m ²)	-0,4	0	-2	.	0,35	-0,4	-4,3	0	-3
QDV subjective	3	.	3
QDV/10 avant
QDV/10 après
Δ QDV

Patient	71	70	69
Age (années)	38	58	65
Sexe	0	1	1
Ancienneté (années)	0	8	17
Nb complications	0	0	2
Neuropathie P.	0	0	0
Insulinothérapie	0	1	0
Type diabète	3	2	2
HbA1c à M0 (%)	12,6	10,3	10,8
HbA1c à M3 (%)	5,4	9,4	.
Δ d'HbA1c (%)	-7,2	-0,9	.
Poids à M0 (kg)	91	75	102
Taille (cm)	180	150	167
Poids à M3 (kg)	.	.	.
Δ poids (kg)	.	.	.
Δ poids (%poids M0)	.	.	.
IMC à M0 (kg/m ²)	28,09	33,33	36,57
IMC à M3 (kg/m ²)	.	.	.
Δ d'IMC (kg/m ²)	.	.	.
QDV subjective	.	.	.
QDV/10 avant	.	.	.
QDV/10 après	.	.	.
Δ QDV	.	.	.

Données initiales des 3 patients perdus de vue :

Patient	53	52	51	50	49	48
Age (années)	68	45	55	53	47	35
Sexe	0	1	0	1	1	0
Ancienneté (années)	7	21	10	5	6	3
Nb complications	1	1	2	0	3	1
Neuropathie P.	0	0	1	0	0	0
Insulinothérapie	0	1	1	1	1	1
Type diabète	2	2	2	2	2	1
HbA1c à M0 (%)	8	9,8	9,3	13,2	8,8	15,9
HbA1c à M3 (%)	7,8	.	9,3	.	9,1	.
Δ d'HbA1c (%)	-0,2	.	0	.	0,3	.
Poids à M0 (kg)	91	64	160	65	115	105
Taille (cm)	173	147	196	161	155	173
Poids à M3 (kg)	.	.	163	.	110	95
Δ poids (kg)	.	.	3	.	-5	-10
Δ poids (%poids M0)	.	.	0,02	.	-0,04	-0,1
IMC à M0 (kg/m ²)	30,41	29,62	41,65	25,08	47,87	35,08
IMC à M3 (kg/m ²)	.	.	42,43	.	45,79	31,74
Δ d'IMC (kg/m ²)	.	.	0,78	.	-2,1	-3,3
QDV subjective	1
QDV/10 avant
QDV/10 après
Δ QDV

Patient	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Age (années)	74	58	59	53	57	66	72	66	66	66	59	43	51
Sexe	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1
Ancienneté (années)	5	8	20	8	10	20	30	10	12	5	10	5	20
Nb complications	3	0	4	3	1	4	0	1	3	2	0	0	1
Neuropathie P.	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
Insulinothérapie	1	0	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1
Type diabète	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
HbA1c à M0 (%)	9	8,4	6,4	9,8	7,2	8,9	10,4	8,6	10,2	10	7,1	9,2	9,1
HbA1c à M3 (%)	9,4	8,2	6,6	8,4	7,3	7,2	9,6	8,1	.	6,8	8,7	7,2	12,3
Δ d'HbA1c (%)	0,4	-0,2	0,2	-1,4	0,1	-1,7	-0,8	-0,5	.	-3,2	1,6	-2	3,2
Poids à M0 (kg)	110	119	112	120	80	112	83	76	102	102	78	78	82
Taille (cm)	175	159	176	181	157	158	159	156	159	176	164	165	161
Poids à M3 (kg)	106	107	104	111	71	106	75	65	98	86	74	76	82
Δ poids (kg)	-4	-12	-8	-9	-9	-6	-8	-11	-4	-16	-4	-2	0
Δ poids (%poids M0)	-0,04	-0,1	-0,07	-0,08	-0,11	-0,05	-0,1	-0,14	-0,04	-0,16	-0,05	-0,03	0
IMC à M0 (kg/m ²)	35,92	47,07	36,16	36,63	32,46	44,86	32,83	31,23	40,35	32,93	29,00	28,65	31,63
IMC à M3 (kg/m ²)	34,61	42,32	33,57	33,88	28,8	42,46	29,67	26,71	38,76	27,76	27,51	27,92	31,63
Δ d'IMC (kg/m ²)	-1,3	-4,7	-2,6	-2,7	-3,7	-2,4	-3,2	-4,5	-1,6	-5,2	-1,5	-0,7	0
QDV subjective	2	1	1	1	1	1	1	1	1	.	1	.	.
QDV/10 avant	.	1	6	4	4	6	.	.	2
QDV/10 après	7	7	8	8	7	8	.	.	9
Δ QDV	.	6	2	4	3	2	.	.	7

Patient	26	25	24	23	22	21	20	19	18	17	16	15	14
Age (années)	63	81	69	69	67	79	71	35	62	59	57	45	62
Sexe	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1
Ancienneté (années)	19	20	2	14	33	10	35	18	6	22	15	13	5
Nb complications	1	1	2	4	1	2	3	0	0	1	2	0	2
Neuropathie P.	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Insulinothérapie	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0
Type diabète	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
HbA1c à M0 (%)	8,5	6,9	12,5	9,3	8	10,9	9,8	8,1	7,9	9,8	9,5	8,2	11,8
HbA1c à M3 (%)	8,3	10	13,7	8,6	8,5	10,4	8,5	7,3	9,9	9,7	8,4	8,5	.
Δ d'HbA1c (%)	-0,2	3,1	1,2	-0,7	0,5	-0,5	-1,3	-0,8	2	-0,1	-1,1	0,3	.
Poids à M0 (kg)	106	82	118	75	102	88	72	75	129	94	106	111	80
Taille (cm)	167	152	170	171	162	150	163	165	160	160	181	168	162
Poids à M3 (kg)	98	77	118	71	94	79	72	73	124	91	105	109	78
Δ poids (kg)	-8	-5	0	-4	-8	-9	0	-2	-5	-3	-1	-2	-2
Δ poids (%poids M0)	-0,08	-0,06	0	-0,05	-0,08	-0,1	0	-0,03	-0,04	-0,03	-0,01	-0,02	-0,03
IMC à M0 (kg/m ²)	38,01	35,49	40,83	25,65	38,87	39,11	27,10	27,55	50,39	36,72	32,36	39,33	30,48
IMC à M3 (kg/m ²)	35,14	33,33	40,83	24,28	35,82	35,11	27,1	26,81	48,44	35,55	32,05	38,62	29,72
Δ d'IMC (kg/m ²)	-2,9	-2,2	0	-1,4	-3	-4	0	-0,7	-2	-1,2	-0,3	-0,7	-0,8
QDV subjective	1	2	2	1	1	2	2	1	.	.	1	1	1
QDV/10 avant	.	6	8	.	.	.	7	6	3
QDV/10 après	9	6	8	.	.	.	7	8	5
Δ QDV	.	0	0	.	.	.	0	2	2

Patient	38	37	36	35	34	33	32	31	30	29	28	27
Age (années)	54	49	63	54	56	49	59	73	40	59	57	60
Sexe	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
Ancienneté (années)	8	10	9	20	10	10	23	13	13	9	20	15
Nb complications	1	2	4	5	0	1	2	1	2	2	6	2
Neuropathie P.	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	1	0
Insulinothérapie	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
Type diabète	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
HbA1c à M0 (%)	8,8	9	11,6	10,5	9,5	9,5	8,8	8,6	9,3	8,3	11	9,7
HbA1c à M3 (%)	8,2	8,3	9,3	8,3	8,8	9,1	9,2	8,5	9,4	8,3	11,6	8,2
Δ d'HbA1c (%)	-0,6	-0,7	-2,3	-2,2	-0,7	-0,4	0,4	-0,1	0,1		0,6	-1,5
Poids à M0 (kg)	98	72	82	115	93	90	94	89	125	102	95	97
Taille (cm)	170	.	160	185	158	177	161	171	190	173	165	165
Poids à M3 (kg)	89	.	80	116	93	78	88	84	125	94	90	91
Δ poids (kg)	-9	.	-2	1	0	-12	-6	-5	0	-8	-5	-6
Δ poids (%poids M0)	-0,09	.	-0,02	0,01	0	-0,13	-0,06	-0,06	0	-0,08	-0,05	-0,06
IMC à M0 (kg/m ²)	33,91		32,03	33,60	37,25	28,73	36,26	30,44	34,63	34,08	34,89	35,63
IMC à M3 (kg/m ²)	30,8	.	31,25	33,89	37,25	24,9	33,95	28,73	34,63	31,41	33,06	33,43
Δ d'IMC (kg/m ²)	-3,1	.	-0,8	0,29	0	-3,8	-2,3	-1,7	0	-2,7	-1,8	-2,2
QDV subjective	1	.	2	.	2	1	1	2	1	1	1	.
QDV/10 avant	8	.	3	.	.	.	6	.
QDV/10 après	8	7	8	.	.	8	7	.
Δ QDV	0	.	5	.	.	.	1	.

ANNEXE IV: Stratégies thérapeutiques avant et après l'hospitalisation

GRUPE BYETTA0

Patient	Stratégie avant l'hospitalisation	Stratégie après l'hospitalisation
54	ACARBOSE+INSULINE	IDPPIV+INSULINE
55	INSULINE	MET+INSULINE
56	MET+ACARBOSE+INSULINE	MET+IDPPIV+INSULINE
57	MET+INSULINE	MET+SULF+INSULINE
58	MET+INSULINE	MET+SULF+IDPPIV+INSULINE
59	MET+GLITAZONE+INSULINE	MET+IDPPIV+INSULINE
60	MET+INSULINE	MET+IDPPIV+INSULINE
61	MET+SULF+INSULINE	MET+SULF+IDPPIV+INSULINE
62	MET+INSULINE	MET+IDPPIV+INSULINE
63	0	MET+IDPPIV
64	MET+SULF+ACARBOSE+INSULINE	MET+SULF+INSULINE
65	INSULINE	IDPPIV+INSULINE
66	MET+INSULINE	MET+SULF+INSULINE
67	0	MET+SULF+INSULINE
68	INSULINE	IDPPIV+INSULINE

MET = metformine

SULF = sulfamides ou apparentés (glinides)

IDPPIV = Inhibiteur de la DPPIV (sitagliptine)

0 = aucun traitement

GRUPE BYETTA½ :

Patient	Stratégie avant le Byetta®	Traitements associés au Byetta®
39	MET+SULF+INSULINE	MET
40	0	SULF
41	INSULINE	SULF+INSULINE
42	SULF+INSULINE	SULF
43	MET+SULF	MET+SULF
44	MET+SULF+GLITAZONE	MET+SULF
45	MET+SULF+INSULINE	MET+SULF
46	MET+INSULINE	MET+SULF+INSULINE
47	INSULINE	INSULINE
48	INSULINE	MET+GLITAZONE+INSULINE
49	MET+INSULINE	MET+SULF
50	MET+INSULINE	MET+SULF
51	MET+INSULINE	MET+SULF
52	MET+SULF+INSULINE	MET+SULF
53	SULF	SULF

Les 3 patients perdus de vu :

Patient	Stratégie avant le Byetta®	Traitements associés au Byetta®
69	MET+GLITAZONE	MET
70	MET+SULF+INSULINE	MET+SULF+INSULINE
71	0	MET

GROUPE BYETTA1 :

Patients	Stratégie avant le Byetta®	Traitements associés au Byetta®
1	MET+INSULINE	MET+SULF
2	MET+SULF	MET+SULF
3	MET+SULF+INSULINE	MET
4	MET+SULF	MET
5	IDPPIV+INSULINE	MET+SULF+INSULINE
6	MET+ACARBOSE+INSULINE	MET+SULF
7	MET+INSULINE	MET+INSULINE
8	MET+SULF+GLITAZONE+INSULINE	MET+SULF
9	MET+SULF+INSULINE	MET+SULF
10	MET+SULF	MET+SULF
11	INSULINE	0
12	MET+SULF+GLITAZONE	MET+SULF
13	MET+INSULINE	MET+SULF
14	SULF	MET+SULF
15	MET+SULF+GLITAZONE+ACARBOSE	MET
16	MET+SULF+GLITAZONE+INSULINE	MET+GLITAZONE
17	MET+INSULINE	MET+INSULINE
18	MET+SULF+INSULINE	MET+SULF
19	MET+SULF+GLITAZONE+INSULINE	MET+SULF
20	SULF	MET
21	INSULINE	MET+INSULINE
22	MET+INSULINE	MET+INSULINE
23	MET+INSULINE	MET+SULF
24	MET+SULF+GLITAZONE	MET+SULF
25	MET+SULF+IDPPIV+INSULINE	MET
26	MET+ACARBOSE+INSULINE	MET+INSULINE
27	MET+SULF+GLITAZONE+INSULINE	MET+SULF+GLITAZONE
28	MET+INSULINE	MET+SULF+INSULINE
29	MET+GLITAZONE+INSULINE	MET+GLITAZONE
30	MET+SULF+GLITAZONE+INSULINE	MET+GLITAZONE
31	MET+SULF+INSULINE	MET+SULF
32	MET+SULF+INSULINE	MET+SULF+INSULINE
33	MET+SULF+INSULINE	MET
34	MET+SULF+INSULINE	MET+SULF
35	MET+INSULINE	MET+INSULINE
36	MET+SULF+INSULINE	MET+SULF
37	MET+INSULINE	MET
38	MET+INSULINE	MET+SULF

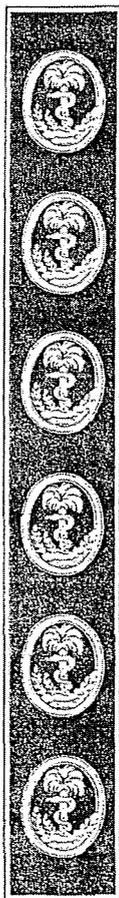
ANNEXE V : Cout moyen calculé des traitements antidiabétiques en janvier 2009

Princeps	Prix d'un comprimé en euros
GLUCOPHAGE 500mg	0,08
GLUCOPHAGE 850mg	0,134
GLUCOPHAGE 1000mg	0,147
STAGID 700mg	0,128
AMAREL 1mg	0,166
AMAREL 2mg	0,266
AMAREL 3mg	0,342
AMAREL 4mg	0,389
DIAMICRON 80mg	0,215
DIAMICRON 30mg LM	0,256
AVANDAMET 1mg/500mg	0,299
AVANDAMET 2mg/500mg	0,409
AVANDAMET 2mg/1000mg	0,568
AVANDAMET 4mg/1000mg	0,788
AVANDIA 2mg	0,479
AVANDIA 4mg	0,958
AVANDIA 8mg	1,412
ACTOS 15mg	1,075
ACTOS 30mg	1,513
DAONIL 5mg	0,093
GLUCOR 100mg	0,239
JANUVIA 100mg	1,785
COMPETACT 15mg/850mg	0,821
Injectables en SC	Prix d'une unité en euros
BYETTA 5µg stylo	1,834
BYETTA 10µg stylo	1,834
LANTUS stylo	0,045
LEVEMIR stylo	0,045
NOVORAPID flacon	0,022
NOVORAPID stylo	0,029
APIDRA flacon	0,029
APIDRA stylo	0,022
HUMALOG flacon	0,022
HUMALOG stylo	0,029
NOVOMIX 30 stylo	0,029
NOVOMIX 50 stylo	0,029
NOVOMIX 70 stylo	0,028
INSULATARD stylo	0,029
UMULINE NPH stylo	0,027
Aiguilles	0,156

Cout moyen journalier d'une pompe à insuline en euros	17,500
Cout moyen d'un passage infirmier pour injection SC de jour en euros	6,314
Cout moyen d'un passage infirmier pour injection SC de nuit (entre 20h et 8h) en euros	14,350



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.

EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DU BYETTA® DANS UNE ETUDE DE PHASE IV

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Soutenue le 12 Juin 2009 à la faculté de Pharmacie de Grenoble

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : M. Patrice FAURE, professeur en Biochimie à l'UFR de pharmacie de Grenoble

Membres :

M. Pierre-Yves BENHAMOU

Professeur en endocrinologie et maladies métaboliques, PH au CHU de Grenoble, Directeur de thèse.

Mme Diane GODIN-RIBUOT

Professeur en physiologie-pharmacologie à l'UFR de pharmacie de Grenoble.

Mme Magalie BAUDRANT

Docteur en pharmacie au CHU de Grenoble.

Melle Mathilde DUBUET

Docteur en pharmacie, titulaire d'une officine à Saint Ismier.

RESUME

De nos jours, avec la transformation des modes de vie, le diabète de type II est devenu une véritable épidémie en France et presque partout dans le monde.

Récemment (Avril 2008) une nouvelle classe d'antidiabétiques a vu le jour : les « incréto-mimétiques » dont le premier représentant est l'exénatide commercialisé sous le nom de Byetta®. Une étude réalisée au sein du service de diabétologie du CHU de Grenoble permet de faire un constat sur l'efficacité et la tolérance à 3 mois de l'introduction de ce nouveau traitement chez une population de diabétiques de type II en échec thérapeutique.

Les résultats obtenus montrent que l'exénatide paraît d'une efficacité comparable à la mise en place d'autres stratégies contenant des traitements préexistants. Les efficacités sur le contrôle glycémique ainsi que sur la qualité de vie semblent similaires. En revanche, particularité très prometteuse du Byetta®, il permet une perte de poids spectaculaire jamais observée jusqu'alors avec les autres classes de traitements.

Il est important de ne pas négliger tout de même la survenue d'effets indésirables gastro-intestinaux lors de son introduction ainsi que le risque de développement d'une pancréatite aiguë.

La mise sur le marché d'une forme retard des incréto-mimétiques est attendue avec impatience.

JOUFFREY Anne-Laure
17 rue de la magnanerie
38000 Grenoble
anelure@wanadoo.fr